



Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE



Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre : González Gómez Itzel Mireya	
Matrícula : 2163062826	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : Valle de Mezquital 27, Col. Valle de Aragón 1ra sección, Nezahualcoyotl, Edo. México	
Teléfono : 551210640	Celular : 5554706751
Correo Electrónico : itmireglz@gmail.com	CURP : GOGI980909MDFNMT001

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Impacto económico de la neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama: protocolo de investigación							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Fundación de cáncer de mama (FUCAM, A.C)							
Dependencia : Secretaría de Salud							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : Coyoacán	Localidad : Coapa						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	10	2	2020		10	2	2021

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 3.- Público	Tipo: 1.- Externo
Orientación: 8.- Salud, Alimentación Y Nutrición	

FIRMAS

Dr. Juan Manuel Martínez Núñez, 35134

Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico

Itzel Mireya González Gómez

Alumno
Nombre, firma

Dra. Brenda Carbajal Baldaña

Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico

Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza
Dra. María Angélica Gutiérrez Nava



Fundación de
Cáncer de Mama

Folio: CIFV/03/16022021

Ciudad de México a 16 de febrero de 2021

Asunto: Liberación de Servicio Social

A QUIEN CORRESPONDA PRESENTE:

Por medio de este conducto me permito informarle a usted el termino de servicio social del alumno(a) Itzel Mireya González Gómez con número de matrícula 2163062826 de la Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica ha concluido su servicio social en la Fundación de Cáncer de Mama A.C. entre el periodo comprendido del 10 de febrero del 2020 al 16 de febrero de 2021 con un total de 480 horas cumplidas.

Sin otro particular, agradezco la atención prestada a la presente, reciba un cordial saludo.

M. en FC./ Oncóloga Brenda Carbajal Saldaña.
Responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia FUCAM



Av. Bordo No. 100 Col. Viejo Ejido de Santa Úrsula Coapa,
C.P. 04980, Coyoacán, CDMX. Tel: 5678 - 0600
www.fucam.org.mx



Ciudad de México., a 23 de Febrero de 2021.

Casa abierta al tiempo

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana
PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el (la) alumno (a): Itzel Mireya González Gómez con matrícula: 2163062826, concluyó el proyecto de Servicio Social: "*Impacto económico de la neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama: protocolo de investigación*". Qué se realizó en la Fundación de Cáncer de mama (FUCAM, A.C) ubicado en Av El Bordo 100, Coapa, Ejido Viejo de Sta Úrsula Coapa, Coyoacán, 04980 Ciudad de México, CDMX, del 10 de Febrero 2020 al 10 de Febrero de 2021 bajo mi asesoría cubriendo un total de 480 horas.

ATENTAMENTE



Asesor interno

Dr. Juan Manuel Martínez Núñez
35134



**Fundación de
Cáncer de Mama**

Ciudad de México., a 23 de Febrero de 2021.

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana
PRESENTE

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el (la) alumno (a): Itzel Mireya González Gómez con matrícula: 2163062826, concluyó el proyecto de Servicio Social: *“Impacto económico de la neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama: protocolo de investigación”*. Qué se realizó en la Fundación de Cáncer de mama (FUCAM, A.C) ubicado en Av El Bordo 100, Coapa, Ejido Viejo de Sta Úrsula Coapa, Coyoacán, 04980 Ciudad de México, CDMX, del 10 de Febrero 2020 al 10 de Febrero de 2021 bajo mi asesoría cubriendo un total de 480 horas.

ATENTAMENTE


Asesor externo

Dra. Brenda Carbajal Saldaña
Céd. Profesional 5140387
Céd. Especialidad 8025548



No. de páginas: 41

Lugar de realización: Fundación de cáncer de mama (FUCAM, A.C)

Prácticas realizadas en:

Proyecto genérico: Aspectos sociosanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del Q.F.B.

Contiene:

Fotografías Ilustraciones

Gráficas Mapas

Tablas Diagramas

Trípticos

Vo.Bo. Asesor:

  Escribe el texto aquí

Fecha liberación texto completo: 20210210

NOTA: La versión digital de este reporte, solo podrá ser consultada en cualquier Unidad académica de la Universidad, incluyendo a Rectoría General



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

“Impacto económico de la neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama: protocolo de investigación”

González Gómez, Itzel Mireya

2163062826

Asesores

Interno: Martínez Núñez, Juan Manuel

Externo: Carbajal Saldaña, Brenda

10 de Febrero de 2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

Asesores:

Dr. Juan Manuel Martínez Núñez (Asesor Interno)

Dra. Brenda Carbajal Saldaña (Asesor externo)

Alumno:

Itzel Mireya González Gómez

2163062826

Trabajo de investigación para liberación de servicio social:

“Impacto económico de la neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama: protocolo de investigación”.

Firmas

Asesor interno
Dr. Juan Manuel Martínez Núñez

Asesor externo
Dra. Brenda Carbajal Saldaña

Índice

1. Resumen	7
2. Definición del problema	7
3. Justificación	9
4. Objetivos.....	9
4.1 Objetivo General	9
4.2 Objetivos Específicos	9
5. Antecedentes.....	10
5.1 Cáncer	10
5.2 Cáncer de mama.....	11
5.2.1 Epidemiología y factores de riesgo	11
5.2.2 Genética	13
5.2.3 Manifestaciones clínicas	13
5.2.4 Estadificación del cáncer	18
5.3 Tratamiento para cáncer de mama.....	20
5.3.1 Terapia local	21
5.3.2 Radioterapia	23
5.3.3 Terapia sistémica.....	24
5.3.4 Terapia dirigida	28
5.3.5 Hormonoterapia	28
5.4 Efectos adversos de las quimioterapias	29
5.4.1 Neutropenia inducida por quimioterapia (NIQ)	31
6. Metodología.....	38
6.1 Etapa 1. Establecimiento del tipo de población y tipo de estudio.....	38
6.2 Etapa 2. Identificación de los recursos sanitarios utilizados.....	38
6.3 Etapa 3. Medición de los recursos sanitarios utilizados y revisión de expedientes médicos.....	38
6.4 Etapa 4. Valuación de los recursos sanitarios consumidos	38
6.5 Etapa 5. Análisis estadístico.....	39
7. Referencias	40

1. Resumen

En México, el cáncer de mama se encuentra dentro de los 5 tipos de cáncer que causan un mayor número de fallecimientos, por lo que el tratamiento de esta patología ha tomado cada vez mayor relevancia. Uno de los tratamientos sistémicos más utilizados es la quimioterapia, la cual tiene como finalidad actuar sobre el ADN de las células en división para destruirlas, sin embargo no solo destruye las células cancerosas, sino también aquellas que se encuentran en la médula ósea, afectando los mecanismos de protección del huésped, haciéndolo más vulnerable a contraer cualquier enfermedad. La neutropenia es un efecto adverso muy común de los fármacos citotóxicos y es causada por una menor producción o una mayor destrucción de neutrófilos, teniendo una incidencia muy alta de neutropenia inducida por quimioterapia (NIQ) en pacientes oncológicos, sin embargo, por si misma no constituye una indicación para hospitalizar al paciente, al menos de que sean pacientes con neutropenia febril (NF), pues se considera tienen alguna enfermedad primaria grave que exija tratamiento intrahospitalario, por lo que se debe considerar tratamiento antimicrobiano y factores estimulantes de colonias de los granulocitos, entre otros esquemas. La NF supone un alto costo en cuanto a su atención, ya que frecuentemente implican hospitalizaciones prolongadas secundarias a complicaciones asociadas, lo que hace necesaria la cuantificación del impacto económico de la neutropenia entre los pacientes con cáncer en México. Este protocolo de investigación pretende determinar la carga económica de la neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama atendidos en FUCAM, donde primero se determina la incidencia mensual de casos de NIQ, posteriormente se miden los recursos sanitarios utilizados en el tratamiento y por último se cuantifican los recursos monetarios asociados a la neutropenia.

2. Definición del problema

La neutropenia es un efecto secundario común de la quimioterapia, que a menudo requiere hospitalización para el tratamiento de casos graves. La quimioterapia

citotóxica suprime el sistema hematopoyético, afecta los mecanismos de protección del huésped y limita las dosis de quimioterapia que pueden tolerarse y está asociada con el riesgo de infecciones potencialmente mortales, así como con la reducción de la dosis de quimioterapia y retrasos que pueden comprometer los resultados del tratamiento (McBride y col. 2020).

La neutropenia representa un serio problema de salud pública dada la alta incidencia que presenta. Un estudio realizado en Estados Unidos de América (EUA) reportó una incidencia nacional estimada de hospitalizaciones por neutropenia de 60,000 casos por año, produciendo una tasa de 7.83 casos por cada 1000 pacientes con cáncer, y se asoció una tasa de mortalidad hospitalaria de aproximadamente 7% (McBride y col. 2020). Más recientemente, en 2012, se reportó que 91,560 pacientes adultos fueron hospitalizados por neutropenia relacionada con el cáncer. Se estima que en México se tiene una tasa de incidencia similar (Caggiano y col. 2005).

Dependiendo el grado de gravedad de la neutropenia se abordan diferentes estrategias de tratamiento y de intervenciones, llegando a la hospitalización en aquellos casos de neutropenia grado 4. Este efecto secundario está asociado con costos adicionales (Caggiano y col. 2005). Se ha reportado que el costo promedio de la hospitalización por neutropenia fue de USD\$13,372 en EUA, encontrando diferencias en costos dependiendo el tipo de tumor, por ejemplo, el costo promedio de la hospitalización por neutropenia para tumores malignos hematológicos fue de \$ 20,400, más del doble del costo que para tumores sólidos (Cámara y col., 2008).

En México se desconocen estos costos, pero se presume que pueden llegar a tener un impacto significativo en el presupuesto asignado a las instituciones públicas.

Dado lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación ¿cuáles son los costos asociados a la neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama atendidos en la Fundación de Cáncer de Mama?

