



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

Asociación del intervalo entre el fin de la quimioterapia
neoadyuvante y la cirugía con la sobrevida global en pacientes
con cáncer de mama en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati
Martins entre 2019 y 2021

Association between the interval from the end of neoadjuvant
chemotherapy to surgery and overall survival in breast cancer
patients at the Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
between 2019 and 2021

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
MEDICINA ONCOLÓGICA

AUTORA

NAHILIA CARRASCO RANDRIANARISON

ASESOR

LUIS ALBERTO VERA VALDIVIA

LIMA – PERÚ

2026



DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

La egresada:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	CARRASCO RANDRIANARISON, NAHILIA

Perteneciente al programa de **SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA ONCOLÓGICA**, autor del proyecto de investigación titulado: «**Asociación del intervalo entre el fin de la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía con la sobrevida global en pacientes con cáncer de mama en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre 2019 y 2021**», el cual ha sido elaborado y aprobado, para optar por el título de **SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN MEDICINA ONCOLÓGICA**, bajo la modalidad de Proyecto de investigación.

En calidad de docente (s) asesor (es) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	VERA VALDIVIA, LUIS ALBERTO	Facultad de Medicina	Asesor principal

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **20%**, según el reporte emitido por el software Turnitin® (identificador de entrega: **3645514467**; fecha de entrega: **10-09-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: Lima, 28 de setiembre de 2026

Firma del asesor

N° DNI: 25811843

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-9551>

1. RESUMEN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial y la principal causa de mortalidad por cáncer femenino en el Perú. En enfermedad localmente avanzada, la quimioterapia neoadyuvante (QTN) seguida de cirugía es el tratamiento estándar; sin embargo, el intervalo de tiempo entre ambos eventos varía en centros de alta demanda asistencial y su relevancia pronóstica no ha sido evaluada en nuestra población. **Objetivo:** Determinar la asociación del intervalo entre el fin de la QTN y la cirugía con la sobrevida global de pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), 2019–2021; como desenlace secundario se evaluará la sobrevida libre de recurrencia. **Diseño:** Cohorte retrospectiva. **Población y muestra:** Todas las pacientes con cáncer de mama confirmado histológicamente que completaron QTN y fueron operadas en el HNERM entre enero de 2019 y diciembre de 2021.

Procedimientos y técnicas: Revisión de historias clínicas electrónicas con ficha de recolección estandarizada. El estado vital se verificará mediante cruce con el Sistema Informático Nacional de Defunciones (SINADEF). **Análisis estadístico:** La sobrevida se estimará con Kaplan-Meier y se comparará con log-rank. La asociación con el intervalo QTN-cirugía se evaluará mediante regresión de Cox (variable continua en el análisis principal, dicotomizada en ≤ 6 y > 6 semanas como secundario), ajustada por covariables confusoras identificadas mediante un diagrama acíclico dirigido (subtipo molecular, estadio clínico, edad, grado histológico, esquema de quimioterapia, terapia anti-HER2, índice de comorbilidad de Charlson y periodo COVID-19).

Palabras clave: neoadyuvancia; cáncer de mama; cirugía.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial, con aproximadamente 2,3 millones de casos nuevos estimados en 2022 y la principal causa de muerte por cáncer en la población femenina (1). En el Perú, representa la primera neoplasia maligna en mujeres con datos del registro nacional de 2024 que indican que aproximadamente el 10% de los casos se diagnostica en estadios tempranos (2), lo que implica que la gran mayoría se presenta en enfermedad localmente avanzada y requiere un abordaje multimodal. El tratamiento estándar en estas pacientes combina quimioterapia neoadyuvante (QTN) seguida de cirugía definitiva (3). Además de reducir el volumen tumoral, la QTN tiene efecto sobre la enfermedad micrometastásica y aporta información pronóstica in vivo a través de la respuesta tumoral (3). El indicador de esa respuesta es la respuesta patológica completa (pCR), definida como la ausencia de tumor invasivo residual en la pieza quirúrgica (ypT0/is ypN0) (4), que se asocia con mayor sobrevida global y libre de enfermedad, sobre todo en los subtipos HER2 positivo y triple negativo (5). El tratamiento quirúrgico definitivo al término de la QTN tiene importancia pronóstica, dado que el período post-quimioterapia representa una ventana de tiempo en la que el tumor residual permanece activo y puede influir en la recurrencia y la sobrevida a largo plazo (6).

