



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGIA MÉDICA**

**ASOCIACIÓN DE VECTORES DE IMPEDANCIA Y ÁNGULO  
DE FASE CON TOXICIDAD AGUDA POR QUIMIOTERAPIA  
EN PACIENTES MEXICANAS CON CÁNCER DE MAMA NO  
METASTASICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGÍA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DRA. MARIA TEREZA NIETO CORONEL**

**M. EN C. CLAUDIA HAYDEE ARCE SALINAS  
DIRECTOR DE TESIS**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Agradecimientos

Agradezco primero a mi madre por estar junto a mí  
en todo este largo sueño llamado medicina,  
a mis pacientes por ser la fuente de inspiración  
para cada meta que persigo, a mi tutora Dra. Claudia  
Arce-Salinas, por su admirable desprendimiento para  
apoyarme en cada proyecto propuesto y por enseñarme  
el arte de la Oncología.

*“Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca de excelencia otorgada por el Gobierno de México, a través de Secretaría de Relaciones Exteriores”*

## INDICE

I.	Título	4
II.	Introducción	5
III.	Marco teórico	7
IV.	Antecedentes	10
V.	Planteamiento del problema	12
VI.	Objetivos	13
VII.	Justificaciones	14
VIII.	Hipótesis	15
IX.	Material y métodos	16
	9.1 Diseño	16
	9.2 Definición de universo	16
	9.3 Criterios de Inclusión	16
	9.4 Criterios de exclusión	17
	9.5 Definición y operacionalización de variables	17
	9.6 Métodos, instrumentos y proceso de recolección de datos	18
	9.7. Recursos Humanos	20
	9.8. Análisis Estadístico	20
X.	Resultados	21
XI.	Discusión	34
XII.	Conclusiones	37
XIII.	Referencias Bibliográficas	38
XIV.	Anexos	
	a) Ficha de recolección de datos	43
	b) Carta de aprobación Comité de Investigación	44
	c) Carta de aprobación Comité de Ética	46

## **I. TÍTULO**

**ASOCIACIÓN DE VECTORES DE IMPEDANCIA Y ÁNGULO DE FASE CON TOXICIDAD AGUDA POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES MEXICANAS CON CÁNCER DE MAMA NO METASTÁSICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

## II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más común entre las mujeres en el mundo. El cáncer hereditario es sólo un pequeño porcentaje del total de casos de cáncer de mama, los factores ambientales juegan un papel no menos importante en el desarrollo de esta neoplasia. El mayor Índice de Masa Corporal (IMC) se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama y con un peor pronóstico [1]. Muchos estudios han investigado la relación entre dieta, actividad física, obesidad y supervivencia en el cáncer de mama [2].

Históricamente la evaluación nutricional ha sido abordada con diversas variables, incluidas las antropométricas y bioquímicas; sin embargo, tienen limitaciones; los métodos antropométricos son operador dependiente; los laboratoriales como, por ejemplo, los niveles séricos albúmina son influenciados por otros factores no nutricionales [3].

El análisis de bioimpedancia (BIA) es ampliamente utilizado en las mediciones de composición corporal, el estudio de las propiedades eléctricas de los tejidos biológicos inició desde el siglo XVIII. Tomasset exploró la utilidad de la bioimpedancia para estimar el agua corporal total usando electrodos de aguja. Nyboer realizó mediciones para estimar la masa libre de grasa [4]. La portabilidad, el bajo costo, la naturaleza no invasiva del BIA, permiten su uso de rutina y las mediciones repetidas [5].

El BIA ha sido validado como instrumento en la evaluación de composición corporal y del estado nutricional en una variada población de pacientes con cáncer [6], las modificaciones de la composición corporal son frecuentes en los pacientes con cáncer, estas variaciones se pueden detectar mediante este instrumento y pueden estar asociadas con resultados oncológicos [7].

Las ecuaciones convencionales del BIA para el cálculo de agua corporal total y otros compartimentos del cuerpo, requieren suposiciones de normalidad, la alteración de los supuestos de estándar, como obesidad, insuficiencia renal y caquexia, representan un sesgo para este instrumento, la necesidad de supuestos de normalidad se puede superar mediante el uso del análisis bioeléctrico del vector de impedancia (BIVA) [8].

Por otra parte, el ángulo de fase (AF) refleja los fluidos corporales y las membranas celulares (la resistencia y reactancia) del cuerpo humano [9], y se ha interpretado como un índice pronóstico de la integridad de la membrana celular. Enfermedad, inflamación, desnutrición o inactividad física prolongada pueden resultar en alteraciones de las propiedades del tejido eléctrico, que afectan directamente al ángulo de fase [10], no es sorprendente que un ángulo de fase bajo se asocie con peores resultados oncológicos [11].

Se han buscado varios predictores de toxicidad secundaria a tratamiento con quimioterapia en las pacientes con cáncer de mama, no teniendo hasta el momento uno definido, pruebas de farmacocinética y/ o farmacodinamia se correlacionan fuertemente con toxicidad a quimioterapia [12], pero éstas son poco factibles de realizar en la clínica. Se han propuesto algunos otros factores clínicos como predictores de toxicidad hematológica, incluyendo la edad, bajo estado funcional, mal estado nutricional, sexo femenino, hemoglobina <12 g / dL, enfermedad renal, hepática o cardiovascular, pero los datos publicados tienen resultados muy modestos para tener implicaciones clínicas [13]. Por otro lado, el cálculo de la quimioterapia está ajustada a la superficie corporal, el inconveniente de esta maniobra, es que muchos centros limitan la dosis cuando la superficie corporal supera 2 m<sup>2</sup> [14].

Finalmente, en relación a la asociación obesidad y toxicidad se han publicado estudios con resultados contradictorios, un estudio realizado por la CALGB demostró que la infra-dosificación en pacientes obesas con cáncer de mama, está en relación a peor supervivencia [15].

Por lo tanto, se necesitan nuevos predictores clínicos de toxicidad con quimioterapia, y en especial en nuestra población, puesto que el 70% aproximadamente tiene sobrepeso u obesidad. Identificar estos factores predictivos, permitiría la introducción de medidas profilácticas tales como el apoyo con factor estimulante de colonias, modificaciones de la dosis o regímenes de quimioterapia alternativos, motivo por el cual se realiza este trabajo para determinar si el estado nutricional evaluado por vectores de impedancia / ángulo de fase se relacionan con toxicidad aguda en pacientes mexicanas con cáncer de mama no metastásico.

### III. MARCO TEORICO

#### 1. CONCEPTOS

**Bioimpedancia:** La bioimpedancia o impedancia biológica se define como la capacidad del tejido biológico para impedir la corriente eléctrica [16].

**Impedancia (Z):** Desde un punto de vista eléctrico, es la obstrucción al flujo de una corriente alterna. La impedancia es una medida compleja que está compuesta por resistencia (R) y reactancia (Xc), la primera es causada por el agua corporal total y la segunda por la capacitancia de las membranas celulares, su fórmula es la siguiente [17]:

$$Z^2 = R^2 + Xc^2$$

**Resistencia (R):** La R representa la resistencia de los tejidos al paso de una corriente eléctrica, ésta es proporcional a la longitud del cuerpo e inversamente proporcional al área de sección (generalmente las medidas que representan los perímetros de los segmentos del tronco y de las extremidades), por ello un cuerpo largo tendrá una gran resistencia en relación a uno más corto, y un cuerpo con área de sección pequeña tendrá una resistencia menor [18].

**Reactancia (Xc):** Es la oposición adicional debida a la capacitancia de los tejidos y membranas celulares (es el llamado componente dieléctrico), estos valores dependen de la frecuencia de la corriente eléctrica. La reactancia se debe al efecto eléctrico de la carga ofrecida durante periodos cortos por el componente lipídico de las membranas de la masa celular [18].

**Ángulo de fase:** Es la asociación entre reactancia y resistencia, se asocia positivamente con la reactancia y negativamente con la resistencia, su fórmula es la siguiente [9]:

$$AF = \tan^{-1} \left( \frac{Xc}{R} \right)$$

#### 2. ANÁLISIS DE IMPEDANCIA BIOELECTRICA (BIA)

Es un método seguro, no invasivo y barato que evalúa la composición corporal [5,19]. Se basa en el siguiente principio: los tejidos biológicos se comportan como conductores en mayor o menor medida, dependiendo de la composición. Este instrumento mide la resistencia o impedancia del cuerpo a una corriente eléctrica pequeña [18-20], tiene dos componentes: resistencia(R) y reactancia (Xc) [19]. El tejido magro contiene un alto nivel de agua y electrolitos por lo que actúa como un conductor eléctrico a diferencia de la grasa que actúa como aislante [20].

##### 2.1.Aspectos metodológicos sobre la bioimpedancia eléctrica

La metodología más frecuentemente usada para determinar la bioimpedancia eléctrica del cuerpo entero es la tetrapolar, en la cual se colocan cuatro electrodos en cada extremidad,



dos introducen corriente alterna, generada por el impedanciómetro, y las otras dos recogen la corriente. Los electrodos deben tener una distancia mínima entre ellos de 4-5 cm, y deben colocarse en muñecas y pie-tobillo. Se puede realizar la medición en decúbito supino o en bipedestación, según a las instrucciones de cada modelo de bioimpedanciómetro y del fabricante [18].

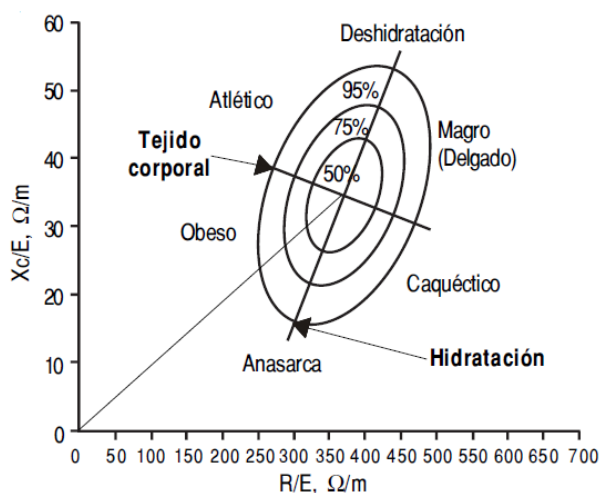
## 2.2. Instrumentos de análisis por bioimpedancia eléctrica

Los aparatos de monofrecuencia normalmente operan a una frecuencia de 50 KHz, sus resultados se basan en modelos matemáticos teóricos y ecuaciones empíricas, en esta frecuencia el índice de impedancia es directamente proporcional al agua corporal total (ACT) y a la masa libre de grasa (MLG), pero no permite diferenciar si el agua es intracelular o extracelular. Este tipo de aparatos no deben usarse cuando hay alteraciones de la hidratación [21]. Otro tipo de instrumentos, son los multifrecuencia, que utilizan modelos empíricos de regresión lineal a diferentes frecuencias, como 0,1,5,50,100,200 y 500 KHz, para estimar el agua corporal total, agua extracelular e intracelular y masa libre de grasa. Éstos son más precisos para diferenciar variaciones en los niveles de hidratación. Tienen mayor precisión y menor sesgo para estimaciones de agua extracelular que los aparatos monofrecuencia [22]. Las medidas de resistencia no difieren entre ambos aparatos [18].

