

UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE ANTIPSICÓTICOS Y CÁNCER  
DE MAMA EN PACIENTE PERTENECIENTES AL RÉGIMEN  
CONTRIBUTIVO EN COLOMBIA: ESTUDIO DE COHORTES**

**Diana Carolina Calderon Ospina**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad, Departamento Psiquiatría  
Bogotá , Colombia  
2023

**ASSOCIATION BETWEEN THE USE OF ANTIPSYCHOTICS AND  
BREAST CANCER IN PATIENTS BELONGING TO THE  
CONTRIBUTIVE REGIME IN COLOMBIA: COHORT STUDY**

**Diana Carolina Calderon Ospina**

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título  
de:

**Psiquiatra.**

Director (a):

**Dr. Luis Eduardo Jaramillo**

Codirector (a):

**Dr. Ricardo Sánchez**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de medicina , Departamento de psiquiatría  
Bogotá, Colombia

2024

*“El estudio no se mide por el número de páginas leídas en una noche, ni por la cantidad de libros leídos en un semestre. Estudiar no es un acto de consumir ideas, sino de crearlas y recrearlas”: Paulo Freire*

# **Agradecimientos**

*En primer lugar, les agradezco a mis padres, que siempre me han brindado su apoyo incondicional para poder cumplir todos mis objetivos personales y académicos. Ellos son los que con su amor me han impulsado siempre a perseguir mis metas y nunca abandonarlas frente a las adversidades.*

*Le agradezco muy profundamente a mis tutores (Doctores Luis Eduardo Jaramillo y Ricardo Sanchez) y a el grupo de investigación ( Andres patiño y Maria Fernanda Villada), por su dedicación y paciencia, sin su guía y correcciones precisas no hubiese podido lograr llegar a esta instancia tan anhelada. Son muchos los docentes que han sido parte de mi camino universitario, y a todos ellos les quiero agradecer por transmitirme los conocimientos necesarios, los llevaré grabados para siempre en la memoria en mi futuro profesional.*

*Agradecerles a todos mis compañeros los cuales muchos de ellos se han convertido en mis amigos, cómplices y hermanos. Gracias por las horas compartidas, los trabajos realizados en conjunto y las historias vividas.*

*Por último, agradecer a la universidad que me ha exigido tanto, pero al mismo tiempo me ha permitido obtener mi tan ansiado título. Igualmente, a las instituciones que me acogieron estos años, que permitió realizar las prácticas asistenciales y académicas.*

## Tabla de contenido

<b>Agradecimientos</b>	<b>4</b>
<b>1. Justificación</b>	<b>8</b>
<b>2. Planteamiento del problema de investigación</b>	<b>9</b>
<b>3. Objetivos</b>	<b>10</b>
3.1. Objetivo general	10
3.2. Objetivos específicos	11
<b>8. Marco teórico</b>	<b>11</b>
8.1. Cáncer de mama	11
8.2. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama	12
8.3. Tipos histológicos de cáncer de mama	14
8.4. Fármacos antipsicóticos	15
8.5. Antipsicóticos de segunda generación	16
8.6. Risperidona	17
8.7. Relación entre la exposición a antipsicóticos y desarrollo de patología oncológica de mama	19
<b>9. Hipótesis</b>	<b>22</b>
<b>10. Metodología</b>	<b>22</b>
10.1. Tipo de estudio	22
10.2. Población	22
10.3. Criterios de elegibilidad	22
10.3.1. Criterios de inclusión	22
10.3.2. Criterios de exclusión	23
10.4. Definición de las variables	23
10.5. Técnicas y procedimientos de recolección de datos	27
10.5.1. Fuentes de información	27
10.5.2. Procedimiento de recolección y sistematización de datos	28
10.5.3. Identificación de pacientes	28
10.5.4. Medición de las variables sociodemográficas	29
10.5.5. Medición de variables clínicas	29
10.5.6. Medición de la exposición	29
10.5.7. Variable del desenlace	29
10.5.8. Plan de análisis	32
<b>11. Consideraciones ética</b>	<b>33</b>
<b>12. Cronograma de actividades</b>	<b>34</b>

<b>13. Resultados</b>	<b>35</b>
13.1. Análisis univariado	35
13.2. Análisis bivariado	39
13.3. Análisis supervivencia	40
<b>14. Discusión</b>	<b>41</b>
<b>15. Anexos</b>	<b>48</b>
Anexo 1. Códigos CIE-10 usados en algoritmos para la identificación de cáncer de mama(28).	48
Anexo 2. CUPS utilizados en algoritmos de identificación y construcción episodios de cuidado para cáncer de mama(28).	49

## Resumen

Es bien conocido que los antipsicóticos alteran los niveles de prolactina circulante bloqueando los receptores D2 en la pituitaria. La prolactina puede activar genes implicados en el desarrollo de cáncer de mama. Estudios previos han detectado una asociación entre uso de antipsicóticos y riesgo de cáncer de mama.

Se usaron las bases de datos de pacientes pertenecientes al régimen contributivo en Colombia durante el período de 2011 al 2019 creada a partir de bases de datos administrativas para el cálculo de la UPC disponibles para su uso en el Instituto de Investigaciones Clínicas de la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Con el fin de realizar un estudio analítico de cohortes retrospectivo con base de datos administrativos. Se identificaron pacientes en el año 2013 y se garantiza un seguimiento de 5 años. Durante este periodo se estudió la asociación entre el consumo de antipsicóticos y la incidencia de cáncer de mama en mujeres.

Encontrando 20.562 pacientes mujeres de edad igual o mayor a 18 años que recibieron tratamiento con antipsicóticos en el año 2013. La edad media fue de 62,26 (DE: 20,47 años).

La presente investigación se basó en una cohorte de 20.562 pacientes con uso de antipsicóticos. Los participantes del estudio en su mayoría recibieron atención en la región central, Bogotá y la región Pacífica. La demografía de la muestra reflejó una media de edad de 62,26 años, con una desviación estándar de 20,47 años, lo que sugiere una amplia variabilidad en la edad de las participantes.

El actual estudio evidencia que existe una asociación entre el mayor número de meses de prescripción de antipsicóticos (risperidona, quetiapina y olanzapina), y un mayor número de casos de cáncer de mama, por lo cual se deberán desarrollar pautas de tamizaje al momento de uso crónico de antipsicóticos.

Palabras clave: Cáncer de mama, antipsicóticos, patología mental, hiperprolactinemia.

## **Abstract**

It is well known that antipsychotics alter circulating prolactin levels by blocking D2 receptors in the pituitary. Prolactin can activate genes involved in the development of breast cancer. Previous studies have detected an association between antipsychotic use and breast cancer risk.

The databases of patients belonging to the contributory regime in Colombia during the period from 2011 to 2019 created from administrative databases were used to calculate the UPC available for use in the Clinical Research Institute of the Faculty of Medicine. . from the National University of Colombia. In order to carry out a retrospective cohort analytical study with administrative databases. Patients were identified in 2013 and a 5-year follow-up is guaranteed. During this period, the association between the consumption of antipsychotics and the incidence of breast cancer in women was studied.

Finding 20,562 female patients aged 18 years or older who received treatment with antipsychotics in 2013. The mean age was 62.26 (SD: 20.47 years).

The present investigation was based on a cohort of 20,562 patients using antipsychotics. The study participants mostly received care in the central region, Bogotá and the Pacific region. The demographics of the sample reflected a mean age of 62.26 years, with a standard deviation of 20.47 years, suggesting wide variability in the age of the participants.

The current study shows that there is an association between the greater number of months of prescription of antipsychotics (risperidone, quetiapine and

olanzapine), and a greater number of cases of breast cancer, for which screening guidelines should be developed at the time of use. . chronic antipsychotics.

Keywords: Breast cancer, antipsychotics, mental pathology, hyperprolactinemia.

## **Justificación**

En la actualidad el cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en mujeres a nivel mundial, con más de 2.2 millones de casos en 2020, alrededor de 685.000 fallecimientos por dicha causa y con una predicción de cerca de una de cada 12 mujeres que enferman de cáncer de mama a lo largo de su vida (1). La mayoría de estos casos y su mortalidad asociada se registra principalmente en países de bajos y medianos ingresos, la supervivencia a cinco años excede el 90% en países desarrollados mientras que, en India y Sudáfrica, tan sólo alcanza el 66% y 40% respectivamente (1). El aumento de esta supervivencia y mejores resultados en calidad de vida dependen de una combinación importante entre la detección temprana, las terapias eficaces y el control de factores de riesgo.

Múltiples factores de riesgo han sido evaluados acerca del desarrollo de cáncer de mama. Estos incluyen factores sociodemográficos, personales, familiares, genéticos y de estilo de vida, pero poco se ha estudiado acerca de la influencia de exposiciones prolongadas a medicamentos que afectan ejes hormonales en el organismo y que podrían estar asociados a mayor predisposición al desarrollo de este tipo de enfermedades. Se ha encontrado relación entre algunos antipsicóticos, como la risperidona, con una influencia en el eje de la prolactina (PRL), y el aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama (2).

Se ha evidenciado que la actividad biológica de la PRL está mediada por receptores de membrana específicos (PRLR), los cuales se han encontrado hasta en un 80-90% en las células de cáncer de mama (3). En el proceso fisiológico el hipotálamo inhibe la síntesis y secreción de prolactina en la hipófisis mediante una serie de factores que incluyen a la dopamina, por lo que un bloqueo de los receptores de dopamina D2 contrarresta este efecto inhibitorio sobre la secreción de PRL (3). Cuanto mayor sea el bloqueo de los receptores D2 mayor será la elevación de los niveles de esta hormona (3). Estudios realizados por The American Nurses' Health Studies (NHS I/II) y el European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) han demostrado que los niveles más altos de PRL circulante están asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama (3). Los datos obtenidos en las cohortes NHS I y NHS II evidenciaron un aumento del 40% en riesgo de cáncer de mama para mujeres premenopáusicas con un nivel superior al rango normal de PRL versus a aquellas con valores más bajos en sus concentraciones, sin embargo, en los estudios EPIC, aunque se observó una asociación entre las dos variables, esta no fue estadísticamente significativa (OR = 0,70 con IC95%: 0,48 – 1,03) para cáncer de mama invasivo (3). En el estudio de cohortes de Wang et al. (2002) (4), con 52.819 mujeres que tomaban antagonistas de la dopamina comparadas con 55.289 mujeres que no tomaban este medicamento, se encontró que las mujeres que usaban estos antipsicóticos tenían un 16 % más de riesgo de desarrollar cáncer de mama, con una relación dosis acumulativas más altas (4) (3).