Tras la QTN, la cirugía debe realizarse en un plazo oportuno. Si es demasiado corto, no permite la recuperación de la toxicidad hematológica y de mucosas y si se prolonga, puede comprometer el control de la neoplasia. Truin et al. hallaron, en una cohorte de 838 pacientes, que la sobrevida global es peor cuando la cirugía se retrasa más de seis semanas, sobre todo en el subtipo triple negativo (7). En el MD

Anderson, en una cohorte con 2 756 pacientes, el mismo umbral de seis semanas resultó ser un predictor independiente de peor sobrevida global y libre de enfermedad (8). Un metaanálisis, que incluyó 10 834 pacientes, encontró que los intervalos más prolongados se asocian con peor sobrevida global y libre de recurrencia (9). La discrepancia se encuentra entre los cortes propuestos, que van de cuatro a ocho semanas, sin consenso sobre el óptimo, y la mayoría de dicha evidencia proviene de poblaciones de altos ingresos y no hispanas, cuya biología tumoral y flujo de atención son distintos a los de la población latinoamericana.

El cáncer de mama en la mujer latinoamericana difiere de las poblaciones en las que se estudiaron estos cortes de tiempos. Una comparación directa de tumores de subtipo triple negativo encontró una mayor frecuencia de estadio III en las pacientes latinoamericanas (51,6%) frente a las estadounidenses (20,8%) (10). Los subtipos agresivos, como el triple negativo, alcanzan una frecuencia de 16–21% y la ancestría amerindia se asocia a mayor probabilidad de enfermedad HER2 positiva (11). En una cohorte peruana, la edad media al diagnóstico fue de 49,8 años y el 46,5% debutó en estadio III–IV (12), sumado a la presencia de variantes fundadoras de BRCA1, como la 185delAG (13). El HNERM es el principal centro oncológico de la seguridad social peruana y atiende un alto volumen de pacientes con enfermedad localmente avanzada, y los tiempos hasta la cirugía varían de manera considerable por razones tanto clínicas como logísticas. No existe ningún estudio peruano que haya evaluado el intervalo entre la QTN y la cirugía como determinante pronóstico. Dado que tanto la biología tumoral como las restricciones del sistema de salud difieren de las que sustentan las recomendaciones internacionales, la aplicabilidad de los puntos de corte extranjeros es incierta y se

requiere evidencia generada localmente. Por ello, la pregunta de esta investigación es si el intervalo entre el fin de la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía se asocia con la sobrevida global estimada a 3 y 5 años en pacientes con cáncer de mama tratadas en el HNERM durante el período 2019–2021.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación del intervalo entre el fin de la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía con la sobrevida global estimada a 3 y 5 años en pacientes con cáncer de mama tratadas en el HNERM, 2019–2021.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características clínicas, epidemiológicas y moleculares de la población en estudio.
2. Estimar la sobrevida global a 3 y 5 años según categorías del intervalo QTN-cirugía.
3. Evaluar la asociación del intervalo QTN-cirugía con la sobrevida global, ajustada por edad, estadio clínico, subtipo molecular, grado histológico, esquema de quimioterapia, terapia anti-HER2, índice de comorbilidad de Charlson y periodo COVID-19.
4. Evaluar la asociación del intervalo QTN-cirugía con la sobrevida libre de recurrencia, como desenlace secundario, ajustada por las mismas covariables confusoras.
5. Explorar la asociación entre el intervalo QTN-cirugía y la sobrevida global según subtipo molecular (Luminal, HER2+ y Triple Negativo) y estadio clínico (II vs. III).

4. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio:

Se realizará un estudio observacional de cohorte retrospectiva.

b) Población:

La población de estudio estará conformada por todas las pacientes con diagnóstico histológico confirmado de cáncer de mama que recibieron QTN y fueron sometidas a cirugía definitiva en el HNERM, Lima, Perú, cuya cirugía definitiva se realizó entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2021. La fecha de la cirugía constituye el criterio temporal de inclusión, con independencia de la fecha de diagnóstico.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico histológico confirmado de cáncer de mama invasivo.
- Haber completado al menos cuatro ciclos de QTN con intención curativa.
- Haber sido sometida a cirugía definitiva (mastectomía radical modificada o cirugía conservadora de mama) en el HNERM entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2021.
- HCE disponible con registro de la fecha de última infusión de QTN y fecha de cirugía.

Criterios de exclusión:

- Cáncer de mama bilateral sincrónico.
- Segunda neoplasia primaria maligna diagnosticada en los cinco años previos o activa al inicio de la QTN.
- HCE incompleta que impida determinar la variable de exposición o el desenlace principal.

- Inconsistencia en las fechas registradas (fecha de cirugía anterior a la fecha de última infusión).

c) Muestra:

La unidad de análisis es la paciente con cáncer de mama que cumple los criterios de elegibilidad. Dado que el estudio incluirá a la totalidad de la población elegible durante el período de estudio (muestreo no probabilístico de tipo censal), no se realizará selección aleatoria. Se estimó el número de eventos (fallecimientos) requerido para el modelo de regresión de Cox mediante la fórmula de Schoenfeld (14), dado que el parámetro de interés del análisis principal es un Hazard ratio. Para detectar un Hazard ratio de 1,86, correspondiente a la diferencia de mortalidad a 5 años asumida (40% en el grupo con intervalo prolongado frente a 24% en el de referencia) (7,8), con α de 0,05 bilateral y potencia del 80%, se requieren aproximadamente 82 eventos. Con una cohorte censal de 270 a 300 pacientes y una mortalidad global esperada cercana al 30%, se anticipan entre 80 y 90 eventos, suficientes para el objetivo principal. El cálculo detallado y sus supuestos se presentan en el Anexo 1.

d) Definición operacional de variables:

La operacionalización completa de las variables se encuentra en el Anexo 2. Las variables principales se describen a continuación.

La variable independiente es el intervalo entre el fin de la QTN y la cirugía, medido en días desde la última infusión del último fármaco de la QTN hasta la cirugía definitiva. En quienes recibieron taxano en esquema semanal, se tomará como referencia la fecha de la última dosis semanal. En el análisis principal se modelará como variable continua (riesgo por semana) y, de forma secundaria, se dicotomizará

en ≤ 6 y >6 semanas. Adicionalmente, con fines descriptivos, se presentará en tres grupos: ≤ 4 , 4–6 y >6 semanas (7,8).

En las pacientes con intervalo >6 semanas se documentará el motivo del retraso quirúrgico según lo registrado en la HCE. Se clasificará en cuatro categorías: clínica (toxicidad, infección, progresión o descompensación de una comorbilidad), logística (falta de sala o de camas, trámites administrativos), mixta o no documentada.

La variable dependiente principal es la sobrevida global (SG) que se define como el tiempo entre la cirugía y el fallecimiento por cualquier causa. Las pacientes vivas se censurarán en la fecha de su último control oncológico registrado. Consideramos el origen del tiempo de seguimiento en la fecha de la cirugía, dado que para los objetivos del estudio, se requiere que la paciente haya completado el tratamiento estándar (esquema completo de QTN + cirugía). Con ello buscamos no incurrir en el sesgo de tiempo inmortal. La variable dependiente secundaria es la sobrevida libre de recurrencia (SLR), definida como el tiempo desde la cirugía hasta la documentación de recurrencia locorregional o a distancia.

