



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
MAESTRIA EN CIENCIAS  
FACULTAD DE MEDICINA  
CAMPO DEL CONOCIMIENTO EN CIENCIAS MEDICAS**

**“EFECTO DE LA COVID-19 EN EL CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO DE  
LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA”**

## **TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**PRESENTA:  
ARELY BERENICE GONZÁLEZ VALDÉS**

**TUTOR(A) O TUTORES PRINCIPALES:  
RAFAEL FRANCO CENDEJAS - INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN**

**COMITÉ TUTOR:  
DIANA VILAR COMPTE - INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA  
NANCY REYNOSO NOVERON - INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**MÉXICO, CD. MX., DICIEMBRE 2023**



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.

<b>Contenido</b>	
<b>Marco teórico</b> .....	5
<b>Epidemiología de la COVID-19</b> .....	5
<b>Cáncer de mama y COVID-19</b> .....	7
<b>Modificaciones del tratamiento del cáncer de mama</b> .....	8
<b>Adherencia a las guías clínicas de manejo oncológico</b> .....	12
<b>Disponibilidad de medicamentos</b> .....	13
<b>Planteamiento del problema y justificación</b> .....	15
<b>Pregunta de investigación</b> .....	16
<b>Hipótesis</b> .....	16
<b>Objetivos:</b> .....	16
<b>Objetivo general</b> .....	16
<b>Objetivos específicos</b> .....	17
<b>Materiales y métodos</b> .....	17
<b>Diseño:</b> .....	17
<b>Población de estudio</b> .....	17
<b>Criterios de inclusión de los casos</b> .....	18
<b>Criterios de inclusión de los controles</b> .....	18
<b>Criterios de exclusión</b> .....	18
<b>Fuentes de información:</b> .....	18

<b>Definición de las variables</b> .....	18
<b>Variable dependiente:</b> .....	18
<b>Independiente</b> .....	19
<b>Covariables</b> .....	19
<b>Análisis estadístico</b> .....	20
<b>Consideraciones éticas:</b> .....	20
<b>Resultados</b> .....	20
<b>DISCUSIÓN</b> .....	31
<b>Conclusiones</b> .....	40
<b>Referencias</b> .....	41
<b>Anexos</b> .....	46
<b>Anexo 1</b> .....	46

## Marco teórico

### Epidemiología de la COVID-19

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 surgió como una infección desconocida y agresiva que se propagó rápidamente por todo el mundo convirtiéndose en uno de los mayores eventos de salud de este siglo; en un mundo donde la prevalencia del cáncer está creciendo rápidamente, la preocupación por las posibles interacciones entre las dos enfermedades ha crecido también. El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud la declaró pandemia y todos los sistemas de salud sufrieron económica y organizacionalmente, sobre todo en recursos humanos y materiales, para intentar contener la ola de pacientes infectados. (Bogoch et al., 2020)

Para septiembre 2023 se habían presentado 770,562,703 casos a nivel mundial de SARS-CoV-2 con 6,957,203 muertes. En México hubo 7,669,841 casos confirmados con 334,506 muertes (*WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data*, n.d.)

Con 126,014,024 habitantes (*Censo Población y Vivienda 2020*, n.d.) México representa el primer lugar en tasa de letalidad por la COVID-19, con 7,5 muertes por cada 100 casos confirmados y el octavo lugar en tasa de mortalidad por COVID-19, con 235 (234,83) fallecimientos por cada 100.000 personas (Universidad Johns Hopkins., n.d.) Sin embargo, para el momento más álgido de la enfermedad alcanzó una letalidad de 13.7%. (*Coronavirus COVID-19 (2019-NCoV)*, n.d.)

Las estimaciones iniciales de China mostraron una tasa de letalidad para la población general del 2%; la cual se incrementaba hasta 8% para el grupo de 70 a 79 años y 15% para mayores de 80 años. Además, la presencia de comorbilidades modificó aumentó esa tasa: 11% para enfermedad cardiovascular, 7% para diabetes, 6% para enfermedad respiratoria crónica y 6% para pacientes con cáncer (Hanna et al., 2020)

En el estudio de Wise -Draper que incluyó 928 pacientes, la tasa de letalidad de los enfermos de cáncer afectados por el coronavirus se encontró en torno al 13%. Este índice duplicó el establecido para todos

los pacientes con COVID-19, que era del 6,5 % según los datos de la Universidad Johns Hopkins (Wise-Draper et al., 2020)

En uno de los primeros estudios realizados en China, sólo el 0,9% de los pacientes tenía diagnóstico de cáncer y la COVID severo fue significativamente más frecuente en pacientes con neoplasias que en la población general (30% vs. 16%) (Guan et al., 2020)

En la revisión sistemática realizada por Ghada et.al. se incluyeron 22 artículos sobre el riesgo de enfermar por COVID-19 y tener cáncer, éste reportó una mortalidad del 21,1% (IC del 95%: 14,7–27,6), riesgo de presentar enfermedad crítica o grave en el 45.4% de los casos, ingreso a la unidad de cuidados intensivos en el 14.5% y uso de ventilación mecánica en el 11.7%. Así mismo el análisis de doble grupo mostró que los pacientes con cáncer tenían 2.23 veces más riesgo de morir que los pacientes sin cáncer ( [OR] = 3,23, IC 95 %: 1,71–6,13. (ElGohary et al., 2020)

En el estudio de El Consorcio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas Graves y Emergentes (ISARIC) se informó que el cáncer era un factor de riesgo de muerte en todos los grupos etarios, con una tasa de mortalidad del 40,5%, en comparación con el 28,5% en los que no tenían cáncer (HR 1,62;  $P < 0,001$ ). (Docherty et al., 2020) En un reporte recientemente publicado se vio que aquellos pacientes con cáncer y COVID-19 tenían el 14.9% de riesgo de morir, comparado con aquellos con sólo COVID-19 (5.26%,  $p < 0.001$ ) y aquellos con sólo cáncer (4.03%  $p = < 0.001$ ) (Jani et al., 2023) En el estudio del grupo ONCOVID-MEX que incluyó 599 pacientes oncológicos, la mortalidad reportada fue de 23.5% (Ruiz-Garcia et al.2021, n.d.)

La pandemia planteó dos problemas básicos de seguridad en los pacientes con cáncer. En primer lugar, la necesidad de los pacientes para acudir a los centros hospitalarios para recibir tratamiento oncológico y, en segundo lugar, el retraso y modificación de los tratamientos oncológicos en pacientes infectados (Liang et al., 2020)

## **Cáncer de mama y COVID-19**

El cáncer de mama es el cáncer más comúnmente diagnosticado y la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial y en México, con un estimado de 2,3 millones de nuevos casos, lo que representa el 11,7% de todos los casos de cáncer en el mundo. Entre las mujeres, el cáncer de mama representa 1 de cada 4 casos de cáncer y 1 de cada 6 muertes por cáncer. Para 2020, la incidencia en nuestro país fue de 39.5 y la mortalidad de 9.9 por 100,000 mujeres, respectivamente. (Sung et al., 2021)

De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) de México para el 2020 la COVID-19 representó la segunda causa de muerte (18.5% del total de muertes) en la población, desplazando las muertes por cáncer al cuarto lugar.

En 2020 se registraron 1,086,743 defunciones en el país, de las cuales 8% (90,603) se debieron a tumores malignos (7.17 /10,000 habitantes), siendo la primera causa de mortalidad por cáncer, los tumores de mama en mujeres de más de 30 años. (INEGI, 2023)

Sin embargo, entre 2020 y 2021 la COVID-19 desplazó a todas las causas y se convirtió en la enfermedad con mayor mortalidad, (INEGI, 2021) por lo que la combinación de ambas patologías crea un escenario potencialmente catastrófico para estas pacientes (Onder et al., 2020; H. Wang & Zhang, 2020)

El cáncer de mama es un grupo de padecimientos en los que su pronóstico está dado no solo por la etapa clínica, sino también por su biología molecular y el estado hormonal de la paciente (Harbeck et al., 2019)

A nivel global las etapas tempranas representan el 30.8% (etapas 0-I y IIA), las etapas localmente avanzadas corresponden al 55.9% (etapas IIB – IIIC) y las metastásica al 10.5% (etapa IV), siendo estas dos últimas las más frecuentes en México (Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, 2023)

En el estudio de Barco et al, la tasa de mortalidad específica en pacientes con cáncer de mama y COVID-19 fue del 11,7%, comparada con una tasa del 4,7% para la población general. Además de que la mayoría de las muertes ocurrieron en pacientes mayores de 70 años. (Barco et al., 2023)

En el estudio del consorcio de cáncer y COVID-19 la mortalidad en pacientes con cáncer de mama activo o antecedentes de cáncer de mama y COVID-19, en una cohorte de 846 pacientes, 48% de las pacientes fueron hospitalizadas y el 9% murió dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico de COVID-19. (Khaki AR, 2021)

Un aspecto poco conocido de las pacientes con cáncer de mama son los efectos de la COVID-19 sobre el pronóstico oncológico y el curso clínico de la enfermedad, ya que es bien sabido que el tiempo de retraso de los tratamientos oncológicos tiene un impacto en la progresión, recurrencia y muerte (Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, 2023) Los pacientes con cáncer requieren de un diagnóstico, evaluación y tratamiento oportunos incluso durante una pandemia.(Onder et al., 2020)

Las interrupciones iniciales relacionadas con la pandemia en la atención del cáncer de mama tendrán un impacto acumulativo a largo plazo en la mortalidad por esta neoplasia. Según un modelo de predicción realizado en Estados Unidos, se estimaron 2,487 muertes por cáncer de mama, lo que representa un aumento acumulado del 0,52% sobre las muertes por cáncer de mama esperadas para 2030 en ausencia de las interrupciones por la pandemia. (Alagoz et al., 2021)

Estudios adicionales también han confirmado que los pacientes con metástasis a distancia o enfermedad recurrente tienen un mayor riesgo de peores resultados de COVID-19 que los pacientes sin tales afecciones

### **Modificaciones del tratamiento del cáncer de mama**

Para unificar los tratamientos y disminuir el impacto en el pronóstico de los pacientes oncológicos, las diferentes organizaciones a nivel mundial trabajaron desde el inicio de la pandemia para crear directrices

que mitigaran los efectos negativos de la COVID-19 en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer. (De Azambuja et al., 2020)

Se ha categorizado a los pacientes en prioridad alta, media o baja según los criterios de Ontario Health Cancer Care para planificar su manejo. (Brackstone et al., 2021) También se propuso la reducción de visitas ambulatorias, consultas de seguimiento y visitas de aplicación intravenosa de quimioterapia, favoreciendo los regímenes de terapia oral, evitar las cirugías en etapas tempranas y operar casos de urgencia y programados con todas las medidas de prevención para el paciente y el personal sin comprometer el resultado oncológico. (Ji et al., 2020; Pandemic Planning Clinical Guideline for Patients with Cancer, 2020) A lo largo de estos cuatro años de pandemia se han efectuado ajustes diversos de acuerdo con la intensidad pandémica de cada región y recursos disponibles.

De la misma forma, las sociedades oncológicas europeas (ESGO (Sociedad Europea de Ginecología Oncológica), ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica)) y americanas (ASCO (Sociedad Americana de Cirugía oncológica), NCCN (Red Nacional Integral del Cáncer (en inglés, National Comprehensive Cancer Network)) han dictado a su vez directrices sobre cómo tratar a las pacientes con cáncer de mama en tiempos de COVID-19 (ASCO *Coronavirus Resources* | ASCO, n.d.; Balmaña et al., 2011; Brackstone et al., 2021; De Azambuja et al., 2020; Dwyer & Mary, 2023) Algunas de las recomendaciones en torno al manejo del cáncer de mama al principio de la pandemia según el tipo de tratamiento fueron:

### **Cirugía**

La estratificación del riesgo del cáncer de mama basadas en el estadio y la biología del tumor se centraron en identificar a los pacientes para quienes la cirugía era crítica en el tiempo o aquellas para quienes la intervención quirúrgica podría aplazarse.