Dado que las afecciones neoplásicas de la mama, por su morbilidad y mortalidad, constituyen un problema de salud pública de gran relevancia con profunda repercusión en la calidad de vida de la población femenina y con altos costos socioeconómicos al sistema de salud, es necesario encontrar factores de riesgo poco estudiados y en los cuales se puede intervenir de forma temprana para así disminuir el riesgo de desarrollar esta patología.

La tasa de incidencia del cáncer de mama para el año 2020 a nivel mundial es de 47,8 casos por cada 100,000 habitantes siendo el tipo de cáncer más común en la población, seguido por el cáncer de próstata (30,7 x 100.000) y pulmón (22,4 x 100.000). Además, es el segundo de mayor mortalidad con una tasa de 13,6 casos por cada 100.000 mujeres, seguido por el cáncer colorrectal (9 x 100.000 habitantes) y solamente superado por el cáncer de pulmón (18 casos por cada 100.00 habitantes) (5). Para el mismo año en Colombia el cáncer de mama ocupó el primer lugar (11,7%), seguido del de pulmón (11,4%), colorrectal (10%) y próstata (7,3%) (6).

Se han estudiado diversos factores de riesgo farmacológicos para el desarrollo de cáncer de mama, entre ellos se ha evidenciado que la exposición a uso de antipsicóticos puede estar relacionada con su posterior diagnóstico. Se ha evaluado que la hiperprolactinemia relacionada al bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 causado por el uso de antipsicóticos típicos y algunos de segunda generación como risperidona, paliperidona o amisulpride de forma prolongada (exposición mayor a 3 – 10 años) está relacionado con la disminución de estrógenos, aumentando de esta forma el riesgo de cáncer de mama y endometrio (7) (8). Los antipsicóticos que bloquean los receptores D2 de forma potente impiden el freno natural de la prolactina (PRL) y esta se eleva dependiendo de la intensidad del bloqueo D2. La PRL estimularía la proliferación tumoral, la migración y supervivencia de las células malignas en tumores con alta expresión del receptor de membrana para la PRL (7) (8).

Por esta razón se decidió realizar este estudio para establecer si el uso continuo de antipsicóticos pueden llevar al desarrollo de cáncer de mama en mujeres colombianas. La pregunta de investigación es ¿existe asociación entre la exposición a antipsicóticos en mujeres pertenecientes al régimen contributivo con diagnóstico de cáncer de mama en Colombia entre enero de 2011 a diciembre de 2019?

## **1. Objetivos**

### 1.1. Objetivo general

Evaluar la asociación entre el uso de antipsicóticos y el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes pertenecientes al régimen contributivo en Colombia, entre enero de 2011 a diciembre del 2019.

### 1.2. Objetivos específicos

2. Identificar las características sociodemográficas y clínicas de la población adulta expuestas al uso de antipsicóticos durante el periodo del estudio.
3. Explorar la asociación entre el uso prolongado del antipsicótico y el posterior diagnóstico de cáncer de mama.
4. Cuantificar el tiempo de exposición al antipsicótico y el evento diagnóstico de cáncer de mama.
5. Relacionar la dosis administrada de antipsicótico y la presencia de cáncer de mama.

## **6. Marco teórico**

### 6.1. Cáncer de mama

El cáncer (CA) de mama es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado y de mayor mortalidad en mujeres del todo el mundo, con crecientes tasas de mortalidad en países de Asia y América Latina (2).

El CA de mama es una enfermedad clonal que en uno de sus tipos prolifera hasta constituir un tumor que posteriormente invade tejidos y hace metástasis a distintas partes del cuerpo. Se origina en las células del revestimiento (epitelio) de los conductos en un 85% de los casos o de los lóbulos en un 15% del tejido glándula.

Inicialmente es un tumor confinado al conducto o lóbulo (in situ) donde generalmente no se manifiestan síntomas y el potencial de diseminación es bajo, sin embargo, con el tiempo este tumor in situ progresa e invade el tejido mamario circundante (cáncer de mama invasivo) con posterior propagación a ganglios linfáticos cercanos (metástasis regional) u otros órganos del cuerpo (metástasis distante) (2) (9).

La detección temprana genera mejor pronóstico de vida, y su tratamiento puede ser muy eficaz cuando es diagnosticado de forma temprana. A menudo consiste en una combinación de manejo quirúrgico, radioterapia y medicación hormonal, quimioterápica y/o biológica dirigida (2) (9).

## 6.2. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama

Múltiples factores se han asociado en mayor o menor medida al desarrollo de cáncer de mama y un tercio de los tumores en mujeres postmenopáusicas podrían prevenirse modificando diversos factores como la obesidad, el sedentarismo, consumo de alcohol, uso de terapias hormonales, etc. (2) (9).

El envejecimiento es el factor de riesgo más importante para la mayoría de los cánceres. De igual forma se han estudiado factores de riesgo sociodemográficos, como la edad y la raza blanca; antecedentes familiares de cáncer de mama, principalmente parientes de primer grado; predisposición genética con mutaciones en genes BRCA1 o BRCA2 y mutaciones en genes de baja penetrancia; antecedentes personales como previo cáncer de mama, lesión proliferativa con atipia, lesión proliferativa sin atipia y elevada densidad mamográfica; factores menstruales (menarquia precoz <12 años y menopausia tardía >54 años); factores reproductivos (multiparidad >2 hijos y retraso en la edad del primer hijo >30 años); factores hormonales como uso reciente de anticonceptivos hormonales y uso de tratamiento hormonal sustitutivo (terapia combinada); factores antropométricos (obesidad); factores nutricionales como consumo de alcohol (>1 bebida/día) y

dietas ricas en calcio y lácteos; hábitos de vida como tabaquismo intenso y duradero; y exposiciones ambientales y laborales como radiación ionizante ( tabla 1), (2), (9), (10),(3).

**Tabla 1.** Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama (3).

Edad (a mayor edad, mayor riesgo)
Uso de alcohol
Tabaquismo
Portadoras de genes de susceptibilidad al cáncer de mama (las mutaciones BRCA1 y BRCA2 confieren un riesgo de por vida del 60 % al 80 %)
Retraso en la maternidad (Mujeres mayores de 30 años en su primer embarazo)
Diabetes mellitus
Menarquia temprana (menores de 12 años)
Terapia de reemplazo hormonal
Ausencia de lactancia
Menopausia tardía (mayores de 55 Años)
Baja actividad física
Alta densidad mamaria (mamografía)
Uso de antipsicóticos
Obesidad
Biopsia mamaria previa
Antecedentes personales o familiares de cáncer de mama o de ovario
Raza (más común en mujeres blancas, en comparación con mujeres del sur de Asia y de raza negra)

### 6.3. Fármacos antipsicóticos

Los antipsicóticos presentan estructuras químicas heterogéneas, pero con una característica común, (12) (13). Interfieren en la transmisión dopaminérgica cerebral al bloquear los receptores dopaminérgicos D2, además de que también pueden modificar los receptores colinérgicos,  $\alpha$ -adrenérgicos, histaminérgicos y serotoninérgicos (13).

La clasificación más ampliamente aceptada es la que diferencia entre antipsicóticos típicos y atípicos. Los típicos (primera generación) son los más antiguos y tienen una acción fundamentalmente antidopaminérgica e hiperprolactinémica (12). Son derivados de las fenotiazinas y se pueden dividir en tres grandes grupos, el grupo 1 incluye la clorpromazina, levomepromazina y promazina; el grupo 2 está constituido por la periciazina y la pipotiazina y el grupo 3 por la flufenazina, perfenazina, proclorperazina y trifluoperazina: finalmente los fármacos de los demás grupos químicos suelen asemejarse a las fenotiazinas del grupo 3, donde están incluidas las butirofenonas (benperidol y haloperidol), difenilbutilpiperidinas (pimozida), tioxantenos (flupentixol y zuclopentixol) y benzamidas de sustitución (sulpirida) (13).

Los antipsicóticos atípicos o de segunda generación bloquean simultáneamente los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos y son muy eficaces tanto para síntomas positivos como negativos, y adicionalmente presentan menos efectos extrapiramidales que los de primera generación por lo que su uso ha aumentado considerablemente en la práctica clínica (12).

Los antipsicóticos tanto típicos como atípicos presentan un mecanismo de acción común, bloqueando a nivel central los receptores dopaminérgicos D2. En concentraciones terapéuticas bloquean también los receptores de serotonina 5-HT2 y algunos otros subtipos de receptores noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos (12).

La selección entre un grupo u otro depende del grado de sedación que se quiera conseguir y de la susceptibilidad del paciente a efectos adversos que puedan ser generados por su uso. Los antipsicóticos atípicos están indicados en aquellos casos en los cuales los efectos adversos extrapiramidales resultan particularmente marcados (13).

#### **6.4. Antipsicóticos de segunda generación**

Los antipsicóticos de segunda generación se caracterizan por que son más selectivos a las neuronas dopaminérgicas de la vía mesocorticolímbica que involucra al núcleo accumbens y parte del sistema estriado ventral, disminuyendo así su efecto en el cuerpo estriado lo que reduce efectos adversos extrapiramidales (14) (15).

Dentro del criterio clínico para su uso destaca la eficacia tanto en los síntomas positivos como negativos de la patología psicótica, además produce menos disforia subjetiva, menos efectos sedantes, pocos efectos autonómicos/cardiacos, poca elevación de los niveles de prolactina, menos disfunción sexual asociada y poco aumento del peso corporal (14).

Dentro de los antipsicóticos atípicos, la clozapina es el fármaco que dio origen a este grupo, poseen unas propiedades diferenciales con respecto a los antipsicóticos típicos como menos propensión a producir síndrome extrapiramidal,

parecen más eficaces para controlar los síntomas negativos de la esquizofrenia, y pueden ser eficaces en pacientes resistentes a los de primera generación (12). Estas propiedades parecen deberse a un menor efecto dopaminérgico y una mayor afinidad por los receptores serotoninérgicos. Sin embargo, ellos también presentan otras reacciones adversas como la aparición de convulsiones o el aumento de peso. Dentro de los principales efectos secundarios asociados a los antipsicóticos de segunda generación se ha estudiado su relación con el alargamiento del intervalo QT por alteración de canales miocárdicos de calcio lo que puede llevar a síncope o problemas en la conducción cardíaca (torsade de pointes), principalmente la tioridazina (14). Otros efectos igualmente evaluados son los metabólicos, el aumento de peso ha sido un efecto muy conocido que puede relacionarse con otros problemas de salud como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el síndrome coronario, dislipidemias, entre otros. Este aumento del peso se ha relacionado con el bloqueo de algunos receptores de serotonina, 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> y con la afinidad por los receptores histamínicos H<sub>1</sub> que aumentan el apetito vía hipotalámica (14).