Las covariables confusoras incluidas en el modelo de ajuste son: edad al diagnóstico, estadio clínico (II/III según TNM-AJCC 8.^a edición) (15), subtipo molecular (Luminal RH+/HER2–, HER2 positivo, Triple Negativo) (16), grado histológico, esquema de quimioterapia neoadyuvante, terapia anti-HER2, Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC) y periodo COVID-19 (definido en el Anexo 2). El año de diagnóstico se empleará con fines descriptivos. La respuesta clínica, operacionalizada como downstaging clínico-radiológico del estadio (cTNM al diagnóstico frente a ycTNM previo a la cirugía, según AJCC (15)), y la respuesta

patológica completa (pCR) se sitúan en la vía causal entre el intervalo y la sobrevida, por lo que no forman parte del conjunto de covariables de ajuste; se reportarán únicamente de forma descriptiva.

e) Procedimientos y técnicas:

La recolección de datos se realizará mediante revisión sistemática de las HCE del HNERM, utilizando la ficha de recolección estandarizada del Anexo 3. La identificación de casos se realizará a través del registro oncológico institucional y el módulo de farmacia del HIS-EsSalud. La recolección será llevada a cabo por la investigadora principal con supervisión del asesor.

El ICC se calculará a partir de las comorbilidades registradas en la HCE al inicio del tratamiento, aplicando los pesos originales descritos por Charlson et al. (17). Para evaluar el estado vital, primero se verificará la última atención que tenga en la HCE. Además para comprobar que la paciente no falleció, se realizará la búsqueda en el Sistema Informático Nacional de Defunciones (SINADEF).

Los datos se registrarán en REDCap con códigos anonimizados de participante y acceso restringido a la investigadora principal y el asesor. Para el control de calidad, una segunda persona revisará al azar el 10% de los registros y los cotejará con la HCE para detectar errores de digitación; además se revisará la plausibilidad biológica de los valores, en busca de datos atípicos e inconsistencias entre variables. La proporción de datos faltantes se reportará por variable.

f) Aspectos éticos del estudio:

El presente proyecto será sometido a evaluación y aprobación por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (CIEI-UPCH) y por el Comité de Ética en Investigación del HNERM antes de su

ejecución. El estudio se realizará sobre datos secundarios de HCE, sin intervención sobre las pacientes, por lo que se solicitará la exoneración del consentimiento informado individual.

Toda la información será manejada de forma anonimizada desde la etapa de recolección, con acceso restringido a la investigadora principal y el asesor. Los datos serán conservados durante cinco años y posteriormente destruidos de forma segura. El estudio se registrará por los principios de la Declaración de Helsinki, el Informe Belmont y la Ley N.º 29733 de Protección de Datos Personales y su reglamento.

g) Plan de análisis:

Proponemos que el análisis estadístico se realice con el software R versión 2026.01. En el análisis descriptivo, las variables categóricas se resumirán en frecuencias y porcentajes. Para las variables continuas utilizaremos la media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico según su distribución. Para evaluar la distribución vamos a aplicar la prueba de Shapiro-Wilk.

Presentaremos de manera gráfica la SG y la SLR a 3 y 5 años utilizando el método de Kaplan-Meier, las curvas generadas de los tres grupos de intervalo (≤ 4 , 4–6 y > 6 semanas) serán comparadas entre sí utilizando la prueba de log-rank.

Para responder a nuestra pregunta de investigación vamos a utilizar modelos proporcionales de Cox. Para el análisis principal la variable independiente (intervalo QTN-cirugía), se representará de manera continua. Como análisis secundario, se dicotomizará (≤ 6 vs. > 6 semanas). El modelo se ajustará por las covariables señaladas como confusoras en el diagrama acíclico dirigido (Anexo 4,

Figura 1). El supuesto de riesgos proporcionales se verificará con los residuos de Schoenfeld.

