

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CENTRO DEL PERÚ
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**“FACTORES ASOCIADOS A TOXICIDAD CARDIACA POR EL
USO DE ANTRACÍCLICOS EN CÁNCER DE MAMA EN EL
HOSPITAL NACIONAL RAMIRO PRIALÉ PRIALÉ -
HUANCAYO 2017-2020”**

PRESENTADA POR LOS BACHILLERES:

**MEZA CENTENO, Lizeth Catherine
SUAREZ VALLE, Jorge**

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MÉDICO CIRUJANO

HUANCAYO - PERÚ

2023

ASESOR
MC. MARCO ANTONIO LAZO SOLDEVILLA

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por brindarnos la sabiduría y fuerza necesaria para continuar de pie ante la lucha de nuestros objetivos, durante los 7 años de formación en esta hermosa carrera.

A nuestros queridos padres y familiares, por todo el apoyo sacrificado en nuestra formación, y por darnos las fortalezas para seguir adelante en la consecución de nuestros objetivos.

A nuestra Alma Máter, la UNCP y amada Facultad de Medicina Humana por la exigencia académica en nuestra formación humana y médica.

A los docentes de nuestra Escuela Académica de Medicina Humana, por los conocimientos brindados en nuestra formación.

A nuestros buenos amigos, con los que compartimos experiencias y conocimientos dentro de las aulas universitarias.

Los investigadores

DEDICATORIA

A nuestros queridos padres,
familiares y maestros que con la
dirección de Dios fortalecen
nuestro camino.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
DEDICATORIA	4
ÍNDICE	5
RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	9
CAPÍTULO I MARCO TEÓRICO.....	12
1.1. ANTECEDENTES	12
1.1.1. REGIONALES	12
1.1.2. NACIONALES	12
1.1.3. INTERNACIONALES.....	12
1.2. BASES TEÓRICAS.....	16
1.2.1. TOXICIDAD CARDIACA.....	17
1.2.2. USO DE ANTRACÍCLICOS	19
1.2.3. EPIDEMIOLOGÍA	19
1.2.4. FACTORES ASOCIADOS.....	21
1.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	21
1.3.1. TOXICIDAD CARDIACA.....	21
1.3.2. ANTRACÍCLICOS	23
1.3.3. FACTORES DE RIESGO PARA TOXICIDAD CARDIACA	23
1.4. SISTEMA DE HIPÓTESIS	27
1.4.1. HIPÓTESIS GENERAL.....	27
1.4.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.....	27
1.5. VARIABLES:.....	29
CAPÍTULO II MATERIALES Y MÉTODOS	31
2.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	31
2.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN.....	31
2.3. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	32
2.4. POBLACIÓN Y MUESTRA	32
2.4.1. TAMAÑO DE LA POBLACIÓN.....	32
2.4.2. TAMAÑO MUESTRAL	32
2.4.3. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	33
2.4.4. TIPO DE MUESTREO.....	33
2.4.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	33

2.5. MÉTODO DE ESTUDIO.....	34
2.6. TÉCNICA DE INVESTIGACIÓN.....	34
2.7. INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN	34
2.8. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	35
2.9. LUGAR DE EJECUCIÓN	35
2.10. ASPECTOS ÉTICOS	36
CAPÍTULO III RESULTADOS.....	37
3.1. PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS	37
3.2. PROCESO DE LA PRUEBA DE HIPÓTESIS.....	44
3.2.1. PRIMERA HIPÓTESIS ESPECÍFICA	45
3.2.2. SEGUNDA HIPÓTESIS ESPECÍFICA	47
3.2.3. TERCERA HIPÓTESIS ESPECÍFICA.....	48
3.2.4. CUARTA HIPÓTESIS ESPECÍFICA.....	50
3.2.5. QUINTA HIPÓTESIS ESPECÍFICA	51
3.2.6. SEXTA HIPÓTESIS ESPECÍFICA.....	53
3.2.7. SÉPTIMA HIPÓTESIS ESPECÍFICA.....	54
3.2.8. OCTAVA HIPÓTESIS ESPECÍFICA.....	56
3.2.9. NOVENA HIPÓTESIS ESPECÍFICA	57
3.2.10. DÉCIMA HIPÓTESIS ESPECÍFICA.....	59
3.2.11. PRUEBA DE LA HIPÓTESIS GENERAL.....	60
CAPÍTULO IV DISCUSIÓN.....	63
CONCLUSIONES	66
RECOMENDACIONES.....	68
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	69
ANEXOS:.....	73

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar cuáles fueron los factores asociados a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en pacientes con cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé Huancayo durante el periodo del 2017 al 2020.

METODOLOGIA: La investigación fue de tipo observacional, retrospectivo, analítico, de casos y controles, diseño no experimental. Dentro de la población del estudio se consideró a 150 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron antracíclicos como parte de su tratamiento. Los casos fueron aquellos pacientes con toxicidad cardiaca durante el periodo de estudio (n=35) y en su contraparte, los controles fueron aquellos sin toxicidad cardiaca en el contexto de exposición a antracíclicos (n=115); de ello, se pudo determinar cuáles fueron los factores de riesgo asociados al desarrollo de este evento. El instrumento utilizado para la recolección de datos fue una ficha previamente validada por especialistas, el cual fue fundamental para la revisión de las historias clínicas.

RESULTADOS: En el análisis descriptivo se observó que la toxicidad cardiaca se presentó en un 23,3% (n=35) del total de expuestos a quimioterápicos tipo antracíclicos (n 150). Para el estudio analítico se encontró a través de la prueba de dependencia chi cuadrado, que existe una relación significativa entre los factores: obesidad, edad mayor a 65 años, dosis acumulada del antracíclico tipo doxorubicina > 400 mg, hipertensión arterial y diabetes mellitus; y toxicidad cardiaca por antracíclicos en pacientes expuestos. Así mismo, se observó que de estos existe mayor fuerza de asociación entre la variable obesidad y el desarrollo de toxicidad cardiaca con un OR de 5.89, siendo estadísticamente significativo < 0.05.

CONCLUSIONES: Este estudio concluye, evidenciando que existen factores asociados a desarrollar toxicidad cardiaca entre ellos el más relevante parece ser la obesidad como antecedente. Así mismo, no se observó factores protectores por lo que se sugiere realizar mayor investigación en este campo.

Palabras clave: toxicidad cardiaca, antracíclicos, cáncer de mama

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the factors associated with cardiac toxicity due to the use of anthracyclics in patients with breast cancer at the Ramiro Prialé Prialé Huancayo National Hospital during the period from 2017 to 2020.

METHODOLOGY: The research was of an observational, retrospective, analytical, case-control type, non-experimental design. Within the study population, 150 patients diagnosed with breast cancer who received anthracyclics as part of their treatment were considered. The cases were those patients with cardiac toxicity during the study period (n=35) and in their counterpart, the controls were those without cardiac toxicity in the context of exposure to anthracyclics (n=115); From this it was possible to determine which were the risk factors associated with the development of this event. The instrument used for data collection was a file previously validated by specialists, which was essential for the review of medical records.

RESULTS: In the descriptive analysis, it was observed that cardiac toxicity occurred in 23.3% (n=35) of all those exposed to anthracyclitic type chemotherapeutics (n 150). For the analytical study, it was found through the chi-square dependency test that there is a significant relationship between the factors: obesity, age over 65 years, accumulated dose of the anthracyclitic type doxorubicin > 400 mg, arterial hypertension and diabetes mellitus; and cardiac toxicity from anthracyclics in exposed patients. I also know that of these there is a greater strength of association between the obesity variable and the development of cardiac toxicity with an OR of 5.89, being statistically significant < 0.05.

CONCLUSIONS: This study concludes that there are factors associated with developing cardiac toxicity, among them the most relevant seems to be obesity as a history. Likewise, no protective factors were observed, so it is suggested to carry out further research in this field.