3. Justificación

A pesar de su importancia como la toxicidad primaria limitante de la dosis de la quimioterapia, aún se desconoce mucho sobre la neutropenia y sus consecuencias e impacto. Encuestas recientes indican que la neutropenia sigue siendo un problema frecuente asociado con una morbilidad, mortalidad y costos sustanciales. Muchas investigaciones han tratado de identificar los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a complicaciones neutropénicas, incluida la neutropenia febril, en un esfuerzo por predecir mejor qué pacientes están en riesgo y utilizar estrategias preventivas, como factores estimulantes de colonias profilácticos, de manera más rentable. Las complicaciones neutropénicas asociadas con la quimioterapia mielosupresora son una causa importante de morbilidad y mortalidad, posiblemente resultados de tratamiento comprometidos y costos de atención médica excesivos. La investigación para cuantificar los costos de las complicaciones neutropénicas puede permitir en el futuro a los tomadores de decisiones establecer directrices para generar un acercamiento a los pacientes con mayor riesgo con estrategias preventivas apropiadas, maximizando así los beneficios y minimizando los costos.

4. Objetivos

4.1 Objetivo General

Determinar la carga económica de la neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama atendidos en la Fundación de Cáncer de mama (FUCAM, A.C.).

4.2 Objetivos Específicos

1. Determinar la incidencia mensual de casos de neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.
2. Medir los recursos sanitarios utilizados en el tratamiento de la neutropenia.
3. Cuantificar los recursos monetarios asociados a la neutropenia.

5. Antecedentes

5.1 Cáncer

La Organización Mundial de la Salud (WHO, 2020) define el cáncer como “un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células, que puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. Además, el tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo”.

Como se mencionó, el cáncer comienza a partir de la transformación de células normales en células tumorales, lo cual sucede en varias etapas que suelen consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Estas alteraciones son el resultado de la interacción entre los factores genéticos del paciente y agentes externos (GLOBOCAN, 2012).

En primer lugar, se debe aclarar que las neoplasias malignas surgen a través de una serie de alteraciones somáticas en el DNA (por sus siglas en inglés) que culminan en la proliferación celular irrestricta. Muchas de las alteraciones mencionadas comprenden cambios sutiles secuenciales en el DNA (es decir, mutaciones), los cuales pueden aparecer como consecuencia de errores aleatorios en la replicación, exposición a carcinógenos (agentes externos) o por defectos en los procesos de reparación del DNA (Bunz y Vogelstein, 2018). Dentro de los agentes externos que influyen en las mutaciones genéticas, se encuentran principalmente 3 categorías, las cuales incluyen los carcinógenos físicos, como las radiaciones ultravioletas (UV) e ionizantes; los carcinógenos químicos, como el amianto, los componentes del humo de tabaco, las aflatoxinas (contaminantes de los alimentos) y el arsénico (contaminante del agua potable); y los carcinógenos biológicos, como determinados virus, bacterias y parásitos (GBD, 2015).

La proliferación y la diferenciación normales de células son controladas por factores de crecimiento que se unen a receptores en la superficie de la célula. Las señales generadas por dichos receptores son transmitidas al interior de las células gracias a cascadas de señales en que participan cinasas, proteínas G y otras de tipo regulador. Al final, tales señales modifican la actividad de factores de

transcripción en el núcleo, que regulan la expresión de genes irremplazables en la proliferación y diferenciación celulares y en la muerte de las células (Bunz y Vogelstein, 2018), por esta razón se sabe que el envejecimiento es otro factor fundamental en la aparición del cáncer ya que la incidencia de esta enfermedad aumenta muchísimo con la edad, debido a que se van acumulando factores de riesgo de determinados tipos de cáncer. La acumulación general de factores de riesgo se combina con la pérdida de eficacia de los mecanismos de reparación celular que suele ocurrir con la edad (WHO, 2018), pues se han identificado productos de oncogenes (gen que ha mutado y contribuye al desarrollo de un cáncer), que actúan en fases cruciales en tales vías y la activación inapropiada de estas puede culminar en la carcinogénesis (Bunz y Vogelstein, 2018).

5.2 Cáncer de mama

5.2.1 Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de mama se encuentra dentro de las primeras 3 neoplasias más comunes a nivel mundial (Harbeck y Gnant, 2016). Se calcula que en el año 2017 se produjeron, en promedio, 247 000 casos de cáncer mamario invasivo, 61 000 de la variante *in situ*; 41 000 personas fallecerán por esta causa y se calcula que cerca de 2 000 varones serán diagnosticados con este tipo de cáncer. Los cánceres epiteliales son la variante más común de dicha neoplasia en mujeres (salvo el cáncer de la piel); incluyen cerca de 33% de todos los cánceres en mujeres (Hayes y Lippman, 2018).

En América del Sur, África y Asia, la incidencia de cáncer de mama está aumentando, muy probablemente debido a cambios en el estilo de vida y programas de detección recientemente iniciados. Además la mortalidad debido a este cáncer en estas regiones de igual manera sigue aumentando, en parte debido a la falta de acceso a diagnósticos y terapias vanguardistas (Harbeck y Gnant, 2016).

Por otro lado, de acuerdo con INEGI (2020), en México durante 2017, 24 de cada 100 egresos hospitalarios por cáncer en la población de 20 años o más fueron por cáncer de mama, lo que lo ubica como la principal causa de egreso hospitalario

por tumores malignos. Por sexo, uno de cada 100 hombres y 37 de cada 100 mujeres que egresan por cáncer se deben a un tumor maligno de mama. Con base en el número anual de nuevos casos de cáncer de mama, de 2010 a 2019 se observó un incremento en la incidencia de esta enfermedad, siendo en el 2019 donde se ubicó la tasa más alta (cerca de 19 casos nuevos por cada 100 mil personas de 20 años o más). También para 2019, se presentó la tasa de incidencia más alta para las mujeres (35.24 casos por cada 100 mil mujeres de 20 años o más), mientras en los varones, la tasa más alta se presentó en el año 2011, sin superar un caso por cada 100 mil hombres de 20 años y más, durante el periodo analizado (INEGI, 2020).

A nivel nacional, la tasa de mortalidad por cáncer de mama es de 17.19 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años o más (INEGI, 2020).

Al ser una enfermedad dependiente de hormonas existe una menor posibilidad de que mujeres cuyos ovarios no son funcionales, o que presentaron una menopausia temprana o nunca recibieron la combinación de estrógenos/progesterona como forma de reemplazo, desarrollen cáncer de mama en comparación con mujeres cuyos antecedentes menstruales fueron normales (Hayes y Lippman, 2018). El gráfico bilogarítmico de incidencia en comparación con la edad en que se manifiesta el cáncer, indica dos componentes: un incremento lineal directo con la edad, pero disminución en la pendiente que comienza para la fecha de la menopausia. El riesgo aumenta en mujeres cuya menarquía fue temprana, con un primer embarazo de término tardío y en quienes tuvieron menopausia tardía. Estos tres factores explican 70-80% de la variación en la frecuencia de cáncer mamario en diferentes países (Harbeck y Gnant, 2016).

Factores externos como la dieta se han vinculado al cáncer de mama entre ellos el consumo calórico y grasas totales, así como el consumo moderado de alcohol, tabaco, la administración de ácido acetilsalicílico de manera crónica, el consumo de anticonceptivos hormonales y la exposición a radiación (Hayes y Lippman, 2018).

5.2.2 Genética

Como se ha mencionado anteriormente, el crecimiento incontrolable de las células es debido a ciertas mutaciones en los genes denominados oncogenes. Dicho esto, se conoce que, aproximadamente el 8.10% del cáncer de mama es familiar. En primer lugar se encuentran las mutaciones BRCA-1 que se asignan al cromosoma 17q21 y parece estar involucrado en la reparación del DNA acoplado a la transcripción, representan aproximadamente 5%. Estas mutaciones incluyen además un mayor riesgo de cáncer de ovario en mujeres y cáncer de próstata en hombres (Jameson y col. 2020). En segundo lugar se encuentran las mutaciones BRCA-2 en el cromosoma 11, las cuales representan 2-3% de cáncer de mama (Hayes y Lippman, 2018). En tercer lugar se conocen las mutaciones de la línea germinal en p53 (síndrome de Li-Fraumeni) son muy raras, pero el cáncer de mama, los sarcomas y otras neoplasias malignas ocurren en estas familias (Bunz y Vogelstein, 2018).

Por último, las mutaciones de la línea germinal en PALB2, hCHK2 y PTEN pueden explicar algunos tipos de cáncer de mama familiar. Los cánceres de mama esporádicos muestran muchas alteraciones genéticas, que incluyen sobreexpresión de HER2/neu en 25% de los casos, mutaciones de p53 en 40% y pérdida de heterocigosidad en otros loci (Jameson y col. 2020).

El análisis genético ha definido distintos subconjuntos de cánceres de mama, por lo que se han desarrollado pruebas para la expresión de paneles de genes que pueden predecir el comportamiento clínico y utilizarse para determinar el tipo y la duración del tratamiento (Bunz y Vogelstein, 2018).

5.2.3 Manifestaciones clínicas

Como se sabe, en las mujeres, el tejido mamario se empieza a desarrollar como parte del proceso de la pubertad, el cual consiste en su mayoría en tejido graso; después de la pubertad, la mama desarrolla glándulas, las cuales tienen como función la secreción de leche; finalmente, en mujeres maduras la mama está constituida por tejido graso, tejido conectivo (estroma) y miles de glándulas

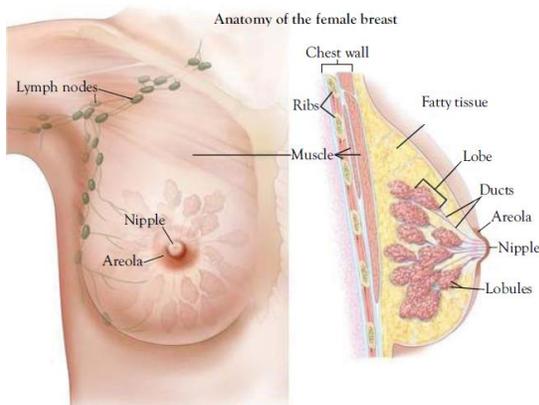


Figura 1. Anatomía de la mama femenina

pequeñas (lóbulos), las cuales están encargadas de producir la leche, para posteriormente ser transportada por pequeños tubos (ductos) hasta el pezón (Ramani y col, 2017). Por lo tanto, la mama tiene una red de conductos y lóbulos interconectados que, en última instancia, convergen en el pezón (Figura 1) (Medina y col, 2018).