Como análisis exploratorio, la asociación se estratificará por subtipo molecular (Luminal, HER2+ y Triple Negativo) y por estadio clínico (II vs. III). En todas las pruebas consideraremos como valor significativo un valor de $p < 0,05$.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–263.
2. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Sistema de Información del Registro de Cáncer [Internet]. Lima: INEN; 2024 [citado 2026 Jun 22]. Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZjZjZkZTQzNTAtMmQ1Yi00YzUxLWl0YWMtYWMwNGQ5NzllNzFmIiwidCI6Ijc5MDVjMWZjLTkzM2MtNDUyYS04YjgzLWIyZTU2NDU1ZDE2YSIsImMiOiR9>
3. Baskin AS, Huppert LA, Kelil T, Singer L, Mukhtar RA. The neoadjuvant approach to treatment of breast cancer: Multidisciplinary management to improve outcomes. *Surg Oncol Insight*. 2024;1:100059.
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–172.
5. Bayram S, Tatli AM, Cakir MO, Ozdogan M. Predictors of pathologic complete response and its prognostic value in early breast cancer: A real-world cohort study. *Curr Oncol*. 2025;32(11):603.
6. Zhu R, Kong L, Sun S. Progress in surgical management strategies after neoadjuvant therapy in breast cancer. *Ann Med*. 2025;57(1):2559132.
7. Truin W, Voogd AC, Lobbezoo DJ, et al. Does time from neoadjuvant chemotherapy to surgery influence survival in patients with breast cancer? *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(4):698–704.
8. Sanford RA, Lei X, Barcenas CH, et al. Impact of time from completion of neoadjuvant chemotherapy to surgery on survival outcomes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1515–1521.
9. Wang D, Sun X, Sun W, Wang R, Pan H, Zhou W. Influence of surgical timing post-neoadjuvant chemotherapy on survival outcomes in breast cancer patients: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *The Breast*. 2025;81:104454.
10. De la Cruz Ku G, Desai A, Hickey A, Valcarcel B, Wareham C, Hernandez A, et al. Disparities in triple negative breast cancer among Hispanic population living in Latin America versus the United States. *J Surg Oncol*. 2025;131(7):1258–1271.
11. Marker KM, Zavala VA, Vidaurre T, et al. HER2-positive breast cancer is associated with Indigenous American ancestry in Latin American women. *Cancer Res*. 2020;80(9):1893–1901.

12. Zavala VA, Casavilca-Zambrano S, Navarro-Vásquez J, Tamayo LI, Castañeda CA, Valencia G, et al. Breast cancer subtype and clinical characteristics in women from Peru. *Front Oncol.* 2023;13:938042.
13. Abugattas J, Llacuachaqui M, Sullcahuaman-Allende Y, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Peru. *Clin Genet.* 2015;88(4):371–375.
14. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics.* 1983;39(2):499–503.
15. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. Chicago: Springer; 2017.
16. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747–752.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–383.

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

El presente estudio será autofinanciado por la investigadora principal.

Presupuesto:

Categoría	Rubro	Descripción	Costo (S/)
Recursos materiales	Internet	Servicio mensual (10 meses)	400
	Electricidad	Consumo mensual (10 meses)	200
	Impresión y papelería	Impresión de protocolo, fotocopias, útiles	200
Subtotal recursos materiales			800
Recursos humanos	Asesor estadístico	Asesoría metodológica y estadística	500
Subtotal recursos humanos			500
TOTAL			1300

Cronograma:

Actividad	Jun 2026	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene 2027	Feb	Mar
Presentación y aprobación del protocolo (CIEI-UPCH)	✓	✓								

Aprobación CIEI HNERM		✓	✓							
Extracción de datos + verificación del 15%			✓	✓	✓					
Limpieza y reconciliación de la base					✓	✓				
Análisis estadístico						✓	✓			
Redacción de resultados							✓	✓		
Redacción de discusión								✓	✓	
Versión final + revisión del asesor									✓	✓
Entrega del documento final a UPCH										✓

7. ANEXOS

Anexo 1: Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral se determinó en función del número de eventos (fallecimientos) requerido para el modelo de regresión de Cox, según la fórmula de Schoenfeld (14), dado que el parámetro de interés del análisis principal es un Hazard ratio. La diferencia de mortalidad a 5 años asumida entre el grupo con intervalo prolongado (>6 semanas) y el grupo no prolongado (≤ 6 semanas) se empleó para derivar el Hazard ratio a detectar.

