

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

TÍTULO:

**CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO EN MUJERES CON
CÁNCER DE MAMA AFECTADAS POR COVID 19.**

PRESENTA:

DR. OMAR SERRANO VILLAMAYOR

Residente de Tercer año de la especialidad de Oncología Médica

Centro Médico ABC "The American British Cowdray Medical Center"

Teléfono: 2227092478

Correo electrónico: omar8016@hotmail.com

ASESOR

DR. JUAN ALBERTO SERRANO OLVERA

Médico especialista en Oncología Médica

Centro Médico ABC "The American British Cowdray Medical Center"

Cédula profesional: 1797670/CED ESP 3352047

Teléfono: 5554374105

Correo electrónico: serranoolvera@gmail.com

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

A mi tutor: Dr. Juan Alberto Serrano Olvera Medico oncólogo. Gracias por su tiempo, paciencia y su constancia en la realización de este trabajo. Su guía y consejos me llevaron a realizar un mejor trabajo de investigación.

A mis docentes, por sus conocimientos y enseñanzas que me han ofrecido a lo largo de estos tres años, en los cuales me han llegado a crecer de manera personal y profesional. Mi práctica médica estará basada en las enseñanzas que me han dado.

A mi familia, por estar siempre a mi lado, bríndame el apoyo que he necesitado a lo largo de la residencia.

DEDICATORIA

A mis padres, que siempre me han dado su apoyo incondicional, su consejos y guía me han llevado a seguir creciendo en todos los aspectos.

CARACTERISTICAS CLINICOPATOLOGICAS Y PRONÓSTICO EN MUJERES CON CANCER DE MAMA AFECTADAS POR COVID 19.

RESUMEN

Antecedentes: Estudios en pacientes oncológicos con COVID-19 han informado mayores tasas de hospitalización, complicaciones y mortalidad comparado con la población general. En mujeres con cáncer de mama y COVID-19 se dispone de limitada información pero se ha observado mejor pronóstico, menor tasa de hospitalización y de mortalidad.

Objetivo: Determinar si las características clínicas, patológicas y el tratamiento oncológico se asocian con la severidad, hospitalización y mortalidad de la COVID-19 en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Centro Médico ABC.

Pacientes y métodos: La investigación que se ha desarrollado es de tipo no experimental, observacional, de cohorte, retrospectivo, un solo centro, realizado con una muestra de 69 pacientes con cáncer de mama que hubieran presentado COVID-19, en el periodo comprendido de marzo 2020 a agosto de 2021. Las variables en estudio fueron comparadas entre dos grupos, COVID-19 no severo y severo. Para obtener la información se consultaron los registros de pacientes hospitalizados en el expediente médico físico y electrónico. Para contrastar las diferencias entre los grupos, se utilizó la prueba de T de Student en las variables cuantitativas o bien U de Mann-Whitney mientras que para las ordinales se aplicó X² o prueba exacta de Fisher para las dicotómicas. Ante distribuciones no normales se usó T de Student no pareada, Wilcoxon y/o prueba de Fisher. Para identificar posibles efectos adversos se calcularon los Odds Ratio (OR) y si intervalo de confianza al 95%.

Resultados: Se reportan 69 casos, mediana de edad 52 años, media de IMC 25.2 (14-40), ECOG 0: 52.9%, ECOG 1: 44.1%. Presentaban tabaquismo en 24.2%, diabetes e hipertensión fueron las comorbilidades más frecuentes. Con respecto al carcinoma mamario la histología más frecuente fue

carcinoma ductal invasor en 80.6%, el 73.8% mostraron RE+ y 69.3% RP+, HER2 se encontró sobreexpresado en 9.2%. Predominaron las etapas tempranas, ECI 22 (31.3%), II 25(37.3%), III en 12 (17.9%) y EC IV en 6 (9%). Los síntomas asociados a la COVID-19 fueron fatiga 70.1%, fiebre 65.7%, tos 59.7%, cefalea 56.7%, hiposmia 47.8%, disgeusia 38.8%. Se registraron un total de 53 (76.8%) casos leves, 14 (20.3) casos severos y 2 (2.9%) críticos. El 89.9% (62) fueron tratadas de forma ambulatoria, mientras que 7(10.1%) requirieron internamiento. El tratamiento activo (<45 días) al momento de la COVID-19 fue hormonal 36 (50.7%), quimioterapia 11 (16.4%), anti-HER2 en 3 (4.5%), inmunoterapia en 1.5% y tratamiento dirigido en 4 (6.0%), cirugía en 7 (10.4%) y radioterapia en 1 (1.5%) paciente. Al realizar la comparación entre los grupos severos y no severos, así como también hospitalizados contra no hospitalizados, no observamos diferencia entre las características clínico-patológicas. Analizamos posibles factores de riesgo encontrando que la cirugía en un periodo menor a 3 meses incrementa marginalmente el riesgo de severidad OR 1.297(IC 95% 1.112-1.514), mientras que para hospitalización el subgrupo triple negativo OR 1.143 (IC 95%, 1.035-1.262), cirugía menor a 3 meses OR 1.116 (1.014-1.229) y la quimioterapia menor a 45 días OR 1.217 (IC 95%, 1.024-1.447) mostraron un incremento discreto.

Conclusiones: En pacientes con CM, la prevalencia de la COVID-19 severa o crítica es 23% y la tasa de hospitalización 10%. En este estudio ninguna paciente falleció por esta infección viral. Las características clínicas y patológicas del carcinoma mamario parecen no aumentar el riesgo de padecer COVID-19 severo ni la tasa de hospitalización. La cirugía realizada en un periodo menor a 3 meses se asocia, marginalmente, con mayor riesgo de enfermedad severa. La quimioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia no modifican el riesgo de cursar con enfermedad severa; sin embargo, Ki 67 elevado y subtipo triple negativo mostraron una tendencia a la asociación con aumento en el riesgo de hospitalización.

Palabras clave: Cáncer de mama, SARS-COV-2, COVID-19, COVID-19 severo

CLINICAL AND PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND PROGNOSIS IN WOMEN WITH BREAST CANCER AFFECTED BY COVID 19.

Background: Studies of cancer patients with COVID-19 have been carried out, reporting an increase in the rate of hospitalization, complications and mortality than the general population. In women with breast cancer there are few reported series, a better prognosis has been observed, associated with a lower rate of hospitalization and mortality than other neoplasms.

Objective: The main objective of this study is to determine if the clinical and pathological characteristics and oncological treatment are associated with the severity, hospitalization and mortality of COVID-19 in women with breast cancer treated at the ABC Medical Center.

Patients and methods: The research that has been developed is non-experimental, observational, cohort, retrospective, a single center, realized with a sample of 69 patients with breast cancer who had presented COVID-19, in the period comprised between March 2020 to August 2021. The variables under study were compared between two groups, non-severe and severe COVID-19. In order to obtain the information, the records of hospitalized patients in the physical and electronic medical record were consulted. To contrast the differences between the groups, the Student's t test was used for the quantitative variables or the Mann-Whitney U test, while for the ordinal variables, X² or Fisher's exact test was applied for the dichotomous ones. Faced with non-normal distributions, unpaired Student's t, Wilcoxon and / or Fisher's test were used. To identify possible adverse effects, the Odds Ratio (OR) and the 95% confidence interval were calculated.

Results: 69 cases were reported, median age 52 years, mean BMI 25.2 (14-40), ECOG 0: 52.9%, ECOG 1: 44.1%. They presented smoking in 24.2%, diabetes and hypertension were the most frequent comorbidities. Regarding mammary carcinoma, the most frequent histology was invasive ductal carcinoma in 80.6%, 73.8% showed RE + and 69.3% PR +, HER2 was found to be overexpressed in

9.2%. The early stages predominated, ECI 22 (31.3%), II 25 (37.3%), III in 12 (17.9%) and EC IV in 6 (9%). The most frecuente symptoms associated with COVID-19 were fatigue 70.1%, fever 65.7%, cough 59.7%, headache 56.7%, hyposmia 47.8%, dysgeusia 38.8%. A total of 53 (76.8%) mild cases, 14 (20.3%) severe cases and 2 (2.9%) critical were registered. 89.9% (62) were treated on an outpatient basis, while 7 (10.1%) required hospitalization. Active treatment (<45 days) at the time of COVID-19 was hormonal 36 (50.7%), chemotherapy 11 (16.4%), anti-HER2 in 3 (4.5%), immunotherapy in 1.5%, targeted treatment in 4 (6.0%), surgery in 7 (10.4%) and radiotherapy in 1 (1.5%) patient. When comparing the severe and non-severe groups, as well as hospitalized versus non-hospitalized, we observed no difference between the clinicopathological characteristics. We analyze possible risk factors, surgery in a period of less than 3 months marginally increases the risk of severity OR 1,297 (95% CI 1,112-1,514), while for hospitalization the triple negative subgroup OR 1,143 (95% CI, 1,035- 1,262), surgery less than 3 months OR 1,116 (1,014-1,229) and chemotherapy less than 45 days OR 1,217 (95% CI, 1,024-1,447) showed a slight increase.

Conclusions: In patients with MC, the prevalence of severe or critical COVID-19 was 23% and the hospitalization rate 10%. In this study, no patient died from this viral infection. The clinical and pathological characteristics of breast carcinoma do not appear to increase the risk of severe COVID-19 or the rate of hospitalization. Surgery performed in a period of less than 3 months is marginally associated with an increased risk of severe disease. Chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy do not modify the risk of severe disease; however, higher Ki 67 and triple negative showed a tendency to be associated to increased risk of hospitalization

Keywords: Breast cancer, SARS-COV-2, COVID-19, severe COVID-19.

INDICE

• Título	
• Investigadores	
• Índice	
• Introducción	9
• Perspectivas del cáncer de mama	9
• Infección por virus SARS-COV-2	14
• Cáncer de mama y COVID-19	21
• Planteamiento del problema	22
• Justificación	23
• Pregunta de Investigación	25
• Hipótesis	25
• Objetivos	25
• Materiales y Métodos	26
• Consideraciones Éticas	35
• Resultados	39
• Discusión	44
• Conclusión	48
• Referencia Bibliografía	49
• Anexos	54

1. INTRODUCCIÓN

1.1 PERSPECTIVA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres, a nivel mundial se registra incidencia de 47.8 por cada 100, 000 habitantes y mortalidad de 10.6 por 100, 000 habitantes, **(GLOBOCAN. 1)**

La incidencia del CM varía a nivel mundial, la mayor incidencia se observa en regiones desarrolladas (América del norte 92 por 100, 000) comparada con la registrada en aquellas en vías de desarrollo (Asia oriental y África 27 por 100,000). Este patrón refleja tanto los factores de riesgo, la disponibilidad de la mastografía y por consecuencia los casos de cáncer detectados. En países con altos ingresos los casos son diagnosticados en etapas tempranas, frecuentemente, en las cuales el pronóstico tiende a ser mejor, en comparación con aquellos países con ingresos medios y bajos donde predomina el diagnóstico en etapas tardías las cuales se asocian a una menor supervivencia. **2**

El CM puede ser clasificado en subgrupos biológicos, y clínicos de acuerdo con el grado histológico y al tipo de histología. El grado de diferenciación es una estimación de la actividad proliferativa de un tumor y un espejo de su agresividad. Por otro lado, el tipo histológico se refiere al patrón de crecimiento del tumor, el tipo de CM más común es el carcinoma ductal invasor no especificado, el cual es un diagnóstico de inclusión y comprende adenocarcinomas que no exhiben suficientes características para clasificarlos en uno de los tipos especiales, estos carcinomas se encuentran en el 50-80% de la población. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce 17 tipos especiales de CM, entre ellos: carcinoma lobulillar invasor (5-15%), carcinoma cribiforme (0-8-3.5%), medular (1-7%), mucinoso (2%), neuroendocrino (2-5%), papilar (1-2%), micropapilar (<2%), metaplasico (<1%), secretor (>0.15%), oncocítico, adenoides quístico (0.1%) y los tipos mixtos. **3**

La clasificación intrínseca reportada por Perou, en el año 2000, logró identificar cuatro subtipos de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B, similar al basal y el grupo con HER2 enriquecido (4). Esta clasificación ha cambiado la forma de tratar el CM, del fundamento histopatológico a una aproximación basada en la biología tumoral.

En la actualidad se utiliza la presencia o ausencia de receptores hormonales (RH), HER2, así como el índice de proliferación medido por Ki-67, como subrogados de la clasificación intrínseca, la cual consiste en 4 grupos: **Similar a Luminal A:** RH positivos, HER2 negativo y un índice de proliferación bajo (Ki-67 menor al 20%), **Luminal B:** RH positivos, ausencia o presencia de HER2 y ki-67 elevado (mayor al 20%), el grupo de **HER-2 positivo:** ausencia de RH y positividad para HER2 y el subgrupo de **Triple negativo:** caracterizado por la ausencia de RH y HER2. 5

El subtipo Luminal se encuentra enriquecido por genes relacionados a receptores hormonales, como GATA3, e incluye el subtipo histopatológico ductal invasor no especificado, así como algunas histologías especiales incluyendo el tubular, cribiforme, mucinoso y lobulares. Los carcinomas Luminal A comprenden alrededor del 40% de carcinomas mamarios, usualmente, éstos son de bajo grado y caracterizados por baja expresión de genes relacionados a proliferación. Este subtipo ha demostrado tener el mayor número de genes mutados, siendo PIK3CA el más frecuente. Por otra parte, los carcinomas Luminal B representan un grupo heterogéneo, aproximadamente el 25% de los CM; estos son calificados con alto grado, alta expresión de genes relacionados a proliferación, menor expresión de receptores de estrógeno, elevada frecuencia de mutación de p53 y/o positividad para la expresión de HER2; este subtipo puede estar relacionado al carcinoma ductal, micropapilar y los carcinomas lobulares pleomórficos. El subtipo luminal B se asocian con peor pronóstico comparado con los Luminal A. 6

El subtipo intrínseco HER2 enriquecido es definido, generalmente, por una alta expresión de HER2 a nivel de RNA, con una alta tasa de expresión de la proteína HER2 y EGFR. La mayoría de los tumores incluidos en este grupo se caracterizan por ser aneuploides o tener inestabilidad genómica alta. Otras alteraciones moleculares encontradas en este subtipo son las mutaciones de TP53 (75%), PIK3CA (42%), PIK3E1 (8%) o alteraciones en el número de copias. ERBB2/HER2 es un oncogén, localizado en la región cromosómica 17q12-21 que codifica para un receptor de tirocina cinasa el cual activa vías oncogénicas relacionadas con proliferación celular aumentada, angiogénesis e invasión lo que resulta en una neoplasia altamente agresiva, asociada con menor supervivencia global. La sobreexpresión o y/o amplificación de HER2 se encuentra entre el 15-20% de los CM. Además, el 50% de tumores de este subgrupo co-expresan receptores hormonales. **7**

El subtipo similar al basal corresponde al 15% de las neoplasias de mama. Estos tumores muestran el mayor traslape con los tumores triple negativo. Alrededor de 50-75% de los tumores triple negativo tienen un fenotipo similar al basal, 80% de ellos carecen de expresión de RH y HER2. Histológicamente, estos tumores muestran alto grado, índices mitóticos altos, presencia de necrosis central, infiltrados linfocíticos y características medulares atípicas (**8**). Investigaciones recientes han señalado que existen subtipos basales con distintos patrones moleculares. En 2011 Lehmann et al. reportaron una nueva clasificación de los carcinomas triple negativo, realizando un análisis de perfiles de expresión genética de 21 publicaciones, con 3257 tumores de mama, de los cuales 587 correspondían a CM triple negativo. Las neoplasias con enriquecimiento de ciclo celular y componentes de división celular fueron consideradas como subtipo Basal-Like 1 (BL-1), mientras que aquellas con involucro de vías de señalización del crecimiento, gluconeogénesis y glicolisis fueron denominadas como subtipo Basal-like 2 (BL-2). Otras variantes incluidas en esa clasificación son el tipo Inmonomodulador (IM) el cual se encuentra enriquecido con genes asociados a procesos inmunológico; estos tumores incluyen la señalización de células inmunes (vía TH1/TH2, vía células NG, vía de señalización del receptor de

células B y T), de citocinas, procesamiento y presentación de antígenos y señalización hacia el núcleo de las células inmunes (NF κ B, TNF y JAK/STAT). Por otra parte, el subtipo Mesenquimal (M) muestra una variedad única de genes, los cuales están enriquecidos en componentes y vías involucrados en la motilidad celular (regulación de actina por Rho), interacción del receptor ECM y vías de diferenciación celular (vía Wnt, vía ALK (anaplastic, lymphoma kinase) y señalización por TGF- β). Mesenchymal stem-like (MSL) muestra enriquecimiento de genes para procesos biológicos similares al subtipo M, pero como característica única presenta genes relacionados a componentes y procesos de señalización de factores de crecimiento, incluyendo EGFR, PDGF, señalización por calcio, receptores asociados a proteína G y ERK1/2, de igual manera se encuentra enriquecido en genes relacionados a la angiogénesis incluyendo VEGFR2, TEK, TIE1 y EPAS1. Por último, el subtipo Receptor Androgénico Luminal (LAR); estos tumores son receptores de estrógenos negativos, pero contienen un alto enriquecimiento en genes asociados a la regulación de las vías hormonales, incluyendo síntesis de esteroides, metabolismo de porfirinas y metabolismo androgénico, los genes más expresados en estos tumores son FOXA1, KRT18 y XBP1. **(9,10)**.

