



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

VITAMINA D Y CANCER DE MAMA

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

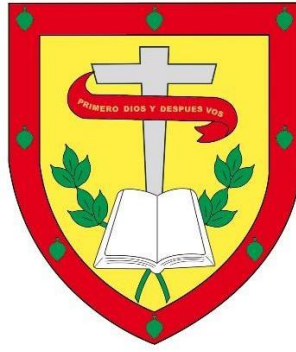
AUTOR: MARIA EDUARDA LOPEZ VALLEJO

DIRECTOR: ANDREA CATALINA OCHOA BRAVO

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

VITAMINA D Y CANCER DE MAMA

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MARIA EDUARDA LOPEZ VALLEJO

DIRECTOR: ANDREA CATALINA OCHOA BRAVO

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Maria Eduarda López Vallejo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1316160504**. Declaro ser el autor de la obra: “**Vitamina D y Cáncer de Mama**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 05 de septiembre de 2025



F:

Maria Eduarda López Vallejo
C.I. 1316160504

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Vitamina D y Cáncer de Mama**" realizado por **Maria Eduarda López Vallejo** con documento de identidad No. **13136160504**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 05 de septiembre de 2025

F:

Dra. Andrea Catalina Ochoa Bravo
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A mi madre, a mi abuela, y a la persona a la cual le debo mi ambición por seguir esta carrera mi Tía Susana, en paz descanses.

AGRADECIMIENTO

No podría haber llegado hasta este momento, sin la buena voluntad de muchas personas que a lo largo de esta carrera tan exigente me extendieron su mano, brindaron su apoyo y lo más importante creyeron en mí, aun en momentos es los que ni yo lo hacía. Quiero agradecerles infinitamente a todos y cada uno, sin importar la medida, por haberme apoyado antes y durante, en este camino tan complicado, pero tan hermoso como lo es la medicina. Comparto este logro con todos ustedes. Gracias infinitas.

RESUMEN

Introducción: La relación entre la vitamina D y el cáncer de mama han sido objeto de creciente interés en la investigación médica, ya que numerosos estudios sugieren la presencia de una asociación entre los niveles adecuados de la vitamina D y la reducción exponencial de desarrollar neoplasia de la glándula mamaria. La vitamina D procedente del sol, conocida principalmente por su papel en la salud ósea, ha emergido como un factor potencialmente crucial en la prevención y la progresión de diversos tipos de distintas clases de neoplasias, esto incluye el cáncer de mama. Motivo por el cual esta revisión bibliográfica busca exponer la relación entre la patología del cáncer de mama y la vitamina D.

Objetivos: Realizar una revisión bibliográfica de tipo narrativa acerca de la relación entre la vitamina D y el cáncer de mama.

Metodología: Mediante una revisión bibliográfica y se ha realizado una búsqueda científica en las bases de datos como “Pubmed”, “Scopus”, “Scielo” y “Web of Science”, con un rango de tiempo de 10 años hasta la fecha actual, basados en estudios sobre Vitamina D y Cáncer.

Conclusiones: La carencia de la vitamina D, juega un rol importante en cuanto que es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la neoplasia de mama. Mantener niveles adecuados de vitamina D ayuda a combatir el crecimiento y la propagación de este carcinoma.

Palabras clave: Calciferol, Cáncer de mama, Deficiencia, Prevalencia, Vitamina D.

ABSTRACT

Introduction: The relationship between vitamin D and breast cancer has been a subject of growing interest in medical research, as numerous studies suggest an association between adequate vitamin D levels and a significant reduction in the risk of developing neoplasms of the mammary gland. Sun-derived vitamin D, primarily known for its role in bone health, has emerged as a potentially crucial factor in the prevention and progression of various types of neoplasms, including breast cancer. Clinical and experimental studies support its role in tumor inhibition, improved prognosis, and lower incidence in populations with adequate sun exposure. Consequently, this literature review aims to highlight the relationship between breast cancer pathology and vitamin D.

Objective: To conduct a narrative literature review on the relationship between vitamin D and breast cancer.

Methodology: A scientific literature search was conducted using databases such as PubMed, Scopus, SciELO, and Web of Science, covering 10 years up to the present, and focusing on studies related to vitamin D and cancer.

Conclusion: Vitamin D deficiency plays a significant role as a major risk factor for the development of breast neoplasia. Maintaining adequate vitamin D levels helps combat the growth and spread of this carcinoma.

Keywords: Calciferol, Breast Cancer, Deficiency, Prevalence, Vitamin D.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ÍNDICE	9
INTRODUCCIÓN	10
OBJETIVOS	12
METODOLOGÍA	13
DESARROLLO DEL TRABAJO	15
Definición	15
Formas para obtener Vitamina D.....	15
Metabolismo de Vitamina D.....	15
Funciones de la Vitamina D.....	17
Relación entre Cáncer y Vitamina D	17
1.1.1 Efectos Anti proliferativos de la vitamina D.....	18
1.1.2 Efectos pro-apoptóticos de la vitamina D.....	18
1.1.3 Inhibición de angiogénesis de la vitamina D.....	18
1.1.4 Inhibición de metástasis de la vitamina D	19
Cáncer de mama.....	19
Deficiencia de Vitamina D.....	24
Vitamina D en Cáncer de mama	26
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXOS	37

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se ha descrito y enfatizado la importancia de la vitamina D, y su correlación como factores predisponentes en desarrollar diferentes tipos de neoplasias, en esta revisión recalcamos el cáncer de mama (CM)(1). En la búsqueda de la literatura ponen de manifiesto, que la cuantificación de la vitamina D, desempeña un papel crucial en la modulación del riesgo de CM (2). Debido a que la hipovitaminosis D y el cáncer de mama, en la actualidad representan un desafío en el ámbito de la salud pública, el estudio de estas dos patologías y su correlación, tienen relevancia para los facultativos y su oportuno diagnóstico y sus tratamientos (3).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), indica que 2.3 millones de mujeres a nivel global fueron diagnosticadas con CM en el año 2020 y fallecieron 685.000 por esta neoplasia (4). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 2020 registro más de 210.000 nuevos diagnósticos de CM solo en Latinoamérica y el Caribe (5). En Norte América, en los EEUU, 1 de cada 8 mujeres serian diagnosticadas con CM en el trayecto de su vida, en mayor porcentaje entre los 55 y 64 años de edad (6). Dentro del Ecuador, la incidencia de CM ha incrementado en los últimos 10 años y tiene una tasa de aproximada de 31,8 casos por cada por cada 100.000 personas, ocasionando el deceso de 9,1 de cada 100.000 habitantes (7).

Con respecto a la Vitamina D, varios estudios han informado que los niveles séricos por debajo de 25 ng/ml (Hipovitaminosis D), se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama, lo cual ha sido informado en una cantidad elevada de regiones que mantienen una alta prevalencia de CM, principalmente en países de latitudes altas. Además, se estima

que mil millones de personas en todo el mundo tienen deficiencia de esta vitamina, enfatizando nuevamente esta hipovitaminosis como un problema de salud pública (8,9).