## 3. VECTORES DE IMPEDANCIA

Es un método descrito y desarrollado por Piccoli et al, el cual no depende de modelos, estimaciones o ecuaciones, y que sólo se afecta por las medidas de Z o bien de la variabilidad individual. Se trata de la construcción de un gráfico R/H (abscisas) y Xc/ H (ordenadas), la resultante es un vector individual que puede ser comparado con las referencias de unas elipses que representan el 50,75 y 95% de tolerancia para edad y tamaño corporal. El vector puede tener variabilidad o migración a varias zonas, que se interpretan como estados de hiperhidratación, deshidratación o cambios en la masa libre de grasa, como se muestra en la Figura 1[18].

Figura 1. Interpretación cualitativa de patrones de composición corporal obtenida a partir de los vectores de impedancia [23].



#### **4. ANGULO DE FASE:**

El ángulo de fase es un parámetro de impedancia más sólido, ha demostrado ser un factor predictivo de resultados clínico y mortalidad, se expresa como el arcotangente de  $X_c/R$ , es un indicador de salud celular [24]. Los ángulos de fases más bajos sugieren muerte celular o disminución de la integridad celular, mientras que los ángulos de fase más altos sugieren grandes cantidades de membranas celulares intactas [25]. Se ha encontrado que el ángulo de fase tiene un papel pronóstico en cáncer, especialmente colorectal y pancreático [26,27].

#### **5. VALORES DE REFERENCIA EN POBLACIÓN MEXICANA**

En el estudio de Espinosa-Cuevas et al, se evaluaron a 439 sujetos (204 hombres y 235 mujeres), de 18-82 años, en el sub-grupo de mujeres, el peso promedio fue de  $60.1 \pm 8$ , y la estatura de 1.55 m, las mujeres tenían valores mayores de impedancia y resistencia en comparación con los hombres, así como mayores valores de resistencia y reactancia estandarizadas por altura ( $Z=622.96 \pm 66.16 \Omega$ ,  $R=618.96 \pm 66.10 \Omega$ ,  $R/H=398.24 \pm 46.30 \Omega/m$ ,  $X_c/H= 44.2 \pm 7.14 \Omega/m$ ). El ángulo de fase medio de las mujeres fue de  $6.36^\circ \pm 0.97$ . Se comparó además las elipses de tolerancia elaboradas en población italiana-americana con la mexicana, encontrándose que las de la población mexicana tienden a situarse en el extremo superior, siendo la diferencia entre ellas estadísticamente significativa  $p < 0.05$ , construyéndose así elipses de referencia para población mexicana [23].

#### IV. ANTECEDENTES

Los valores de bioimpedancia son diferentes en pacientes con cáncer de mama y pacientes sanas, en un estudio donde se evaluaron 34 pacientes con cáncer de mama antes de recibir algún tratamiento y 34 voluntarias sanas, se encontró que la reactancia y resistencia a 50 kHz fueron significativamente mayores en las pacientes con cáncer de mama ( $53.59\Omega \pm 1.53$  vs.  $47.26\Omega \pm 1.25$  ( $p=0.0031$ );  $603.2\Omega \pm 15.38$  vs.  $515.87\Omega \pm 11.48$  ( $p=0.00004$ ), respectivamente[28].

Respecto a los patrones de los vectores de impedancia y cáncer, hay varios estudios que han evaluado este tópico, uno de ellos es el de Tosso et al., en el cual evaluaron 148 personas, 56 sanas, 31 con cáncer posterior a tratamiento quirúrgico, 61 con enfermedad localmente avanzada, 31 pacientes con enfermedad a distancia sin tratamiento antineoplásico o intervención nutricional. Obteniendo como resultado que la media del vector de impedancia se desplaza en los pacientes con cáncer respecto a los sujetos sanos  $T^2=25,8$  vs  $T^2=25$  ( $p < 0.01$ ), a expensas de los valores de  $X_c$  reducido (es decir, un ángulo de fase más pequeño), no encontrándose diferencias entre los grupos de pacientes con cáncer, a excepción de los valores de R/H. En otros estudios se ha descrito el comportamiento diferente de los vectores de impedancia en neoplasias específicas, como por ejemplo en cáncer de cabeza y cuello [29,30], cáncer de pulmón [6,30]; en lo que respecta a las pacientes con cáncer de mama Malecka-Massalka et al evaluaron el patrón de comportamiento de los vectores de impedancia en las pacientes con cáncer de mama vs pacientes sanas, encontrándose un ligero aumento de la resistencia y reactancia normalizada, indicando diferencias en hidratación y masa libre de grasa [31].

El ángulo de fase en pacientes con cáncer ha sido evaluado en varios estudios y en diferentes neoplasias, como ser en cáncer de colon, páncreas, pulmón y en pacientes con cuidados de soporte únicamente y se ha encontrado una asociación entre ángulo de fase bajo con peores desenlaces oncológicos [32-35]. Gupta et al, evaluaron el ángulo de fase como indicador pronóstico en 259 pacientes con cáncer de mama, obtuvieron una puntuación mediana de ángulo de fase de  $5,6^\circ$ , las pacientes con ángulo de fase menores de  $5,6^\circ$  tenían una supervivencia media de 23,1 meses vs las que tenían un  $AF > 5,6^\circ$  con una supervivencia media de 49,9 meses (IC 95% 35,6-77,8)  $p=0,031$ . El análisis multivariado reportó un RR 0,82 (IC 95% 0,68 a 0,99)  $p=0,041$  para supervivencia [36].

En lo que concierne a la evaluación de toxicidad asociada a quimioterapia, se ha descrito en un estudio de cohorte que evaluó 1158 pacientes con cáncer de mama no metastásico, 11,9 % de discontinuaciones tempranas de quimioterapia, describiéndose como principal causa de discontinuación la toxicidad del esquema [37]. En estudios retrospectivos se ha descrito que la incidencia de neutropenia febril es de 19,1% en el tratamiento neoadyuvante o adyuvante [38]. La neutropenia febril y mielosupresión siguen siendo la

principal toxicidad limitante de dosis [39], la incidencia de neutropenia febril varía de acuerdo al régimen de quimioterapia utilizado [38].

No existe algún estudio que evalué los vectores de impedancia y ángulo de fase en pacientes mexicanas con cáncer de mama, tampoco hay estudios de evaluación de toxicidad asociada a quimioterapia en esta población.

## **V.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

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

¿Cuál será la asociación entre toxicidad aguda por quimioterapia con vectores de bioimpedancia y ángulo de fase en pacientes mexicanas con cáncer de mama no metastásico en el tratadas en el Instituto Nacional de cancerología entre los años 2016-2017?

## VI. OBJETIVOS

### 6.1 OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la asociación entre vectores de impedancia y ángulo de fase con toxicidad aguda a la quimioterapia en pacientes mexicanas con cáncer de mama no metastásico en el INCan de entre los años 2016-2017.

### 6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar los patrones de comportamiento de los vectores de impedancia en pacientes con cáncer de mama no metastásico en el INCan de 2016-2017.
- Determinar un valor medio de ángulo de fase en cáncer de mama no metastásico en el INCan de 2016-2017.
- Establecer una relación entre ángulo de fase y vectores de bioimpedancia con otros elementos de evaluación nutricional.
- Correlacionar toxicidad por quimioterapia (neo)adyuvante y vectores de impedancia en pacientes con cáncer de mama no metastásico.
- Correlacionar toxicidad por quimioterapia (neo)adyuvante y ángulo de fase en pacientes con cáncer de mama no metastásico.
- Asociar los componentes de la evaluación nutricional (lípidos, albumina) y componentes de síndrome metabólico (diabetes, alteración de la glucosa en ayunas, hipertensión arterial) con toxicidad en pacientes con cáncer de mama no metastásico.
- Asociar vectores de bioimpedancia y ángulo de fase con desenlaces secundarios a toxicidad (infecciones, hospitalizaciones, cambio de quimioterapia, disminución de dosis).
- Asociar los vectores de bioimpedancia y ángulo de fase con desenlaces tempranos de mal pronóstico (recurrencia, respuesta patológica completa, progresión en la neoadyuvancia).
- Obtener rangos de riesgo por cuartiles de ángulo de fase para presentación de toxicidad.

## VII. JUSTIFICACIONES

Con el presente trabajo, se pretende evaluar los patrones de comportamiento de vectores de impedancia y ángulo de fase, ya que no existen trabajos en nuestra población al respecto, estas variables de bioimpedancia en otras poblaciones con cáncer han demostrado correlacionarse con el estado nutricional de los pacientes, y consideramos transcendental tener valores de referencia para el grupo de pacientes para complementar la evaluación nutricional, sobre todo en nuestra población, puesto que se ha documentado que el 71% de las pacientes tienen sobrepeso/ obesidad.

Posteriormente, se realizará la correlación con toxicidad aguda a la quimioterapia, puesto que la utilización de quimioterapia (neo) adyuvante han llevado a mejorar la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama, sin embargo, las pacientes sometidas a quimioterapia experimentan morbilidad y/ o mortalidad relacionada [38].

Finalmente, se ha demostrado que el retraso en la administración de quimioterapia y/o reducción de dosis por toxicidad se asocia con peores desenlaces. Específicamente en pacientes con cáncer de mama, la reducción en la intensidad de dosis mayor a un 80% se asocia con mayores porcentajes de recurrencia y muerte por enfermedad. Por otro lado, la intensidad de dosis como se ha mencionado juega un papel fundamental para alcanzar la curación de las pacientes, en este sentido, la población obesa suele ser inframedicada, pues la dosis se calcula basada en la superficie corporal ideal y no real, ya que se asume que este grupo de pacientes tendrían una mayor toxicidad. Sin embargo, hasta ahora el principal inconveniente es que no se ha logrado identificar un predictor de toxicidad.

Se ha tratado de buscar factores de riesgo para toxicidad de quimioterapia, al momento sin éxito, es por eso que se desarrolla el presente trabajo para poder determinar si la evaluación nutricional mediante BIA puede ayudar a determinar grupos de riesgo para desarrollar toxicidad.

## **VIII. HIPÓTESIS**

Existe asociación entre vectores de impedancia y toxicidad aguda relacionada con quimioterapia.

Las pacientes con ángulo de fase menor a la media tendrán mayor toxicidad global, en comparación con las pacientes que tienen ángulo de fase mayor a la media.