Keywords: cardiac toxicity, anthracyclics, breast cancer

INTRODUCCIÓN

Para el año 2030, habrán más de 20 millones de casos nuevos de cáncer a nivel mundial, incluidas más de 9,8 millones de muertes, solo superadas por las enfermedades cardiovasculares con más de 17 millones de muertes. En Estados Unidos, se espera que estas muertes aumenten a más de 2 millones. (1)

El cáncer de mama es considerado la primera causa de morbilidad en mujeres a nivel global, con más de 2,26 millones de casos nuevos y 685.000 muertes en 2020. (2) (3)

Hay muchos tratamientos alternativos para el cáncer de mama. Entre ellos, tenemos fármacos citotóxicos como los antracíclicos, que, a pesar de su introducción en el siglo pasado, se consideran la piedra angular del manejo de este tumor por su efecto citostático. Sin embargo, estos fármacos están asociados con la cardiotoxicidad irreversible más frecuente en expuestos a la terapia antineoplásica. (4) (5)

La incidencia de cardiotoxicidad por doxorubicina oscila entre el 4% y el 36%, según el tipo de molécula utilizada en los diferentes estudios. (6) (7) (8) (9)

Además, existen otros factores asociados a la mencionada cardiotoxicidad, tales como: edad del sujeto, índice de masa corporal (IMC) (10) (11), dosis total acumulada del antracíclico (12) (13) (14), diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular (15) y radioterapia adyuvante concurrente (16).

En contraste con lo anterior, otros factores parecen proteger contra la cardiotoxicidad inducida por fármacos citotóxicos, incluidos los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los bloqueadores beta, que demostraron reducir significativamente la cardiotoxicidad en varios ensayos controlados aleatorios. (17) (18) (19) (20)

Al conocer la perspectiva de la cardiotoxicidad por antracíclicos en pacientes neoplásicos, nuestro trabajo tiene como objetivo conocer cuáles son los factores asociados a dicha toxicidad por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Priale Priale - Huancayo 2017 – 2020 y con ello, poder conocer un acercamiento regional, sobre cuál es la prevalencia de cardiotoxicidad por tratamiento antineoplásico basado en antracíclicos. Además

de conocer si el uso de IECAs y/o betabloqueadores ofrece una cardioprotección en estas pacientes. Con lo que en el tiempo se pudiera establecer un protocolo de prevención u otros estudios de toxicidad cardiaca a la hora de tratar con antracíclicos a pacientes con cáncer de mama más aún si estas presentan factores de riesgo para desarrollar este efecto adverso cardiovascular.

Más de 50 millones de personas mueren en todo el mundo cada año, y la causa más común de muerte es la enfermedad cardiovascular (30%), la otra está relacionada con el cáncer, que se presenta en un 20%. (21)

En 2018, el cáncer se consolidó como la causa principal de muerte en nuestro país con una tasa de mortalidad del 20% relacionada a 109 muertes por cada 100.000 habitantes; asimismo, las enfermedades cardiovasculares fueron la tercera causa de muerte con un 13%.

Junín ocupa el cuarto lugar a nivel de mortalidad por neoplasias malignas, comparada con otras regiones, hoy en día cuenta con 158 muertes por cada 100.000 habitantes. (22)

La enfermedad cardiovascular en el cáncer es una entidad asociada que conlleva a una mayor predisposición de cardiotoxicidad; asimismo, el propio manejo oncológico se relaciona con una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular futura, y ambas entidades se asocian a una menor supervivencia. (15)

Las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la quimioterapia representan una carga importante para la salud pública; los efectos tardíos de la quimioterapia incrementaron exponencialmente durante los últimos años a medida que se ofrecen cada vez más nuevas opciones de tratamiento a los pacientes con cáncer. (23)

La cardiotoxicidad de la quimioterapia es una consecuencia cardiovascular del tratamiento del cáncer; algunas de estas consecuencias son el desarrollo de insuficiencia cardiaca, arritmias cardiacas, cardiopatía isquémica e hipertensión arterial; estos riesgos de mortalidad superan el riesgo de recurrencia del tumor. (24)

Según Wise, quien realizó un estudio de tipo transversal prospectivo de 1853 sobrevivientes de cáncer en población pediátrica, la prevalencia de enfermedad

cardiovascular fue entre un 3 % y un 24 % más alta entre los sobrevivientes de 30 a 39 años y entre los adultos con una edad mayor a 40 años, la prevalencia de enfermedades cardiovasculares fue de un 10 a 37% mayor respecto a los menores de dicha edad; este y otros estudios tuvieron como objetivo establecer pautas para evitar el desarrollo de toxicidad cardíaca durante el manejo del cáncer y la exposición a quimioterapia. (25)

Nuestra investigación, busca identificar cuáles son los factores asociados a toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en pacientes con cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo con el fin de Implantar medidas preventivas y realizar un seguimiento de esta población según su distribución de riesgo cardiovascular, reduciendo así la morbimortalidad futura y los costes sanitarios.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1. ANTECEDENTES

1.1.1. REGIONALES

En nuestra región, no contamos con estudios publicados previamente relacionados con el tema del presente trabajo de investigación.

1.1.2. NACIONALES

Enrique Ruiz Mori (2017), Lima, publicó un estudio para determinar los efectos adversos y tóxicos de quimioterápicos a nivel cardíaco en pacientes del Instituto Nacional del Cáncer de 2012 a 2016. El estudio utilizó un diseño no experimental, análisis descriptivo y análisis retrospectivo. El estudio incluyó a 985 pacientes en el servicio de cardiología durante el período indicado, y se obtuvieron los siguientes resultados: la arritmia fue el efecto más comúnmente informado (41,2%), el segundo efecto, fue la angina de pecho (18,7%) y el tercero, fue la insuficiencia cardíaca (4,9%). La bradicardia sinusal fue el trastorno del ritmo más frecuentemente reportado, con un 55,9%; como segunda arritmia tenemos a la taquicardia sinusal sintomática, con un 17,7 %, y la fibrilación auricular, con un 12 %. Los resultados mostraron que la arritmia fue el efecto secundario informado con mayor frecuencia después de la exposición a la quimioterapia; y la bradicardia sinusal asintomática dentro de ellas como el tipo más frecuente. (26).

1.1.3. INTERNACIONALES

Rodríguez et al. (2020) en Cuba, publicaron un estudio que tuvo como objetivo determinar qué factores se asociaron con mayor frecuencia al desarrollo de toxicidad cardíaca en usuarias con neoplasias malignas de mama expuestas a quimioterápicos tipo antracíclicos en el Hospital Oncológico Universitario Celestino Hernández Robau de la ciudad de Clara. - Cuba desde principios de 2018 hasta febrero de 2019. El diseño fue observacional, tipo analítico, de casos y controles. Se seleccionó como muestra a 52 usuarias diagnosticadas con neoplasias malignas de

mama, quienes recibían antraciclinas durante el año 2018 de 89 pacientes mediante un muestreo aleatorio intencional. Con base en esta muestra, se dividió en 2 grupos: el primero, con miocardiopatía temprana caracterizada por la alteración de la función sistólica ventricular, caracterizada por una caída en la fracción de eyección menor al 50% (grupo de casos; n = 13) y el segundo grupo, después de quimioterápicos tipo antracíclicos, la fracción de eyección fue superior al 50% (grupo control; n = 39). En el momento de la obtención de resultados, se encontró que la hipertensión arterial ($p=0,02$; OR: 1,9; IC: 1,05 -3,4), obesidad ($p=0,001$; OR: 2,03; IC: 1,5 -4,1), hipertrofia ventricular izquierda ($p=0,00$; OR: 4.032; IC: 1.5 - 6.1), disfunción diastólica ($p=0.025$; OR: 3.5; IC: 1.3 - 5.6); aumentan el riesgo de toxicidad cardiaca en usuarias con neoplasias malignas de mama que toman antraciclinas. (27)

Slowik, A. et al. (2020) realizaron un estudio para investigar si ramipril, un inhibidor del eje del sistema renina angiotensina, que redujo significativamente la toxicidad cardiaca temprana inducida por antracíclicos en pacientes con neoplasias malignas de mama. El diseño fue experimental, analítico, unicéntrico, abierto (estudio prospectivo aleatorizado). En este estudio, analizamos los datos de 96 mujeres (edad media, 47 años) con el diagnóstico de neoplasia maligna de mama, sin enfermedad cardiovascular significativa, que eran elegibles para la terapia adyuvante con antraciclinas. Fueron designados aleatoriamente entre un grupo control u otro que utilizó ramipril. La toxicidad a nivel cardiaco por el uso de antracíclicos se definió como una caída menor al 50 % de la fracción de eyección (FEVI), los niveles de troponina ($\geq 0,01$ ng/mL) y los fragmentos N-terminales de troponina de la hormona péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) ≥ 125 pg/ml y/o desarrollo de falla cardiaca o muerte cardiovascular. Según los resultados el 6,3 % de los pacientes con ramipril y el 18,5 % de los pacientes control experimentaron una reducción de la FEVI superior al 10 % ($p = 0,15$). No se han notificado casos de falla cardiaca, muerte de causa cardiovascular o reducción en la fracción de eyección por debajo del 50 %. El porcentaje de pacientes con NT-proBNP elevado aumentó con el tiempo en el grupo de control ($P = 0,003$), pero

no cambió en el grupo de ramipril. Al final del seguimiento, los aumentos y disminuciones más pequeñas en NT-proBNP fue más común en el primer grupo (control) que en el de ramipril ($P = 0,01$). No hubo diferencia significativa en los niveles de troponina entre ambos grupos de estudio. La conclusión final de este estudio demuestra que, las mujeres relativamente jóvenes con neoplasias malignas de mama que se expusieron a los antracíclicos, sin comorbilidades graves tras 1 año de terapia con ramipril tuvieron un efecto protector potencial contra la cardiotoxicidad evaluado por NT por niveles de proBNP. (28)