- En el cáncer de mama en etapa temprana, aplazar el tratamiento quirúrgico hasta 60 días no afecta negativamente los resultados oncológicos, independientemente de la biología del tumor; sin embargo, retrasar la cirugía durante 90 días en pacientes que no reciben

tratamiento activo contra el cáncer se asocia con una disminución del 3-4% en la supervivencia general. (De Azambuja et al., 2020)

- Las pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas como la quimioterapia neoadyuvante o el tratamiento endocrino primario no fueran adecuadas tendrían prioridad para la cirugía (Tsang-Wright et al., n.d.)
- En pacientes con cáncer invasivo para los que un grupo multidisciplinario puede decidir, caso por caso, proceder a la cirugía inicial.
- En mujeres con cáncer de mama primario de riesgo clínicamente bajo (p. ej., tumores en estadio I/II ER-positivo/PR-positivo/HER2-negativo, tumores de bajo grado/bajo índice proliferativo), la cirugía podría aplazarse

Las evidencias iniciales indican que los pacientes que se operaron y contrajeron COVID-19 en el postoperatorio tenían un riesgo mayor de eventos clínicos graves que aquellas que enfermaron y no se operaron (Mansfield et al., 2017)

Ziad et.al. comparó el tiempo de retraso de la cirugía en 315 pacientes de etapas clínicas I – III; en el grupo de  $\leq 60$  días entre el diagnóstico y la cirugía se observó un crecimiento tumoral del 12% en el grupo de 61 a 120 días entre el diagnóstico y el tratamiento, y 15% en el grupo de  $>120$  días, con un crecimiento de 17% ( $p 0,032$ ). Menos del 20% de las pacientes estudiadas que no se llevaron a quimioterapia neoadyuvante presentaron progresión del tamaño del tumor en el período de 61 a 294 días. De todos los factores de riesgo que se estudiaron, la biología de los tumores luminal B fue la única variable clínica que predijo el crecimiento (Alaidy et al., 2021)

## **Radioterapia**

- Las recomendaciones más importantes en esta área están avaladas por la Sociedad Americana de Radioterapia Oncológica (ASTRO), quien considera adecuado el uso de hipo fraccionamiento, (Thomson et al., 2020) la omisión del impulso e incluso la omisión de la radioterapia para pacientes de bajo riesgo (Blidaru, 2021)

- Radioterapia posoperatoria adyuvante para pacientes de alto riesgo con cáncer de mama (enfermedad inflamatoria en el momento del diagnóstico, enfermedad con ganglios positivos, cáncer de mama triple negativo o HER2 positivo, enfermedad residual en la cirugía post neoadyuvancia, edad temprana (<40 años).
- Además, en pacientes con enfermedad de rápida progresión o tumores potencialmente curables en los que la radioterapia influye significativamente en la supervivencia, se debe dar prioridad al tratamiento, ya que los beneficios superan los riesgos (Dietz et al., 2020; W. Wang et al., 2021)

### **Terapia sistémica**

Los tratamientos sistémicos (tratamientos con anticuerpos, terapias endocrinas, citostáticos, monoclonales y otras terapias moleculares) nunca han cesado durante la pandemia. Se utilizaron esquemas clásicos, pero se usaron regímenes "densos en dosis" con moderación. Durante las primeras etapas de la pandemia, se realizó un tratamiento neoadyuvante para posponer la cirugía.

- Quimioterapia neoadyuvante y adyuvante para pacientes con cáncer de mama triple negativo.
- Quimioterapia neoadyuvante y adyuvante en combinación con terapia dirigida para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo .
- Terapia endocrina neoadyuvante y adyuvante ± quimioterapia para el cáncer de mama ER positivo / HER2 negativo de alto riesgo, según lo definido por las guías actuales (Dwyer & Mary, 2023)

Zhang et al, reportó cuatro veces más probabilidad de experimentar eventos graves en pacientes con cáncer y COVID-19 si recibieron terapia en los 14 días anteriores del diagnóstico de la COVID-19 ( $p = 0,037$ ). (Zhang et al., 2020) A pesar de lo anterior, se justifica una evaluación riesgo-beneficio del tratamiento oncológico, ya que el mayor riesgo para estos pacientes es la incapacidad para recibir apoyo médico suficiente(H. Wang & Zhang, 2020)

La quimioterapia dentro de las 4 semanas antes de la aparición de los síntomas de COVID-19 se asoció con un mayor riesgo de mortalidad, recomendándose un ajuste en el modo de administración (desde la

infusión hasta la administración oral) y los intervalos de quimioterapia de acuerdo con las condiciones de las pacientes (Dietz et al., 2020; Pandemic Planning Clinical Guideline for Patients with Cancer, 2020)

En México la principal guía para el manejo del cáncer de mama es el consenso mexicano de cáncer de mama, (basado en guías internacionales) en el que el tratamiento que se recomendó para pacientes durante la pandemia incluye los siguientes puntos: (Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, 2023)

- Evitar en lo posible los diferimientos en la programación quirúrgica en pacientes con intento curativo.
- Preferir tratamientos sistémicos neoadyuvantes en pacientes con tumores mayores de 2 cm y/o axila clínicamente positiva, en los fenotipos triple negativo y Her2 positivo, y en etapas *in situ* con receptores hormonales positivos. En pacientes en manejo paliativo con múltiples líneas de quimioterapia, mal pronóstico y pobre estado funcional, debe considerarse el mejor soporte médico.
- Las terapias sistémicas como la endócrina y las terapias anti-Her2, pueden ser utilizadas como “puente” para evitar desfases en la atención oncológica. (Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, 2023)

Para aquellas pacientes que requieran radioterapia se aplicara el siguiente triage:

- Riesgo bajo. Pacientes >70 años, tumor < 3cm, márgenes negativos, grado 1-2, luminal A, ganglios negativos en tratamiento adyuvante con hormonoterapia. Se considera retrasar tratamiento hasta 16 semanas o discutir con la paciente, la omisión de éste.
- Riesgo intermedio. Carcinoma ductal *in situ* y las condiciones que no cumplan bajo o alto riesgo. Se considera retrasar tratamiento hasta 16 semanas.
- Riesgo alto. Compresión medular, sangrado, metástasis a sistema nervioso central, radioterapia paliativa, radioterapia post mastectomía con factores de alto riesgo (tumor inflamatorio, ganglios positivos, subtipos alto riesgo). Requieren recibir tratamiento a la brevedad. (Nagar & Formenti, 2020)

**Otros relacionados con el manejo de las pacientes con cáncer de mama:**

### **Adherencia a las guías clínicas de manejo oncológico**

La adherencia a las guías clínicas de tratamiento oncológico ha sido estudiada desde hace años, previo a la pandemia, con el fin de buscar los mejores resultados para los pacientes y para conocer el impacto en los resultados oncológicos. (Jacke et al., 2015; Ricci-Cabello et al., 2020)

Existen diversas formas de medir la adherencia a las guías de práctica clínica, una de las más utilizadas y aceptadas es el porcentaje de cumplimiento de éstas. Al momento del inicio de la pandemia, las guías de práctica clínica que se encontraban vigentes eran las guías de práctica clínica de la NCCN. (Gradishar et al., 2020). Para fines de este estudio, se define como cumplimiento de tratamiento: la adherencia a las indicaciones de tratamiento de las guías de práctica clínica por etapa clínica y biología molecular.

### **Disponibilidad de medicamentos**

En México desde el inicio de este sexenio en 2018, y por cambios en el sistema de administración de medicamentos del estado, se observó un desabasto de medicamentos oncológicos (El universal, 2021)

Secundario a este desabasto se produjeron algunas consecuencias no deseadas a corto plazo, incluida una escasez nacional de algunos medicamentos antineoplásicos esenciales como doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel, además de otros medicamentos como antirretrovirales. Esta escasez dejó temporalmente a muchas personas en todo el país sin acceso a los tratamientos indicados, y provocó que los gastos al bolsillo de los pacientes fueran significativos, además de los elevados costos administrativos y la calidad desigual de la atención. (Cynthia Villarreal-Garza, 2021)

En este contexto, hubo un cambio radical en la forma de adquirir medicamentos, al rescindir los contratos con las transnacionales y que la gestión de las adquisiciones de medicamentos por parte del Instituto de Salud para el Bienestar (INSABI) y la Oficina de las Naciones Unidas de Servicios para Proyectos (UNOPS) fracasó al intentar adquirir directamente a los laboratorios. Lo anterior, generó un retraso en la llegada de los medicamentos y como consecuencia, al no poder garantizar la cobertura total de las

necesidades de los mismos, y a pesar de los esfuerzos realizados, se ha perpetuado el desabasto de medicamentos en el sector salud. (El financiero, 2023)

Entre 2019 y 2020 el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) emitió un total de 430.7 millones de recetas, pero de ellas 20.9 millones no fueron surtidas o faltaron alguno de los medicamentos, de acuerdo con un estudio elaborado por el Colectivo Cero Desabasto. (El universal, 2021; Desabasto de Medicamentos, La Catástrofe Que Viene – Proceso, n.d.)

Mientras que en 2019 se surtieron correctamente 98% de las recetas, al siguiente año sólo fueron 92% las recetas que recibieron todos los medicamentos prescritos, a pesar de que hubo menos personas atendidas. (La Razón de México, 2021)

Por otro lado, durante la pandemia se agravó la cadena de adquisición de medicamentos, incluido el suministro regular de medicamentos para la atención de patologías crónicas como lo es el requerido por los pacientes oncológicos. Además, hubo desbaste de insumos diversos como guantes, por la interrupción en los ciclos de producción y la demanda tan elevada. (Nosotrxs AC, 2023)

Optimizar el servicio de salud durante la COVID-19 significó asegurar la asignación de los tratamientos con el mayor beneficio a la población elegible, en las condiciones más seguras, y garantizar mecanismos de monitoreo puntual de los efectos adversos en conjunto con los sectores de atención primaria de salud, un esfuerzo de un sistema de salud que trabaja en sincronía (Tsang-Wright et al., n.d.); sin embargo, este es un modelo que en México no hemos logrado.

A medida que el epicentro de la pandemia cambió, los informes de los Estados Unidos y el Reino Unido demostraron que el cáncer es un factor de riesgo independiente para la gravedad de la enfermedad por la COVID-19, lo que en realidad se convirtió en una bandera roja, para tratar de blindar la atención para ambos padecimientos.

Es en este contexto complejo del tratamiento del cáncer de mama durante la epidemia de la COVID-19 en México, que se plantea este trabajo.

## **Planteamiento del problema y justificación**

La COVID-19 se ha presentado de forma intempestiva convirtiéndose no solo en una de las principales causas de muerte, sino también en una causa de cambio en los programas de atención a la salud. Ante la enorme presión sobre los sistemas de atención hospitalaria y reconversión de hospitales para la atención de la COVID-19, el riesgo de contagio y problemas en las cadenas de producción y distribución de ciertos insumos y medicamentos, los pacientes con enfermedades crónico-degenerativas han visto afectada su atención, diagnóstico, tratamiento y manejo de complicaciones.

Se conoce que el 80% de los pacientes con la COVID-19 pueden presentar complicaciones a largo plazo con una mortalidad del 2.6%(Lopez-Leon et al., 2021). En la población de pacientes con cáncer la mortalidad alcanza hasta el 25.6% y se desconoce la repercusión de la infección por SARS-CoV-2 en el tratamiento oncológico y sus consecuencias (Saini et al., 2020). A tres años del inicio de la pandemia se desconoce si el cursar con una infección por SARS-CoV-2 ocasiona cambios en el cumplimiento de los tratamientos de las pacientes con cáncer de mama, y se desconoce también si la infección y sus complicaciones modifican el tratamiento a tal grado que cambie el curso clínico de la neoplasia con desenlaces adversos, tales como un mayor número de complicaciones y menor supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global.

Hasta ahora, desconocemos las consecuencias de la respuesta implementada en los sistemas de salud ante la COVID-19 y el impacto en el manejo del cáncer de mama. Tampoco se ha estudiado el impacto de la COVID-19 sobre el manejo de las pacientes con esta neoplasia.

La evolución de esta pandemia nos ha permitido descubrir nuevos espectros de la infección por SARS-CoV-2; así como del desarrollo de secuelas a corto, mediano y largo plazo que van desde leves hasta graves como la muerte, pasando por aquellas que afectan de forma crónica la funcionalidad de las personas. Esto es de particular importancia en los pacientes con cáncer, ya que podría impedir que reciban un tratamiento oncológico adecuado y en forma oportuna. Es importante destacar que se han

hecho esfuerzos por parte de las sociedades oncológicas para virar los tratamientos hacia nuevas opciones que disminuyan dichos riesgos.

Hablar de las mujeres con cáncer de mama y la COVID-19 es hablar del mayor número de pacientes afectadas dada la incidencia y prevalencia de esta neoplasia, por esto, saber cómo modifica la adherencia al tratamiento la COVID-19 y sus complicaciones, nos permitirá conocer el impacto que tiene este sobre las respuestas al tratamiento, lo que a largo plazo podría cambiar el periodo libre de enfermedad y la sobrevida de esta patología.

El manejo del cáncer y la COVID-19 ha representado un reto desde diferentes ángulos, con consecuencias aún difíciles de evaluar en los pacientes oncológicos. Las mujeres con cáncer de mama, fueron algunas de las más afectadas durante la pandemia, tanto por la patología misma como por la respuesta y reconversión hospitalaria. Aunado a lo anterior, en México se sumó el desbaste de medicamentos oncológicos, creando un escenario muy complejo para estas pacientes. Es en este contexto que se planteó el presente trabajo.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es el impacto que tiene la COVID-19 en el cumplimiento del tratamiento oncológico en pacientes con cáncer de mama?

### **Hipótesis**

La presencia de una infección por la COVID-19 interfiere con el cumplimiento de la atención oncológica en el 10% de las pacientes con cáncer de mama versus las pacientes con cáncer de mama que no padecieron la COVID-19.

### **Objetivos:**

#### **Objetivo general**

- Describir el impacto de la enfermedad por la COVID-19 en el cumplimiento del tratamiento oncológico de las pacientes con cáncer de mama.

## Objetivos específicos

- Describir el porcentaje de cumplimiento de tratamiento oncológico de las pacientes con cáncer de mama con y sin la enfermedad por la COVID-19.
- Evaluar si la enfermedad por la COVID-19 modificó los desenlaces clínicos de las pacientes con cáncer de mama, incluyendo su supervivencia, progresión y pérdida de la continuidad del tratamiento.
- Describir cuáles fueron las modificaciones en los tratamientos recibidos de las pacientes durante la pandemia.

## Materiales y métodos

### Diseño:

Realizamos un estudio de caso – cohorte, de las mujeres con cáncer de mama tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2021 (2,153 mujeres).