Parámetros:

Parámetro	Valor	Fuente
Hazard ratio a detectar (HR)	1,86	Derivado de la diferencia de mortalidad 40% vs. 24% (7,8)

Mortalidad a 5 años con intervalo prolongado >6 sem	0,40	Truin 2020 / Sanford 2016 (7,8)
Mortalidad a 5 años con intervalo no prolongado ≤6 sem	0,24	Estimación basal de SG post-QTN en estadios II–III
Nivel de significancia (α)	0,05 (bilateral)	Convencional
Potencia (1 – β)	0,80	Convencional
Razón de asignación	1:1	Simplificación conservadora

Fórmula (número de eventos requeridos, Schoenfeld):

$$E = (Z_{\{\alpha/2\}} + Z_{\beta})^2 / [p_1 \cdot p_2 \cdot (\ln HR)^2]$$

donde $Z_{\{\alpha/2\}} = 1,96$; $Z_{\beta} = 0,84$; y p_1, p_2 son las proporciones de la muestra en cada grupo (0,5 y 0,5 bajo asignación 1:1).

Cómputo:

$$E = (1,96 + 0,84)^2 / [0,25 \times (\ln 1,86)^2] = 31,36 / (0,25 \times 0,385) \approx 82 \text{ eventos.}$$

Resultado y potencia:

- Eventos requeridos ≈ 82
- Con una cohorte de 270–300 pacientes y una mortalidad global esperada cercana al 30%, se anticipan entre 80 y 90 eventos.

El estudio tiene potencia para detectar efectos moderados a grandes. Efectos de menor magnitud, como el Hazard ratio de 1,21 reportado en metaanálisis (9), requerirían un número de eventos muy superior al disponible (del orden de varios cientos) y no serían detectables con esta cohorte, lo que se reconoce como una limitación.

Verificación por comparación de proporciones (referencia): Como comprobación, el cálculo mediante comparación de dos proporciones independientes (mortalidad a 5 años de 40% vs. 24%; power twoproportions 0.40 0.24, alpha(0.05) power(0.80)) arroja un tamaño mínimo de aproximadamente 264

pacientes (132 por grupo), concordante con el número de eventos requerido dada la mortalidad esperada.

Punto de corte de 6 semanas: Si bien las guías recomiendan una ventana de 4 a 8 semanas entre el fin de la QTN y la cirugía (6), la evidencia más reciente identifica las 6 semanas como el umbral a partir del cual se observa deterioro de la sobrevida global (7,8); este corte se adoptó para la dicotomía secundaria (≤ 6 vs. >6 semanas) y para la formulación de la hipótesis. En el modelo principal la exposición se analiza como variable continua.

Conclusión: La cohorte censal disponible en el HNERM, estimada en 270–300 pacientes, provee un número de eventos suficiente (≈ 80 –90) para el objetivo principal bajo el supuesto de un efecto moderado a grande.

Anexo 2: Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Escala	Definición operacional	Forma de registro
Intervalo QTN-cirugía	Cuantitativa	De razón	Días desde la última infusión del último medicamento QTN hasta la fecha de cirugía definitiva	En días
Categoría de intervalo QTN-cirugía	Cualitativa	Ordinal	Categorización del intervalo QTN-cirugía en tres grupos según semanas transcurridas, con fines descriptivos y para el análisis dicotomizado secundario	≤ 4 sem / 4–6 sem / >6 sem
Razón del retraso	Cualitativa	Nominal	Causa documentada del retraso quirúrgico según regla operacional en sección d	Clínica / Logística / Mixta / No documentada
Sobrevida global (SG)	Cuantitativa	De razón	Tiempo desde la cirugía hasta el	En días