El propósito de esta revisión es determinar la relación que existe entre la vitamina D y el cáncer de mama, haciendo énfasis en el funcionamiento de la vitamina D en el organismo, como protector anticancerígeno y sus implicaciones para la prevención de dicha patología, teniendo en cuenta el tratamiento específico para este tipo de neoplasia y en última instancia, modificar de manera positiva la calidad de vida de las personas afectadas por esta enfermedad (10).

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir la relación entre la vitamina D y el cáncer de mama.

Objetivos Específicos

- Revisar la prevalencia de déficit de vitamina D en cáncer de mama.
- Detallar los factores de riesgo a déficit de vitamina D en pacientes con cáncer de mama.
- Explicar el tratamiento farmacológico y no farmacológico en la deficiencia de vitamina D en cáncer de mama.

METODOLOGÍA

Diseño del Estudio

La presente revisión bibliográfica se realizó mediante la búsqueda y revisión de documentos bibliográficos, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y guías clínicas de sociedades científicas dentro del área de salud, acerca del cáncer de mama y la deficiencia de vitamina D.

Estrategia de Búsqueda

Como primer paso se llevó a cabo una búsqueda de artículos basados en estudios sobre Vitamina D y Cáncer de mama; cabe mencionar que la información fue recopilada de bases científicas confiables como: PubMed, Scopus, Scielo y WebofScience, mediante palabras claves basadas en descriptores de ciencias de la Salud, (DeCS/MESH), logrando a un estudio selectivo tomando en cuenta 3 idiomas específicos, español, inglés y portugués. Así también se incorporó operadores booleanos de búsqueda para realizar un mejor filtrado de la información, se emplearon “AND” y “OR” para la elección y selección de 45 artículos previamente comprobada su validez científica.

Periodo de Búsqueda

En esta revisión bibliográfica se filtraron artículos mediante un rango dentro de los últimos 10 años hasta la fecha actual (2013-2024), basados en estudios sobre Vitamina D su carencia y Cáncer de mama.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión:

- Documentos científicos y ensayos clínicos aportados por las diferentes sociedades y asociaciones profesionales con nuevas actualizaciones sobre vitamina de y cáncer de mama.
- Artículos científicos con originalidad comprobable más argumento específico sobre la investigación.
- Artículos científicos considerando los idiomas.
- Artículos científicos dentro de los años 2013 – 2024.
- Artículos científicos que mantenga un rango de Q1 y Q4 en Scimago Journal & Country Rank.

Criterios de Exclusión:

- Artículos científicos duplicados en las bases de datos a considerar dentro de la búsqueda.
- Artículos científicos que no cumplen con los objetivos planteados dentro de esta revisión bibliográfica.

Palabras clave: Calciferol, Cáncer de mama, Deficiencia, Prevalencia, Vitamina D.

DESARROLLO DEL TRABAJO

Definición

La Vitamina D o Calciferol, es considerada como una hormona esteroidea, definida comúnmente como la “vitamina del sol” o “vitamina solar” (11). Esta vitamina liposoluble está encargada principalmente del control de la homeostasis del calcio y fósforo en el organismo humano (12). La insuficiencia de esta vitamina puede desencadenar ciertos trastornos óseos en pacientes pediátricos como raquitismo y en la población adulta osteomalacia (12).

Además, se ha evidenciado que esta vitamina desempeña un papel central en distintos procesos biológicos, incluidos los relacionados con la proliferación celular y el sistema inmunológico (13). De igual manera, numerosos análisis han expuesto que la hipovitaminosis D, o niveles séricos por debajo de 25 ng/ml, está relacionada con una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama (8,13).

Formas para obtener Vitamina D

El Calciferol puede ingerirse a través de fuentes dietéticas, incluidos alimentos de origen tanto vegetal como animal (14). Algunas fuentes dietéticas de esta vitamina son: sardinas, arenque, atún, salmón, aceite de hígado de bacalao, vitelio de huevo, queso, champiñones, hígado o vísceras (14). De igual manera, se puede sintetizar endógenamente por medio de la piel en respuesta a la radiación ultravioleta B (UVB), la cual es la ruta principal para la obtención de esta vitamina hasta en un 90% de los casos (15).

Metabolismo de Vitamina D

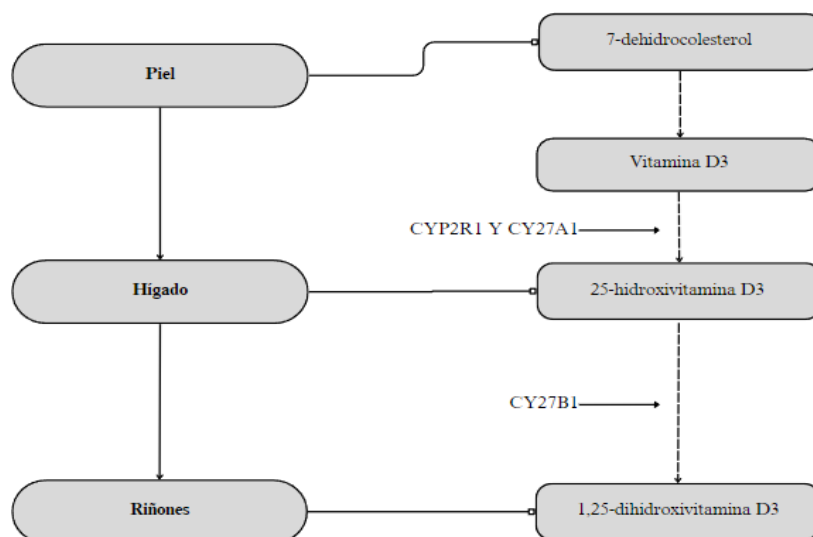
La presentación de esta vitamina se produce principalmente en 2 formas: D2 (ergosterol) y D3 (colecalfiferol). Las plantas, los hongos y levaduras producen vitamina D2 a partir

del ergosterol por irradiación solar (16). A diferencia de la piel humana que produce vitamina D3 a partir del 7-dehidrocolesterol (7-DHC) cuando se expone a la radiación solar UVB (longitud de onda, 280-315nm) (16,17). Los fotones UV sufren una fotólisis que convierte el 7-DHC en una forma previa de vitamina D3 y luego por isomerizaciones térmicas en D3 (17,18).

La vitamina D3 se transporta al hígado y mediante CYP2R1 y CYP27A1, las cuales son enzimas microsomales y mitocondriales, respectivamente, la convierte en 25-hidroxivitamina D3 [25(OH)D3] (calcidiol), que es la principal forma circulante de vitamina D3 (19).

Posteriormente, la 25(OH)D3 pasa a la vía renal donde interviene la CYP27B1 y se convierte en la forma activa del compuesto vitamínico D, 1,25-dihidroxivitamina D3 o calcitriol (20). La inactivación del calcitriol está mediada por la 24-hidroxilasa promovida por CYP24A1 (17). Esta enzima se encuentra en la mayoría de las células y es inducida por concentraciones elevadas de calcitriol en plasma, lo que refleja una protección por retroalimentación negativa contra la hipercalcemia (21).