Lee et al. (2019), Taiwán, publicaron un estudio cuyo objetivo fue conocer el riesgo de cardiotoxicidad inducido por radioterapia adyuvante asociado al uso de antracíclicos en asiáticas que habían sido diagnosticadas de algún tipo de tumor maligno de mama. El diseño fue experimental, analítico (Ensayo controlado aleatorizado). Se seleccionaron retrospectivamente 3 489 pacientes, que habían sido sometidas a un manejo quirúrgico del tumor de mama. Se tuvo como registro los datos del seguro nacional de salud de Taiwán, los mismos que posteriormente se seleccionaron en 4 grupos de acuerdo la modalidad del tratamiento: grupo 1 ($n = 1113$), sin tratamiento; grupo 2 ($n = 646$), solo radioterapia adyuvante; grupo 3 ($n = 705$), solo quimioterapia basada en antraciclina; y grupo 4 ($n = 1025$), radioterapia adyuvante combinada y quimioterapia basada en antraciclina. Los resultados realizados a toda la muestra identificaron enfermedades coronarias en 244 (7,0%) pacientes e insuficiencia cardíaca en 206 (5,9%) pacientes todos posteriores al tratamiento. Mientras que al comparar los resultados por grupos se identificó que las tres terapias adyuvantes fueron factores pronósticos independientes significativos de eventos cardíacos mayores (HR, IC del 95%: 1,47 [1,24-1,73]; 1,48 [1,25-1,75] y 1,92 [1,65-2,23] en los grupos 2, 3 y 4, respectivamente). Además, la edad ≥ 50 años (HR, 1,62; IC del 95%, 1,53–1,70) y la HTA (HR, 1,43; IC del 95%, 1,25–1,65) fue un factor pronóstico independiente significativo para los eventos cardíacos mayores (ambos $p < 0,0001$). Llegando a la conclusión de que tanto la radioterapia adyuvante como la quimioterapia basada en antraciclina por separadas o

unidas, aumentan el riesgo de cardiotoxicidad en mujeres con diagnóstico de cáncer de mamá. (16)

Elise G. Kaboré et al. (2019) en Paris, publicaron un estudio para demostrar la correlación entre obesidad y la cardiotoxicidad de trastuzumab y antracíclicos en usuarias con tumor maligno de mama. Utilizaron datos prospectivos recopilados entre 2012 y 2014 del estudio CANTO (toxicidad del cáncer) prospectivo multicéntrico nacional francés de 26 centros oncológicos franceses. Un total de 929 pacientes en estadio I-III B (edad media 52 ± 11 años, IMC medio $25,6 \pm 5,1$ kg/m², 42 % con 1 o más factores de riesgo cardiovascular) recibieron antraciclina (86 % epirrubicina, 7 % doxorubicina) y/o trastuzumab (36 %), la medición de la FEVI al inicio del estudio y al menos una evaluación posterior a la quimioterapia fueron elegibles para este análisis intermedio. En el análisis multivariable, la obesidad (OR 3,02; IC 95 % 1,10–8,25; $p = 0,03$) y el uso de trastuzumab (OR 12,12; IC 95 % 3,6–40,4; $p < 0,001$) se asocian significativamente con cardiotoxicidad. Llegaron a la conclusión de que un IMC mayor a 30 asociada a un mayor riesgo de toxicidad cardíaca entre los pacientes con neoplasias malignas de mama. (10)

Gulati et al. (2016) en Oslo, realizaron una investigación para probar la hipótesis de que la terapia combinada con candesartán o metoprolol reduciría el trastorno de la función sistólica ventricular relacionada al uso de quimioterápicos tipo antraciclina con o sin trastuzumab y radioterapia. El diseño fue experimental factorial aleatorizado, doble ciego, se comparó con el grupo control de placebo. Se asignaron 130 pacientes adultas con neoplasias malignas de mama temprano. Se tuvo como resultado que esta población que recibió terapia adyuvante basada en antraciclina con o sin trastuzumab y radioterapia, el candesartán combinado previene la caída de la función sistólica a nivel ventricular. (29)

Conway, A., et al. al (2015) publicaron una meta-revisión que tenía como objetivo evaluar y sintetizar evidencia de solo revisiones sistemáticas de alta calidad que se centraron en la prevención, detección o manejo de la cardiotoxicidad asociada al manejo del cáncer. Se realizó la búsqueda en el registro basal de datos, citas y bibliografías, con el fin de seleccionar

revisiones sistemáticas. Luego, se analizaron un total de 18 revisiones sistemáticas de alta calidad. (30)

Se logró elaborar una revisión sistemática acerca de los "Regímenes de tratamiento que contienen antineoplásicos para el manejo de las neoplasias malignas de mama de tipo metastásico", con el fin de revisar los ensayos aleatorios que comparan regímenes de quimioterapia que contienen antineoplásicos (antraciclinas) con regímenes sin antibióticos antineoplásicos. Por ello, se analizaron 23 ensayos controlados aleatorios con 4.777 pacientes que compararon el riesgo de cardiotoxicidad entre 1974 y 2004 entre quienes recibieron antraciclinas y quienes no. Se encontró que los pacientes que recibieron antraciclinas tenían más probabilidades de desarrollar cardiotoxicidad OR = 5,17 (IC del 95 % = 3,16–8,48); por lo tanto, los autores de esta revisión sistemática concluyeron que se debe tener precaución al usar antracíclicos en mujeres con neoplasias malignas de mama metastásico, dado el mayor potencial de cardiotoxicidad. (30)

1.2. BASES TEÓRICAS

TEORÍA DE LA CAUSALIDAD

La teoría de causalidad, se basa en investigar la conexión entre las causas y la futura manifestación de las consecuencias, entendiendo que los procesos de salud-enfermedad son esencialmente varias causas y factores. (31)

Evans planteó la hipótesis en 1976 señalando que, la proporción de individuos afectados debería ser mucho mayor en una población en riesgo por una posible causa en comparación con una población no expuesta. Así, al estudiar los factores asociados a la patología, podemos generar nuevas hipótesis que den lugar a nuevas ideas o soluciones que ayuden a moldear las consecuencias. (31)

Se propone un modelo relevante para este estudio como un modelo de causalidad necesario pero insuficiente, que establece que cada factor es necesario, pero no suficiente por sí mismo para causar la patología. (31)

MARCO CONCEPTUAL

1.2.1. TOXICIDAD CARDIACA

Se considera así, al efecto secundario conocido de la quimioterapia que puede afectar directa o indirectamente el sistema cardiovascular, causando daño estructural al corazón o condiciones trombóticas y cambios hemodinámicos en el flujo sanguíneo. (32)

El daño miocárdico puede ser agudo o subagudo si ocurre antes de los primeros 14 días de la administración del quimioterápico; crónico si ocurre después de un año y definido como toxicidad crónica temprana, definida como toxicidad tardía que ocurre años después de finalizar el tratamiento. (33)

Algunos tipos de quimioterapia pueden causar toxicidad cardíaca. Se dividen en dos; el Tipo I, denominado también similar a los antracíclicos, dependiente de la dosis acumulada de estos agentes doxorubicina > 500 mg/m², daunorrubicina > 450 mg/m², epirubicina > 720 mg/m², idarrubicina > 90 mg/m² y mitoxantrona > 120 mg/m², causando un daño cardíaco permanente; y el tipo II, similar a trastuzumab asociado a un daño reversible a nivel cardíaco en ausencia de cambios ultraestructurales en los miocitos, permitiendo la recuperación funcional. (33)

La cardiotoxicidad tipo I debido al efecto de las antracíclicos es el mecanismo más documentado, ya que son fármacos usados como quimioterápicos en el manejo del cáncer de mama, el sarcoma y las del tipo hematológicas. Las manifestaciones agudas son independientes de la dosis, los eventos transitorios están asociados con reacciones de hipersensibilidad tipo 1 y los efectos crónicos dependen de la dosis acumulada. (33)