### Población de estudio.

El número de casos de mujeres con la COVID-19 durante el periodo de estudio determinó el tamaño de la muestra. En dicho período se presentaron 151 casos de la COVID-19 (definidos como un paciente con cáncer y una prueba para SARS-CoV-2 positiva, por reacción de la polimerasa en cadena (PCR) o una prueba antigénica). Se realizó un pareamiento con una relación de casos: controles de 1:3, ajustado por etapa clínica, biología molecular y mes de atención, con un total de 453 mujeres estudiadas.

### Definiciones

Caso: Mujer con diagnóstico confirmado de cáncer de mama en manejo oncológico y/o seguimiento durante el periodo de enero 2020 – diciembre 2021, con diagnóstico confirmado de la COVID-19

Control: Pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama en manejo oncológico y/o seguimiento durante el periodo de enero 2020 – diciembre 2021 sin diagnóstico de la COVID-19.

**Criterios de inclusión de los casos**

- Mujeres con diagnóstico confirmado de cáncer de mama,  $\geq 18$  años, tener un estado funcional con escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) menor o igual de 2 con atención y seguimiento en el INCan entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2021.
- Evidencia en el expediente del seguimiento de la paciente.
- Diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por prueba de PCR o antígeno.

**Criterios de inclusión de los controles**

- Mujeres con diagnóstico confirmado de cáncer de mama,  $\geq 18$  años, tener un estado funcional con ECOG menor o igual a 2 con atención y seguimiento en el INCan entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2021.
- Evidencia en el expediente del estado final del tratamiento oncológico.

**Criterios de exclusión**

- Estado funcional (ECOG) mayor de 3 al diagnóstico de la COVID-19.( Se excluyeron estas pacientes ya que su propio estado funcional las excluye de algunos tratamientos oncológicos)
- Sin un seguimiento mínimo de 3 meses.

**Criterios de eliminación**

- Pacientes sin registro en el expediente

**Fuentes de información:**

La información se obtuvo de forma retrospectiva de los registros epidemiológicos y bases de datos de COVID-19 del Departamento de Infectología, del expediente clínico electrónico y de las bases de datos del Departamento de Tumores de Mama del INCan. Todas las pacientes con diagnóstico de la COVID-19 fueron incluidos.

**Definición de las variables****Variable dependiente:**

Cumplimiento del tratamiento oncológico en mujeres con cáncer de mama con y sin enfermedad por la COVID-19 (dicotómica, si o no).

Para este trabajo el cumplimiento de tratamiento se definió como la adherencia a las indicaciones de las guías clínicas por etapa clínica y fenotipo. La manera para evaluar el cumplimiento de tratamiento fue en 2 momentos (la evaluación de estos se realizó en forma conjunta)

- En la decisión del tratamiento inicial; si este se encontraba acorde a la indicación de las guías por etapa clínica y fenotipo (Utilizamos las guías de la NCCN breast cancer versión 5.2020 – Julio 15, 2020(Lurie et al., 2020) guías que se encontraron vigentes al momento de la pandemia y los consensos nacionales de México están basados en éstas).
- Evaluar si se cumplió la indicación del tipo de tratamiento asignado al inicio (se evaluó al final del tratamiento en un solo momento y para considerar cambio en la indicación o retraso se consideró la nota de cambio de plan del médico tratante).

La estadificación del cáncer de mama se realizó de acuerdo con la 7ª edición del AJCC del sistema de estadificación del cáncer TNM. (Edge & American Joint Committee on Cancer, n.d.)

Mientras la clasificación de la gravedad de la COVID-19 fue basada en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2021)

### **Independiente**

Antecedente de enfermedad por la COVID-19.

### **Covariables**

- Etapa clínica
- Estado hormonal de la paciente
- Fenotipo
- Gravedad de la COVID-19
- Secuencias de tratamiento

- Tipo de respuesta al tratamiento

### **Operacionalización de las variables (Ver ANEXO 1)**

#### **Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de la información. Las variables cuantitativas se presentaron de acuerdo con su distribución, mediana y rango Inter cuantil. Para las variables cualitativas se usaron frecuencias y porcentajes.

Para el análisis bivariado se efectuó prueba de chi-cuadrada para comparar parámetros categóricos como estado hormonal, biología molecular, ECOG, estadio clínico, tratamiento inicial, cumplimiento de tratamiento, tratamiento estándar, tratamiento neoadyuvante, y gravedad de la COVID-19, entre otras. Para las variables con menos de 5 valores se utilizó la prueba exacta de F de Friedman. Un valor de p menor a 0,05 se catalogó como un resultado estadísticamente significativo. Así mismo realizamos un análisis multivariado con las variables que resultaron significativas con una p menor a 0,05 en los análisis univariados, así como aquellas que clínicamente son significativas.

Se realizó un análisis de supervivencia post la COVID-19, para todo nuestro análisis utilizamos el software de STATA 18.

#### **Consideraciones éticas:**

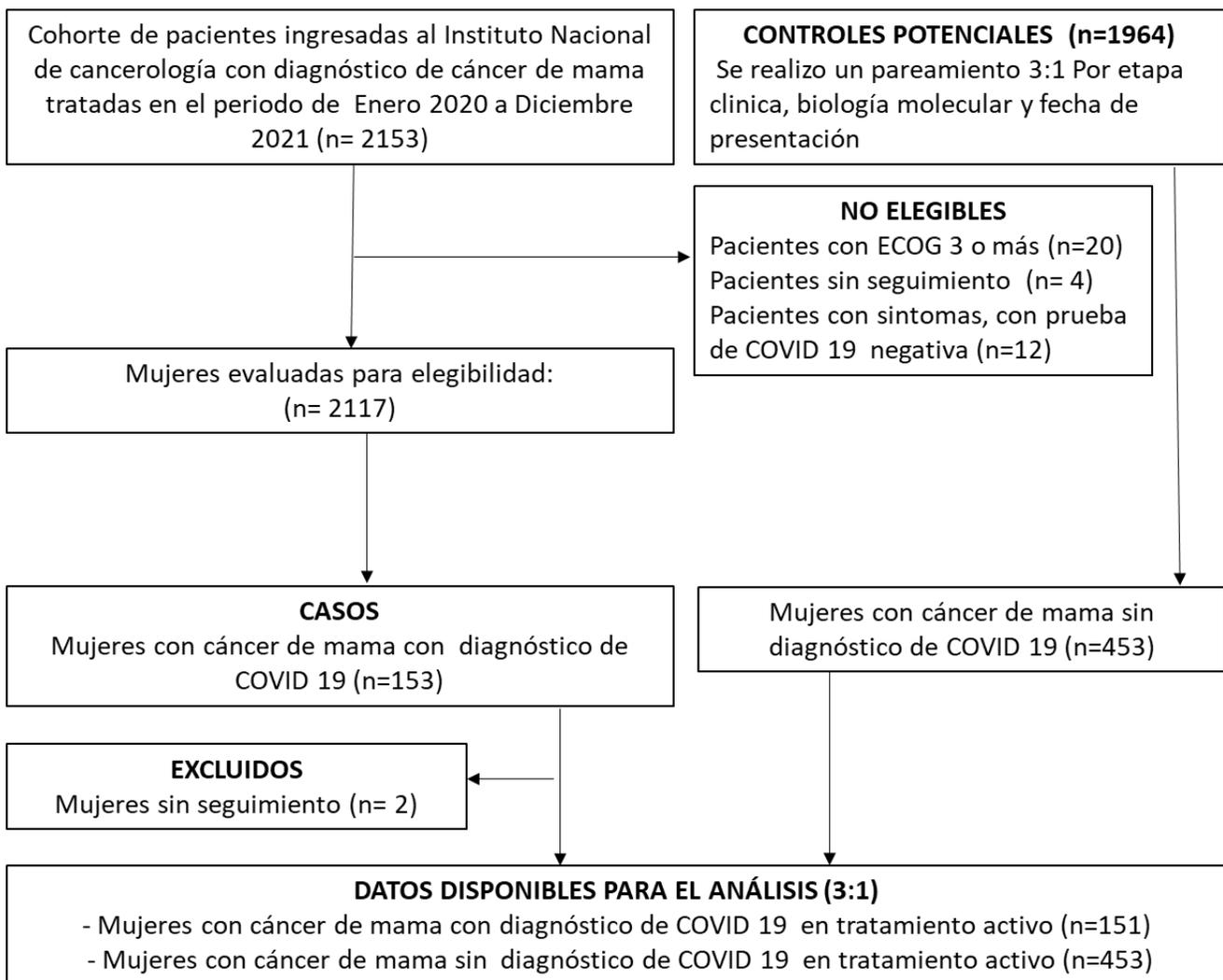
El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología (2022/017). Por su naturaleza retrospectiva se dispensó el consentimiento informado por escrito. Los datos se resguardaron y se mantuvo la confidencialidad.

#### **Resultados**

Se incluyeron 2,153 mujeres con cáncer de mama entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de diciembre de 2021. Se analizaron 151 pacientes con cáncer de mama y la COVID-19 (casos), y 453 mujeres con cáncer de mama sin la COVID-19 (controles).

Se seleccionaron tres mujeres con cáncer de mama sin enfermedad por la COVID-19 de la cohorte de pacientes atendidas en el INCan por cada caso y se parearon individualmente con los casos, con base en etapa clínica (temprana, localmente avanzadas y metastásicas), biología molecular (luminal, triple positivo, triple negativo y Her 2 sobre expresado) y fecha de atención en la institución (Se considero más menos 1 mes de su fecha de atención para los controles). (Figura 1)

Figura 1. Población de estudio.



Las características demográficas de la población se describen en la tabla 1. La mediana de edad fue de 53.1(28 - 88) años para los casos y 52.3 (22 - 88) años para los controles, [p = 0,427]. Dentro de las

comorbilidades, 381 pacientes (61%) tenía al menos una enfermedad crónica, siendo la diabetes mellitus tipo 2 la más frecuente (Casos: 25.2% vs mujeres con cáncer de mama sin enfermedad por la COVID-19: 16%, ( $p= 0.013$ )). Cuando se analizaron otras comorbilidades; así como el número de comorbilidades, no hubo diferencias entre grupos (Tabla 1). Dentro de las características destacables, 345 (57.1%) mujeres eran posmenopáusicas, con porcentajes muy similares entre grupos.

Respecto a las características oncológicas, como se observa en la Tabla 2, el estado funcional (ECOG) presentó una diferencia significativa entre los grupos ( $p=0.046$ ), presentándose más pacientes con ECOG 2 en el grupo de casos. La biología molecular más frecuente fue la de los tumores hormono sensibles en 69% (Luminales = 295, Triple positivo = 122), seguido del grupo del triple negativo 18.9%, ( $n= 114$ ) y las pacientes con HER2 sobre expresado con un 12.1% ( $n=73$ ).

Tabla 1 Características demográficas de las pacientes por grupo de estudio				
	Total N = 604	Casos N=151	Controles N =453	Valor de P
Edad	52.5 (22-88)	53.1 (28- 88)	52.3 (22 - 88)	0.427 <sup>+</sup>
Índice de masa corporal	28.3 (15.9 – 46.7)	28.3 (20- 44.9)	27.3 (15.9 – 42.6)	0.121 <sup>*</sup>
Diabetes mellitus	111 (18.3%)	38 (25.2%)	73 (16%)	0.013
Hipertensión arterial	152 (25.2%)	44 (29.1%)	108 (23.8%)	0.194
Insuficiencia renal crónica	8 (1.3%)	3 (2%)	5 (1%)	0.419 <sup>**</sup>
Tabaquismo	86 (14.2%)	26 (17.2%)	60 (13.3%)	0.226
Obesidad	211 (34.8%)	57 (37.8%)	154 (33.8%)	0.402
Estado hormonal				
• Premenopausia	259 (42.9%)	62 (41.9%)	197 (43.5%)	0.602
• Posmenopausia	345 (57.1%)	89 (58%)	256 (56.5%)	
<sup>+</sup> Mediana, mínimo - máximo <sup>*</sup> Media, mínimo - máximo <sup>**</sup> Prueba exacta de Fisher				

Las etapas clínicas se dividieron de la siguiente manera: las etapas tempranas se presentaron en 208 (34.4%) casos, 281 (46.7%) pacientes se encontraban en etapa localmente avanzada y 115 (18.9%) correspondieron a etapas metastásicas.

Del total de los casos 77 (50.9%) se presentaron durante el año 2020 (311 del total de la población) y 74 (49.1%) (293 del total de la población) en el año 2021.

Respecto a la distribución del tratamiento inicial, 274 (45.4%) fueron llevadas a tratamiento neoadyuvante, con valores similares en ambos grupos, 64 en el grupo de los casos (42.4%) vs 210 (46.4%) en los controles, de las cuales, 60 mujeres fueron estadificadas como etapa temprana (41 mujeres fueron llevadas a quimioterapia y 19 a hormonoterapia). De las etapas localmente avanzadas, 206 (73.3%) iniciaron tratamiento con quimioterapia y 8 (2.8%) con hormonoterapia. Llama la atención que 67 (23.9%) de las pacientes estadificadas como etapas localmente avanzadas no recibieron neoadyuvancia de inicio. Finalmente 106 (17.7 %) de las pacientes recibieron tratamiento paliativo de inicio.