Figura 1. Metabolismo de la vitamina D



Fuente: Elaboración propia del autor en base a la referencia (16-21).

Autor: María Eduarda López

Funciones de la Vitamina D

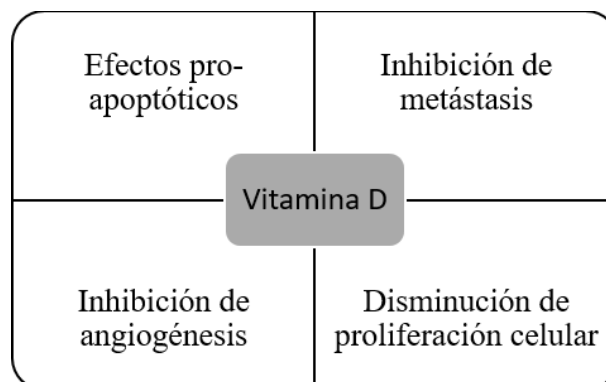
El calcitriol desempeña diferentes funciones en el organismo, entre ellas, la principal es mantener los niveles normales de calcio y el desarrollo óseo mediante la regulación del metabolismo fosfocálcico (22).

Así mismo, se ha comprobado su acción en campos extra esqueléticos como en la modulación de la respuesta inmune, la diferenciación y la proliferación celular en una variedad de linajes celulares, además se han descubierto una variedad amplia de receptores de vitamina D en numerosos y distintos tejidos (23).

Relación entre Cáncer y Vitamina D

En los últimos años, se han hecho varias evaluaciones exhaustivas acerca del rol que desarrolla la deficiencia de vitamina D dentro del campo del cáncer, específicamente en el cáncer de mama (24). Los resultados encontrados exponen a la 1,25(HO)D3 como protector anticancerígeno, produciendo efectos beneficiosos tales como: efectos pro-apoptóticos, antiproliferativo, la inhibición de angiogénesis y metástasis (24, 25).

Figura 2. Efectos de la vitamina D como protector anticancerígeno



Fuente: Elaboración propia del autor en base a la referencia (24,25).

Autor: María Eduarda López

1.1.1 Efectos Anti proliferativos de la vitamina D

Los efectos antiproliferativos de 1,25-(OH)₂D₃ actúa sobre las células tumorales a través de mecanismos directos e indirectos (22, 26). Dentro de los mecanismos directos se expresa que la 1,25-(OH)₂D₃ procede a detener el ciclo de crecimiento y división celular en la fase G₂/M de células cancerígenas mamarias mediante la regulación negativa de la actividad de CDK2 (quinasas dependientes de ciclina 2) (26). Además de inducir genes antiproliferativos como CEBPA (proteína α de unión potenciadora de CCAAT) e IGFBP3 (proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3) (25, 26).

Del mismo modo los mecanismos indirectos específicamente en el CM, gracias a la vitamina D, en su presentación 1,25-(OH)₂D₃, existe una baja proliferación celular por la inhibición de la síntesis de estrógeno y la inhibición del factor de transcripción pituitario (Pit)-1, este último posee una presentación elevada en este tipo de cáncer (22, 26).

1.1.2 Efectos pro-apoptóticos de la vitamina D

Por si sola e independiente, la vitamina D no genera apoptosis, más bien cumple un papel promotor de la misma, mediante niveles reducidos de Bcl-2, una redistribución positiva de Bax (proteína proapoptósica), fomenta la descarga de citocromo C por parte del orgánulo mitocondrial y la activación de caspasas 3 y 9, que promueven la apoptosis por múltiples señales de ADN (26, 27).

1.1.3 Inhibición de angiogénesis de la vitamina D

La vitamina D posee una capacidad para inhibir dos promotores principales de la angiogénesis (26). En primer lugar, va a abolir la actividad y expresión del indicador inducible por hipoxia (HIF) -1 α . La segunda función promotora, es inhibir el factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF) (25, 26). De igual manera, la vitamina D promueve a la trombopondina-1, la cual posee una actividad antiangiogénica (26).

1.1.4 Inhibición de metástasis de la vitamina D

En comparación con las etapas tempranas, los niveles bajos de 25(OH)D pueden estar más relacionados con el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (28). Los hallazgos generalmente respaldan la hipótesis de que la suplementación con 25(OH)D es útil para prevenir el cáncer de mama (28). La forma 1,25-(OH)₂D₃ de vitamina D disminuye la migración e invasión de células de carcinoma de mama, riñón y próstata al controlar negativamente la expresión y/o actividad de N-cadherina, los componentes de la célula extracelular tenascina C (26). Así mismo, regula positivamente los inhibidores de la proteasa (26).

Cáncer de mama

El cáncer de mama (CM) constituye el tumor maligno más frecuente en la población femenina a nivel mundial, presenta una incidencia particularmente elevada en el grupo etáreo de 50 a 70 años, alcanzando su pico diagnóstico en torno a los 60 años (5, 29). La carga de enfermedad asociada al cáncer de mama es desproporcionadamente alta en los países en desarrollo, donde se observa una mayor mortalidad prematura por esta patología, afectando predominantemente a mujeres menores de 70 años (5, 30).

El cáncer de mama es una enfermedad compleja que se desarrolla a partir de una serie de alteraciones biológicas y genéticas que afectan las células de la glándula mamaria. A continuación, en la tabla 1 se describen los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo del cáncer de mama, desde los eventos iniciales en las células epiteliales hasta la progresión de la enfermedad y su capacidad de metastatizar (44, 48).

Tabla 1. Fisiopatología del cáncer de mama.

Etapa	Mecanismo fisiopatológico	Descripción
1.Inicio del Cáncer de Mama	Alteraciones Genéticas y Mutaciones	Las mutaciones en genes como BRCA1 y BRCA2 afectan la reparación del ADN, contribuyendo a la transformación maligna.
	Eventos Iniciales	El carcinoma ductal in situ (CDIS) o carcinoma lobulillar in situ (CLIS) son las primeras manifestaciones en el tejido mamario.
2.Progresión Tumoral	Invasión Local	Las células cancerosas invaden tejidos adyacentes mediante la degradación de la matriz extracelular y alteración de la adhesión celular.
	Angiogénesis	El crecimiento tumoral induce la formación de nuevos vasos sanguíneos a través de factores como el VEGF.
3. Metástasis	Diseminación a Ganglios Linfáticos	Las células tumorales se propagan a través de los vasos linfáticos hacia los ganglios linfáticos axilares.
	Metástasis a Órganos Distantes	Las células cancerosas pueden llegar a órganos distantes a través del sistema sanguíneo, con frecuencia a huesos, hígado, y pulmones.
4.Microambiente Tumoral	Inflamación crónica	El microambiente tumoral incluye una respuesta inflamatoria crónica que facilita la proliferación y la invasión tumoral
	Interacciones Celulares	El estroma tumoral y las células del sistema inmunológico interactúan con las células tumorales, promoviendo el crecimiento tumoral.