## **IX. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **9.1. Diseño**

Cohorte: El estudio se llevó a cabo en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama temprano o localmente avanzado en el INCan entre los 2016-2017, las pacientes incluidas fueron seguidas durante los años señalados en las fases de diagnóstico y tratamiento, en este último se evaluó la toxicidad.

Analítico y correlacional: Estudia la relación entre causa y efecto, en este trabajo se estudian tres variables vectores de impedancia, ángulo de fase y toxicidad.

### **9.2. Definición de universo**

El universo está representado por las pacientes que ingresaron al INCan con diagnóstico de cáncer de mama no metastásico, candidatas a recibir quimioterapia (neo)adyuvante entre los años 2016-2017.

#### **9.2.1. Muestra:**

El cálculo de tamaño de muestra se realizó basado en una estimación con los siguientes supuestos:

- Anualmente se reciben 700 pacientes nuevas.
- La prevalencia de toxicidad en todos los grados y todos los tipos es de 90%
- Esperamos un incremento de 5% en toxicidad de todos los grados y de todos tipos en pacientes con AF bajo

Tomando en cuenta un poder estadístico del 95% y un valor de alfa a dos colas de 0.05, se requieren en total 115 pacientes, considerando una tasa de pérdidas de 20% se ajustó el número de pacientes a 137.

### **9.3. Criterios de Inclusión**

- Paciente con cáncer de mama temprano (etapa clínica I-IIA de acuerdo a criterios de *American Joint Committee on Cancer 7*) o enfermedad localmente avanzada (etapa clínica IIB-IIIC de acuerdo a criterios de AJCC 7)
- Diagnóstico histológico confirmado de cáncer de mama
- Pacientes sin tratamientos previos para el cáncer con excepción de cirugía en la mama
- Pacientes que den su asentimiento para participar en el estudio
- Pacientes que sean candidatas a recibir quimioterapia (neo) adyuvante

- Pacientes con adecuada función hematológica, renal y hepática
- Pacientes con uso de un método anticonceptivo efectivo y prueba de embarazo negativa.

#### 9.4. Criterios de exclusión

- Paciente con cáncer de mama metastásico.
- Pacientes con tratamiento hormonal o biológico exclusivamente
- Pacientes con comorbilidades importantes que contraindiquen o impidan el uso de quimioterapia
- Pacientes embarazadas o lactando

#### 9.5. Definición y operacionalización de variables

Las variables a evaluar son:

- Vectores de impedancia
- Ángulo de fase
- Toxicidad de acuerdo con *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE NCI) v4.0

Tabla 1: Operacionalización de variables

Variable	Definición	Dimensiones	Indicadores	Tipo
<b>Toxicidad (CTCAE NCI v.4)</b>	Efecto adverso secundario a quimioterapia.	Fatiga Hematológica Gastrointestinal Neuropatía periférica Alergia Hepática Cardíaca	Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 Grado 5	Cualitativa
<b>Vectores de impedancia</b>	Suma vectorial entre por R y Xc	$\vec{z} = \overline{R} + \overline{Xc}$	$\vec{z} = \overline{R} + \overline{Xc}$	Cualitativa
• R/H	Resistencia normalizada a la altura.	Ohmios( $\Omega$ )/m	Ohmios( $\Omega$ )/m	Cuantitativa
• Xc/H	Reactancia normalizada a la altura	Ohmios( $\Omega$ )/m	Ohmios( $\Omega$ )/m	Cuantitativa
<b>Ángulo de fase</b>	Es el ángulo formado por el vector de impedancia	Grados	Menos de 4.8 Mas de 4.8 Cuartiles	Cuantitativa

## **9.6. Métodos, instrumentos y proceso de recolección de datos**

**9.6.1. Método y técnicas:** El método y técnicas de recolección de datos fueron: la entrevista y observación. La variable de toxicidad fue recolectada a través de entrevista y observación. Las variables de vectores de impedancia y ángulo de fase mediante observación.

**9.6.2. Instrumentos:** Los instrumentos fueron una planilla de recolección de datos (Ver anexo 1).

La medición de antropometría (peso, talla) se realizó con el tallímetro y balanza SECA, que tiene rangos de 110-220 cm y graduación de 1mm; se utilizó una cinta métrica para obtener la circunferencia de la cintura.

Para el análisis de BIA se usaron dos equipos: SECA 540m, InBody 420, ambos sistemas tetrapolares, brindando valores cuantitativos inmediatos y extensos de los diversos parámetros de composición corporal.

*SECA 540m.*- Las frecuencias de medición son 1- 1000 kHz, y los segmentos de medición son: brazo derecho, izquierdo, pierna derecha, pierna izquierda, tronco. Medición de corriente 100 $\mu$ A.

*InBody 420:* Las frecuencias de medición 6 (1, 5, 50, 250, 500, 1000 kHz), los segmentos de medición son tronco, brazos y piernas.

### **9.6.3. Procedimientos:**

Este estudio se realizó en el año 2016-17, el mismo constara de las siguientes fases metodológicas:

#### *Fases*

Fase 1.- Planificación y organización, elaboración del Protocolo de Investigación.

Fase 2.- Presentación del Protocolo, revisión bibliográfica.

Fase 3.- Levantamiento de datos.

Fase 4: Tabulación y análisis de los resultados.

Fase 5: Discusión y conclusiones.

Fase 6: Preparación, presentación y defensa del Trabajo de Investigación.

Las actividades desarrolladas en cada fase son:

Fase 1:

Actividad 1. Elaboración del Protocolo de Investigación.

Actividad 2: Elaboración de la planilla de recolección de datos.

Fase 2:

Actividad 1: Presentación del Protocolo al Comité de ética e investigación del Instituto.

Actividad 2: Revisión bibliográfica en libros, revistas, artículos, internet.

Fase 3:

Actividad 1: Recolección de los datos.

Fase 4:

Actividad 1: Tabulación de los datos

Actividad 2: Análisis de los Resultados

Fase 5:

Actividad 1: Discusión

Actividad 2: Conclusiones

Fase 6:

Actividad 1: Revisión del trabajo final por el tutor.

Actividad 2: Preparación del Trabajo final.

Actividad 3: Presentación y defensa del Trabajo final

El proceso de recolección de datos se realizó siguiendo los siguientes pasos:

- *Obtención de datos demográficos y clínicos:* Los datos demográficos y clínicos, tales como edad, comorbilidades, laboratorios, características del tumor, esquemas y dosis de quimioterapia, toxicidades, se recolectaron del sistema INCANET (historia clínica digital), los mismos fueron tabulados y separados por dominios de variables determinadas.
- *Evaluación antropométrica:* Las pacientes fueron sometidas a evaluación antropométrica, la obtención de peso y talla se realizó mediante el estadímetro/balanza SECA, la medida de la circunferencia de cintura se la obtuvo con una cinta métrica. Ambas variables fueron recolectadas con técnica estandarizada.
- *Bioimpedancia:* La BIA fue evaluada con el equipo *SECAm540* e *Inbody 720* para obtener los datos de composición corporal. La evaluación fue realizada en bipedestación, las pacientes descalzas, con los pies en los electrodos de pies en la plataforma de la máquina, sus brazos aductos con las manos agarrándose a los electrodos de las manos en las asas. Las pacientes no fueron obligadas a ayunar para la prueba. Los datos de reactancia y resistencia se obtuvieron a 50kHz, el ángulo de fase fue obtenido del arcotangente de  $X_c/R$ .

## 9.7. Recursos

Los recursos a utilizados fueron:

Recurso humano: Julieta Santamarina, asistente de Protocolos, se encargó de la recolección de datos demográficos, la Lic. Andrea Peña nutrióloga se encargó de la evaluación antropométrica y evaluación mediante los instrumentos de BIA. Y finalmente la Dra. Ángeles Espinoza Cuevas colaboró en el análisis de vectores de impedancia.

Recurso físico: Aparte de los instrumentos descritos de evaluación de las variables, se usaron: hojas de papel bond tamaño carta, bolígrafos, computadora, programas estadísticos para tabulación de datos y resto de material de escritorio.

Recursos económicos: Esta Tesis cuenta con el apoyo de la **Beca Impulso a la salud Slim** y del sistema de **Becas del Gobierno de México a través de la Secretaria de relaciones exteriores para extranjeros.**

## 9.8. Análisis Estadístico

Para el procesamiento y análisis de datos, se construyó una base de datos (en el paquete estadístico Microsoft Excel 2016) y posteriormente se realizó el análisis en los paquetes Excel 2016 y SPSS v. 23, obtenido inicialmente estadísticas descriptivas.

Resistencia, reactancia fueron usadas para calcular los vectores de impedancia bioeléctrica y para construir elipses bivariadas de tolerancia con el programa BIVA PLOT 1998. La correlación entre vectores de impedancia y otras variables se realizó con la estadística de  $T^2$  de Hotelling, misma que fue realizada con el programa BIVAMEAN.

Las diferentes correlaciones se realizaron mediante la estadística de Chi cuadrada en el paquete estadístico SPSS V.23, las correlaciones se realizaron con el coeficiente de correlación de Pearson y para la obtención de riesgos de utilizó regresión logística. El valor de  $p < 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

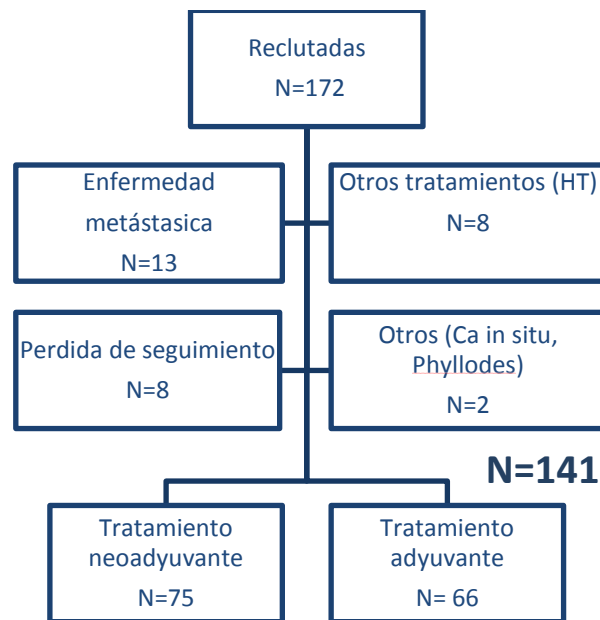
## X. RESULTADOS

### 10.1. Características de la población

Se evaluaron a 172 pacientes, de las cuales 31 fueron excluidas, 13 por tener enfermedad metastásica, ocho pacientes recibieron hormonoterapia exclusivamente, ocho perdieron seguimiento, una paciente tuvo cáncer in situ y otra un tumor Phyllodes, estos dos últimos sin indicación de quimioterapia.

De las 141 pacientes incluidas, 53.2 % recibieron tratamiento neoadyuvante (n=74) y adyuvante 46.8% (n= 66).