Cuando hablamos del tratamiento inicial en todas las pacientes de la cohorte, al comparar las diferentes modalidades: cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia o terapias blanco, si observamos una diferencia significativa ( $p=0.044$ ), explicable por los cambios que se fueron suscitando a lo largo de la pandemia, es decir, se tomaron medidas emergentes, tales como neoadyuvancia con hormonoterapia, cambios en la cirugía, con el fin de disminuir la exposición a las pacientes, reducir el riesgo de contagio y complicaciones de las pacientes.

Tabla 2 Características oncológicas de las pacientes por grupo de estudio				
	Total N = 604 (%)	Casos N=151 (%)	Controles N =453 (%)	Valor de P
Estado funcional (ECOG)				
• 0	427 (70.7)	96 (63.6)	331 (73.1)	0.046
• 1	152 (25.2)	45 (29.8)	107 (23.6)	
• 2	25 (4.1)	10 (6.6)	15 (3.3)	
Biología molecular				
• Luminales	295 (48.8)	79 (52.4)	216 (47.7)	0.179
• Triple positivo	122 (20.2)	23 (15.2)	99 (21.8)	
• HER2	73 (12.1)	23 (15.2)	50 (11)	
• Triple negativo	114 (18.9)	26 (17.2)	88 (19.5)	
Etapas clínicas				
• Temprana	208 (34.4)	49 (32.5)	159 (35.1)	0.828
• Localmente avanzada	281 (46.7)	73 (48.3)	208 (46.1)	
• Metastásica	115 (18.9)	29 (19.2)	86 (18.8)	
Tratamiento inicial	497 (82.3)	125 (82.8)	370 (81.7)	0.854

•	Curativo	107 (17.7)	26 (17.2)	83 (18.3)	
•	Paliativo				
Tratamiento neoadyuvante					
•	No	330 (54.6)	87 (57.6)	243 (53.6)	0.396
•	Si	274 (45.4)	64 (42.4)	210 (46.4)	
Tratamiento inicial					
•	Cirugía	227 (37.6)	65 (43)	160 (35.3)	
•	Quimioterapia	314 (52)	80 (53)	234 (51.7)	0.044*
•	Radioterapia	8 (1.3)	1 (0.7)	7 (1.5)	
•	Hormonoterapia	53 (8.8)	5 (3.3)	50 (11)	
•	Blanco molecular	2 (0.3)	0 (0)	2 (0.5)	

De las pacientes que presentaron enfermedad por la COVID-19 (casos) ,111 (73. 5 %) se encontraban en tratamiento activo y 40 (26.5 %) se encontraban en vigilancia. Setenta y cuatro pacientes (49.04%) estaban en tratamiento con quimioterapia. Del total de las pacientes, 51 (33.8%) presentaron pérdida de la continuidad del tratamiento oncológico, 22 (14.6%) no reiniciaron su tratamiento y 24 (15.9%) lo reinició con una media de 49 días (20- 140) de retraso, 2 (1.3%) requirieron cambio de terapia y 3 (2%) pacientes nunca iniciaron su tratamiento posterior a enfermar de la COVID-19.

En cuanto a la gravedad de la enfermedad relacionada con la COVID-19, 15 (9.9%) mujeres se presentaron como asintomáticas, 60 (39.7%) con enfermedad leve, 49 (32.4%) mujeres debutaron como enfermedad grave y 27 (17.9%) con enfermedad crítica. Requirieron hospitalización 68 (45%) de las mujeres con una mediana de 6.5 días (4- 15) de estancia intrahospitalaria.

De los casos, 74 (49%) requirieron uso de oxígeno con puntas nasales. Diecinueve pacientes (12.6%) ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, con una mediana de estancia de 13 días (6.5 – 16). De las pacientes que requirieron apoyo ventilatorio, la mediana de días de ventilación fue de 4 (0-1). Veinte pacientes (13%) requirieron apoyo ventilatorio invasivo y 17 (11.3%) no invasivo.

Dentro de los desenlaces clínicos, se presentaron 66 (10.9%) decesos, siendo 3.6 veces más en el grupo de casos (n= 36 (23.8%) comparado con 30 (6.6%) en el grupo control (p=0.000). La COVID-19 fue la causa principal de muerte con 36 casos (23.8%) en comparación con 30 (6.6%) de las muertes

secundarias a la enfermedad oncológica. Nueve pacientes (1.5%) presentaron pérdida de seguimiento, siendo el doble de porcentaje en el grupo control (3%).

Casi la mitad de nuestras pacientes, 70 (46.4 %) requirieron manejo con dexametasona, 6 pacientes se ingresaron a estudios clínicos: 3 con plasma convaleciente, 1 tocilizumab, 1 ritonavir/lopinavir, y 1 baricitinib. Catorce (9.9%) pacientes presentaron sobre infección bacteriana.

Tabla 3. Características de las pacientes con la COVID-19		
Tratamiento al momento del diagnóstico de la COVID-19		N= 151 (%)
• Sin inicio de tratamiento		4 (2.6)
• Vigilancia		29 (19.2)
• Cirugía		13 (8)
• Quimioterapia		65 (43.04)
• Radioterapia		3 (2)
• Hormonoterapia		28 (19.5)
• Blanco molecular		9 (6)
Pérdida de la continuidad del tratamiento oncológico		51 (33.8)
Gravedad de la COVID-19 (Clasificación de la OMS)		
• Asintomáticas		15 (9.9)
• Leve		60 (39.7)
• Grave		49 (32.4)
• Crítico		27 (17.9)
Ingreso hospitalario		68 (45)
Días de estancia en hospitalización en el área COVID-19 (mediana)		6.5 (1 – 28)
Uso de oxígeno (puntas nasales)		74 (49)
Ingreso a unidad de cuidados intensivos		19 (12.6)
Días de estancia en la unidad de cuidados intensivos (mediana, Rango)		13 (6-16)
Días de ventilación mecánica (mediana, rango)		15 (6 - 20)
Ventilación mecánica no invasiva		20 (13.2)
Ventilación mecánica invasiva		17 (11.3)
Uso de dexametasona		70 (46.4)
Otras medicaciones (protocolos de estudio)		6 (4)
Sobreinfección bacteriana**		15 (9.9)

\*\*No se presentaron infecciones fúngicas

De las pacientes en tratamiento activo, 115 (19.44%) mujeres no cumplieron con el tratamiento inicial indicado (definido como el indicado por las guías de práctica clínica de la NCCN para la etapa clínica, biología molecular y que se indicó a su ingreso al Instituto), 21 (18.92%) del grupo de casos y 93 (21.53%) del grupo control, como se describe en la Tabla 4 de desenlaces clínicos. Cuando se produjo

un retraso en el tratamiento, la terapia generalmente se pospuso 49,2 días (20 – 140). De nuestra población general, entre los pacientes que cursaron con etapa temprana, el 19,3% experimentó una modificación en la terapia en comparación con el 53.52% de los pacientes en enfermedad avanzada y 27.2% de las pacientes con enfermedad metastásica ( $p < 0,001$ ).

Las modificaciones fueron más comunes en las pacientes con cáncer de mama y la COVID-19 en tratamiento con quimioterapia ( $n= 71.93\%$ ) que en los casos en los que se llevó a cirugía  $n= (14\%)$  ( $p < 0,001$ ). Además, la prevalencia de retraso terapéutico fue mayor en las pacientes con biología molecular luminal A (39.47%), que en las pacientes que expresaban la biología triple positivo (22.8%) siendo muy similar está al triple negativo (21.2%) y menor en las Her2 sobre expresado (15.79%), sin diferencias significativas ( $p= 0.362$ ). Tampoco se observaron diferencias en el cumplimiento por ECOG, número de comorbilidades o presencia de obesidad.

En relación con la progresión (se incluyeron sólo pacientes en tratamiento activo en este análisis) observamos una diferencia estadísticamente significativa entre los casos 19 (17.12%) y las mujeres que no presentaron la COVID-19, 13 (3.01%)  $p=0.000$ .

Tabla 4. Desenlaces clínicos				
Variable	Total N = 604	Casos N=151	Controles N =453	Valor de P
Viva	529 (87.6)	114 (75.5)	415 (91.6)	
Muerte	66 (10.9)	36 (23.8)	30 (6.6)	0.000
Pérdida de seguimiento	9 (1.5)	1 (0.7)	8 (1.8)	
Cumplimiento de tratamiento inicial indicado**	N=543 (%)	N=111 (%)	N=432 (%)	0.547
• No	114 (20.44)	21 (18.92)	93 (21.53)	
• Si	429 (79.56)	90(81.08)	339 (78.47)	
Progresión **	32 (5.89)	19(17.12)	13 (3.01)	0.000
** Sólo pacientes en tratamiento activo y no en vigilancia				

Se realizó un análisis relacionado con el cambio de tratamiento. Dentro de las causas de cambio de tratamiento, definimos cambios debidos al sistema como aquellos que se relacionan con la falta de tiempo en la disponibilidad de tiempo quirúrgico o espacio para citas y aplicación de medicamentos.

En la Tabla 5 se presenta un análisis de las causas de cambio de tratamiento en los 2 primeros años de pandemia, en el que incluimos pacientes con tratamiento activo de forma exclusiva y observamos que, de las mujeres llevadas a cirugía, en 11 (44%) el cambio se debió a falta de tiempo quirúrgico, 11 (44%) como consecuencia de la COVID-19 y en 3 mujeres (13.1%) se suspendió el tratamiento a petición de las pacientes.

En cuanto a las modificaciones de las terapias basadas en quimioterapia, en 54 (37.5%) mujeres el cambio fue secundario al desabasto de medicamentos, que es el doble de las modificaciones causadas por la presencia de la COVID-19, que corresponde a 27 (18.8%) mujeres. En relación con los retrasos en la aplicación de quimioterapia, estos significaron el cambio en 17 (11.8%) pacientes. Dieciocho mujeres (19.4%) presentaron toxicidad y debido a la falta de tiempos de aplicación, 28 (19.4%) mujeres presentaron progresión de la enfermedad

En los tratamientos con más cambios por el sistema o la disponibilidad de tiempo para realizar el tratamiento está la radioterapia, 28.62 %, donde además se implementó el cambio de esquemas a hipo fraccionamiento en 14 (31.2%) de las pacientes y solo en 2 (4.4%) de las mujeres el cambio fue por COVID-19.

Tabla 5 Causas de modificación tratamiento en los dos primeros años de la pandemia.	
Tipo de tratamiento recibido	Cambio de tratamiento
Pacientes en tratamiento activo (n=543)	N (%)
Cirugía (n =451)	
Causa de modificación	25 (5.5)
• Disponibilidad de tiempo para la realización del tratamiento (sistema)	11 (44)
• COVID-19	11 (44)
• Paciente	3 (12)
Quimioterapia (n= 462)	148 (32.3)

Causa de modificación		
•	Desabasto	54 (37.5)
•	Retraso	17 (11.8)
•	Toxicidad	18 (19.4)
•	Progresión de la enfermedad	28(19.4)
•	COVID-19	27(18.8)
Radioterapia (n=340)		45 (10.1)
Causa de modificación		
•	Falta de tiempos (sistema)	28 (62.2)
•	Hipo fraccionamiento	14 (31.2)
•	COVID-19	2 (4.4)
•	Paciente	1 (2.2)
Hormonoterapia (n=339)		80 (23.6)
Causa de modificación		
•	Intolerancia	19 (23.8)
•	Enfermedad	38 (42.5)
•	Sistema	23 (28.8)
•	COVID-19	0

El tratamiento hormonal se cambió en 23 (28.8%) casos debido a causas del sistema, dentro de estos el desabasto fue la causa principal, en 19 (23.8%) mujeres el cambio fue debido a intolerancia por parte de las pacientes y debido a la agresividad de la enfermedad o a los factores de mal pronóstico que presentaban para recurrencia temprana, se modificó el tipo de hormonoterapia en 38 (42.5%) mujeres. En este rubro (tratamiento hormonal) no hubo modificaciones por la COVID-19.