Dicho lo anterior, Ramani y col. (2017) clasifican el cáncer de mama en dos tipos: el carcinoma ductal, el cual comienza en el conducto lácteo, y es el más común de cáncer de mama; y el carcinoma lobulillar, que comienza en los lobulillos y es mucho menos común. Por otro lado, clasifican las células de cáncer de mama en 3 categorías, las cuales incluyen: no invasivo, si las células anormales que comienzan a crecer en el revestimiento del conducto o los lóbulos no se han diseminado a los tejidos mamarios circundantes; invasivo, si las células cancerosas que comienzan a crecer en los conductos o lóbulos de la mama se diseminan más allá e invaden los tejidos grasos y probablemente a los ganglios linfáticos cercanos en la axila pero no a órganos distantes; y metastásico (diseminación a otras partes del cuerpo, principalmente pulmones, huesos y cerebro) si los ganglios linfáticos mamarios se vuelven malignos (Ramani y col, 2017), ya que el sistema linfático transporta la linfa a través de los ganglios, vasos y troncos linfáticos y la devuelve al sistema circulatorio sanguíneo, pudiendo entonces diseminar células malignas a otras partes del cuerpo a través del sistema circulatorio sanguíneo o sistema linfático (Medina y col, 2018).

La presentación clínica del cáncer de mama es variable e incluye desde la enfermedad subclínica, sólo detectable por imagen, hasta la enfermedad avanzada, como el carcinoma inflamatorio (Medina y col, 2018). El cáncer de mama se puede presentar como un tumor palpable, indoloro, y hasta 30% cursa con adenopatías metastásicas palpables (Adnan y col. 2019), además los tumores

localmente avanzados pueden producir cambios en la piel como retracción, piel de naranja y ulceración; en estos casos, es más frecuente la presencia de adenopatías regionales y metástasis (Ramani y col. 2017). Por otro lado, el carcinoma inflamatorio de la mama se caracteriza por una induración difusa de la piel con un borde erisipeloide, que en general se presenta sin una masa palpable bien definida. Otras formas de presentación menos frecuentes son una lesión eczematososa en la piel del pezón, característica de la enfermedad de Paget (Medina y col, 2018), en tanto que la secreción espontánea de líquido serohemático a través del pezón es una presentación poco usual, así como lo es la demostración de adenopatías axilares metastásicas sin un tumor mamario palpable (Adnan y col. 2019). Otros síntomas comunes incluyen hinchazón de todo o parte de un seno, irritación o formación de hoyuelos en la piel, retracción del pezón, enrojecimiento de la piel del pezón o mama, entre otros (Medina y col, 2018).

El diagnóstico suele establecerse mediante el interrogatorio y el examen físico minuciosos, los estudios de imagen y la biopsia de la lesión, que a continuación se describen con mayor detalle (Tabla1) (Ramani y col., 2017).

Tabla 1. Estudios realizados para el diagnóstico de cáncer de mama.

Diagnostico	Descripción
Exploración física	Debe realizarse en dos posiciones, con la paciente sentada y después en posición supina, con una palpación por cuadrantes. Se debe buscar de manera específica la presencia de adenopatías axilares, supraclaviculares e infraclaviculares, así como la exploración de campos pulmonares y la detección de crecimiento hepático. La sensibilidad diagnóstica de la exploración depende en gran medida del tamaño del tumor y de la experiencia del médico.
Mastografía	Es una radiografía de la mama, que muestra los tejidos grasos, fibrosos y glandulares. Las mamografías de detección se administran de forma rutinaria (en los controles médicos anuales)

	para detectar el cáncer de mama en mujeres que no presentan síntomas aparentes. Un informe de mastografía de detección describe detalles sobre la apariencia radiográfica de los senos utilizando el Sistema de datos e informes de imágenes de mama (BIRADS, por sus siglas en inglés).
Ultrasonido	Es un complemento esencial, tanto para diferenciar masas quísticas de sólidas, como para caracterizar lesiones benignas y malignas. Asimismo, este método resulta útil en la identificación de lesiones malignas en mamas densas, en especial en mujeres menores de 40 años. En la toma de biopsias de lesiones no palpables, el ultrasonido ayuda a localizarlas
Imagen por Resonancia Magnética (RM)	Tiene mayor sensibilidad diagnóstica (94-100%), pero baja especificidad (37-97%), con un valor predictivo positivo de 33%. Las indicaciones actuales de este estudio son: a) detección de tumores en mujeres de alto riesgo, sobre todo en las portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2, ya que hasta 13% de éstos se diagnostican con este método, b) identificación de tumores mamarios ocultos por su presentación axilar y c) realización de biopsias dirigidas.
Biopsia	En el caso de lesiones no palpables detectadas por mastografía, la biopsia se dirige por marcaje con aguja o mediante estereotaxia. Si la lesión se observa por ultrasonido, la toma de la muestra de biopsia se realiza dirigida por este método de imagen. La biopsia con aguja de corte (tru-cut) es un procedimiento muy útil, de bajo costo, fácil de realizar y no requiere preparación. En lesiones mayores de 1 cm, la biopsia con aguja de corte alcanza una especificidad diagnóstica de 100%.
Test de receptores hormonales	Las pruebas de receptores hormonales generalmente se recomiendan para aquellas personas diagnosticadas con cáncer de mama invasivo. Las pruebas de receptores de hormonas determinarán si el cáncer de mama es receptivo a las hormonas o no, pues es probable que muchos tumores de cáncer de mama

	<p>contengan una gran cantidad de receptores hormonales para las hormonas estrógeno y progesterona. Por lo tanto, es necesario que los oncólogos bloqueen los receptores de hormonas para que no se adhieran a las hormonas (estrógeno y progesterona) para prevenir el crecimiento del cáncer.</p>
Test Her-2	<p>Generalmente se realiza mediante el método de inmunohistoquímica (IHC) y necesita una muestra de biopsia. Un resultado de 0 o 1+ indica que no hay exceso de proteína HER2 en las células cancerosas y, por lo tanto, son HER2 negativas; El nivel 3+ de HER2 significa que las células dan positivo en la sobreexpresión de la proteína HER2. Los niveles de HER2 en 2+ son casos límite; es recomendable realizar una prueba adicional para decidir la línea de tratamiento correcta.</p>
Test Ki-67	<p>Ki-67 es un antígeno canceroso que se encuentra en células en crecimiento y división. Esta característica hace que Ki-67 sea un buen marcador tumoral para la tasa de proliferación tumoral. La prueba se realiza en una muestra de tejido tumoral para ayudar a predecir el resultado. Para el cáncer de mama, el resultado se considera favorable si Ki-67 <10%. Las estimaciones de Ki-67 > 20% se considerarían tumores de alto grado y necesitarían un tratamiento más intensivo, como la quimioterapia.</p>

Fuentes consultadas: Medina y col., 2018; National Breast Cancer Foundation (219); American Cancer Society (2020); IMSS (2015); Ramani y col., 2017.

Es importante mencionar que el cáncer de mama es un diagnóstico histológico realizado de acuerdo con criterios patológicos estandarizados que, dentro de la histología más común de cáncer de mama se encuentra el carcinoma ductal invasivo (50-75 % de los pacientes), el carcinoma lobulillar invasivo (5-15% de los pacientes), carcinomas ductales/ lobulillaes mixtos, además de otras histologías más raras que componen el resto de pacientes (Adrienne y col. 2019). Además, se han identificado 2 dianas moleculares, principalmente, dentro de la patogénesis del cáncer de mama. Uno es el receptor de estrógenos alfa (ER α), el cual es un receptor de hormonas esteroides y un factor de transcripción, que al activarse por

el estrógeno activa las vías de crecimiento oncogénicas en las células del cáncer de mama, éste se expresa en aproximadamente el 70% de los cánceres de mama invasivos, y además está relacionado con la expresión del receptor de progesterona (PR) (Harbeck y Gnant, 2016).

La segunda molécula diana es el factor de crecimiento epidérmico 2 (ERBB2, también conocido como HER2 o HER2/ neu), un receptor de tirosina quinasa transmembrana en la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico que esta amplificado o sobreexpresado en aproximadamente el 20% de los cánceres de mama y está asociado con mal pronóstico en ausencia de terapia sistémica (Adrienne y col. 2019). Por otro lado, se tiene el cáncer de mama triple negativo, que representa el 15% de todos los tumores de mama y se caracteriza por la falta de expresión de las moléculas mencionadas anteriormente (ER, PR o ERBB2), siendo los tumores triple negativos los que presentan un mayor riesgo de recaída a distancia en los primeros 3-5 años después del diagnóstico, además de que la fisiopatología molecular específica aún se desconoce (Medina y col., 2018)

5.2.4 Estadificación del cáncer

La estadificación del cáncer es el proceso para determinar cuánto cáncer hay en el cuerpo, dónde se encuentra y cuánto se ha diseminado (Ramani y col, 2017), es decir, proporciona información respecto al pronóstico y orienta el tratamiento. Para esto se utilizan los diferentes tipos de exámenes y pruebas mencionadas anteriormente, para averiguar la etapa de un cáncer y una vez obtenido el diagnóstico se procede con la estadificación, existiendo 2 tipos. En primer lugar, se encuentra la estadificación clínica, la cual se trata de una estimación de la extensión del cáncer con base en los resultados de exámenes médicos, importante punto de referencia utilizado para comparación cuando se evalúa la respuesta del cáncer al tratamiento (Medina y col., 2018). En segundo lugar está la estadificación patológica, la cual se determina después de realizar una cirugía y se basa en la información que se obtiene durante ésta. A veces, la etapa patológica es distinta a la etapa clínica (por ejemplo, si la cirugía muestra que el cáncer se ha propagado más de lo que se pensaba). La etapa patológica provee al equipo de profesionales que atiende la salud información más precisa que puede

utilizarse para predecir la respuesta al tratamiento y los resultados (pronósticos) (ACS, 2020).