Actualmente se reconocen como antipsicóticos atípicos la clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, sertindol, amisulprida, zotepina, iloperidona y aripiprazol, sus diferencias se basan en la afinidad por los diferentes receptores y en su perfil de reacción adversas (12) (14).

### 6.5. Risperidona

La risperidona es un derivado del benzisoxazol, sin ninguna relación estructural con la fenotiazinas o butirofenonas, presentando una buena eficacia para reducir los síntomas negativos de la esquizofrenia y con una baja ocurrencia de efectos extrapiramidales. Su mecanismo antipsicótico se relaciona con el bloqueo de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A/2C</sub> y dopaminérgicos D<sub>2</sub>, con una afinidad moderada por los receptores adrenérgicos alfa 1 y 2 e histaminérgicos H<sub>1</sub>, y su interacción es mínima con los receptores muscarínicos y adrenérgicos beta (16).

Es de resaltar que ha sido el único fármaco autorizado para las alteraciones comportamentales asociadas a la demencia (12).

Es un medicamento que se absorbe bien a través de la mucosa gastrointestinal y su biodisponibilidad es del 70%, se une en un 90% a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado donde se forma su metabolito activo, la hidroxirrisperidona, la cual se elimina en la orina. Su vida media de eliminación se encuentra en un promedio de 20 a 24 horas (16).

Dentro de sus principales efectos adversos destaca la hipotensión y taquicardia refleja (por sus efectos anti adrenérgicos), también cambia el patrón de sueño al inducir sueño de ondas lentas y aumenta los niveles séricos de prolactina (16). Otros efectos secundarios frecuentes han sido las náuseas, dispepsia, estreñimiento o diarrea, cefalea, cambios en el estado anímico, dificultad para la concentración, somnolencia, incremento de peso, visión borrosa, disfunción sexual, dolor abdominal, entre otros (16).

Aripiprazol	0
Clozapina	+
Olanzapina	++
Paliperidona	+++
Quetiapina	+/-
Risperidona	+++

**Figura 1.** Elevación de prolactina según cada antipsicótico de segunda generación. Tomado de: Fuente. De Hert M, et al. Antipsychotic treatment, prolactin, and breast tumorigenesis. *Psychiatria Danubina*. 2016; 28(3).

#### **6.6. Relación entre la exposición a antipsicóticos y desarrollo de patología oncológica de mama**

El cáncer de mama es más frecuente en mujeres con esquizofrenia que en la población general (17). Se ha establecido que puede corresponder a una relación entre el tratamiento con antipsicóticos y el aumento de los niveles de prolactina contribuyendo de esta forma al aumento de las probabilidades de padecer cáncer de mama (17) (18).

Uno de los efectos secundarios estudiado de los antipsicóticos es la hiperprolactinemia a causa del bloqueo dopaminérgico D2 en la vía tuberoinfundibular a nivel hipotalámico-hipofisiario (18). Al no haber inhibición de la liberación de prolactina aparece el hipogonadismo, que condiciona la aparición de galactorrea, ginecomastia, amenorrea, disminución de la libido, disfunción sexual, impotencia y anorgasmia (18) (15). Estos efectos son dados a que el aumento de la prolactina origina una pérdida de los efectos protectores de los estrógenos, probablemente entre otros riesgos aumenta riesgo de cancer de mama y endometrio (7) (15).

En las últimas décadas la prolactina (PRL) ha llamado la atención por su posible papel en el desarrollo de tumores de mama. La PRL es una hormona polipeptídica neuroendocrina que se sintetiza principalmente desde las células lactotropas del lóbulo anterior de la glándula pituitaria (y glándulas mamarias), que se encarga del desarrollo normal de la glándula mamaria, el aumento de tamaño de las mamas durante el embarazo y la inducción y el mantenimiento de la producción de leche durante la lactancia, sin embargo también ha estado relacionada con el desarrollo del cáncer de mama, aunque su asociación sigue sin estar clara y es controvertida (3) (15).

Al igual que el desarrollo normal de las glándulas mamarias, en la carcinogénesis mamaria el principal proceso de su desarrollo es hormonalmente dependiente, por lo tanto, las hormonas reproductivas femeninas, estrógeno y progesterona, y posiblemente la hormona PRL, pueden tener un importante impacto en el riesgo de cáncer de mama y en la migración de las células cancerígenas (3) (15). Se ha evidenciado que las actividades biológicas de la PRL están mediadas por receptores de membrana específicos (PRLR), los cuales se han encontrado hasta en un 80-90% en la células de cáncer de mama (3).

Este posible papel de la PRL en el desarrollo de cáncer de mama ha generado preocupación sobre el impacto de la hiperprolactinemia inducida por antipsicóticos (HPRL), definida como niveles en ayunas de PRL  $>20$  ng/ml en hombres y  $>25$  ng/ml en mujeres (3). En el proceso fisiológico el hipotálamo inhibe la síntesis y secreción de prolactina en la hipófisis mediante una serie de factores que incluyen a la dopamina, por lo que un bloqueo de los receptores de dopamina D2 contrarresta este efecto inhibitor sobre la secreción de PRL (3) (15). Cuanto mayor sea el bloqueo de los receptores D2 mayor será la elevación de los niveles de esta hormona (15).

Aunque todos los antipsicóticos tienen la propensión a inducir HPRL, las diferencias con respecto a esta elevación han sido diversas, las tasas más altas se han asociado con la amisulprida, risperidona y paliperidona, mientras que el aripiprazol y la quetiapina tienen un papel más favorable en cuanto a este efecto secundario (3).

Estudios realizados por The American Nurses' Health Studies (NHS I/II) y el estudio European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) han demostrado que los niveles más altos de PRL circulante están asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama (3). Los datos obtenidos en las cohortes NHS I y NHS II evidenciaron un aumento del 40% en riesgo de cáncer de mama para mujeres premenopáusicas con un nivel superior al rango normal de PRL versus a aquellas con valores más bajos en sus concentraciones, sin embargo, en los estudios EPIC, aunque se observó una asociación entre las dos variables, esta fue

estadísticamente no significativa (OR = 0,70 con IC95%: 0,48 – 1,03) para cáncer de mama invasivo (3). En cuanto a las mujeres postmenopáusicas se demostró un aumento del 30% de riesgo de cáncer de mama en las cohortes del NHS (3).

En el estudio de cohortes de Wang et al. (2002) (4), se tomaron 52.819 mujeres que tomaban antagonistas de la dopamina comparadas con 55.289 mujeres que no tomaban este medicamento, encontrando que las mujeres que usaban estos antipsicóticos tenían un 16 % más de riesgo de desarrollar cáncer de mama, con una relación dosis acumulativas más altas (3).

El efecto de los antipsicóticos en el nivel de hiperprolactinemia difiere según el tipo de medicamento. La risperidona, paliperidona, sulpiride y amisulpride producen más elevación, los antipsicóticos clásicos y zotepina producen una marcada elevación, mientras que el resto de los antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, quetiapina) producen una pequeña o transitoria elevación (19) (18) (7). Aquellos que producen mayor elevación están relacionados con el antagonismo poco selectivo de los receptores dopaminérgicos, afectando las 4 vías y produciendo una hiperprolactinemia más intensa (15). La mayor afinidad a los receptores 5HT2 y D2 es elevada y comparable con los antipsicóticos típicos, principalmente en el caso de la risperidona y paliperidona, mientras que aquellos fármacos que se disocian rápidamente del receptor D2 tienden a producir menor elevación de la prolactina (15). De igual forma cobra relevancia la penetrancia de los antipsicóticos a través de la barrera hematoencefálica, en el caso de la risperidona y amisulpride al ser menos lipofílicos, la ocupación de los receptores D2 a nivel hipofisiario es mayor que en los núcleos estriados causando elevación de la prolactina (20). El amisulpride es probablemente el antipsicótico con mayor potencial para elevar la prolactina, alcanzando hasta un 90% de prevalencia de hiperprolactinemia (15). En cambio, se ha visto que la olanzapina y la quetiapina no aumentan la prolactina o lo hacen de forma transitoria y leve (20) (18) (15).

## **7. Hipótesis**

Hipótesis nula: La exposición al antipsicótico no se asocia con el posterior diagnóstico de cáncer.

Hipótesis alternativa: La exposición al antipsicótico se asocia con el posterior diagnóstico de cáncer.

## **8. Metodología**

### **8.1. Tipo de estudio**

Se realizará un estudio analítico de cohortes retrospectivo con base de datos administrativos. Se identificaron pacientes en el año 2013 y se garantiza un seguimiento de 5 años. Durante este periodo se estudió la asociación entre el consumo de antipsicóticos y la incidencia de cáncer de mama en mujeres.

### **8.2. Población**

Pacientes mujeres mayores de 18 años pertenecientes al régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud entre el año 2011 y 2019, que consumieron antipsicóticos.

### **8.3. Criterios de elegibilidad**

#### **8.3.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes mujeres de edad igual o mayor a 18 años.
- Pacientes que recibieron tratamiento con risperidona, olanzapina o quetiapina durante el año 2013.
- Pacientes pertenecientes al régimen contributivo entre 2011 a 2019.

#### **8.3.2. Criterios de exclusión**

- Paciente con otro diagnóstico de cáncer previo Inicio de la cohorte.

- Pacientes que migraron a una EPS que no reporta datos al estudio de suficiencia de la UPC
- Pacientes que desarrollaron el evento (cáncer de mama) en el año siguiente luego del primer consumo de antipsicótico en el 2013

#### 8.4. Definición de las variables

Se seleccionan las variables de acuerdo con los objetivos específicos, se establece su definición y se clasifican según su nivel de medición y valor asignado.

