

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

**“ASOCIACIÓN ENTRE EL DESCONTROL GLUCÉMICO Y LA ADMINISTRACIÓN DE
QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE
AVANZADO EN LA POBLACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL PRESIDENTE LÁZARO CÁRDENAS
DEL RÍO, ISSSTE CHIHUAHUA, CHIHUAHUA”**

POR:

JESÚS EDUARDO ADAME GARZA

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

FEBRERO DE 2025

HOJA DE FIRMAS



Universidad Autónoma de Chihuahua
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Secretaría de Investigación y Posgrado.



La tesis "Asociación entre el descontrol glucémico y la administración de quimioterapia e pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado en la población del hospital general Presidente Lázaro Cárdenas Del Rio, ISSSTE Chihuahua, Chihuahua" que presenta el Dr. Jesús Eduardo Adame Garza, como requisito parcial para obtener el grado de: Especialidad en Medicina Interna ha sido revisada y aprobada por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas

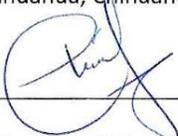
DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua



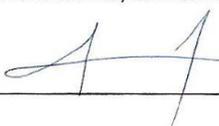
DR. BERNARDO ALEJANDRO GARCIA HERNANDEZ
Jefe de Enseñanza
Hospital General Presidente Lázaro Cárdenas del Rio, ISSSTE Chihuahua, Chihuahua



DRA. MARTHA VERONICA CHAVIRA FLORES
Profesor Titular de la Especialidad en Medicina Interna
Hospital General Presidente Lázaro Cárdenas del Rio, ISSSTE Chihuahua, Chihuahua



DR. RAUL GERARDO RAMIREZ MEDINA
Director de Tesis
Hospital General Presidente Lázaro Cárdenas del Rio, ISSSTE Chihuahua, Chihuahua



Se certifica, bajo protesta de decir verdad, que las firmas consignadas al pie del presente documento son de carácter original y auténtico, correspondiendo de manera inequívoca a los responsables de las labores de dirección, seguimiento, asesoría y evaluación, en estricta conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente de esta institución universitaria.

RESUMEN

El cáncer de mama es la neoplasia con mayor incidencia y mortalidad en mujeres a nivel mundial. Su clasificación molecular incluye los subtipos luminales, HER2 positivo y triple negativo, con impacto en el pronóstico y tratamiento. La estadificación TNM permite evaluar la extensión de la enfermedad y guiar el tratamiento. La quimioterapia neoadyuvante es fundamental en cáncer de mama localmente avanzado, facilitando la cirugía y mejorando la respuesta tumoral, especialmente en los subtipos HER2 positivo y triple negativo.

El estudio analiza la asociación entre el descontrol glucémico y la administración de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama tratadas en el Hospital General presidente Lázaro Cárdenas del Río (ISSSTE, Chihuahua). Se incluyeron 90 mujeres con un promedio de edad de 61.1 años. Se observó un aumento progresivo en la glucosa capilar en los primeros tres meses de tratamiento, con una tendencia a mayor descontrol en estadios avanzados, particularmente en estadio IIIB. Además, se hallaron diferencias significativas en la variación de la glucosa según el tipo histológico, lo que sugiere una posible influencia tumoral en el metabolismo glucémico.

Los resultados subrayan la necesidad de monitoreo metabólico en pacientes con cáncer de mama bajo tratamiento sistémico, especialmente en estadios avanzados. Se recomienda continuar investigando la interacción entre el perfil molecular del tumor y la homeostasis glucémica para optimizar el manejo oncológico.

Palabras clave: Cáncer de mama, Quimioterapia Neoadyuvante, Descontrol glucémico, HER2-positivo, Metabolismo de la glucosa.

Abstract

Breast cancer is the leading neoplasm in incidence and mortality among women worldwide. Its molecular classification includes luminal, HER2-positive, and triple-negative subtypes, influencing prognosis and treatment. The TNM staging system assesses disease extent and guides therapy. Neoadjuvant chemotherapy plays a crucial role in locally advanced breast cancer by facilitating surgery and improving tumor response, particularly in HER2-positive and triple-negative subtypes.

This study examines the association between glycemic dysregulation and chemotherapy administration in breast cancer patients treated at the General Hospital Presidente Lazaro Cárdenas del Río (ISSSTE, Chihuahua). A total of 90 women with a mean age of 61.1 years were included. A progressive increase in fasting glucose levels was observed during the first three months of treatment, with a trend toward greater dysregulation in advanced stages, particularly in stage IIIB. Significant differences were also found in glucose variation according to histological type, suggesting a potential tumor influence on glucose metabolism.

These findings highlight the need for metabolic monitoring in breast cancer patients undergoing systemic therapy, particularly in advanced stages. Further research is recommended to explore the interaction between tumor molecular profiles and glycemic homeostasis to optimize oncologic management.

Keywords: Breast cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Glycemic dysregulation, HER2-positive, Glucose metabolism.

CARTA DE LIBERACION DE TESIS



Gobierno de
México



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO



Cd. Chihuahua, Chih., a 13 de febrero de 2025
Hospital General "Presidente Lázaro Cárdenas"
Coordinación de Enseñanza e Investigación
Oficio N° CEI/101/2025

Asunto: LIBERACIÓN DE TESIS

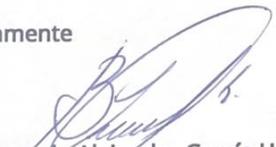
Dr. René Núñez Bautista
Director Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
U.A.CH.

At'n: **Dr. Said Alejandro De la Cruz Rey**
Secretario de Investigación y Posgrado

En atención al protocolo "ASOCIACIÓN ENTRE EL DESCONTROL GLUCÉMICO Y LA ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO EN LA POBLACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL PRESIDENTE LÁZARO CÁRDENAS DEL RÍO, ISSSTE CHIHUAHUA, CHIHUAHUA" realizado por el Dr. Jesús Eduardo Adame Garza, para obtención del título de Especialista en Medicina Interna, tengo el agrado de comunicarle, que el protocolo de investigación cumplió con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación. Cabe hacer mención, que al momento no cuenta con adeudo alguno con este Hospital General y puede continuar con su trámite de titulación.

Sin más por el momento, quedo de usted.

Atentamente


Dr. Bernardo Alejandro García Hernández
Coordinador de Enseñanza e Investigación



HOSPITAL GENERAL PRESIDENTE
LÁZARO CÁRDENAS DEL RÍO

13 FEB 2025

c.c.p. minutarío

COORDINACION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION MEDICA



2025
Año de
La Mujer
Indígena

Av. Américas No. 720 Col. Ángel Trías, C.P. 31203, Chihuahua, Chih. Tel: (614) 413 2047 / 413 0363 / 413 2729 www.gob.mx/issste

DEDICATORIA

A mis padres, por su amor incondicional, apoyo y sacrificios. Gracias por enseñarme los valores fundamentales que me han acompañado en cada paso de este camino. Su confianza en mí ha sido mi mayor fuente de fortaleza.

A mis maestros, por su sabiduría, paciencia y dedicación, que me guiaron no solo en el conocimiento técnico de la medicina, sino también en el arte de la humanidad y la compasión, esenciales para ser un buen médico.

A mis compañeros, por su camaradería y por compartir juntos los desafíos y alegrías de este proceso. La experiencia compartida ha sido una fuente de crecimiento y aprendizaje constante.

Finalmente, a mis pacientes, por confiarme sus vidas y enseñarme cada día que la medicina es mucho más que una ciencia: es una vocación que requiere empatía, respeto y un compromiso constante con el bienestar de los demás.

Este logro es el resultado de cada uno de ustedes. Sin su apoyo, este sueño no habría sido posible.



ÍNDICE

Tabla de contenido

MARCO TEÓRICO.....	1
EPIDEMIOLOGÍA.....	1
CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.....	1
SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN CÁNCER DE MAMA	2
TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO.....	5
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y RPC DE ACUERDO CON PERFIL MOLECULAR	8
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO Y RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA CON TRATAMIENTO ANTI HER 2 (TRASTUZUMAB).....	9
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON DOBLE BLOQUEO ANTI-HER2	10
Estudio TRYPHAENA	11
Estudio BERENICE	12
Estudio OPTI HER HEART.....	13
TDM1 MAS PERTUZUMAB NEOADYUVANTE	13
RECEPTOR DE ANDRÓGENO (RA)	14
RECEPTOR DE ANDRÓGENO EN CÁNCER DE MAMA Y VÍAS DE SEÑALIZACIÓN.....	14
RECEPTOR DE ANDRÓGENO EN CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO	15
DESCONTROL GLUCÉMICO	17
CRITERIOS DE DESCONTROL GLUCÉMICO	17
Tipos de descontrol glucémico.....	18
DESCONTROL GLUCÉMICO Y SU IMPACTO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.....	18
Relación entre Hiperglucemia y Cáncer	18
IMPACTO DEL DESCONTROL GLUCÉMICO EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO	19
ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES Y MORTALIDAD EN PACIENTES ONCOLÓGICOS	20
RELACIÓN ENTRE HIPERGLUCEMIA Y CÁNCER DE MAMA.....	20
IMPACTO DEL CONTROL GLUCÉMICO EN EL PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA.....	21
EFFECTO DE LOS HIPOGLUCEMIANTES EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA	
ASOCIACIÓN ENTRE LA ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA Y DESCONTROL GLUCÉMICO.....	
MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS INVOLUCRADOS	22



IMPACTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS.....	23
EVIDENCIA CLÍNICA Y ESTUDIOS RELEVANTES	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
JUSTIFICACIÓN	24
OBJETIVOS	26
HIPÓTESIS	27
MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
VARIABLES	28
DEFINICIÓN DE VARIABLES	29
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	30
ASPECTOS ÉTICOS.....	30
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	31
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	36
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFÍA	38
ANEXO 1: SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	43
ANEXO 2: INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.....	44
.....	44
ANEXO 3: CARTA DE APROVACION POR EL COMITÉ DE ETICA	45



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **HER2** – Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2
- **IHQ** – Inmunohistoquímica
- **AJCC** – American Joint Committee on Cancer
- **TNM** – Tumor, Nódulo, Metástasis
- **QTneo** – Quimioterapia neoadyuvante
- **SLP** – Supervivencia libre de progresión
- **TCHP** – Docetaxel + Carboplatino + Trastuzumab + Pertuzumab
- **FEC** – Fluorouracilo + Epirubicina + Ciclofosfamida
- **EC** – Epirubicina + Ciclofosfamida
- **AT** – Adriamicina + Paclitaxel
- **CMF** – Ciclofosfamida + Metrotexate + Fluorouracilo
- **RH** – Receptor hormonal
- **RA** – Receptor de andrógenos
- **PI3K/Akt/mTOR** – Vía de señalización intracelular relacionada con el crecimiento celular
- **MAPK** – Mitogen-activated protein kinase (Quinasa activada por mitógenos)
- **EGFR (ERBB1)** – Receptor del factor de crecimiento epidérmico.



MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA

En 2018, el cáncer de mama (CM) fue la principal causa de incidencia y mortalidad por cáncer en mujeres a nivel global, según datos de GLOBOCAN. En Estados Unidos, se estimaron 266,120 casos nuevos de CM, lo que representó el 30% de todos los cánceres en mujeres, colocándose en primer lugar en términos de incidencia (1). Este cáncer causó 40,920 muertes, lo que representó el 14% de las muertes por cáncer en mujeres, solo superado por el cáncer de pulmón (2).

En el caso de las mujeres hispanas/latinas en Estados Unidos, el cáncer de mama también ocupó el primer lugar en incidencia en 2018, con 24,000 casos (29%), y en mortalidad, con 3,200 muertes (16%) (3).

De acuerdo con datos de GLOBOCAN 2012, en México se estimó que en 2020 habría 27,410 nuevos casos de cáncer de mama y 7,761 muertes. Para 2030, se proyectó un aumento a 34,425 casos nuevos y 10,324 muertes (4).

CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad diversa, cuya clasificación requiere estudios moleculares para agrupar los tumores en categorías como luminales, enriquecidos por HER 2 y Basal Like. No obstante, la clasificación mediante la técnica de inmunohistoquímica (IHQ) para identificar los receptores de estrógeno, progesterona y HER 2 neu también es ampliamente aceptada. El subtipo molecular más común es el luminal o sensible a hormonas, que representa entre el 65-75% de los casos. En segundo lugar, se encuentra el subtipo HER 2 sobre expresado, que abarca entre el 15-20%, y por último, el subgrupo triple negativo, que representa aproximadamente el 15% (6).



SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN CÁNCER DE MAMA

El principal objetivo de la estadificación es establecer una nomenclatura que describa la extensión anatómica de la enfermedad de manera uniforme en todo el mundo. Esto permite comparar la extensión del cáncer entre los pacientes en estudios clínicos, además de proporcionar información pronóstica y orientar el tratamiento dentro de un grupo de pacientes. El cáncer de mama se clasifica mediante el sistema TNM, desarrollado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC). En 2016 se publicó la 8ª edición de este sistema, la cual entró en vigor en enero de 2018 con propósitos de tratamiento y pronóstico. Por primera vez, además de la estadificación anatómica, se incorporaron variables biológicas como el grado histológico, el estado de HER2, los receptores hormonales y las firmas genómicas, con el fin de ofrecer una clasificación pronóstica adicional. Actualmente, existen aplicaciones móviles que facilitan su uso. En este trabajo se emplea dicha herramienta para la estadificación, dado que la clasificación anatómica no ha sufrido modificaciones (11).

Tabla 1.- Clasificación TNM Anatómica Cáncer de Mama AJCC 8va Edición.

Clasificación TNM 8va Edición¹⁰	
Tx	Tumor no puede ser evaluado.
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 20 mm o menos en su dimensión mayor
T1mi	Tumor menor o igual a 1 mm en su dimensión mayor.
T1a	Tumor mayor 1mm cm, pero < o igual a 5mm es su dimensión mayor
T1b	Tumor mayor a 5 mm, pero < o igual a 1 cm es su dimensión mayor



T1c	Tumor mayor a 1 cm, pero < o igual a 2 cm es su dimensión mayor
T2	Tumor de más 2 cm, pero menos de 5 cm en su dimensión mayor.
T3	Tumor mayor a 5 cm en su dimensión mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o la piel (ulceración / nódulos)
T4a	Extensión a la pared torácica, no incluyendo solo el musculo pectoral mayor invadiendo o adherido.
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (incluyendo pena d'orange) o la piel, la cual no cumple criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	Ambos T4a / T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio
N	Ganglios linfáticos regionales
Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin presencia metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles en niveles I, II
N2	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales axilares niveles I y II que están clínicamente fijos o en conglomerado o ganglios clínicamente detectados en cadena mamaria interna en ausencia de ganglios linfáticos axilares
N2a	Metástasis en ganglios axilares niveles I y II fijos o en conglomerados.

N2b	Metástasis en cadena mamaria interna clínicamente detectados, en la ausencia de ganglios clínicamente aceptados en niveles I y II axilares
N3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales nivel III con o sin involucro de ganglios linfáticos axilares ipsilaterales nivel I, II o detección clínica de ganglios linfáticos ipsilaterales en cadena mamaria interna con involucro de ganglios linfáticos axilares niveles I y II o metástasis supraclaviculares con o sin involucro de ganglios linfáticos axilares o cadena mamaria interna
N3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares.
N3b	Metástasis en ganglios linfáticos de cadena mamaria interna ipsilateral y ganglios linfáticos axilares
N3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares.
M	Metástasis a Distancia
Mx	Metástasis a distancia no puede ser evaluada
M0	No presencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla2.- Etapas Clínicas Anatómicas AJCC 8va Edición Cáncer de Mama ¹⁰.

Carcinoma Oculto	Tx N0 M0
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1 N0 M0
Estadio IB	T0 N1mic M0



	T1 N1mic M0
Estadio IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 NO M0
Estadio IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Estadio IIIA	T0 N2 M0 T1 N2M0 T2 N2M0 T3N1M0 T3N2M0
Estadio IIIB	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0
Estadio IIIC	Cualquier T N3 M0
Estadio IV	Cualquier T, Cualquier N, M1

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO.

La quimioterapia neoadyuvante (QTneo) es una opción terapéutica en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado (CM LMA), abarcando las etapas clínicas IIB a IIIC. Esta estrategia presenta ventajas específicas que la diferencian del tratamiento adyuvante:

- 1) Reducción del tamaño tumoral, lo que facilita la cirugía, aumenta la posibilidad de realizar procedimientos conservadores y mejora la eliminación de metástasis axilares detectables en ganglios centinela tras el tratamiento.
- 2) Evaluación en tiempo real de la respuesta al tratamiento, permitiendo valorar la quimiosensibilidad del tumor. Si no hay respuesta, el tratamiento puede modificarse, evitando toxicidades innecesarias. La respuesta patológica completa (RPC) se



asocia con una mayor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG), especialmente en cáncer de mama triple negativo y HER2(+).

3)Facilitación de estudios clínicos, permitiendo la inclusión de pacientes con enfermedad residual en ensayos con nuevos tratamientos postneoadyuvantes.

4)Aporte de información sobre la biología tumoral**, favoreciendo la identificación de biomarcadores pronósticos y predictivos, además de posibilitar la recolección de muestras tumorales y sanguíneas antes, durante y después del tratamiento.

5) Ventajas en ensayos clínicos, ya que los estudios en contexto neoadyuvante permiten obtener resultados más tempranos, utilizar la respuesta patológica completa como criterio primario de eficacia y desarrollar diseños innovadores para nuevos fármacos.

En general, cualquier paciente candidato a tratamiento adyuvante puede ser considerado para recibir quimioterapia neoadyuvante (15).

Los estudios incluidos en la tabla 3, muestran los resultados al comparar quimioterapia neoadyuvante vs adyuvante en paciente no seleccionados por tipo molecular.

Tabla 3: Quimioterapia neoadyuvante vs adyuvante.

Estudio	Población	Objetivo	n	Diseño	Resultado
NSABP-B18 Fisher ¹⁶ .	T1-T3, N0-N1, M0, Operable-palpable	Obj. Primario: SLE y SG Obj. Sec Tasas de Respuesta (TR)	1,523	Grupo 1 (G1): Qx □ AC (x4) Grupo 2 (G2): AC □ Qx >50 años: Tamoxifeno:10 mg c/ 12 hrs	SLE: G1 67.3% vs G2 66.7% p= 0.99 SG: G1 80 vs G2 79.6% p= 0.83. RPC/SLE: HR 0.47 IC (0.31-0.62) RPC/SG: HR 0.32.



					TR: 80% RPC: 13% Lumpectomía: G2-67.8 vs G1-59.8% p=.002.
NSABP-B27 Bear ¹⁷ .	T1c-T3, N0-N1, M0, Operable-palpable	Obj. Primario: SLE y SG	2411	Grupo 1 (G1): AC (x4) □ Qx Grupo 2 (G2): AC (x4) □ Doce (x4) □ Qx Grupo 3 (G3): AC (x4) □ Qx □ Doce (x4)	SLE: a 5 años G1 71.5vs70vs67.7% HR 0.90 IC (0.76-1.06) p=0.22. SG: HR 0.90 p=0.22. RPC/SLE: HR 0.45 p < 0.0001. RPC/SG: 0.33 p< 0.0001

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad, SG: Supervivencia Global, AC: Adriamicina-Ciclofosfamida, Qx: Cirugía, RPC: Respuesta Patológica Completa.

Existen datos provenientes de metaanálisis que comparan el tratamiento neoadyuvante con el adyuvante, como el realizado por Mauri. En su análisis, que incluyó 11 estudios con un total de 3,946 pacientes, se evaluaron desenlaces como mortalidad, progresión de la enfermedad, recurrencia a distancia y recurrencia local. Los resultados no mostraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad, progresión de la enfermedad o recurrencia a distancia. Sin embargo, se observó un mayor riesgo de recurrencia loco regional en el grupo que recibió quimioterapia neoadyuvante, con un riesgo relativo (RR) de 1.22 (IC 1.04-1.43, p = 0.015) (18).



QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y RPC DE ACUERDO CON PERFIL MOLECULAR

El conocimiento actual sobre la biología del cáncer de mama ha permitido optimizar el tratamiento neoadyuvante. En los estudios previos, no se diferenciaban los distintos subtipos moleculares, pero en la actualidad se han identificado blancos terapéuticos específicos que han mejorado el pronóstico de la enfermedad. Esto ha permitido determinar qué subtipos moleculares obtienen un mayor beneficio del tratamiento neoadyuvante. A continuación, se presentarán las tasas de respuesta patológica completa (RPC) esperadas según el subtipo molecular y se abordará el tratamiento neoadyuvante, con especial énfasis en su importancia para el manejo del cáncer de mama localmente avanzado (LMA) HER2 positivo.

Respuesta Patológica Completa (RPC) por subtipo molecular de Cáncer de mama

En 2014, Cortázar reportó las tasas de respuesta patológica completa (RPC) esperadas según el subtipo molecular de cáncer de mama en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Los resultados fueron los siguientes:

- Luminal A-like: 7.5%
- Luminal B-like: 16.2%
- Luminal B-like / HER2 positivo:
 - Con trastuzumab: 30.9%
 - Sin trastuzumab: 18.3%
- HER2 positivo:
 - Con trastuzumab: 50.3%
 - Sin trastuzumab: 30.2%
- Triple negativo: 33.6%

Estos hallazgos resaltan la importancia de la clasificación molecular en la elección del tratamiento y el impacto del uso de terapias dirigidas, como el Trastuzumab, en la mejora de la respuesta patológica completa (19).



QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO Y RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA CON TRATAMIENTO ANTI HER 2 (TRASTUZUMAB).

Tabla 4: Estudios que evalúan el uso de trastuzumab como tratamiento neoadyuvante.