Figura 2: Reclutamiento de pacientes



La edad media fue de 50 años (24-81 años), las pacientes  $\leq$  de 50 años representaron un 48.9% (n=69), y las mayores de 50 años fueron el 51.1% (n=72).

El peso medio fue de 66,23 Kg (37.55-99.45)  $\pm$  de 12, la talla de 1,54 m (1.32-1.73)  $\pm$  0.06; la superficie corporal media fue de 1,67 m<sup>2</sup> (1.31-2.13)  $\pm$  0,16. La media de circunferencia de cintura fue de 97.30 (71-135 cm), 72,2% con cintura > 88 cm.

El IMC promedio fue de 27.77 kg/ m<sup>2</sup> (13.79-39.84), 41 pacientes clasificadas en peso normal (29.1%), 51 sobrepeso (36.2%), 34 obesidad grado 1 (24.1%), 12 con obesidad grado2 (8.5%) y tres pacientes con bajo peso (2.1%).

Tabla 2: Características de las pacientes, tumor y esquemas de quimioterapia

Variable	Categoría	Número(n)	Porcentaje (%)
Pacientes			
Edad	≤ 50 años	69	48.9
	>50 años	72	51.1
Clasificación OMS (IMC)	Normopeso	41	29.1
	Sobrepeso	51	36.2
	Obesidad G1	34	24.1
	Obesidad G2	12	8.5
	Bajo peso	3	2.1
Superficie corporal (calculada por el método de Dubois)	≤1,6	46	32.6
	>1,6	95	67.4
Cintura	< 88 cm	30	27.8
	≥88 cm	78	72.2
Hipertensión arterial sistémica	Si	21	14.9
	No	120	85.1
Glucosa	DM2	15	10.6
	Glucemia alterada en ayunas	38	27
	Ninguno	88	62.4
Colesterol HDL	Menos de 40mg/dl	51	41.1
	Normal (40,1-59)	60	48.4
	Alto (≥60)	13	10.5
Colesterol total	Deseable	81	65.3
	Borderline alto	35	28.2
	Alto	8	6.5
Triglicéridos	Optimo (< 150)	49	39.5
	Alto Borderline(150-199)	21	16.9
	Alto (200-499)	51	41.1
	Muy alto (>500)	3	2.4
Snd. Metabólico (criterios ATP III)	Si	43	34.1
	No	83	65.9
Albúmina sérica	Baja (Menos de 3.8)	14	10.1
	Normal (3.9-5.1)	124	89.9
Salud ósea	T score normal	45	39.8
	Osteopenia	43	38.1
	Osteoporosis	25	22.1
Esteatosis hepática	Si	77	65.3
	No	41	34.7

Tabla 2: Características de las pacientes, tumor y esquemas de quimioterapia

Características del tumor			
Estadio clínico	I	6	4.3
	II	71	50.4
	III	64	45.3
Tamaño tumoral	T1-T2	85	60.3
	T3-T4	56	39.7
Estatus ganglionar	N0	47	33.3
	N1	55	39
	N2	23	16.3
	N3	16	11.3
Tipo histológico	CDI	119	84.4
	CLI	13	9.2
	Mixto	6	4.3
	Otros	3	2.1
Fenotipo	Luminal A	29	20.6
	Luminal B	37	26.2
	Triple negativo	41	29.1
	Her-sobreexpresado	17	12.1
	Triple positivo	17	12.1
Grado histológico	SBR 3-5	31	22.8
	SBR 6-7	53	39
	SBR 8-9	52	38.2
Quimioterapia			
Tipo de quimioterapia	AC-T+/-H	118	83.68
	AC-T + Platino	13	9.21
	TCH	2	1.41
	TC	6	4.25
	TH	2	1.41
Secuencia	Adriamicina -Taxano	94	72.9
	Taxano-Adriamicina	35	27.1

Respecto a las comorbilidades, 15 pacientes se reportaron con diabetes mellitus (10.6%), 21 con hipertensión arterial sistémica (14.9%), 16 tenían otras comorbilidades (11,3%), diez usaban metformina (7,1%), se documentó esteatosis hepática en 77 pacientes (65.3%), 43 pacientes (38.1%) con osteopenia y 25 (22.1%) con osteoporosis.

35% tenían colesterol en el límite superior alto o alto (HCL) (39-307 mg/dl), 41.1% tenían niveles de colesterol HDL menores a 40 mg/dl (7-74 mg/dl), 60.4% con hipertrigliceridemia (HTG) (39-625 mg/dl) y 27% con niveles de glucosa alterados en ayunas (74-287 mg/dl).

34.1% de las pacientes fueron catalogadas con síndrome metabólico, según los criterios de ATP III. 14 pacientes (10.1%) tenían niveles de albúmina menores de 3.8 g/ dL (2.2-4.8mg/dl).



Los tipos histológicos fueron: carcinoma ductal infiltrante en 119 pacientes (84.4%), 13 con carcinoma lobulillar infiltrante (9.2%), seis con histología mixta (4.3%), otras histologías se presentaron en tres pacientes (2.1%). Respecto a fenotipo, 29 pacientes eran luminal A (20.6%), 37 luminal B (26.2%), 41 triple negativo (29.1%), 17 HER2 sobreexpresado (12.1%) y 17 triple positivo (12.1%). El SBR medio fue de 6,72 (2-9), el Ki 67 promedio fue de 42.33% (2-90), las etapas clínicas más frecuentes fueron IIA- IIIA (74,5%).

En 92.8% de las pacientes la quimioterapia indicada estaba basada en antraciclinas y taxanos, a esquemas y dosis estándares +/- platino en pacientes triple negativas +/-Trasuzumab en pacientes HER2 positivo. La secuencia mayormente usada fue Adriamicina seguida de Taxano en un 72.9% (94 pacientes) y 35 pacientes recibieron Taxano seguido de Adriamicina (27.1%). La intensidad media de dosis de Adriamicina fue de 94.7 mg (25-127.49), intensidad de Paclitaxel de 131,67 mg (80-276,69). La duración media de tratamiento fue de 4,6 meses.

### 10.2. Bioimpedancia (BIA)

La resistencia media de  $720.41 \pm 112.56 \Omega$  (484,20-1041,25), reactancia media de  $61,09 \pm 12,09 \Omega$  (26,20-94,52), las resistencia y reactancia estandarizadas por altura fueron  $467,13 \pm 75,04 \Omega$  (320,66-650,78) y  $39,61 \pm 7,96 \Omega$  (17,47-60,97). La impedancia media fue de  $723,04 \pm 11,93 \Omega$  (486.17 – 1044.68).

Los valores promedio obtenidos mediante bioimpedancia fueron: masa grasa 27.07 Kg (7.2-51.36 kg), masa magra 37.93 kg (13.80-52.71 Kg), agua corporal total 28,8 L (16,10-39,10L), índice de masa magra 15,29 mg/ k2 (9,4-22.41).

### 10.3. Ángulo de fase

La mediana de ángulo de fase fue de  $4,8^\circ$  (2.8-6. 26°)  $\pm 0,62$ . De acuerdo a este resultado las pacientes fueron divididas en dos grupos, el primer grupo consistió en las pacientes con  $\leq 4.8^\circ$  de ángulo de fase y  $> 4.9^\circ$ , además se evaluó la distribución cuartilar, como se describe en la tabla 3:

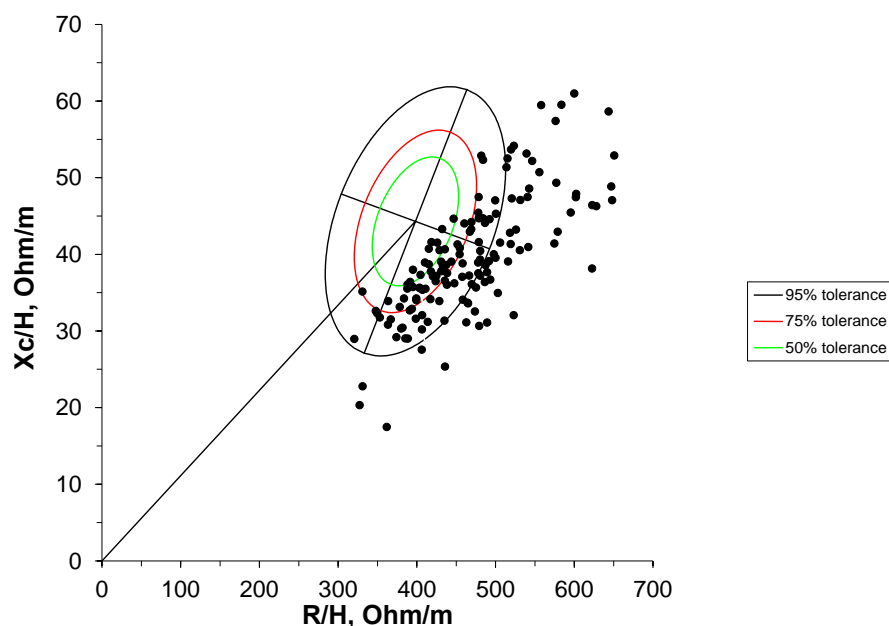
Tabla 3: Distribución cuartilar del ángulo de fase

Cuartil	Valor	Porcentaje de pacientes (%)
25	4.3-4.6°	38.2
50	4.72-5.00°	30.3
75	5.20-5.38°	31.6

## 10.4. Vectores de impedancia

Se estandarizó la distribución de vectores en nuestra población, la distribución se muestra en la figura 3.

Figura 3: Distribución de vectores de impedancia en la muestra



El BIA del 62.4% (88 pacientes) se consideró con distribución normal y 37.6% (53 pacientes) con distribución anormal.

## 10.5. Comparación entre ángulo de fase, variables nutricionales y de síndrome metabólico.

Se realizó una asociación entre los valores de superficie corporal y ángulo de fase, se encontró que las pacientes con un ángulo de fase bajo 58.7% tenían una SC baja (menos o igual a 1,6 m<sup>2</sup>) vs 41.1% que tenían una SC mayor a 1,6 m<sup>2</sup>, con una p =0,049. Respecto a los valores de albúmina sérica, el 78.6% de las pacientes con ángulo de fase bajo tenían albúmina baja (menores de 3,8 g/dL) vs 42.7% de pacientes con albúmina normal, p= 0,011. Se encontró también correlación estadísticamente significativa entre AF y niveles de triglicéridos de 0.399 y con una p de 0.000. 52.9% de las pacientes con AF bajo presentaron osteoporosis/osteopenia vs 31.1% normal (p= 0.022)

No se encontró asociación entre DM2 o intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial sistémica, niveles anormales de colesterol HDL, LDL o colesterol total, circunferencia de cintura, síndrome metabólico por ATP III o IMC con ángulo de fase.