Tabla 6. Analisis bivariado del no cumplimiento del tratamiento oncológico

Variable	Total N=604	No cumplió N=115	Cumplió N=489	OR	IC 95	P
Antecedente de la COVID-19						
No tener COVID-19	151	21	130		Referencia	
Tener COVID-19	453	94	359	.616	0.309 1.031	0.056
Etapa clínica						
Temprana	208	22	186		Referencia	
Localmente avanzada	282	62	219	2.39	1.41 4.04	0.001
Metastásica	115	31	84	3.1	1.70 5.70	0.00
Biología molecular						

Luminales	295	46	249	Referencia			
Her 2 sobre expresado	73	18	55	1.54	0.930	2.79	0.088
Triple negativo	114	26	88	1.77	0.950	3.28	0.070
Triple positivo	122	25	97	1.39	0.012	2.39	0.227
<b>ECOG</b>							
0	427	79	348	Referencia			
1	152	30	122	1.08	0.67	1.72	0.738
2	25	6	19	1.39	0.53	3.59	0.496
<b>Estado hormonal de la paciente</b>							
Premenopausia	259	57	202	Referencia			
Posmenopausia	345	58	287	.716	.476	1.076	0.108

En la Tabla 6 del análisis bivariado con respecto a el no cumplimiento de tratamiento oncológico, las únicas variables que mostraron significancia fueron las etapas clínicas localmente avanzada y metastásica y la presencia de enfermedad por la COVID-19 no alcanzo significancia, pero tiene una tendencia a serlo

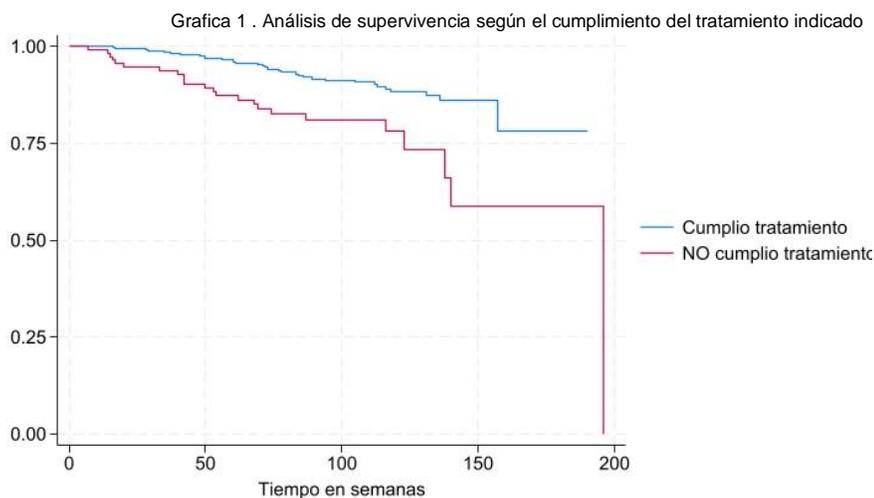
Tabla 7 Modelo multivariado, no cumplimiento total de tratamiento				
Variable	OR	IC 95		P
<b>Antecedente de COVID-19</b>				
Tener COVID	.740	.429	1.28	0.280
<b>Edad</b>	.992	.975	1.009	0.388
<b>Etapas clínicas</b>				
Temprana	<b>Referencia</b>			
Localmente avanzada	<b>2.22</b>	1.32	3.87	<b>0.004</b>
Metastásica	<b>2.90</b>	1.61	5.63	<b>0.001</b>
<b>Biología molecular</b>				
Luminales	<b>Referencia</b>			
Tripletos negativos	1.36	.775	2.40	0.282
Her 2 sobre expresado	1.45	.767	2.76	0.251
Triple positivo	1.30	.735	2.27	0.372
<b>ECOG</b>				
0	<b>Referencia</b>			
1	1.14	.70	1.87	0.59

2	1.27	.50	3.50	0.65
<b>Tratamiento activo</b>	<b>11.64</b>	1.56	86.77	<b>0.017</b>

En el análisis multivariado, que observamos en la Tabla 7, se decidió incluir variables clínicas dada su importancia en la evolución de la enfermedad como la edad, ECOG y la biología molecular. En dicho análisis podemos ver que aquellas pacientes que se presentaron con etapas clínicas localmente avanzadas tuvieron 2.2 veces más probabilidad de no cumplir su tratamiento comparadas con las mujeres que cursaron con etapas tempranas, así mismo, las pacientes con etapas metastásicas tuvieron 2.9 veces más probabilidades de no cumplir su tratamiento que el resto de las etapas.

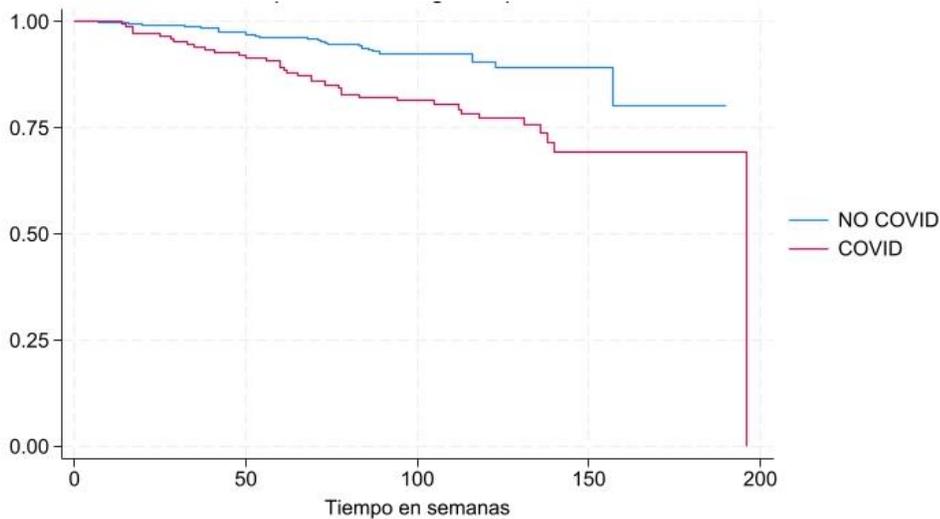
En cuanto al estado de tratamiento, el análisis multivariado, se observó que los pacientes en tratamiento activo tuvieron 11.6 veces más posibilidades de no cumplir con su tratamiento comparadas con las que estaban en vigilancia u hormonoterapia.

Realizamos un análisis exploratorio de supervivencia post la COVID-19 (definido como el intervalo entre la fecha de diagnóstico de la COVID-19 y la fecha de muerte o último seguimiento de los pacientes) muestra una mediana de supervivencia desde el ingreso de las pacientes al estudio, hasta su última visita de 91.12 semanas. En la Gráfica 1 se observa la supervivencia global según el cumplimiento de su tratamiento.



El segundo análisis de supervivencia realizado agrupa a las pacientes en casos (cáncer de mama y COVID-19) y controles (mujeres con cáncer de mama sin enfermedad por la COVID-19), donde observamos una media en semanas, de 45.26 para las mujeres que no cursaron con la COVID-19 vs 20.78 semanas para los casos, con una  $p = 0.000$ . Con una mediana de supervivencia de las pacientes que cursaron con la COVID-19 fue de 86.2 semanas comparado con 105.8 semanas para las pacientes que no cursaron con la COVID-19, una diferencia de casi 20 semanas. En la Grafica 2 se observa la supervivencia global según la presencia o ausencia de COVID-19. Siendo las pacientes con la COVID-19 y que no cumplieron su tratamiento las que tienen una menor supervivencia.

Grafica 2 Análisis de supervivencia según la presencia o no de enfermedad por la COVID 19



## DISCUSIÓN

La COVID-19 puso a prueba el sistema de salud y sus procesos en el mundo y en México, ya que modificó la atención primaria y secundaria de muchas enfermedades para la población en general. Dentro de la población más afectada se encuentran las mujeres con cáncer de mama, que se enfrentaron a un retraso no solo en la detección, sino también en el inicio de sus tratamientos y la continuidad de su seguimiento durante esta contingencia.

En México, en la región centro del país, el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) fue el único centro

híbrido, que atendió pacientes con cáncer y enfermedad por la COVID-19. Debido a que la respuesta mundial estuvo dirigida a mitigar la mortalidad de la COVID-19 y los pacientes con enfermedades crónicas son más susceptibles a adquirir la enfermedad, aumentó significativamente el número de pacientes ingresados al INCan, con las consecuencias secundarias en la atención.

La pandemia de la COVID-19 ha tenido un impacto significativo en varios aspectos de la atención médica, incluida la adherencia al tratamiento oncológico en pacientes con cáncer de mama. El impacto puede ser multifacético y varía en función de la gravedad de la COVID-19, las circunstancias individuales del paciente y la infraestructura con la que cuentan los sistemas de salud donde se atienden las pacientes.

En nuestra población con cáncer, al igual que como se ha reportado en otros países, existe un predominio de etapas avanzadas, con sobre expresión de receptores hormonales y no es de sorprender que la prevalencia de pacientes obesas es alta (34,8%), ya que México ocupa el segundo lugar de obesidad en adultos a nivel mundial (75% de prevalencia en las mexicanas, según la encuesta nacional de salud y nutrición, ENSANUT 2021 (Reveles et al., n.d.), además de la asociación descrita entre el exceso de peso corporal con un mayor riesgo de al menos trece tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama. La obesidad, está cada vez más relacionada con los resultados adversos y la muerte por COVID-19, (Dalamaga et al., 2023). Aun cuando nuestra población tuvo un IMC promedio en el rango del sobrepeso, no encontramos una diferencia significativa entre el sobrepeso y obesidad con desenlaces adversos en esta cohorte, posiblemente por el tamaño de la muestra y lo homogeneidad de la población estudiada.

El retraso en el tratamiento primario inicial (>90 días frente a  $\leq$ 30 días después del diagnóstico) se asoció con una peor supervivencia global en pacientes con cáncer de mama. Además, el tratamiento adyuvante diferido (>90 días vs 31-60 días postoperatorio) también se asoció con una peor supervivencia en estos pacientes, similar a lo informado (Elghazawy et al., 2020). La evaluación del retraso en el inicio o reinicio de tratamiento durante la pandemia, sin importar la modalidad de este, mostró una mediana de 49 días (20 – 140 días), cifra que se encuentra debajo de los parámetros reportados en estudios previos y que

marca un aumento del riesgo para la progresión de la enfermedad, como la India que reportó retrasos promedios de 89 días. (Myers et al., n.d.) En otro estudio reportado por Villareal en México durante el primer año de la pandemia se describe un retraso de hasta 80 días en el reinicio de tratamientos secundario a una combinación de factores que incluyen la enfermedad por COVID-19 y sus complicaciones y las limitaciones de los sistemas de salud, lo cual se explica por ser el momento inicial de la contingencia donde de primera instancia se cerró la atención a todas las patologías no COVID-19 y el retraso en el transporte de medicamentos con los cortes de la movilidad o cuarentenas. (Cynthia Villarreal-Garza, 2021).

El único estudio publicado en México previo a la pandemia de COVID -19, relacionado con los tiempos de atención de las pacientes con cáncer de mama reveló una mediana de 6.6 meses entre la detección y el inicio del tratamiento (Unger-Saldaña, 2022) por lo que no contábamos con información comparativa desde el momento de ingreso de las pacientes al Instituto y su inicio de tratamiento, ni teníamos información para saber el tiempo de retraso que se presentó al momento de la pandemia. (Unger-Saldaña et al., 2023)

De nuestra población, 19.4% de las pacientes no cumplieron con el tratamiento indicado, esto es, 10% más de lo proyectado en la hipótesis. Esta falta de cumplimiento impactó la supervivencia de las pacientes a pesar de un seguimiento de apenas 2 años, al presentarse 66 defunciones (10.9%) de las cuales 36 fueron secundarias a la presencia de COVID-19, ( $p=0.000$ ). Además, hubo pacientes que nunca pudieron iniciar el tratamiento oncológico, debido a su estado funcional después de la infección por SARS-CoV-2. Según la Sociedad Americana Contra el Cáncer (ACS), la tasa de supervivencia promedio de 10 años para mujeres diagnosticadas con cáncer de mama es del 84 por ciento y estas cifras son resultado de la detección en etapas tempranas, la estandarización de tratamientos y el cumplimiento de los mismo. Así sabemos que para etapas metastásicas la supervivencia a 5 años a pesar del tratamiento puede ser tan baja como 30% (*Tasas de Supervivencia Del Cáncer de Seno | American Cancer Society*, n.d.), por lo que las implicaciones del incumplimiento pueden ser graves,

como una reducción en la supervivencia, menor periodo libre de enfermedad, alto riesgo de recurrencia temprana, disminución de la calidad de vida e impacto psicológico de las pacientes.

Es importante resaltar que en este estudio la presencia de COVID-19 fue un factor para el no cumplimiento del tratamiento oncológico a pesar de no ser significativo, encontrando una tendencia a los dos años de seguimiento o al término del tratamiento inicial ( $p=0.052$ ). En estudios internacionales se demostró la misma tendencia sobre todo en tumores hematológicos. En un estudio posterior deberemos analizar el impacto de la COVID-19 en la supervivencia a 5 años.