El sistema de estadificación más común y útil para la mayoría de tipos de cáncer es el propuesto por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y el International Union for Cancer Control (UICC), ya que proveen el sistema de estadificación TNM como un recurso para que los médicos puedan determinar la etapa de diferentes tipos de cáncer según ciertas normas. Este sistema se actualiza cada 6 a 8 años para incluir avances en nuestra comprensión acerca del cáncer (Ramani y col, 2017).

El sistema de estadificación TNM asigna una letra y un número que permiten describir el tumor, los ganglios y en todo caso, la metástasis. Entonces, la letra T se refiere al tumor original (primario), en esta categoría se menciona la información sobre las características del tumor, como su tamaño, profundidad y extensión a tejidos cercanos; la letra N se refiere a los ganglios linfáticos (nódulos) y nos indica si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos; por último, la categoría M se refiere a metástasis, esto quiere decir que el cáncer se ha propagado a partes distantes del cuerpo (ACS, 2020). Dentro de cada clasificación se asignan números romanos (tabla 2) que permiten describir con mayor profundidad las características antes mencionadas, considerando que, cuanto mayor sea el número, más grande es el tumor y/o más ha invadido a los tejidos cercanos (Medina y col. 2018).

Tabla 2. Estadificación de cáncer de mama

Estadio	Indicación
0	Las células anormales siguen contenidas en el tejido donde inicialmente fueron encontradas
I	El tumor tiene un diámetro menor de 2 cm y se pueden encontrar grupos pequeños de células cancerosas en ganglios linfáticos.
II	<ul style="list-style-type: none">• El tumor mide menos de 2 cm de diámetro y se ha

	<p>diseminado a ganglios linfáticos de la axila.</p> <ul style="list-style-type: none"> • El tumor mide entre 2-5 cm de diámetro, pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos de la axila. <p>Nota: El cáncer de mama en estadio II se clasifica además como estadio II A y II B</p>
III	<p>El tumor puede ser de cualquier tamaño, pero:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se ha extendido a la pared torácica y/o la piel de la mama. • Se ha diseminado a al menos 10 ganglios linfáticos de la axila. • Se ha extendido a los ganglios linfáticos cercanos al esternón. • Se ha diseminado a los ganglios linfáticos por debajo o por encima de la clavícula. <p>Nota: El cáncer de mama en estadio III se clasifica además como estadio III A, III B y III C.</p>
IV	<p>El cáncer se ha diseminado a otros órganos del cuerpo con mayor frecuencia a los huesos, pulmones, hígado o cerebro. Estos depósitos tumorales distantes se denominan metástasis.</p>

Fuentes consultadas: American Cancer Society (2020); The TNM13 system suggested by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the Union for International Cancer Control (UICC).

5.3 Tratamiento para cáncer de mama

El cáncer de mama detectado de manera temprana es una enfermedad potencialmente curable. El tratamiento requiere la participación de un grupo multidisciplinario, que debe incluir cirujanos oncólogos, radiooncólogos, oncólogos médicos, cirujanos plásticos y reconstructivos, imagenólogos, psicooncólogos, patólogos y grupos de apoyo (Medina y col. 2018). Además la decisión terapéutica depende en gran medida de la etapa clínica del paciente, como puede encontrarse en una etapa temprana, localmente avanzada o metastásica (Adrienne y col. 2019).

Para el cáncer de mama no metastásico, los principales objetivos de la terapia son erradicar el tumor de la mama y los ganglios linfáticos regionales, así como la prevención de la recurrencia metastásica, por lo que la terapia local para el cáncer de mama no metastásico consiste en la resección quirúrgica y la extracción de muestra o extirpación de los ganglios linfáticos axilares, teniendo en cuenta una radiación posoperatoria (Harbeck y Gnant, 2016). La terapia sistémica puede ser preoperatoria (denominada neoadyuvante), posoperatoria (denominada adyuvante) o ambas (Adrienne y col. 2019).

5.3.1 Terapia local

5.3.1.1 Manejo quirúrgico en enfermedad temprana

En las últimas décadas, el tratamiento local del cáncer de mama involucra una intervención quirúrgica, la cual ha evolucionado considerablemente con la finalidad de minimizar las secuelas cosméticas y funcionales a largo plazo. De la cual se puede tener 2 enfoques estándar, siendo mastectomía total o una escisión más radiación, asumiendo que se pueden lograr márgenes claros (Adrienne y col. 2019).

Los pioneros en la cirugía de conservación de la mama (BCS por sus siglas en inglés), fueron Fischer y col. (2014) y Veroneis y col. (1981), quienes informaron que la supervivencia con tumorectomía y radiación era equivalente a la de la mastectomía en el tratamiento del cáncer de mama temprano. El enfoque de este procedimiento comienza con la localización del tumor por medio de un alambre, realizado por un radiólogo de imágenes de mama el día de la cirugía, la incisión quirúrgica se guía por consideraciones cosméticas y la ubicación del tumor (McDonald y col. 2016). Una ubicación circumareolar es ideal para un tumor de 1-2 cm del margen areolar, pero cuando un tumor está a más de 2 cm de la areola, una incisión directamente sobre el área de interés puede ser ventajosa para poder identificar fácilmente el sitio de la tumorectomía si es necesaria una nueva escisión del margen. Después de realizar la incisión inicial, se anota la longitud de la aguja de localización y se puede realizar la disección directamente a lo largo del recorrido de la aguja (Harbeck y Gnant, 2016). Las contraindicaciones para este

procedimiento quirúrgico incluyen: la presencia de microcalcificaciones sospechosas difusas en las imágenes de la mama; márgenes patológicos positivos después de la lumpectomía; enfermedad que no se puede tratar mediante la escisión de una sola región del tejido mamario con resultado cosmético satisfactorio, excepto en pacientes muy seleccionadas; ciertas enfermedades vasculares del colágeno, como la esclerodermia; y radioterapia previa a la mama afectada (Adrienne y col. 2019).

El manejo quirúrgico de ganglios linfáticos debe considerarse por separado del tratamiento quirúrgico de la mama. La extirpación de estos tiene un propósito de diagnóstico y terapéutico y se debe basar en si la afectación del nódulo linfático axilar es evidente en el momento del diagnóstico y si se administra terapia sistémica neoadyuvante (Adrienne y col. 2019). Uno de los principales avances tecnológicos en la cirugía de mama fue la introducción de la biopsia de ganglio linfático centinela (BSGC por sus siglas en inglés), pues se asocia a un menor riesgo de linfedema (2-3%) en comparación con la disección completa de los ganglios axilares (15-20%), además, el procedimiento tiene una precisión de más del 98% cuando los resultados son negativos y no se necesita más disección (McDonald y col. 2016).

Para la mayoría de las mujeres con cáncer de mama en estadio temprano diagnosticado, la mastectomía es una opción (Figura 2), sin embargo, puede ser necesaria para mujeres que han recibido radiación en el lado afectado o para mujeres con una mama relativamente pequeña en el contexto de un cáncer de mama primario grande, calcificaciones extensas o enfermedad multicéntrica (McDonald y col. 2016). Para las mujeres con cáncer de mama primario grande sin calcificaciones malignas asociadas extensas, la quimioterapia neoadyuvante puede reducir el estadio del cáncer primario y hacer posible la conservación de la mama (Harbeck y Gnant, 2016).

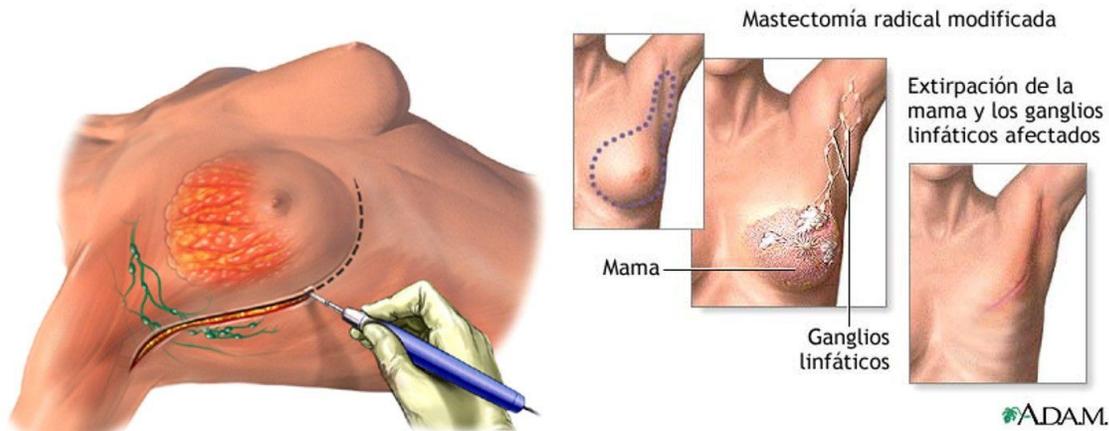


Figura 2. Procedimiento quirúrgico Mastectomía Radical Modificada en pacientes con cáncer de mama.

Por último, el manejo quirúrgico del cáncer de mama localmente avanzado depende de la respuesta del tumor primario a la neoadyuvancia y de las condiciones clínicas iniciales, aplicando los mismos criterios de selección en este grupo de pacientes que en aquellos que reciben tratamiento quirúrgico de forma inicial (Medina y col. 2018). En cuanto a la reconstrucción posmastectomía puede ser inmediata o tardía, de acuerdo con las condiciones, preferencias de la paciente o por razones oncológicas como radioterapia adyuvante o previa a la cirugía que puede interferir en el resultado cosmético o incrementar el índice de complicaciones. Las opciones de reconstrucción son el material protésico o el tejido autólogo pediculado o libre (McDonald y col. 2016). La elección debe basarse en las características de la paciente (edad, peso, forma, volumen) y el tratamiento oncológico (cantidad de piel preservada, radioterapia, etc.) y esta no interfiere con el pronóstico o con el seguimiento efectivo de las pacientes (Medina y col. 2018).