**Tabla 4.** Operacionalización de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE
<b>SOCIODEMOGRÁFICAS</b>		
Edad	Edad medida en años desde el nacimiento al ingreso de la cohorte.	Continua
Departamento	Lugar donde recibe servicios de atención en salud al momento del inicio.	Categórica
<b>COMORBILIDADES</b>		
Infarto agudo del miocardio	Paciente que cuenta con al menos un código CIE-10 relacionado a Infarto agudo de miocardio (CIE-10:I21 I22; I252).	Dicotómica
Insuficiencia cardíaca	Paciente que cuenta con al menos un código CIE-10 relacionado a Insuficiencia cardíaca	Dicotómica

	(CIE-10: I50 ).	
Enfermedad arterial periférica	Paciente que cuenta con al menos un código CIE-10 relacionado a enfermedad arterial periférica (CIE-10:I71; I790; I739"; R02; Z958; Z959).	Dicotómica
Enfermedad cerebrovascular	Paciente que cuenta con al menos un código CIE-10 relacionado a enfermedad cerebrovascular (CIE-10: I60; I61; I62; I63; I65; I66; G450; G451;G452;G458; G459; G46; I64; G454; I670; I671; I672; I674; I675; I676; I677; I678; I679; I681; I682; I688; I69)	Dicotómica
Demencia	Paciente que cuenta con al menos un código CIE-10 relacionado a demencia (CIE-10: F00; F01; F02; F051)	Dicotómica
Enfermedad respiratoria crónica	Paciente que cuenta con al menos un código CIE-10 relacionado a enfermedad respiratoria crónica (CIE-10: J40;J41; J42; J44; J43; J45; J46; J47; J67; J44; J60; J61; J62; J63; J66; J64; J65)	Dicotómica
Enfermedad del tejido conectivo	Paciente que cuenta con al menos un código CIE-10 relacionado a enfermedad del tejido conectivo (CIE-10: M32; M34;M332; M053; M058; M059;M060;M063;M069; M050;M052;M051;M353)	Dicotómica

Úlcera gastroduodenal	Paciente que cuenta con al menos un código CIE-10 relacionado a úlcera gastroduodenal (CIE-10: K25, K26, K27, K28 )	Dicotómica
Hepatopatía crónica leve	Paciente que cuenta con al menos un código CIE-10 relacionado a hepatopatía crónica leve (CIE-10:K702; K703;K73; K717; K740; K742; K746; K743; K744; K745)	Dicotómica
Diabetes Mellitus	Paciente que cuenta con al menos un código CIE-10 relacionado a diabetes mellitus (CIE-10:E109;E119;E139 ; E149; E101; E111; E131; E141; E105; E115; E135;E145 )	Dicotómica
Hemiplejia	Paciente que cuenta con al menos un código CIE-10 relacionado a hemiplejia (CIE-10:G81; G041; G820; G821; G822 )	Dicotómica
Insuficiencia renal crónica moderada /severa	Paciente que cuenta con al menos un código CIE-10 relacionado a insuficiencia renal crónica moderada/severa(CIE-10:N03;"N05 2;N053;N054;N055;N056 ;N072;N073;N074;N01;N 18; N19; N25 )	Dicotómica
Neoplasia	Paciente que cuenta con al menos un código CIE-10 relacionado a neoplasia (CIE-10:C0; C1; C2; C3; C40; C41; C43; C45; C46; C47;	Dicotómica

	C48; C49; C5; C6; C70; C71; C72; C73; C74; C75; C76; C80; C81; C82; C83; C84; C85; C883; C887; C889; C900; C901; C91; C92; C93; C940; C941; C942; C943; C9451; C947; C95; C96)	
VIH	Paciente que cuenta con al menos un código CIE-10 relacionado a VIH (CIE-10:B20; B21; B22; B23; B24 )	Dicotómica
VARIABLES CLÍNICAS		
Índice de Charlson		Cuantitativa
VARIABLES DE EXPOSICIÓN		
Risperidona	Número de meses en los que consumió risperidona identificado a partir del CUPS: N05AX08.	Continua
Olanzapina	Número de meses en los que consumió olanzapina identificado a partir del CUPS: N05AH04.	Continua
Quetiapina	Número de meses en los que consumió quetiapina identificado a partir del CUPS: N05AH03.	Continua

## 8.5. Técnicas y procedimientos de recolección de datos

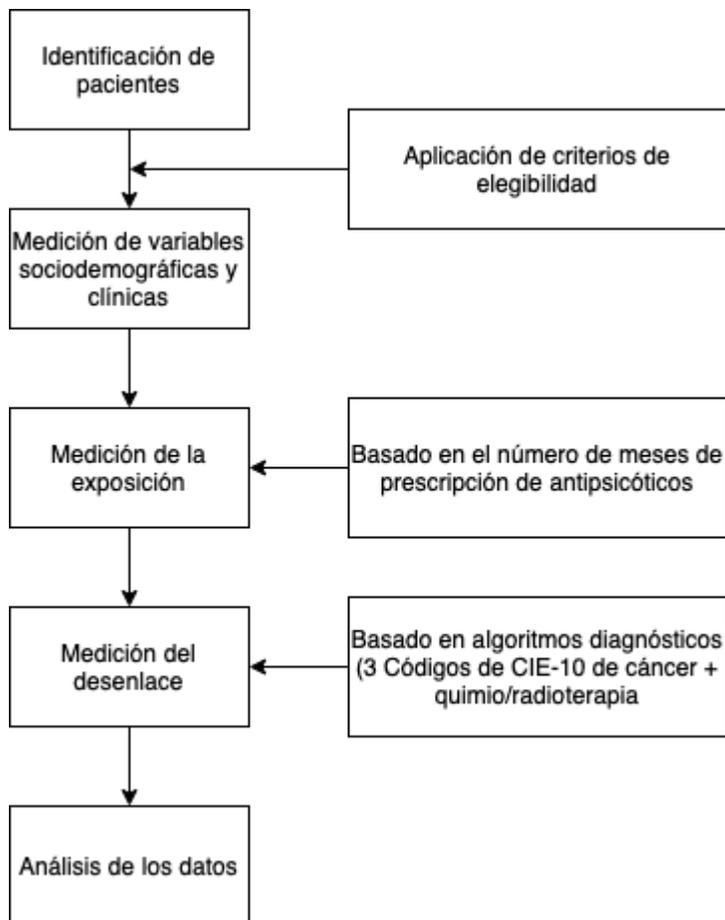
### 8.5.1. Fuentes de información

Las fuentes de información corresponden a bases de datos del Sistema Integral de la Protección Social del Ministerio de Salud y Protección social (SISPRO), abarca el uso de las siguientes fuentes:

- Base de estudio para cálculo de la UPC: contiene información sobre los servicios en salud que las EPS financian para cada uno de los afiliados durante un año calendario, contiene la descripción de los servicios asociados a cada uno de los afiliados identificados con un código anónimo y la fecha en que se prestó el servicio, con los siguientes códigos CIE-10 de diagnósticos (Anexo 1. C500, C50, C502, C503, C504, C505, C506, C508, C509, D050, D051, D057, D059); Códigos de medicamentos (N05AX08: Risperidona; N05AH03: Olanzapina; N05AH04: Quetiapina), códigos de procedimientos (Anexo 2), área geográfica, fecha de nacimiento. (25).
- Base de datos única de afiliación (BDUA): contiene la información de identificación de los afiliados de los distintos regímenes del Sistema General de Seguridad Social en Salud. (26)
- Estadísticas vitales – Registro Único de Afiliados (RUAF): donde se registran y certifican los nacimientos y fallecimientos de la población colombiana.(27)

### 8.5.2. Procedimiento de recolección y sistematización de datos

La recolección y procesamiento de datos se encuentra resumido en el siguiente flujograma:



**Figura 2.** Diagrama de los procedimientos del estudio.

### 8.5.3. Identificación de pacientes

Los pacientes fueron identificados usando códigos únicos de medicamentos, se incluyeron los pacientes que consumieron servicios de medicamentos durante el año 2013 con los siguientes códigos: RISPERIDONA: N05AX08, OLANZAPINA: N05AH03, QUETIAPINA: N05AH04.

### 8.5.4. Medición de las variables sociodemográficas

El sexo de los pacientes se determinó a partir del registrado en las bases de datos, la edad fue calculada con la fecha de nacimientos hasta el ingreso a la cohorte (fecha en la que se registró el primer código de medicamento, la aseguradora se determinó como la registrada en el momento de ingreso a la cohorte. La identificación de la zona geográfica se realizó a partir del lugar

primario de atención, este se determinó como el lugar donde el paciente consumía la mayor proporción de servicios ambulatorios. Las variables sociodemográficas se determinaron 2 años antes del ingreso a la cohorte. La descripción completa de las variables puede encontrarse en la tabla 7.

#### **8.5.5. Medición de variables clínicas**

Se midieron las variables clínicas según el índice de comorbilidades de Charlson que incluye (24): infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial periférica, enfermedades cerebrovascular, demencia, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad del tejido conectivo, úlcera gastroduodenal, hepatopatía crónica leve, diabetes, hemiplejia, insuficiencia renal crónica moderada /severa, diabetes mellitus, neoplasia, VIH. Las variables clínicas se determinaron 2 años antes del ingreso a la cohorte, se utilizaron las bases de datos de la UPC. La descripción completa de las variables puede encontrarse en la tabla 7.

#### **8.5.6. Medición de la exposición**

La exposición se definió como el número de meses diferentes en los que el paciente consumió servicios de salud relacionados con los medicamentos antes descritos.

#### **8.5.7. Variable del desenlace**

Para la identificación del cáncer de mama se usó un algoritmo electrónico basado en el modelo propuesto en la tesis el cual se titula “Desenlaces económicos sobre fragmentación en la atención de pacientes con cáncer de mama y estómago en el régimen contributivo en Colombia” del Dr. Nicolas Rozo en donde se identifica como caso incidente de cáncer de mama el tener al menos cuatro códigos CIE- 10 en un año. Este algoritmo predice una frecuencia absoluta de casos similar a la reportada en registros poblacionales. (28)

El algoritmo electrónico para la identificación de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estará basado en códigos administrativos del CIE-10 y registro CUPS de la siguiente manera:

- Diagnóstico de cáncer de mama en códigos CIE-10 en mínimo 3 meses distintos. Anexo 1.
- Uno o más registros CUPS de procedimientos en relación con el manejo de cáncer de mama (quimioterapia, radioterapia, procedimiento quirúrgico). Anexo 2.