Se han realizado numerosos esfuerzos por describir diferentes subtipos moleculares. Burstein y colaboradores utilizaron perfiles de expresión génica describieron 4 subtipos: LAR, Mesenquimal (MES), basaloide inmunosuprimido (BLIS), basaloide inmunoactivado (BLIA). El subtipo BLIS exhibe un peor pronóstico y el subgrupo BLIA confiere mejor supervivencia libre de enfermedad **(11,12)**. En México en un estudio reportado por Reynosa, et al. se reportó edad de presentación de 52 años, hasta un 53% de los pacientes presentaban enfermedad localmente avanzada, el subtipo histológico más común fue aquel con RH+/HER2 negativo en 60.7% de los casos, el subgrupo HER2+ representó el 23.2% y aquellos con tumores triple negativo conformaron el 16% de la población estudiada. La supervivencia a 5 años fue de 86%, 82% y 69% respectivamente. **13**

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DEL CM

Enfermedad temprana.

En el tratamiento de la enfermedad temprana el objetivo principal es erradicar el tumor de la mama y prevenir la recurrencia metastásica. La terapia local consiste en la resección de la mama con la realización de muestreo o resección de ganglios linfáticos, después de la resección quirúrgica se debe determinar la necesidad o no de administrar algún tratamiento adyuvante basado en radioterapia, terapia endocrina, quimioterapia con antraciclinas y/o taxanos así como trastuzumab por un año dependiendo del subtipo molecular y del riesgo de recurrencia (14,15,16).

Enfermedad locorregionalmente avanzada.

La neoadyuvancia se aplica en etapas IIB – IIIC. Los objetivos de la terapia neoadyuvante son: 1) establecer control sistémico, 2) inducir la respuesta patológica completa, 3) evaluar la respuesta in vivo a la terapia sistémica y 4) conseguir mayor tasa de resecabilidad y/o cirugía conservadora. Los factores que favorecen el uso de terapia neoadyuvante pueden ser: relación alto volumen tumoral con mama, enfermedad con ganglio linfáticos positivos, las características biológicas del cáncer (alto grado, receptores hormonales negativos, HER2 positivo, triple negativo) y pacientes jóvenes. La eficacia de la neoadyuvancia se evalúa mediante la respuesta clínica y patológica. La terapia sistémica puede consistir en quimioterapia con antraciclinas y/o taxanos, trastuzumab, pertuzumab, taxano y un análogo del platino en casos con sobre-expresión de HER2. Los casos con alto riesgo quirúrgico, pobre estado físico funcional, y subtipo luminal podrían ser considerados candidatos para neoadyuvancia con terapia endocrina. La terapia sistémica neoadyuvante es seguida por la cirugía y posteriormente, se evaluará la necesidad de radioterapia, terapia endocrina y/o biológica adyuvante

Enfermedad metastásica.

En la etapa metastásica los objetivos principales se enfocan en prolongar la vida de la paciente y generar paliación de los síntomas. Dependiendo de la edad de la paciente, estado físico funcional, comorbilidad, sitios anatómicos afectados por la enfermedad, patrón de diseminación ósea o visceral, velocidad de crecimiento, tiempo transcurrido desde el término de la terapia adyuvante se podrá considerar el empleo de quimioterapia (agente único o en combinación de 2 fármacos), terapia endocrina (tamoxifen o inhibidores de la aromatasas), o bien, terapia biológica con trastuzumab, pertuzumab o TDM-1.

1.2 INFECCION POR VIRUS SARS COV-2

Los Coronavirus son un grupo diverso de virus los cuales pueden infectar múltiples tipos de animales y pueden causar infecciones en los humanos. En los años 2002 y 2012, respectivamente, dos coronavirus altamente patógenos con origen zoonótico fueron reconocidos, SARS-CoV (Severe acute respiratory síndrome coronavirus) y MERS-CoV (Middle East respiratory síndrome coronavirus). A finales de 2019, un nuevo coronavirus denominado como SARS-CoV-2 emergió en la ciudad de Wuhan, China y causó un brote de neumonía viral. Esta nueva enfermedad por coronavirus es conocida como COVID-19 (coronavirus disease 2019) la cual se ha esparcido alrededor del mundo (17).

El virus SARS-CoV-2 ha recibido su nombre debido a que el 85% de su genoma guarda similitud con el del virus SARS-CoV. Es el séptimo coronavirus descubierto que afecta al humano. Microfotografías electrónicas del virus revelaron una estructura esférica, similar a una corona solar, con un diámetro de 60-140 nm y la presencia de espinas distintivas de 9-12nm. El virus está conformado por 5 diferentes tipos de proteínas, proteína espina (S, spike), proteína de envoltura (E), proteína de membrana (M), la proteína dimérica hemaglutinina-esterasa (HE) y la proteína de nucleocápside (N). Las proteínas S, E, M y HE se encuentran en la superficie, mientras que el material genético causante de la replicación se

encuentra dentro del virión, ensamblado junto a la proteína N, el genoma entero está constituido por 26,000-32,000 bases **(18)**.

Al parecer los murciélagos son el reservorio natural de SARS-CoV-2, entre los animales con mayor contacto con el humano los perros, gallinas, patos y cerdos no son portadores de infección. Este nuevo virus puede ser transmitido vía fómites o gotas durante el contacto cercano no protegido entre un sujeto infectado y otro no infectado. También, la transmisión puede ser indirecta, siendo esta posible mediante gotas conteniendo virus las cuales contaminan las manos y su contacto con las membranas mucosas de la boca, nariz y ojos causan la infección. La transmisión de este virus puede estar asociada a su transmisión mediante aerosoles. La ruta de esparcimiento más frecuente es de persona a persona, esta puede suceder en los miembros de la familia, hospitales, comunidad u otros lugares de reuniones públicas. De acuerdo con las características epidemiológicas observadas todas las personas son considerados susceptibles y la edad promedio de los infectados ha sido estimada en 50 años. **19**

A nivel mundial se han reportado 237.3 millones de casos, con aproximadamente 4.48 millones de muertes de acuerdo a la OMS, hasta octubre de 2021 **(20)**. Estados Unidos (EU) tiene el número más alto de infecciones y muertes reportadas en el mundo. India, Brasil, Reino Unido y Rusia tienen las tasas más altas de infección, después de EU. Los Estados Unidos de Norteamérica, Brasil, India, México y Perú son los países con el mayor número de muertes registradas, mundialmente. En China, en la mayor parte de los casos afectados (87%) el rango de edad oscila entre 30 y 79 años, además, 51% eran hombres. En otros países, como Reino Unido, la mediana de edad era de 73 años, y los hombres constituían el 60%. Estados Unidos ha reportado que las personas con edad avanzada (> 65 años) representan el 31% de todos los casos, 45% de las hospitalizaciones, 53% de las admisiones a terapia intensiva y 80% de las muertes en la primera ola. **(21)**.

En México hasta octubre de 2021 se tiene un estimado aproximado de 3,938,091 casos positivos, con un total de 295,354 defunciones por COVID-19 **(22)**. Se ha reportado una incidencia 38.07 casos por cada

100, 000 habitantes a nivel nacional. Las ciudades con una mayor incidencia comparada con la media nacional son Veracruz (49 por 100, 000), Quintana Roo (44 por 100,000), Nuevo León (43 por 100,000) y Tabasco (43 por 100,000), mientras que aquellos con una menor incidencia son Morelos (30 por 100,000), Guerrero (30 por 100,000) y ciudades de México (32 por 100,000). La media de edad es de 37 años, el 51% de los casos es reportado en hombres **(23)**.

Los signos y síntomas sospechosos de COVID-19 son: fiebre, tos, odinofagia, hiposmia, disgeusia, mialgias; los sujetos que manifiesten alguno o algunos de esos síntomas deben ser evaluados para la infección de SARS-COV-2. Pacientes con alto riesgo de exposición deben ser evaluados a pesar de los síntomas. El estándar de diagnóstico es la prueba en exudado nasofaríngeo para ácidos nucleicos de SARS-CoV2 usando una reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). La sensibilidad de la RT-PCR depende de múltiples factores, por ejemplo, el espécimen adecuado, la técnica de recolección, tiempo de exposición y la fuente de recolección. Sin embargo, la especificidad para la mayoría de las pruebas aprobadas para SARS-CoV-2 es alrededor del 100%. El antígeno de SARS-CoV-2 es menos sensible, pero el tiempo de espera para el resultado es menor. Considerando que la enfermedad viral se manifiesta como una neumonía, los estudios de imagen tienen un papel fundamental. Dada la alta sensibilidad de la Tomografía computada (TC) o TC de alta resolución, esta se considera como el método de elección para la evaluación de neumonía por COVID-19, los hallazgos más comunes asociados a COVID-19 son: el patrón en vidrio despulido bilateral, multifocal asociadas con áreas de consolidación con distribución parcheada, principalmente periférico/subpleural, involucrando la región posterior de lóbulos inferiores. **(24)**

De acuerdo con los reportes de la OMS, 80% de las infecciones son leves o moderadas incluyen casos sin y con neumonía, mientras que el 13.1% desarrolla enfermedad severa y otro 6.1% presenta enfermedad crítica que requiere soporte en unidades de cuidados intensivos. La presentación típica de la COVID-19 incluye fiebre (88%), tos (68%) y fatiga (38%), otros síntomas menos frecuentes son anosmia

(15-30%), tos con expectoración (33%), disnea (19%), mialgias (15%), cefalea (14%), escalofríos (11%), náusea y vómito (4-30%). La enfermedad severa por COVID-19 ha sido definida como la presencia de taquipnea (>30 respiraciones/minuto), saturación de oxígeno menor a 93% en reposo, >50% de involucro del pulmón por estudios de imagen o un índice PaO₂/FiO₂ <300mmHg, mientras que la enfermedad crítica se define como falla respiratoria la cual requiere ventilación mecánica, choque séptico u otra falla orgánica requiriendo vigilancia en cuidados intensivos. Aparentemente, el riesgo de enfermedad severa o crítica es mayor en personas de edad avanzada, aquellos con enfermedades como diabetes, hipertensión, cáncer, enfermedades cardiovasculares, hepáticas y respiratorias crónicas. **(25)**

1.3 COVID-19 EN PACIENTES CON CÁNCER.

Los fármacos antitumorales son considerados como inmunosupresores ya que ellos pueden disminuir la inmunidad humoral y el funcionamiento de los neutrófilos lo que se traduce en un riesgo elevado de infección viral. La disfunción del sistema inmune, incluyendo la sobreexpresión de citocinas inmunosupresoras, disminución en la maduración de las células dendríticas y un elevado número de leucocitos inmunosupresores pueden llevar al desarrollo o progresión del cáncer. Además, se ha señalado que los pacientes con padecimientos oncológicos que reciben tratamientos antitumorales cursan con respuesta inmune suprimida y son propensos a desarrollar complicaciones debidas a la infección por SARS-COV 2. **(26)**

El cáncer de mama es la neoplasia más comúnmente diagnosticada; a pesar de ser identificado en etapa temprana su tratamiento puede incluir cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia dirigida o terapia endocrina, en unidades hospitalarias o de quimioterapia ambulatoria lo que susceptibles a la infección por SARS-CoV-2.

Previamente, diversos estudios han reportado que los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de presentar infecciones severas (OR 3.5), requerir ventilación mecánica, tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y mayor riesgo de muerte en comparación con los pacientes sin cáncer. La susceptibilidad aumentada a las complicaciones derivadas por COVID-19 ha sido atribuida al estado de inmunosupresión causado por el cáncer y sus tratamientos, entre ellos la quimioterapia o la cirugía. En algunos estudios se ha informado que los pacientes oncológicos que han recibido quimioterapia o cirugía en los 30 días previos al diagnóstico de la COVID-19, tienen mayor riesgo de eventos severos (ingreso a terapia intensiva, requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio y muerte). **(27)**

El primer estudio reportado entre pacientes oncológicos fue realizado por Liang W et al., realizado en enero de 2020 en China, hasta ese momento habían reportado 2007 casos de 575 hospitales, de los cuales 18 (1%) tenían antecedente de cáncer. El cáncer de pulmón fue el tipo más frecuente 5(28%), 4 (25%) pacientes habían recibido quimioterapia o cirugía un hasta un mes antes, otros 12 (75%) se encontraban en vigilancia. Los pacientes con cáncer tenían mayor riesgo de eventos severos (ingreso a UTI, requerimiento de ventilación mecánica invasiva o muerte) en comparación con aquellos sin cáncer [7(39%) de 18 vs 124 (8%) de 1572, $p=0.0003$]. Se observó que los pacientes con cáncer tenían un deterioro más rápido (13 días vs 43 días, $p<0.0001$) HR 3.56, IC 95% 1.65-7.69 **(28)**

Una cohorte prospectiva de 800 pacientes analizó el comportamiento de los casos con cáncer activo e infección por SARS-COV 2. Se reportaron casos leves en 412 (52%), 315 (39%) requirieron oxígeno suplementario y 53 (7%) fueron tratados en UCI. En el estudio se registraron 226 defunciones (28%), la causa más frecuente de las muertes fue la infección por COVID-19 en el 93%. Las características de los pacientes que murieron fueron edad promedio 73 años, la mayoría fueron hombres, con mayor número de comorbilidades, incluyendo enfermedades cardiovasculares e hipertensión. Los autores de este reporte no encontraron una asociación entre la aplicación de quimioterapia (4 semanas previas al diagnóstico de COVID-19) e incremento en la mortalidad (27% muertes con quimioterapia vs 29% sin

quimioterapia). Tampoco se encontró una relación significativa con la mortalidad entre aquellos que habían recibido primera línea de tratamiento y líneas posteriores. Se analizaron otras formas de tratamientos empleados (inmunoterapia, hormonoterapia, terapia dirigida y radioterapia), sin encontrar una asociación significativa con el riesgo de muerte **(29)**. Los hallazgos de otros estudios han confirmado el incremento en la mortalidad, mayor de ingreso a la UTI, así como mayor frecuencia de eventos severos de los pacientes con cáncer y enfermedad COVID-19. **(28,30,31)**

Múltiples estudios en población con cáncer y COVID-19 han sido reportados. Dai, et al compararon el comportamiento de la COVID-19 de 105 pacientes oncológicos con 339 pacientes sin cáncer. Los autores informaron que los pacientes con cáncer presentaban mayor riesgo de mortalidad (OR 2.34; IC 95% 1.15-77; $p=0.03$), ingreso a UTI (OR 2.84; IC 95% 1.74-1.44; $p<0.01$) y mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva (OR 2.71, $p=0.04$) El cáncer de pulmón fue el más frecuente, seguido de los tumores gastrointestinales y en tercer lugar se encontró al cáncer de mama; aunque en ese estudio hubo un menor número de casos con neoplasias hematológicas, aquellos con diagnóstico de linfoma, leucemia y mieloma múltiple tuvieron mayor tasa de mortalidad, ingreso a UTI, riesgo de enfermedad severa y mayor requerimiento de utilización de ventilación mecánica. Entre los diversos tratamientos oncológicos utilizados (quimioterapia, cirugía, radioterapia, terapia dirigida o inmunoterapia), se observó que aquellos tratados con inmunoterapia tenían peor pronóstico. **(32)**

Algunos trabajos han observado asociación entre las características clínico-patológicas del cáncer y el pronóstico de la COVID-19. Kuderer, et al entre 928 casos oncológicos con COVID-19, determinaron las causas de mortalidad a 30 días. En la muestra analizada, el 21% tuvo diagnóstico de cáncer de mama y 16% próstata. En el análisis multivariado se encontró que el consumo de tabaco, la presencia de dos o más comorbilidades, neoplasia en fase progresiva, y estado funcional mayor a 2 tuvieron una relación significativa con la mortalidad a 30 días; sin embargo, la raza, el tipo de neoplasia (solidas contra

hematológicas) y el tipo de terapia antitumoral utilizado no mostraron asociación a la mortalidad a 30 días. **(33)**

El tratamiento antineoplásico ha sido hipotetizado como un factor que contribuye a la severidad y mortalidad en la infección por SARS-COV2. Un meta-análisis evaluó 5,121 pacientes con cáncer incluidos en 29 estudios; la quimioterapia se aplicó en 30% de los casos, seguido de terapia dirigida 11%, radioterapia 10%, terapia endocrina 9%, cirugía 8% e inmunoterapia en 8%. Entre los pacientes que recibieron quimioterapia no hubo una diferencia significativa en la mortalidad entre el grupo de quimioterapia y el control (RR: 1.37, IC 95%; 0.94-2.0, $p=0.10$), de igual manera se evaluó el efecto en terapia blanco, tratamiento endocrino e inmunoterapia comparado con controles sin encontrar una diferencia significativa entre ambos grupos. Este meta-análisis exploró el efecto de la terapia anti-cáncer de los tumores sólidos y las neoplasias hematológicas; para los tumores sólidos se observó que los diferentes tratamientos no tuvieron efecto sobre la tasa de severidad y mortalidad; sin embargo, entre las neoplasias hematológicas se encontró que la quimioterapia aumentó la mortalidad (RR 2.68, IC 95%; 1.90-3.28, $p<0.0001$). **(34)**

Debido a la sintomatología del cáncer, la necesidad de estudios hematológicos y radiológicos, así como la administración de tratamientos (hospitalizado o ambulatorio) los pacientes oncológicos guardan estrecho contacto estrecho con las unidades hospitalarias lo que parece aumentar la probabilidad de infección por SARS-COV2 y, por lo tanto, mayor riesgo de adquirir una fase más severa de la enfermedad y mayor riesgo de muerte. Por lo anterior, durante la pandemia se adoptaron diferentes estrategias para el cuidado y vigilancia de los pacientes oncológicos, lo cual condujo a los médicos especialistas en oncología a realizar cambios en la práctica médica, entre algunos de estos se ha implementado el uso de las tecnologías de la información para la realización de consulta médica a distancia vía digital, el ingreso a hospitalización solo se realiza cuando es estrictamente necesario.