5.3.2 Radioterapia

La radioterapia después de la extirpación total del tumor o de la mama es esencial debido a que pueden quedar algunas células cancerosas en los tejidos más profundos o en los ganglios del tórax justo detrás del esternón o en los ganglios de la parte inferior del cuello (supraclavicular) (Medina y col. 2018). Normalmente, la duración de un esquema de radioterapia es de 20-25 días y la dosis total administrada es de aproximadamente 40-45 Gray (Gy, unidad de radiación), la cual se administra como fracciones diarias de pequeñas dosis de radiación para

reducir las posibilidades de daño tisular y reacciones cutáneas debido a la radiación (Ramani y col. 2017).

El método utilizado por los oncólogos radiólogos es radioterapia conformada en 3D o de intensidad modulada (IMRT) o radioterapia por imágenes (IGRT) (McDonald y col. 2016). Además de la dosis estándar calculada, a veces también se administra una dosis de refuerzo de 10-16 Gy en el lecho tumoral (sitio del tumor extirpado) (Ramani y col. 2017).

Cuando se realiza una BCS, como regla general, todos los pacientes deben recibir radiación curativa en toda la mama, axila y el mismo lado del cuello. Por otro lado, cuando se realiza una mastectomía total con aclaramiento axilar (MRM), es posible que no se administre radiación si el tumor mide <5 cm y los ganglios axilares son negativos para cáncer. En otras circunstancias, especialmente con los ganglios axilares positivos y dependiendo del tamaño del tumor extirpado, la radiación está fuertemente indicada (Ramani y col. 2017).

5.3.3 Terapia sistémica

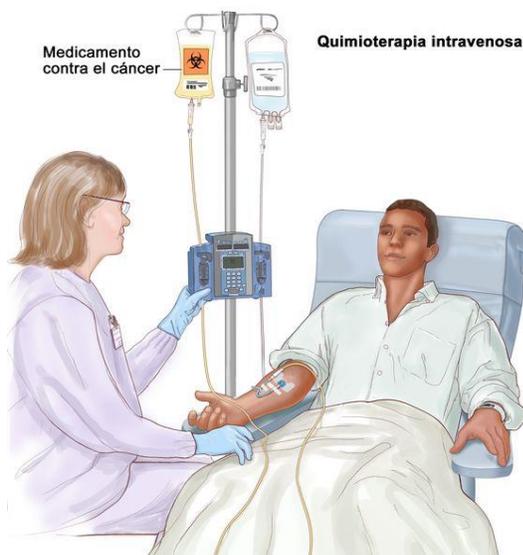


Figura 3. Administración correcta de quimioterapia, vía intravenosa.

El cáncer de mama es una enfermedad sistémica, lo que significa que las células cancerosas se encuentran en la sangre o partes distantes del cuerpo, ya sea en el momento del diagnóstico o más tarde, independientemente de la etapa de la enfermedad (Ramani y col. 2017). La quimioterapia es una terapia sistémica (Figura 3) que se administra a intervalos periódicos, pudiendo ser semanalmente, cada 15 días o una vez cada 3 semanas, con el objetivo de atacar células cancerosas en la sangre o cualquier otra parte (Harbeck y

Gnant, 2016).

La mayoría de los fármacos usados actúan sobre el ADN de las células en división y las destruye, sin embargo no solo ataca las células cancerosas, sino también aquellas que se encuentran en la médula ósea (supresión), el revestimiento de las mucosas y los folículos pilosos (Ramani y col. 2017).

Cabe mencionar que generalmente se planifica un esquema con quimioterapia de acuerdo al tamaño del tumor, la cantidad de ganglios en la axila, el estadio del cáncer después o antes de cirugía, la presencia o ausencia de metástasis y el estado del receptor por lo que se necesita de un oncólogo médico para su adecuada planificación y administración (Medina y col. 2018).

5.3.3.1 Quimioterapia neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante (NCCN, 2017) se administra antes de cualquier cirugía para reducir el tamaño del tumor y destruir cualquier célula cancerosa que pueda estar en la circulación sanguínea o que se haya diseminado a partes distante del cuerpo (también conocida como micrometástasis); se administra una vez cada tres semanas durante 3 ciclos o a veces semanalmente durante 2-3 meses, para posteriormente realizar la cirugía, dependiendo de la reducción del tumor. Por lo general se realiza una mastectomía total, pero en algunos países occidentales también se realiza la conservación de la mama (Hanrahan y col. 2005).

Se han descrito una serie de ventajas al administrar quimioterapia neoadyuvante, dentro de las cuales se incluye la contracción del tumor, lo que indicaría que el tumor es sensible a una combinación específica de fármacos de quimioterapia (Ramani y col. 2017); permite la identificación de pacientes no respondedores, en quienes se deben buscar nuevas opciones terapéuticas; la valoración de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante provee importante información pronóstica (Medina y col. 2018); y además hay pruebas sólidas de que si el tumor se encoge por completo después de la quimioterapia neoadyuvante, estos pacientes tienen una mejor supervivencia a largo plazo (Hanrahan y col. 2005).

Dentro de los esquemas de tratamiento ya establecidos para quimioterapia neoadyuvante incluyen el 5-fluorouracilo + epirrubicina + ciclofosfamida (FEC); doxorubicina+ ciclofosfamida (AC); docetaxel + doxorubicina + ciclofosfamida (TAC); docetaxel + carboplatino + trastuzumab (TCH) y paclitaxel semanal. La elección de estos depende de factores relacionados con el paciente y de las instalaciones locales disponibles (hospital, personal de enfermería capacitado y disponibilidad de medicamentos) (Ramani y col. 2017).

5.3.3.2 Quimioterapia adyuvante

El objetivo de la quimioterapia adyuvante es eliminar la enfermedad micrometastásica, ya que la recurrencia sistémica es la principal causa de muerte en estas pacientes (Medina y col. 2018). Ésta es administrada después de la cirugía primaria, por lo general de 2 a 3 semanas después, una vez la herida quirúrgica cicatriza y los informes patológicos están disponibles. Nuevamente el régimen depende de factores mencionados anteriormente y suele administrarse durante 6-8 ciclos a intervalos de 3 semanas (Harbeck y Gnant, 2016).

De acuerdo con el CENETEC (2009), “la quimioterapia adyuvante posoperatoria ha demostrado disminución de la recurrencia y muerte en una serie de estudios aleatorizados y en los metanálisis”. También destacan que no existe un consenso específico de cómo los fármacos de quimioterapia deben ser combinados, ni las secuencias de las mismas, sin embargo ya existen algunas combinaciones de fármacos bien estudiadas y que son considerados esquemas básicos que han sido revisados en diversos estudios. Dentro de los estándares de quimioterapia actuales en el cáncer de mama temprano incluyen a las antraciclinas y taxanos, administrados como una combinación o en secuencia durante un periodo de 18-24 meses y estos no difieren entre los ajustes de terapia neoadyuvante y adyuvante (Harbeck y Gnant, 2016).

Posteriormente, los resultados obtenidos en estudios realizados por el EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2005) concluyeron que a) la poliquimioterapia disminuye la recurrencia y mortalidad, b) los esquemas basados en antraciclinas son mejores que la combinación de quimioterapias ciclofosfamida,

metotrexato y fluorouracilo (CMF), c) el beneficio de la quimioterapia es independiente de la terapia endocrina adyuvante (tamoxifeno), estado de receptores hormonales, estado ganglionar y edad de la paciente, d) la adición de taxanos a los esquemas basados en antraciclinas mejoran los desenlaces con reducción de la recurrencia en 5% absoluto y 3% en mortalidad.

5.3.3.3 Quimioterapia paliativa

La quimioterapia paliativa se administra en el contexto de una enfermedad metastásica, es decir, una enfermedad en estadio IV. De igual manera, esta podría ser administrada semanalmente o una vez cada 3 semanas según lo planeado por el oncólogo y la selección de medicamentos depende del tipo de terapia recibida previamente por el paciente y por supuesto de la condición financiera. Es muy importante destacar que la quimioterapia paliativa puede no prolongar la vida, pero podría ayudar a aliviar síntomas como los dolores óseos debido a la metástasis, por lo que es esencial un buen asesoramiento y conocimiento de los posibles beneficios de la quimioterapia paliativa (Ramani y col. 2017). Cuando hay metástasis óseas, se administra un medicamento adicional, como el ácido zoledrónico una vez cada 3 o 4 semanas para reducir el riesgo de fracturas (Medina y col. 2018).

En el presente, se cuenta con múltiples fármacos activos para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, por lo que la decisión debe basarse en la combinación más activa y menos tóxica (Medina y col. 2018). De acuerdo con lo descrito por Beslija y colaboradores (2009), la quimioterapia de primera línea logra respuestas en 30 a 60% de los casos, con paliación exitosa de síntomas y mejoría en la calidad de vida, con cualquier régimen que se utilice. En general, las antraciclinas se utilizan en pacientes que nunca recibieron tratamiento o con un periodo libre de exposición a las antraciclinas mayor de 12 meses. Se puede utilizar doxorubicina (60–75 mg/m² cada 3 semanas o 20 mg/m² semanales) o epirubicina (75–100 mg/m² cada 3 semanas o 20–30 mg/m² semanales), hasta una dosis acumulada de 450–550 y 800–1 000 mg/m², respectivamente.

5.3.4 Terapia dirigida

Las terapias dirigidas son fármacos (orales o intravenosos) que solo actúan sobre algunas células cancerosas según sus características. Solo aquellas células y tumores que tienen un marcador de superficie específico son sensibles a ese fármaco (Medina y col. 2018).

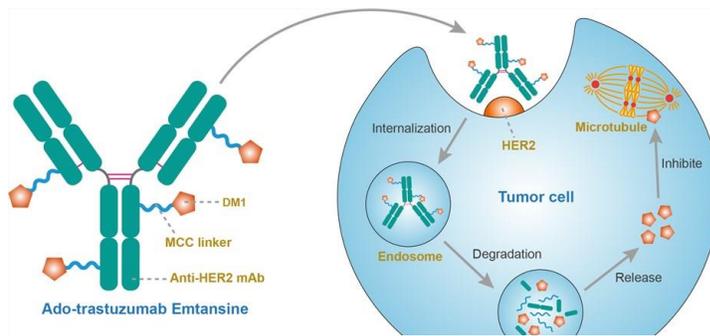


Figura 4. Anticuerpo monoclonal humanizado Trastuzumab y mecanismo de acción en células Her2+.