Fuente: Elaboración propia del autor en base a la referencia (44, 48).

Autor: María Eduarda López

El cáncer de mama se clasifica en varias fases, que reflejan el grado de avance de la enfermedad y ayudan a guiar el tratamiento y las decisiones clínicas. Estas fases se determinan basándose en la extensión del tumor, la invasión a los tejidos circundantes, y la posible diseminación a los ganglios linfáticos y otros órganos. A continuación, en la tabla 2 se detallan las fases del cáncer de mama, junto con una explicación técnica de cada una (44, 45).

Tabla 2. Fases del cáncer de mama.

Fase	Subetapa	Descripción
0	-	El cáncer está limitado a los ductos (CDIS) o lóbulos (CLIS), sin invasión al tejido circundante.
I	IA	Tumor pequeño, sin diseminación a los ganglios linfáticos axilares.
	IB	Células cancerosas detectadas en ganglios linfáticos, sin tumor detectable o con un tumor muy pequeño.
II	IIA	Tumor puede ser mayor de 2 cm y puede haber afectación de 1-3 ganglios linfáticos axilares.
	IIB	Tumor mide más de 2 cm pero ≤ 5 cm, o tumor de hasta 5 cm con 1-3 ganglios linfáticos afectados.
III	IIIA	Cáncer que puede ser grande o se ha diseminado a 4-9 ganglios linfáticos axilares o ganglios cerca del esternón.
	IIIB	Cáncer invade tejidos cercanos como la pared torácica o la piel de la mama.
	IIIC	Afectación extensa de ganglios linfáticos cerca del esternón, debajo del esternón, o cerca de la clavícula.
IV	-	El cáncer se ha diseminado a otros órganos como huesos, hígado, pulmones o cerebro.

Fuente: Elaboración propia del autor en base a la referencia (44, 45).

Autor: María Eduarda López

En la tabla 3 se evidencia como el cáncer de mama se clasifica de diversas maneras según distintos criterios, como el estadio clínico, el tipo histológico, las características moleculares, y los factores de pronóstico (49, 51).

Tabla 3. Clasificación del cáncer de mama

1. Clasificación por Estadio Clínico (Sistema TNM de la AJCC)		
Categoría	Descripción	Criterio
T (Tumor)	Tamaño y extensión del tumor primario.	T0: Sin evidencia de tumor primario. T1: Tumor \leq 2 cm. T2: Tumor $>$ 2 cm pero \leq 5 cm. T3: Tumor $>$ 5 cm. T4: Tumor invade tejidos adyacentes.
N (Nódulos Linfáticos)	Afectación de los ganglios linfáticos regionales.	N0: No afectación de ganglios linfáticos. N1: Afectación de 1-3 ganglios axilares. N2: Afectación de 4-9 ganglios axilares o ganglios supraclaviculares. N3: Afectación de \geq 10 ganglios axilares o ganglios supraclaviculares/infraescapulares.
M (Metástasis)	Presencia de metástasis a distancia.	M0: Sin metástasis a distancia.
		M1: Metastasis a distancia presentes.

2. Clasificación Histológica (Sistema de la OMS)	
Carcinoma Ductal In Situ (CDIS)	Tumor que se encuentra limitado a los ductos mamarios sin invadir el tejido circundante.
Carcinoma Lobulillar In Situ (CLIS)	Tumor confinado a los lobulillos mamarios, a menudo considerado un marcador de riesgo aumentado para desarrollar cáncer invasivo.
Carcinoma Invasivo	Cáncer que ha invadido el tejido mamario circundante.
Otros Tipos	Incluye carcinomas menos comunes como el carcinoma medular, el carcinoma papilar, y el carcinoma mucinoso.
3. Clasificación Molecular	
<i>Subtipo molecular</i>	<i>Característica</i>
Luminal A	ER positivo, PR positivo, HER2 negativo, índice Ki-67 bajo.
Luminal B	ER positivo, PR variable, HER2 positivo o negativo, índice Ki-67 alto.
HER2 Positivo	HER2 positivo, ER y PR variables.
Triple Negativo	ER negativo, PR negativo, HER2 negativo.

Fuente: Elaboración propia del autor en base a la referencia (49, 51).

Autor: María Eduarda López

La clasificación por receptores hormonales se basa en: 1) ER+ o receptor de estrógeno positivo; 2) PR + o receptor de progesterona positivo; 3) ER-PR- Tumores sin receptores de estrógeno ni progesterona. Cabe mencionar que la Guía Nacional Comprehensive Cancer Network (NCCN) proporciona recomendaciones actualizadas para la clasificación de cáncer de mama basada en receptores hormonales y el manejo terapéutico (52).

Es crucial destacar que el Receptor Epidérmico de Crecimiento Humano 2 (HER2) se manifiesta como HER2+ en alrededor del 20% de los casos (30). Esta proteína impulsa el crecimiento acelerado de las células cancerosas en la glándula mamaria (31). La

sobreexpresión de HER2 no solo está vinculada a una evolución clínica más agresiva y negativa, sino que también es un indicador de la eficacia de los tratamientos dirigidos contra HER2 (30-31).

Durante los últimos años, han surgido diversas terapias en la era del cáncer de mama, entre las innovaciones más destacadas se encuentran los anticuerpos monoclonales bispecíficos, como el DuoBody-HER2 y el Zenocutuzumab, que están diseñados para dirigirse simultáneamente a HER2 y otros objetivos terapéuticos, mejorando la eficacia y superando mecanismos de resistencia (31).

Otra terapia prometedora es el trastuzumab deruxtecan (T-DXd), un conjugado de anticuerpo y fármaco que combina trastuzumab con un agente citotóxico potente, el deruxtecan, proporcionando una doble acción de bloqueo del HER2 y destrucción de células tumorales. Además, Tucatinib, un nuevo inhibidor de tirosina quinasa, ha mostrado resultados prometedores en combinación con trastuzumab y capecitabina para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo metastásico. Estas nuevas estrategias no solo abordan las limitaciones de las terapias anteriores, sino que también ofrecen nuevas esperanzas para mejorar los resultados clínicos en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, especialmente en aquellos que han desarrollado resistencia a los tratamientos convencionales (31).

Deficiencia de Vitamina D

Se ha documentado una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en diversas poblaciones a nivel global, influenciada por una combinación de factores como la obesidad, etnicidad, grado de exposición solar, envejecimiento, latitud y dieta (25,33). Este déficit de vitamina D se ha asociado con el riesgo de desarrollar múltiples

enfermedades crónicas, así como con el riesgo y grado de mortalidad de varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de colon, mama y próstata (32).