Las secuelas posteriores a la COVID-19 (Long COVID) afectan hasta el 15% de los pacientes con cáncer y afectan negativamente la supervivencia y los resultados oncológicos (Pinato et al., 2021). Sólo las interrupciones permanentes del tratamiento, no las modificaciones, condujeron a resultados de supervivencia inferiores. Este es un hallazgo que respalda los esfuerzos destinados a continuar manejando activamente una población de pacientes que se considera altamente vulnerable al SARS-CoV-2.(Adeloye et al., 2021)

En nuestra cohorte se incluyeron pacientes con cáncer de mama en vigilancia, por lo que pudimos darnos cuenta de la drástica interrupción del seguimiento rutinario en este grupo durante la COVID-19. Es de llamar la atención que pacientes que se encontraban en tratamiento de mantenimiento por enfermedad metastásica a más de 5 años del diagnóstico inicial de cáncer de mama, perecieron por complicaciones de la COVID-19 y no por cáncer, cifras semejantes a otros estudios publicados (Brown et al., 2021). Nuestros resultados también son consistentes con otros estudios en relación con pacientes en etapa IV, con enfermedad metastásica o enfermedad recurrente, quienes tienen un mayor riesgo de COVID-19 grave y desenlaces adversos. (Sorenson et al., 2020). En conjunto, estos datos muestran que las pacientes con cáncer activo son particularmente vulnerables a desenlaces adversos por la COVID-19 por el compromiso inmunológico ante el cual se encuentran y otros factores como la edad y/o determinantes sociales de salud, no abordados en este estudio, además de una reducción en la probabilidad de cumplir con los tratamientos establecidos. (Sawyers et al., 2021) Es por eso por lo

que una detección oportuna de otras enfermedades que comprometen el estado inmunológico, como lo fue la COVID-19, se debe de establecer como parte de los protocolos de seguridad de las pacientes en tratamiento, así como reforzar la necesidad de vacunación, el autocuidado con medidas de protección personal como el uso de cubrebocas y otras medidas como la buena ventilación e higiene en general que dieron buenos resultados durante la pandemia. Por suerte actualmente contamos con medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) como el remdesivir y el nirmatrelvir reforzado con ritonavir (Paxlovid) para el tratamiento de la COVID-19, que han demostrado que pueden cambiar el desenlace de los pacientes en el futuro. (COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. 2023)

Otro punto relevante de los hallazgos en este estudio es que una de las razones principales del retraso en el tratamiento no solo fue atribuible a la COVID-19, sino a la falta de medicamentos. Si bien la falta de movilidad mundial disminuyó la distribución de medicamentos y las demandas de otros insumos médicos como guantes y mascarillas aumentaron, esto se vio agravado en nuestro país por un desabasto importante de medicamentos oncológicos, derivado en parte, de las políticas de salud en este sexenio implementadas para contrarrestar los procesos de corrupción. (Das, 2021) En esta cohorte, 20.4 % de las pacientes no recibieron un tratamiento óptimo (por falta de medicamentos o falta de tiempos de atención). Al revisar esta información, resulta paradójico que hubo más mujeres afectadas por el desabasto de medicamentos (fenómeno que se observó a nivel mundial por falta de transporte y producción de los mismos) que por la propia enfermedad. Estos retrasos y los cambios de esquemas por falta de medicamentos es posible que tenga un impacto elevado en la supervivencia a 5 años, y muy posiblemente, en la calidad de vida de estas mujeres.

Es importante entender que, al inicio de la pandemia, y debido al desconocimiento de los alcances que la COVID-19 podía presentar, se adaptaron nuevas secuencias de tratamiento que en el 2020 no se encontraban dentro de los estándares, por lo que en este estudio hubo 60 pacientes en etapas

tempranas que iniciaron tratamiento con terapia neoadyuvante, y de estas, 19 usaron terapia hormonal neoadyuvante, similar a lo informado en otros estudios (Wilke et al., 2021).

Las guías de práctica clínica que se crearon durante la pandemia priorizaron la atención de las pacientes con biología molecular de mal pronóstico y etapas avanzadas, al contar con tratamientos específicos y recibir terapia sistémica (Hawrot et al., 2021). Similar a lo informado en la literatura, las pacientes con cáncer en etapas localmente avanzadas tuvieron 2.2 veces más probabilidad de no cumplir su tratamiento comparada con las mujeres que cursaron con etapas tempranas. Esto explicado por que al encontrarse en tratamiento activo tuvieron un mayor riesgo de contagio, la falta de medicamentos, incluido el desabasto fueron los principales factores para que estas pacientes presentaran un retraso en su atención. En las pacientes con enfermedad metastásica ocurrió algo similar. Se priorizó la cirugía ambulatoria y de corta estancia lo que permitió a las pacientes con etapas tempranas recibir tratamiento, así como el uso de nuevos esquemas como la hormonoterapia, que estas pacientes cumplieran su tratamiento.

La idea de disminuir el riesgo de contagio por la exposición al virus en los centros hospitalarios o disminuir el riesgo de inmunosupresión por quimioterapia obligó en el mundo entero a efectuar estos cambios en las guías y la atención de los pacientes; el temor de dejarlos desprotegidos por falta de espacios o turnos quirúrgicos hizo que se buscaran alternativas de manejo en algunos contextos, tales como la hormonoterapia neoadyuvante para las pacientes con alta expresión de receptores hormonales. (Brenes Sánchez et al., 2021) En estudios previos se había demostrado el beneficio de la hormonoterapia desde el siglo XIX (Ozmen & Ozmen, 2023) (De Azambuja et al., 2020) pero durante la contingencia surgió como un tratamiento neoadyuvante prometedor que llegó a formar parte de las guías de práctica clínica como la de la NCCN (Dwyer & Mary, 2023) y ESMO para 2023 (Curigliano et al., 2020). Así mismo la Sociedad de Oncología Quirúrgica y la Sociedad Americana de Cirujanos de Mama recomiendan específicamente la cirugía electiva para pacientes con cáncer de mama receptores de estrógenos positivos y la terapia endocrina neoadyuvante como una alternativa segura a la "prioridad quirúrgica" tradicional (Hu et al., 2022). Al respecto, un estudio encontró un aumento en la terapia

endocrina neoadyuvante, y otro estudio encontró que las mujeres tratadas durante COVID-19 tenían más probabilidades de recibir terapia endocrina neoadyuvante, ya que sabemos que el efecto terapéutico de este tratamiento puede reducir la tasa de recurrencia a 10 años y la mortalidad correspondiente (Nabieva&Fasching,2021). Otros estudios demostraron que no hubo diferencias en la supervivencia dentro de los primeros tres años, lo que indica que el aplazamiento a corto plazo de la cirugía con terapia hormonal no debería afectar negativamente la supervivencia específica del cáncer de mama (Hawrot et al., 2021). Ahora, queda pendiente la evaluación a largo plazo de esta nueva estrategia, como una nueva opción en el inicio de tratamiento, con menos efectos secundarios y con beneficios potenciales, como permitir acortar los tiempos de espera quirúrgicos al poder priorizar pacientes y programar enfermas con receptores hormonales negativos.

Contrariamente a lo observado en los casos tempranos, las pacientes que debutaron en etapas avanzadas con biología molecular de alto riesgo para progresión (23.9% de la nuestra cohorte) fueron sometidas a cirugía con el objeto de disminuir el riesgo de recurrencia o inmunosupresión por la quimioterapia. La cirugía en mujeres con etapas avanzadas se puede realizar por adelantado o después de la terapia neoadyuvante, y deben considerarse como prioritarias. (Cavalcante et al., 2022). Varios estudios encontraron que durante la pandemia el tiempo de tratamiento, incluida la cirugía, fue más largo, similar a nuestro estudio, donde encontramos que el 47.8% de las pacientes en las que se modificó el tratamiento quirúrgico fue secundario a la falta de tiempos quirúrgicos, y en 39.1% secundario a la infección por SARS-CoV-2.

En el estudio de Gasparri sobre el análisis del intervalo de tiempo estimado entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento oncológico, vemos que, comparado con el tiempo previo a la pandemia, hubo un aumento en dicho intervalo en alrededor del 20%. Las indicaciones de tratamiento sistémico primario se modificaron en el 56% de las pacientes, con un aumento de la cirugía inicial del 39,8% al 50,7% ( $p < 0,002$ ) y de 33,7% a 42,2% ( $p < 0,016$ ) en T1cN0 triple negativo y receptores hormonales negativo/HER2 positivos, respectivamente. (Gasparri et al., 2020)

Tagliamento et al. en su estudio reportan que las pacientes vacunadas murieron menos por la COVID-

19 (odds ratio [OR], 0,19; IC del 95%, 0,09 a 0,40), hospitalización (OR, 0,28; IC 95%, 0,11 a 0,69), tuvieron menos complicaciones asociadas (OR, 0,16; IC 95%, 0,06 a 0,45) y una menor necesidad de tratamiento específico para la COVID-19 (OR, 0,24; IC del 95%, 0,09 a 0,63), así como en los requerimientos de oxígeno. (OR, 0,24; IC del 95%, 0,09 a 0,67) en comparación con los controles no vacunados. (Tagliamento et al., 2023).

En esta cohorte desconocemos la información completa acerca del porcentaje de vacunación de las pacientes, ya que, en muchas de ellas, y en particular en las que no tuvieron COVID-19 no se registró el dato en el expediente, y resulta complejo evaluar el impacto de esta maniobra en los desenlaces relacionados a la infección por SARS-CoV-2. En estudios futuros habrá que analizar esto de forma más precisa.

En México se han logrado avances importantes en la atención de cáncer de mama, y aún queda mucho por hacer. Sin embargo, corremos el riesgo de perder lo que se ha logrado si no podemos revertir algunos de los efectos analizados en este estudio. El uso de la telemedicina en todos los niveles de atención es algo que se debe implementar para lograr la descentralización de los servicios de atención, si no de tratamiento, si para permitir el seguimiento de las pacientes. Otras aplicaciones de las telecomunicaciones médicas, como la patología, la radiología y las unidades de toma de decisiones de forma virtual, deben utilizarse para mejorar la calidad de la atención clínica del cáncer y permitir el acceso a más población sin retraso en los tiempos de atención.

### **Limitaciones del estudio y otras consideraciones**

Las limitaciones de este estudio incluyen el tamaño de la muestra, su naturaleza retrospectiva y que se trata solo de una institución oncológica en el centro del país, pero consideramos que lo descrito es un reflejo de lo que se vivió en los primeros años de la pandemia en un entorno muy poco favorable con desabasto de medicamentos y problemas de espacio, tiempo, insumos, personal y vigilancia de las pacientes con cáncer de mama. Por otro lado, por el corto tiempo de seguimiento (dos años), aún no es posible conocer el impacto en la supervivencia a mediano y largo plazo.

Siendo el cáncer de mama una enfermedad prioritaria de salud debido a su alta incidencia, alta mortalidad y alto costo de atención, debemos asegurar su vigilancia, tratamiento y costeo a pesar de enfermedades emergentes. Debemos aprender a tener desde ahora un plan de salud nacional con rutas claras y fáciles de poner en marcha frente a catástrofes nacionales o mundiales. Nuestra prioridad como médicos debe ser aprender, mejorar, adelantarnos a los sucesos y evitar poner en riesgo de nuevo a una población altamente susceptible.

Lo experimentado en estos tres años de pandemia, nos enseña la importancia de enseñar a los pacientes con cáncer a ser muy cautelosos con su enfermedad y los hospitales deben tener mejores planes de manejo para mitigar los efectos adversos de brotes y epidemias por enfermedades emergentes como la COVID-19, y en particular, aquellas que afectan a las poblaciones vulnerables. No es improbable, en un futuro no lejano que podamos tener un nuevo incremento de infecciones por variantes de SARS-CoV-2 u otras epidemias como influenza. (Pathania et al., 2020)

A corto plazo hemos visto el impacto de la COVID-19 en las pacientes oncológicas, sin embargo, habrá que evaluar los resultados futuros para conocer el costo final de esta enfermedad en términos del costo de la salud, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de las pacientes con cáncer de mama en los años futuros (Blay et al., 2021). Es probable que observemos un pico en la detección de nuevos casos y desafortunadamente muchos de ellos en etapas avanzadas, por lo que ampliar los lugares de tratamiento con sistemas que permitan la descentralización, si bien no de todos los tratamientos, si del seguimiento de las pacientes post tratadas, creando una red de clínicas de primer y segundo nivel donde se encuentre personal capacitado para la evaluación de las mismas.

Así mismo se debe realizar un seguimiento estrecho de las pacientes que tuvieron COVID-19 para evaluar a largo plazo las repercusiones que puedan comprometer la respuesta a los tratamientos oncológicos y a la calidad de vida de las pacientes, porque, si bien, ya conocemos algunas repercusiones del COVID-19 prolongado, el tiempo de vigilancia en el mundo aun es corto (Adeloye et al., 2021). Este

estudio no cuenta con un registro permanente de las complicaciones de las pacientes, lo que limita el conocimiento de dichos efectos y deja abierta una puerta para futuras investigaciones.

Para el año 2022 la incidencia de cáncer de mama en México fue de 27.64 comparado por lo reportado en el INEGI para 2019 de 18.55 por 100,000 mujeres, lo que muestra un incremento (efecto post pandemia), y con esto, el reto para brindar un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado.

La COVID-19 nos mostró las oportunidades que tenemos para fortalecer el sistema de salud y garantizar los tratamientos oncológicos, las pacientes con cáncer de mama requieren programas ante una contingencia futura en la que puedan tener seguridad de que su atención no será truncada

## **Conclusiones**

En nuestro estudio la prevalencia de COVID-19 en pacientes con cáncer de mama fue de 7.11%, con una mortalidad de 23.8% .

Los factores que se asociaron a un peor pronóstico a corto plazo fueron cáncer de mama en etapa temprana que requería manejo quirúrgico, estar en tratamiento activo del cáncer y cursar con enfermedad por la COVID-19

En cuanto al cumplimiento de tratamiento, 115 mujeres (19.4%) no cumplieron con el tratamiento indicado, 19 (17.12%) pacientes con COVID-19 presentaron progresión de la enfermedad, mayor a la observada en el grupo sin COVID-19 (3.01%) .

La mediana de supervivencia de las pacientes que cursaron con la COVID-19 fue de 86.2 semanas comparado con 105.8 semanas para las pacientes que no cursaron con la COVID-19, una diferencia de casi 20 semanas. Las pacientes con la COVID-19 y que no cumplieron el tratamiento son las que tuvieron peor supervivencia, lo cual se correlaciona con las modificaciones que se presentaron en el cumplimiento del tratamiento oncológico.

La coyuntura de la COVID-19 con el desabasto de medicamentos oncológicos es probable que tenga un impacto significativo a mediano y largo plazo en la supervivencia y calidad de vida de estas mujeres.