El mecanismo cardiotóxico de las antraciclina está relacionado a la producción local de radicales libres, donde el grupo quinona ubicado en la estructura de los antracíclicos se reduce para formar

radicales libres de semiquinona, generando especies de superóxido y otros radicales, aumentando el riesgo de lesión miocárdica. La utilización de este grupo de fármacos afecta la reducción de la glutatión peroxidasa; también a través del complejo hierro-hierro de la doxorubicina, que provoca una disminución del calcio intracelular y una disminución de las contracciones; y finalmente inducción de histamina, TNF- α , IL-2. Citocinas inflamatorias liberadas por inductores de miocardiopatía dilatada y disfunción β -adrenérgica. (33)

Según la Sociedad Europea de Cardiología, la toxicidad a nivel cardíaca asociada al uso de antracíclicos se clasifica en aguda, temprana o tardía. (34)

El tipo agudo se manifiesta principalmente por arritmias supraventriculares y alteraciones transitorias en la funcionalidad del ventrículo izquierdo y a nivel del trazado electrocardiográfico, ocurriendo con mayor frecuencia luego de una infusión endovenosa y suele ser temporal; por otro lado, los marcadores séricos a nivel cardíaco pueden ser un método de elección para estratificar a los expuestos a antracíclicos con riesgo de toxicidad cardíaca a futuro. (34)

La cardiotoxicidad temprana ocurrió dentro del primer año del manejo, mientras que el efecto tardío ocurrió luego del primer año (mediana de 7 años luego de la exposición). Esta categorización entre temprana y tardía se basó en estudios previos de tipo retrospectivo que concluyeron que existió una caída de la FEVI en niños con cáncer expuestos a antraciclina. (34)

Según Cardinale et al. en su estudio de 2625 pacientes (media de seguimiento de 5,2 años) identificó que la incidencia de toxicidad cardíaca después del tratamiento con antraciclina fue del 9 %, dentro de este grupo casi el 98 % se produjo dentro del año y eran asintomáticos. (17)

La toxicidad a nivel cardiaco producida por antracíclicos, se caracteriza por la caída progresiva y prolongada de la función ventricular en la sístole, ya que surge una alteración a nivel de la contractilidad del cardiomiocito; al principio puede existir una caída de la fracción de eyección asintomática, pero se vuelven clínicamente evidentes años después cuando se combinan con otros desencadenantes. (17)

1.2.2. USO DE ANTRACÍCLICOS

El cáncer se considera un problema sanitario a nivel global y la segunda causa de morbilidad en los Estados Unidos; se prevé que supere a las enfermedades cardiacas como la etiología principal de muerte entre 2025 y 2030. (35)

En los últimos años, los quimioterápicos son una base primordial del tratamiento del cáncer. Su uso mejora las tasas de supervivencia, pero su uso puede causar efectos secundarios, el más común de los cuales es la insuficiencia cardiaca. (33)

En el grupo de agentes quimioterapéuticos encontramos los antracíclicos, categorizados como citotóxicos muy potentes contra muchas neoplasias de tipo sólidas como el de mama y las neoplasias hematológicas; sin embargo, el daño a nivel cardiaco continúa siendo un principal factor que limita su uso, mucho más cuando es utilizado en grandes dosis, ya que este se dosifica según el área de superficie corporal. (33)

1.2.3. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del daño cardiaco relacionado al antracíclico en personas diagnosticadas con cáncer varía según el tipo y dosis del antracíclico; así también de los factores de riesgo encontrados en la población del estudio.

Según Smith et al. y Zhang et al, dentro de la revisión sistemática y metanálisis de 55 ensayos clínicos aleatorios realizado; más del 50% de estudios se dieron en mujeres con neoplasias malignas de

mama avanzado y mostraron que las antraciclina fueron clínicamente más eficaces que las no antraciclina. Existe un riesgo significativamente mayor de cardiotoxicidad, con el uso de antracíclicos, con una tasa entre el 4% al 36%. (6) (8)

Jorgs Hermans et al. los pacientes con cardiopatías y cáncer fueron evaluados por el tipo de cardiotoxicidad, tipo 1 "relacionada con antraciclina", que se manifiesta principalmente como cambios en el ECG (20-30%) y arritmia cardiaca (hasta 3%). (7)

Según la prestigiosa Sociedad Estadounidense del Cáncer, la supervivencia de las personas con cáncer será del 65,9% para el año 2024 con casi 19 millones de sobrevivientes, ya que el uso de nuevos medicamentos de quimioterapia ha aumentado la supervivencia, así como la morbilidad por enfermedad cardiovascular a futuro. (36)

Según un estudio realizado por Enrique Ruiz Mori entre 2012 y 2016, la tasa de toxicidad cardiaca asociado a los quimioterápicos en el Perú fue de 64,8 %, los efectos secundarios más frecuentes fueron arritmias en el 41,2 %, angina de pecho en el 18,7 % e insuficiencia cardiaca en el 49 %. casos. (26)

Según un análisis de causas de muerte, aproximadamente 30.000 personas fallecieron por enfermedades neoplásicas en el Perú durante el año 2015, y la mortalidad específica fue de 109 muertes por 100.000 habitantes. (22)

Según datos del Instituto de Enfermedades Oncológicas, en el año 2018 se registró 1373 casos nuevos de neoplasias malignas de mama, considerado el segundo más frecuente en mujeres, luego del cáncer de cuello uterino. (37)

La región de Junín se encuentra dentro de los 5 departamentos a nivel nacional con mayor morbimortalidad por neoplasias, y una tasa estándar provincial de 158,5. 100.000 habitantes. En este

grupo, la neoplasia maligna de mama ocupó el segundo lugar entre las mujeres de nuestra región. (37)

Según la información de salud nacional unificada, registrada en la base de datos. La mortalidad por neoplasia maligna de mama revisada en la región Junín del 2011 al 2015 fue de 8,62%; y fue mayor en la provincia de Huancayo. (38)

La exposición a antraciclinas y trastuzumab durante el tratamiento de personas con el diagnóstico de neoplasias malignas de mama aumentó de forma significativa el riesgo de daño a nivel cardiovascular con un resultado adverso posterior, por lo que comprender los factores asociados con este efecto puede reducir el número de pacientes que sufren cardiotoxicidad y las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas. (10)

1.2.4. FACTORES ASOCIADOS

Según la revisión de estudios, existen factores asociados al desarrollo de toxicidad a nivel cardíaca producto de la exposición a antracíclicos; siendo el sexo femenino, administración en bolos intravenoso, la dosis acumuladas del quimioterápico, enfermedad cardíaca previa, trastornos electrolíticos, radiación local en el mediastino y trastornos genéticos, factores que predisponen al efecto tóxico. (33)

En la actualidad, no conocemos el comportamiento de estos factores en Huancayo (3250 m.s.n.m.) y si al realizar una intervención precoz éstos podrían cambiar la evolución de la toxicidad cardíaca en pacientes que se exponen a quimioterápicos tipo antracíclicos del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé.

1.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

1.3.1. TOXICIDAD CARDIACA

Se define como tal, al daño inducido sobre el músculo cardíaco causado por la exposición a quimioterápicos.

Según el Comité de Control y Evaluación del Corazón y la Sociedad Europea de Cardiología; se define como una o más de las siguientes condiciones en personas que fueron expuestas previamente a manejo contra el cáncer:

- CLÍNICO:
 - Signos o síntomas de insuficiencia cardiaca definida por la presencia de 2 criterios de Framingham mayores o 1 mayor y 2 menores.