En algunas series estudiadas durante la pandemia, se observó un incremento en la mortalidad en pacientes con diversas neoplasias tanto solidas como hematológicas, el papel que juegan los diversos tratamientos antineoplásicos parece ser afectado por el tipo de neoplasia, sin embargo, poco se ha escrito de los efectos en cáncer de mama.

2. COVID-19 Y CANCER DE MAMA.

Actualmente, el conocimiento acerca del comportamiento de la COVID-19 en pacientes con cáncer mamario, exclusivamente, se limita a dos series de casos que incluyeron un limitado número de casos. Vaugnat et al, reportaron una cohorte retrospectiva de 76 pacientes con cáncer mamario, de estas se diagnosticó COVID-19 en 59. En 41 pacientes el diagnóstico fue por prueba de RNA positiva y 18 pacientes por cambios radiológicos sugestivos. La edad media era 58 años, 10 (17%) eran mayores a 70 años. Entre las comorbilidades 17% tenían un IMC mayor a 30, 4(7%) fumadores activos, diabetes 10(17%), hipertensión 21 (36%), enfermedades cardiacas 8 (14%). Sobre el carcinoma mamario reportan subtipos RH+ 39 (66%), triple negativo 10 (17%) y HER2+ 10 (17%). Se encontraron 22 pacientes con enfermedad temprana, 20 (34%) presentaban enfermedad metastásica con menos de 3 líneas de tratamiento y 17 (29%) más de 3 líneas. Los síntomas más comunes fueron fiebre en 46% y tos en 37%, seguido de disnea (29%), disminución de saturación (<96%) en 12% y desordenes gastrointestinales en 10%. La mayoría de las pacientes (89%) no tenían enfermedad pulmonar o presentaban extensión limitada, menor al 25%. De las 59 pacientes diagnosticas 31(53%) se manejaron de manera ambulatoria, 28(47%) requirieron hospitalización, 23(82%) recibieron antibióticos y 3(11%) recibieron esteroides. de ellas 4 (6.7%) fueron transferidas a la UTI. Al momento de reportar el estudio se encontró una mortalidad de 6.7% (4 pacientes) reportándose que estas padecían diversas comorbilidades no oncológicas. Un análisis exploratorio de factores asociados a admisión a UTI o muerte, sólo la edad mayor a 70 años y la hipertensión fueron estadísticamente significativos (ambos $p < 0.05$). Los tratamientos antineoplásicos

recibidos, linfopenia, neutropenia y el uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de receptor de angiotensina no tuvieron un impacto en la mortalidad o admisión a UTI ($p > 0.06$). **(35)**

El segundo estudio incluyó 27 casos que fueron detectados entre 4515 pacientes con COVID-19. Veintiséis (96%) eran mujeres. La edad promedio fue 56, IMC medio de 28.5kg/m², 7(26%) eran fumadoras. Las comorbilidades incluían hipertensión 15 (56%), diabetes 6(22%) y enfermedad pulmonar 6 (22%). La mayoría eran estadios clínicos I-III y 5 (19%) enfermedad metastásica, en los 6 meses previos antes del diagnóstico de COVID-19, 16 (59%) recibió quimioterapia, 12 (44%) terapia hormonal, 6 (22%) terapia anti HER2, 1(4%) inhibidores de punto de control, 6 (22%) cirugía de mama y 2(7%) radioterapia. Los síntomas más comunes fueron tos (70%), fiebre (52%), disnea (52%), fatiga (30%), diarrea (22%) y mialgias (19%). 22 (81%) tenían confirmación por RT-PCR (reacción de cadena de polimerasas en tiempo real) mientras que 5 (15%) por síntomas sugestivos y 1 (4%) por imagen y sintomatología. De los 7 pacientes (26%) que requirieron hospitalización, 2 habían recibido quimioterapia reciente para CM temprano y 5 terapia anti-hormonal. Cinco pacientes tenían al menos una comorbilidad y 3 eran fumadores activos. Cinco pacientes requirieron oxígeno suplementario, y ninguno requirió soporte en terapia intensiva, intubación o diálisis. Todos los pacientes fueron egresados del hospital con una media de seguimiento de 26 días (rango 1-38), solo 1 paciente había fallecido. **(36)**

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por SARS-COV 2 y la enfermedad COVID-19 son un problema de salud pública. A pesar de que la mayoría de los pacientes presentan síntomas leves, hasta un 7% requerirá tratamiento en unidades de cuidados intensivos. La mortalidad en personas afectadas varía dependiendo de la edad, sexo, tipo y número de comorbilidad(es), estado físico funcional, entre otras, Para los pacientes oncológicos,

múltiples organismos europeos y americanos han publicado diversas guías y recomendaciones sobre el cuidado, y medidas encaminadas a prevenir el contagio con SARS-CoV-2 y el desarrollo de la COVID-19 ya que este grupo de pacientes representa una subpoblación más susceptible al contagio, con curso con más severo y con mayor riesgo de complicaciones y muerte.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, no solo en relación a la variante histopatológica, sino en la edad de presentación (mujeres pre y posmenopáusicas), estado físico funcional, etapa clínica (enfermedad temprana, locorregional, metastásica), inmunofenotipo (luminal A y B, HER2 positivo o triple negativo), etc., dichos factores influyen la decisión de la(s) modalidad(es) terapéuticas a emplear (cirugía, radioterapia quimioterapia, terapia biológica o endócrino) y determinan el pronóstico de cada caso.

El comportamiento, severidad, tratamiento, y mortalidad de la COVID-19 en los pacientes oncológicos es diferente en pacientes con neoplasias hematológicas y sólidas, el curso es más agresivo y con mayor tasa de mortalidad entre los casos hematológicos. Aún entre las neoplasias sólidas, se ha observado mayor severidad y mortalidad en pacientes con cáncer pulmonar así como en las neoplasias genitourinarias. Sin embargo, el comportamiento, pronóstico y mortalidad de esta infección viral parece ser menos agresiva entre las pacientes con cáncer de mama. Actualmente, se dispone de escasa información acerca del curso de la COVID-19, su severidad, tratamiento, complicaciones y mortalidad en pacientes con cáncer mamario.

4. JUSTIFICACIÓN

Actualmente, la pandemia de COVID-19 producida por el virus SARS-CoV-2 es el mayor problema de salud pública que la humanidad enfrenta. Alrededor del 20% de los casos afectados cursan con una fase severa o crítica de la enfermedad y requieren atención hospitalaria, oxígeno suplementario, ventilación

mecánica, asistencia en unidades de cuidados intensivos y cerca del 10% de los casos fallece como consecuencia de sus complicaciones.

Los pacientes con cáncer parecen ser más susceptibles a contraer la enfermedad y parecen ser más vulnerables a las fases severas de la enfermedad. Este grupo parece tener mayor grado de severidad de la enfermedad y peor pronóstico en comparación a los pacientes no oncológicos. Recientemente, se ha sugerido que aquellos mayores de 65 años, hombres con más de comorbilidades, cáncer hematológico, pulmonar o genitourinario, bajo tratamiento oncológico, son los que tienen mayor riesgo de padecer enfermedad severa y mayor mortalidad.

El mayor riesgo de enfermedad severa y peor pronóstico de la COVID-19 en pacientes con cáncer, tiene fundamento en su elevada susceptibilidad a las infecciones por los efectos inmunosupresores de la propia neoplasia, los tratamientos como quimioterapia, radioterapia y/o cirugía y la(s) comorbilidades asociadas, así como la edad y precario estado nutricional **(37)**.

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres, en México y en el mundo. Para las distintas etapas del cáncer, las modalidades terapéuticas implican cirugía, radioterapia, quimioterapia con agentes citotóxicos, biológicos, terapia endocrina y algunas veces inmunoterapia. Existe limitada información acerca del comportamiento de la COVID-19 en mujeres con cáncer mamario, aparentemente en ellas el curso de la enfermedad es menos agresivo y se ha observado menor mortalidad.

Este trabajo intentará determinar las características clínico-patológicas del cáncer, así como el curso de la enfermedad COVID-19, su tratamiento, complicaciones y mortalidad; además intentará determinar factores asociados a la severidad, hospitalización y mortalidad de esta infección viral.

Conocer el comportamiento de la COVID-19 en pacientes con cáncer de mama permitirá dar respuestas concretas y confiables a las múltiples interrogantes de las pacientes afectadas por el cáncer de mama, sus familiares y médicos especialistas no oncólogos. También, la información obtenida a partir de esta

investigación podría permitir crear mejores estrategias de cuidado para las pacientes con cáncer de mama tanto a nivel individual como a nivel colectivo, ambulatorio y hospitalario. Esta información será relevante para conocer el impacto del tratamiento oncológico en la COVID-19.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe asociación entre las características clínicas, patológicas y tratamiento oncológico con la severidad, hospitalización y mortalidad de la COVID-19 en mujeres con cáncer de mama?

6. HIPOTESIS

Hipótesis nula: Las características clínico-patológicas y el tratamiento oncológico no se asocian con la severidad, tasa de hospitalización y/o mortalidad de la COVID-19 en mujeres con cáncer mamario.

Hipótesis de trabajo: las características clínico-patológicas y el tratamiento oncológico se asocian con la severidad, tasa de hospitalización y/o mortalidad de la COVID-19 en mujeres con cáncer mamario.

7. OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar si las características clínicas, patológicas y el tratamiento oncológico se asocian con la severidad, tasa de hospitalización y/o mortalidad de la COVID-19 en mujeres con cáncer de mama atendidas en el Centro Médico ABC.

7.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Conocer la frecuencia de casos con cáncer de mama afectadas por COVID-19 en el Centro Médico ABC en el periodo comprendido entre el 1° de marzo del 2020 al 1° de agosto de 2021
2. Describir características clínicas y patológicas, así como el estado de la neoplasia y su tratamiento en una muestra con cáncer de mama afectada por COVID-19.
3. Analizar las características de la COVID-19 (síntomas, método de diagnóstico, severidad, tratamiento, necesidad de oxígeno suplementario, ventilación mecánica invasiva, atención en UTI, complicaciones) en pacientes con cáncer de mama.
4. Estimar la tasa de hospitalización en casos con cáncer de mama y COVID-19.
5. Determinar la tasa mortalidad de pacientes con cáncer de mama y COVID-19.
6. Analizar si existe asociación entre alguna de las características clínico-patológicas o de la terapia oncológica con la severidad, tasa de hospitalización y/o mortalidad por COVID-19 en pacientes con cáncer de mama.
7. Tratar de identificar algún factor o factores relacionados con la severidad, tasa de hospitalización y/o mortalidad de la COVID-19 en mujeres con cáncer de mama.

8. METODOLOGIA

8.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio no experimental, observacional, de cohorte, retrospectivo, un solo centro.

8.2 BASES EPIDEMIOLOGICAS

Estudio realizado durante el periodo comprendido entre 1° de marzo del 2020 al 1° de agosto de 2021 en pacientes con diagnóstico, de cáncer de mama y COVID-19, en The American British Cowdray Medical Center I.A.P. campus observatorio.

8.3 MATERIALES Y METODOS

Se consultarán los registros de pacientes hospitalizados en expediente médico electrónico TIMSA, el cual se encuentra en funcionamiento en la institución. Se buscará en expediente clínico información de aquellos pacientes que hayan presentado COVID-19, sin requerir hospitalización, además de solicitar información a los médicos adscritos acerca de la información relevante sobre los casos de sus respectivos pacientes.

Población del estudio: Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y COVID-19.

Periodo: del 1° de marzo del 2020 al 1° de agosto de 2021.

Tamaño de la muestra:

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado a través de la fórmula para obtener una proporción en población no finita:

$$n = \frac{Z_{\alpha} \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

Donde:

Z= confianza 1- α (95%)= 1.96

P= prevalencia del 20%

Q= 1 – p= 0.8

D= precisión 10%

Cálculo: $3.88416 \times 0.2 \times 0.8 / 0.01 = 62$ casos.

Se agregará un 10% adicional (6 casos más) para compensar potenciales pérdidas.

En suma, se requiere 68 casos con cáncer vacunados para determinar una prevalencia de casos con enfermedad severa de al menos el 20% con una precisión del 10% y un nivel de confianza del 95%.

Método del muestreo:

En este trabajo se empleará un método de muestreo no probabilístico ya que se desconoce el número total de la población con cáncer de mama y COVID-19. Bajo esta premisa se empleará el método selección por conveniencia, es decir, se incluirán todos los casos que cumplan con los criterios de identificación para cáncer de mama y COVID-19.

Criterios de Inclusión:

Pacientes mayores de 18 años.

Sexo: femenino o masculino.

Diagnostico Oncológico histopatológico de Cáncer de Mama, in situ o invasor.

Estadio clínico 0 – IV.

Inmunofenotipo: Luminal A o B, HER2 positivo y/o triple negativo

- Receptores de estrógeno y progesterona positivos (1-100% determinado por inmunohistoquímica acorde al colegio americano de patología).
- HER2 neu Positivo, (3+ por inmunohistoquímica o relación HER2/CEP17 >2 confirmado por hibridación in situ en pacientes con inmunohistoquímica 2+)
- Triple negativo (Receptores hormonales <1%, HER 2 neu 1+ por inmunohistoquímica).

Quienes se encuentren bajo algún tratamiento oncológico activo:

Cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia biológica o terapia endócrina.

Aquellos casos que se encuentren en seguimiento clínico.

Diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante RT-PCR o antígeno SARS-CoV-2 y sintomatología sugestiva.

Con información registrada sobre:

Síntomas de la COVID-19, grado de severidad, lugar de atención, tipo de tratamiento empleado en la COVID-19, tiempo de estancia hospitalaria, complicaciones, mortalidad.

Criterios de Exclusión:

Pacientes asintomáticos con RT-PCR o serología positiva para SARS-CoV-2.

VARIABLES DE ESTUDIO:

Independiente: Características de las pacientes con cáncer de mama: Edad, ECOG, IMC, comorbilidad, Histología, subtipo molecular, etapa clínica, tratamiento oncológico empleado e

intervalo entre el tratamiento y el diagnóstico de COVID-19, estado de la neoplasia (diagnóstico reciente, bajo tratamiento, en seguimiento), estado del tratamiento (activo o inactivo).