Estudio	Esquema	N	RPC	SLE	SG
Buzdar <i>et al</i> MDACC ²⁰	Paclitaxel x 4 ciclos □ FEC x 4 Ciclos	19	26.3 %		
Fase III ECII- IIIA	Paclitaxel x 4 c □ FEC x 4 Ciclos + Trastuzumab x 24 sem	23	p=0.016 65.2%	NR	NR
Buzdar <i>et al</i> Z1041 ²¹	Paclitaxel x12 □ FEC75 x 4c + Trastuzumab x 24 s	142	54.2%		
Fase III	FEC75 □ Paclitaxel x12 + trastuzumab x 12 sem	140	56.5%	NR	NR
Untch <i>et al</i> TECHNO ²²	EC 4 ciclos c/3 sem □ Paclitaxel c/ 3 sem x 4 ciclos + trastuzumab □ cirugía □ completar Trastuzumab x 1 año	217	39%	A 3 años RPC Sí 88% p=0.01 RPC No 73%	A 3 años RPC Sí 96% p=0.025 RPC No 86%
Gianni <i>et al</i> NOAH ²³	AT x 3 ciclos □ Paclitaxel x 4ciclos □	117	RH + 43%	A 5 años 65%	A 5 años 74%



Fase III				p=0.012	p=0.055
ELA/inflamatorio	CMF x 3 ciclos + Trastuzumab.	118	RH - 23%	47%	63%

FEC: Fluorouracilo-Epirubicina-Ciclofosfamida, EC: Epirubicina-Ciclofosfamida, AT: Adriamicina-Paclitaxel, CMF: Ciclofosfamida-Metrotexate-Fluorouracilo, RH: Receptor Hormonal, RPC: Respuesta Patológica Completa, ELA: Enfermedad Localmente Avanzada.

Los estudios expuestos en la tabla 4, muestran el beneficio de agregar tratamiento anti-HER2 a la quimioterapia neoadyuvante, aumentando la RPC, con beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CON DOBLE BLOQUEO ANTI-HER2

Estudio NEOSPHERE

Un estudio fase II incluyó a 417 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (LMA), inflamatorio, operable y con tumores mayores de 2 cm. Las pacientes fueron aleatorizadas en una proporción 1:1 en cuatro grupos de tratamiento: 1) Docetaxel + Trastuzumab 2) Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab 3) Trastuzumab + Pertuzumab, 4) Docetaxel + Pertuzumab. Después del tratamiento inicial, las pacientes fueron sometidas a cirugía y posteriormente recibieron un esquema de FEC por 4 ciclos, seguido de Trastuzumab hasta completar un año. Para aquellas que no recibieron Taxanos inicialmente, se administró Docetaxel seguido de FEC y Trastuzumab por un año. El objetivo principal fue evaluar la respuesta patológica completa (RPC), mientras que los objetivos secundarios incluyeron seguridad, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Resultados principales

Mayor tasa de RPC en mama y axila en el grupo Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab (39.3%) en comparación con Docetaxel + Trastuzumab (21.5%). En



pacientes con receptores hormonales (RH) negativos, la RPC fue de 63.2% con Docetaxel + doble bloqueo anti-HER2, frente al 27% con Docetaxel + Trastuzumab. En el brazo 3 (Trastuzumab + Pertuzumab sin quimioterapia) se observó una RPC del 11.2% evidenciando actividad del tratamiento anti-HER2 sin quimioterapia. SLP a 5 años: En pacientes con RPC: 86% vs 76% en quienes no lograron RPC (HR 0.54, IC 95% 0.29-1). En el grupo Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab, la SLP a 5 años fue 86% vs 81% en comparación con Docetaxel + Trastuzumab. En pacientes HER2 positivo/RH negativo: SLP de 84% con RPC vs 72% sin RPC (HR 0.65). En pacientes HER2 positivo/RH positivo: SLP de 90% con RPC vs 80%, sin diferencias estadísticamente significativas. Eventos adversos grado 3 más frecuentes en el grupo Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab: Neutropenia febril: 8.4%. Diarrea: 5.6%. Astenia: 1.9%. Rash: 1.9%. Este estudio respalda el beneficio del doble bloqueo anti-HER2 con Trastuzumab y Pertuzumab en combinación con quimioterapia, especialmente en pacientes con RH negativos, mejorando las tasas de RPC y SLP a 5 años (24).

Estudio TRYPHAENA

Un estudio fase II incluyó a 225 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado (LMA), inflamatorio y tumores mayores a 2 cm. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a tres brazos de tratamiento: el primer brazo recibió FEC concomitante con Pertuzumab y Trastuzumab, seguido de 3 ciclos de Docetaxel; el segundo brazo recibió FEC seguido de 3 ciclos de Docetaxel con Pertuzumab y Trastuzumab concomitantes; y el tercer brazo recibió Docetaxel, Carboplatino, Trastuzumab y Pertuzumab (TCHP) por 6 ciclos, seguido de cirugía y Trastuzumab durante 1 año. El objetivo principal del estudio fue la seguridad cardiaca, y los objetivos secundarios fueron la respuesta patológica completa (RPC), la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia libre de eventos (SLE) y la supervivencia global (SG). Los resultados mostraron que el doble bloqueo anti-HER2 fue seguro y con una baja tasa de cardiotoxicidad en grados 3 y 4. La RPC alcanzada fue del 66.2% en el grupo TCHP. A los 3 años, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en SLP y SG. Sin embargo, en las



pacientes con RPC, la SLP fue mejor a 3 años, con un hazard ratio (HR) de 0.27 (IC 95% 0.11-0.64). Los efectos secundarios grado 3, sin el uso de antraciclinas, fueron neutropenia febril (17.1%), diarrea (11.8%), anemia (17.1%) y vómitos (5.3%). Este estudio demuestra la seguridad cardíaca del tratamiento con doble bloqueo anti-HER2 y la efectividad del esquema sin antraciclinas en pacientes de alto riesgo, con altas tasas de respuestas patológicas completas (23).

Estudio BERENICE

Un estudio fase II incluyó a 400 pacientes con cáncer de mama en estadios temprano, localmente avanzado o inflamatorio, con tumores mayores de 2 cm o mayores de 5 mm con ganglios positivos. Las pacientes fueron asignadas a dos cohortes, recibiendo tratamiento según el criterio del investigador: Cohorte A: Adriamicina + Ciclofosfamida (AC) en dosis densas cada 2 semanas por 4 ciclos, seguido de Paclitaxel semanal por 12 semanas, en combinación con Trastuzumab y Pertuzumab cada 3 semanas por 4 ciclos. Cohorte B: FEC trisemanal por 4 ciclos, seguido de Docetaxel + Pertuzumab + Trastuzumab cada 3 semanas por 4 ciclos. Tras completar el tratamiento neoadyuvante, todas las pacientes fueron sometidas a cirugía y continuaron con Pertuzumab y Trastuzumab por un año.

Objetivos del estudio: Primario: Incidencia de insuficiencia cardíaca NYHA clase III y IV. Secundario: Respuesta patológica completa (RPC). Resultados principales: Eventos cardíacos: Insuficiencia cardíaca NYHA III/IV: 1.5% en Cohorte A vs 0% en Cohorte B. Disminución de la fracción de eyección >10%: 6.5% en Cohorte A vs 2% en Cohorte B. Tasa de RPC en la población de intención a tratar: Cohorte A: 61.8%; Cohorte B: 60.7%. RPC según el estado de receptores hormonales (RH): RH positivos: 51.6% en Cohorte A vs 57.3% en Cohorte B. RH negativos: 81.5% en Cohorte A vs 68% en Cohorte B. Este estudio sugiere que ambos esquemas de tratamiento neoadyuvante ofrecen tasas de RPC comparables, aunque con diferencias en el perfil de toxicidad cardíaca. La cohorte tratada con FEC seguido de Docetaxel + Pertuzumab + Trastuzumab presentó una menor incidencia de disfunción cardíaca significativa, mientras que la cohorte con AC seguido de



Paclitaxel + doble bloqueo HER2 mostró una mayor tasa de RPC en pacientes con RH negativos (24).

Estudio OPTI HER HEART

Un ensayo clínico fase II incluyó a 83 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en etapas clínicas II-III B, quienes recibieron tratamiento durante 24 semanas con Paclitaxel semanal por 12 semanas, Trastuzumab semanal, Pertuzumab (840 mg inicial, seguido de 420 mg cada 3 semanas) y Myocet (50 mg/m² cada 3 semanas por 6 ciclos). El objetivo primario fue evaluar la seguridad cardiaca y el secundario fue evaluar la respuesta patológica completa (RPC) y la seguridad general del tratamiento. Los resultados mostraron una incidencia de eventos cardiacos del 2.4% durante la neo adyuvancia, con una RPC global de 56.6% en toda la población, 47.3% en la población con receptores hormonales positivos y 76.9% en la población con receptores hormonales negativos. Las toxicidades grado 3 y 4 incluyeron neutropenia en el 34%, astenia en el 13.3%, mucositis en el 9.6% y diarrea en el 7.2%. Estos resultados sugieren que, aunque el tratamiento combinado mostró una buena tasa de RPC, especialmente en pacientes RH negativos, la incidencia de eventos cardiacos fue baja, y se observaron toxicidades hematológicas y generales, especialmente neutropenia (25).

TDM1 MAS PERTUZUMAB NEOADYUVANTE

Estudio KRISTINE

Estudio fase III, reclutó 432 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, tumores >2cm, localmente avanzados, operable e inflamatorio. Se aleatorizaron a 2 brazos de estudio, el primero recibió TCHP por 6 ciclos y el segundo recibió TDM1 más pertuzumab por 6 ciclos. Posteriormente control local quirúrgico, seguidos de trastuzumab + pertuzumab o TDM1 + pertuzumab adyuvante. El objetivo primario fue RPC (ypT0/is, ypN0) y el objetivo secundario fue la seguridad. Resultados: la RPC fue de 56% vs 44 % a favor de TCHP, p=0.016. En el grupo de RH positivos 44% vs 35% a favor de TCHP y en RH negativos 73% vs 54% a favor de TCHP, por lo que TDM1 no es superior en el terreno neoadyuvante. Las toxicidades más



comunes grado 3 y 4 en el grupo de TDM1 fueron trombocitopenia, fatiga e La puntuación del índice se deriva del área más grande y de la celularidad del cáncer primario residual invasivo, del número de ganglios linfáticos afectados y del tamaño de la metástasis más grande.

RECEPTOR DE ANDRÓGENO (RA)

El RA es un factor de transcripción activado por hormona esteroidea, perteneciente a la superfamilia de receptores nucleares, un grupo que también incluye al receptor de estrógeno (RE) y al receptor de progesterona (RP).

Tras la unión de su ligando, la proteína se transloca al núcleo donde estimula la transcripción de genes sensibles a andrógenos.