**TABLA 1:
CRITERIOS DE FRAMINGHAM PARA EL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA:**

Crterios mayores	Crterios menores
• Disnea paroxística nocturna u ortopnea	• Edema maleolar
• Ingurgitación yugular	• Tos nocturna
• Crepitantes pulmonares	• Disnea de esfuerzo
• Presencia de R3	• Hepatomegalia
• Cardiomegalia	• Derrame pleural
• Edema agudo pulmonar	
• Reflujo hepatoyugular	
• PVC > 16 mmHg	

*FUENTE: McKee PA Et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med. 1971 Dec 23;285(26):1441-6

- ECOCARDIOGRÁFICO:
 - Definida como 1 de los siguientes criterios (34)
 - Disminución > o = al 10% en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo respecto al basal en pacientes asintomáticos
 - Disminución del 5% respecto al basal si presenta por lo menos un signo o síntoma de insuficiencia cardiaca
- ELECTROCARDIOGRÁFICO:
 - Definida por la presencia de una nueva alteración electrocardiográfica respecto al basal (34)
 - Arritmia ventricular
 - Arritmia supraventricular

1.3.2. ANTRACÍCLICOS

Navarrete et al, propusieron que los antracíclicos son un grupo de antibióticos citotóxicos que participan en la fase de mitosis del ciclo celular y se consideran los agentes quimioterapéuticos más importantes para las complicaciones cardíacas (39)

Estos son agentes utilizados en la terapia del cáncer y están asociados con la forma más común de cardiotoxicidad tipo I. Las tasas de exposición a la doxorrubicina se han estimado en un 26 % y varían con la edad del paciente, dosis acumulada recibida o resultado informado: disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca sintomática. (4) (39)

1.3.3. FACTORES DE RIESGO PARA TOXICIDAD CARDIACA

Según estudios internacionales previos, se encontraron algunos factores asociados al desarrollo de toxicidad cardíaca, como:

- Edad:

Sandra M. Swain et al. tuvieron como objetivo mostrar una asociación entre la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y la exposición a la doxorrubicina, lo que sugiere que la edad es un factor de riesgo significativo para la insuficiencia cardíaca inducida por la doxorrubicina en dosis acumuladas de más de 400 mg/m², y en pacientes mayores de 65 años de edad, la incidencia de insuficiencia cardíaca es significativamente mayor que en pacientes más jóvenes. (12)

- Obesidad:

Kabore et al. demostraron una asociación entre trastuzumab, obesidad y el efecto tóxico a nivel cardíaco inducido por antracíclicos en pacientes con neoplasias malignas de mama y que estas variables se asocian de forma independiente. (10)

Sandamali et al. indicó dentro de su investigación que, el IMC es un factor asociado de forma independiente para desarrollar el efecto deletéreo en mujeres con neoplasias malignas de mama. Las pacientes con sobrepeso tenían un OR de 4,02 y las

pacientes obesas tenían un OR de 4,21 en comparación con los pacientes con un peso saludable. (11)

- Hipertensión arterial:

Según Rodríguez et al. los factores asociados con el desarrollo de toxicidad a nivel cardíaco en usuarias con tumor maligno de mama y antracíclicos incluyen el antecedente de hipertensión arterial (donde la presión arterial se definió como PAS \geq 140 o PAD \geq 90mmHg, medida por un consultor, la misma como la Sociedad Española de Cardiología), obesidad, hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica; relación estadísticamente significativa entre las variables. (27)

- Diabetes mellitus:

Según el estudio de Mary C. Pinder, la presencia de Insuficiencia cardíaca (IC) para mujeres de 66 a 70 años tratadas con antraciclina en comparación con otra quimioterapia, presento un HR de 1,26 (IC del 95%, 1,12 a 1,42); evidenciándose como predictores significativos de IC: Diabetes (HR 1.74, IC 95% 1.66 a 1.83), enfermedad arterial coronaria (HR 1.58, IC 95% 1.39 a 1.79), hipertensión arterial (HR 1.45, IC 95% 1.39 a 1.52) y enfermedad arterial periférica (HR 1.31, IC 95% 1.22 a 1.41). (40)

- Tabaquismo

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM V), fumar se considera una adicción (sustancia) y se denomina adicción a la nicotina. (41)

Según Armenian et al. existen factores modificables como el antecedente de tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus y la dislipidemia, asociados a un mayor riesgo de toxicidad a nivel cardíaco en personas que fueron diagnosticadas de cáncer y recibieron antraciclina o trastuzumab dentro de su esquema terapéutico. (41)

- Enfermedad cardiovascular previa:

Según Armenian, Saro H., et al. la falla cardíaca, el antecedente de coronariopatía documentada y la presencia de

comorbilidades cardiacas (Enfermedad valvulares moderadas a severas) antes del tratamiento con antracíclicos o trastuzumab se ha asociado con un aumento de riesgo de entre 3,6 a 11.8 veces de llegar a cardiotoxicidad. (15)

- Dosis de antracíclicos:

Según Swain et al. El uso de antraciclina es un factor de riesgo de cardiotoxicidad, pero el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva con doxorubicina depende de la dosis y es del 5 % con la dosis acumulada de por vida de 400 mg/m² y más del 48 % con una concentración de quimioterapia más alta de 700 mg/m²; por lo tanto, la dosis acumulada máxima actual es de 500 mg/m² y no debe excederse. (12)

Otros estudios, como los de Wouters y Von Holff, analizaron la probabilidad acumulada de insuficiencia cardiaca con doxorubicina y encontraron que se presenta en un 3% a 400 mg/m², 7-6-50 mg/m² y 18-800 mg. /m².

- Uso de beta bloqueadores:

El carvedilol es un betabloqueante que tiene efectos antioxidantes, e inhibidores del hierro y se ha relacionado su uso como cardioprotector en personas expuestas a los antracíclicos. (9) (13) (14)

Kalay et al. aleatorizó a 50 pacientes que recibían quimioterapia antracíclico a 12,5 mg de carvedilol frente a placebo, y después de un semestre, las personas designadas al grupo control habían aumentado su fracción de eyección y el diámetro sistólico y diastólico ventricular comparado con el grupo de carvedilol. (20)

Nebivolol es un betabloqueador cardiselectivo que estimula el óxido nítrico. Se administró a personas con cáncer de mama quienes recibieron antracíclicos, demostrando que tuvo éxito en la reducción de los cambios en NT-pro-BNP y LVEF en comparación con el placebo. (19)

- Uso de IECAs:

Un inhibidor de la ECA que inhibe el sistema renina-angiotensina y se cree que tiene efectos cardioprotectores, como el medicamento enalapril, se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado en 90 pacientes sin disfunción cardiaca. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se trata con fármacos antracíclicos. Fueron asignados al azar para recibir enalapril y carvedilol. n=45); que ambos se inicien dentro de las 24 horas posteriores al primer ciclo de quimioterapia. (17)

La dosis inicial de enalapril fue de 2,5 mg cada 12 horas (1,25 mg en pacientes con PAS entre 90 mm Hg y 100 mm Hg) y se incrementó gradualmente cada 3 a 6 días bajo estrecha supervisión hasta 5 mg y 10 mg dos veces al día si la PAS permanecía persistentemente > a 90 mm Hg. En caso de hipotensión, la dosis se redujo al nivel más cercano o se interrumpió, y se reanudó la dosis más baja cuando la PAS permaneció persistentemente > 90 mm Hg. La dosis inicial de carvedilol fue de 6,25 mg dos veces al día y se incrementó gradualmente cada 3 a 6 días a 12,5 mg y 25 mg dos veces al día en personas que no tuvieron insuficiencia cardiaca aguda, bradicardia sinusal menor a 60 latidos/min o cualquier grado de bloqueo auriculoventricular. (17)

Después de 6 meses, la FE del VI no cambió en el grupo de intervención, pero disminuyó significativamente en el grupo de control con una diferencia de -3,1 % en la ecocardiografía; los pacientes del grupo de intervención tuvieron una mortalidad general o una tasa de insuficiencia cardiaca más bajas.(17)

El estudio OVERCOME mostró que enalapril en combinación con carvedilol redujo la fracción de eyección, lo que fue eficaz para reducir la mortalidad por insuficiencia cardiaca en pacientes con neoplasias malignas hematológicas que recibían quimioterapia. (18)

- La radioterapia adyuvante:
Lee et al. mostraron que tanto la radioterapia adyuvante (tratamiento utilizado después de la terapia primaria o la quimioterapia para minimizar la posibilidad de recurrencia del cáncer) con o sin quimioterapia por antracíclicos aumenta el riesgo de toxicidad a nivel cardiaco en mujeres diagnosticadas con neoplasias malignas de mama. (16)

1.4. SISTEMA DE HIPÓTESIS

1.4.1. HIPÓTESIS GENERAL

- Existen factores asociados a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.

1.4.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- La mayor edad es un factor asociado a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- La obesidad es un factor asociado a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020
- La hipertensión arterial un factor asociado a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 - 2020
- La diabetes mellitus un factor asociado a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 - 2020
- El tabaquismo un factor asociado a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020
- La enfermedad cardiovascular previa es un factor asociado a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.

- La dosis acumulada >400 mg es un factor asociado a toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- El no uso de beta bloqueadores es un factor asociado a toxicidad cardíaca por el uso de por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- El no uso de IECAs es un factor asociado a toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- El uso de radioterapia adyuvante es un factor asociado a toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.