## Referencias

- Adeloye, ( D, Mbchb, D., Mbchb, D., Phd, C., Barts, ) ;, Adeloye, D., Elneima, O., Daines, L., Poinasamy, K., Quint, J. K., Walker, S., Brightling, C. E., Siddiqui, S., Hurst, J. R., Chalmers, J. D., Pfeffer, P. E., Novotny, P., Drake, T. M., Heaney, L. G., ... De Soyza, A. (2021). *Position Paper The long-term sequelae of COVID-19: an international consensus on research priorities for patients with pre-existing and new-onset airways disease*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00286-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00286-1)
- Alagoz, O., Lowry, K. P., Kurian, A. W., Mandelblatt, J. S., Ergun, M. A., Huang, H., Lee, S. J., Schechter, C. B., Tosteson, A. N. A., Miglioretti, D. L., Trentham-Dietz, A., Nyante, S. J., Kerlikowske, K., Sprague, B. L., & Stout, N. K. (2021). Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer Mortality in the US: Estimates From Collaborative Simulation Modeling. *Journal of the National Cancer Institute*, *113*(11), 1484–1494. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab097>
- Alaidy, Z., Mohamed, A., & Euhus, D. (2021). Breast cancer progression when definitive surgery is delayed. *Breast Journal*, *27*(4), 307–313. <https://doi.org/10.1111/tbj.14177>
- ASCO Coronavirus Resources | ASCO. (n.d.). Retrieved March 11, 2021, from <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>
- Balmaña, J., Díez, O., Rubio, I. T., & Cardoso, F. (2011). BRCA in breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, *22*(SUPPL. 6), 31–34. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr373>
- Barco, I., Chabrera, C., García-Fernández, A., Fraile, M., Vidal, C., Mitru, C. B., Porta, O., & García-Font, M. (2023). COVID-19 Incidence and Mortality in Patients Operated on for Breast Cancer. Comparison with the General Population. *Clinical Breast Cancer*, *23*(2), 135–142. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.11.002>
- Blidaru, A. (2021). COVID-19 or not, breast cancer treatment must go on. In *Chirurgia (Romania)* (Vol. 116, Issue 2, pp. 131–134). Editura Celsius. <https://doi.org/10.21614/CHIRURGIA.116.2.131>
- Bogoch, I. I., Watts, A., Thomas-Bachli, A., Huber, C., Kraemer, M. U. G., & Khan, K. (2020). Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: Potential for international spread via commercial air travel. *Journal of Travel Medicine*, *27*(2). <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa008>
- Brackstone, M., Baldassarre, F. G., Perera, F. E., Cil, T., Chavez, M., Gregor, M., Dayes, I. S., Engel, J., Horton, J. K., King, T. A., Kornecki, A., George, R., Sandip, ;, Sengupta, K., Spears, P. A., & Eisen, A. F. (2021). Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. In *J Clin Oncol* (Vol. 39). [www.asco.org/breast-cancer-guidelines](http://www.asco.org/breast-cancer-guidelines).
- Censo Población y Vivienda 2020*. (n.d.). Retrieved April 19, 2021, from [https://www.inegi.org.mx/programas/ccpv/2020/default.html#Resultados\\_generales](https://www.inegi.org.mx/programas/ccpv/2020/default.html#Resultados_generales)

Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. (2023). *Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario 2023 : Vol. Decima edición.*

Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV). (n.d.). Retrieved April 9, 2021, from <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. April 9, 2023

Cynthia Villarreal-Garza. (2021). *The challenges of breast cancer care in Mexico during health-care reforms and COVID-19.*

De Azambuja, E., Trapani, D., Loibl, S., Delaloge, S., Senkus, E., Criscitiello, C., Poortman, P., Gnant, M., Di Cosimo, S., Cortes, J., Cardoso, F., Paluch-Shimon, S., & Curigliano, G. (2020). ESMO Management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Breast Cancer. In *ESMO Open* (Vol. 5). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000793>

Dietz, J. R., Moran, M. S., Isakoff, S. J., Kurtzman, S. H., Willey, S. C., Burstein, H. J., Bleicher, R. J., Lyons, J. A., Sarantou, T., Baron, P. L., Stevens, R. E., Boolbol, S. K., Anderson, B. O., Shulman, L. N., Gradishar, W. J., Monticciolo, D. L., Plecha, D. M., Nelson, H., Yao, K. A., & Dietz JillDietz, J. R. (2020). *Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. 181, 487–497.* <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05644-z>

Docherty, A. B., Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H. E., Pius, R., Norman, L., Holden, K. A., Read, J. M., Dondelinger, F., Carson, G., Merson, L., Lee, J., Plotkin, D., Sigfrid, L., Halpin, S., Jackson, C., Gamble, C., Horby, P. W., Nguyen-Van-Tam, J. S., ... Semple, M. G. (2020). Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ, 369.* <https://doi.org/10.1136/BMJ.M1985>

Dwyer, & Mary. (2023). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) NCCN Evidence Blocks TM Breast Cancer.* [www.nccn.org/patents](http://www.nccn.org/patents)

Edge, S. B., & American Joint Committee on Cancer. (n.d.). *AJCC cancer staging manual.*

El financiero. (2023, August). *Desabasto de medicamentos en México: Cronología de cómo se ha vivido la escasez este año.* <https://www.elfinanciero.com.mx/nacional/2023/08/02/desabasto-de-medicamentos-en-mexico-cronologia-de-como-se-ha-vivido-la-escasez-este-ano/>.

El universal. (2021, April). *Desde 2017, el 2021 ha sido el año con más desabasto de medicamentos en México.* <https://www.eluniversal.com.mx/ciencia-y-salud/desde-2017-el-2021-ha-sido-el-ano-con-mas-desabasto-de-medicamentos-en-mexico/>.

Elghazawy, H., Bakkach, J., Zaghoul, M. S., Abusanad, A., Hussein, M. M., Alorabi, M., Eldin, N. B., Helal, T., Zaghoul, T. M., Venkatesulu, B. P., Elghazaly, H., & Al-Sukhun, S. (2020). Implementation of breast cancer continuum of care in low-And middle-income countries during the COVID-19 pandemic. In *Future Oncology* (Vol. 16, Issue 31, pp. 2551–2567). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0574>

- ElGohary, G. M., Hashmi, S., Styczynski, J., Kharfan-Dabaja, M. A., Alblooshi, R. M., de la Cámara, R., Mohmed, S., Alshaibani, A., Cesaro, S., Abd El-Aziz, N., Almaghrabi, R., Gergis, U., Majhail, N. S., EL-Gohary, Y., Chemaly, R. F., Aljurf, M., & El Fakih, R. (2020). The risk and prognosis of COVID-19 infection in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy*.  
<https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2020.07.005>
- Gradishar, W. J., Anderson, B. O., Abraham, J., Aft, R., Agnese, D., Allison, K. H., Blair, S. L., Burstein, H. J., Dang, C., Elias, A. D., Giordano, S. H., Goetz, M. P., Goldstein, L. J., Isakoff, S. J., Krishnamurthy, J., Lyons, J., Marcom, P. K., Matro, J., Mayer, I. A., ... Kumar, R. (2020). Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 18(4), 452–478.  
<https://doi.org/10.6004/JNCCN.2020.0016>
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., ... Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. In *medRxiv*. medRxiv.  
<https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>
- Hanna, T. P., Evans, G. A., & Booth, C. M. (2020). Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. In *Nature Reviews Clinical Oncology* (Vol. 17, Issue 5, pp. 268–270). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0362-6>
- Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., Ruddy, K., Tsang, J., & Cardoso, F. (2019). Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
- INEGI. (2021). *CARACTERÍSTICAS DE LAS DEFUNCIONES REGISTRADAS EN MÉXICO DURANTE 20201 , PRELIMINAR*.
- INEGI. (2023). *COMUNICADO DE PRENSA NÚM. 77/23 ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER (4 DE FEBRERO) DATOS NACIONALES*. <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cancer>
- Jacke, C. O., Albert, U. S., & Kalder, M. (2015). The adherence paradox: guideline deviations contribute to the increased 5-year survival of breast cancer patients. *BMC Cancer*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/S12885-015-1765-0>
- Jani, C. T., Schooley, R. T., McKay, R. R., & Lippman, S. M. (2023). Cancer, more than a “COVID-19 co-morbidity.” In *Frontiers in Oncology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1107384>
- Ji, C., Singh, K., Luther, A. Z., & Agrawal, A. (2020). Is Elective Cancer Surgery Safe During the COVID-19 Pandemic? *World Journal of Surgery*, 44(10), 3207–3211. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05720-x>
- Khaki AR, S. D. L. M. et al. (2021). *Registry Study Describes COVID-19 Mortality and Hospitalization in Patients with Breast Cancer*. <https://doi.org/10.1002/onco.13664>
- La Razón de México. (2021). *Desabasto de medicamentos en México inició desde 2019, revela informe*. <https://www.razon.com.mx/mexico/desabasto-medicamentos-mexico-inicio-2019-revela-informe-432830>.

- Liang, W., Guan, W., Chen, R., Wang, W., Li, J., Xu, K., Li, C., Ai, Q., Lu, W., Liang, H., Li, S., & He, J. (2020). Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. In *The Lancet Oncology* (Vol. 21, Issue 3, pp. 335–337). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
- Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S. (2021). More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
- Lurie, R. H., Anderson, B. O., Abraham, J., Aft, R., Agnese, D., Allison, K. H., Blair, S. L., Burstein, H. J., Dang, C., Elias, A. D., Giordano, S. H., Goetz, M. P., Goldstein, L. J., Isakoff, S. J., Krishnamurthy, J., Lyons, J., Kelly Marcom, P., Matro, J., Mayer, I. A., ... Burns, J. (2020). *NCCN Guidelines Version 5.2020 Breast Cancer*.
- Mansfield, S. A., Abdel-Rasoul, M., Terando, A. M., & Agnese, D. M. (2017). Timing of Breast Cancer Surgery—How Much Does It Matter? *Breast Journal*, *23*(4), 444–451. <https://doi.org/10.1111/tbj.12758>
- Myers, C., Bennett, K., & Cahir, C. (n.d.). *Breast cancer care amidst a pandemic: a scoping review to understand the impact of coronavirus disease 2019 on health services and health outcomes*.
- Nagar, H., & Formenti, S. C. (2020). Cancer and COVID-19 — potentially deleterious effects of delaying radiotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* *2020* *17*:6, *17*(6), 332–334. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0375-1>
- Nosotrxs AC. (2023). radiografia-del-desabasto-de-medicamentos-en-mexico-2022. @Nosotr@s Por La Democracia.
- OMS. (2021). *Manejo clínico de la COVID-19 Orientaciones evolutivas 25 de enero de 2021*. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338871/WHO-2019-nCoV-clinical-web\\_annex-2021.1-eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338871/WHO-2019-nCoV-clinical-web_annex-2021.1-eng.pdf)
- Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 18, pp. 1775–1776). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
- Pinato, D. J., Taberner, J., Bower, M., Scotti, L., Patel, M., Colomba, E., Dolly, S., Loizidou, A., Chester, J., Mukherjee, U., Zambelli, A., Dalla Pria, A., Aguilar-Company, J., Ottaviani, D., Chowdhury, A., Merry, E., Salazar, R., Bertuzzi, A., Brunet, J., ... Iglesias, M. (2021). Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. *The Lancet Oncology*, *22*(12), 1669–1680. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00573-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00573-8)
- Ricci-Cabello, I., Vázquez-Mejía, A., Canelo-Aybar, C., Niño De Guzman, E., Pérez-Bracchiglione, J., Rabassa, M., Rigau, D., Solà, I., Song, Y., Neamtii, L., Parmelli, E., Saz-Parkinson, Z., & Alonso-Coello, P. (2020). Adherence to breast cancer guidelines is associated with better survival outcomes: A systematic review and meta-analysis of observational studies in EU countries. *BMC Health Services Research*, *20*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S12913-020-05753-X/FIGURES/3>
- Ruiz-Garcia, E., Peña-Nieves, A., Alegria-Baños, J., Cornejo-Juarez, P., Meneses-García, A., Rivera Rivera, S., José Sánchez, J., Gerson-Cwilich, R., Shveid Gerson, D., Medina Franco, H., Alejandra Buerba, G., Acosta Espinoza, A., Valencia Mijares, N., Fernández-Figueroa, E. A., Vázquez, R. A., Vilar-Compte, D., Rivera Rivera

Juan José Sánchez, S., De la Rosa, D., & Pablo Feregrino Arreola -Hospital, J. H. (n.d.). *Prognostic factors in cancer patients infected with SARS-CoV-2: a Latin American country results Original Research*. 12, 1–15. <https://doi.org/10.1177/20406223211047755>

Saini, K. S., Tagliamento, M., Lambertini, M., McNally, R., Romano, M., Leone, M., Curigliano, G., & de Azambuja, E. (2020). Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies. *European Journal of Cancer*, 139, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.08.011>

Sorenson, C., Japinga, M., Crook, H., & McClellan, M. (2020). *Building A Better Health Care System Post-Covid-19: Steps for Reducing Low-Value and Wasteful Care*. <https://doi.org/10.1056/CAT.20.0368>

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>

*Tasas de supervivencia del cáncer de seno | American Cancer Society*. (n.d.). Retrieved October 28, 2023, from <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/tasas-de-supervivencia-del-cancer-de-seno.html>

Thomson, D. J., Palma, D., Guckenberger, M., Balcermpas, P., Beitler, J. J., Blanchard, P., Brizel, D., Budach, W., Caudell, J., Corry, J., Corvo, R., Evans, M., Garden, A. S., Giralt, J., Gregoire, V., Harari, P. M., Harrington, K., Hitchcock, Y. J., Johansen, J., ... Yom, S. S. (2020). Practice Recommendations for Risk-Adapted Head and Neck Cancer Radiation Therapy During the COVID-19 Pandemic: An ASTRO-ESTRO Consensus Statement. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 107(4), 618–627. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.04.016>

Tsang-Wright, F., Tasoulis, M.-K., Roche, N., & Macneill, F. (n.d.). *Breast cancer surgery after the COVID-19 pandemic* ". <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0619>

Unger-Saldaña, K. (n.d.). *Supplemental Appendix for: Barriers and explanatory mechanisms of delays in the patient and diagnosis intervals of care for breast cancer in Mexico*. <https://academic.oup.com/oncolo/article/23/4/440/6439560>

Unger-Saldaña, K., Arroyo-Valerio, A., Turrubiates, G. S., Gómez-Navarro, J. A., Bargalló-Rocha, E., Quintero-Beuló, G., Isla-Ortiz, D., Jiménez-Ríos, M. Á., García, H. A. M., Salgado, I. R. L., & Mohar, A. (2023). Time intervals to care and health service use experiences of uninsured cancer patients treated under public financing in Mexico City. *Cancer Epidemiology*, 84. <https://doi.org/10.1016/J.CANEP.2023.102366>

Universidad Johns Hopkins. (n.d.). *MORTALITY ANALYSES*.