Dependientes: Grado de severidad de la enfermedad COVID 19, este será determinado con fundamento en la clasificación y criterios de la Organización Mundial de la Salud. Tasa de hospitalización: esta será calculada como el número de casos hospitalizados entre el total de casos con cáncer de mama y COVID-19. Tasa de mortalidad: esta será calculada como el número de casos fallecidos entre el total de casos con cáncer de mama con diagnóstico de COVID-19.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	Condición orgánica que distingue a una persona en masculino o femenino	Género del paciente	Cualitativa binominal	Masculino. Femenino.
Edad	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha actual.	Categorización de los años cumplidos del paciente	Cuantitativa discreta	0 – α años
IMC	peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²)	Categorización de acuerdo con sobrepeso IMC >25, Obesidad IMC >30 e insuficiencia ponderal < 18.5	Cuantitativa continua	>18.5 insuficiencia ponderal, >25 sobrepeso, > 30 obesidad
Diagnóstico	Adjetivo describe la actividad diagnóstica	Categorización diagnóstica	Cualitativa nominal	Carcinoma Ductal Invasor/ Carcinoma Lobulillar Invasor
Tamaño Tumoral	Adjetivo define las dimensiones tumorales	Categorización de la mayor dimensión tumoral	Cuantitativa continua	0- α cm
Enfermedad Localizada	Describe una enfermedad que está limitada a cierta parte del cuerpo.	Categorización de acuerdo con presencia o ausencia	Cualitativa binominal	Si/ No
Enfermedad avanzada	Cáncer que es poco probable que se cure o controle mediante tratamiento. Es posible que se haya diseminado desde donde empezó hasta los	Categorización de acuerdo con el sitio de metástasis	Cualitativa nominal	SNC Pulmonar Hepática Ósea

	tejidos o ganglios linfáticos cercanos, o hasta partes del cuerpo alejadas.			
Receptor de Estrógenos	Determinación por inmunohistoquímica la expresión de receptores de estrógenos	Categorización por porcentaje de expresión de receptores de estrógenos	Cuantitativa discreta	1-100%
Receptor de Progesterona	Determinación por inmunohistoquímica la expresión de receptores de progesterona	Categorización por porcentaje de expresión de receptores de progesterona	Cuantitativa discreta	1-100%
Ki 67	Determinación por inmunohistoquímica la expresión del índice de proliferación Ki 67	Categorización por porcentaje de expresión del índice de proliferación de Ki 67	Cualitativa binominal	Alto (>15%)/ Bajo (<15%)
Grado Histológico	Medida de desdiferenciación el tejido tumoral	Categorización determinada por la escala de Bloom-Richarson/Nottingham Prognostic Index	Cuantitativa discreta	Grados 1,2,3
Invasión Linfovascular	Observación por patología, de células neoplásicas en un espacio con revestimiento endotelial definido (vasos sanguíneos, linfáticos)	Categorización por la presencia o ausencia de células neoplásicas en espacio linfovascular	Cualitativa binominal	Presente/ Ausente
Invasión Perineural	Observación, por patología, de células neoplásicas en torno o alineadas a lo largo de una fibra nerviosa	Categorización por la presencia o ausencia de células neoplásicas perineural	Cualitativa binominal	Presente/ Ausente
Disección Ganglionar	Realización de técnica quirúrgica de extracción ganglionar regional	Categorización por la presencia o ausencia de la realización del procedimiento	Cualitativa binominal	Presente/ Ausente
Ganglios	Estructura unitaria del sistema linfático	Categorización por el número de ganglios extraídos	Cuantitativa discreta	0- α ganglios
Recurrencia	Evidencia de presencia de enfermedad neoplásica a nivel local, regional o a distancia.	Evidencia radiológica, clínica, bioquímica o histopatológica de actividad neoplásica a nivel local, regional o a distancia de la enfermedad	Cualitativa binomial	Presente/ Ausente
Tratamiento Hormonal Adyuvante	Maniobra médica, posterior un tratamiento curativo -cirugía- con objetivo de prevenir recurrencia de la enfermedad neoplásica, basado en bloqueo hormonal	Categorización por tipo de hormonoterapia adyuvante	Cualitativa nominal	Tamoxifeno/ anastrozol
Tratamiento Quimioterapia Adyuvante	Maniobra médica, posterior un tratamiento curativo -cirugía- con objetivo de prevenir recurrencia de la enfermedad neoplásica, basado en administración de quimioterapia	Categorización por esquema de quimioterapia adyuvante	Cualitativa nominal	AC-T/ EC-T/ FAC/ FEC/ TAC/ CMF
Tratamiento Quimioterapia Neoadyuvante	Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía, basado en	Categorización por esquema de neoadyuvancia	Cualitativa nominal	AC-T/ EC-T/ FAC/ FEC/ TAC/ CMF

	administración de quimioterapia			
Tratamiento hormonal Neoadyuvante	administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía, basado en administración de terapia hormonal	Categorización por esquema de neoadyuvancia	Cualitativa nominal	Anastrozol Letrozol Tamoxifeno
Tratamiento enfermedad avanzada triple negativo	Atención que se brinda para mejorar la calidad de vida de los pacientes que tienen una enfermedad grave o potencialmente mortal. La meta del tratamiento de los síntomas es prevenir o tratar lo antes posible los síntomas de una enfermedad, basada en quimioterapia	Categorización por esquema de quimioterapia	Cualitativa nominal	Paclitaxel Doxorrubicina Gemcitabine Capecitabina Eribulina Vincristina Carboplatino Cisplatino Atezolizumab/ nab paclitaxel
Tratamiento enfermedad avanzada HER-2 positiva	Atención que se brinda para mejorar la calidad de vida de los pacientes que tienen una enfermedad grave o potencialmente mortal. La meta del tratamiento de los síntomas es prevenir o tratar lo antes posible los síntomas de una enfermedad, basada en quimioterapia + terapia dirigida anti HER2	Categorización por esquema de quimioterapia + Anti-HER2	Cualitativa nominal	Docetaxel + pertuzumab + trastuzumab/ Paclitaxel + pertuzumab + trastuzumab/ Trastuzumab+ Docetaxel TDM-1/
Tratamiento enfermedad avanzada HER-2 positiva	Atención que se brinda para mejorar la calidad de vida de los pacientes que tienen una enfermedad grave o potencialmente mortal. La meta del tratamiento de los síntomas es prevenir o tratar lo antes posible los síntomas de una enfermedad, basada en terapia dirigida + antihormonales.	Categorización por esquema anti hormonal.		
Periodo Libre de Recurrencia	Parámetro en medición del tiempo desde ausencia clínica/radiológica de la enfermedad hasta recurrencia de la misma	Categorización del tiempo desde culminación del tratamiento adyuvante, hasta diagnóstico de recurrencia	Cuantitativa de razón	0 – α años
Periodo libre de progresion	parámetro en medio del tiempo desde inicio de un tratamiento hasta evidencia clínica o radiológica por RECIST de incremento en enfermedad	Categorización del tiempo de inicio de tratamiento hasta evidencia de progresión de enfermedad	Cuantitativa de razon	0- α años
Supervivencia Global	Parámetro en medición del tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad, hasta muerte por cáncer	Categorización del tiempo desde el diagnóstico hasta muerte por cáncer	Cuantitativa de razón	0 – α años

Infección por SARS-COV 2	Pacientes con sospecha de COVID-19 y una prueba PCR positiva	Categorización de acuerdo con la presencia o ausencia	Cualitativa dicotómica	Presente - Ausente
Tratamiento antiviral	Fármacos utilizados para el tratamiento de infecciones virales	Categorización por tipo de antiviral	Cualitativa nominal	Oseltamivir/ Kaletra/ Remdesivir/Atazanavir
Azitromicina	pertenece a un grupo de antibióticos denominados antibióticos macrólidos.	Categorización por presencia /Ausencia	Cualitativa dicotómica	Presencia /Ausencia
Hidroxicloroquina /Cloroquina	Medicamento antipalúdico, inmunomodulador	Caracterización por presencia/ ausencia	Cualitativa dicotómica	Presencia/Ausencia
Terapia inmunomoduladora	Sustancia que estimula o deprime el sistema inmunitario, y puede ayudar al cuerpo a combatir el cáncer, las infecciones u otras enfermedades	Categorización por el tipo de terapia	Cualitativa nominal	Tocilizumab/ Ruxolitinib/ Anticuerpos monoclonales
Corticoesteroides	clase de productos químicos que abarca tanto hormonas sintetizadas en laboratorio como producidas naturalmente, cuya acción se realiza inhibiendo la fosfolipasa A2	Categorización por presencia o ausencia	Cualitativa dicotómica	Presente/ Ausente
Oxígeno suplementario	Tratamiento en el que se usa un tanque de oxígeno o una máquina llamada compresor para administrar oxígeno a las personas con problemas respiratorios. Se puede administrar a través de un tubo colocado en la nariz, una máscara o una carpa	Categorización de acuerdo con presencia o ausencia	Cualitativa dicotómica	Presente- Ausente
Ventilación Mecánica no invasiva	cualquier forma de soporte ventilatorio administrado sin necesidad de intubación endotraqueal.	Categorización de acuerdo con presencia o ausencia	Cualitativa dicotómica	Presente- Ausente
intubación orotraqueal	Colocación de tubo o sonda a través de la cavidad oral cuyo extremo distal se sitúa en el interior de la traquea	Categorización de acuerdo con presencia o ausencia	Cualitativa dicotómica	Presente- Ausente
Infección por SARS-COV-2 no grave	Ausencia de todos signos de COVID-19 grave o crítica	Categorización de acuerdo con la presencia o ausencia	Cualitativa dicotómica	Presente- Ausente
Infección por SARS-COV 2 severa	presencia de taquipnea (>30 respiraciones/minuto), saturación de oxígeno menor a 90% en reposo, signos de grave dificultad respiratoria	Categorización de acuerdo con la presencia o ausencia	Cualitativa dicotómica	Presente- Ausente
Infección por SARS-COV2 crítica	falla respiratoria la cual requiere ventilación mecánica, choque séptico u otra falla orgánica requiriendo vigilancia en cuidados intensivos	Categorizada de acuerdo con la presencia o ausencia	Cualitativa dicotómica	Presente- Ausente
Mortalidad por SARS-COV2	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un	Categorización de acuerdo con porcentaje tasa de mortalidad	Cuantitativa continua	0-100%

	período de tiempo determinados en relación con el total de la población, asociada a la infección por SARS-COV2			
--	--	--	--	--

METODOLOGÍA

1. La identificación de los casos se realizará en la consulta externa. A cada médico tratante se le preguntará si ha tenido conocimiento de algún caso con cáncer de mama afectado por COVID-19 en cuyo caso se solicitará el acceso a su expediente físico. También, se solicitará al departamento de Tecnología de la información el listado de casos atendidos de forma intrahospitalaria en la Unidad COVID (medicina interna, UCI y UTI) del Centro Médico ABC de marzo 2020 a agosto 2021 que reúnan los dos padecimientos: cáncer de mama y COVID-19. En ellos se revisará su expediente clínico electrónico en TIMSA. Además, se preguntará a los médicos hospitalistas de la unidad de quimioterapia ambulatoria sobre el reconocimiento de casos con cáncer de mama y diagnóstico de COVID-19.
2. Se llevará a cabo la revisión retrospectiva de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de COVID-19, cáncer de mama, etapas clínica I-IV, independiente de receptores hormonales y HER2, Y COVID-19 documentada mediante reacción de cadena de polimerasa en el periodo comprendido 1º de marzo de 2020 al 1º de agosto de 2021 del Centro de Cáncer ABC, American British Cowdray I.A.P Medical Center.
3. En una base de datos de Excell, creada específicamente para este estudio, donde :
 - a. Se registrarán las características clínicas y patológicas de la población en estudio.
 - b. Se categorizará a los pacientes de acuerdo con su estado funcional, estadio clínico, histología, subgrupos de clasificación intrínseca y el tratamiento recibido

- c. Se determinará la frecuencia, el porcentaje de casos severos y casos críticos, así como la frecuencia de hospitalización y mortalidad por la infección por COVID-19 en pacientes con cáncer de mama.

ANALISIS ESTADISTICO

Las técnicas de la estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión, se emplearán para describir las características generales de la muestra. Para la estadística inferencial los casos incluidos en el estudio serán divididos en dos grupos: Grupo NO severo y Grupo Severo para contrastar las diferencias en distribuciones normales se utilizará la prueba de T de Student en variables cuantitativas, U de Mann-Whitney para las ordinales y X² en las dicotómicas; ante distribuciones no normales se usará T de Student no pareada, Wilcoxon y/o prueba de Fisher. Con el objetivo de identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de eventos adversos y establecer su magnitud se calcularán los Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95%. Finalmente, para encontrar posibles factores predictores del desarrollo de la enfermedad severa, hospitalización y/o mortalidad se utilizará el método de regresión logística binomial dado que las variables dependientes son de tipo dicotómico. La paquetería estadística con la que se realizará el análisis será STATA SE versión 11.1 y SPSS v 21.0 IBM.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo de investigación se llevará a cabo conforme a los aspectos éticos que rigen toda investigación, teniendo como principal exponente a la declaración de Helsinki, la declaración de Ginebra, el código internacional de ética médica y la ley general de salud de los Estados Unidos Mexicanos.

Este trabajo se realizará de acuerdo con el artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, esta investigación se considera sin riesgo.

Beneficios

Al estudiar a esta población se podrá determinar el pronóstico de pacientes con cáncer de mama y COVID-19 y su relación con los diferentes aspectos de este tipo de neoplasia.

Por medio de esta investigación podremos entender el riesgo al que se encuentra expuesta cada paciente, motivo por el cual podrán desarrollarse mejores medidas para el cuidado de la salud y posiblemente para la atención al momento de administración de terapia anti-cáncer.

Riesgos

Esta es una investigación sin riesgo. Los estudios sin riesgo son aquellos que emplean técnicas y métodos de investigación observacional, retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, en los que no se le identifica ni se tratan aspectos sensitivos de su conducta, tales como cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros,

Buenas Prácticas Clínicas

A pesar de que el presente proyecto NO requiere un consentimiento informado según la NOM-012-SSA3-2012 y la COFEPRIS-2012, el presente documento será sometido para su revisión y aprobación por el comité de investigación del Centro Médico. Una vez aprobado el proyecto y durante todo el tiempo de su ejecución se mantendrán en ejercicio todas las condiciones señaladas por las Buenas Prácticas Clínicas indicadas en la Conferencia Internacional de Armonización, versión 2014 con relación a las secciones 4.9 y 4.9 referentes al manejo de registros e informes, así como informe de avances establecidos para el investigador principal.

Confidencialidad

En seguimiento a la ley nacional de protección de datos personales, en este estudio no se plasmará ningún dato confidencial que permita la identificación de un caso. Todos los datos requeridos en este estudio

serán guardados y protegidos por los investigadores del estudio. De acuerdo con la NOM-012-SSA3-2012, “el investigador principal y los Comités en materia de investigación para la salud de la institución o establecimiento, deben proteger la identidad y los datos personales de los sujetos de investigación, ya sea durante el desarrollo de una investigación, como en las fases de publicación o divulgación de los resultados de la misma, apegándose a la legislación aplicable específica en la materia.

Se asignará un folio numérico a cada hoja de recolección de datos. El folio identificará a cada sujeto sin emplear datos como nombre o afiliación que lo pueda identificar. La base de datos de folios y su correspondencia con cada sujeto será almacenada, resguardada y utilizada en el equipo de cómputo con el que se cuenta para dichos fines en específico, al cual tendrán acceso solo el investigador y los tutores.

Recursos, financiamiento y factibilidad

El Centro Médico ABC, cuenta con el sistema de expediente médico electrónico TIMSA, y ONCOFARMIS (programa registro de administración de quimioterapia), que nos permitirá obtener el registro de pacientes, en el periodo 2019-2021.

Recursos humanos

- Investigador y asesores.

Recursos materiales

- Expediente clínico físico.
- Expediente médico electrónico TIMSA.
- ONCOFARMIS (programa registro de administración de quimioterapia).

- Computadora portátil.
- Hoja de recolección de datos.

Recursos financieros

- Serán cubiertos por el investigador.

RESULTADOS

Características de la muestra

En el periodo del estudio se registraron 78 casos con PCR positiva a SARS-CoV-2; sin embargo, 9 de ellas tuvieron curso asintomático por lo que fueron calificadas como portadoras asintomáticas y fueron excluidas del estudio.

En este estudio se incluyeron y analizaron 69 casos de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama quienes desarrollaron la enfermedad COVID-19, no hubo casos en hombres. Entre los casos analizados, la edad osciló entre los 34 y 85 años, media 53 años y mediana 52, el grupo > 65 años representó el 16.7%. El índice de masa corporal fue considerado como peso bajo (IMC < 18.5) en 1.2%, normal (18.5-24.9) 53.1%, sobrepeso (25-29.9) 26.6%, obesidad clase I (30-34.9) 17.2% y clase II (IMC 35-39.9) en 1.7%. El estado físico funcional fue consignado como 0 en el 52.9%, 1 en 44.1%, mientras que el ECOG 2 fue registrado en el 2.9% de los casos, **tabla 1**.

Comorbilidades

El tabaquismo activo se registró en 25% de los casos, el índice tabáquico promedio fue 5.5, rango 3 – 8. La ingesta de bebidas etílicas fue consignada en el 24.2% de los casos analizados. Las comorbilidades asociadas con mayor frecuencia fueron diabetes mellitus tipo II e hipertensión arterial sistémica, 10.3% y 19.1% respectivamente. Entre las pacientes con hipertensión arterial sistémica 9 (69.2%) recibieron IECAS (inhibidores de enzima convertidora de angiotensina) o ARA2 (antagonistas receptores de angiotensina 2). Otras comorbilidades identificadas fueron hipotiroidismo en 6 pacientes, así como hipertiroidismo, artritis reumatoide, deficiencia de factor V y esteatosis hepática no alcohólica, cada una con una paciente. **Tabla 2**

Características del carcinoma mamario.

El 56.9% de los tumores se localizaron en la mama izquierda, 36.9% mama derecha y bilateral en 6.2%. La variedad histológica más frecuente fue el carcinoma ductal en 80.6% y el carcinoma lobulillar en 9.0%. Se informó multifocalidad en 18.5% y multicentricidad en 3.1% de los casos analizados. En cuanto a los receptores hormonales, el 73.8% mostró expresión positiva de los receptores estrogénicos mientras que el 69.3% tuvo positividad de los receptores de progesterona. La sobreexpresión de HER2-neu se encontró positiva en 9.2% de los pacientes, 2 de las pacientes con HER2 mostraron amplificación mediante hibridación fluorescente *in situ*. Por otra parte, el Ki-67 mostró expresión positiva mayor al 20% en 39 (68.4%) pacientes. Los tumores se presentaron con diferenciación moderada en 67.2% y pobre en 22.4%. Se detectó subtipo luminal A-like en 33.8%, Luminal B-like 41.5%, HER-2 enriquecido 6.2% y triple negativo en 18.5%.

En relación con las etapas clínicas predominaron las tempranas, EC I: 22 (31.3%), II 25 (37.3%), III en 12 (17.9%) y estadio IV en 6 (9%). De aquellas con estadio clínico IV, la localización de las metástasis fue a nivel óseo 9.4%, pulmón 7.7%, ganglios 6.2%, hepáticas 3.1% y en sistema nervioso central 1.6%. De las 68 pacientes incluidas en este trabajo 50 (80.6%) se encontraban recibiendo algún tratamiento oncológico activo mientras que 19 (19.4%) se encontraban en protocolo de vigilancia. **Tabla 3.** Los tratamientos utilizados en las diferentes etapas clínicas como cirugía, radioterapia y terapia sistémica se resumen en la **Tabla 4, Gráficos 1-6**

Características de la COVID-19

Entre marzo y diciembre 2020 fueron diagnosticadas 53(76.8%) pacientes, y entre enero 2021 y julio 2021 se encontraron 16 (13.2%). La sintomatología reportada fue: fatiga 70.1%, fiebre 65.7%, tos 59.7%, cefalea 56.7%, hiposmia 47.8%, disgeusia 38.8%, mialgias 32.8%; artralgias 26.9%, disnea 26.9%,

diarrea 22.4%, odinofagia 16.4%, rinorrea 9.0%, dolor abdominal 7.5%, náusea 4.5%, vómito 3.0%.