El RA se une a los andrógenos que son producidos de manera fisiológica por la glándula suprarrenal y los ovarios. En orden descendente de concentración son los siguientes: sulfato dehidroepiandrosterona (DHEAS), deshidroepiandrosterona (DHE), androstenediona (A), testosterona (T) y dihidrotestosterona (DHT).

Sólo la testosterona y la DHT se unen directamente al RA, y se forman principalmente mediante la conversión periférica de DHEAS, DHEA y A en el tejido adiposo y la piel.

Es importante saber que, aunque la testosterona puede unirse al RA, o convertirse en DHT, la cual es más potente, a través de la 5 alfa-reductasa, también puede convertirse en estradiol (E2) por la enzima aromatasa, que se encuentra en numerosos tejidos, incluidos la mama. Esta conversión a estradiol es importante, ya que el estradiol sirve como ligando del RE, principalmente para los receptores REalpha y REbeta en el cáncer de mama (34).

RECEPTOR DE ANDRÓGENO EN CÁNCER DE MAMA Y VÍAS DE SEÑALIZACIÓN.

El receptor de andrógenos (RA) está compuesto por cuatro dominios principales: N-terminal, dominio de unión a ADN, bisagra y dominio de unión a ligando. Su función es la de un factor de transcripción nuclear.



En ausencia de ligando, el RA se asocia con proteínas de choque térmico y se encuentra predominantemente en el citoplasma. Sin embargo, cuando el ligando está presente, el dominio de unión al ligando se disocia de estas proteínas, permitiendo que el RA se transloque al núcleo. Una vez en el núcleo, el dominio de unión al ADN reconoce y se une a los elementos sensibles a andrógenos en el ADN, reclutando coactivadores, correpresores y moduladores transcripcionales para regular la expresión génica (35).

Se ha identificado una comunicación cruzada entre la vía del RA y otras rutas de señalización clave, entre ellas:

- PI3K/Akt/mTOR
- MAPK
- Interacción con diversas proteínas clave como FOXA1 y PTEN
- Conexión con receptores de tirosina quinasa, incluyendo la familia HER:
 - EGFR (ERBB1)
 - HER2 (ERBB2)
 - HER3 (ERBB3)

Esta interconexión entre el RA y otras vías de señalización resalta su papel en la regulación de procesos celulares fundamentales, incluyendo el crecimiento y la proliferación celular (36).

RECEPTOR DE ANDRÓGENO EN CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO

En el cáncer de mama HER2 positivo, el receptor de andrógenos (RA) parece desempeñar un papel crucial en la señalización proliferativa mediante diferentes mecanismos y posiblemente contribuyendo a la resistencia a la terapia anti-HER2. Aunque se ha identificado una interacción entre el RA y la vía de señalización de HER2, los estudios clínicos no han mostrado resultados consistentes y no se ha logrado correlacionar de manera uniforme esta relación.

Aproximadamente el 60% de los cánceres de mama HER2 positivo presentan sobreexpresión del receptor de andrógenos. Se considera positivo al RA cuando al menos el 10% de las células presentan tinción nuclear para el receptor. La expresión



positiva del RA se ha asociado con características de tumores menos agresivos, tales como:

- Menor tamaño tumoral
- Etapas clínicas tempranas
- Menor nivel de Ki-67 en comparación con tumores RA negativos
- Mayor expresión de receptores hormonales

En cuanto a los mecanismos preclínicos, se sugiere que el RA participa en varios procesos del cáncer de mama HER2 positivo:

1. Regulación de la expresión de WNT7B, lo que activa la Beta-catenina. Junto con el RA, esta activación nuclear estimula la transcripción del gen HER3, formando heterodímeros con HER2.
2. Modula diversas vías de señalización como PI3K/AKT/mTOR.
3. Puede inducir la expresión de HER2, lo que, a través de AKT, promueve la actividad de cAMP, lo que a su vez induce la expresión del RA, creando un circuito de retroalimentación positiva.

Aunque la positividad al RA se ha asociado con características favorables en cáncer de mama HER2 positivo, aún no se ha determinado si esta positividad tiene un impacto en la respuesta patológica completa (RPC) o si contribuye a la resistencia al tratamiento neoadyuvante en pacientes con esta condición. Aunque los avances en el tratamiento, como el doble bloqueo anti-HER2 y las dosis densas en el escenario neoadyuvante, han mejorado la tasa de RPC, todavía existe un subgrupo de pacientes que no alcanzan la RPC, lo que se asocia con un mayor riesgo de recurrencia y un peor pronóstico. Por lo tanto, es necesario investigar los mecanismos de resistencia en estos pacientes (37).



DESCONTROL GLUCÉMICO

El **descontrol glucémico** se define como la incapacidad para mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de los rangos objetivo-establecidos para una población específica o un paciente en particular, lo que puede llevar a episodios de **hiperglucemia**, **hipoglucemia** o ambos. Este término se utiliza comúnmente en el contexto de la diabetes mellitus (DM) para describir el manejo inadecuado de la enfermedad (53).

CRITERIOS DE DESCONTROL GLUCÉMICO

1. Hemoglobina glucosilada (HbA1c):

- HbA1c > 7% (generalmente aceptado como un indicador de mal control glucémico) (53).
- Los objetivos de HbA1c pueden variar según la edad, comorbilidades y riesgo de hipoglucemia, pero niveles por encima del objetivo individualizado reflejan descontrol (53).

2. Glucosa plasmática en ayuno:

- Glucosa en ayuno > 130 mg/dL (7.2 mmol/L), según las recomendaciones de la ADA (53).

3. Glucosa posprandial (2 horas después de las comidas):

- Glucosa > 180 mg/dL (10 mmol/L) (53).

4. Episodios frecuentes de hipoglucemia:

- Glucosa < 70 mg/dL en repetidas ocasiones, lo que indica un manejo subóptimo del tratamiento antidiabético (53).

5. Variabilidad glucémica elevada:

- Amplias fluctuaciones de los niveles de glucosa a lo largo del día, identificadas mediante monitoreo continuo de glucosa (53).



Tipos de descontrol glucémico

1. Hiperglucemia crónica:

- Niveles persistentemente elevados de glucosa en sangre debido a falta de adherencia al tratamiento, progresión de la enfermedad o inadecuada individualización del manejo (53).

2. Hipoglucemia recurrente:

- Episodios repetidos de glucosa baja, a menudo vinculados al uso excesivo de insulina o sulfonilureas, o a desajustes en la dieta y el ejercicio (53).

3. Variabilidad glucémica:

- Oscilaciones amplias y rápidas entre hiperglucemia e hipoglucemia, lo que aumenta el riesgo de complicaciones agudas y crónicas (53).

DESCONTROL GLUCÉMICO Y SU IMPACTO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Relación entre Hiperglucemia y Cáncer

El descontrol glucémico, caracterizado por hiperglucemia persistente, se asocia con un peor pronóstico en pacientes oncológicos debido a su influencia en la progresión tumoral y la respuesta al tratamiento. Los mecanismos involucrados incluyen:

Estimulación del Crecimiento Tumoral: La hiperglucemia favorece la proliferación celular al proporcionar una fuente energética constante para las células malignas. Además, la elevación de la insulina y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) estimula la activación de vías pro-oncogénicas, como PI3K/AKT/mTOR, promoviendo la supervivencia celular. (39)

Inflamación Sistémica: La hiperglucemia crónica induce la liberación de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , que crean un ambiente propicio para el crecimiento tumoral y la resistencia a la apoptosis. (42)



Estrés Oxidativo y Daño Genético: La elevación sostenida de los niveles de glucosa en sangre favorece la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que contribuye a la inestabilidad genómica y a la resistencia a la terapia. (40)

Disminución de la Inmunidad Antitumoral: La hiperglucemia deteriora la función de las células inmunitarias, incluyendo los linfocitos T y las células asesinas naturales (NK), lo que compromete la capacidad del organismo para combatir el cáncer. (43)

IMPACTO DEL DESCONTROL GLUCÉMICO EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

La presencia de hiperglucemia en pacientes oncológicos puede afectar negativamente la eficacia de los tratamientos convencionales, como la quimioterapia, la radioterapia y la inmunoterapia.

Quimioterapia: Se ha demostrado que niveles elevados de glucosa pueden reducir la eficacia de agentes quimioterapéuticos como el cisplatino y la doxorubicina, al favorecer mecanismos de resistencia celular (38). Además, la hiperglucemia puede inducir cambios metabólicos que alteran la farmacocinética de los fármacos.

Radioterapia: La hiperglucemia puede disminuir la radiosensibilidad de las células tumorales, reduciendo la efectividad del tratamiento (41). Esto se debe a la capacidad de las células cancerosas de utilizar glucosa para contrarrestar el daño oxidativo inducido por la radiación.

Inmunoterapia: Algunos estudios sugieren que la hiperglucemia afecta negativamente la respuesta a los inhibidores de puntos de control inmunológico, como los anti-PD-1 y anti-PD-L1, debido a la disfunción de células T en un entorno hiperglucémico (39).



ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES Y MORTALIDAD EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Varios estudios han señalado que los pacientes con cáncer y diabetes mellitus tipo 2 tienen una mayor tasa de mortalidad en comparación con los pacientes sin diabetes. Un metaanálisis de Zhao et al. Mostró que la diabetes se asocia con un aumento del 30% en la mortalidad por cáncer, independientemente del tipo de tumor (43).

Cáncer de mama: Se ha reportado que mujeres con cáncer de mama y diabetes tienen una menor supervivencia global y una mayor tasa de recurrencia en comparación con aquellas sin diabetes (40).

Cáncer colorrectal: La diabetes y la hiperglucemia están asociadas con una menor respuesta a la quimioterapia basada en 5-fluorouracilo y una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias (42).

Cáncer de páncreas: La diabetes de reciente diagnóstico puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer pancreático, además de impactar negativamente la respuesta a los tratamientos dirigidos (39).

RELACIÓN ENTRE HIPERGLUCEMIA Y CÁNCER DE MAMA

La hiperglucemia crónica puede influir en la progresión del cáncer de mama a través de diversos mecanismos biológicos:

Resistencia a la Insulina y Factores de Crecimiento: La hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina puede promover el crecimiento tumoral al aumentar la actividad de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1) (40).

Inflamación Sistémica: La hiperglucemia puede inducir un estado inflamatorio crónico que favorece la progresión tumoral (39).

Estrés Oxidativo: La elevación crónica de la glucosa favorece la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que puede contribuir a la inestabilidad genética y el crecimiento tumoral (42).



Además, se ha observado que la hiperglucemia puede alterar el microambiente tumoral, favoreciendo la proliferación de células cancerígenas y reduciendo la efectividad de ciertos tratamientos oncológicos. Estudios recientes sugieren que niveles elevados de glucosa pueden modificar la expresión génica en células tumorales, aumentando la agresividad del cáncer de mama y favoreciendo su diseminación a otros órganos.