Wang, H., & Zhang, L. (2020). Risk of COVID-19 for patients with cancer. In *The Lancet Oncology* (Vol. 21, Issue 4, p. e181). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30149-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30149-2)

Wang, W., Guo, B., Cui, C., Sun, T., & Liu, S. (2021). Management of early-stage breast cancer patients during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: The experience in China from a surgical standpoint. *Journal of Cancer*, 12(8), 2190–2198. <https://doi.org/10.7150/jca.50501>

*WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data*. (n.d.). Retrieved April 9, 2021, from <https://covid19.who.int/>

Wise-Draper, T. M., Desai, A., Elkrief, A., Rini, B. I., Flora, D. B., Bowles, D. W., Shah, D., Rivera, D., Johnson, D. B., Lopes, G., Grivas, P., Thompson, M. A., Peters, S., Kuderer, N. M., Nock, N. L., Grover, P., Li, X., Gulati, S., Choueiri, T. K., & Warner, J. (2020). LBA71 Systemic cancer treatment-related outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection: A CCC19 registry analysis. *Annals of Oncology*, *31*, S1201–S1202. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2312>

Zhang, J., Peng, P., Li, X., Zha, Y. F., Zhang, G. N., Zhang, Y., & Xiang, Y. (2020). Management strategies for patients with gynecological malignancies during the outbreak of COVID19. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, *55*(4), E011. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20200302-00168>

## Anexos

### Anexo 1

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de Medición
PACIENTE				
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde la fecha de nacimiento hasta la actualidad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta su diagnóstico con cáncer de mama	Cuantitativa continua	Años
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo	Unidad de medida para expresar la masa de un objeto	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Altura de una persona desde los pies a la cabeza	Estatura o altura de una persona	Cuantitativa continua	Centímetros
Índice de Masa Corporal (IMC)	Obtenido de la división del peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros	Obtenido de la división del peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros	Cuantitativa continua	Índice
Tabaquismo	consumo de tabaco.	Consumo de tabaco en la actualidad	Cualitativa nominal	0 no 1 Si
Alcoholismo	Consumo de bebidas alcohólicas	Consumo de 3 o más unidades de alcohol al día (1 unidad = un vaso de cerveza estándar (285 ml), una medida de licor (30 ml), una copa de vino (120 ml))	Cualitativa nominal	0 no 1 Si

Comorbilidades	Enfermedades clínicas presentadas por el paciente en el momento de diagnóstico de cáncer	Enfermedades que el paciente refiere al diagnóstico de cáncer	Cualitativa nominal	1 hipertensión Arterial Sistémica 2 diabetes Mellitus 3 enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica 4 enfermedades Reumatológicas 5 enfermedad Renal Crónica 6 enfermedades de tiroides 7 cardiopatía 8 trombosis venosa profunda
Terapia anticoagulante_ previa	Medicamentos que previenen la formación de coágulos sanguíneo	Uso de anticoagulantes previo al diagnóstico de la COVID-19	Cualitativa nominal	0 no 1 Si
ECOG	Escala que valora la evolución de las capacidades del paciente oncológico en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía.	Escala de estado funcional	Cualitativa ordinal	0 actividad sin restricción 1 actividad restringida 2 incapacidad para cualquier actividad laboral, < 50% del tiempo encamada 3 capacidad restringida para los cuidados y el aseo personal, > 50% del tiempo encamada 4 incapacidad total
Estado hormonal de la paciente	Estado biológico de la etapa reproductiva de la paciente, relacionado con su producción hormonal	Estado biológico de la etapa reproductiva de la paciente, relacionado con su producción hormonal	Cualitativa nominal	0 premenopausia 1 postmenopausia
<b>ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO</b>				
Fecha_de diagnóstico del_ cáncer	Fecha de diagnóstico del cáncer	Fecha de diagnóstico del cáncer	Cuantitativa ordinal	Fecha (dd/mm/aaaa)
Etapa clínica	Constructo determinado al momento de integrar todos los rubros del TNM	Extensión de su cáncer	Cualitativa ordinal	0 temprana (in situ - IIa) 1 localmente avanzada (IIb -IIIc) 2 metastásica (IV)
Subtipos moleculares	Clasificación mediante IHQ empleando marcadores rutinarios con receptores de estrógeno, receptores de progesterona, HER-2 y Ki67	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Luminal A RE +, RP &gt;20%, Ki 67</li> <li>• Luminal B (HER-2 negativo) RE +, HER-2 -, RP 20% GH* 3</li> <li>(HER-2 positivo) RE +, HER-2 +, RP y Ki 67 cualquier valor</li> <li>• HER-2 sobre expresado HER-2 +, RE - y RP -</li> </ul>	Cualitativa nominal	0 luminal A 1 luminal B 2 luminal B Her 2 positivo 3 Her2 sobre expresado 4 triple negativo

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Triple negativo RE -, RP - y HER-2 -</li> </ul>		
Fecha_inicio_Tx oncológico	Fecha de inicio de tratamiento oncológico	Fecha de inicio de tratamiento oncológico	Cuantitativa ordinal	Fecha (dd/mm/aaaa)
Tipo de tratamiento actual	Tratamiento bajo el cual se encuentra el paciente al momento del diagnóstico de la COVID-19	Tratamiento bajo el cual se encuentra el paciente al momento del diagnóstico de la COVID-19	Cualitativa nominal	0 neoadyuvante 1 adyuvante 2 paliativo 3 vigilancia
Tipo de tratamiento Neoadyuvante	Tratamiento inicial que reciben los pacientes al inicio de tratamiento	Tratamiento inicial que reciben los pacientes al inicio de tratamiento	Cualitativa nominal	0 NA 1 cirugía 2 quimioterapia 3 radioterapia 4 hormonoterapia 5 Blanco molecular 6 paliativo
Tipo de tratamiento Adyuvante	Tratamiento consecutivo que reciben los pacientes posteriores a su tratamiento inicial	Tratamiento consecutivo que reciben los pacientes posteriores a su tratamiento inicial	Cualitativa nominal	0 NA 1 cirugía 2 quimioterapia 3 radioterapia 4 hormonoterapia 5 Blanco molecular 6 paliativo
Enfermedad oncológica pulmonar	Presencia de lesiones neoplásicas pulmonares al momento del diagnóstico de cáncer	Presencia de lesiones neoplásicas pulmonares al momento del diagnóstico de cáncer	Cualitativa nominal Dicotómica	0 no 1 Si
Fecha finalización _ tratamiento	Fecha registrada de último tratamiento	Fecha registrada de último tratamiento	Cuantitativa ordinal	Fecha (dd/mm/aaaa)
Fecha_ cirugía	Fecha registrada de cirugía	Fecha registrada de cirugía	Cuantitativa ordinal	Fecha (dd/mm/aaaa)
Fecha_ finalización_ quimioterapia	Fecha registrada de última aplicación de quimioterapia	Fecha registrada de última aplicación de quimioterapia	Cuantitativa ordinal	Fecha (dd/mm/aaaa)
Fecha_ finalización_ radioterapia	Fecha registrada de última aplicación de radioterapia	Fecha registrada de última aplicación de radioterapia	Cuantitativa ordinal	Fecha (dd/mm/aaaa)
Fecha_ finalización_ hormonoterapia	Fecha registrada de última aplicación de hormonoterapia	Fecha registrada de última aplicación de hormonoterapia	Cuantitativa ordinal	Fecha (dd/mm/aaaa)
Fecha_ última_ visita	Fecha registrada de última visita	Fecha registrada de última visita	Cuantitativa ordinal	Fecha (dd/mm/aaaa)
Ultimo estado	Estado actual del paciente observado en la última nota de evolución	Estado actual del paciente observado en la última nota de evolución	Cualitativa nominal	0: Viva 1: Muerta 2: Perdida

Fecha diagnóstico de la COVID-19	Fecha de diagnóstico de la COVID-19	Fecha de diagnóstico de la COVID-19	Cuantitativa ordinal	Fecha dd/mm/aaaa
PCR	Método de laboratorio que sirve para hacer muchas copias de un trozo determinado de ADN a partir de una muestra que tiene cantidades diminutas de este y diagnosticar una enfermedad.	Método de laboratorio que sirve para hacer muchas copias de un trozo determinado de ADN a partir de una muestra que tiene cantidades diminutas de este y diagnosticar una enfermedad.	Cualitativa nominal Dicotómica	0 no 1 Si
Días_ estancia_ intrahospitalaria	Días de permanencia en hospitalización	Días de permanencia en hospitalización	Cuantitativa ordinal	Número entero 1, 2, 3, ..., n
Ingreso_ UTI	Necesidad de ingreso a unidad de terapia intensiva	Necesidad de ingreso a unidad de terapia intensiva	Cualitativa nominal Dicotómica	0 no 1 Si
Días_ estancia_ intrahospitalaria_UTI	Número de días de permanencia en unidad de terapia intensiva	Número de días de permanencia en unidad de terapia intensiva	Cuantitativa ordinal	Número entero 1, 2, 3, ..., n
Uso de oxígeno	Requirió suplementación de oxígeno	Requirió suplementación de oxígeno	Cualitativa nominal Dicotómica	0 no 1 Si
Intubación	Requirió apoyo de ventilación mecánica	Requirió apoyo de ventilación mecánica	Cualitativa nominal Dicotómica	0 no 1 Si
Neumonía	Enfermedad pulmonar causada por SARS-CoV2	Imagen radiológica con datos característicos de neumonía con PCR +	Cualitativa nominal Dicotómica	0 no 1 Si
Uso de dexametasona	¿?	¿?	Cualitativa nominal Dicotómica	0 no 1 Si
<b>DESENLACES</b>				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de Medición
Cumplimiento de tratamiento	Adherencia a las indicaciones de las guías clínicas por etapa clínica y fenotipo	Guías de la NCCN breast cancer versión 5.2020 – Julio 15,2020	Cualitativa nominal	0 no 1 Si
Gravedad de la COVID-19	Infeción asintomática o presintomática: Personas que dan positivo para SARS-cov-2 mediante una prueba virológica (es decir, una prueba de amplificación de ácido nucleico [NAAT] o una prueba de antígenos) pero que no tienen síntomas.	Enfermedad asintomática Enfermedad leve: Enfermedad grave: Hospitalización, Requirió apoyo de oxígeno Enfermedad crítica: UCI	Cualitativa nominal	0 infección asintomática 1 enfermedad leve 2 enfermedad grave 3 enfermedad crítica

	<p>Enfermedad leve: Personas que tienen cualquiera de los diversos signos y síntomas de COVID-19 (por ejemplo, fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del gusto y el olfato) pero que no tienen dificultad para respirar, disnea o imágenes anormales en el pecho.</p> <p>Enfermedad grave: Personas que tienen spo2 &lt;94% en el aire ambiente a nivel del mar, una relación entre la presión arterial parcial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado (pao2/fio2) &lt;300 mm Hg, frecuencia respiratoria &gt;30 respiraciones/min, o infiltrados pulmonares &gt;50%.</p> <p>Enfermedad crítica: Personas que tienen insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción orgánica múltiple. (45)</p>			
<p>Respuesta al tratamiento</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta completa (RC): desaparición completa de todas las lesiones diana.</li> <li>• Respuesta parcial (RP): disminución de al menos el 30 % de la suma del diámetro de las lesiones diana.</li> <li>• Progresión (PE): aumento de al menos el 20 % y/o de 5 mm de valores absolutos del diámetro de las lesiones diana con respecto a la menor suma obtenida durante el seguimiento. También se considera progresión si hay aparición de lesiones nuevas.</li> <li>• Enfermedad estable (EE): no cumple ninguno de los criterios anteriores.</li> </ul>	<p>Respuesta completa Progresión</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>0 respuesta completa 1 progresión</p>