Gráfica 7 El tiempo de inicio de sintomatología al diagnóstico fue 2.47 ± 0.84 , 1 - 4 días.

El diagnóstico de COVID 19 se realizó mediante síntomas sugestivo y PCR para COVID-19 en el 95.7%, mientras que la combinación de síntomas sugestivos y la prueba de antígeno se empleó en el 4.3% de los casos. El grado de severidad de la COVID-19 fue calificado como leve en 53 (76.8%), enfermedad severa en 14 (20.3%) y crítico en 2 (2.9%). El tratamiento la COVID-19 se realizó en forma ambulatoria en 89.9% de los pacientes mientras que 7 mujeres (10.1%) requirieron internamiento en la UTI/UCI, dos de ellas fueron atendidas en la unidad de terapia intensiva, otra en cuidados intermedios y 4 en el área COVID para pacientes no graves. De los pacientes que requirieron hospitalización, la mediana de estancia hospitalaria fue 8 días, rango 5 – 15. Dos pacientes (3%) requirieron ventilación mecánica invasiva. Las complicaciones identificadas en el grupo de pacientes hospitalizadas fueron choque séptico 1 caso (1.5%), cardiomiopatía en una (1.55), falla renal 1 (1.5%), falla hemodinámica 1 (1.5%) y dos más (2%) con falla hematológica. **Tabla 5**

La terapia farmacológica aplicada para la COVID-19 incluyó la azitromicina en 35 casos (53%); los esteroides fueron el segundo tipo de fármacos prescritos con mayor frecuencia, 17 mujeres (25.8%) y la Ivermectina fue el tercer medicamento más frecuente, 13 (19.7%). también, se indicaron otros medicamentos tales como antivirales o anti-retrovirales (Oseltamivir, Lopinavir/Ritonavir), hidroxiclороquina, cloroquina. Tocilizumab se administró en 3 casos, mientras que los agentes anticoagulantes fueron prescritos en 9/69 casos (13.6%), **Tabla 6**. En la muestra estudiada no se reportó ninguna muerte asociada a COVID-19.

Se consideró como terapia activa la realización de cirugía o administración de quimioterapia, hormonoterapia, tratamiento dirigido y radioterapia en los 45 días previos a la presencia de COVID-19. Los tratamientos activos en la población con COVID-19 se encontraron de la siguiente manera tratamiento hormonal 36 (50.7%), quimioterapia 11 (16.4%), anti-HER2 en 3 (4.5%), inmunoterapia en

1.5% y tratamiento dirigido en 4 (6.0%), se realizó cirugía en 45 días previos al diagnóstico de la infección en 7 (10.4%) y radioterapia en 1 (1.5%) paciente. Como tratamientos previos a la infección se analizó quimioterapia 1 año antes del diagnóstico de COVID-19 habiendo recibido el 13.4%, entre 1 y 3 años 11.3%, entre 3-5 años el 9%, de 5-a 10 años 3.0%, más de 10 años 10.4%. La terapia anti-HER2 recibida hasta 1 año fue administrada en 1.5%, 1-3 años 3.0%, y entre 5-10 años 1.5%.

Comparación entre el grupo No severo y Severo/Crítico

Se realizó la comparación de la población mediante 2 grupos, el grupo de pacientes con COVID-19 no severo el cual tenía 53 (75.8%) y el grupo de enfermedad severa que constaba de pacientes con COVID-19 severa o crítica. Se analizaron variables clínicas, histológicas y los tratamientos recibidos en ambos grupos, **Tabla 7**. Ninguna de estas variables mostro diferencia estadísticamente significativa; solo el ECOG > 2 mostró una tendencia a la diferencia entre ambos grupos, no severo y severo, 1.9% y 12.5% respectivamente, $p= 0.07$.

Factores de riesgo para severidad y magnitud de la Asociación

Se realizaron estimaciones de riesgo, mediante el cálculo odds ratio (OR) con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%), para la severidad de la COVID-19. Las características clínicas y patológicas de las pacientes con cáncer de mama. Se encontró un incremento en el riesgo de presentar enfermedad severa en sometidas a cirugía en un periodo menor a 3 meses OR 1.297 (IC 95%; 1.112-1.514) teniendo un IC que no rebasa la unidad. Sin embargo, en el análisis de las variables se observó que aquellas mujeres con metástasis óseas, quimioterapia activa al momento del diagnóstico de la enfermedad, aquellas que hubieran recibido quimioterapia a menos de un año del diagnóstico y en las que se hubiera realizado cirugía parecen presentar un riesgo incrementado de presentar enfermedad severa OT mayor a 1.5, aunque el IC rebasó la unidad, sin diferencia estadística.

Por otra parte, se encontró que aquellas pacientes con un mejor estado funcional (ECOG 0-1), un subtipo Luminal A-like o presencia de HER2 sobreexpresado presentaban un menor riesgo de padecer un cuadro grave. En cuanto a los tratamientos analizados la terapia con agentes biológicos, endocrinos y la inmunoterapia parecen disminuir el riesgo de una enfermedad severa con OR de 0.76, 0.75 y 0.76 respectivamente y por ende ser factores protectores, sin embargo, el intervalo de confianza rebasa la unidad. **Tabla 8**

Regresión logística binaria

A pesar de no haber encontrado un intervalo de confianza que no cruzara la unidad en el análisis realizado previamente, se decidió a manera descriptiva realizar una regresión logística binaria con los factores de riesgo que presentaron mayor odds ratio. Las variables utilizadas no presentan significancia estadística en el modelo utilizado, representado en la **tabla 9**, por lo tanto, no pueden predecir la presencia de enfermedad severa.

Comparación entre el grupo de hospitalizados y no hospitalizados

Se hicieron estimaciones entre los pacientes no hospitalizados y el grupo de casos que requirió hospitalización, tampoco se encontraron diferencias clínicas o patológicas significativas entre ambos grupos; sin embargo, la expresión de Ki 67 ($p= 0.055$), la presencia de subtipos moleculares distintos al luminal A ($p= 0.042$) así como el antecedente de resección quirúrgica ($p=0.052$) mostraron una tendencia a la diferencia estadística. **Tabla 10**. Al evaluar la fuerza de asociación de las variables clínico-patológicas y la tasa de hospitalización, algunas de ellas mostraron alguna tendencia a la asociación, entre ellas la expresión elevada de Ki67 y el subtipo triple negativo, $p= 0.085$, **Tabla 11**.

DISCUSION

En el presente estudio, la enfermedad severa se registró en 14 casos (23.2%), crítica en 2 (2.9%), enfermedad leve en 53 (76.8%) pacientes. Del total de pacientes sólo 7 (10.1%) requirieron hospitalización. No hubo muertes en esta cohorte. En el análisis factores de riesgo encontramos que la realización de cirugía, 3 meses antes al diagnóstico, se asoció a la severidad OR 1.297 (IC 95%; 1.112-1.514). Quimioterapia, hormonoterapia, terapia endocrina, terapia blanco o radioterapia no fueron asociados a la severidad de COVID-19. El Ki 67 y subtipo triple negativo mostraron tendencia a la asociación con la tasa de hospitalización.

Wei J et al., presentaron el análisis de grupos de acuerdo con la severidad, los autores reportaron resultados similares a los observados en este trabajo, 73.3% de los casos fueron catalogados como no severo y 26.6% severo. Otras series no reportan el porcentaje de casos severos, pero si el porcentaje de pacientes hospitalizadas. Kalinsky et al, reportaron un 26% de hospitalizaciones, Vagnaut, et al. 47% y Kathuria-Prakash et al., reporto hasta un 3.3%. En esos estudios se describió mayor proporción de mortalidad siendo esta de 8.9%, 3.7%, 6.7% y 4.9% respectivamente (**35,36,38,39**). En el presente trabajo, la edad avanzada mayor a 65 tuvo OR 1.5 pero no alcanzó la significancia estadística. Dos reportes internacionales encontraron que la edad mayor a 70 o mayor a 75 años se relacionaron al riesgo muerte (**1,3**). Por otro lado, el estado físico funcional mayor a 2 fue predictor de mortalidad en una serie (**1**), pero este hallazgo no ha sido confirmado en otros estudios (**35,36,39**). Aquí, la cirugía aumentó el riesgo de cursar con enfermedad severa (OR 1.7), Wei, et al (1) observó hallazgos semejantes en su estudio (RR 2.90, no significativo).

En población oncológica general, Kuderer et al (**33**), entre 928 pacientes con cáncer y COVID-19, reportó edad promedio 66 años; de esos casos, 279 (30%) eran mayores a 75 años y 468 (50%) eran hombres, la neoplasia más prevalente fue el CM, 191 (21%) seguido por el cáncer de próstata, 152(16%). De total de la muestra, 422 (45%) pacientes se encontraban en remisión mientras que 396 (43%) presentaban

tratamiento activo, de estos 102 (26%) presentaban progresión de la enfermedad al momento de diagnóstico de COVID-19, 366 (39%) recibieron terapia anti-cáncer 4 semanas antes de la COVID-19. En ese estudio se informó 121 muertes (13%); la enfermedad severa se registró en 242 (26%) y 132 (14%) fueron ingresados a la UCI. En el análisis multivariado la cirugía reciente presentó un OR 1.52 (0.58-3.96) y la terapia sistémica citotóxica OR 1.47 (0.84-2.56), sin diferencia estadística **(33)**.

También, en la cohorte clínica N3C, una de las más grandes reportadas hasta el momento, incluyó 38, 614 casos con historia de cáncer y COVID-19, la edad promedio fue 65 años y 51% eran mujeres. Las neoplasias más frecuentes fueron cáncer de piel (14.87%), cáncer de mama (14.2%) y cáncer de próstata (12.7%). De esa muestra, 19, 515 (20.5%) casos requirieron hospitalización, 14.8% falleció y 8.2% requirieron ventilación mecánica invasiva. La probabilidad de supervivencia a 30 días fue estimada en 55%; además, las pacientes con cáncer de mama y COVID-19 mostraron mejor supervivencia a 90 días (51%; IC 95%, 44-61) en comparación con otros tipos de neoplasias. En ese trabajo se encontró que la edad mayor a 65 (HR 1.9, IC 95% 1.3-3.1), género masculino (HR 1.11; IC 95%, 1.02-1.20), mayor número de comorbilidades (HR 2.0; IC 95%, 1.8-2.3) y terapia citotóxica reciente (HR 1.5; IC 95%, 1.1-2.1) fueron factores asociados con mayor mortalidad. El tratamiento con inmunoterapia, terapia dirigida o terapia hormonal no modificaron el riesgo de muerte **(40)**.

En este trabajo observamos menor proporción de casos severos, pocos casos que ameritaron hospitalización y no hubo muertes por COVID-19. Entre los posibles factores que explican los hallazgos puede ser considerada la menor edad al diagnóstico de la COVID-19, la mayoría de estas pacientes presentaban un buen estado funcional (ECOG 0-1), la presencia de comorbilidades era escasa (53% tenía 1-2 comorbilidades). También, la proporción elevada de etapas tempranas en este estudio (%) y la baja proporción de casos en etapa metastásica (9%) podría tener influencia en la evolución de estos casos estudiados al ejercer menor efecto negativo. El efecto de la vacunación anti-SARS-CoV-2 aún permanece por demostrarse; no obstante, en este estudio se registró mayor número de casos entre marzo y diciembre

2020 en comparación al periodo de enero a julio 2021. La relación que puede guardar el tratamiento oncológico y la severidad o mortalidad es un tema de debate actual. En este análisis encontramos una tendencia al mayor riesgo de severidad (OR 1.5) y hospitalización (OR 1.2) con el uso de quimioterapia (<45días), sin diferencia estadística en ambos casos. Otras modalidades de tratamiento sistémico como la terapia endocrina (OR 0.7), terapia dirigida (OR 0.7) e inmunoterapia (OR 0.7) parecen disminuir el riesgo de la enfermedad severa y de hospitalización. Wei et al (38) reportó que la administración de quimioterapia, 7 días previos al diagnóstico, se asoció con la severidad de la COVID-19 (RR 13.9); en ese reporte, el tratamiento con terapia blanco o terapia endocrina no tuvo efecto en el riesgo de la severidad de la enfermedad (RR 0.338, en ambos casos). Kathuria-Prakash et al (39), encontró que la aplicación de quimioterapia o cualquier otro tratamiento anti-cáncer en los 90 días previos, no incrementaron la tasa de hospitalización. También, la terapia endocrina mostró tendencia a la menor tasa de hospitalizaciones (24% vs 42%, p=0.17) mientras que la radioterapia influyó sobre el riesgo de hospitalización (44% vs 14%, p=0.02). Actualmente, el impacto de los subtipos moleculares del CM no ha sido reportado con asociación a la severidad, hospitalización o mortalidad por COVID-19.

La posible asociación entre la administración de tratamiento oncológico sistémico y la severidad o mortalidad de la COVID-19 ha sido analizada en algunos meta-análisis. Liu et al (34) en 29 estudios (5121 pacientes), informó que el uso de los diversos tratamientos oncológicos no aumentó el riesgo de mortalidad; específicamente, quimioterapia (RR 1.37, IC 95; 0.94-2.00, p=0.10), cirugía (RR 0.96, IC 95%; 0.60-1.54, p=0.87), terapia dirigida (RR 1.14; IC 95% 0.58-2.24, p=0.70), radioterapia (RR 0.81; IC 95% 0.57-1.16, p= 0.25) e inmunoterapia (RR 1.20; IC 95% 0.68-2.13, p=0.52). En ese meta-análisis no se observó aumento el riesgo de enfermedad severa por los tratamientos antineoplásicos (RR 1.04, IC 95% 0.95-1.13, p=0.42); individualmente, el riesgo para cada forma de tratamiento fue quimioterapia (RR, 1.17; IC 95% 0.99-1.38, p=0.06), cirugía (RR 0.85, IC 95% 0.69-1.05, p=0.13), terapia dirigida (RR 1.10, IC 95% 0.91-1.63, p=0.13), inmunoterapia (RR 1.24, IC 95% 0.94-1.63, p=0.33) y terapia

endocrina (RR 0.87, IC 95% 0.53-1.43, p=0.58) (7). Otro meta-análisis (41) incluyó 17 estudios (3581 pacientes), tampoco se detectó relación entre el uso de terapia anti-cáncer y mortalidad (OR 1.33, IC 95% 0.64-2.10) y severidad (OR 1.54, IC 95% 0.96-2.49); quimioterapia (OR 1.26, IC 0.99-1.66, p=0.56), terapia dirigida (OR 1.16, IC 95% 0.72-1.85, p=0.54), inmunoterapia (OR 1.0, IC 95% 0.85-1.53, p=0.983) y cirugía (OR 1.17, IC 95% 0.65-2.08, p= 0.604). Recientemente se ha informado que algunos fármacos antineoplásicos tienen la capacidad de reducir la expresión del gen ACE2, entre ellos inhibidores de mTOR/PI3K (everolimus, temsirolimus y alpelisib), antimetabolitos (decitabina y gemcitabina). En un estudio publicado recientemente, los pacientes que habían sido expuestos a esos fármacos tuvieron menor tasa de infección cuando se comparó con aquellos casos oncológicos que no los habían recibido. (42)

Los hallazgos de este trabajo podrían asistir a los oncólogos médicos en el cuidado de las pacientes con cáncer ya que este grupo se asocia con menor riesgo de severidad y mortalidad; asimismo, los tratamientos frecuentemente empleados también se relacionan con menor severidad; por lo tanto, es factible aconsejar a continuidad de los procedimientos de diagnóstico y tratamiento para las mujeres afectadas por cáncer mamario. Sin embargo, ese grupo de mujeres al igual que otros grupos oncológicos deben seguir observando y llevando a cabo las medidas de prevención primaria (lavado de manos, uso de cubre-bocas, distanciamiento social) así como secundaria (aplicación de vacuna anti SARS-CoV-2).

Las fortalezas de este estudio son:

- a) Este es el estudio con mayor número de pacientes con cáncer de mama y COVID-19 incluidos.
- a) Primer estudio con enfoque en el cáncer de mama en México y uno de los pocos a nivel mundial, hasta este momento.
- b) En esta cohorte a comparación con otras, la mayoría de los pacientes fueron detectadas por sintomatología y confirmados mediante RT-PCR, la validez interna del estudio es sólida.

- c) Se realizó una amplia descripción de las características clínicas y patológicas del cáncer, de la COVID-19 y su enfoque terapéutico.
- d) Realizamos un análisis de grupos, dividiendo estos entre severo y no severo, así como de potenciales factores asociados a la severidad de la COVID-19.