IMPACTO DEL CONTROL GLUCÉMICO EN EL PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

Diversos estudios han demostrado que un adecuado control glucémico puede mejorar el pronóstico del cáncer de mama. Un metaanálisis realizado por Zhao et al. Señaló que las pacientes con cáncer de mama y diabetes mellitus que mantenían un control glucémico estricto tenían una menor tasa de recurrencia y mejor supervivencia global en comparación con aquellas con hiperglucemia persistente (43).

El control estricto de la glucosa también se ha relacionado con una mejor respuesta a la quimioterapia y a la terapia endocrina en pacientes con receptores hormonales positivos. Investigaciones han indicado que niveles elevados de glucosa pueden interferir con la acción de ciertos fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama, como los inhibidores de la aromatasa y el tamoxifeno, reduciendo su efectividad.

EFFECTO DE LOS HIPOGLUCEMIANTES EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Algunos medicamentos empleados en el tratamiento de la diabetes han mostrado efectos potencialmente beneficiosos en pacientes con cáncer de mama:

Metformina: Se ha observado que su uso está asociado con una reducción en la incidencia de cáncer de mama y una mejor respuesta a la quimioterapia (38). Su mecanismo de acción parece involucrar la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), lo que reduce la proliferación celular y la angiogénesis en el tumor.



Inhibidores de SGLT2: Aunque su efecto en cáncer de mama es menos estudiado, han demostrado reducir la inflamación y mejorar el perfil metabólico general (41). Además, algunos estudios preliminares sugieren que podrían inducir apoptosis en células tumorales dependientes de glucosa.

Tiazolidinedionas (TZD): Estos fármacos, aunque menos utilizados en la práctica clínica actual, han mostrado efectos antiproliferativos en modelos experimentales de cáncer de mama. Sin embargo, su uso está limitado debido a efectos adversos como retención de líquidos y aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca (41).

ASOCIACIÓN ENTRE LA ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA Y DESCONTROL GLUCÉMICO

La quimioterapia, uno de los tratamientos más comunes para el cáncer, puede inducir una variedad de efectos secundarios en los pacientes, entre los cuales se encuentra el descontrol glucémico. Este fenómeno es particularmente importante en pacientes con diabetes mellitus, pero también puede ocurrir en individuos sin antecedentes de trastornos metabólicos. La relación entre quimioterapia y descontrol glucémico ha sido objeto de diversas investigaciones, y varios mecanismos fisiopatológicos pueden explicarlo.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS INVOLUCRADOS

La quimioterapia puede alterar el equilibrio glucémico a través de diversos mecanismos. En primer lugar, ciertos agentes quimioterapéuticos pueden inducir un efecto citotóxico en las células beta pancreáticas, responsables de la producción de insulina. Esto puede generar un defecto en la secreción de insulina, llevando a hiperglucemia (48) . Además, algunos agentes como los glucocorticoides, que se administran junto con la quimioterapia para prevenir efectos adversos como la náusea y la inflamación, pueden inducir resistencia a la insulina. El cortisol es conocido por aumentar la gluconeogénesis hepática, lo que eleva los niveles de glucosa en sangre (45).



Por otro lado, la quimioterapia también puede alterar el metabolismo de los carbohidratos de forma indirecta. Algunos fármacos, como los agentes alquilantes y los antimetabolitos, pueden causar daño en los tejidos gastrointestinales, afectando la absorción de nutrientes y modificando la utilización de glucosa por parte de los órganos periféricos (47).

IMPACTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la quimioterapia puede descompensar aún más el control glucémico debido a la resistencia a la insulina preexistente. La quimioterapia puede exacerbar la hiperglucemia, lo que aumenta el riesgo de complicaciones como la cetoacidosis diabética, la hiperosmolaridad y las infecciones (52). Además, algunos tratamientos de quimioterapia, como los análogos de platino y los taxanos, se han asociado con la exacerbación de la neuropatía diabética, lo que complica aún más el manejo de la glucosa en sangre (46).

En este contexto, los pacientes con diabetes deben ser monitoreados de manera rigurosa durante y después de la quimioterapia, con ajustes en la medicación antidiabética y evaluaciones frecuentes de los niveles de glucosa en sangre. El tratamiento con insulina o medicamentos orales puede necesitar ajustes para controlar el aumento de la glucosa relacionado con la quimioterapia (50).

EVIDENCIA CLÍNICA Y ESTUDIOS RELEVANTES

Varios estudios han documentado la relación entre quimioterapia y descontrol glucémico. Un estudio realizado por Liu et al. En pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia combinada con corticosteroides mostró un aumento significativo en los niveles de glucosa en sangre, lo que llevó a la necesidad de modificar los regímenes antidiabéticos en más del 40% de los pacientes con diabetes tipo 2 (49). Similarmente, un estudio prospectivo de Xu et al. Encontró que los pacientes que recibieron tratamientos quimioterápicos con agentes como



Doxorrubicina y Ciclofosfamida tuvieron un aumento en la incidencia de hiperglucemia, con una correlación significativa con el uso de glucocorticoides.(52)

El uso de agentes quimioterápicos específicos también ha sido evaluado en relación con el control glucémico. Según un análisis de la literatura realizado por Schreiber et al. La combinación de quimioterapia y terapia con corticoides es una de las causas más comunes de descontrol glucémico en pacientes con diabetes tipo 2. Además, se destacó que la administración de fármacos quimioterápicos como el metotrexato o los inhibidores de la topoisomerasa II, que tienen efectos secundarios metabólicos, puede contribuir aún más a la hiperglucemia y la resistencia a la insulina.(51)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con base a lo escrito con anterioridad el propósito del siguiente estudio es resolver la siguiente pregunta:

¿EXISTE ASOCIACIÓN ENTRE EL DESCONTROL GLUCÉMICO Y LA ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA?

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es una de las enfermedades más prevalentes y mortales entre las mujeres a nivel mundial. Cada año, millones de mujeres son diagnosticadas con esta enfermedad, lo que representa una carga significativa para la salud pública y una preocupación constante para los profesionales de la salud. A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, el cáncer de mama sigue siendo una enfermedad desafiante de tratar, especialmente en casos avanzados o metastásicos.

En este contexto, es crucial explorar todos los factores que puedan influir en la respuesta al tratamiento del cáncer de mama, incluidos los relacionados con la salud metabólica de los pacientes. Uno de estos factores es el control de la glucemia en pacientes con diabetes o prediabetes que también son diagnosticados con cáncer



de mama. La asociación entre el descontrol glucémico y la administración de quimioterapia en estos pacientes es un área de investigación importante que merece una atención especial.

En primer lugar, el descontrol glucémico puede tener un impacto negativo en la eficacia del tratamiento del cáncer de mama. Se ha demostrado que niveles elevados de glucosa en sangre pueden promover la proliferación celular y la progresión tumoral, lo que potencialmente podría reducir la respuesta al tratamiento con quimioterapia. Además, la diabetes y la hiperglucemia crónica pueden causar cambios en el microambiente tumoral que favorecen la resistencia a los tratamientos convencionales.

Por otro lado, la administración de quimioterapia también puede afectar el control glucémico en pacientes con cáncer de mama. Algunos agentes quimioterapéuticos, como los glucocorticoides, son conocidos por aumentar la resistencia a la insulina y elevar los niveles de glucosa en sangre. Esto puede representar un desafío adicional para los pacientes con diabetes o prediabetes, ya que pueden experimentar dificultades para mantener niveles adecuados de glucosa en sangre durante el tratamiento del cáncer.

Además de su impacto en la eficacia del tratamiento, el descontrol glucémico también puede aumentar el riesgo de complicaciones y efectos secundarios adversos en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia. La hiperglucemia crónica se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, neuropatía periférica, enfermedad cardiovascular y otros problemas de salud que pueden comprometer la tolerancia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes.

Por lo tanto, realizar un estudio sobre la asociación entre el descontrol glucémico y la administración de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama es fundamental por varias razones. En primer lugar, ayudaría a mejorar nuestra comprensión de cómo la diabetes y el cáncer interactúan entre sí y cómo esto puede influir en los resultados clínicos. Esto podría llevar a la identificación de nuevas



estrategias de tratamiento y manejo para optimizar los resultados en esta población de pacientes.

Además, un estudio en esta área también podría proporcionar información importante sobre la necesidad de un manejo integrado de la diabetes y el cáncer en pacientes con cáncer de mama, lo que podría mejorar la coordinación de la atención médica y la calidad de vida de los pacientes. También podría ayudar a identificar subgrupos de pacientes con mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la glucemia durante el tratamiento del cáncer, lo que podría guiar intervenciones preventivas y estrategias de monitoreo más específicas.

En conclusión, la realización de un estudio sobre la asociación entre el descontrol glucémico y la administración de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama es esencial para mejorar la atención y los resultados en esta población de pacientes. Al abordar esta importante pregunta de investigación, podríamos avanzar en la comprensión y el manejo de estas condiciones concurrentes y mejorar la atención médica para los pacientes con cáncer de mama y diabetes.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la asociación del descontrol glicémico en las pacientes con cáncer de mama con terapia sistémica en la población del Hospital General presidente Lázaro Cárdenas Del Río, ISSSTE Chihuahua, Chihuahua, en un periodo comprendido desde enero del 2020 a enero del 2024

Objetivos específicos

- 1) Determinar la prevalencia del descontrol glucémico en las pacientes con cáncer de mama
- 2) Evaluar los factores asociados al descontrol glucémico en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama a las cuales se les administró quimioterapia



HIPÓTESIS

Las pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento sistémico presentan mayor incidencia de descontrol glucémico.

HIPÓTESIS NULA

Las pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento sistémico presentan igual o menor incidencia de descontrol glucémico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Se realizó un estudio observacional, longitudinal de cohorte retrospectivo

Universo del estudio: Pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama localmente avanzado, derechohabientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, y tratados en la consulta externa de oncología médica del Hospital General del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, presidente Lázaro Cárdenas del Río, en la Ciudad de Chihuahua, Chihuahua

Lugar de estudio: Hospital General del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, presidente Lázaro Cárdenas del Río, en la Ciudad de Chihuahua, Chihuahua

Periodo del estudio: Enero del 2020 a enero del 2024

Tamaño de muestra y muestreo: De acuerdo con datos del INEGI La incidencia nacional fue de 27.64 por cada 100 mil habitantes de 20 años, a información que se utiliza proviene de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) Continua 2022 del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP); Sin embargo, en nuestra población, la información acerca de la prevalencia es muy limitada. Para el cálculo de la muestra se realizó un muestreo piloto en donde se encontró un total de 85 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidos durante un año en el Hospital General del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, presidente Lázaro Cárdenas del Río, en la Ciudad de Chihuahua, Chihuahua. Por lo anterior, se utilizó la siguiente fórmula para estimar proporciones,



en un tamaño de población de 85 pacientes, tomando en cuenta un nivel de confianza del 95%, una puntuación Z de 1.96 y un margen de error del 5%

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{\frac{z^2 x p (1 - p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 x p (1 - p)}{e^2 N}\right)}$$

Donde: N = tamaño de la población; e = margen de error (porcentaje expresado con decimales); z = puntuación z. Se determinó un tamaño de muestra de 70 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad \geq 18 años.
- Diagnóstico de cáncer de mama de cualquier histología Que recibieron tratamiento sistémico
- Estadio Clínico IIA a IIIC por la AJCC 8va edición.
- ECOG 0-3.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE EXPEDIENTES

- Enfermedad temprana EC I
- No dieran su autorización para recibir tratamiento sistémico
- Que no contarán con estudio de control para evaluación del control glucémico

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no iniciaron tratamiento sistémico.
- Pacientes con información incompleta en el expediente.
- Pacientes que hayan sido sujetas a control local quirúrgico.

VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE: Glucosa en ayuno

VARIABLE INDEPENDIENTE: Cáncer de mama

VARIABLES INTERVINIENTES:



- Edad
- Fecha de diagnóstico
- Etapa clínica
- Tratamiento sistémico recibido
- Peso
- Talla
- Glucosa plasmática en ayuno previo al inicio de la terapia sistémica
- Glucosa plasmática en ayuno posterior al inicio de la quimioterapia sistémica

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Cáncer de mama: El cáncer de mama es una enfermedad caracterizada por el crecimiento anormal y descontrolado de las células en el tejido mamario. Este crecimiento puede formar un tumor maligno, que tiene la capacidad de invadir tejidos cercanos y diseminarse a otras partes del cuerpo (metástasis).

Glucosa en ayuno: Concentración de glucosa en plasma medida después de un ayuno de al menos 8 horas, expresado en mg/dL o mmol/L

Edad: Concepto lineal que corresponde al tiempo que ha vivido un individuo desde su nacimiento.

Fecha de diagnóstico: Fecha en la que se confirma el diagnóstico inicial de cáncer de mama, basado en hallazgos clínicos, estudios de imagen y resultados histopatológicos. Se registra la fecha exacta (día, mes y año) documentada en la historia clínica o en el informe médico de diagnóstico definitivo.

Etapa clínica: Se define como la clasificación del grado de extensión del cáncer al momento del diagnóstico, basada en el sistema TNM (Tumor, Nódulos, Metástasis) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Tratamiento sistémico recibido

Tratamiento sistémico recibido: Se refiere al tipo de tratamiento médico sistémico administrado para el manejo del cáncer de mama, que actúa a nivel general en el cuerpo para controlar o erradicar las células tumorales.



Talla: Se define como la longitud o altura del cuerpo humano desde la base de los pies hasta el vértex (parte más alta de la cabeza) en posición erguida. Se mide en centímetros (cm).

Peso corporal: Masa correspondiente a un individuo y medido en kilogramos (Kg).

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Una vez aprobado por el comité de ética del Hospital General presidente Lázaro Cárdenas Del Río, ISSSTE Chihuahua, el médico residente de cuarto año, Dr. Jesús Eduardo Adame Garza acudió al departamento de archivo clínico para recolectar información de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, mediante revisión del expediente clínico y respetando el derecho de confidencialidad de datos personales. Posteriormente se llenó el instrumento de recolección de datos (Anexo 2) con la información sociodemográfica, antropomórfica y clínica de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado de la consulta externa de Oncología médica del Hospital General del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, presidente Lázaro Cárdenas del Río, en la Ciudad de Chihuahua, Chihuahua, entre enero del 2020 y enero del 2024. Se llenó una base de datos en el software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 29

ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación queda sujeta a la normativa de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, publicada en el diario oficial de la federación DOF 02-04-2014. Dicha norma establece los lineamientos generales que deben seguirse para someter una investigación científica destinada a la salud, con el fin de proteger, promover, y restaurar la salud de la población, sin dejar a un lado los aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de cada individuo sometido a la investigación.

De acuerdo con el artículo 17 de la Ley General de Salud, esta investigación se considera una investigación sin riesgo, ya que no se realiza ninguna intervención en los participantes del estudio, y su metodología es meramente descriptiva. Por lo



anterior, y al tratarse de un estudio retrospectivo, esta investigación no requiere de un consentimiento informado por parte de los sujetos estudiados puesto que no existe una modificación en la integridad o pronóstico del paciente.

Además, esta investigación se apega a lo estipulado en la Declaración de Helsinki de 1975, con su actualización en 2013, y garantiza la confidencialidad de la información recolectada por medio de números que no tengan relación con la identificación real de los sujetos estudiados o con su número de afiliación de seguridad social.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

- Humanos:
 - Médico residente de Medicina Interna rotante del servicio de Oncología médica del Hospital General del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, presidente Lázaro Cárdenas del Río, en la Ciudad de Chihuahua, Chihuahua.
 - Médicos adscritos al servicio de Oncología médica del Hospital General del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, presidente Lázaro Cárdenas del Río, en la Ciudad de Chihuahua, Chihuahua
- Materiales:
 - Computadora HP con procesador Intel CORE I5.
 - Software Microsoft Office
 - Software estadístico SPSS versión 29
 - Impresora
 - Hojas blancas
 - Bolígrafos
- Económicos:
 - Ninguno

RESULTADOS

Se describe una población de 90 pacientes, todas ellas mujeres con edad promedio de 61.1 años (+- 12.1), con parámetros de somatometría de talla 160cm (+- 6.28), peso 74.8 años (+- 14). El 100% de la población se encontraba con diagnóstico de cáncer de mama, de las cuales 43 (47.7%) se encontraban en estadio clínico IIA, 18 (20%) IIB, 10 (11.11%) IIIA, 2 (2.2%) IIIB y 17 (18.88%) en IIIC.

Estadio Clínico

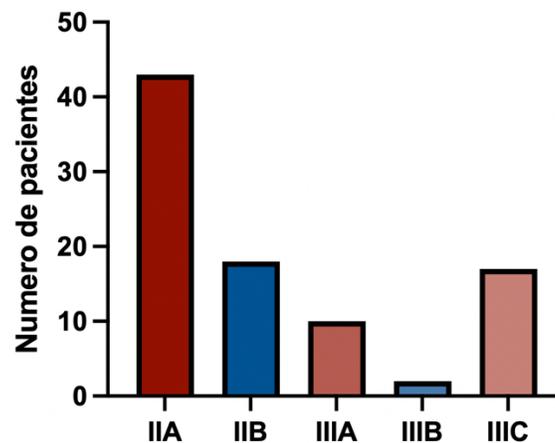


Fig. 1. Grafica de barras de distribución poblacional en estadio clínico.

El 46.6% (42) de las pacientes se diagnosticaron con cáncer de mama izquierda y 53.4% (48) con cáncer de mama derecha. 87.7% (79) fueron diagnosticadas con carcinoma ductal y 12.3% (11) con carcinoma lobulillar. En cuanto a los receptores HER 2, 25.5% (23) se consideraron 1+, 1.1% (1) HER 2 2+, 20% (18) 3+ y el 53.4% (48) HER 2 negativos.

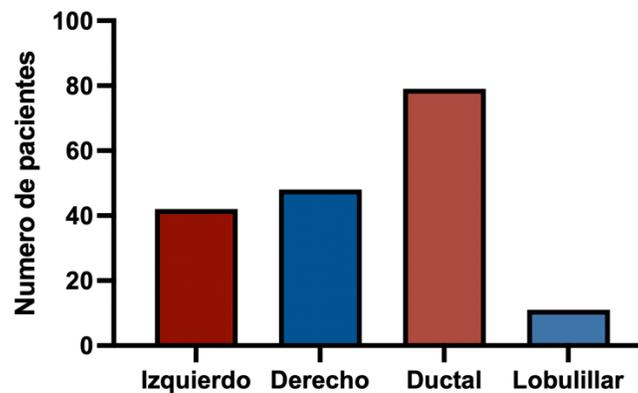


Fig. 2. Grafica de barras de distribución lateral e histología.

Se realizó un registro de glucometrías capilares con glucosa de ayuno promedio de 103 (+- 21.1) en el registro basal, 115 (+- 34) al mes de iniciado el tratamiento, 116 (+- 27.4) a los dos meses y 120 (+- 33) a los 3 meses de inicio de tratamiento de quimioterapia. Se realizó un análisis de varianza de una vía para comparar la glucometría capilar basal de cada uno de los grupos de pacientes de acuerdo con el estado clínico de diagnóstico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con una $p = 0.98$. Confirmando que el estado basal metabólico de las pacientes no difiere entre sí.

Posteriormente se comparó la medición de glucosa capilar al mes, dos meses y tres meses de seguimiento entre los grupos clínicos. No se encontró diferencia estadísticamente significativa para ninguno de los registros de glucometría entre los estadios clínicos. Sin embargo, es posible observar una tendencia de glucometrías mayormente elevadas conforme se encuentran en un estadio clínico más avanzado.

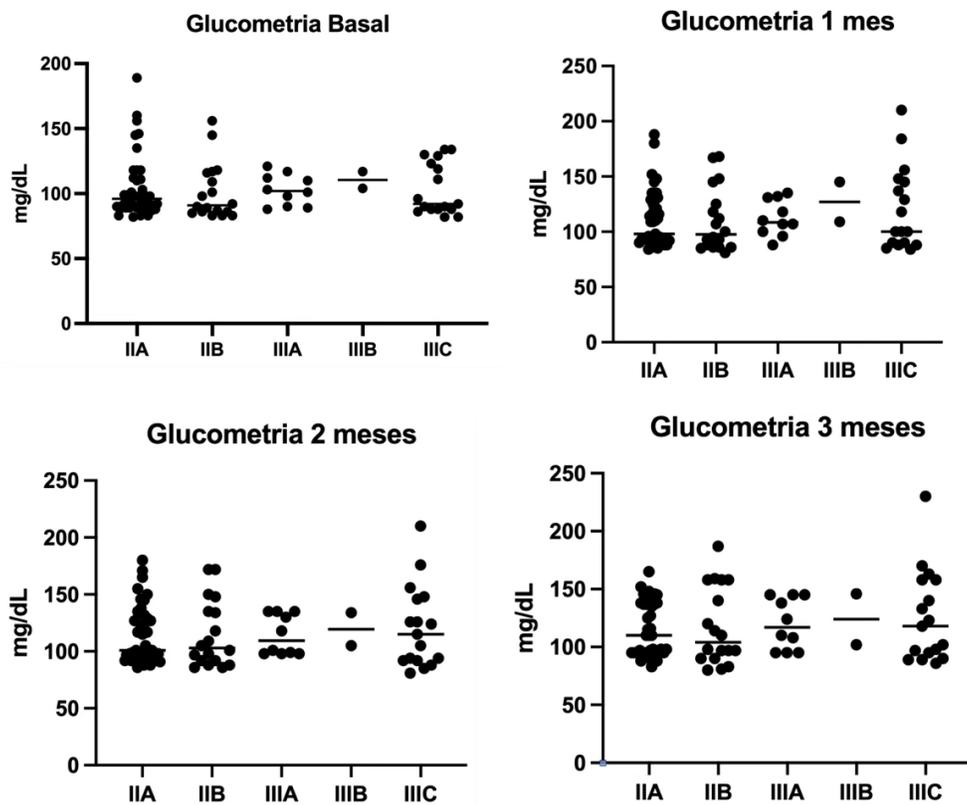


Fig. 3. Grafica de puntos glucometría capilar. Se describe glucometría en mg/dL por estadio clínico, en el panel A) Glucometría basal, B) Glucometría a 1 mes, C) Glucometría a 2 meses y D) Glucometría a 3 meses.