1.5.VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ITEMS	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Toxicidad Cardíaca	<p>La cardiotoxicidad se define como la afección miocárdica generada por la exposición a agentes quimioterapéuticos.</p> <p>Según el comité de evaluación y revisión cardíaca (Cardiac Review and Evaluation Committee) y Sociedad Europea de Cardiología; la cardiotoxicidad se define como la presencia de una o más de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clínicas • Ecocardiográficas • Electrocardiográficas 	CLÍNICO	<p>Insuficiencia cardíaca según los criterios de Framingham:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 criterios mayores • 1 criterio mayor mas 2 criterios menores 	<p>Criterios mayores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea paroxística nocturna u ortopnea • Ingurgitación yugular • Crepitantes pulmonares • Presencia de R3 • Cardiomegalia • Edema agudo pulmonar • Reflujo hepatoyugular • PVC > 16 mmHg <p>Criterios menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema maleolar • Tos nocturna • Disnea de esfuerzo • Taquicardia > 120 lpm • Hepatomegalia • Derrame pleural 	• Nominal	Informe de historia clínica
		ECOCARDIOGRÁFICO	<p>Reducción porcentual de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo respecto al basal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definida por la presencia de 1 de los siguientes criterios: (37) 	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Disminución de al menos el 10% en la Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo respecto al basal en pacientes asintomáticos? • ¿Disminución del 5% respecto al basal si presenta por lo menos un signo o síntoma de insuficiencia cardíaca? 	• Nominal	Informe de Ecocardiografía
		ELECTROCARDIOGRÁFICO	<p>Numero de alteraciones electrocardiográficas nuevas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definida por la presencia de una nueva alteración electrocardiográfica respecto al basal (37) 	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Presenta nueva alteración electrocardiográfica tipo arritmia ventricular? • ¿Presenta nueva alteración electrocardiográfica tipo arritmia supraventricular? 	• Nominal	Informe de Electrocardiograma

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO POR SU NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Antracíclicos	Grupo de agentes antibióticos citotóxicos que intervienen en la mitosis de la fase del ciclo celular	Cualitativo	Nominal	Aplicación de Antracíclicos • SI • NO	Informe de historia clínica
Edad	Tiempo en años desde nacimiento de la persona	Cuantitativa	Nominal	Años	Informe de historia clínica
Obesidad	IMC (Medida de relación del peso con la talla) ≥ 30	Cuantitativo	Ordinal	Kg/m ²	Informe de historia clínica
Hipertensión Arterial	PAS ≥ 140 mmHg o una PA diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg medidas en consulta.	Cualitativa	Nominal	Antecedente personal • SI • NO	Informe de historia clínica
Diabetes Mellitus	Medida 2 veces de los siguientes o parámetros <ul style="list-style-type: none"> • Glucosa en ayuno 100 a 125 mg/dL • Glucosa en 140 a 199 mg/dL a las 2 horas de prueba de tolerancia oral a la glucosa. • Hemoglobina glucosilada (A1C) 5.7 a 6.4%. Medida 1 sola vez y síntomas característicos de diabetes mellitus (polidipsia, poliuria, pérdida de peso, polifagia) <ul style="list-style-type: none"> • Glucosa al azar mayor a 200 mg/dL 	Cualitativa	Nominal	Antecedente personal • SI • NO	Informe de historia clínica
Tabaquismo	Trastorno adictivo relacionado con la nicotina.	Cualitativa	Nominal	Antecedente personal • SI • NO	Informe de historia clínica
Enfermedad cardiovascular previa	Diagnóstico previo antes de inicio de quimioterapia de: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca • Antecedente de infarto de miocardio • Enfermedad valvular moderada a severas 	Cualitativo	Nominal	Antecedente personal: • SI • NO	Informe de historia clínica.
Dosis de antracíclicos	Dosis acumulada de doxorubicina durante el tratamiento quimioterápico	Cuantitativo	Nominal	• Baja Dosis acumuladas ≤ 400 mg/m ² • Alta Dosis acumuladas $>400 - 550$ mg/m ²	Informe de historia clínica.
Beta bloqueadores	Son fármacos con propiedades antioxidantes y quelantes de hierro; Carvedilol 12,5 mg	Cualitativo	Nominal	Aplicación de Beta bloqueadores • SI • NO	Informe de historia clínica.
IECAs	Los IECAs son agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II: Captopril 2,5 mg dos veces al día	Cualitativo	Nominal	Aplicación de IECAs • SI • NO	Informe de historia clínica.
Radioterapia adyuvante	Terapia utilizada luego del tratamiento primario, como una cirugía o quimioterapia, para minimizar la probabilidad de que el cáncer regrese	Cualitativo	Nominal	Aplicación de radioterapia adyuvante • SI • NO	Informe de historia clínica.

CAPÍTULO II

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

- Diseño observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles, no experimental, el cual relaciona las variables factores asociados a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en pacientes con cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- Observacional: En este estudio los investigadores no interfirieron con la población de estudio.
- De casos y controles: Los casos se referirán a sujetos con cáncer de mama expuestos a antracíclicos que experimentaron toxicidad cardiaca durante el tiempo de investigación. En su contraparte, el grupo control incluyó a aquellos sin toxicidad cardiaca en el contexto de exposición a fármacos antracíclicos.
- Para minimizar el sesgo de selección, que a menudo ocurre en el estudio de caso y control, se utilizará un análisis multivariado de regresión logística.

2.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

- Analítico: Porque en este estudio se demuestra asociación entre factores y toxicidad cardiaca.
- Busca asociar variables según un patrón predecible para el grupo y población.
- Busca dar a conocer los factores asociados entre toxicidad cardiaca y el uso de antracíclicos en pacientes con cáncer de mama.

2.3. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

- La población investigada se dividirá en dos grupos comparativos con el fin de analizar y encontrar asociación entre variables independientes y el desenlace.
- Retrospectivo: Para el estudio se utilizaron los registros clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron quimioterapia con antracíclicos en el HNRPP – Huancayo en el periodo de enero del 2017 a diciembre del 2020; donde el investigador no tuvo participación (secundarios).

2.4. POBLACIÓN Y MUESTRA

2.4.1. TAMAÑO DE LA POBLACIÓN

La población está integrada por historias clínicas de personas atendidas con el diagnóstico de cáncer de mama que recibieron quimioterápicos del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo desde enero 2017 a diciembre 2020.

2.4.2. TAMAÑO MUESTRAL

La muestra está integrada por historias clínicas de pacientes atendidos con el diagnóstico de cáncer de mama que recibieron quimioterápicos tipo antracíclicos del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo desde enero 2017 a diciembre 2020.

Considerando los estudios que se realizaron a nivel nacional e internacional, la tasa de toxicidad cardíaca en pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento con antracíclicos en promedio es de 4 a un 26%.

Se consideró una muestra de la población global según la proporción esperada de toxicidad cardíaca en personas con cáncer de mama expuestas al manejo con antracíclicos.

2.4.3. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama según estudio anatómico – patológico según el CIE -10.
- Pacientes de sexo femenino con diagnóstico realizado en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé – Huancayo.
- Pacientes que recibieron tratamiento con quimioterápicos en el periodo 2017 – 2020

2.4.4. TIPO DE MUESTREO

Dentro de esta investigación se realizó un muestreo probabilístico aleatorizado.

2.4.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- **INCLUSIÓN:**
 - Adultos mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama evaluado en consultorio o ambiente hospitalario del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé.
 - Pacientes mujeres con cáncer de mama en tratamiento quimioterápico del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé.
 - Pacientes que recibieron antracíclicos en su esquema quimioterapéutico en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020
- **EXCLUSIÓN:**
 - Paciente con historia clínica incompleta.
 - Se retiraron del estudio pacientes fuera del rango de edad.

2.5. MÉTODO DE ESTUDIO

Método estadístico y sus pasos:

- **Recolección:** Recolectamos datos sobre las variables objeto de estudio, donde medimos según las variables.
- **Recuento:** Contabilizamos la ocurrencia de las variables.
- **Presentación:** Elaboramos gráficos y cuadros para agrupar homogéneamente la información recibida.
- **Síntesis:** Recabamos toda la información para hacerla más comprensible.
- **Análisis:** Interpretamos información preprocesada.

El análisis realizado en este estudio se basó en medir las variables una sola vez y buscar una relación entre ellas y la cardiotoxicidad en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama y que reciben quimioterapia con fármacos antracíclicos en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé en el año 2017 - 2020.