Sin embargo, los hallazgos de este trabajo deben ser interpretados con cautela, ya que se trata de

- a) un estudio transversal, con un número limitado de casos. No hubo casos de mortalidad y la proporción de casos severos fue menor que en otras series reportadas.
- b) Pueden existir pacientes de las cuales no tenemos conocimiento quienes pudieron haber sido hospitalizadas en otras unidades médicas.
- c) Las características de la muestra en nuestra institución (CM en etapas tempranas, con buen estado funcional e IMC adecuado) no representan de manera fidedigna a la población mexicana.
- d) Pueden existir sesgos inherentes a la realización de estudios transversales

Conclusión

En pacientes con CM, la prevalencia de la COVID-19 severa o crítica es 23% y la tasa de hospitalización 10%. En este estudio ninguna paciente falleció por esta infección viral. Las características clínicas y patológicas del carcinoma mamario parecen no aumentar el riesgo de padecer COVID-19 severo ni la tasa de hospitalización. La cirugía realizada en un periodo menor a 3 meses se asocia marginalmente con mayor riesgo de enfermedad severa. La quimioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia no modifican el riesgo de cursar con enfermedad severa; sin embargo, subtipo no luminal A, la resección quirúrgica y la aplicación de quimioterapia en los 45 días previos al diagnóstico de COVID-19 se asociaron con aumento en el riesgo de hospitalización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer today [Internet]. Gco.iarc.fr. 2021 [cited 11 October 2021]. Available from:
<https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Harbeck, N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P. et al. Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 2019, 5, 66 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
3. Weigelt B, Geyer F, Reis-Filho J. Histological types of breast cancer: How special are they?. *Molecular Oncology* 2020, 4: 192-208.
4. Perou C, Sørlie T, Eisen M, van de Rijn M, Jeffrey S, Rees C, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000, 406: 747-752.
5. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio I, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019, 30: 1194-1220.
6. Guido L, Gomez-Fernandez C. Advances in the Molecular Taxonomy of Breast Cancer 2020. *Arch Medical Res* 2020, 51: 777-783.
7. Godoy-Ortiz A, Sanchez-Muñoz A, Chica Parrado M, Álvarez M, Ribelles N, Rueda Domínguez A, et al. Deciphering HER2 Breast Cancer Disease: Biological and Clinical Implications. *Front Oncology* 2019;9:1124
8. Garrido-Castro A, Lin N, Polyak K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer Discovery* 2019; 9:176-198.
9. Milioli H, Tishchenko I, Riveros C, Berretta R, Moscato P. Basal-like breast cancer: molecular profiles, clinical features and survival outcomes. *BMC Medical Genomics* 2017;10 2-4
10. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Oncol Inves* 2011; 121:2750-2767.

11. Garrido-Castro A, Lin N, Polyak K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer Discovery* 2019; 9:176-198.
12. Milioli H, Tishchenko I, Riveros C, Berretta R, Moscato P. Basal-like breast cancer: molecular profiles, clinical features and survival outcomes. *BMC Medical Genomics* 2017;10 2-4
13. Reynoso-Noverón N, Villarreal-Garza C, Soto-Perez-de-Celis E, Arce-Salinas C, Matus-Santos J, Ramírez-Ugalde M, et al. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *J Global Oncol* 2017, 3: 757-764.
14. Turner N, Jones A. Management of breast cancer--Part I. *BMJ* 2008; 337:a421-a421.
15. McDonald E, Clark A, Tchou J, Zhang P, Freedman G. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med* 2016; 57(Supplement 1):9S-16S.
16. Pondé, N, Zardavas, D, Piccart, M. Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 16(1), 27-44.
17. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2020, 19: 141-154.
18. Ma J, Yin J, Qian Y, Wu Y. Clinical characteristics and prognosis in cancer patients with COVID-19: A single center's retrospective study. *J Infect* 2020, 81: 318-356.
19. Wang M, Zhao R, Gao L, Gao X, Wang D, Cao J. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers In Cellular And Infection Microbiology* 2020, 10: 587269.
20. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Covid19.who.int. 2021 [cited 11 October 2021]. Available from: <https://covid19.who.int/>
21. Razai M, Doerholt K, Ladhani S, Oakeshott P. Coronavirus disease 2019 (covid-19): a guide for UK GPs. *BMJ* 2020, 3-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.m800>

22. COVID-19 Tablero México. COVID - 19 Tablero México. (2021). Retrieved 10 October 2021, from <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>.
23. Fernández-Rojas M, Luna-Ruiz Esparza M, Campos-Romero A, Calva-Espinosa D, Moreno-Camacho J, Langle-Martínez A, et al. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: Symptomatic profiles and presymptomatic people. *International J Infect Dis* 2021; 104: 572-579.
24. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2021 Jul 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776>
25. Adil M, Rahman R, Whitelaw D, Jain V, Al-Taani O, Rashid F. et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgraduate Medical Journal* 2020, 97: 110-116.
26. Seth G, Sethi S, Bhattarai S, Saini G, Singh C, Aneja, R. SARS-CoV-2 Infection in Cancer Patients: Effects on Disease Outcomes and Patient Prognosis. *Cancers* 2020, 12: 3266. 2-16
27. Al-Quteimat O, Amer A. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Patients. *American J Clin Oncol* 2020, 43: 452-455.
28. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology* 2020, 21: 335-337.
29. Lee L, Cazier J, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton N, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *The Lancet* 2020, 395: 1919-1926.
30. Ma J, Yin J, Qian Y, Wu Y. Clinical characteristics and prognosis in cancer patients with COVID-19: A single center's retrospective study. *Journal of Infection* 2020, 81: 318-356.
31. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu, B, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet Oncology* 2020, 21: 893-903.

32. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discovery* 2020, CD-20-0422. 783-791
33. Kuderer N, Choueiri T, Shah D, Shyr Y, Rubinstein S, Rivera D, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *The Lancet* 2020, 395: 1907-1918.
34. Liu H, Yang D, Chen X, Sun Z, Zou Y, Chen C, Sun S. The effect of anticancer treatment on cancer patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine* 2020, 10: 1043-1056.
35. Vuagnat P, Frelaut M, Ramtohul T, Basse C, Diakite S, Noret A et al. COVID-19 in breast cancer patients: a cohort at the Institut Curie hospitals in the Paris area. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1).55.
36. Kalinsky K, Accordino M, Hosi K, Hawley J, Trivedi M, Crew K, Hershman D. Characteristics and outcomes of patients with breast cancer diagnosed with SARS-CoV-2 infection at an academic center in New York City. *Breast Cancer Res & Treat* 2020, 182: 239-242.
37. Adil M, Rahman R, Whitelaw D, Jain V, Al-Ta'an O, Rashid F. et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgraduate Medical Journal* 2020, 97: 110-116.
38. Wei J, Wu M, Liu J, Wang X, Xia P, Peng L et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 infection in 45 patients with breast cancer: A multi-center retrospective study in Hubei, China. *The Breast.* 2021; 59:102-109.
39. Kathuria-Prakash N, Antrim L, Sun A, Kang I, Garcia-Jimenez M, Angell T et al. COVID-19 outcomes in patients with a history of breast cancer: A diverse multicenter Los Angeles cohort study. *J Clin Oncol* 21; 39(15_suppl):e12544-e12544.

40. Sharafeldin N, Bates B, Song Q, Madhira V, Yan Y, Dong S et al. Outcomes of COVID-19 in Patients With Cancer: Report From the National COVID Cohort Collaborative (N3C). *J Clin Oncol* 2021; 39:2232-2246
41. Wang B, Huang Y. Immunotherapy or other anti-cancer treatments and risk of exacerbation and mortality in cancer patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *OncoImmunology* 2020; 9: e1824646.
1. Foote M, White J, Jee J, Argilés G, Wan J, Rousseau B et al. Association of Antineoplastic Therapy With Decreased SARS-CoV-2 Infection Rates in Patients With Cancer. *JAMA Oncol* 2021; Aug 19;e213585. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.358

ANEXOS**Tabla 1. CARACTERISTICAS GENERALES**

CARACTERISTICAS	N=69
Edad	52 años (34-85)
IMC	
Bajo peso	1 (1.6%)
Peso Normal	34 (53.1%)
Sobrepeso	17 (26.6%)
Obesidad Clase I	11 (17.2%)
Obesidad Clase II	1 (1.6%)
Desconocido	5
Estado funcional	
ECOG 0	36 (52.9%)
ECOG 1	30 (44.1%)
ECOG 2	2 (2.9%)
Desconocido	1

Tabla 2. COMORBILIDADES DETECTADAS.

COMORBILIDADES	N=69
Tabaquismo positivo	17 (25%)
Índice tabáquico	5.5 (4-8)
Consumo de bebidas alcohólicas	21 (24.7%)
Hipertensión Arterial sistémica	13 (19.1%)
Uso de IECA/ARA2	9 (69.2%)
Diabetes Mellitus 2	7 (10.3%)
Otras comorbilidades	
Hipotiroidismo	6 (8.8%)
Hipertiroidismo	1 (1.5%)
Deficiencia de factor V	1 (1.5%)
Esteatosis Hepática no alcohólica	1 (1.5%)
Artritis Reumatoide	1 (1.5%)
Comorbilidades	
Sin comorbilidades	28 (40.6%)
1-2 comorbilidades	37 (53.6%)
3 o más comorbilidades	4 (5.8%)

Tabla 3. CARACTERISTICAS PATOLOGICAS DEL CM.

CARACTERISTICAS CARCINOMA MAMARIO	N=69
Lateralidad	
Izquierda	37 (56.9%)
Derecha	24 (36.9%)
Bilateral	4 (6.2%)
Desconocido	4
Histología	
Carcinoma Ductal Invasor	54 (80.6%)
Carcinoma Lobulillar Invasor	6 (7.1%)
Otros	7 (10.4%)
Desconocido	2
Multicentricidad	2 (3.1%)
Multifocalidad	12 (18.5%)
Receptores de estrógeno positivo	48 (73.8%)
Receptores de Progesterona positivo	45 (69.3%)
HER2 positivo	6 (9.2%)
Ki67 >20%	39 (68.4%)
Subrogado	
Luminal A-like	22 (33.8%)
Luminal B-like	27 (41.5%)
HER2- Enriquecido	4 (4.7%)
Triple Negativo	12 (18.5%)
Desconocido	4

Tabla 3.1 CARACTERISTICAS PATOLOGICAS DEL CM.

CARACTERISTICAS CARCINOMA MAMARIO	N=69
Grado histológico	
Bien diferenciado	5 (5.9%)
Moderadamente diferenciado	39 (67.2%)
Pobrementemente diferenciado	13 (22.4%)
Desconocido	12
Estadio Clínico	
0	2 (4.5%)
I	21 (31.3%)
II	25 (37.3%)
III	12 (17.9%)
IV	6 (9.0%)
Desconocido	3
Sitios de Metástasis	
Metástasis ósea	6 (9.4%)
Metástasis hepáticas	2 (3.1%)
Metástasis pulmonares	5 (7.7%)
Metástasis ganglionares	4 (4.7%)
Metástasis SNC	1 (1.6%)
Tratamiento Activo	50 (80.6%)

Tabla 4. TRATAMIENTO SISTEMICO DEL CM.

TRATAMIENTOS RECIBIDOS	
1ª línea	n=10
Palbociclib + Letrozol	1 (10%)
Ribociclob + Anastrozol	1 (10%)
Letrozol + Fulvestrant	2 (20%)
Fulvestrant	1 (10%)
Anastrozol	1 (10%)
Atezolizumab + Nab-paclitaxel	1 (10%)
Carboplatino + Paclitaxel	1 (10%)
THP	1 (10%)
TC-FAC	1 (10)
2ª línea	n=6
Palbociclib + Letrozol	2 (33.3%)
Ribociclib + anastrozol	1 (16.7%)
Everolimus + Fulvestrant	1 (16.7%)
Gemcitabina+Carboplatino+Bevacizumab	1 (16.7%)
TCH	1 (16.7%)
3ª línea	n=3
Capecitabina	1 (33.3%)
Olaparib	1 (33.3%)
TDM-1	1 (33.3%)
4 líneas o mas	2 (2.6%)