En particular, en regiones de alta latitud como el norte de Europa y el sur de Australia, donde la exposición solar es limitada durante los meses de invierno, y en poblaciones de piel oscura que tienen menor síntesis de vitamina D a partir de la luz solar, se observa una mayor prevalencia de hipovitaminosis D. Por otro lado, entre las mujeres afectadas por cáncer de mama, los niveles de vitamina D muestran variaciones significativas que pueden estar relacionadas con el tipo y progresión de la neoplasia (35).

El déficit de vitamina D es un problema multifacético influenciado por varios factores de riesgo, incluyendo una exposición solar insuficiente, una dieta deficiente en vitamina D, y condiciones que limitan la absorción o metabolismo de esta vitamina (38). En particular, se ha documentado que la deficiencia de vitamina D está presente en aproximadamente el 56% de los pacientes con cáncer de mama, y una alta prevalencia de este déficit ha sido reportada en estudios realizados en Chile, especialmente en mujeres antes de iniciar terapia endocrina (37).

El 70,5% de las pacientes chilenas con cáncer de mama presenta una concentración sérica de vitamina D inferior a 20 ng/ml, y la deficiencia de vitamina D afecta al 22,5% de estas pacientes (37,38). Asimismo, en Arabia Saudita, se ha reportado que el 71% de los pacientes con cáncer de mama también presenta deficiencia de vitamina D (38). Adicionalmente, se ha identificado una asociación entre factores de riesgo modificables del cáncer de mama, tales como niveles de vitamina D, consumo de alcohol y tabaco, sedentarismo y obesidad (36-38).

Rolando C et al en su artículo publicado en el 2019, destacan la relación entre la deficiencia de vitamina D y una amplia gama de enfermedades, que abarca trastornos autoinmunes, metabólicos, respiratorios, psiquiátricos, cardiovasculares y neoplásicos, con un énfasis particular en el cáncer de colon, próstata y mama. Mencionan que, a pesar de la evidencia que sugiere un posible efecto preventivo de la vitamina D contra el cáncer de mama, actualmente no existen directrices oficiales que recomienden su uso para esta finalidad. Este hecho sugiere la necesidad de una reevaluación de las políticas de salud pública para considerar la vitamina D como una medida preventiva en el cáncer de mama, fomentando futuras investigaciones y el desarrollo de nuevas recomendaciones basadas en evidencia científica (32).

Vitamina D en Cáncer de mama

En la Tabla 4 se muestra la influencia de la vitamina D en el cáncer de mama a partir de diversos estudios. Liu, L. et al. destacan que los bajos niveles de vitamina D se asocian con una mayor mortalidad en pacientes con cáncer de mama (37). En contraste, Ghosh, S. et al. sugieren que la suplementación con vitamina D podría representar una estrategia preventiva efectiva contra el cáncer de mama (38). Finalmente, Zeng, Y. et al. demuestran que los niveles insuficientes de vitamina D están relacionados con una mayor incidencia de cáncer de mama (39).

Tabla 4. Vitamina D en el cáncer de mama

Autor	Título del estudio	Año	Participantes	Hallazgos principales
Liu, L. et al.	The Impact of Vitamin D Levels on Breast Cancer Prognosis: A Meta-Analysis	2023	20 estudios con un total de 4,265 pacientes con cáncer de mama.	La deficiencia de vitamina D se asocia con un peor pronóstico en pacientes con cáncer de mama, evidenciada por un aumento en la mortalidad.
Ghosh, S. et al.	Vitamin D Deficiency and Its Impact on Breast Cancer Risk: A Comprehensive Review	2021	35 estudios con datos de aproximadamente 12,000 pacientes	La deficiencia de vitamina D está vinculada a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, y los suplementos de vitamina D podrían reducir este riesgo.
Zeng, Y. et al.	Vitamin D Deficiency and Its Association with Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis	2022	12 estudios con 3,800 participantes	La deficiencia de vitamina D se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama. La OR combinada para la asociación entre niveles bajos de vitamina D y riesgo de cáncer de mama es de 1.37 (IC 95%: 1.14-1.65).

Fuente: Elaboración propia del autor en base a la referencia (37, 39).

Autor: María Eduarda López

La dosificación de vitamina D en pacientes con cáncer debe ser individualizada (40). Las dosis diarias generales para la población oscilan entre 600 y 2000 UI, pero en pacientes oncológicos pueden requerirse modificaciones según sus niveles séricos de vitamina solar y su estado de salud general (40, 41). Es crucial vigilar los niveles de vitamina D para prevenir tanto la deficiencia como la toxicidad, ya que un exceso puede tener consecuencias negativas (41). Los estudios sugieren que la suplementación adecuada de vitamina D no solo puede tener un impacto positivo en la vida de los pacientes con cáncer, sino que también podría aumentar la eficacia de los tratamientos convencionales, como la quimioterapia y la radioterapia (41).

La radioterapia es un tratamiento local que puede provocar efectos secundarios como daño a tejidos sanos, inflamación y reducción en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de mama. Diversos estudios han demostrado que la vitamina D podría mitigar algunos de estos efectos adversos. Por ejemplo, un estudio de Basu et al. (2022) encontró que la suplementación con vitamina D puede reducir la inflamación y mejorar la calidad de vida de los pacientes durante la radioterapia, lo cual es consistente con el concepto de que la vitamina D tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (55).

En cuanto a la quimioterapia, se ha observado que la vitamina D puede mejorar la tolerancia del tratamiento al reducir los efectos secundarios. Kalenik B et al. (2022) en su estudio han demostrado que los pacientes con niveles adecuados de vitamina D experimentan menos efectos secundarios como la neutropenia y la fatiga durante la quimioterapia. Según una revisión de estudios, se ha reportado que el 38% de los pacientes con cáncer de mama en quimioterapia pueden presentar toxicidad severa. Sin embargo, la suplementación con vitamina D ha sido asociada con una mejor tolerancia al tratamiento, contribuyendo a una reducción de los efectos adversos en un 20% de los casos (56).

Es importante mencionar, que, en una revisión de estudios sobre cáncer se determinó que la suplementación con vitamina D3 debería aumentar los niveles de 25(OH)D en sangre por encima de 100-125 nmol/litro (40-50 ng/ml) para reducir el riesgo de cáncer. Según los datos recopilados, alcanzar estos niveles óptimos en sangre generalmente requiere un período de 8 a 12 semanas de suplementación adecuada con vitamina D3 (42-45). En cambio, en el contexto de la suplementación con vitamina D en el cáncer de mama, diversos factores deben ser cuidadosamente evaluados, incluyendo la dosificación diaria, la periodicidad de consumo, la forma química del suplemento, la vía de administración y los niveles séricos previos (41,42). Se recomienda mantener niveles séricos superiores a 30 ng/ml para garantizar un bienestar físico óptimo (41-43).

La Sociedad Americana de Oncología Clínica ha emitido recomendaciones sobre la suplementación con vitamina D en pacientes con cáncer de mama (CM), con especial atención a las mujeres postmenopáusicas (42). Se sugiere que estas pacientes, especialmente las postmenopáusicas, reciban una ingesta diaria de 400 a 800 UI de colecalciferol para mantener niveles adecuados de vitamina D y apoyar el manejo del cáncer de mama (42).