El algoritmo fue aplicado a la base de servicios de la UPC que contiene información del consumo de servicios de los afiliados al régimen contributivo desde el 2011 hasta el 2019, posteriormente se seleccionaron los sujetos con diagnóstico de cáncer cuyo primer código diagnóstico haya sido un año o más posterior a la exposición al fármaco.

**Figura 3.** Gráfica de códigos diagnósticos.



Tabla 5. Códigos CIE-10 usados en algoritmos para la identificación de cáncer de mama.(28)

CIE- 10	Diagnóstico
C500	Tumor maligno del pezón y areola mamaria
C501	Tumor maligno de la porción central de la mama
C502	Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama
C503	Tumor maligno del cuadrante inferior interno de la mama
C504	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
C505	Tumor maligno del cuadrante inferior externo de la mama
C506	Tumor maligno de la prolongación axilar de la mama
C508	Lesión de sitios contiguos de la mama
C509	Tumor maligno de la mama, parte no especificada
D050	Carcinoma in situ lobular
D051	Carcinoma in situ intracanalicular
D057	Otros carcinomas in situ de la mama
D059	Carcinoma in situ de la mama, parte no especificada

#### 8.5.8. Plan de análisis

Estadística descriptiva: Las variables numéricas simétricas se describieron con media y desviación estándar; en caso de variables con otra distribución se uso

medias y rango intercuartílico, la simetría de las variables se evaluó por métodos gráficos. Las variables categóricas se resumieron con frecuencias absolutas y relativas.

La variable de exposición definida como el conteo del número de meses en los que el paciente consumió antipsicóticos, se dividió en cuartiles, para cada cuartil se estimó la frecuencia absoluta y la frecuencia relativa de los pacientes pertenecientes a cada grupo, se estimaron proporciones del desenlace (cáncer de mama) para cada uno de los grupos. Se usó una regresión de Poisson para estimar las razones de tasa de incidencia (RTI) entre los grupos, se usó un valor de alfa de 0.05. Para las proporciones y las tasas de incidencia de cáncer de mama se calcularon intervalos de confianza al 95%.

Se realizaron mapas para graficar el uso promedio de antipsicóticos por departamento y la distribución geográfica de la frecuencia absoluta de casos de cáncer de mama. Figura 3.2 y Figura 3.3.

Para describir la supervivencia se realizaron gráficos de Kaplan Meier, las curvas de Kaplan Meier representan un alto y bajo nivel de exposición a antipsicóticos, el grado de exposición se definió como alta en casos en los que el consumo de antipsicóticos fue mayor o igual al p75 de la distribución (mayor o igual a 7 meses de consumo de antipsicóticos) .

Se realizó un modelo multivariable de riesgos proporcionales de Cox en el que la variable independiente fue el tiempo hasta la aparición del diagnóstico de cáncer.

Las variables de control seleccionadas fueron:

- Edad
- Tipo de aseguradora
- Región de residencia

Se evaluó el supuesto de riesgos proporcionales a través de una prueba basada en los residuales de Schoenfeld y se realizaron pruebas de ajuste del modelo.

Los análisis se realizan con el programa Stata/IC v.15 licenciado por el Instituto de Investigaciones Clínicas.

## 9. Consideraciones éticas

Se adopta la normatividad colombiana para la investigación en seres humanos, resolución 8430 de 1993, en la cual se clasifican los estudios de investigación según las categorías de riesgo citadas en el artículo 1, por lo que este estudio se clasifica como: Sin riesgo.

La investigación se realizará de acuerdo con el protocolo de buenas prácticas clínicas publicado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) y los principios éticos originados en la Declaración de Helsinki. Es un estudio retrospectivo, por lo tanto, no se realizarán procedimientos que afecten la salud y/o pronóstico de los sujetos de investigación.

Toda la información del estudio se almacenó de forma segura en los servidores de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. El tratamiento de la información se llevó a cabo de conformidad con la Política de Seguridad de la Información y TIC de la Universidad Nacional de Colombia, que ha sido regulada por el acuerdo 228 de 2016 del Consejo Superior Universitario. (Véase <http://dntic.unal.edu.co/index.php/gobierno-tic-s/politicas>). Toda la información fue analizada en los servidores de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. La información sólo será accesible para el equipo de investigación. Los datos fueron respaldados en servidores de la Universidad Nacional de Colombia localizados fuera del campus universitario. No se compartió información con ninguna institución pública o privada que permita la identificación de ningún segmento de la población.

## 10. Resultados

### 10.1. Análisis univariado

Se identificaron 20.562 pacientes mujeres de edad igual o mayor a 18 años que recibieron tratamiento con antipsicóticos en el año 2013. La edad media fue de 62,26 (DE: 20,47 años). Las principales áreas de procedencia de las pacientes fueron región central con 6.771 (32,93%) pacientes, Bogotá con 5.409 (26,31%) pacientes, y la región Pacífica con 4.195 ( 20,40%) pacientes. Respecto a las comorbilidades reportadas, las más frecuentes fueron: enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 3.774 (18,35%) pacientes, diabetes mellitus en 3.741 (18,19%) pacientes, demencia en 2.979 (14,49%) pacientes, enfermedad renal en 2.893 (14,07%), y accidente cerebrovascular en 2.690 (13,08%) pacientes. En una aseguradora se encontraban afiliados el 41,66% de los pacientes. Información adicional sobre características demográficas y clínicas de la cohorte se encuentran en la tabla 7.

**Tabla 7.** Características demográficas y clínicas de la cohorte

Variable	Muestra total N = 20.562
Mujeres, n (%)	20.562 (100%)
Edad en años	
Promedio (DE)	62.26(20,47)
Región. n (%)	

Atlántica	2.379 (11,57)
Bogotá	5.409 (26,31)
Central	6.771 (32,93)
Oriental	1.767 (8,59)
Pacífica	4.195 (20,40)
Orinoquia y Amazonia	41 (0,20)
Comorbilidades, n (%)	
Infarto agudo de miocardio	659 (3,20)
Falla Cardíaca	1.405 (6,83)
Enfermedad vascular periférica	240 (1,17)
Accidente cerebrovascular	2.690 (13,08)
Demencia	2.979 (14,49)
Enfermedad pulmonar crónica	3.774 (18,35)
Enfermedad del tejido conectivo	940 (4,57)
Úlcera péptica	131(0,64)
Enfermedad hepática	93 (0,45)
Diabetes Mellitus	3.741 (18,19)
Diabetes mellitus sin complicaciones	684 (3,33)

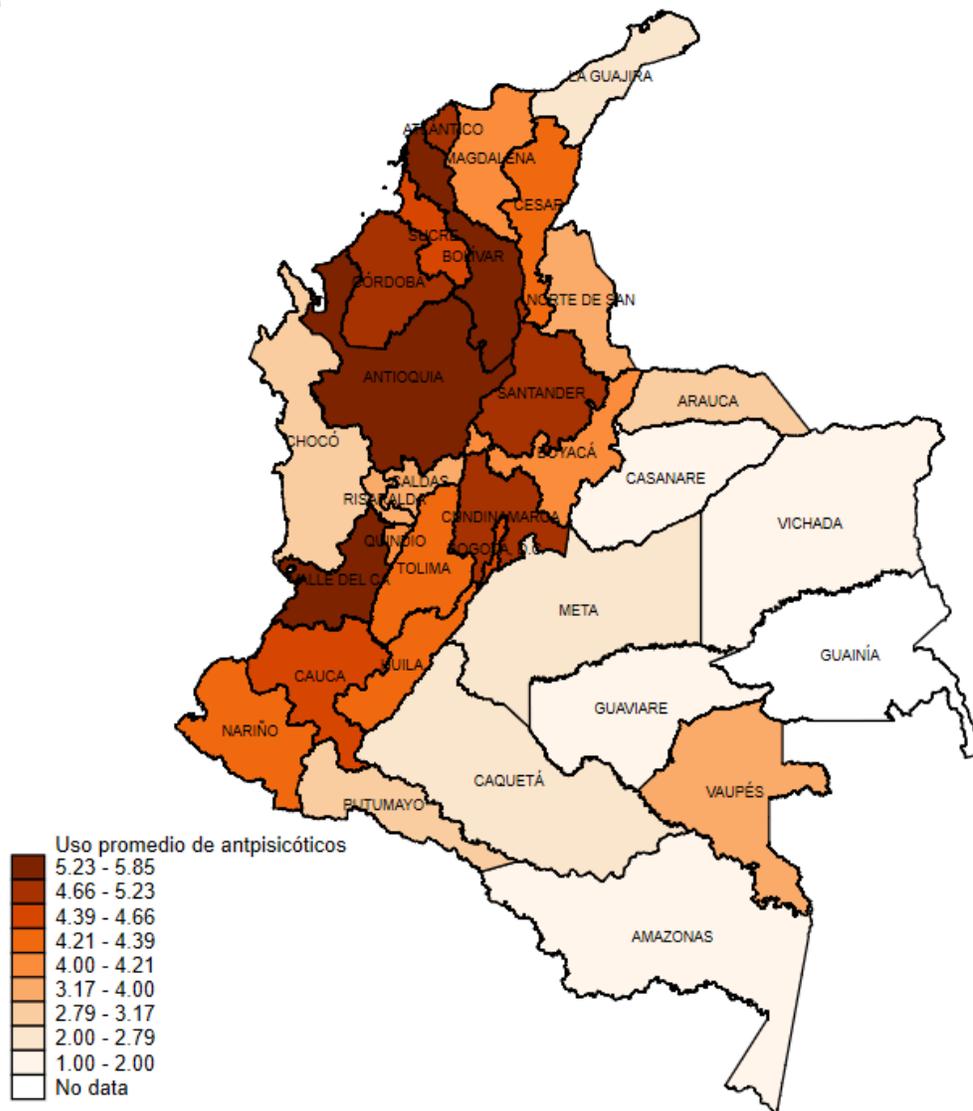
Paraplejia	100 (0,49)
Enfermedad renal	2.893 (14,07)
Enfermedad hepática severa	24 (0,12)
VIH	65 (0,32)
Índice de Charlson, n (%)	
0 a 2	16.909 (82,24)
3 a 4	2.645 (12,87)
5 o mayor	1.008 (4,89)
Aseguradoras, n (%)	
1	1.573 (7,65)
2	1.067 (5,19)
3	1.010 (4,91)
4	639 (3,11)
5	1.248 (6,07)
6	388 (1,89)
7	3.024 (14,71)
8	1.234(6,0)
9	1.199 (5,83)
10	613 (2,98)
11	8564 (41,66)

Uso de antipsicóticos	
Media (DE)	5 (5,87)
Mediana (p25 - 75 )	2 (1,00 - 7,00)
Casos de cáncer de mama, n (%)	94 (0,46)

Respecto a la variable de exposición, el promedio de número de meses de consumo de antipsicóticos fue de 5 meses, (DE 5,87); la figura 3.1 muestra el uso promedio de antipsicóticos por departamento, encontrando que el departamento de Antioquia, Bolívar y Valle del Cauca son las poblaciones con mayor consumo cuyo promedio se encuentra entre 4,21 meses hasta 5,85 meses; en contraste con departamentos como Guainía donde no se reportó consumo de los mismos, esto podría explicarse por posible subregistro. Cabe resaltar que es marcado el contraste entre el consumo de la región Andina y caribe vs la región de Orinoquia y Amazonas, destacando el departamento del Vaupés que a pesar de estar en esta región tuvo un consumo alto con respecto a su ubicación geográfica. En cuanto a la variable de desenlace, la proporción de cáncer de mama en la muestra fue de 0,46%, es decir 46 mujeres por cada 100 presentaron cáncer de mama. La figura 3.2 muestra la frecuencia absoluta de cáncer de mama por departamento donde es importante destacar que los departamentos de principal uso de antipsicóticos son los que presentan mayor frecuencia absoluta de cáncer de mama. Las frecuencias relativas no fueron calculadas dado que no se contó con la población total por cada departamento.