Gráfico 1

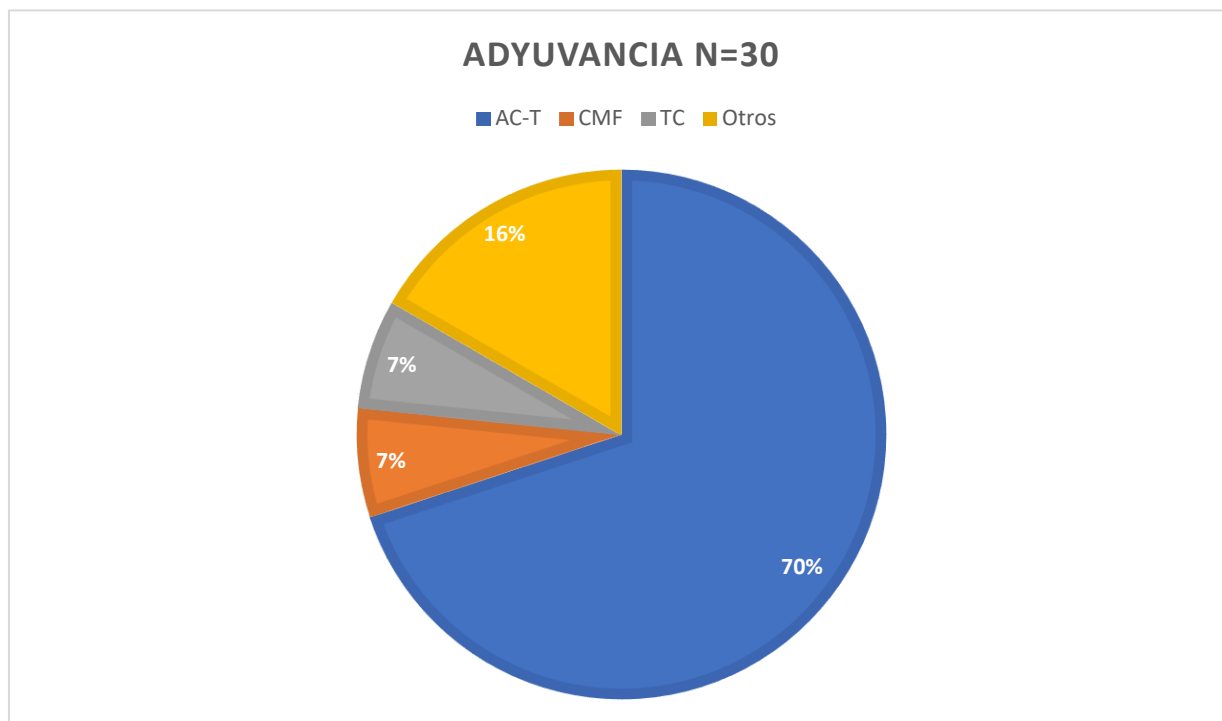


Gráfico 2

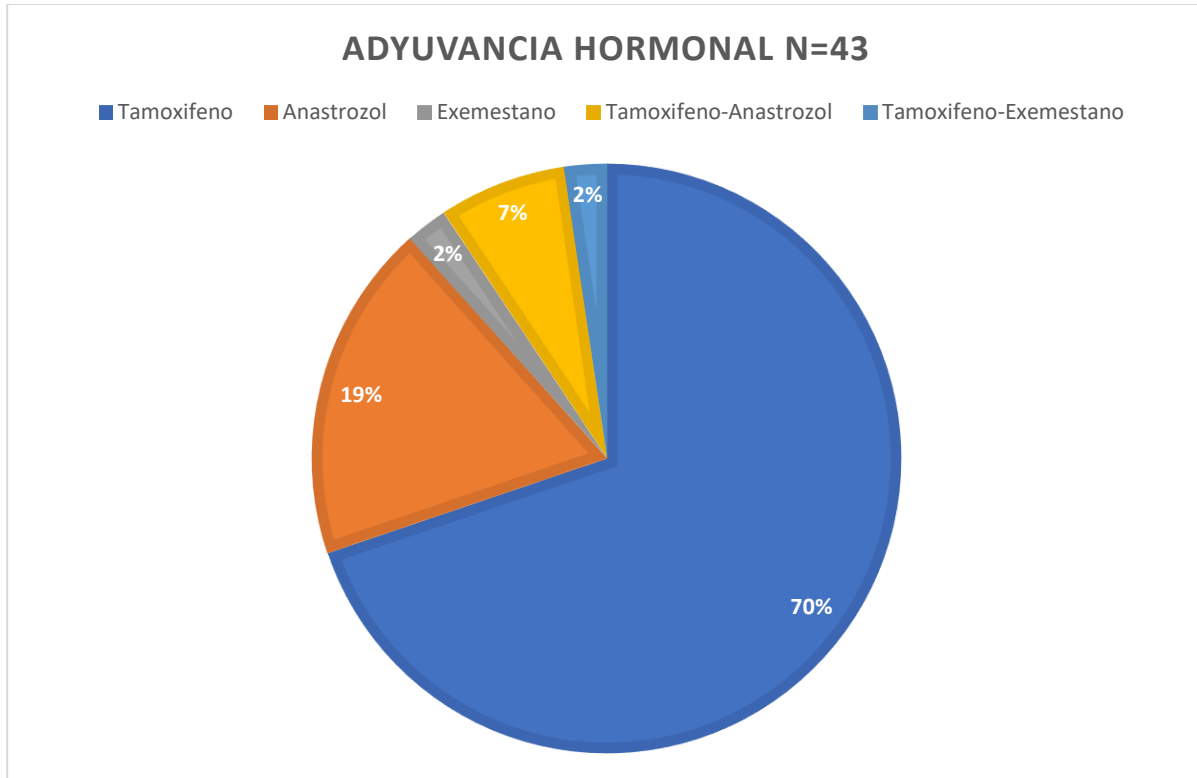


Gráfico 3

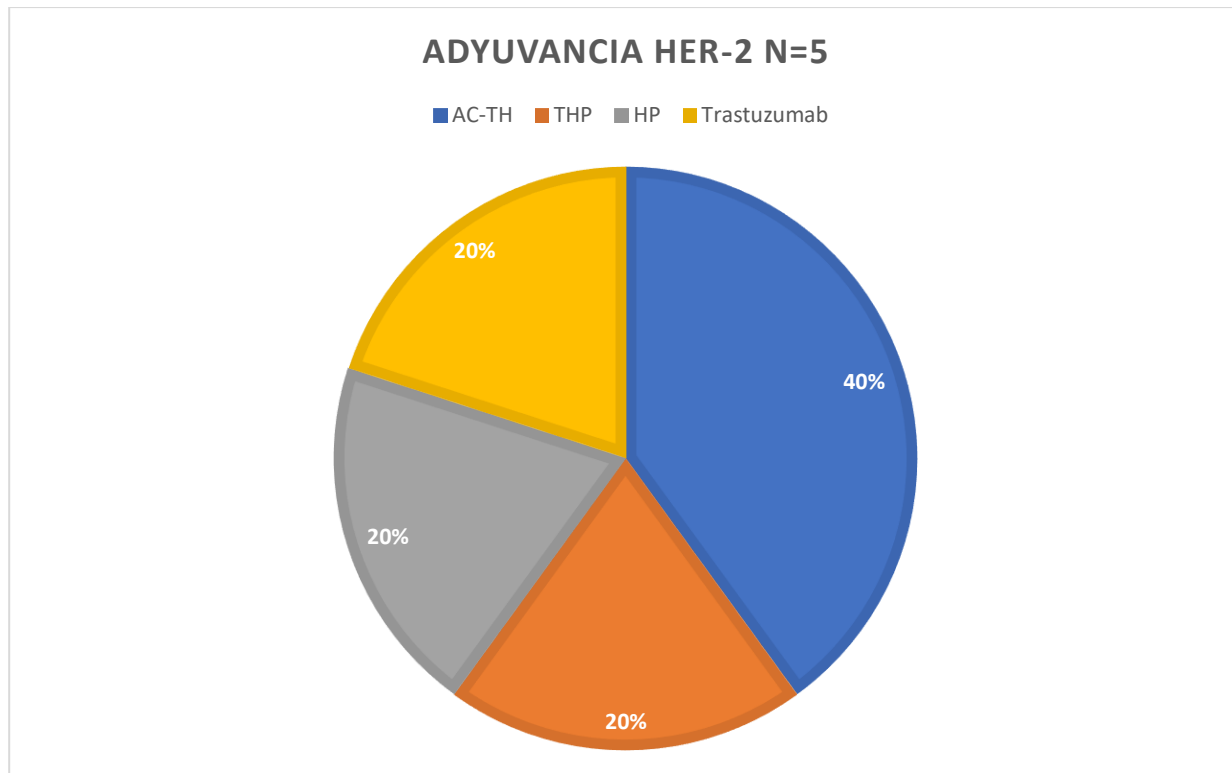


Gráfico 4

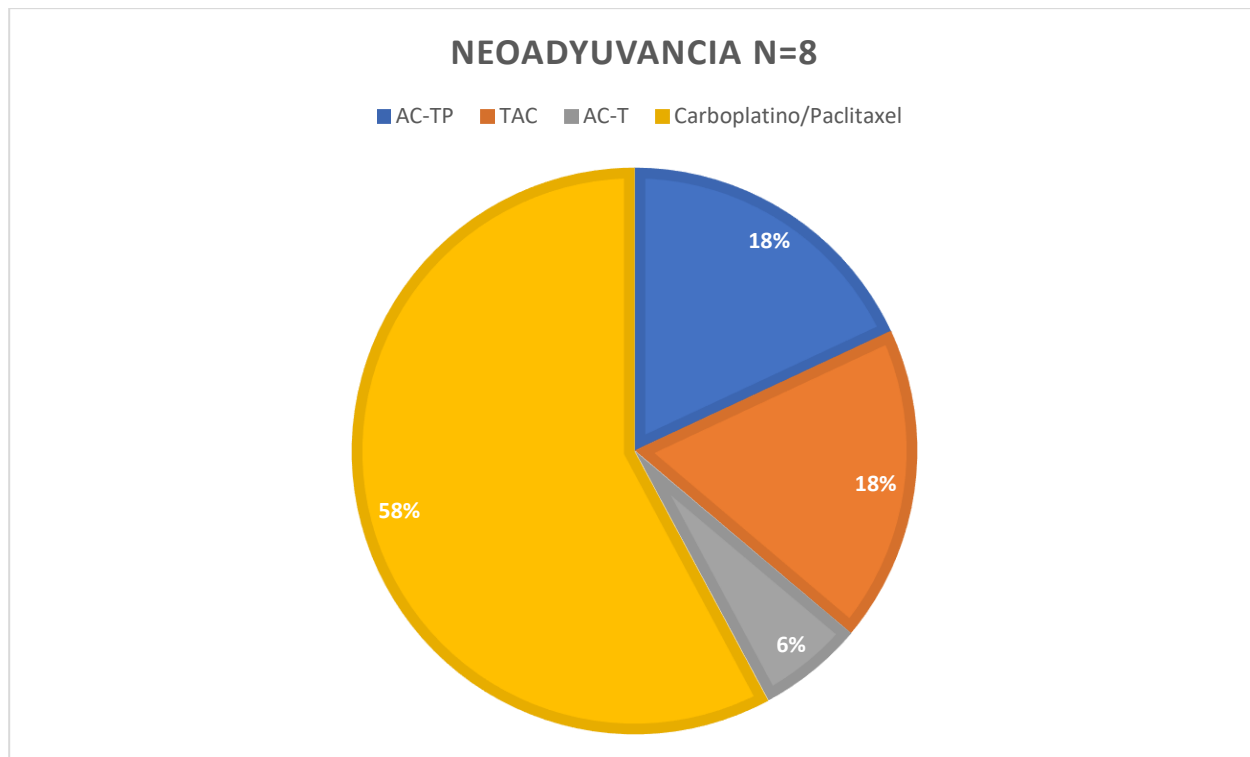


Gráfico 5

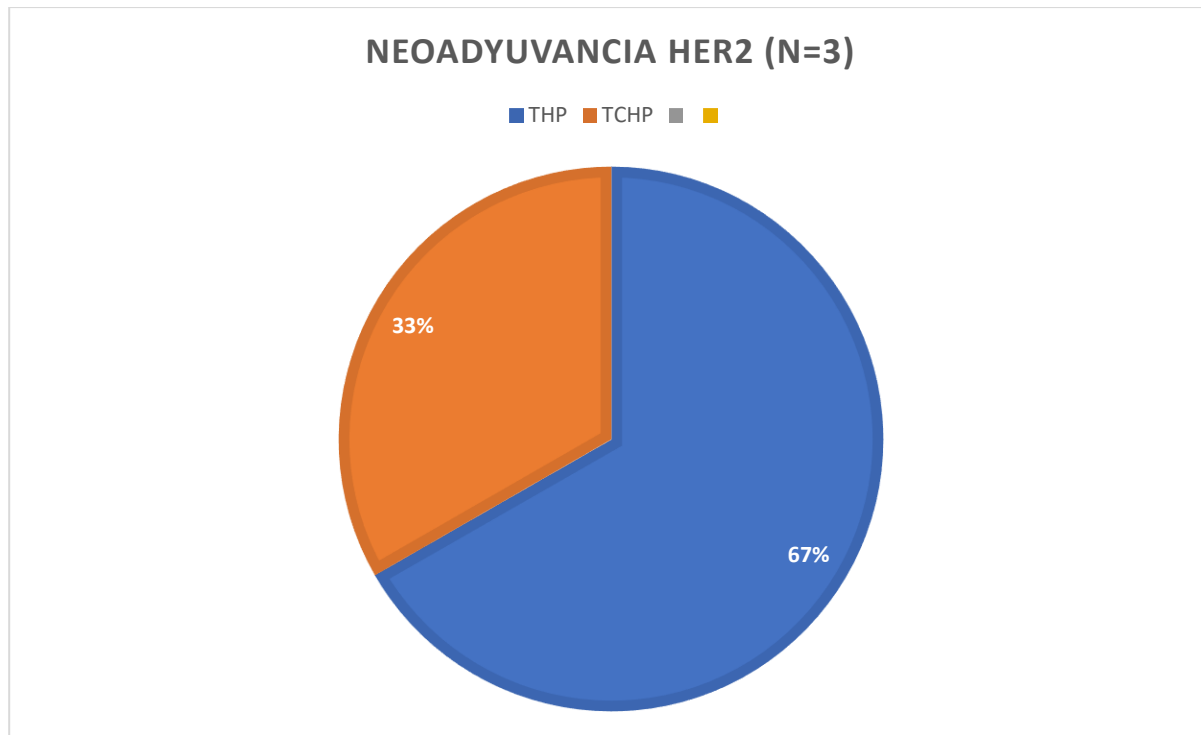


Gráfico 6

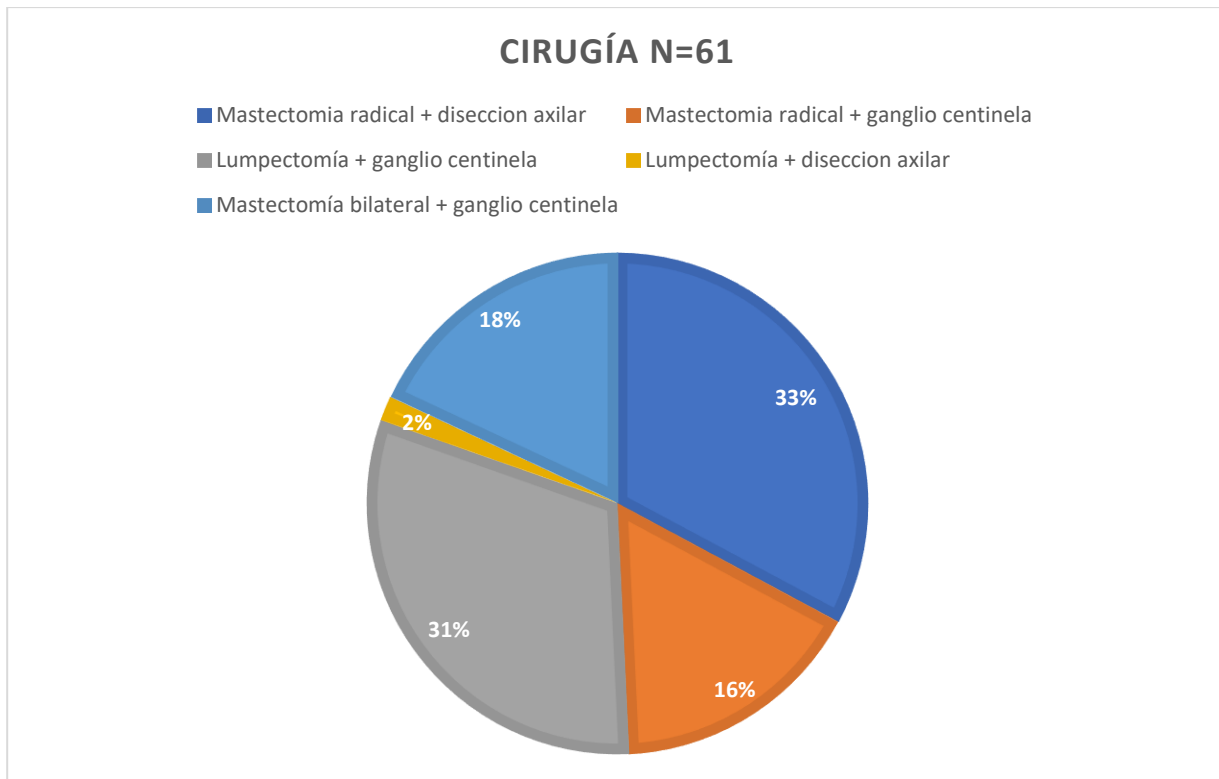


Gráfico 7

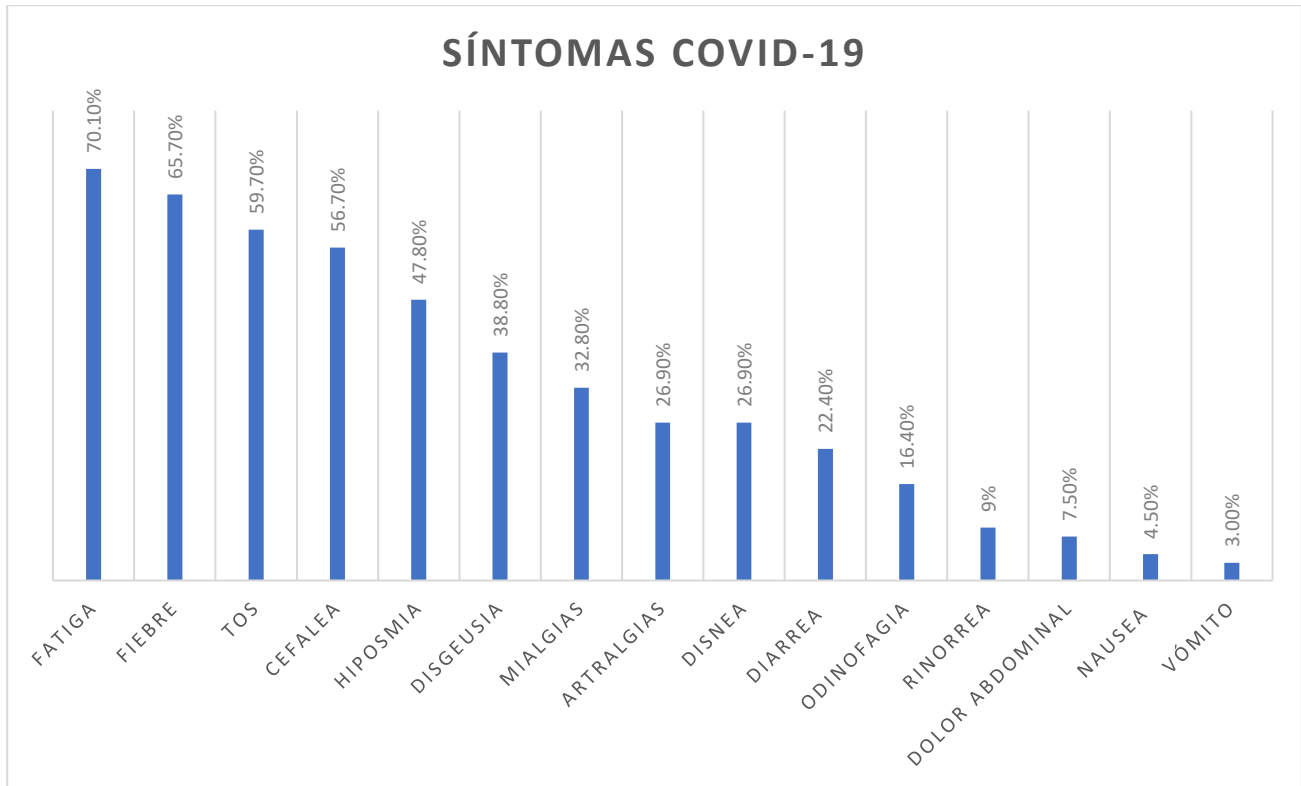


Tabla 5. 1. SEVERIDAD, TRATAMIENTO Y HOSPITALIZACION POR COVID-19.

CARACTERISTICAS COVID-19	N=69
Severidad de infección	
Enfermedad leve	53 (76.8%)
Enfermedad Severa	14 (20.3%)
Enfermedad Crítica	2 (2.9%)
Ventilación Mecánica invasiva	2 (3.0%)
Tipo de tratamiento	
Tratamiento ambulatorio	62 (89.9%)
Tratamiento hospitalizado	7 (10.1%)
Días de hospitalización	9 (5-15)
Choque séptico	1 (1.5%)
Falla Renal	1 (1.5%)
Falla ventilatoria	2 (3.0%)
Falla hemodinámica	1 (1.5%)
Falla hematológica	2 (3.0%)
Falla Hepática	0

Tabla 5. TRATAMIENTO EMPLEADO EN COVID-19.

AGENTE	N=69
Oseltamivir	5 (5.8%)
Lopinavir/Ritnovir	1 (1.5%)
Hidroxicloroquina	2 (3.0%)
Cloroquina	2 (3.0%)
Azitromicina	35 (53%)
Tocilizumab	3 (3.5%)
Ivermectina	13 (19.7%)
Anticoagulación	9 (13.6%)
Enoxaparina	6 (75%)
Rivaroxaban	2 (25%)
Esteroides	17 (25.8%)

Tabla 6. Características clínico-patológicas en el grupo svero y no severo.