En mujeres postmenopáusicas, que a menudo tienen un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D debido a la reducción en la síntesis cutánea de vitamina D, la suplementación es particularmente relevante. En casos donde los niveles séricos de 25(OH)D sean muy bajos (<10 ng/ml o 25 nmol/l), se recomienda iniciar con dosis más altas para corregir rápidamente la deficiencia, con ajustes en la dosis según la respuesta al tratamiento (42, 43).

Además, para aquellas con niveles extremadamente bajos de vitamina D, la suplementación con calcitriol puede ser una alternativa más efectiva que el colecalciferol. El calcitriol, como la forma activa de la vitamina D, puede ser más eficaz en aumentar rápidamente los niveles de vitamina D y mejorar los resultados en pacientes con deficiencia severa (44).

CONCLUSIONES

La relación entre la hipovitaminosis D y el cáncer de mama, aunque compleja y aún en investigación, destaca el papel crucial de la vitamina D en la prevención y manejo de esta enfermedad. La vitamina D contribuye a la prevención del cáncer de mama a través de varios mecanismos biológicos, como la inducción de apoptosis en células tumorales, la inhibición de la proliferación celular, y la reducción de la angiogénesis y la metástasis. Además, la evidencia sugiere que mantener niveles óptimos de vitamina D puede mejorar la eficacia de los tratamientos convencionales, como la quimioterapia y la radioterapia, al reducir la toxicidad y mejorar la tolerancia del paciente a estas terapias.

Las recomendaciones actuales sugieren que para reducir el riesgo de cáncer de mama, es necesario que los niveles séricos de vitamina D sean superiores a 100-125 nmol/litro. La suplementación adecuada, que puede incluir dosis diarias de 400 a 800 UI de colecalciferol o el uso de calcitriol en casos de deficiencia severa, representa una estrategia efectiva tanto para la prevención como para el apoyo del tratamiento en pacientes con cáncer de mama. En conclusión, la vitamina D emerge como una herramienta prometedora en el manejo del cáncer de mama, con potencial para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de las pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawler T, Warren S. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cancer Risk: A Systematic Review of Mendelian Randomization Studies. *Nutrients*. 2023.
2. Thabet RH, Gomaa AA, Matalqah LM, Shalaby EM. Vitamin D: an essential adjuvant therapeutic agent in breast cancer. *J Int Med Res*. 2022.
3. Welsh J. Vitamin D and breast cancer: Past and present. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018.
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Cáncer de mama*. 2023.
5. Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Cáncer de mama*. 2023.
6. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast cancer epidemiology, prevention, and screening. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier; 2017.
7. Vela D, Salazar S, Salazar D. Vista de Frecuencia de subtipos moleculares de cáncer de mama, Hospital Metropolitano, Ecuador. 2020.
8. Morales E. Revisión crítica: relación entre los niveles séricos de vitamina d y el riesgo de cáncer de mama. Universidad Privada Norbert Wiener; 2021.
9. Robles Rodríguez JB, Pazmiño K, Jaramillo A, Castro J, Chávez M, Granadillo E, et al. Relación entre deficiencia de vitamina D con el estado nutricional y otros factores en adultos de la región interandina del Ecuador. *Perspect Nutr Humana*. 2022.
10. Vanhevel J, Verlinden L, Doms S, Wildiers H, Verstuyf A. The role of vitamin D in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer*. 2022.
11. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Israel Medical*. 2017.
12. Gómez-Piña, J. *Función de la vitamina D en la prevención de enfermedades*. Medicina Interna de México, 2020.

13. Elsevier Connect. Metabolismo funciones toxicidad y estados deficitarios de la vitamina D. Elsevier; 2023.
14. Benedik E. Sources of vitamin D for humans. *Int J Vitam Nutr Res*. 2022.
15. Chang S-W, Lee H-C. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*. 2019.
16. Delrue C, Speeckaert MM. Vitamin D and vitamin D-binding protein in health and disease. *Int J Mol Sci* .2023.
17. Segovia-Mendoza M, García-Quiroz J, Díaz L, García-Becerra R. Combinations of Calcitriol with Anticancer Treatments for Breast Cancer: An Update. *Int J Mol Sci*. 2021.
18. Voutsadakis IA. Vitamin D baseline levels at diagnosis of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2021.
19. Cashman KD. Vitamin D deficiency: Defining, prevalence, causes, and strategies of addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020.
20. Bikle, D.D.; Patzek, S.; Wang, Y. Physiologic and Pathophysiologic Roles of Extra Renal CYP27b1: Case Report and Review. *Bone Rep*. 2018.
21. Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, Nomura A, Veiga-Matos J, Silva DD da, et al. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022.
22. Khammissa, R.A.G.; Fourie, J.; Motswaledi, M.H.; Ballyram, R.; Lemmer, J.; Feller, L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed. Res. Int*. 2018.
23. Câmara JL, Boas RRV, Neto LFC do N, dos Santos SDG. Vitamina D: uma revisão narrativa / Vitamin D: a narrative review. *Braz. J. Hea. Rev*. 2021.