Se comparo el nivel de glucosa registrado basal, al mes, dos meses y tres meses de acuerdo con cada estadio clínico de la patología basal. Para el grupo de pacientes en estadio clínico IIA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las mediciones con una $p= 0.11$. Para el estadio clínico IIB no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0.34$, de la misma forma que para las pacientes en estadio IIIC con una $p= 0.26$. Sin embargo, para el grupo de pacientes con estadio clínico IIIB se encontró una diferencia estadísticamente significativa con $p < 0.001$ entre los grupos, sin encontrar en el análisis pos-hoc diferencias individuales.

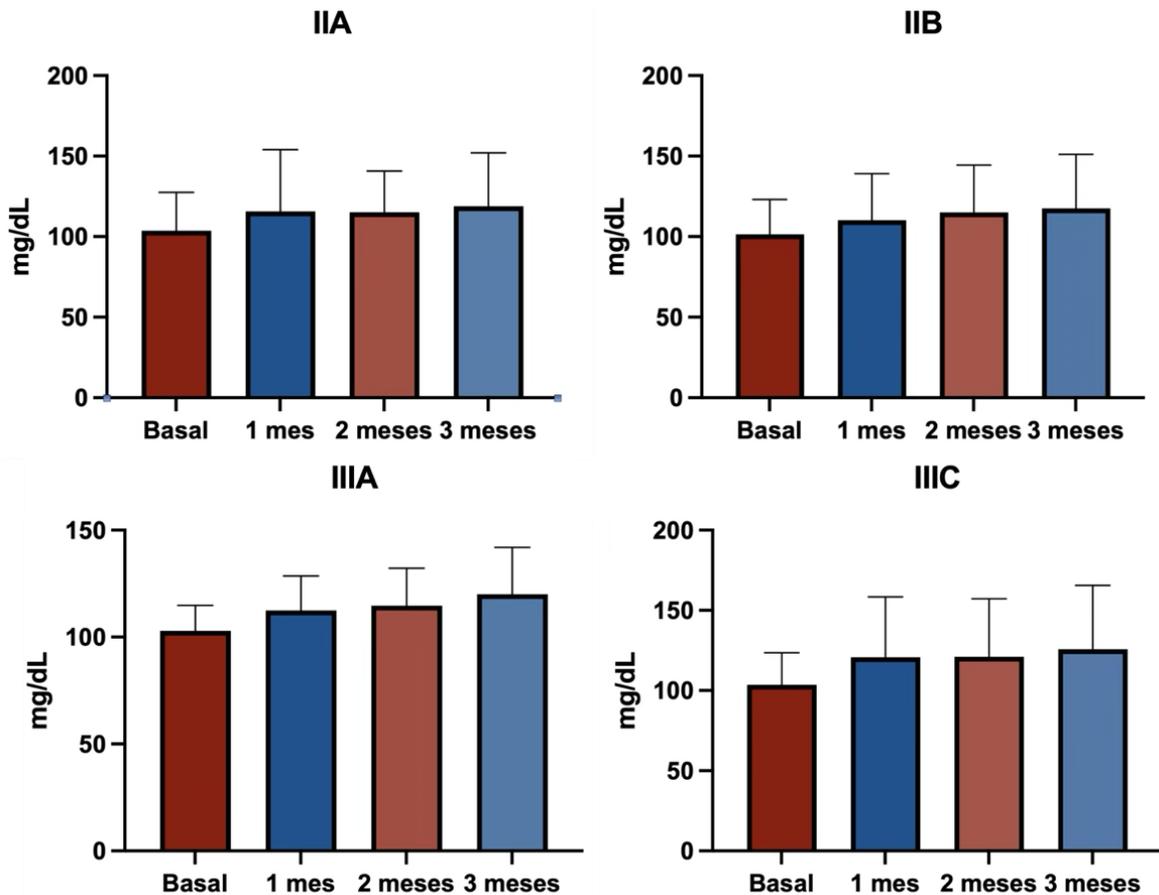


Fig. 4. Grafica de barras glucometría mensual por estadio clínico. Panel A) Estadio clínico IIA, B) Estadio clínico IIB, C) Estadio clínico IIIA, D) Estadio clínico IIIC.

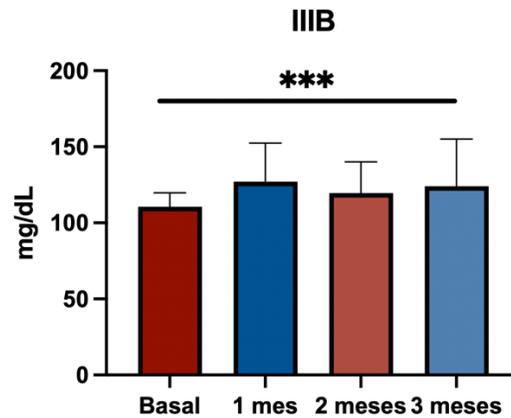


Fig. 5. Grafica de barras glucometría mensual para estadio clínico IIIB. ***: $p < 0.001$, análisis ANOVA de una vía.

Se compararon los niveles de glucosa basal y a los 3 meses de seguimiento de acuerdo con el diagnóstico histológico encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos para ambas mediciones con una $p = 0.006$ y 0.033 respectivamente.

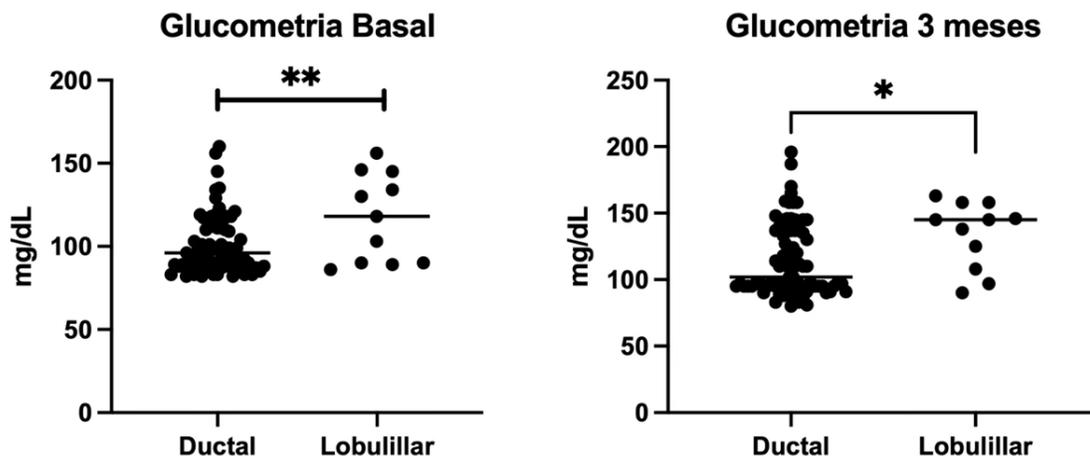


Fig. 6. Grafica de puntos para glucometría basal y a 3 meses de acuerdo con grupo histológico. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$, análisis t de student.



DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la presente investigación permiten analizar la relación entre el descontrol glucémico y la administración de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama, una condición que ha sido previamente documentada en la literatura médica. La población de estudio estuvo conformada por 90 pacientes con una edad promedio de 61.1 años, lo que es congruente con estudios previos que identifican una mayor incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas (1).

El 47.7% de las pacientes fueron diagnosticadas en estadio clínico IIA, seguido por el 20% en estadio IIB, lo que sugiere un patrón de detección predominantemente en estadios intermedios. En cuanto a la distribución de lateralidad y tipo histológico, los resultados reflejan una mayor frecuencia de carcinoma ductal invasivo (87.7%), lo cual es acorde con la literatura internacional, donde este subtipo representa aproximadamente el 80% de los casos de cáncer de mama (2).

El análisis de la variación de la glucometría capilar mostró un aumento progresivo en los valores de glucosa conforme avanzaba el tratamiento de quimioterapia, alcanzando una media de 120 mg/dL (\pm 33) a los tres meses de seguimiento. Aunque las diferencias entre los estadios clínicos no fueron estadísticamente significativas en general, se observó una tendencia a un mayor descontrol glucémico en estadios más avanzados, lo que coincide con estudios que sugieren una correlación entre el estado inflamatorio sistémico y la resistencia a la insulina en pacientes con neoplasias avanzadas (3).

De particular interés es el hallazgo de una diferencia estadísticamente significativa en la variación de la glucosa entre los grupos con estadio IIB ($p < 0.001$), lo que podría sugerir una mayor susceptibilidad de este subgrupo al descontrol glucémico inducido por la quimioterapia. No obstante, el análisis post-hoc no permitió identificar diferencias individuales entre los tiempos de mediciones, lo que podría atribuirse a limitaciones en el tamaño de muestra o a la heterogeneidad en la respuesta metabólica de las pacientes.

Finalmente, la comparación entre los niveles de glucosa basal y a los tres meses en relación con el tipo histológico reveló diferencias estadísticamente significativas (p



= 0.006 y 0.033, respectivamente), lo que sugiere que la biología tumoral podría influir en la homeostasis glucémica. Estudios recientes han demostrado que ciertos subtipos de cáncer de mama pueden inducir una mayor activación de vías proinflamatorias y metabólicas que favorecen la hiperglucemia (4).

CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio indican que, si bien no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la variación de la glucosa capilar entre los distintos estadios clínicos en general, existe una tendencia a un mayor descontrol glucémico en estadios más avanzados, particularmente en el grupo de pacientes con estadio IIIB. Además, la relación entre el tipo histológico y la variación glucémica sugiere que factores tumorales podrían influir en el metabolismo de la glucosa durante el tratamiento con quimioterapia.