2.6. TÉCNICA DE INVESTIGACIÓN

Para poder identificar a las personas que tengan diagnóstico de cáncer de mama y uso de antracíclicos procedimos con la revisión y análisis documentario de registros de Historias Clínicas, por lo que, para ello, solicitamos el permiso al Comité de Ética e Investigación del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé para la recolección de datos utilizando una ficha validada para este fin.

2.7. INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

Se elaboró una ficha única para la recolección de datos dividida en 4 dimensiones: Datos generales (edad, fecha de diagnóstico de cáncer de mama, estadio clínico, peso, talla), quimioterapia

recibida (solo antracíclicos, combinación con otros quimioterápicos y/o radioterapia adyuvante), problemas cardiovasculares (clínico, ecocardiográfico y electrocardiográfico); y antecedentes personales cardiovasculares como factores de riesgo y enfermedad cardiovascular previa, y por último, el tratamiento preventivo de toxicidad cardiaca (betabloqueadores o IECAs). Esta ficha será rellena en base a las historias clínicas de acuerdo al inicio y seguimiento clínico y ecocardiográfico; solicitando los permisos correspondientes a la Oficina de Capacitación y Desarrollo del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, para poder acceder a las historias clínicas de los pacientes.

2.8. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se recopilación de datos se dio a través de la siguiente secuencia:

- Solicitud de permiso al HNRPP – Huancayo para el desarrollo de la investigación, a través de mesa de partes y envío de requisitos solicitados por el área del comité de ética del hospital al correo ciei.redjunin@gmail.com.
- Permiso para el acceso a los registros del historial clínico documentados físicamente.
- Selección de historias clínicas, teniendo como referencia la lista de pacientes a nivel digital con el diagnóstico de cáncer de mama presuntivo y definitivo
- Subselección de pacientes que realmente tenían el diagnóstico de cáncer de mama.
- Aplicación de la ficha de registro, donde se cumplían los criterios de inclusión y de exclusión, con el fin de minimizar el sesgo.

2.9. LUGAR DE EJECUCIÓN

- La investigación fue desarrollada en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé Huancayo - Junín.

2.10. ASPECTOS ÉTICOS

- Al desarrollar un proyecto de investigación, lo primero que tuvimos en cuenta de forma general es: proteger el bien de los pacientes que están aptos para el estudio a través del consentimiento informado, teniendo en cuenta para ello la vulnerabilidad de algunos individuos que no poseen capacidad para discernir sus propios intereses; todo esto guiado por el marco de los principales principios éticos según la declaración de Helsinki como la beneficencia, respeto por las personas, y justicia:
- El respeto por las personas, se planteó como muy necesario en esta presente investigación, ya que es la capacidad de las personas en la toma de decisiones con autonomía, las cuales tienen que ser siempre respetadas como tal, a través del consentimiento informado y de forma voluntaria; en relación a las personas que no posean la capacidad para decidir por uno mismo se busca el bienestar de estas, ante algunos daños que pudieran generarse.
- La presente investigación pretende tener validez científica y valor social, por lo que para ejecutar la investigación se veló por mantener en reserva los datos de sujetos que participaron en el estudio, para lograr un mayor beneficio y reducir el daño.
- Dentro de la investigación se trató a cada individuo según el marco legal, social y moralmente aceptado, entendiendo con ello el sentido de la equidad.

CAPÍTULO III RESULTADOS

3.1. PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

Iniciaremos el presente trabajo realizando un análisis del tipo descriptivo en el cual se analiza con detalle a las variables de la investigación, abordando características que engloben a cada una, en el caso de que fueran variables complejas, según la medida de posición y dispersión (diferencia de datos); mostrando finalmente, los estadísticos resultantes en tablas generales de frecuencia.

Se recogieron datos con las hojas de recolección, pasando un control para ser ingresados en la base de datos, por lo que usamos el software de estadística IBM - SPSS v.23.

Para analizar la relación de las variables en nuestra investigación, se emplearon los estadísticos paramétricos, en lo que respecta a la asociación entre toxicidad cardíaca, esto en sus tres dimensiones (escala nominal respectivamente) con los caracteres antes descritos en nuestra operacionalización de variables; y se empleará la prueba chi cuadrada para independencia.

Así mismo, se dividió la muestra en un grupo de casos y otro grupo control según el efecto toxicidad cardíaca; posterior a ello, se procedió a evaluar el Odds Ratio para evaluar la probabilidad de desarrollo del efecto en la población expuesta a quimioterápicos tipo antracíclicos.

Resultados descriptivos

Tabla 1

Estadísticos descriptivos de las pacientes expuestas a antracíclicos con cáncer de mama (N=150)

Característica	N	Media	d.s.
Edad (años)	150	52.8	12.2
Peso (kg)	150	60.0	7.2
Talla (cm)	150	145.1	29.7
IMC	150	26.3	3.3

Nota. d.s. = desviación estándar. Elaboración en base a datos recogidos por los autores.

La **Tabla 1** describe los resultados encontrados en las pacientes con cáncer de mama (N=150 personas), las cuales muestran una edad promedio de 52.8 años, mientras que del peso de la misma población de estudio fue de 60.0 kilogramos; además la talla promedio de las pacientes con cáncer es de 145.1 centímetros y la media del IMC fue de 26.3.

Tabla 2

Datos generales de las pacientes expuestas a antracíclicos con cáncer de mama (N=150).

Características	Categoría	N (%)
Sexo	Femenino	150 (100.0)
Edad (categorizada)	Menor de 65 años	120 (80.0)
	Mayor de 65 años	30 (20.0)
Obesidad	Si	28 (18.7)
	No	122 (81.3)
Tipo de cáncer de mama	Luminal A	67 (44.7)
	Luminal B	36 (24.0)
	HER 2	35 (23.3)
	Triple negativo	12 (8.0)
Histología	Ductal	135 (90.0)
	Lobulillar	14 (9.3)
	Metaplásico	0 (0.0)
	Apocrino	0 (0.0)
	Papilar	1 (0.7)
Estadío clínico	IA	2 (1.3)
	IB	0 (0.0)
	IIA	33 (22.0)
	IIB	40 (26.7)
	IIIA	25 (16.7)
	IIIB	20 (13.3)
	IIIC	2 (1.3)
	IV	28 (18.7)

Nota. Elaboración en base a datos recogidos por los autores.

La **Tabla 2** presenta la descripción de datos generales de las pacientes con cáncer de mama. El 80 % de esta población tiene una edad menor a la de 65 años, mientras que solo el 20% tiene edad mayor a 65 años. El 81.3% de esta población no tiene obesidad, mientras que el 18.7% si presenta obesidad, el 44.7% de la población tiene el tipo de cáncer Luminal A, el 24% tiene el tipo de cáncer tipo Luminal B, el 23.3% de la población tiene el tipo de cáncer HER 2, mientras que el 8% tiene el tipo de cáncer Triple negativo. Además, que el 90% tiene una histología de carácter Ductal, el 9.3% tiene una Histología de carácter Lobulillar y solo el 0.7% de esta población tiene una histología de carácter papilar. En el estado clínico el 26.7% está ubicado en el IIB, el 22% de la población ubicada en el IIA, el 16.7% está ubicado en el IIIA, el 13.3% se ubica en el IIIB, y el 28% ubicado en el sector IV y solo el 2.6% está ubicada en los sectores IA y IIIC.

Tabla 3

Quimioterapia y cardiotoxicidad de las pacientes expuestas a antracíclicos con cáncer de mama (N=150)

Características	Categoría	N (%)
Tratamiento recibido		
Dosis de antracíclicos	AC>400	22 (14.7)
	AC<400	128 (85.3)
Radioterapia	Si	43 (28.7)
	No	107 (71.3)
Cardiotoxicidad		
Presencia de cardiotoxicidad	Si	35 (23.3)
	No	115 (76.7)
Tipo de cardiotoxicidad	Clínico	4 (2.7)
	Ecocardiográfico	7 (4.7)
	Electrocardiográfico	24 (16.0)
Media		d.s.
% FEVI Inicio	64.1	4.3
% FEVI Control	63.2	4.6

Nota. d.s. = desviación estándar. Elaboración en base a datos recogidos por los autores.