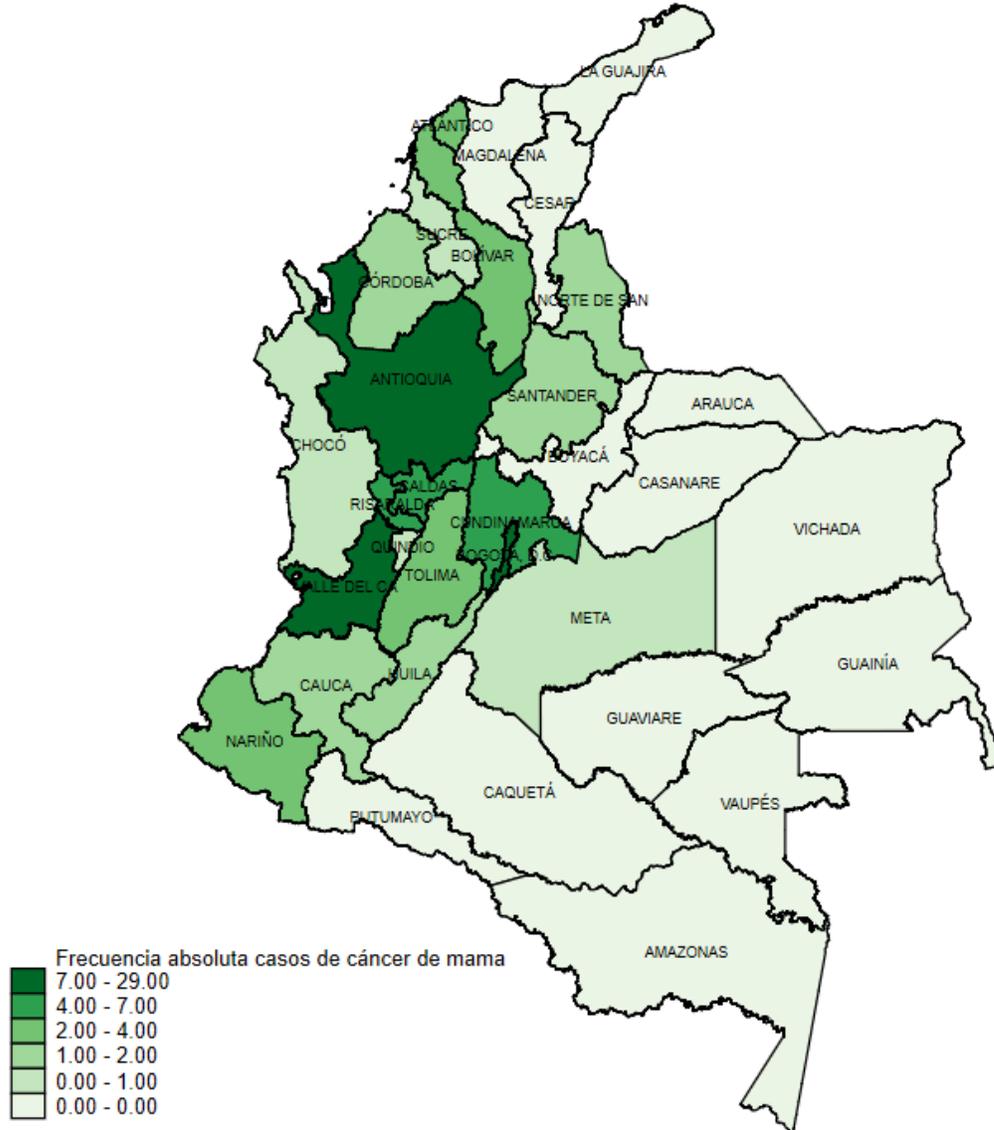
**Figura 3.1** Uso promedio de antipsicóticos por departamento.

HIPIÉLAG



**Figura 3.2** Distribución geográfica de la frecuencia absoluta de casos de cáncer de mama

CHIPIÉLAG



## 10.2. Análisis bivariado

Se evaluó la asociación entre el consumo de antipsicóticos y la incidencia de cáncer de mama. Encontrando una asociación estadísticamente significativa entre la exposición y el desenlace ( $p$ -valor menor a 0,01).

Dada la naturaleza continua de la variable de exposición se crearon tres categorías según la frecuencia de consumo de antipsicóticos con el fin de evaluar

la asociación de cada una de estas categorías con el desenlace. En el grupo 1 se encontraron las personas con menor consumo de antipsicóticos (menor a 2 meses), el grupo 2 corresponde a un consumo de 2 hasta 6 meses, y el tercer grupo mayor o igual a 7 meses.

La frecuencia absoluta de mujeres cuyo consumo se ubicó en el grupo 1 fue de 8.882 correspondiente al 43,20% del total de la población, en el grupo 2 se encontraron 6.055 mujeres representando al 29,45% de la muestra y en el grupo 3 5,625 mujeres, es decir el 27,36% restante. Para cada categoría de consumo se calculó el porcentaje de casos de cáncer de mama por 100 pacientes año. Para el grupo 1 el porcentaje de incidencia de cáncer de mama fue de 0,33% por 100 pacientes año (IC 0,23 - 0,48); para el grupo 2 se encontró un porcentaje de 0,42% (IC 0,29 - 0,62). El mayor porcentaje de casos de cáncer de mama se encontró en el grupo 3 con 0,67% (IC95%; 0,49 - 0,92).

Posterior a esto se calculó la razón de tasas de incidencia (RTI), con el fin de determinar si existía asociación entre las diferentes categorías de consumo de antipsicóticos y la incidencia de cáncer de mama. Este cálculo se realiza por medio del cociente de las proporciones y tomando como referencia la categoría 1 (ref) dado que fue la categoría con menor exposición. La razón de tasas de incidencia entre el grupo 1 y el grupo 2 fue de 1.27 (IC 95% 0,75 - 2,15), es decir que no se identifica un aumento en el porcentaje de incidencia de cáncer de mama entre los pacientes del grupo 2 comparados con los pacientes del grupo 1. Al comparar el grupo 1 y el grupo 3 se encontró una razón de tasas de incidencia de 2,00 a 1,00 (IC 95%: 1,24 - 3,23) en el grupo 3 comparándolo con el grupo 1, esta asociación es estadísticamente significativa con una  $p < 0,01$ . En la tabla 8 se muestran la proporción de casos de cáncer de mama y la razón de tasas de incidencia a 5 años.

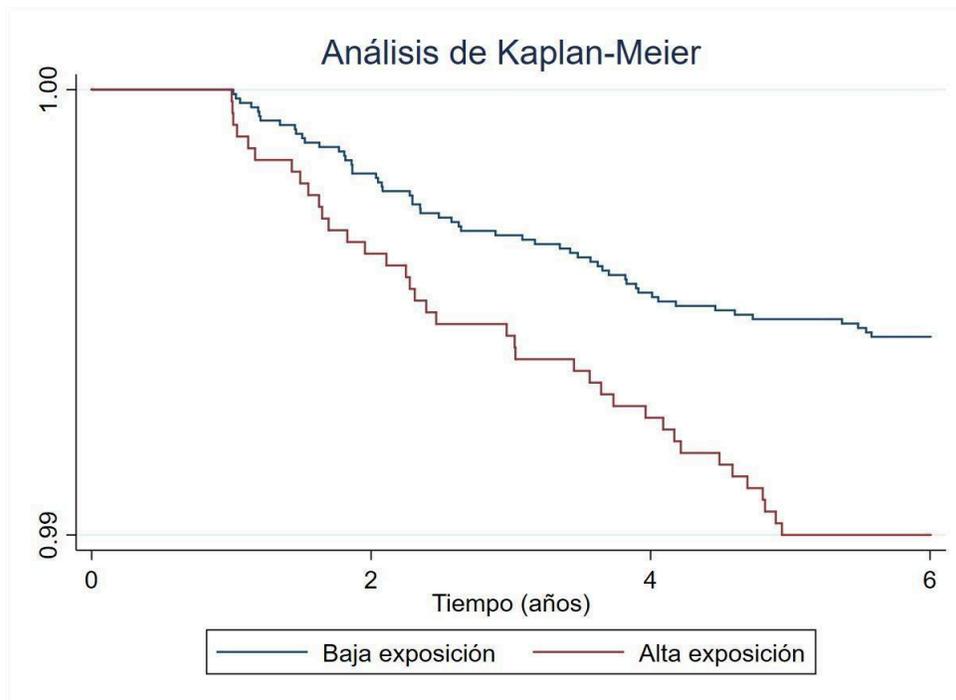
**Tabla 8.** Proporción de casos de cáncer de mama y la razón de tasas de incidencia a 5 años.