El trastuzumab (Figura 4), es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína HER-2. Se puede administrar en un entorno neoadyuvante junto con otros fármacos como adyuvante después de la cirugía, sin

embargo, también se utiliza en enfermedad metastásica. El medicamento se administra por vía intravenosa una vez cada 3 o 4 semanas durante 12-17 dosis, aunque algunos oncólogos usan un régimen de dosis semanal de 12 dosis y luego continúan una vez cada 3 semanas, hasta completar un año, es una recomendación estándar para los cánceres de mama Her2+ (Slamon y col. 2011).

Otro fármaco nuevo es el pertuzumab. Éste se administra como parte de un régimen neoadyuvante con el régimen de TCH. Es extremadamente caro, pero debido a los resultados muy alentadores, ha sido aprobado recientemente por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). También se utiliza en el entorno metastásico junto con otros agentes (Ramani y col. 2017).

5.3.5 Hormonoterapia

El cáncer de mama es en gran medida un cáncer hormonodependiente, al igual que el cáncer de próstata en los hombres, por lo que se han empleado fármacos antiestrogénicos como tamoxifeno, anastrozol, letrozol o exemestano (Ramani y col. 2017).

Todos los medicamentos son orales y se administran una vez al día en la mañana y en ayunas. Por lo general, el tamoxifeno se administra a pacientes

premenopáusicas durante al menos 5 años, pero según investigaciones recientes, se recomienda administrarlo durante 10 años pues reduce las posibilidades de recurrencia en más del 20 por ciento. Sin embargo, a veces se usa durante dos o tres años y luego, si la paciente es posmenopáusica, se administra anastrozol o letrozol durante otros dos o tres años debido a los efectos secundarios inducidos por el tamoxifeno ya que aumentan después de un período de dos a tres años después de su uso (Ramani y col. 2017).

5.4 Efectos adversos de las quimioterapias

A pesar de todo el conocimiento que se tiene sobre el mecanismo de acción, los agentes quimioterapéuticos son hasta cierto punto inespecíficos, ya que no pueden discriminar entre células de replicación alta, es decir que afectan por igual a las células enfermas y a las sanas, sin embargo, el perfil de toxicidad específica varía de acuerdo con el medicamento, siendo los tejidos en constante proliferación lo más afectados, como la médulas ósea y las mucosas, pero es importante señalar que la toxicidad por quimioterapia puede afectar a cualquier órgano o sistema, como se muestra en la tabla 3 (Martínez y Ponce, 2018).

Tabla 3. Efectos adversos producidos por las quimioterapias en los diferentes órganos o sistemas.

Órgano/Sistema afectado	Efecto adverso manifestado
Boca	Mucositis, xerostomía, gingivitis necrosante, candidiasis, hemorragia gingival
Dermatológico	Alopecia, estomatitis, eritema acral, hiperpigmentación de piel y uñas, dermatosis neutrofílica
Extravasación	Ulceraciones, quemaduras, vasculitis
Sangre	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, deficiencia plaquetaria, leucopenia.
Inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, pueden ser tipo I, II, III y IV, con sus manifestaciones particulares (p. ej., urticaria, angioedema, exantema, etc.
Ocular	Maculopatía, queratitis, diplopía, visión borrosa, fotofobia,

	hemorragia retiniana, papiledema, neuritis óptica, blefarconjuntivitis, edema conjuntival
Corazón	Miocardiopatía dilatada, miopericarditis, insuficiencia cardiaca, pericarditis, isquemia miocárdica (incluso infartos), vasoespasmio coronario, arritmias
Pulmón	Neumopatía intersticial, daño alveolar, neumonía organizada (BOOP), edema pulmonar, hemorragia pulmonar, derrame pleural
Gastrointestinal	Mucositis, estreñimiento, tiflitis, perforación intestinal, diarrea, náusea y vómito
Hígado	Elevación de transaminasas, elevación de bilirrubinas
Renal	Nefropatía por ácido úrico, nefropatía tubular, proteinuria, alteraciones hidroelectrolíticas, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD), vasculitis glomerular, hematuria, cistitis hemorrágica
Sistema Nervioso	Neuropatía periférica (sensorial o motora), parestesias o disestesias, dolor quemante, disfagia, laringoespasmio, debilidad, atrofia muscular, neuropatía autónoma.
Vascular	Enfermedades venooclusivas, fenómeno de Raynaud, trombosis microangiopática, enfermedad tromboembólica

Fuentes consultadas: Martínez y Ponce, 2018; NIH, 2019; Francene y col. 2019.

Para evaluar el grado de toxicidad de los fármacos, existen clasificaciones de gravedad para la mayoría de los efectos adversos que el National Cancer Institute (NHI, 2017), de Estados Unidos actualiza con frecuencia:

- **Grado 1:** Toxicidad leve. Se refiere a síntomas leves o ausentes, que sólo son detectables por el médico, y para los que no se recomienda ninguna intervención
- **Grado 2:** Toxicidad moderada. Se refiere a síntomas evidentes para el paciente, pero no interfieren con sus actividades diarias. En estos casos se recomienda la intervención mínima o local, que suele bastar para manejar los síntomas.

- **Grado 3:** Toxicidad grave. Se refiere a trastornos significativos desde el punto de vista médico, pero que no ponen en riesgo la vida. Existe interferencia con las actividades diarias y el paciente requiere apoyo. En estos casos la hospitalización se indica para mejorar las condiciones del paciente.
- **Grado 4:** Toxicidad peligrosa. El paciente sufre consecuencias que ponen en riesgo la vida. En estos casos se requiere una intervención médica urgente para mejorar las condiciones del paciente
- **Grado 5:** muerte relacionada con los efectos adversos.

De acuerdo con La Secretaría de Salud, el área que se encarga de “la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas es la farmacovigilancia” (SSA, 2016).

México está integrado al Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos por parte de la organización Mundial de la Salud (Centro de Monitoreo de Uppsala) desde 1999, siendo el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) parte de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR) dentro de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el 2001, teniendo como finalidad recibir información de Sospechas de Reacciones adversas de los Medicamentos (SRAM), vacunas y dispositivos médicos, por parte de los integrantes de la Farmacovigilancia en el país, así como la evaluación, el análisis y la retroalimentación de la información (COFEPRIS, 2017).

5.4.1 Neutropenia inducida por quimioterapia (NIQ)

Juárez y Méndez (2018), definen neutropenia como “el conteo de neutrófilos $< 500 / \text{mm}^3$ o $< 1\,000 / \text{mm}^3$, con una disminución prevista a $< 500 / \text{mm}^3$ ”.

Como se mencionó anteriormente (tabla 3), la neutropenia es un efecto adverso común de los fármacos citotóxicos utilizados para tratar el cáncer lo que aumenta el riesgo de infección grave en pacientes que reciben quimioterapia (Zehnder, 2019). Esta es causada por una menor producción o una mayor destrucción de neutrófilos, además, de que la producción disminuida es con frecuencia consecuencia de fármacos quimioterapéuticos que provocan la supresión de las células progenitoras mieloides de la médula ósea, teniendo una incidencia muy alta la neutropenia inducida por citotóxico en pacientes oncológicos (Curtis, 2017).

La neutropenia inducida por fármacos idiosincrásicos (IDIN) resultante de una mayor destrucción de neutrófilos suele ser causada por reacciones idiosincrásicas adversas a fármacos distintos de la quimioterapia, esto quiere decir que es una reacción genéticamente determinada que se caracteriza por la respuesta “anormal” que ciertos individuos tienen frente a un fármaco (Zehnder, 2019). El tema es de suma importancia porque la IDIN es una fuente importante de morbilidad y mortalidad, lo que a su vez aumenta significativamente el costo de la atención médica (Curtis, 2017).

La severidad de la neutropenia ha sido clasificada de acuerdo con los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE, 2017) de Estados Unidos en 4 grados:

- **Grado 1:** Neutrófilos de 1500 a 2000 células/mm³
- **Grado 2:** Neutrófilos de 1000 a 1500 células/mm³
- **Grado 3:** Neutrófilos de 500 a 1000 células/mm³
- **Grado 4:** Neutrófilos cuando hay <500 células/mm³

Se considera neutropenia profunda cuando la cuenta es <100 células/mm³, sin embargo, el riesgo de infección seria aumenta desde neutropenia grado 4 (CTCAE, 2017).

Por otro lado, también se encuentra la Neutropenia febril (NF) la cual define Sobrevilla y col. (2018) como “una temperatura >38.5°C por 2 horas y una cuenta de neutrófilos <0.5x10⁹/l o una disminución esperada por debajo de 0.5x10⁹/l. Se

considera que la presencia de fiebre y neutropenia es una urgencia médica que requiere de atención inmediata, ya que es una complicación potencialmente letal”.

Las consecuencias de la neutropenia incluyen retrasos en el tratamiento citotóxico lo que se traduce en posible disminución de eficacia; en caso de neutropenia que requiera hospitalización, hemocultivos y uso de antibióticos intravenosos, así como de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) (Zehnder, 2019). Ello afecta la calidad de vida de los pacientes e incrementa los costos de atención médica (Sobrevilla y col. 2018)

5.4.1.1 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para neutropenia inducida por quimioterapia abarcan 2 grandes grupos: los relacionados con el paciente y los relacionados con el esquema de quimioterapia administrada (Curtis, 2017).

Primero, dentro de los esquemas de citotóxicos se incluyen 2 factores fundamentales, el medicamento específico con su potencial particular de mielotoxicidad y dosis, para lo cual existe extensa información de la mielotoxicidad de cada esquema de quimioterapia en numerosos ensayos clínicos. En general, los esquemas con un riesgo mayor de 20% de presentar NF para tumores sólidos incluyen las combinaciones de antraciclinas con taxano; ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab (y esquemas relacionados), entre otros (Sobrevilla y col. 2018). Otro factor muy importante para el desarrollo de NIQ es la intensidad en la administración de quimioterapia, ya que se ha buscado acortar el periodo de descanso entre 2 administraciones del tratamiento, aumentando con esto la eficacia del esquema, sin embargo se aumenta a su vez el riesgo de neutropenia (Zehnder, 2019).