			fallecimiento por cualquier causa o censura	
Estado vital	Cualitativa	Nominal	Estado vital de la paciente al fin del seguimiento, registrado en la historia clínica y verificado en SINADEF	Fallecido / Vivo
Sobrevida libre de recurrencia (SLR)	Cuantitativa	De razón	Tiempo desde la cirugía hasta la recurrencia documentada o muerte sin recurrencia previa	En días
Recurrencia	Cualitativa	Nominal	Documentación de recurrencia locorregional o a distancia tras la cirugía	No recurrencia / Recurrencia
Respuesta patológica completa (pCR)	Cualitativa	Nominal	Ausencia de tumor invasivo residual en mama y ganglios en la pieza quirúrgica (ypT0/is ypN0)	Sí / No
Respuesta clínica (downstaging clínico-radiológico)	Cualitativa	Nominal	Descenso de categoría de estadio entre el diagnóstico (cTNM) y la reestadificación clínico-radiológica pre-quirúrgica (ycTNM), según AJCC 8.ª ed. (15)	Sí / No
Edad al diagnóstico	Cuantitativa	De razón	Edad en años cumplidos al diagnóstico histológico confirmado	En años
Estadio clínico	Cualitativa	Ordinal	Clasificación TNM-AJCC 8.ª edición al diagnóstico	II / III
Subtipo molecular	Cualitativa	Nominal	Clasificación inmunohistoquímica: RH y HER2 según ASCO/CAP 2018	Luminal / HER2+ / Triple Negativo

Grado histológico	Cualitativa	Ordinal	Grado histológico de Nottingham en la biopsia diagnóstica	1 / 2 / 3
Esquema de quimioterapia neoadyuvante	Cualitativa	Nominal	Esquema de QTN administrado	Antraciclina-taxano / Otro
Terapia anti-HER2	Cualitativa	Nominal	Uso de trastuzumab u otra terapia anti-HER2 en la neoadyuvancia	Sí / No
Periodo COVID-19	Cualitativa	Nominal	Pre-COVID: cirugía anterior al 16-mar-2020; Periodo COVID: cirugía el 16-mar-2020 o después (DS 044-2020-PCM) hasta el 31-dic-2021	Pre-COVID / Periodo COVID
Tipo de cirugía	Cualitativa	Nominal	Procedimiento quirúrgico definitivo realizado sobre la mama	Mastectomía / Conservadora
Año de diagnóstico	Cualitativa	Ordinal	Año calendario del diagnóstico histológico confirmado	2019 / 2020 / 2021
Diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico documentado en HCE al inicio del tratamiento	Sí / No
Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico documentado en HCE al inicio del tratamiento	Sí / No
Cardiopatía	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico de cualquier cardiopatía documentado en HCE	Sí / No
Insuficiencia renal crónica	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico documentado en HCE al inicio del tratamiento	Sí / No
Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC)	Cualitativa	Ordinal	Puntuación calculada con pesos originales de Charlson et al. 1987 a partir de comorbilidades en	Puntaje total / Categoría: 0, 1–2, ≥ 3

			HCE al diagnóstico (17)	
--	--	--	----------------------------	--

Anexo 3: Ficha de recolección de datos

CÓDIGO DE PARTICIPANTE: _____

I. CARACTERÍSTICAS BASALES

- Edad al diagnóstico: _____ años
- Fecha de diagnóstico: ____ / ____ / ____
- Estadio clínico (AJCC 8.^a ed.): ☐ IIA ☐ IIB ☐ IIIA ☐ IIIB ☐ IIIC
- Subtipo molecular: ☐ Luminal (RH+/HER2-) ☐ HER2+ ☐ Triple Negativo
- RE: _____% RP: _____% HER2: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ 2+ → FISH: ☐
Amplificado ☐ No amplificado
- Ki-67: _____%
- Grado histológico (Nottingham): ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

II. COMORBILIDADES AL DIAGNÓSTICO

- Diabetes mellitus: ☐ Sí ☐ No
- Hipertensión arterial: ☐ Sí ☐ No
- Cardiopatía: ☐ Sí ☐ No — Tipo: _____
- Insuficiencia renal crónica: ☐ Sí ☐ No — Estadio TFG: _____
- Otras comorbilidades: _____
- Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC): _____ Categoría: ☐ 0 ☐ 1-2
☐ ≥3

III. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

- Esquema recibido: _____
- Tipo de esquema: ☐ Antraciclina-taxano ☐ Otro
- Terapia anti-HER2: ☐ Sí ☐ No — Agente: _____

- Fecha de inicio de QTN: __ / __ / ____
- Fecha de última infusión (último medicamento): __ / __ / ____
- Taxanos en esquema semanal: ☐ Sí ☐ No — Fecha última dosis semanal: __ / __ / ____
- N.º de ciclos completados: _____
- Toxicidad grado ≥ 3 que requirió retraso o reducción de dosis: ☐ Sí ☐ No

IV. CIRUGÍA

- Fecha de cirugía definitiva: __ / __ / ____
- Intervalo QTN-cirugía (días): _____
- Categoría: ☐ ≤ 4 sem ☐ 4–6 sem ☐ > 6 sem
- Periodo COVID-19 (según fecha de cirugía): ☐ Pre-COVID (< 16 -mar-2020)
☐ Periodo COVID (≥ 16 -mar-2020)
- Tipo de cirugía: ☐ Mastectomía radical modificada ☐ Cirugía conservadora
- Reestadificación clínico-radiológica pre-cirugía (ycTNM): ycT____ ycN____
— Downstaging clínico: ☐ Sí ☐ No
- Razón del retraso (si intervalo > 6 sem): ☐ Clínica ☐ Logística ☐ Mixta ☐
No documentada
- Descripción: _____

V. RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO

- pCR (ypT0/is ypN0): ☐ Sí ☐ No
- Estadío patológico: ypT ____ ypN ____

VI. SEGUIMIENTO

- Fecha de último control oncológico: __ / __ / ____
- Estado vital: ☐ Vivo/a ☐ Fallecido/a

- Verificación SINADEF: ☐ Sí ☐ No
- Fecha de fallecimiento: __ / __ / ____
- Causa de fallecimiento: ☐ Progresión de enfermedad ☐ Otra ☐ No documentada
- Recurrencia documentada: ☐ Sí ☐ No
 - Tipo: ☐ Locorregional ☐ A distancia ☐ Ambas
 - Fecha de recurrencia: __ / __ / ____

Anexo 4: Diagrama acíclico dirigido (DAG)

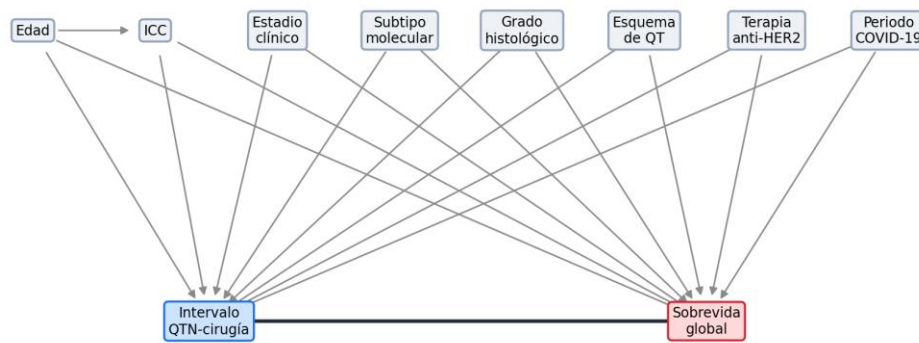


Figura 1. Diagrama acíclico dirigido de la asociación del intervalo QTN-cirugía con la supervivencia global. La edad, el ICC, el estadio clínico, el subtipo molecular, el grado histológico, el esquema de quimioterapia, la terapia anti-HER2 y el periodo COVID-19 son variables confusoras (influyen sobre el intervalo y sobre la supervivencia); su ajuste conjunto constituye el conjunto mínimo de ajuste del modelo de Cox de la sección g.