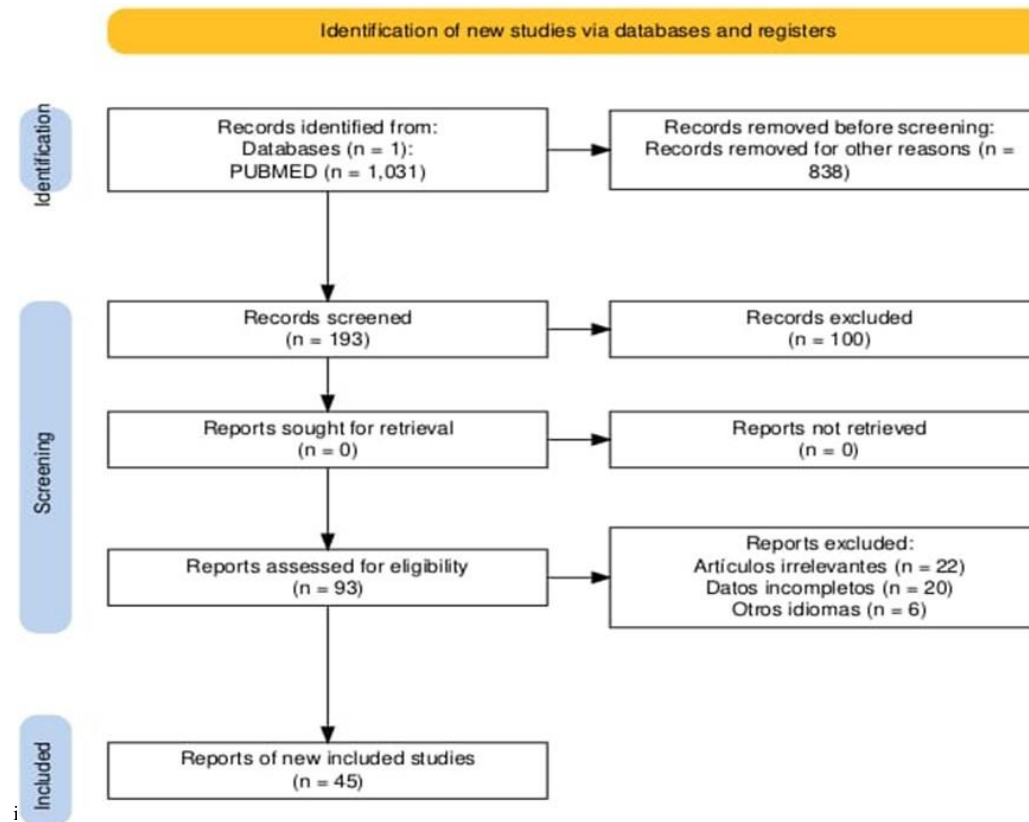
24. Estébanez N, Gómez-Acebo I, Palazuelos C, Llorca J, Dierssen-Sotos T. Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2018.
25. de La Puente-Yagüe M, Cuadrado-Cenzual MA, Ciudad-Cabañas MJ, Hernández-Cabria M, Collado-Yurrita L. Vitamin D: And its role in breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018.
26. Muñoz A, Grant WB. Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of the Epidemiology and Mechanisms. *Nutrients*. 2022.
27. Giammanco M, Di Majo D, La Guardia M, Aiello S, Crescimanno M, Flandina C, Tumminello FM, Leto G. Vitamin D in cancer chemoprevention. *Pharm Biol*. 2015.
28. Thanasitthichai S, Prasitthipayong A, Boonmark K, Purisa W, Guayraksa K. Negative Impact of 25-hydroxyvitamin D Deficiency on Breast Cancer Survival. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019.
29. Osorio N, Bello C, Vega L. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2020.
30. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2020.
31. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, Et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol*. 2020.
32. Rolando, C. Horsch, L. Relación entre el consumo de vitamina D y el riesgo de cáncer de mama. 2019.
33. Straube S, Derry S, Straube C, Moore RA. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Libr*. 2015.
34. Cano, J., Canú, A., Cux, J., Donis, D., García, C., Godínez, A., Tecún, H. Vitamina D y cáncer de mama Vitamin D and breast cancer. *Rev. Med*. 2017.

35. Calmarza, P., Sanz-París, A., Prieto-López, C., Llorente-Barrio, M., Boj-Carceller, D. Niveles de vitamina D en pacientes recién diagnosticados de cáncer. *Nutrición Hospitalaria*, 2018.
36. Pfothenauer KM, Shubrook JH. Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2017.
37. Liu L, Li X, Zhou Y, et al. The Impact of Vitamin D Levels on Breast Cancer Prognosis: A Meta-Analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(3):1077-1087
38. Ghosh S, Singh S, Bandyopadhyay A. Vitamin D Deficiency and Its Impact on Breast Cancer Risk: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8278.
39. Zeng Y, Zhang Z, Xie J, et al. Vitamin D Deficiency and Its Association with Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol*. 2022.
40. Benarba B, Gouri A. Role of vitamin D in breast cancer prevention and therapy: Recent findings. *Journal of Medicine*. 2019.
41. Li Z, Wu L, Zhang J, Huang X, Thabane L, Li G. Effect of vitamin D supplementation on risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized Controlled Trials. *Front Nutr*. 2021.
42. Chartron E, Firmin N, Touraine C, Chapelle A, Legouffe E, Rifai L, Pouderoux S, Roca L, D'Hondt V, Jacot W. A Phase II Multicenter Trial on High-Dose Vitamin D Supplementation for the Correction of Vitamin D Insufficiency in Patients with Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy. *Nutrients*. 2021.
43. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Lazaretti-Castro M, Marcocci C, Napoli N, Rizzoli R, Giustina A. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord*. 2021.
44. Martin-Herranz A, Salinas-Hernández P. Vitamin D supplementation review and recommendations for women diagnosed with breast or ovary cancer in the context of bone health and cancer prognosis/risk. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015.

45. Niamh G, Dowling M. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in cancer survivorship. *British Journal of Nursing*. 2019.
46. American Cancer Society. Breast cancer stages. 2023.
47. National Cancer Institute. Breast cancer stages. 2024.
48. Dvorak HF. Tumors and Wounds: An Introduction to the Pathology of Tumor Angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev*. 2023.
49. Sharma S, Sharan K, Pal D. Genetics of Breast Cancer: A Review of Current Understanding. *Cancers*. 2022.
50. Moinfar F, Geller MA, Pfeiffer B, et al. The Pathology of Breast Cancer: From Histological Diagnosis to Molecular Analysis. *J Clin Pathol*. 2022.
51. Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
52. Lakhani SR, et al. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 5th ed. Lyon: IARC Press; 2019.
53. Korde LA, et al. Breast cancer subtypes and the HER2 biomarker. *Breast Cancer Research*. 2022;24(1):31.
54. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Clinical Practice Guidelines in Oncology for Breast Cancer*. Version 1.2024.
55. Basu A, Dey S, Basu S, et al. Vitamin D and its role in the management of cancer therapy-related side effects. *Cancers*. 2022.
56. Kalenik B, Kalenik A, Biskup M, et al. Vitamin D and its impact on chemotherapy-induced toxicities in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2022.

ANEXOS

- Diagrama de flujo selección de estudios.



Elaborado por: Maria Eduarda Lopez

Empleando el software: https://estech.shinyapps.io/prisma_flowdiagram/ⁱⁱ

- Tabla de selección de estudios.

Numeración	Año de publicación	Autor	Título del estudio	Nombre de la revista	Cuartil
1	2023	Lawler T, Warren S.	Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cancer Risk: A Systematic Review of Mendelian Randomization Studies	Nutrients	Q1
2	2022	Thabet RH, Gomaa AA, Matalqah LM, Shalaby EM.	Vitamin D: an essential adjuvant therapeutic agent in breast cancer.	J Int Med Res.	Q1
3	2018	Welsh J.	Vitamin D and breast cancer: Past and present.	J Steroid Biochem Mol Biol	Q2
4	2017	Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK	Breast cancer epidemiology, prevention, and screening. In: Progress in Molecular Biology and Translational Science	Elsevier	Q1
5	2021	Morales E.	Revisión crítica: relación entre los niveles séricos	Norbert Wiener	Q4

			de vitamina d y el riesgo de cáncer de mama.		
6	2022	Robles Rodríguez JB, Pazmiño K, Jaramillo A, Castro J, Chávez M, Granadillo E, et al.	Relación entre deficiencia de vitamina D con el estado nutricional y otros factores en adultos de la región interandina del Ecuador.	Perspect Nutr Humana	Q4
7	2022	Vanhevel J, Verlinden L, Doms S, Wildiers H, Verstuyf A.	The role of vitamin D in breast cancer risk and progression.	Endocr Relat Cancer.	Q1
8	2017	Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N.	. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit?	Israel Medical	Q3
9	2020	Gómez-Piña, J.	Función de la vitamina D en la prevención de enfermedades	Med. Interna Mexico	Q4
10	2022	Benedik E.	Sources of vitamin D for humans	Int J Vitam Nutr Res.	Q3
11	2019	Chang S-W, Lee H-C.	Vitamin D and health - The missing vitamin in humans	Pediatr Neonatol.	Q2