De igual manera, el riesgo de NIQ es mayor en los primeros ciclos de quimioterapia pero no implica que no pueda presentarse en ciclos posteriores, por lo que en un estudio reciente se demostró la importancia de la administración profiláctica de G-CSF en todos los ciclos (Aarts y col. 2013).

Como se mencionó anteriormente, las características del paciente son un factor fundamental para el riesgo de NIQ; como la edad, ya que el factor de riesgo más frecuentemente asociado con NF es la edad mayor de 65 años; el estadio avanzado del cáncer; episodios previos de NIQ o NF; no recibir factores estimulantes y no recibir antibióticos profilácticos (Zehnder, 2019). Sobrevilla y col. (2018), también incluyen dentro de los factores relacionados con el paciente son el estado funcional, desnutrición, comorbilidades, leucopenia basal antes del inicio de la quimioterapia y el sexo femenino.

Por otro lado, hablando específicamente de pacientes con cáncer de mama, un estudio realizado por Normura y col. (2019) reveló que el riesgo de desarrollar NF se asoció significativamente con diagnóstico negativo del receptor de estrógeno, sin embargo, la tasa más alta de NF se observó en pacientes con cáncer de mama negativo para el receptor hormonal (receptor de estrógeno y/o progesterona) y positivo para el receptor Her2.

5.4.1.2 Manejo de la neutropenia inducida por quimioterapia

Algunas manifestaciones clínicas causadas por la neutropenia son estomatitis e infecciones por bacterias aerobias grampositivas o gramnegativas u hongos como *Candida* o *Aspergillus*. Las infecciones más frecuentes son septicemia, celulitis, neumonía y fiebre neutropénica de origen desconocido. La fiebre en pacientes con neutropenia siempre debe considerarse de origen infeccioso hasta que se demuestre lo contrario (Damon y Andreadis, 2017).

5.4.1.2.1 Factores estimulantes de colonias de los granulocitos

Los factores de crecimiento mieloide son una clase de agentes biológicos que regulan la proliferación, diferenciación, supervivencia y activación de las células hematopoyéticas de la línea mieloide. El G-CSF es producido por los macrófagos linfocitos fibroblastos y células endoteliales. Éste induce la producción y liberación de granulocitos neutrofílicos en la médula ósea y estimula su capacidad funcional periférica, además, tiene funciones activadoras de neutrófilos como el *burst* oxidativo, degranulación, fagocitosis y quimiotaxia; estimula los mecanismos de

citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y participa en la inmunidad innata (Sobrevilla y col. 2018).

En México están disponibles 2 G-CSF (Tabla 4): filgrastim de duración corta y pegfilgrastim de larga duración (Sobrevilla y col. 2018). Está demostrado que el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), administrado en inyecciones subcutáneas diarias (filgrastim, 300 µg o 480 µg) o como dosis única (pegfilgrastim, 6 mg) comenzando 24 h después de completar la quimioterapia citotóxica, reduce la duración y gravedad de la granulocitopenia después de este tratamiento (Cornett y Dea, 2017). Además, la American Society of Clinical Oncology recomienda la profilaxis primaria con G-CSF cuando hay un riesgo de 20% de neutropenia febril o cuando la edad del paciente, sus antecedentes médicos y las características de la enfermedad lo colocan en un riesgo alto de complicaciones relacionadas con la mielo supresión (Aarts y col. 2013).

Tabla 4. Precios de Filgrastimo y pegfilgrastim distribuido por distintos laboratorios en México.

Principio Activo	Dosis	Laboratorio	Precio (MXN)
Filgrastim	300 µg	Probiomed	\$ 1,499.00
		Amgen	\$ 6,191.00
		Accord	\$ 831.50
Pegfilgrastim	6 mg	Roche	\$ 33,830.00
		Amgen	\$ 31,288.58

Fuente consultada: Farmasmart, 2020

5.4.1.3 Hospitalización por neutropenia inducida por quimioterapia

La neutropenia por sí misma no constituye una indicación para hospitalizar al paciente, sin embargo, muchos enfermos con neutropenia grave tienen alguna enfermedad primaria grave que exige tratamiento intrahospitalario. Muchos pacientes con neutropenia febril necesitan hospitalización para tratar la infección (Damon y Andreadis, 2017).

Es importante considerar que en América Latina la mortalidad asociada a neutropenia febril se sitúa alrededor de 2-3% si los pacientes oncológicos reciben

tratamiento antimicrobiano, mientras que se ha reportado mortalidad de hasta 50% en pacientes que no recibieron terapia con antimicrobianos durante las primeras 48 h de iniciado el cuadro (Rivera-Salgado y col. 2018). Además de la morbilidad y mortalidad que afectan a estos pacientes, la NF supone un alto costo en cuanto a su atención, especialmente porque con frecuencia implican hospitalizaciones prolongadas secundarias a complicaciones asociadas (Nomura y col. 2019), pues tan solo en el año 2012 hubo 108.419 hospitalizaciones por neutropenia relacionada con cáncer en Estados Unidos, con un costo total de \$2,300 millones de dólares para el sistema de salud estadounidense. Para adultos, la duración media de la estancia hospitalaria por NIQ fue de 9.6 días, con un costo hospitalario medio de 24.770 dólares por estancia (Tai y col. 2017), lo que hace aún más necesaria la cuantificación del impacto económico de la neutropenia entre los pacientes con cáncer en México (Rivera-Salgado y col. 2018).

Desde sus inicios, el manejo de NIQ ha dado énfasis a la identificación de los pacientes lo más pronto posible, *triage* rápido y terapia con antimicrobianos durante los primeros 60 minutos del ingreso. Dicha estrategia ha hecho que la mortalidad disminuya desde 30 hasta 1% en países desarrollados, en el último siglo (Nomura y col. 2019). Rivera-Salgado y col. (2018) nos exponen a grandes rasgos, el manejo en el entorno de emergencias, neutropenia y fiebre podría resumir en los siguientes pasos:

- Búsqueda de posible foco infeccioso. En la mayoría de pacientes oncológicos la fiebre es secundaria a una condición infecciosa benigna, sin embargo hasta un 20% pueden tener una infección bacteriana grave, por lo que se debe investigar rápidamente los posibles focos de entrada, incluyendo la vía respiratoria, tracto genitourinario, piel, tracto gastrointestinal y catéteres venosos, con ayuda de una historia clínica y examen físico minucioso.
- Exámenes de laboratorio. Los cuales incluyen cultivos sanguíneos, exámenes de orina, marcadores de inflamación, y además exámenes según sintomatología específica, como: cultivos de heces, estudio

microbiológico de líquido cefalorraquídeo, radiografía de tórax, ultrasonidos y/o tomografía computarizada, detección de virus u hongos, entre otros.

- Estratificación de riesgo. Está bien establecido que no todos los pacientes oncológicos con NF tienen el mismo riesgo de morbilidad y mortalidad; en los últimos años se han hecho esfuerzos para distinguir entre pacientes de bajo riesgo (que se podrían manejar de forma ambulatoria) y de alto riesgo (que ameritan manejos más enérgicos), resultando entonces en la hospitalización prolongada de más del 75% de pacientes, sin tener una infección grave pero se exponen a efectos adversos de los antimicrobianos, desarrollo de resistencia bacteriana, infecciones nosocomiales, disminución de la calidad de vida y alto costo económico para las instituciones (Tai y col. 2017).
- Terapia antimicrobiana y adyuvante. Los pacientes de alto riesgo deben internarse y recibir tratamiento antimicrobiano intravenoso empírico de amplio espectro. A su vez, en pacientes de bajo riesgo se puede considerar el tratamiento intrahospitalario abreviado o el ambulatorio (Nomura y col. 2019).

6. Metodología

6.1 Etapa 1. Establecimiento del tipo de población y tipo de estudio

Se trata de un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Los pacientes a incluir deben ser mayores de 18 años, diagnosticados con cáncer de mama, atendidos en FUCAM A.C, que inicien su tratamiento quimioterapéutico entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2021.

El tamaño de muestra será por conveniencia, de acuerdo al número de pacientes que hayan ingresado en el periodo de tiempo establecido.

6.2 Etapa 2. Identificación de los recursos sanitarios utilizados

El estudio se realizará desde la perspectiva hospitalaria. Los recursos sanitarios que se tomarán en cuenta para el costeo son: días de hospitalización, medicamentos, pruebas de laboratorio, pruebas diagnósticas, visitas médicas, complicaciones.

6.3 Etapa 3. Medición de los recursos sanitarios utilizados y revisión de expedientes médicos

Se realizará una máscara en Excel para generar una base de datos. Los datos serán recolectados a partir de una revisión exhaustiva del expediente médico de cada paciente mediante la técnica de microcosteo, identificando la frecuencia de uso de cada recurso sanitario consumido.

6.4 Etapa 4. Valuación de los recursos sanitarios consumidos

Se consultarán las bases de datos financieras de la Secretaría de Salud y de FUCAM para determinar los costos unitarios de cada recurso sanitario utilizado. También se utilizará la lista de costos unitarios por nivel de atención médica publicados en el DOF y las listas de licitaciones públicas de la secretaría de salud.

El costo se determinará por paciente y se anualizarán mediante la suma de todos los recursos sanitarios y multiplicandos por la frecuencia de uso de cada recurso sanitario.

Si es necesario actualizar un costo se hará mediante la ecuación de tasa de descuento.

6.5 Etapa 5. Análisis estadístico

La robustez de los costos obtenidos se determinará utilizando un análisis de sensibilidad univariado y multivariado de cada uno de los costos. La variación se hará con una estimación de $\pm 25\%$ y se determinará cuál es la variable que más impacto tiene sobre el costo total anual por paciente.

También se realizará una proyección a 10 años de los costos utilizando la tasa de actualización de costos.