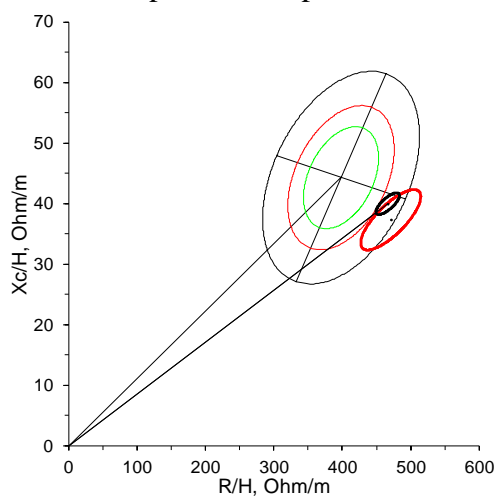
Tabla 4. Asociación entre ángulo de fase y variables nutricionales/síndrome metabólico

	Ángulo de fase bajo	Ángulo de fase alto	P
<b>SC</b> Menos de 1,6 m <sup>2</sup> Mas de 1,6 m <sup>2</sup>	58.7% 41.1%	41.3% 58.9%	<b>0,049</b>
<b>Albúmina</b> Menos de 3.8 g/dL Mas de 3.8 g/dL	78.6% 42.7%	21.4% 57.3%	<b>0,011</b>
<b>Snd. Metabólico (ATP III)</b> Si No	37.2% 55.4%	62.8% 44.6%	0.053
<b>Densitometría ósea (DMO)</b> Normal Osteopenia/Osteoporosis	31.1% 52.9%	68.9% 47.1%	<b>0.022</b>

### 10.6.Comparación entre vectores de bioimpedancia con otras variables nutricionales

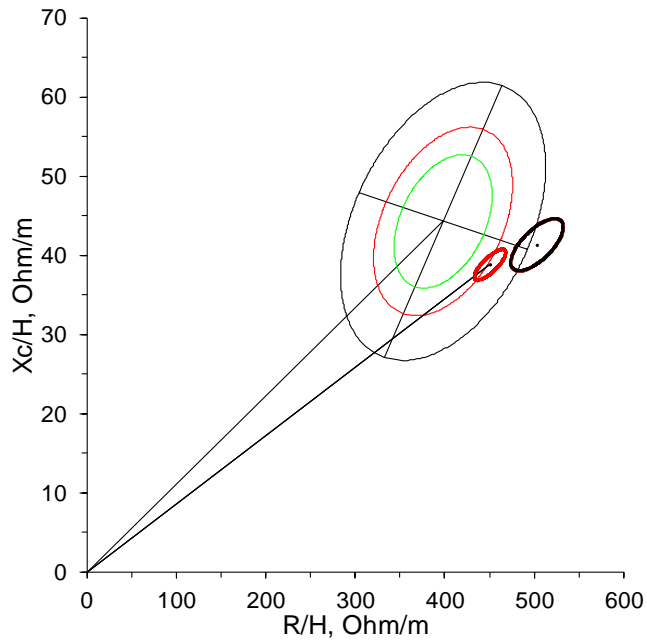
Se encontró asociación entre hipertensión arterial sistémica y vectores de impedancia, con una  $T^2 = 6.2$  y una p de 0.0492, como se muestra en la Figura 4.

Figura 4. Vectores de impedancia en pacientes hipertensas o no hipertensas



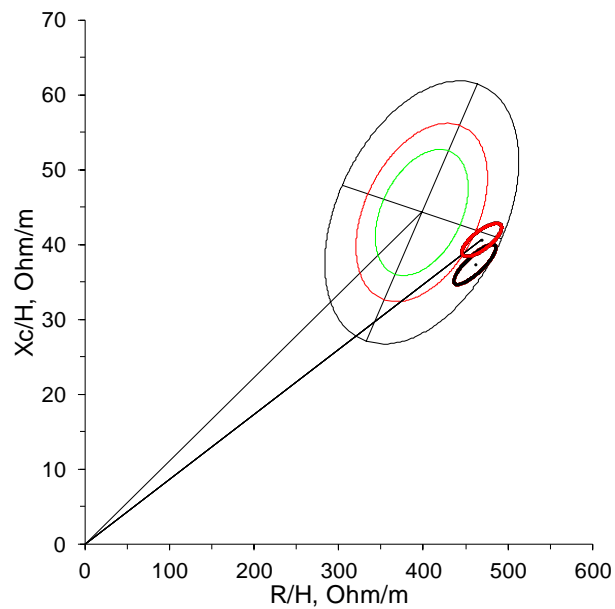
También se encontró asociación entre Sobrepeso/ Obesidad y vectores de impedancia con una  $T^2 = 20.2$  y  $p = 0.0001$ (Figura 5)

Figura 5: Asociación entre Sobrepeso/ Obesidad y vectores de impedancia



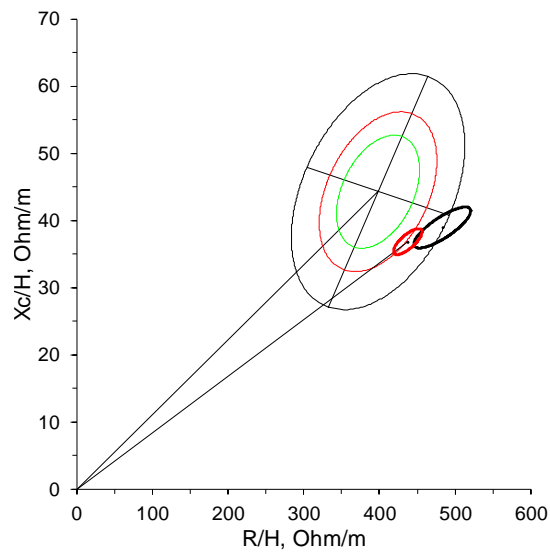
Así como asociación entre el valor de triglicéridos y vectores de impedancia con una  $T^2 = 9.7$  y una  $p = 0.0099$ . (Figura 6)

Figura 6. Asociación triglicéridos y vectores de impedancia



Además, encontramos asociación entre la circunferencia de cintura y vectores de impedancia,  $T^2 = 1$ ,  $p = 0.0055$  (Figura 7)

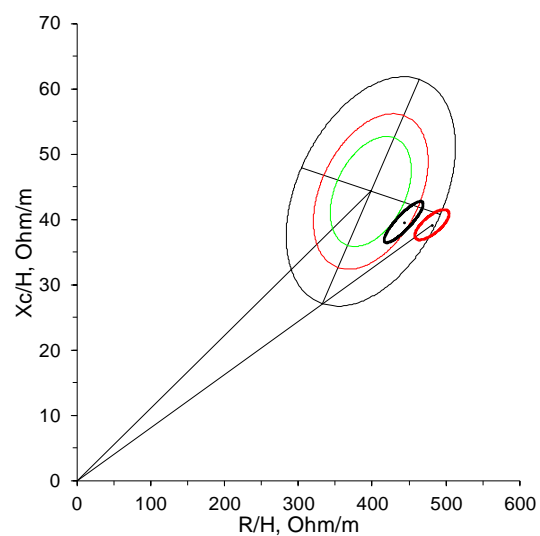
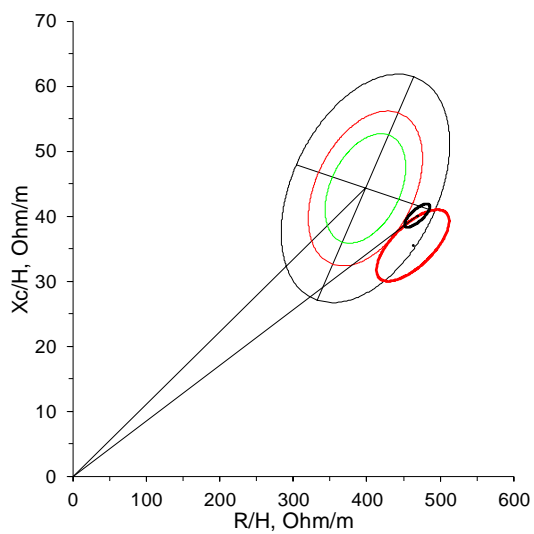
Figura 7. Asociación entre circunferencia de cintura y vectores de impedancia



Por último, encontramos asociación entre valores de albúmina, densidad ósea y vectores de impedancia con  $T^2 = 8$   $p = 0.020$  y  $T^2 = 21.6$   $p = 0.0001$  respectivamente (Figura 8 y 9).

Fig. 8: Vectores de impedancia y albúmina

Fig. 9: Vectores de impedancia y DMO



No se encontró asociación entre DM2 o intolerancia a glucosa en ayunas, niveles de colesterol HDL, colesterol total, síndrome metabólico (ATP III) y vectores de impedancia

### 10.7.Toxicidad

98.6 % (139) de todos los pacientes presentaron algún grado de toxicidad, toxicidades grado 3-5 se presentaron en 41.1% (58 pacientes), las toxicidades más frecuentes fueron: gastrointestinal 85,5%, fatiga 70.9%, neuropatía periférica 50.4% y hematológica en un 48.9%.

Tabla 5: Frecuencia y tipos de toxicidades

<b>Toxicidad cualquier grado</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Fatiga</b>	<b>100</b>	<b>70.9</b>
<b>Neuropatía periférica</b>	<b>71</b>	<b>50.4</b>
<b>Gastrointestinal</b>	<b>121</b>	<b>85.8</b>
<b>Hematológica</b>	<b>69</b>	<b>48.9</b>
Alergia	11	7.8
Toxicidad cutánea	5	3.5
Toxicidad cardiaca	2	1.4
Toxicidad renal	2	1.4
Hipertransaminasemia	3	2.1
Neutropenia febril	4	2.8
Infecciones	42	29.8

45.4% (64) de las pacientes interrumpieron el tratamiento, la mediana de interrupciones fue de uno (0-9), 50.4% de las pacientes recibieron apoyo con factor estimulante de colonias profiláctico o terapéutico, la mediana de jeringas de factor estimulante de colonias indicadas fue de dos (0-10); 14 (9.9%) de las pacientes fueron hospitalizadas , de estas el 78.6% se hospitalizo por toxicidad G3-4 (11 pacientes), 42 presentaron infecciones durante el tratamiento (29.8%), en nueve pacientes (6,4%) hubo necesidad de reducir dosis de fármacos, siete (5%) ameritaron cambio de esquema o suspensión de la misma e inicio de hormonoterapia, tres (2.1%) fallecieron a causa de toxicidad asociada a quimioterapia.

### 10.8. Relación entre toxicidad y ángulo de fase

La correlación entre ángulo de fase y cualquier grado toxicidad fue significativa, con una correlación inversa de -0.193 con una  $p= 0.022$ . Las pacientes con un ángulo de fase bajo (menores de 4.8) tienen mayor toxicidad G3-5 56,9% vs 43.1%, con una  $p = 0.045$ .