Estos resultados resaltan la importancia de un monitoreo glucémico riguroso en pacientes con cáncer de mama, especialmente en aquellos con enfermedad avanzada, para prevenir posibles complicaciones metabólicas asociadas a la terapia oncológica. Futuros estudios podrán ampliar estos hallazgos, explorando el impacto de diferentes esquemas quimioterápicos y la influencia de biomarcadores metabólicos en la respuesta terapéutica.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424
- 2.- Rebecca L. Siegel; Kimberly D. Miller; Ahmedin Jema. Cancer Statistics, 2018 *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan;68(1):7-30.
- 3.- Kimberly D. Miller, Ann Goding Sauer; Ana P. Ortiz. Cancer Statistics for Hispanics/Latinos, 2018 *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):425-445
- 4.- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):87-108.
- 5.- Reynoso-Noverón N, Villarreal-Garza C, Soto-Perez-de-Celis E. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *J Glob Oncol.* 2017 Dec;3(6):757-764.
- 6.- Prat A, Pineda E, Adamo B. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 24(Suppl 2): S26–S35
- 7.- Jianchun Chen, Fenghua Zeng, Steven J. Forrester, Satoru Eguchi, Ming-Zhi Zhang, expression and function of the epidermal growth factor receptor in physiology and disease. *Physiol Rev* 96: 1025–1069, 2016.
- 8.- Peles E, Yarden Y. Neu and its ligands: from an oncogene to neural factors. *Bioessays* 15: 815– 824, 1993.
9. Gagliato D. de Melo, Jardim D. Leonardo Fontes, Marchesi M. Sergio Pereira, Hortobagyi G. N. Mechanisms of resistance and sensitivity to anti-HER2 therapies in HER2+ breast cancer. *Oncotarget.* 2016; 7: 64431-64446.
- 10.- Nielsen DL, Kümler I, Palshof JA. Efficacy of HER2-targeted therapy in metastatic breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Breast.* 2013 Feb;22(1):1-12.
- 11.- Armando E. Giuliano, James L. Connolly, Stephen B. Edge. Breast Cancer Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA CANCER J CLIN* 2017; 67:290–303.
- 12.- Von Minckwitz G1, Untch M, Blohmer JU, Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1796-804.
- 13.- Green MC, Buzdar AU, Smith T, Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):5983-92.



- 14.-Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast. *Cancer*. 2004;100: 2512–32.
- 15.- Ramon Colomer, Cristina Saura, Pedro Sánchez Rovira. Neoadjuvant Management of Early Breast Cancer: A Clinical and Investigational Position Statement. *The Oncologist* 2019; 24:1–9.
- 16.-Fisher B1, Brown A, Mamounas E, Effect of Preoperative Chemotherapy on Local-Regional Disease in Women with Operable Breast Cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: NSABP-18. *J Clin Oncol* 16:2672-2685.1997
- 17.- Bear HD, Anderson S, Smith RE, Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2019-27.
- 18.- Mauri D1, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Feb 2;97(3):188-94.
- 19.- Cortazar P, Zhang L, Untch M. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis.*Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
- 20.- Buzdar AU1, Ibrahim NK, Francis D, significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3676-85.
- 21.- Buzdar AU1, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):1317-25
- 22.- Untch M1, Fasching PA, Konecny GE, Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):3351-7
- 23.- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):377-84.
- 24.- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-



positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):25-32.

25.- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2278-84.

26.-Swain SM, Ewer MS, Viale G, Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol.* 2018 Mar 1;29(3):646-653.

27.- Gavilá J, Oliveira 2, Pascual T, Safety, activity, and molecular heterogeneity following neoadjuvant non-pegylated liposomal doxorubicin, paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in HER2-positive breast cancer (Opti-HER HEART): an open-label, single-group, multicenter, phase 2 trial. *BMC Med.* 2019 Jan 9;17(1):8.

28.- Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):115-126.

29.- Nanda R, Liu MC, Yau C, Pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer (BC): Results from I-SPY 2. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 506).

30.-Peintinger F, Sinn B, Hatzis C, Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Mod Pathol* 2015 28:913–920.

31.-MD Anderson Cancer Center: Cancer Residual Cancer Burden (Sitio Web), Estados Unidos de America, Universidad de Texas. <https://www.mdanderson.org/for-physicians/clinical-tools-resources/clinical-calculators/residual-cancer-burden.html>(Consulta 30 de Diciembre de 2018).

32.- W. Fraser Symmans, Caimiao Wei, Rebekah Gould, Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated with Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol.* 2017 Apr 1;35(10):1049-1060

33.- Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer, *N Engl J Med.* 2018 Dec 5.

34.-Rahim B, O'Regan R. AR Signaling in Breast Cancer, *Cancers (Basel).* 2017 Feb 24;9(3)

35.- Tan MH, LiJ, Xu HE. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36(1):3-23.



- 36.- Lattouf JB, Srinivasan R, Pinto PA. Mechanisms of disease: the role of heat-shock protein 90 in genitourinary malignancy. *Nat Clin Pract Urol*. 2006;3(11):590-601.
- 37.- Kono M, Fujii T, Lim B, Androgen Receptor Function and Androgen Receptor Targeted Therapies in Breast Cancer A Review. *JAMA Oncol*. 2017 Sep 1;3(9):1266-1273.
- 38.- Cazzaniga, M. E., et al. (2016). Metformin and breast cancer: a systematic review and meta-analysis focused on clinical trials. *Cancer Treatment Reviews*, 50, 61-68.
- 39.- Gallagher, E. J., & LeRoith, D. (2020). Hyperinsulinaemia in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 20(11), 629-644.
- 40.- Gunter, M. J., et al. (2015). Insulin, insulin-like growth factor signaling, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 24(1), 195-202.
- 41.- Hirsch, I. B., et al. (2022). SGLT2 inhibitors and their potential role in cancer therapy. *Diabetes Care*, 45(3), 541-550.
- 42.- Peairs, K. S., et al. (2011). Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 29(1), 40-46.
- 43.- Zhao, Y., et al. (2021). The association between glycemic control and breast cancer prognosis: a meta-analysis. *Oncotarget*, 12(8), 745-758.
- 44.- Breznik, J., et al. (2020). "Management of diabetes in cancer patients undergoing chemotherapy." *Journal of Clinical Oncology*, 38(14), 1618-1626.
- 45.- Dube, S., et al. (2020). "Impact of corticosteroids on insulin resistance and glucose metabolism in cancer patients." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 86(5), 629-638.
- 46.- González, L., et al. (2021). "Neuropathy and hyperglycemia in cancer patients: a review." *Journal of Clinical Oncology*, 39(15), 1631-1638.
- 47.- He, J., et al. (2019). "Chemotherapy-induced hyperglycemia: pathophysiological mechanisms and implications for management." *European Journal of Endocrinology*, 181(1), R1-R10.
- 48.- Kumar, A., et al. (2018). "Chemotherapy and insulin resistance in cancer patients." *Endocrine Reviews*, 39(2), 159-172.
- 49.- Liu, X., et al. (2016). "Chemotherapy and the risk of hyperglycemia in cancer patients with pre-existing diabetes." *Diabetes Research and Clinical Practice*, 118, 163-170.



50.- Neal, D., et al. (2022). "Insulin management during chemotherapy: a clinical review." *Diabetes Care*, 45(4), 815-822.

51.- Schreiber, L., et al. (2019). "Chemotherapy agents and hyperglycemia: an overview of clinical implications." *Diabetes and Metabolism*, 45(3), 201-210.

52.- Xu, M., et al. (2017). "The effect of chemotherapy on glucose metabolism in diabetic cancer patients." *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 143(6), 1069-1077.

53.- American Diabetes Association. (2024). Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Suppl. 1), S1-S322. <https://doi.org/10.2337/dc24-S001>.



ANEXO 1: SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



GOBIERNO DE MÉXICO



NUEVO ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

**HOSPITAL GENERAL "PRESIDENTE LÁZARO CÁRDENAS"
CLAVE 008 204 00**

Chihuahua, Chih., 15 de julio de 2024

SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, Solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital General Presidente Lazaro Cardenas Del Rio, que apruebe la excepción de la Carta de Consentimiento Informado debido a que el protocolo de investigación: "Asociación entre el descontrol glucémico y la administración de quimioterapia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en la población del Hospital General Presidente Lázaro Cárdenas Del Río, ISSSTE Chihuahua, Chihuahua"

Donde se tomaran los siguientes datos del expediente físico o electrónico:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado, edad, fecha de diagnóstico, lateralidad, subtipo histológico, SBR, grado histológico, resultado de inmunohistoquímica, esquema de tratamiento recibido, talla y peso, glucosa en ayuno basal, glucosa en ayuno de control en 1 mes, glucosa en ayuno de control en 2 meses, glucosa en ayuno en 3 meses, diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, tratamiento previo para diabetes mellitus tipo 2.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo: "Asociación entre el descontrol glucémico y la administración de quimioterapia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en la población del Hospital General Presidente Lázaro Cárdenas Del Río, ISSSTE Chihuahua, Chihuahua" Cuyo propósito es obtener la tesis para titulación de especialidad médica.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud, vigentes y aplicables.

Atentamente

DR. RAUL GERARDO RAMIREZ MEDINA
ONCOLOGIA CLINICA / ALTA ESPECIALIDAD EN CANCER DE MAMA
INVESTIGADOR RESPONSABLE

Jesús García Corona No. 140, Col. Buenavista, CP 06350, alcaldía Cuauhtémoc, CDMX.
Tel: (55) 5140 9617 gob.mx/issste





ANEXO 2: INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS



Hospital General Presidente Lázaro Cárdenas
Av. de las Américas 720, Ángel Trías, 31160 Chihuahua, Chih.



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PACIENTE: _____ CÉDULA: _____ EDAD: _____ AÑOS FECHA: _____

FECHA DE DIAGNÓSTICO	
LATERALIDAD	
SUBTIPO HISTOLÓGICO	
SBR	
GRADO HISTOLÓGICO	
RECEPTORES DE ESTRÓGENO	
RECEPTORES DE PROGESTERONA	
HER2	
KI67	
TNM	
ETAPA CLÍNICA	
ESQUEMA DE TRATAMIENTO	
PESO EN KG	
TALLA EN CM	
GLUCOSA EN AYUNO BASAL	
GLUCOSA EN AYUNO DE CONTROL (1 MES)	
GLUCOSA EN AYUNO DE CONTROL (2 MES)	
GLUCOSA EN AYUNO DE CONTROL (3 MES)	
DIAGNÓSTICO DE DM2 PREVIO	
TRATAMIENTO PREVIO PARA DM2	



ANEXO 3: CARTA DE APROVACION POR EL COMITÉ DE ETICA



GOBIERNO DE
MÉXICO



NUEVO
ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA
Chihuahua, Chih., 22 de abril de 2024

Dictamen de Aprobado Comité Local de Enseñanza e Investigación

**JESÚS EDUARDO ADAME GARZA
PRESENTE**

Tengo el agrado de comunicarle, que el protocolo de investigación **"ASOCIACIÓN ENTRE EL DESCONTROL GLUCÉMICO Y LA ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO EN LA POBLACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL PRESIDENTE LÁZARO CÁRDENAS DEL RÍO, ISSSTE CHIHUAHUA, CHIHUAHUA"** se sometió a consideración para evaluación de este comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es:

APROBADO

Número de Registro Institucional

0028

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar su terminación de protocolo para su titulación.

Este dictamen tiene vigencia de dos años, por lo que, en caso de ser necesario, requerirá solicitar re aprobación del Comité de Enseñanza e Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Bernardo A. García Hernández
Presidente del Comité



HOSPITAL GENERAL PRESIDENTE
LÁZARO CÁRDENAS DEL RÍO

22 ABR 2024

COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN MÉDICA

Av. Américas No. 720 Col. Ángel Trías, C.P. 31203, Chihuahua, Chihuahua.
Tels.: (614) 413 2047 / 413 0363/ 413 2729 www.gob.mx/issste