12	2023	Delrue C, Speeckaert MM.	Vitamin D and vitamin D-binding protein in health and disease	Int J Mol Sci	Q2
13	2021	Segovia-Mendoza M, García-Quiroz J, Díaz L, García-Becerra R.	Combinations of Calcitriol with Anticancer Treatments for Breast Cancer: An Update.	Int J Mol Sci	Q2
14	2021	Voutsadakis IA.	Vitamin D baseline levels at diagnosis of breast cancer: A systematic review and meta-analysis.	Hematol Oncol Stem Cell Ther.	Q3
15	2020	Cashman KD.	Vitamin D deficiency: Defining, prevalence, causes, and strategies of addressing.	Calcif Tissue Int.	Q2
16	2018	Bikle, D.D.; Patzek, S.; Wang, Y.	Physiologic and Pathophysiologic Roles of Extra Renal CYP27b1: Case Report and Review.	Bone Rep.	Q3
17	2022	Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, Nomura A, Veiga-Matos J, Silva DD da, et al.	Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of	Crit Rev Clin Lab Sci.	Q1

			vitamin D and its metabolites.		
18	2018	Khammissa, R.; Fourie, J.; Motswaledi, M.H.; Ballyram, R.; Lemmer, J.; Feller, L	Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health	Res. Int.	Q1
19	2021	Câmara JL, Boas RRV, Neto LFC do N, dos Santos SDG.	Vitamina D: uma revisão narrativa / Vitamin D: a narrative review.	Braz. J. Hea. Rev.	Q4
20	2018	Estébanez N, Gómez-Acebo I, Palazuelos C, Llorca J, Dierssen-Sotos T.	Vitamin D exposure and Risk of Breast Cancer: a meta-analysis.	Sci Rep.	Q1
21	2018	de La Puente-Yagüe M, Cuadrado-Cenzual MA, Ciudad-Cabañas MJ, Hernández-Cabria M, Collado-Yurrita L.	Vitamin D: And its role in breast cancer.	Kaohsiung J Med Sci.	Q3
22	2022	Muñoz A, Grant WB.	Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of	Nutrients	Q1

			the Epidemiology and Mechanisms.		
23	2015	Giammanco M, Di Majo D, La Guardia M, Aiello S, Crescimanno M, Flandina C, Tumminello FM, Leto G.	Vitamin D in cancer chemoprevention.	Pharm Biol.	Q2
24	2019	Thanasitthichai S, Prasitthipayong A, Boonmark K, Purisa W, Guayraksa K.	Negative Impact of 25-hydroxyvitamin D Deficiency on Breast Cancer Survival.	Asian Pac J Cancer Prev.	Q3
25	2020	Osorio N, Bello C, Vega L.	Factores de riesgo asociados al cáncer de mama	Revista Cubana de Medicina General Integral	Q4
26	2020	Tsang JYS, Tse GM.	Molecular Classification of Breast Cancer..	Adv Anat Pathol	Q1
27	2020	Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, Et al.	Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments.	Int Immunopharmacol	Q2
28	2015	Straube S, Derry S, Straube C, Moore RA.	Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults.	Cochrane	Q1

29	2017	Cano, J., Canú, A., Cux, J., Donis, D., García, C., Godínez, A., Tecún, H.	Vitamina D y cáncer de mama Vitamin D and breast cancer.	Rev. Med.	Q1
30	2018	Calmarza, P., Sanz-París, A., Prieto-López, C., Llorente-Barrio, M., Boj-Carceller, D.	Niveles de vitamina D en pacientes recién diagnosticados de cáncer.	Nutrición Hospitalaria.	Q3
31	2017	Pfotenhauer KM, Shubrook JH.	Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations.	Journal of Osteopathic Medicine	Q2
32	2023	Liu L, Li X, Zhou Y, et al.	The Impact of Vitamin D Levels on Breast Cancer Prognosis: A Meta-Analysis.	J Cancer Res Clin Oncol.	Q2
33	2021	Ghosh S, Singh S, Bandyopadhyay A	Vitamin D Deficiency and Its Impact on Breast Cancer Risk: A Comprehensive Review	Int J Mol Sci	Q1
34	2022	Zeng Y, Zhang Z, Xie J, et al.	Vitamin D Deficiency and Its Association with Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis.	Cancer Epidemiol.	Q2

35	2019	Benarba B, Gouri A.	Role of vitamin D in breast cancer prevention and therapy: Recent findings.	Journal of Medicine	Q1
36	2021	Li Z, Wu L, Zhang J, Huang X, Thabane L, Li G.	Effect of vitamin D supplementation on risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized Controlled Trials.	Front Nutr.	Q1
37	2021	Chartron E, Firmin N, Touraine C, Chapelle A, Legouffe E, Rifai L, Poudroux S, Roca L, D'Hondt V, Jacot W. A	Phase II Multicenter Trial on High-Dose Vitamin D Supplementation for the Correction of Vitamin D Insufficiency in Patients with Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy.	Nutrients.	Q1
38	2021	Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Lazaretti-Castro M, Marcocci C, Napoli N, Rizzoli R, Giustina A.	Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all?	Rev Endocr Metab Disord	Q1

39	2015	Martin-Herranz A, Salinas-Hernández P.	Vitamin D supplementation review and recommendations for women diagnosed with breast or ovary cancer in the context of bone health and cancer prognosis/risk.	Crit Rev Oncol Hematol.	Q1
40	2019	Niamh G, Dowling M.	Vitamin D supplementation and clinical outcomes in cancer survivorship.	British Journal of Nursing	Q3
41	2023	Dvorak HF	Tumors and Wounds: An Introduction to the Pathology of Tumor Angiogenesis.	Cancer Metastasis Rev	Q1
42	2022	Sharma S, Sharan K, Pal D.	Genetics of Breast Cancer: A Review of Current Understanding.	Cancers	Q2
43	2022	Moinfar F, Geller MA, Pfeiffer B, et al.	The Pathology of Breast Cancer: From Histological Diagnosis to Molecular Analysis	J Clin Pathol	Q1
44	2022	Basu A, Dey S, Basu S, et al	Vitamin D and its role in the management of cancer	Cancers	Q2

			therapy-related side effects.		
45	2022	Kalenik B, Kalenik A, Biskup M, et al.	Vitamin D and its impact on chemotherapy-induced toxicities in breast cancer patients.	J Clin Oncol	Q1

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Maria Eduarda López Vallejo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1316160504**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Vitamina D Y Cáncer De Mama**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 05 de septiembre del 2025



F:

**Maria Eduarda López Vallejo
C.I. 1316160504**