Se encontró correlación inversa entre ángulo de fase con neuropatía periférica estadísticamente significativa de -0.206 (p=0.014) Cabe resaltar que 35.2% de las 71 pacientes que presentaron toxicidad neurológica periférica tenían alteraciones de la glucosa (intolerancia a la glucosa en ayuno o diabetes mellitus tipo 2). No se encontró asociación entre ángulo de fase bajo y otras toxicidades.

Tabla 6: Asociación toxicidad y ángulo de fase.

	Af bajo %(n)	AF alto%(n)	P
<b>G3-5</b>	56.9% (33)	43.1% (25)	<b>0.045</b>
<b>Fatiga</b>	43% (43)	57%(57)	0.154
<b>Toxicidad hematología</b>	50.7% (35)	49.3% (33)	0.362
<b>Alergia</b>	36.4% (4)	63.3% (7)	0.471
<b>Toxicidad renal</b>	50%(1)	50%(1)	0.926
<b>Neutropenia febril</b>	100% (4)	0%(0)	<b>0.031</b>
<b>Desenlaces secundarios a toxicidad</b>			
<b>Reducción de dosis</b>	66.7% (6)	33.3% (3)	P=.217
<b>Hospitalización</b>	71.4% (10)	28.6%(4)	<b>P=0.048</b>
<b>Infecciones</b>	47.6%(20)	52.4% (22)	P=0.90
<b>Cambio de quimioterapia</b>	57.1% (4)	42.9% (3)	P=.57
<b>Interrupción de tratamiento</b>	56.3 (36)	43.8 (28)	<b>P=0.041</b>
<b>Muerte por toxicidad</b>	100%(3)	0%(0)	P=0.062

De las pacientes que desarrollaron neutropenia febril el 100% (4) de ellas tenían ángulo de fase bajo en comparación con 0% de las pacientes con ángulo de fase alto (p=0.031), la interrupción de tratamiento fue mayor en las pacientes con AF bajo 56,3 % vs 43.8% (p=0.041), esto se repitió con las hospitalizaciones 71,4% vs 28.6% (p=0.048) y muerte secundaria a toxicidad 100% vs 0% (p=0.062) (Tabla 6).

En el 66,7% de las pacientes con ángulo de fase bajo hubo una reducción de dosis vs 33,3% (p=0.27) y ameritaron cambiar de esquema de quimioterapia el 60% de las pacientes con ángulo de fase bajo vs 40% (p=0.57) con ángulo de fase alto, ambos resultados sin significancia estadística.

Las pacientes ubicadas en el cuartil 25 presentaron mayores toxicidades G3-5 que las pacientes ubicadas en el cuartil 50 (50 % vs 13,9% p= 0, 011). Respecto a los HR estimados por cuartiles, realizando un análisis univariado no mostraron significancia, pero ajustando el modelo, se obtuvo un HR de 49.47 para el cuartil 25 con un IC 95% (2.6-920) p=0.009.

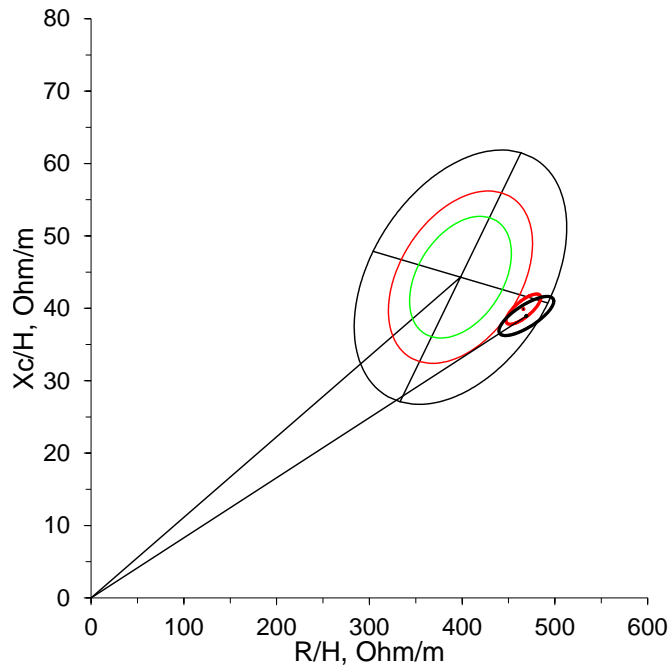
Tabla 7: Toxicidad por cuartiles de ángulo de fase y estimación de riesgo

Cuartiles		25	50
Toxicidad G3-5	Si	18 50.0%	5 13.9%
	No	11 27.5%	18 45.0%
Riesgos	HR (IC 95%) Univariado	2.3 p=0.085 (0.89-5.99)	0.722 p=0.562 (0.89-5.99)
	HR (IC 95%) multivariado	<b>49.47</b> <b>P=0.009</b> <b>(2.6-920)</b>	1.32 P=0.849 (0.73-24.17)

### 10.9.Relación toxicidad y vectores de impedancia

En la relación entre toxicidad G3-G5 con los vectores de impedancia se encontró una asociación estadística significativa  $T^2= 8$  y  $p= 0,0209$ .

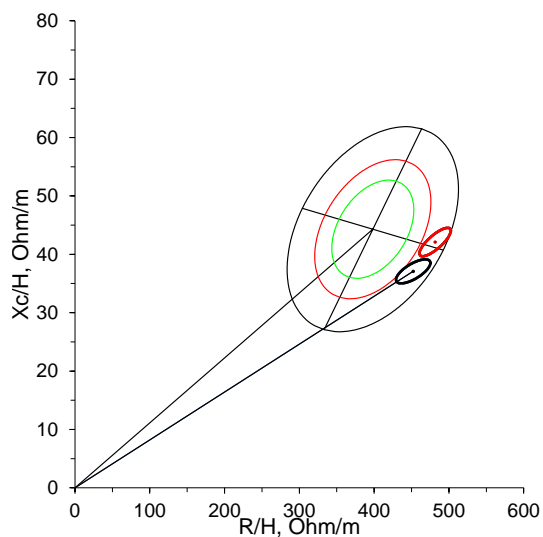
Figura 10: Vectores de impedancia toxicidad G1-2 vs G3-5



Respecto a toxicidades específicas, se encontró asociación estadísticamente significativa con toxicidad neurológica periférica una  $T^2= 16,5$  y  $p$  de 0,0004.

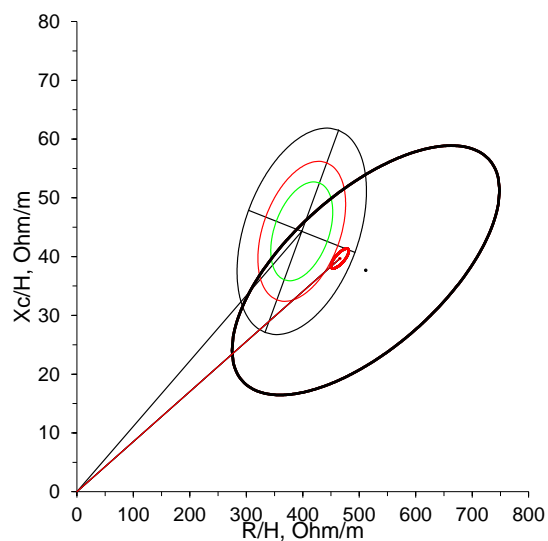


Figura 11: Vectores de impedancia neuropatía periférica vs no neuropatía periférica



Respecto a neutropenia febril, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre vectores de impedancia de pacientes con o sin neutropenia febril, con una  $p=0,0503$

Figura 12: Vectores de impedancia neutropenia febril vs no neutropenia febril.



No se encontró otras diferencias estadísticamente significativas respecto a vectores de impedancia para los tipos de toxicidad específica, tampoco para los desenlaces secundarios a toxicidad.

### 10.10. Relación entre factores nutricionales y toxicidad

Las pacientes con niveles séricos de albúmina bajos (menos o igual de 3,8) presentaron toxicidades G3-5 en un 78,6% vs 21.4%, con una  $p = 0,003$ . Se observó además que el 60% de los pacientes con Osteoporosis/ osteopenia presentaban toxicidades G3-5 vs 40% ( $p=0.090$ ). No se encontró alguna otra asociación entre otras variables nutricionales y toxicidad.

### 10.11. Asociación ángulo de fase con recurrencia, progresión de la enfermedad y muerte

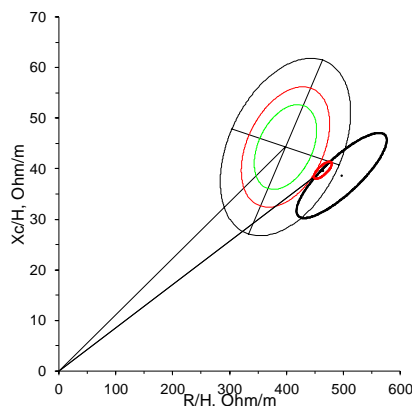
La asociación entre ángulo de fase bajo y malos desenlaces tempranos fue estadísticamente significativa y se describe a detalle en la siguiente tabla:

Tabla 8: Malos desenlaces tempranos y ángulo de fase.

	AF bajo %(n)	AF alto%(n)	P
<b>Recurrencia</b>	60 %(15)	40% (10)	0.46
<b>Progresión en el tratamiento</b>	35.5%(22)	64.5% (40)	0.911
<b>RT preoperatoria</b>	100%(3)	0% (1)	<b>0.039</b>
<b>Progresión en la neoadyuvancia</b>	50% (3)	50%(3)	0.597
<b>Muerte cáncer específica</b>	50 %(1)	50 %(1)	0.719
<b>Muerte por cualquier causa</b>	80%(4)	20%(1)	0.146
<b>Mal desenlace (cualquiera)</b>	70.6%	29.4%	<b>0.033</b>
<b>Respuesta patológica completa (ypT0 ypN0)</b>	<b>40% (6)</b>	<b>60% (9)</b>	<b>0.391</b>

Respecto a los vectores de impedancia, también se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con malos desenlaces tempranos vs los que no presentaron malos desenlaces, con una  $T^2= 9.1$  y  $p=0.012$

Figura 13: Vectores de impedancia: presencia de malos desenlaces vs no



## XI. DISCUSION

En un estudio retrospectivo, que evaluó 4300 mujeres mexicanas con cáncer de mama, se describe que 71% de las pacientes se encuentran en sobrepeso u obesidad, 11% con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 y 17,5% con hipertensión arterial sistémica [40], datos similares a los encontrados en nuestro estudio, en donde el 71% de pacientes tenían sobrepeso/ obesidad, 10.6% tenían diabetes y 14.9% hipertensión arterial sistémica.