	SEVERO, n=16 (23.3%)	NO SEVERO, n=53 (76.8%)	VALOR DE P (0.05)
Edad	52.38	53.47	0.723
Edad > 65 años	2 (12.5%)	Si: 9 (17.6%)	0.628
IMC	Bajo Peso: 0 Peso normal: 7 (46.7%) Sobrepeso/Obesidad: 8 (53%)	Bajo peso: 1 (2%) Peso normal: 27 (54%) Sobrepeso/Obesidad: 22 (44%)	0.491
ECOG	0: 9 (53.6%) 1: 6 (37.5%) 2: 1 (6.3%)	0: 27 (50.9%) 1: 25 (47.2%) 2: 1 (1.9%)	0.833
ECOG 0-1 vs > 2	0-1: 14 (87.5%) 2: 2(12.5%)	0-1: 52 (98.1%) 2: 1 (1.9%)	0.070
Comorbilidad	0: 6 (37.5%) 1-3: 10 (62.5%)	0: 17 (32.1) 1-3: 36 (67.9)	0.687
Receptores de estrógeno	Ausencia: 5 (31.3%) Bajos exp: 3 (18.8%) Altos exp: 8 (50%)	Ausencia: 12 (24%) Bajos exp: 8 (16%) Altos exp: 30 (60%)	0.479
RE + vs -	Negativo: 5 (31.3%) Positivo: 11 (68.8%)	Negativo:12 (24%) Positivo: 38 (76%)	0.564
Receptores de progesterona	Ausencia:5 (31.3%) Bajos exp: 4 (25%) Altos exp: 7 (43.8%)	Ausencia: 15 (30%) Bajos exp: 12 (24%) Altos exp: 23 (46%)	0.885
RP + vs -	Negativo: 5 (31.13%) Positivo: 11 (68.8%)	Negativo: 15 (30%) Positivo: 35 (70%)	0.925
HER2 neu	Negativo: 14 (87.5%) Positivo: 2 (12.5%)	Negativo: 46 (92%) Positivo: 4 (8%)	0.586
Ki67	Menor a 20: 3 (20%)	Menor a 20: 15 (35.7%)	0.265

	Mayor a 20: 12 (80%)	Mayor a 20: 27 (64.3%)	
Subrogado	Luminal-A: 3 (18.8%) Luminal-B: 9 (56.3%) HER2: 1 (6.3%) TN: 3 (18.8%)	Luminal-A: 20 (40%) Luminal-B: 18 (36%) HER2: 3 (6%) TN: 9 (18%)	0.425
Subrogado luminal A/B vs otros	Luminal A/B: 12 (75%) Otros: 4 (25%)	Luminal A/B: 38 (76%) Otros: 12 (24%)	0.935
Subrogado Lum A vs HER vs TN	Luminal A: 3 (42.9%) HER2+: 1 (14.3%) TN: 3 (42.9%)	Luminal A: 20 (62.5%) HER2+: 3 (9.4%) TN: 9 (28.1%)	0.633
Subrogado Lum A vs otros	Luminal A: 3 (18.8%) Otros: 13 (81.3%)	Luminal A: 21 (39.6%) Otros: 32 (60.4%)	0.124
Subrogado HER+ vs No HER+	HER2-: 14 (87.5%) HER2+: 2 (12.5%)	HER2 -:49 (92.5%) HER2+: 4 (7.5%)	0.538
Estadio Clínico	0-2: 10 (62.5%) 3-4: 6 (37.5%)	0-2: 40 (76.9%) 3-4: 12 (23.1%)	0.253
Metástasis	No (87.5%) Si: 2 (12.5%)	No: 42 (85.7%) Si: 7 (14.3%)	0.857
Mets oseas vs NO oseas	Mets no oseas (0%) Mets oseas: 2 (100%)	Mets no oseas: 3 (42.9%) Mets oseas: 4 (57.1%)	0.257
Mets pulm vs NO pulm	Mets. No pulm: 1 (50%) Mets. Pulm: 1 (57%)	Mets. No pulm: 3 (42.9%) Mets. Pulm: 4 (57.1%)	0.858
Num sitios mets 1-2 vs >3	1-2: 1 (50%) Mas de 3:1 (50%)	1-2: 6 (85.7%) Mas de 3: (14.3%)	0.284
QT activa vs no activa	No: 14 (87.5%) Si: 2 (12.5%)	No: 42 (82.4%) Si: 9 (17.6%)	0.628
QT <45 días vs >45 días	<45 días: 9 (32.1) >45 días:19 (67.9%)	<45días: 2 (16.7%) >45 días: 10 (83.3%)	0.400
QT 1ª -2ª L vs >3L	1ª-2ª L: 1 (50%) >3L: 1 (50%)	1ª-2aL: 6 (75%) >3L: 2 (25%)	0.490

Tx biol vs No	No: 14 (87.5%) Si: 2 (12.5%)	No: 46 (90.2%) Si: 5 (9.8%)	0.758
Tx endocr vs no	No: 5 (31.3%) Si: 11 (68.8%)	No: 20 (37.7%) Si: 33 (62.3%)	0.636
Inmuno vs NO	No: 16 (100%) Si: 0%	No: 52 (98.1%) Si: 1 (1.9%)	0.580
Temporalidad < 1 año vs > 1 año	<1 año: 12 (75%) >1 año: 4 (25%)	<1 año: 36 (76.6%) >1 año: 11 (23.4%)	0.897
Temporalidad Qt <1año vs >1 año	< 1 año: 6 (50%) >1 año: 6 (50%)	<1 año: 10 (40%) >1 año: 15 (60%)	0.565
RT vs no RT	No: 5 (38.5%) Si: 8 (61.5%)	No: 20 (45.5%) Si: 24 (54.5%)	0.655
Temporalidad RT <6 m vs > 6 meses	<6m: 1 (20%) >6m: 4 (80%)	<6m: 3 (17.6%) >6m: 14 (82.4%)	0.905
Cirugia Si vs No	No: 2 (12.5%) Si: 14 (87.5%)	No: 4 (7.7%) Si: 48 (92.3%)	0.553
Temporalidad cirugía <3 m vs > 3 meses	>3m: 8 (82.8%) <3m: 3 (27.2)	>3m: 37 (84.1%) <3m: 7 (15.9%)	0.157

Tabla 7. MAGNITUD DE LA ASOCIACION DE FACTORES CLINICO-PATOLOGICOS Y SEVERIDAD DE LA COVID-19.

FACTOR	OR	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	P= 0.05
Edad mayor a 65	1.50	0.289-7.789	0.628
ECOG 0-1 vs 2	0.135	0.011-1.595	0.132
Comorbilidades 1-3 vs 0	1.271	0.396-4.073	0.687
Luminal A/B vs Otros	0.947	0.257-3.492	0.935
Luminal A vs Otros	0.352	0.089-1.385	0.147
HER2 positivo vs Negativo	0.571	0.95-3.451	0.617
Triple Negativo Vs otros	1.103	0.260-4.684	0.895
Metástasis si Vs No	0.795	0.139-4.562	1.00
Mets óseas vs no óseas	1.500	0.853-2.641	0.500
Mets pulmonares vs no pulmonares	1.33	0.57-31.121	0.858
Tratamiento Activo	0.854	0.203-3.592	0.829
Cirugía si vs no	1.714	0.284-10.358	0.553
Cirugía <3m vs >3m	1.297	1.112-1.514	0.157
Radioterapia si vs no	0.750	0.212-2.658	0.655
Radioterapia <6m vs >6m	1.167	0.094-14.518	1.000
1ª-2ª L vs 3ª L	0.333	.014-8.182	1.000
Quimioterapia activa	1.500	0.289-7.789	0.628
Quimioterapia <45d vs >45dias	0.422	0.76-2.341	0.286
Quimioterapia < 1 años vs >1 año	1.500	0.375-5.998	0.565
Tratamiento biológico vs No	0.761	0.133-4.359	0.669
Tratamiento endocrino vs No	0.750	0,227-2.476	0.636
Tratamiento inmunoterapia vs No	0.765	0.670-0.872	1.000

Tabla 8. REGRESION LOGISTICA BINARIA PARA SEVERIDAD.

Factor	B	Wald	Sig.	Exp (B)
Temporalidad quirúrgica	20.510	.000	0.999	807737270
Quimioterapia Activa	-0.693	0.192	0.661	0.385
Temporalidad Quimioterapia	-0.956	0.715	0.398	0.500
Cirugía sí o no	-41.283	0.000	0.9999	0.000
Mayor a 65	-61.364	0.000	0.999	0.000
Presencia de metástasis óseas	-0.687	0.000	1.000	0.503
Presencia de metástasis óseas	-21.203	0.000	0.999	0.000

Tabla 10. Características clínico-patológicas en el grupo Hospitalizado y No hospitalizado.

FACTOR	HOSPITALIZADO (n=7)	NO HOSPITALIZADO (n=62)	P= (0.05)
Edad	50.8	53.4	0.468
Mayor a 65 años	Si: 1 (14.3%) No: 6 (85.7%)	Si: 10(16.7%) No: 50 (83.3%)	0.872
IMC	Bajo peso: 0 Normal:3 (42.9%) Sobrepeso: 4 (57.1%)	Bajo peso: 1 (1.7%) Normal: 31 (53.4%) Sobrepeso: 26 (44.8%)	0.520
ECOG	0-1: 6 (85.8%) 2: 1 (14.3%)	0-1: 60 (96.8%) 2: 2 (3.2%)	0.177
Comorbilidades	1-3: 4 (42.9%) 0: 4 (57.1%)	1-3: 43 (69.3%) 0: 19 (30.6%)	0.159
Histología	CDI: 7 (100%) CLI: 0% Otros: 0%	CDI: 48 (78.7%) CLI: 6(9.8%) Otros: 7(11.5%)	0.398
Estadio clínico	0-2: 5 (71.4%) 3-4: 2(28.6%)	0-2: 45 (73.8%) 3-4: 16 (26.2%)	0.895
Receptores de estrógeno	Positivo: 5(71.4%) Negativo: 2 (28.6%)	Positivo: 44(74.6%) Negativo: 15 (25.4%)	0.857
Receptores de progesterona	Positivo: 6 (85.7%) Negativo: 1 (14.3%)	Positivo: 40 (67.8%) Negativo: 19 (32.2%)	0.329
HER2	Positivo: 1 (14.3%) Negativo: 6 (85.7%)	Positivo: 5 (8.5%) Negativo: 54 (91.5%)	0.613
Ki-67	>20: 7 (100%) <20: 0%	>20: 32 (64%) <20: 18 (36%)	.055
Luminal A/B vs Otros	Luminal A/B: 6 (85.7%) Otros: 1 (14.3%)	Luminal A/B: 44(74.6%) Otros: 15 (25.4%)	0.516
Luminal A vs Otros	Luminal A: 0% Otros: 7(100%)	Luminal A: 24 (38.7%) Otros: 38 (61.3%)	0.042
Triple Negativo vs Otros	TN: 0% Otros: 7 (100%)	TN: 12 (19.7%) Otros: 49 (80.3%)	0.196

Metástasis	Si: 2 (28.6%) No: 5 (71.4%)	Si: 5 (8.6%) No: 53 (91.4%)	0.108
Mets óseas vs no	Oseas: 2 (100%) No óseas: 0%	Oseas: 4 (57.1%) No óseas: 3 (42.9%)	0.257
Mets. Pulmonares vs no pulmonares	Pulmonares:1 (50%) No Pulm: 1 (50%)	Pulmonares: 4 (57.1%) No Pulm: 3 (42.9%)	0.858
Sitios de metástasis	1-2: 1 (50%) >3: 1: (50%)	1-2: :6 (85.7%) >3: 1 (14.3%)	0.312
Tratamiento Activo	Si: 5 (71.4%) No: 2 (28.6%)	Si: 45 (80.4%) No: 11 (19.6%)	0.582
Cirugía	Si: 5 (71.4%) No: 2 (28.6%)	Si: 57 (93.4%) No: 4 (6.6%)	0.052
Cirugía <3meses	<3m: 0 >3m: 5 (100)	< 3m: 7 (14%) >3m: 43 (86%)	0.370
Qt activa	Si: 3 (42%) No: 4 (58%)	Si: 11 (18.3%) No: 48 (81.7%)	0.215
Qt <45 vs >45 días	<45 días: 0 >45 días:5 (100%)	<45 días:11 (32.4%) >45 días: 23 (67.6%)	0.133
Qt < 1 año	< 1 año: 3 (60%) >1 año: 2 (40%)	< 1 año: 13 (40.6%) >1 año: 19 (59.4%)	0.416
1-2L vs 3L	1-2L: 1 (50%) 3L: 1 (50%)	1-2L: 6 (75%) 3L: 2 (25%)	0.490
RT < 6 meses	<6m: 0 >6m: 2 (81.8%)	<6m: 4(20%) >6m: 16 (80%)	0.484
Tratamiento biológico	Si: 1 (14.3%) No: 6 (85.7%)	Si: 54 (90%) No: 6 (10%)	0.726
Tratamiento endocrino	Si: 5 (71.4%) No: 2 (28.6%)	Si: 39 (62.9%) No: 23 (37.1%)	0.656
Inmunoterapia	Si: 0 No: 7 (100%)	Si: 1 (1.6%) No: 61 (98.4%)	0.735

Tabla 11. MAGNITUD DE LA ASOCIACION DE FACTORES CLINICO-PATOLOGICOS Y HOSPITALIZACION POR COVID-19.

FACTOR	OR	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	P=0.05
Edad >65	1.2	0.130-11.084	1.000
ECOG 0-2 Vs 2	0.200	0.016-2.543	0.211
Comorbilidades 1-3 vs 0	3.018	0.615-14.817	0.278
RE positivos	1.173	0.206-6.694	1.000
RP positivos	0.351	0.039-3.124	0.666
HER2 +	0.556	0.055-5.579	0.613
Ki-67	1.219	1.052-1.411	0.085
Estacio clínico	0.889	0.157-5.045	1.000
Luminal A/B vs Otros	2.045	0.227-18.398	1.000
Luminal A vs Otros	1.184	1.045-1.342	0.338
TN vs otros	1.143	1.035-1.262	0.087
Metástasis si vs no	0.236	0.036-1.544	0.161
Sitios de mets>3 vs 1-2	0.167	0.005-5.452	0.417
Mets óseas	1.500	0.852-2.641	0.500
Mets pulmonares	1.33	0.057-31.121	1.000
Tratamiento activo	1.636	0.279-9.582	0.627
Tx <1 año vs >1 año	2.000	0.221-18.081	1.000
Cirugía si vs no	5.700	0.829-39.18	0.112
Cirugía <3m vs >3m	1.116	1.014-1.229	1.000
Radioterapia Si vs No	2.045	0.315-13.296	0.645
Qt <45 días vs > 45 días	1.217	1.024-1.447	0.296
Qt < 1 años vs >1 año	2.192	0.320-15.002	0.634
Tratamiento biológico	0.667	0.068-6.510	0.556
Tratamiento endocrino	0.678	0.122-3.784	1.000
Inmunoterapia	0.897	0.828-0.972	1.000

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	MARZO 2021	ABRIL 2021	MAYO2021	JUNIO 2021	JULIO 2021	AGOSTO 2021	SEPTIEMBRE 2021	OCTUBRE 2021	NOVIEMBRE 2021	DICIEMBRE 2021
Título del protocolo	x									
Planteamiento del problema	x	x								
Investigación bibliográfica para la elaboración del marco teórico	x	x	x							
Planteamiento de los Objetivos generales y específicos	x	x								
Desarrollo de Hipótesis		x								
Definir Materiales y métodos		X								
Determinar la Población, lugar y tiempo		X								
Determinar diseño de investigación		X								
Determinar muestra, criterios de inclusión, exclusión, y eliminación		X								
Definir Variables; definición conceptual y operacional		X								
Determinar consideraciones éticas		X								
Registro de protocolo		X								
Recolección de datos			x	X	X					
Análisis de Resultados					X					
Entrega de resultados					X					
Presentación de Resultados						x				

CARTA DE APROBACION DEL COMITÉ DE ÉTICA



Ciudad de México a 26 de julio de 2021

Dr. Omar Serrano Villamayor
Investigador Principal

La presente es para informarle que el Comité de Investigación, el Comité de Ética en Investigación, en su sesión ordinaria del 12 de julio 2021 revisaron el protocolo:

"CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS Y PRONÓSTICO EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA AFECTADAS POR COVID 19"


El dictamen de los comités fue:

APROBADO PARA SU REALIZACIÓN EN EL CENTRO MÉDICO ABC

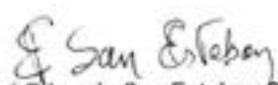
NÚMERO ABC-21-27

Se le solicita un informe mensual para protocolos COVID, siendo su primer informe para **agosto 2021**. De ser terminado, suspendido o cancelado dicho protocolo deberá de emitir un informe de forma inmediata a los Comités de Investigación y Ética en Investigación

Atentamente,


Dr. Juan Osvaldo Talavera Piña
Presidente del Comité
de Investigación
Centro Médico ABC




Dr. José Eduardo San Esteban Sosa
Presidente del Comité de Ética
en Investigación
Centro Médico ABC



CENTRO MÉDICO ABC
Campus Observatorio
Sur 130 No. 110
Col. Las Américas 01120, Álvaro Obregón,
Cd. de México,
55 5236-8000
Licencia Sanitaria 2081306443

Campus Santa Fe
Av. Carlos Graef Fernández 154
Col. Santa Fe 05300, Cuajimalpa,
Cd. de México,
55 1163-1600
Licencia Sanitaria 1808070108