7. Referencias

- Aarts MJ, Peters FP, Mandigers CM (2013), Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *J Clin Oncol*;31:4290---6.
- Adnan Aydiner, Abdullah Igci, Atilla Soran. (2019). *Breast Cancer A Guide to Clinical Practice*. University of Pittsburgh Medical Centre Pittsburgh, PA USA: Springer Nature Switzerland AG.
- Adrienne G. Waks, MD; Eric P. Winer, MD. (2019). Breast Cancer Treatment A Review. *Jama Review*, 31, 288-300.
- American Cancer Society. (2020). Breast Cancer Early Detection and Diagnosis. 16 Dic 2020, de American Cancer Society Sitio web: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection.html>
- American Cancer Society. (2020). Estadificación del cáncer. 30 Dic 2020, de American Cancer Society Sitio web: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/estadificaciondelcancer.html>
- Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2009;20(11):1771–1785. [PubMed: 19608616]
- Bunz F, & Vogelstein B (2018). Bases genéticas del cáncer. Jameson J, & Fauci A.S., & Kasper D.L., & Hauser S.L., & Longo D.L., & Loscalzo J (Eds.), *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 20e. McGraw-Hill. <https://bidi.uam.mx:3010/content.aspx?bookid=2461§ionid=203643733>
- Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*. 2005 May 1;103(9):1916-24.
- Cámara, J. I. M., Pousa, A. L., García, E. G., Llach, X. B., Surinyach, N. L., Vilela, F. S., Arocho, R. (2008). Evaluación económica del uso de

pegfilgrastim frente a filgrastim en profilaxis primaria en pacientes con cáncer de mama con riesgo de padecer neutropenia febril en España. *PharmacoEconomics Spanish Research Articles*, 5(3), 71–81.

- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica de la Salud (CENETEC) (2009). Guía de la práctica clínica "Diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama en segundo y tercer nivel de atención". 5 Ene 2021, de Secretaría de Salud Sitio web: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/232_IMS_S_09_Ca_Mama_2oN/EyR_IMSS_232_09.pdf
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). (2017). Farmacovigilancia en México. 8 Ene 2020, de Gobierno de México Sitio web: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>
- Cornett P.A., & Dea T.O. (2017). Cáncer. Papadakis M.A., & McPhee S.J., & Rabow M.W.(Eds.), Diagnóstico clínico y tratamiento, 2017. McGraw-Hill. <https://bidi.uam.mx:3010/content.aspx?bookid=2197§ionid=174413846>
- Curtis, B. R. (2017). Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology*, 2017(1), 187–193. doi:10.1182/asheducation-2017.1.187
- Damon L.E, & Andreadis C (2017). Trastornos de la sangre. Papadakis M.A., & McPhee S.J., & Rabow M.W.(Eds.), Diagnóstico clínico y tratamiento, 2017. McGraw-Hill. <https://bidi.uam.mx:3010/content.aspx?bookid=2197§ionid=174395243>
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005;365(9472):1687–1717. [PubMed: 15894097]
- Farmasmart. (2020). G-CSF distribuidos en México. Precio . 11 Ene 2020, de Farmasmart Sitio web: <https://farmasmart.com/especialidades-medicas/neulastim-6mg-jga-prell-1x060ml-35622>

- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 Lyon, France: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer; 2013.
- Fischer JP, Wes AM, Tuggle CT, et al (2014). Mastectomy with or without immediate implant reconstruction has similar 30-day perioperative outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 67:1515–1522.
- Francene, Griggs, Blanche, Reville, Schnall, Weiss, Weissman. (2019). Chemotherapy Side effects. 8 Ene 2020, de Breast Cancer Organization Sitio web: <https://www.breastcancer.org/treatment/chemotherapy>
- GBD (2015). Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016 Oct; 388 (10053):1659-1724.
- Hanrahan EO, Hennessy BT, Valero V. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: an overview and review of recent clinical trials. *Expert Opin Pharmacother*, 2005;6(9):1477–1491. [PubMed: 16086636]
- Harbeck N, Gnant M. (2016). Breast Cancer. *The Lancet*, 16, 1-17.
- Hayes D.F., & Lippman M.E. (2018). Cáncer de mama. Jameson J, & Fauci A.S., & Kasper D.L., & Hauser S.L., & Longo D.L., & Loscalzo J(Eds.), Harrison. *Principios de Medicina Interna*, 20e. McGraw-Hill. <https://bidi.uam.mx:3010/content.aspx?bookid=2461§ionid=203644540>
- Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). (2015). Cáncer de Mama. 16 Dic 2020, de Gobierno de México Sitio web: <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/cancer-mama>
- Instituto Nacional de Estadísticas y Geografía (INEGI). (2020). Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de Octubre). 15 Dic 2020, de INEGI Sitio web: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2020/Cancer mama20.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2020/Cancer%20mama20.pdf)

- Jameson J, & Fauci A.S., & Kasper D.L., & Hauser S.L., & Longo D.L., & Loscalzo J(Eds.), (2020). Cáncer de mama. Harrison. Manual de Medicina, 20e. McGraw-Hill.
<https://bidi.uam.mx:3010/content.aspx?bookid=2943§ionid=249920981>
- Juárez P, & Méndez J (2018). Fiebre y neutropenia. Herrera-Gómez Á, & Ñamendys-Silva S.A., & Meneses-García A(Eds.), Manual de Oncología, 6e. McGraw-Hill.
<https://bidi.uam.mx:3010/content.aspx?bookid=2306§ionid=180361979>
- La Secretaría de Salud (SSA). (2016). NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.. 8 Ene 2020, de La Secretaría de Salud (SSA) Sitio web:
http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
- Martínez M, & Ponce J (2018). Principios de quimioterapia. Herrera-Gómez Á, & Ñamendys-Silva S.A., & Meneses-García A(Eds.), Manual de Oncología, 6e. McGraw-Hill.
<https://bidi.uam.mx:3010/content.aspx?bookid=2306§ionid=180361772>
- McBride A, Krendyukov A, Mathieson N, Campbell K, Balu S, Natek M, MacDonald K, Abraham I. Febrile neutropenia hospitalization due to pegfilgrastim on-body injector failure compared to single-injection pegfilgrastim and daily injections with reference and biosimilar filgrastim: US cost simulation for lung cancer and non-Hodgkin lymphoma. J Med Econ. 2020 Jan;23(1):28-36.
- McDonald E, Amy S. Clark, Julia Tchou, Paul Zhang, and Gary M. Freedman. (2016). Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. The Journal of nuclear medicine, 57, 9-16.
- Medina F, & Salinas C, & Miranda A, & Sierra J, & Díaz D, & Dulin R, & Sánchez V, & Navarro Y, & Gómez Á (2018). Cáncer de mama. Herrera-Gómez Á, & Ñamendys-Silva S.A., & Meneses-García A(Eds.), Manual de Oncología, 6e. McGraw-Hill.
<https://bidi.uam.mx:3010/content.aspx?bookid=2306§ionid=180364437>

- National Breast Cancer Foundation, Inc. (2019). Diagnosis. 16 Dic 2020, de National Breast Cancer Foundation, Inc. Sitio web: <https://www.nationalbreastcancer.org/>
- National Cancer Institute (NHI, 2017). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.03. EUA: US Department of Health and Human Services. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- National Cancer Institute (NIH, 2019); Patient Version: <https://cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/lymphedema/lymphedema-pdq>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines; 2017. https://nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- Nomura, M., Morita, Y., Kakiuchi, A., Ishida, K., Iizuka, M., Yagi, Y., Miyamura, M. (2019). The association between chemotherapy-induced febrile neutropenia and breast cancer subtype in Japanese patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*. doi:10.1007/s11096-019-00952-x
- Organización Mundial de la Salud (WHO) (2018). Cáncer. 15 Dic 2020, de WHO Sitio web: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Ramani, Hemalatha Ramani, Shirish S. Alurkar, B. S. Ajaikumar, and Riri G. Trivedi. (2017). *Breast Cancer Medical Treatment, Side Effects, and Complementary Therapies*. New York, EU: Momentum Press, LLC.
- Rivera-Salgado, D., Valverde-Muñoz, K., & Ávila-Agüero, M. L. (2018). Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Revista Chilena de Infectología*, 35(1), 62–71. doi:10.4067/s0716-10182018000100062
- Slamon, D., W. Eiermann, N. Robert, T. Pienkowski, M. Martin, M. Press, J. Mackey, J. Glaspy, A. Chan, M. Pawlicki, T. Pinter, V. Valero, M.-C. Liu, G. Sauter, G. von Minckwitz, F. Visco, V. Bee, M. Buyse, B. Bendahmane, I. Tabah-Fisch, M.-A. Lindsay, A. Riva, and J. Crown, for the Breast Cancer International Research Group. 2011. "Adjuvant Trastuzumab in HER2-

Positive Breast Cancer.” *The New England Journal of Med* 365, pp. 1273–1283. doi:10.1056/NEJMoa0910383

- Sobrevilla Calvo, P. de J., Sobrevilla Moreno, N., & Ochoa Carrillo, F. J. (2016). Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 15(6), 344–349. doi:10.1016/j.gamo.2016.08.006
- Tai, E., Guy, G. P., Dunbar, A., & Richardson, L. C. (2017). Cost of Cancer-Related Neutropenia or Fever Hospitalizations, United States, 2012. *Journal of Oncology Practice*, 13(6), e552–e561. doi:10.1200/jop.2016.019588
- The Uppsala Monitoring Centre/WHO Collaborating Centre for International Monitoring Centre. "Glossary of terms used in pharmacovigilance" [en línea] <<http://www.who-umc.org>>
- U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published: 2017. (v4.03: June 14, 2010) [consultado Ene 2021]. Disponible en: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE 5.0](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_5.0)
- Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al (1981). Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 305:6–11.
- Zehnder J.L. (2019). Agentes utilizados en citopenias; factores de crecimiento hematopoyético. Katzung B.G.(Ed.), *Farmacología básica y clínica*, 14e. McGraw-Hill. <https://bidi.uam.mx:3010/content.aspx?bookid=2734§ionid=227977807>