En un estudio en pacientes con cáncer de mama, se ha descrito un 93% de toxicidad en todos los grados [41], nosotros encontramos cifras semejantes; la toxicidad relacionada a quimioterapia descrita en nuestro estudio en todos los grados fue de 98.6%, presentándose toxicidades G3-G5 en el 41.1% de las pacientes. Recientemente se ha publicado los resultados de un estudio retrospectivo que evaluó el efecto de la obesidad en el perfil de toxicidad en pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, este estudio evaluó 331 pacientes, que recibieron quimioterapia basada en AC-T, entre las pacientes obesas, 30,5% presentaron neuropatía, 30,5% G2-3 de mielosupresión, 14,5% emesis y 13.1% mialgias, siendo mayor respecto a las pacientes normopeso, con una diferencia estadísticamente significativa [42]. En nuestro estudio, en general la neuropatía periférica y la mielosupresión fueron de 41.1 y 48.9% respectivamente.

Hasta ahora, no se ha logrado identificar un marcador predictor de toxicidad que sea eficaz y reproducible; entre los marcadores bioquímicos que se han evaluado, Jabir et al. determinaron los niveles séricos de la glicoproteína ácido-alfa 1 (AAG), un reactante de fase aguda, la evaluación fue realizada en población asiática, los autores encontraron que niveles anormales estaban asociados con mayor toxicidad de Docetaxel, especialmente mucositis y rash, sin embargo éstos resultados no han sido reproducidos [43].

Respecto a los niveles de albúmina sérica, nosotros encontramos una asociación entre toxicidad e hipoalbuminemia. Estos hallazgos también fueron reportados por Pentheroudakis et al., ellos evaluaron adultos >65 años con tumores metastásicos, encontrando que la hipoalbuminemia era un marcador de mayor toxicidad y de disfunción renal, así como de mayor riesgo a progresión de la enfermedad y muerte; sin embargo, ellos sugieren no considerar el valor aislado de la albúmina, sino contemplarlo con toda una batería de pruebas que evalúen la función geriátrica [44].

El estudio de bioimpedancia y sus resultantes, tanto el ángulo de fase y los vectores de impedancia, han demostrado ser un método de bajo costo y reproducible [5]; los valores de resistencia encontrados en nuestro estudio respecto al estudio de Espinosa-Cuevas et al en población mexicana son mayores (720.41 vs 618.96 $\Omega$ ), la resistencia estandarizada es mayor también (467,13 vs 398  $\Omega$ /m), pero la reactancia estandarizada fue menor (39,61 vs 44.32  $\Omega$ /m) [23], denotándonos que las poblaciones son diferentes, que la impedancia de los tejidos

se compone de diferente manera en pacientes con cáncer de mama en contraposición a las pacientes sanas.

En este estudio de cohorte, documentamos el patrón de distribución del vector de impedancia en pacientes con cáncer de mama mexicanas, siendo este diferente a la población sana descrita en el estudio publicado por Espinosa- Cuevas et al [23], esto concuerda con lo descrito en el estudio de Tosso et al, donde se comprobó que la distribución del vector de impedancia es distinta en pacientes con cáncer o sin cáncer previo a tratamiento antineoplásico [29]. En nuestro estudio los vectores se encuentran desplazados a la derecha, denotando distintos estados de hidratación y menor masa muscular, dando como resultado ángulos de fase menores. La distribución entre vectores de impedancia de acuerdo a variables nutricionales y/o componentes de síndrome metabólico, mostró diferencias en pacientes con hipertensión arterial sistémica, sobrepeso/ obesidad, triglicéridos, circunferencia de cintura y albúmina sérica. Estos datos son los primeros descritos en la literatura, sin embargo, son esperados por la relación del estado nutricional y el trazo de los vectores.

Aunque el significado del ángulo de fase no se entiende por completo, no solo refleja la masa celular corporal solamente, sino también es uno de los mejores indicadores de la función de la membrana celular, asociados con la relación entre agua extracelular y agua intracelular [44]. En pacientes con cáncer de pulmón, el ángulo de fase se ha especulado que podría ser un indicador de propiedades alteradas de tejidos eléctricos [7]. Gupta determino que el ángulo de fase no depende de ecuaciones de regresión para ser calculado, como los otros parámetros de la BIA, eliminando así una fuente de error aleatorio [36]. No contamos con valores estandarizados de ángulo de fase [45], en nuestro estudio el ángulo de fase medio fue menor al ángulo de fase de referencia en población mexicana publicado por Espinosa-Cuevas  $4.8^{\circ}$  vs  $6.36^{\circ}$  [23].

Las variables nutricionales y/ o componentes de síndrome metabólico asociadas a los valores de ángulo de fase bajos fueron: albúmina, masa ósea; se ha descrito asociación de albúmina y ángulo de fase en pacientes críticamente enfermos ( $p= 0.042$ ) [46], en otras poblaciones, como ser pacientes con VIH y niños, se ha descrito una asociación inversa entre valores del perfil lipídico y ángulo de fase [47,48], en nuestro estudio se encontró una relación entre AF y niveles de triglicéridos. Llama la atención además la relación que existe entre superficie corporal y ángulo de fase, no encontramos datos previos de esta asociación, siendo la superficie corporal la medida con la cual se calculan los regímenes de quimioterapia [49].

En lo que concierne a toxicidad nuestro estudio demuestra que existe asociación entre cualquier grado de toxicidad, toxicidades G3-G5 y ángulo de fase /vectores de impedancia. Hay varios estudios que relacionan parámetros de composición corporal medida por DXA asociados a mayor toxicidad [50,51], en nuestro estudio las pacientes con ángulos de fase bajos tuvieron mayores hospitalizaciones, neutropenia febril, muerte, interrupción de

tratamiento, recurrencia, progresión y muerte; además se mostró diferente comportamiento de los vectores de impedancia en las pacientes que tuvieron neuropatía periférica y neutropenia febril.

Respecto a otros elementos de la valoración nutricional, aparte de la albumina, la masa ósea valorada por densitometría se asoció con mayores toxicidades G3-5, respecto a la albúmina ya se han descrito estudios que demuestran la asociación entre valores bajos de albumina y mayor toxicidad, como ya se describió anteriormente [44,52], y en lo que respecta a masa ósea, no se han descrito estudios a este respecto.

La sarcopenia ha sido asociada con mayor toxicidad, hospitalización y muerte; si consideramos que la disminución de la masa ósea, hipoalbuminemia y ángulo de fase bajo son componentes de sarcopenia, nuestros resultados coinciden con los hallazgos de Shachar et al. Quienes evaluaron a 40 pacientes con cáncer de mama metastásico, los autores encontraron que la presencia de sarcopenia se asociaba con mayor número de hospitalizaciones por toxicidad, retraso o reducción de la dosis de quimioterapia, así como con mayor porcentaje de progresión de la enfermedad [53].

Finalmente, es fundamental encontrar factores que nos ayuden a predecir toxicidad relacionada con la quimioterapia, pues se conoce que en aquellas pacientes que durante el tratamiento adyuvante se retrasa o disminuye la intensidad de dosis, la supervivencia global es menor. [54-56]

Las limitaciones del estudio están con relación a BIA, se ha sugerido que la variabilidad de las variables directas de la bioimpedancia, como ser resistencia, reactancia y ángulo de fase, dependen de la edad, género y las características de masa corporal de la población de estudio, limitando así la extrapolación del modelo [57].

## XII. CONCLUSIONES

En paciente mexicanas con cáncer de mama la prevalencia de algún grado de obesidad o sobrepeso es de un 70,5%. Los valores de resistencia encontrados son mayores que la población sana y la reactancia menor, dando como resultado un ángulo de fase menor. Las distribuciones de los vectores de impedancia en nuestra población muestran diferentes longitudes del vector (diferentes estados de hidratación) y se encuentran desplazados a la derecha (menor masa muscular).

La clasificación de las pacientes según el valor de referencia de ángulo de fase encontrado derivó en la asociación de un valor de ángulo de fase bajo con mayor toxicidad de cualquier grado y con toxicidades G3-G5, así mismo existe una asociación entre vectores de impedancia de toxicidad G3-5. Encontramos además relación inversa entre neuropatía periférica con valores de AF. Hay asociación entre malos desenlaces tempranos secundarios a toxicidad y cáncer específicos con los valores bajos de ángulo de fase/vectores de impedancia. Otras variables de valoración nutricional asociadas a toxicidad son masa ósea y albúmina.

En conclusión, el ángulo de fase / vectores de impedancia son métodos no invasivos, reproducibles, de bajo costo de valoración nutricional y se asocian con desenlaces oncológicos y pueden ser predictores de toxicidad en nuestra población de pacientes con cáncer de mama.

Consideramos que el trabajo es de gran trascendencia para modificar la evaluación nutricional de las pacientes con cáncer de mama en población mexicana, en el contexto de que vivimos con una alta incidencia de obesidad / sobrepeso, y esto incluso podría derivar en mejorar resultados oncológicos como supervivencia libre de progresión y global.

### XIII. BIBLIOGRAFIA

1. James FR, Wootton S, Jackson A, Wiseman M, Copson ER, Cutress RI. Obesity in breast cancer-what is the risk factor? *Eur J Cancer*. 2015;51(6):705-20.
1. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, Natarajan L, Sternfeld B, Madlensky L, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2345-51.
2. Carney DE, Meguid MM: Current concepts in nutritional assessment. *Arch Surg* 2002, 137:42-5.
3. Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Basel)*. 2014;14(6):10895-928.
4. Heymsfield SB, Wang Z, Visser M, Gallagher D, Pierson RN Jr. Techniques used in the measurement of body composition: an overview with emphasis on bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(3 Suppl):478S-484S.
5. Fredrix EW, Saris WH, Soeters PB, Wouters EF, Kester AD, von Meyenfeldt MF et al. Estimation of body composition by bioelectrical impedance in cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44(10):749-752.
6. Toso S, Piccoli A, Gusella M, MononD, Bononi A, Crepaldi G, et al. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition*. 2000;16 (2): 120-4.
7. Piccoli A, Brunani A, Savia G, Pillon L, Favaro E, Berselli ME et al. Discriminating between body fat and fluid changes in the obese adult using bioimpedance vector analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(2):97-104.
8. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr*. 1988; 48(1):16-23.
9. Schwenk A, Ward LC, Elia M, Scott GM. Bioelectrical impedance analysis predicts outcome in patients with suspected bacteremia. *Infection* 1998; 26:277e282.
10. Norman K, Wirth R, Neubauer M, Eckardt R, Stobäus N. The bioimpedance phase angle predicts low muscle strength, impaired quality of life, and increased mortality in old patients with cancer. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(2): 173.e17-22
11. Ranson MR, Scarffe JH. Population and Bayesian pharmacokinetics in oncology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1994; 6: 254–260.
12. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006 ;42(15):2433-53.

13. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM et al. American Society of Clinical Oncology. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1553-61.
14. Rosner GL, Hargis JB, Hollis DR, Budman DR, Weiss RB, Henderson IC et al. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from cancer and leukemia group B study 8541. *J Clin Oncol*. 1996;14(11):3000-8.
15. Martinsen OG, Grimnes S. *Bioimpedance and Bioelectricity Basics*; Academic Press: Waltham, MA, USA, 2011.
16. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM et al. Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226-43.
17. Alvero-Cruz JR, Correas L, Ronconi M, Fernandez R, Porta J, Manzanido I, La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal: normas prácticas de utilización, *Rev Andal Med Deporte*. 2011;4(4):167-174.
18. Norman K, Wirth R, Neubauer M, Eckardt R, Stobäus N. The bioimpedance phase angle predicts low muscle strength, impaired quality of life, and increased mortality in old patients with cancer. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(2): 173.e17-22.
19. Martínez E. Composición corporal: Su importancia en la práctica clínica y algunas técnicas relativamente sencillas para su evaluación. *Salud Uninorte*. 2010, 26(1): 98-116.
20. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. *Nutrition*, 2001;17:248-53.
21. Patel RV, Peterson EL, Silverman N, Zarowitz BJ. Estimation of total body and extracellular water in post-coronary artery bypass graft surgical patients using single and multiple frequency bioimpedance. *Crit Care Med* 1996; 24:1824-8.
22. Espinosa-Cuevas ML, Rivas-Rodríguez L, González-Medina EC, Atilano-Carsi X, Miranda-Alatraste P, Correa-Rotter R. Bioimpedance vector analysis for body composition in Mexican population. *Rev Invest Clin*. 2007 ;59(1):15-24.
23. Mattar JA. Application of total body bioimpedance to the critically ill patient Brazilian Group for Bioimpedance Study. *New Horiz* 1996; 4:493e503.
24. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol*. 2002; 86:509–516.
25. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr*. 2004; 92:957–962.



26. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:1634–1638.
27. Małecka-Massalska T, Chara K, Gołębiowski P, Władysiuk M, Smoleń A, Kurylcio A et al. Altered tissue electrical properties in women with breast cancer—preliminary observations. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(3):523-7.
28. Tosso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D, Crepaldi G, Bononi A et al. Bioimpedance vector pattern in cancer patients without disease versus locally advanced or disseminated disease. *Nutrition.* 2003; 19 (6): 510-4.
29. Małecka-Massalska T, Smolen A, Morshed K. Body composition analysis in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 271(10):2775.
30. Castanho IA, Lopes AJ, Koury JC, Tessarollo B, Silva AC, Nunes RA. Relationship between the phase angle and volume of tumours in patients with lung cancer. *Ann Nutr Metab.* 2013;62(1):68-74.
31. Małecka-Massalska T, Chara K, Smolen A, Kurylcio A, Polkowski W, Lupa-Zatwarnicka K. Bioimpedance vector pattern in women with breast cancer detected by bioelectric impedance vector analysis. Preliminary observations. *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(4):697-700.
32. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, King J, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutr J.* 2008 Jun 30; 7:19.
33. Pérez DA, Allende SR, Rivera MM, Álvarez NE, Urbalejo VI, Figueroa LE. Phase Angle of Bioelectrical Impedance Analysis as Prognostic Factor in Palliative Care Patients at the National Cancer Institute in Mexico. *Nutr Cancer.* 2017;69(4):601-606.
34. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assunção MC, Barros AJ, Gonzalez MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support Care Cancer.* 2010 ;19(2):187-92.
35. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer.* 2008; 8:249.
36. Neugut AI, Hillyer GC, Kushi LH, Lamerato L, Buono DL, Nathanson SD et al. A prospective cohort study of early discontinuation of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer:the breast cancer quality of care study (BQUAL). *Breast Cancer Res Treat.* 2016;158(1):127-38.
37. Redana S, Sharp A, Lote H, Mohammed K, Papadimitraki E, Capelan M et al. Rates of major complications during neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for early breast cancer: An off study population. *Breast.* 2016; 30:13-18.
38. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy induced neutropenia. *Oncologist* 2005;10(6):427e37.

39. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106(10):2258-66.
40. Reynoso-Noveron N, Villareal-Garza C, Soto-Perez-de-Celis E, Arce-Salinas C, Matus-Santos J, Ramirez-Ugalde M. et al. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular, *Journal of Global Oncology* published online before print February 8, 2017.
41. Drooger JC, Heemskerk-Gerritsen BA, Smallenbroek N, Epskamp C, Seynaeve CM, Jager A. Toxicity of (neo)adjuvant chemotherapy for BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 ;156(3):557-66
42. Vijay Kumar S, Annu S, Arun P, Sanketh Kotne, Sahil B, Vijaykumar DK, Effect of obesity on the toxicity profile of patients with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy, *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr e12033)
43. Jabir RS, Ho GF, Annuar MABA, Stanslas J. Plasma alpha-1-acid glycoprotein as a potential predictive biomarker for non-haematological adverse events of docetaxel in breast cancer patients. *Biomarkers* 2017; J 6:1-5.
44. Pentheroudakis G, Fountzilas G, Kalofonos HP, Golfopoulos V, Aravantinos G, Bafaloukos D et al; Hellenic Cooperative Oncology Group. Palliative chemotherapy in elderly patients with common metastatic malignancies: A Hellenic Cooperative Oncology Group registry analysis of management, outcome and clinical benefit predictors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008 Jun;66(3):237-47
45. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005; 8:311–317
46. Reis de Lima e Silva R, Porto Sabino Pinho C, Galvão Rodrigues I, Gildo de Moura Monteiro Júnior J. Phase angle as an indicator of nutritional status and prognosis in critically ill patients. *Nutr Hosp.* 2014;31(3):1278-85
47. VanderJagt DJ, Trujillo MR, Bode-Thomas F, Huang YS, Chuang LT, Glew RH. Phase angle correlates with n-3 fatty acids and cholesterol in red cells of Nigerian children with sickle cell disease. *Lipids Health Dis.* 2003; 2:2
48. Dorna Mde S, Costa NA, Oliveira EP, Sasaki LY, Romeiro FG, Paiva SA et al. Association between phase angle, anthropometric measurements, and lipid profile in HCV-infected patients. *Clinics (Sao Paulo).*2013;68(12):1555-8.
49. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The average body Surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. *PLoS One.* 2010;5(1): e8933.
50. Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Williams GR, Nyrop KA, Popuri K, et al. Body Composition as a Predictor of Toxicity in Patients Receiving Anthracycline and Taxane-Based Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017 Jan 31.

51. Palmela C, Velho S, Agostinho L, Branco F, Santos M, Santos MP et al. Body Composition as a Prognostic Factor of Neoadjuvant Chemotherapy Toxicity and Outcome in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2017;17(1):74-87.
52. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, Serna-Thomé MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer*. 2010; 10:50.
53. Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Nyrop KA, Williams GR, Nishijima TF et al. Skeletal Muscle Measures as Predictors of Toxicity, Hospitalization, and Survival in Patients with Metastatic Breast Cancer Receiving Taxane-Based Chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2017;23(3):658-665.
54. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 1995;332(14):901-6.
55. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med*. 1994 ;330(18):1253-9.
56. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, Pérez-Fidalgo A, Magro A, Rosello S, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 ;114(3):479-84.
57. Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance-what does it measure? *Am J Clin Nutr*. 1996; 64:388S–396S.



## Anexo 2: Cartas de aceptación Comité de Investigación



Instituto Nacional de Cancerología



"2017, Año del Centenario de la Promulgación de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos"

No. Ref. INCAN/CI/567/17

CDMX, a 08 de Junio del 2017


**Dra. Claudia H. Arce Salinas**  
Investigadora Principal  
**Presente.**

En su oficio recibido el 26 de mayo del 2017, se presentó en la Séptima Sesión Ordinaria del Comité de Investigación, notificación donde adicionalmente al análisis de composición corporal y antropométrico que se realiza como parte del estudio se evaluará el Angulo de fase y vectores de bioimpedancia, estas evaluación se realizan a través de la medición que da el reporte del mismo equipo durante las mismas evaluación, correspondientes al estudio titulado: "Prevalencia de obesidad sarcopénica", por lo anterior los integrantes del Comité de Investigación, se dan por enterados de esta nueva evaluación.

Atentamente

  
Dr. Luis A. Herrera Montalvo  
Presidente del Comité de Investigación

LAHM/DFCL/ssr

  
Dr. David F. Cantú de León  
Secretario del Comité de Investigación



Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI Tlalpan C.P.14080 México, D. F.Tel. 56 28 04 00  
www.incan.edu.mx

20362

No. Ref. INCAN/CI/909/14


11/Diciembre/2014

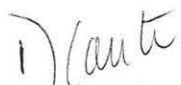
**Dra. Claudia H. Arce Salinas**  
Investigador Principal  
Presente.

En relación a su oficio recibido el 03 de Diciembre del 2014, **se presentó en la Décima Quinta Sesión Ordinaria del Comité de Investigación**, comunicado donde se realizará una evaluación antropométrica y de composición corporal con el equipo INBODY 720, con el fin de conocer la **"Prevalencia de obesidad sarcopenica"**, por lo anterior el Comité de Investigación se da por enterado y aprueba dicha evaluación.

Atentamente



  
**Dr. Luis A. Herrera Montalvo**  
Presidente del Comité de Investigación

  
**Dr. David F. Cantú de León**  
Secretario del Comité de Investigación

LAHM/DFCL/asr

Anexo 3: Carta de aceptación Comité de Ética

**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD  
CEI: Dom. Av. San Fernando 2, Puerta 1  
Col. Barrio del Niño Jesús,  
Tlalpan, D.F. C.P. 14080



Instituto Nacional de Cancerología



Comité de Ética en Investigación  
Gestión 2013-2016  
Registrado ante COFEPRIS 12 CEI 09 014 11  
Registrado ante CONBIDETICA09CEI01620130434  
Office For Human Research Protections (OHRP)  
IORG0006100  
IRB00007348  
FWA00019235

No. Ref. INCAN Of. CEI 1120/14  
DICIEMBRE 11, 2014

**Dra. Claudia H. Arce Salinas**  
**Investigador Principal**  
**Presente**



Estimada Dra. Arce:

En relación a su oficio del 28 Noviembre/14, recibido el 03 Diciembre/14; este comité se da por enterado de la evaluación antropométrica y de composición corporal con el fin de conocer la "Prevalencia de obesidad sarcopénica, que realizará el Servicio de Oncología médica/tumores mamarios.

De acuerdo a lo anterior este comité no vemos problemas éticos, pero nos gustaría conocer el objetivo del estudio y cuantas pacientes serán evaluadas y por cuanto tiempo se realizará el estudio.

Aprovecho la oportunidad de enviarle un cordial saludo.

**Atentamente**

  
**Dra. Myrna G. Candelaria Hdez.**  
**Presidente del Comité de Ética en**  
**Investigación**

  
**Dr. Noel J. Castañeda Soto**  
**Secretario Técnico**

MGCH/NJCS\*agh