Grupos	Incidencia de cáncer de mama por 100 pacientes año		Razón de tasas de incidencia (RTI)		
	Porcentaje	IC 95%	RTI	IC 95%	p
1	0.33	0.23 - 0.48	ref	ref	ref
2	0.42	0.29 - 0.62	1.27	0.75 - 2.15	0.36
3	0.67	0.49 - 0.92	2.00	1.24 - 3.23	< 0.0100

### 10.3. Análisis supervivencia

La Figura 3.3 muestra las curvas de Kaplan Meier, que describen la probabilidad de estar libre de cáncer de mama a 5 años, según el grado de exposición al consumo de antipsicóticos. La variable de exposición fue dividida en bajo y alto consumo de antipsicóticos. Se consideró como punto de corte 7 meses (valor correspondiente al percentil 75). La gráfica muestra que la probabilidad de estar libre de cáncer de mama es menor en el grupo de alta exposición a antipsicóticos (Curva roja).

**Figura 3.3** Probabilidad de no padecer cáncer de mama según la exposición a antipsicóticos



Finalmente se llevó a cabo un análisis multivariado el cual reporta un Hazard ratio de 1,06 (IC95%: 1,01 – 1,10) de presentar cáncer de mama dado el consumo alto de antipsicóticos, medido a partir del número de meses de uso y ajustando por edad, tipo de aseguradora y región de residencia, principales variables confusoras. Para garantizar que la estimación del anterior análisis sea confiable se garantizó el cumplimiento de supuestos del modelo (riesgos proporcionales y las pruebas de ajuste).

## 11. Discusión

La presente investigación se basó en una cohorte de 20.562 pacientes con uso de antipsicóticos pertenecientes al régimen contributivo en Colombia durante el período de 2011 al 2019 creada a partir de bases de datos administrativas para el cálculo de la UPC disponibles para su uso en el Instituto de Investigaciones Clínicas de la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Los participantes del estudio en su mayoría recibieron atención en la región central,

Bogotá y la región Pacífica. La demografía de la muestra reflejó una media de edad de 62,26 años, con una desviación estándar de 20,47 años, lo que sugiere una amplia variabilidad en la edad de las participantes.

El actual estudio evidencia que existe una asociación entre el mayor número de meses de prescripción de antipsicóticos (risperidona, quetiapina y olanzapina), y un mayor número de casos de cáncer de mama, lo cual se ha demostrado en estudios realizados previamente. Un estudio de cohortes a partir de datos administrativos realizados por Sung Woo Joo *et al.* reportó que el uso de antipsicóticos de segunda generación aumenta el riesgo de cáncer de mama a 6 años ( HR: 1,08 IC 95%: 1,03- 1,13 p <0,001 ). (30)

En cuanto a la distribución geográfica en las regiones del Amazonas y Orinoco presentaron la menor cantidad de casos y bajos niveles de consumo de antipsicóticos, a excepción del departamento del Vaupés, esto por un probable subregistro de los casos; no obstante se requieren trabajos con mayores tamaños de muestra y tiempo de exposición cuyo poder permita identificar con mayor precisión dichas diferencias.

En el análisis bivariado se encontró una asociación entre el consumo de antipsicóticos y la incidencia de cáncer de mama mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Al estratificar la variable de exposición, se reveló que el grupo con un mayor nivel de exposición (grupo 3) presentó la proporción más alta de casos de cáncer de mama, con un 0,67%. (IC95%; 0,49 - 0,92). Al comparar entre el grupo 1 y 2 no se encontraron diferencias, no obstante la comparación entre los grupos 1 y 3 mostró una razón de tasas de incidencia significativa (RTI) de 2,00 (IC 95%: 1,24 - 3, 23) p < 0.01, respaldando la asociación entre el nivel de exposición y la incidencia de cáncer de mama. La aplicación del modelo de Kaplan-Meier para analizar las curvas de supervivencia mostró una diferencia destacada entre el grupo de bajo y alto consumo de antipsicóticos. La definición del percentil 75 como un consumo de 7 o más meses identificó el grupo de alta

exposición, y las curvas de supervivencia sugieren una relación temporal entre la exposición y la incidencia de cáncer de mama. El Hazard ratio ajustado por variables relevantes demostró ser 1.057, indicando un aumento en el riesgo de presentar cáncer de mama con el consumo crónico de antipsicóticos. La robustez del modelo se confirmó mediante pruebas de ajuste y la validación del supuesto de riesgos proporcionales.

El principal resultado de este estudio es poder establecer la asociación entre la alta exposición de consumo de antipsicóticos y el cáncer de mama, sin embargo se necesitan estudios adicionales con un mayor tiempo de seguimiento, dado que en estudios previos se ha demostrado una mayor asociación en periodos superiores a 6 años de seguimiento. De igual manera la dosis acumulada del antipsicótico está descrito en la literatura como factor de riesgo para cáncer de mama, sin embargo esta variable no fue analizada en nuestro estudio dado que no se cuenta con dicha información en las bases de datos administrativas (30).

Las principales fortalezas de este trabajo se basan en que se cuenta con fuentes de información confiables, dado están validadas, y dado el tamaño de muestra utilizado se considera tiene valor de representatividad a nivel nacional con un periodo de seguimiento que permite establecer asociaciones, asimismo el hecho de que uno de los factores de exclusión correspondiera al diagnóstico previo de cualquier tipo de neoplasia y de pacientes que desarrollaron el evento (cáncer de mama) en el año siguiente luego del primer consumo de antipsicótico en el 2013.

Alrededor de las limitaciones del presente estudio se plantea el reducido número de variables confusoras que se pudieron controlar, dado que no se tiene datos clínicos de los pacientes. Por otro lado, fue necesario agrupar los tipos de antipsicóticos para alcanzar el tamaño de muestra requerido.

## **15. Conclusión y recomendaciones**

En conclusión, este estudio proporciona una perspectiva integral sobre la asociación entre el consumo de antipsicóticos y la incidencia de cáncer de mama en mujeres mayores de 18 años.

Los resultados sugieren la necesidad de una vigilancia cuidadosa en esta población de mujeres que toman antipsicóticos, considerando factores demográficos y clínicos, así como la duración de la exposición a antipsicóticos.

## 16. Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama. [Online].; 2021. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
2. Jimenez MM. Manual práctico de oncología: cáncer de mama. Primera ed. Abrego J, editor. Zaragoza: Amazing Books S.L.; 2021.
3. De Hert M, Vancampfort D, Stubbs B, Sabbe T, Wildiers H, Detraux J. Antipsychotic treatment, prolactin, and breast tumorigenesis. *Psychiatria Danubina*. 2016; 28(3).
4. Kwa HG C, Wang DY B, Bulstrode JC H, Millis RR CJ. A prospective study of plasma prolactin levels and subsequent risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2002; 28(6).
5. World Health Organization; International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. [Online].; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
6. World Health Organization: International Agency for Research on Cancer. Cancer Today: Colombia. [Online].; 2020. Available from: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=countries&population=900&populations=170&key=asr&sex=](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=170&key=asr&sex=)

0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\_group=0&ages\_group%5B%5D=0&ages\_group%5B%5D=17&nb\_items=10&

7. Montejo A, Arango C, Bernardo M, Carrasco J, Crespo-Facorro B, Cruz J, et al. Consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos. *Revista de psiquiatría y salud mental*. 2016; 9(3).
8. Rahman T, Sahrman J, Olsen M, Nickel K, Miller P, Ma C, et al. Antipsychotic Drugs and the Risk of Breast Cancer. *BMJ Yale*. ; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.06.21258408>.
9. Osorio Bazar N, Bello Hernández C, Vega Bazar L. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 2020; 36(2).
10. NIH INdC. Tratamiento del cáncer de seno (mama) en adultas (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. [Online].; 2022. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq>.
11. Alvarez Hernandez C, Vich Perez P, Brusint B, Cuadrado Rouco C, Díaz García N, Robles Díaz L. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/IV). *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2014; 40(8).
12. Ceruelo Bermejo J, García Rodicio S. Antipsicóticos típicos y Antipsicóticos atípicos. *Terapéutica en APS*. 2007; 14(10).
13. Morillas Fernández M, Simão A, Pineda T. Fármacos antipsicóticos. *Med fam Andal*. 2018; 19(1).
14. Garcia Anaya M, Apequian R, Fresan A. Los antipsicóticos atípicos: una revisión. *Revista Salud Mental*. 2001; 24(005).
15. Haddad P, Wieck A. Antipsychotic-Induced Hyperprolactinaemia: Mechanisms, Clinical Features and Management. *Drugs*. 2004; 64(20).

- 1 Rodríguez Carranza R, Hill M. Risperidona: Antipsicóticos, Vademécum Académico de Medicamentos. [Online].; 2015. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552&sectionid=90374833>.
- 1 Taipale H, Solmi M, Lähteenvuo M, Tanskanen A, Correll CU. Antipsychotic use and risk of breast cancer in women with schizophrenia: a nationwide nested case-control study in Finland. *The Lancet Psychiatry*. 2021; 8(10).
- 1 Pottegård A, Lash T, Cronin-Fenton D, Ahern T, Damkier P. Use of antipsychotics and risk of breast cancer: a Danish nationwide case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018.
- 1 Sáez de Adana E, Acilu Gd. Efectos adversos de antipsicóticos atípicos, diferencias según sexo. *Psiquiatría Biológica*. 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.psiq.2014.07.002>.
- 2 Pascual M, García Rapún M, González Maiso A, Paredes Carreño P. Hiperprolactinemia secundaria a tratamiento antipsicótico: estrategias terapéuticas disponibles. In XX congreso virtual internacional de psiquiatría, psicología y salud mental; 2019.
- 2 Chávez - León E, Ontiveros Uribe MP, Serrano Gómez C. Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT). *Salud Mental*. 2008; 31(4).
- 2 Vidal Vademecum Spain. Vademecum: Clozapina. [Online].; 2020. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-clozapina-n05ah02>.
- 2 Rodríguez Carranza R, Medicamentos VAd, Hill M. Clozapina: Antipsicóticos. [Online].; 2015. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552&sectionid=90369098>.

24. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83.
25. Ministerio de Salud y Protección Social. Unidad de pago por capitación (UPC) [Internet]. [citado 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/unidad-de-pago-por-capitacion-upc.aspx>.
26. Fondo de Pensiones Públicas del Nivel Nacional. ¿Qué es la BDUA? [Internet]. [citado 25 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://www.fopep.gov.co/preguntas\\_frecuentes/que-es-la-bdua/](https://www.fopep.gov.co/preguntas_frecuentes/que-es-la-bdua/).
27. DANE - Estadísticas por tema [Internet]. [citado 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema> - Ministerio de Salud y Protección Social. RUAF - Registro Único de Afiliados [Internet]. [citado 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.sispro.gov.co/central-prestadores-de-servicios/Pages/RUAF-Registro-Unico-de-Afiliados.aspx>.
28. Roza Agudelo, N. (2022). Desenlaces económicos sobre fragmentación en la atención de pacientes con cáncer de mama y estómago en el régimen contributivo en Colombia. Universidad Nacional de Colombia.
29. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol*. diciembre de 2004;57(12):1288-94.
30. Joo SW, Lee BC, Lee J, Seo GH. Risk of Breast Cancer in Association with the Use of Second-generation Antipsychotics. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2022;20(4):675-684. doi: [10.9758/cpn.2022.20.4.675](https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.4.675). PMID: 36263642.

## 12. Anexos

**Anexo 1.** Códigos CIE-10 usados en algoritmos para la identificación de cáncer de mama(28).

CIE- 10	Diagnóstico
C500	Tumor maligno del pezón y areola mamaria
C501	Tumor maligno de la porción central de la mama
C502	Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama
C503	Tumor maligno del cuadrante inferior interno de la mama
C504	Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama
C505	Tumor maligno del cuadrante inferior externo de la mama
C506	Tumor maligno de la prolongación axilar de la mama
C508	Lesión de sitios contiguos de la mama
C509	Tumor maligno de la mama, parte no especificada
D050	Carcinoma in situ lobular
D051	Carcinoma in situ intracanalicular
D057	Otros carcinomas in situ de la mama
D059	Carcinoma in situ de la mama, parte no especificada

**Anexo 2.** CUPS utilizados en algoritmos de identificación y construcción episodios de cuidado para cáncer de mama(28).

<b>CUPS</b>	<b>Cáncer de Mama</b>
-------------	-----------------------

4022 00	ESCISIÓN DE GANGLIO LINFATICO MAMARIO INTERNO SOD
4022 01	ESCISION DE GANGLIO LINFATICO MAMARIO INTERNO
4022 02	ESCISION DEL GANGLIO MAMARIO INTERNO (CENTINELA) CON RADIOMARCACION
4022 10	ESCISION DEL GANGLIO CENTINELA CON RADIOMARCACION
4023 00	ESCISIÓN DE GANGLIO LINFATICO AXILAR SOD
4023 01	ESCISION DE GANGLIO LINFATICO AXILAR VIA ABIERTA
4023 02	ESCISION DEL GANGLIO LINFATICO AXILAR (CENTINELA) CON RADIOMARCACION
4051 00	VACIAMIENTO RADICAL LINFATICO AXILAR SOD +
8511 01	BIOPSIA POR PUNCIÓN CON AGUJA FINA DE MAMA
8511 02	BIOPSIA DE MAMA CON AGUJA TRU -CUT
8512 00	BIOPSIA ABIERTA DE MAMA SOD
8513 01	LOCALIZACION DE LESION NO PALPABLE, DE MAMA CON ARPON
8513 02	LOCALIZACION DE LESION NO PALPABLE, DE MAMA POR ESTEREOTAXIA
8521 00	RESECCIÓN LOCAL DE LESIÓN DE MAMA SOD +
8522 00	RESECCIÓN DE CUADRANTE DE MAMA SOD
8523 00	MASTECTOMIA SUBTOTAL SOD
8525 00	ESCISIÓN DE PEZON SOD

8531 02	MAMOPLASTIA DE REDUCCION
8531 03	MAMOPLASTIA DE REDUCCIÓN UNILATERAL
8531 04	MAMOPLASTIA DE REDUCCIÓN BILATERAL
8532 01	MAMOPLASTIA DE AUMENTO UNILATERAL CON DISPOSITIVO
8532 02	MAMOPLASTIA DE AUMENTO BILATERAL CON DISPOSITIVO
8532 03	MAMOPLASTIA ESTETICA DE AUMENTO UNILATERAL CON TEJIDO AUTÓLOGO
8532 04	MAMOPLASTIA ESTETICA DE AUMENTO BILATERAL CON TEJIDO AUTÓLOGO
8533 00	MASTECTOMIA SUBCUTANEA SOD
8533 01	MASTECTOMIA SUBCUTANEA CON RECONSTRUCCION SIMULTANEA +
8533 02	EXTIRPACION DE TEJIDO MAMARIO [MASTECTOMIA] SUBCUTANEA
8534 01	MAMOPLASTIA ONCOLÓGICA UNILATERAL
8534 02	MAMOPLASTIA ONCOLÓGICA BILATERAL
8540 01	MASTECTOMÍA SUBCUTÁNEA CON RECONSTRUCCIÓN SIMULTÁNEA
854002	EXTIRPACIÓN DE TEJIDO MAMARIO [MASTECTOMÍA] SUBCUTÁNEA
854100	MASTECTOMIA SIMPLE UNILATERAL SOD +
854200	MASTECTOMIA SIMPLE TOTAL BILATERAL SOD +
854301	MASTECTOMIA SIMPLE CON ESCISIÓN DE GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES

854400	MASTECTOMIA SIMPLE AMPLIADA BILATERAL SOD
854501	ESCISIÓN DE MAMA, MUSCULOS PECTORALES Y GANGLIO LINFATICO REGIONALES
854502	MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA UNILATERAL
854600	MASTECTOMIA RADICAL BILATERAL SOD
854701	ESCISIÓN DE MAMA, MUSCULOS, GANGLIOS LINFATICOS (AXILARES, CLAVICULARES, SUPRACLAVICULARES, MAMARIOS INTERNOS Y MEDIASTINICOS)
854800	MASTECTOMIA RADICAL AMPLIADA BILATERAL SOD
855001	MAMOPLASTIA ONCOLOGICA UNILATERAL
855002	MAMOPLASTIA ONCOLOGICA BILATERAL
855301	RECONSTRUCCION DE MAMA CON IMPLANTE UNILATERAL +
855401	RECONSTRUCCION DE MAMA CON IMPLANTE BILATERAL +
857100	RECONSTRUCCIÓN DE MAMA CON PRÓTESIS SOD
857101	RECONSTRUCCIÓN DE MAMA UNILATERAL CON DISPOSITIVO
857102	RECONSTRUCCIÓN DE MAMA BILATERAL CON DISPOSITIVO
857200	RECONSTRUCCION DE MAMA CON COLGAJO SOD
857201	RECONSTRUCCIÓN DE MAMA UNILATERAL CON COLGAJO
857202	RECONSTRUCCIÓN DE MAMA BILATERAL CON COLGAJO
857203	RECONSTRUCCIÓN DE MAMA UNILATERAL CON TEJIDO AUTÓLOGO
857204	RECONSTRUCCIÓN DE MAMA BILATERAL CON TEJIDO AUTÓLOGO
858200	INJERTO DE GROSOR PARCIAL EN LA PIEL DE LA MAMA SOD
858300	INJERTO DE GROSOR TOTAL EN LA PIEL DE LA MAMA SOD

858401	COLGAJO LOCAL EN LA MAMA
858402	COLGAJO LOCAL CUTANEO EN LA MAMA
858403	COLGAJO LOCAL MUSCULOCUTANEO EN LA MAMA
858405	COLGAJO LIBRE CON TECNICA MICROVASCULAR EN LA MAMA
858701	RECONSTRUCCIÓN DEL COMPLEJO AREOLA, PEZÓN
859500	INSERCIÓN DE EXPANSOR CUTÁNEO EN MAMA SOD +

<b>CUPS</b>	<b>Quimioterapia</b>
38910 7	INSERCIÓN DE CATÉTER PERMANENTE
51970 0	INSERCIÓN DE CATÉTER BILIAR SOD
54900 4	COLOCACIÓN DE CATÉTER PERITONEAL IMPLANTABLE PARA QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL +
549011	RETIRO DE CATÉTER PERITONEAL PARA QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL +
99250 1	QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN
99250 2	QUIMIOTERAPIA INTRATECAL
99250 3	MONOQUIMIOTERAPIA (CICLO DE TRATAMIENTO)
99250 4	POLIQUIMIOTERAPIA DE BAJO RIESGO (CICLO DE TRATAMIENTO) +
992505	POLIQUIMIOTERAPIA DE ALTO RIESGO (CICLO DE TRATAMIENTO) +
992510	INFUSIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRARTERIAL (REGIONAL) O EN CAVIDADES +
992800	INYECCIÓN O INFUSIÓN DE MODIFICADORES DE RESPUESTA BIOLÓGICA (MRB) SOD

998302	FOTOFERESIS TERAPEUTICA [FOTOQUIMIOTERAPIA] (PSORIASIS, VITILIGO, LINFOMAS)
998501	HIPERTERMIA INDUCIDA [TERAPIA COMPLEMENTARIA] +
S22222	SALA DE QUIMIOTERAPIA +

<b>CUPS</b>	<b>Radioterapia</b>
922100	TELETERAPIA ORTOVOLTAJE MENOR DE 120 KV SOD +
922200	TELETERAPIA ORTOVOLTAJE MAYOR DE 120 KV SOD +
922201	TELETERAPIA CON ORTOVOLTAJE
922301	TELETERAPIA UTILIZANDO COBALTO EN UNA SOLA DOSIS Y ENTIDADES BENIGNAS O IRRADIACION DE PRODUCTOS SANGUINEOS (GRUPO 1) CON SIMULADOR Y CON PLANEACION COMPUTARIZADA (TIPO I) +
922302	TELETERAPIA UTILIZANDO COBALTO EN UNA SOLA DOSIS Y ENTIDADES BENIGNAS O IRRADIACION DE PRODUCTOS SANGUINEOS (GRUPO 1) SIN SIMULADOR Y CON PLANEACION COMPUTARIZADA (TIPO II) +
922303	TELETERAPIA UTILIZANDO COBALTO EN UNA SOLA DOSIS Y ENTIDADES BENIGNAS O IRRADIACION DE PRODUCTOS SANGUINEOS (GRUPO 1) SIN SIMULADOR Y CON PLANEACION MANUAL (TIPO III) +
922304	TELETERAPIA UTILIZANDO COBALTO EN UNA SOLA DOSIS Y ENTIDADES BENIGNAS O IRRADIACION DE PRODUCTOS SANGUINEOS (GRUPO 1) CON SIMULADOR Y CON PLANEACION MANUAL (TIPO IV) +