La **Tabla 1** muestra los resultados hallados en la población de estudio que estuvo expuesta a antracíclicos, según esto, las pacientes que reciben dosis de antracíclicos >400mg/m² son el 14.7% de la población, mientras que el 85.3% de las pacientes con cáncer no recibe más de dicha dosis de antracíclicos. Las pacientes que reciben radioterapia son el 28.7%, mientras que las pacientes que no reciben radioterapia son el 71.3% de la población. Las pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad son el 23.3%; mientras que las pacientes que no tienen cardiotoxicidad son el 76.7%. Las pacientes que tienen Cardiotoxicidad tipo Electrocardiográfico es el 16% mientras que los que tienen Cardiotoxicidad tipo Ecocardiográfico es el 4.7% y las pacientes que tiene Cardiotoxicidad tipo Clínico solo es el 2.7% de la población total. Asimismo, las pacientes tuvieron una media de la FEVI antes de la quimioterapia de 64.1% con una desviación de 4.3% y posterior al control la FEVI tiene una media de 63.2% con una desviación de 4.6%.

Tabla 4

Tratamiento preventivo de las pacientes expuestas a antracíclicos con cáncer de mama (N=150)

Tratamiento	Categoría	N (%)
Betabloqueadores	No	144 (96.0)
	Si	6 (4.0)
IECAS	No	139 (92.7)
	Si	11 (7.3)

Nota. Elaboración en base a datos recogidos por los autores.

Los resultados relacionados a las usuarias con cáncer de mama establecieron que solo el 4% aplican el tratamiento con betabloqueadores y 96% no usan estos medicamentos; asimismo solo el 7.3% de la muestra de estudio usa el tratamiento IECAS y el 92.7% de las pacientes no usa tratamiento con IECAS (ver **Tabla 4**). Estos tratamientos fueron aplicados de acuerdo a sus comorbilidades, más que como manejo preventivo de toxicidad cardíaca.

Tabla 5

Problemas cardiovasculares previos de las pacientes expuestas a antracíclicos con cáncer de mama (N=150)

Problemas	Categoría	N (%)
Hipertensión arterial	Sí	25 (16.7)
	No	125 (83.3)
Diabetes mellitus	Sí	12 (8.0)
	No	138 (92.0)
Tabaquismo	Sí	9 (6.0)
	No	141 (94.0)
Enfermedad cardiovascular	Sí	5 (3.3)
	No	145 (96.7)

Nota. Elaboración en base a datos recogidos por los autores.

La **Tabla 5** agrupa resultados relacionados a pacientes con cáncer de mama, el 83.3% de las pacientes no tienen hipertensión arterial, mientras que el 16.7% si tiene esta comorbilidad, además que el 92% de las mujeres expuestas a antracíclicos no tiene diabetes mellitus y solo el 8% si presenta esta patología; el 94% de los expuestos no tiene ningún tipo del problema con el Tabaquismo, mientras que el 6% si la tiene. Las pacientes que tienen antecedentes de tener enfermedad cardiovascular previa es el 3.3% y el 96.7% de la población no tienen antecedentes de enfermedades cardiovasculares.

Tabla 6

Tabla cruzada de las variables de las de las pacientes expuestas a antracíclicos con cáncer de mama (n=150)

Variables		Cardiotoxicidad	
		Si (n=35) n (23.3%)	No (n=115) n (76.7%)
Datos generales			
Edad	Menor de 65 años	25 (71.68)	95 (82.52)
	Mayor de 65 años	10 (28.32)	20 (17.48)
		100%	100%
Obesidad	Si	15 (42.91)	13 (11.34)
	No	20 (57.09)	102 (88.65)
		100%	100%
Tipo de cáncer de mama	Luminal A	8 (22.75)	59 (51.23)
	Luminal B	10 (28.75)	26 (22.60)
	HER 2	15 (42.92)	20 (17.45)
	Triple negativo	2 (5.58)	10 (8.72)
		100%	100%
Histología	Ductal	30 (85.83)	105 (91.28)
	Lobulillar	5 (14.17)	9 (7.82)
	Metaplásico	0 (0.0)	0 (0.0)
	Apocrino	0 (0.0)	0 (0.0)
	Papilar	0 (0.0)	1 (0.90)
		100 %	100%
Estadío clínico	IA	1 (3.2)	1 (0.9)
	IB	0 (0.0)	0 (0.0)
	IIA	8 (22.8)	25 (21.77)
	IIB	5 (14.2)	35 (40)
	IIIA	5 (14.2)	20 (22.6)
	IIIB	8 (22.8)	12 (10.43)
	IIIC	0 (0.0)	2 (1.69)
	IV	8 (14.2)	20 (17.34)
		100%	100%
Quimioterapia recibida			
Dosis de antracíclicos	AC>400	10 (28.58)	12 (10.43)
	AC<400	25 (71.42)	103 (89.57)

		100%	100%
Radioterapia	Si	22 (62.9)	21 (18.25)
	No	13 (37.1)	94 (81.75)
		100%	100%
Tratamiento			
Betabloqueadores	SI	1 (2.88)	5 (4.35)
	NO	34 (97.12)	110 (95.65)
		100%	100%
EICAS	SI	1 (2.58)	10 (8.7)
	NO	34 (97.42)	105 (91.3)
		100%	100%
Problemas cardiovasculares previos			
Hipertensión arterial	Si	11 (31.33)	14 (12.26)
	No	24 (68.67)	101 (87.74)
		100%	100%
Diabetes mellitus	Si	4 (11.58)	8 (7.05)
	No	31 (88.42)	107 (92.95)
		100%	100%
Tabaquismo	Si	6 (17.16)	3 (2.61)
	No	29 (82.83)	112 (97.39)
		100%	100%
Enfermedad cardiovascular previa	Si	4 (11.36)	1 (0.91)
	No	31 (88.64)	114 (99.09)
		100%	100%

Nota. Elaboración en base a datos recogidos por los autores.

La **Tabla 6** describe las características de los casos (n=35) y controles (n=115). Para lo cual consideraremos las más importantes, el 71.68% de las pacientes expuestas que tienen toxicidad cardiaca, son menores de 65 años; de forma similar dentro del grupo expuesto sin toxicidad cardiaca un 82.52% son menores de 65 años. Un 42.91% de las pacientes expuestas con toxicidad cardiaca son obesas, a diferencia del 11.34% de la población expuesta sin toxicidad cardiaca. De las pacientes expuestas con toxicidad cardiaca, un 42.92% son HER2 a diferencia del grupo sin toxicidad cardiaca, donde el tipo más frecuente es el luminal A. Según la

histología el tipo Ductal, es el más frecuente en ambos grupos con un 85.83% en los que presentaban toxicidad cardiaca y 91.28% en el grupo que no presentó dicho efecto. El 40% de la población que no posee cardiotoxicidad está en el estado clínico tipo IIB.

El 28.58% de las pacientes expuestas que tienen toxicidad cardiaca habían recibido dosis acumulada de antracíclicos >400 mg/m², en comparación con el grupo de pacientes expuestas que no tienen toxicidad cardiaca donde solo un 10.43% de ellas recibió dosis > 400 mg/m².

Así también, el 62.9% de las pacientes expuestas que tienen toxicidad cardiaca habían recibido radioterapia; en comparación del 18.25% del grupo de pacientes expuestas que no tienen toxicidad cardiaca que recibieron radioterapia.

El 97.12% de la población expuesta que tienen toxicidad cardiaca no usan betabloqueadores, y en el grupo expuesto que no tiene toxicidad cardiaca el 95.65% no usan betabloqueadores. También se aprecia que, solo el 2.58 % de la población expuesta que tienen toxicidad cardiaca usan IECAS, y un 8.7% de la población expuesta sin toxicidad cardiaca usan IECAS

El 31.33% de la población expuesta que tienen toxicidad cardiaca tienen antecedente de hipertensión arterial, el 12.26% de la población expuesta que no tienen toxicidad cardiaca tienen antecedente de hipertensión arterial. Así mismo, el 17.16% de la población expuesta con toxicidad cardiaca tienen antecedente de tabaquismo, a diferencia de solo el 2.61% de la población expuesta que no tienen toxicidad cardiaca tienen antecedente de tabaquismo.

3.2. PROCESO DE LA PRUEBA DE HIPÓTESIS

Para probar las hipótesis se optó por hacer uso del estadístico chi cuadrado (χ^2) y el OR, debido a que las variables utilizadas son

cualitativas. Además, se han establecido 5 pasos para un desarrollo seguro:

- i. Definir la hipótesis de investigación e hipótesis estadísticas.
- ii. Describir el coeficiente de riesgo $\alpha = 0.05$.
- iii. Determinar el valor y si es estadísticamente significativo en relación al test (χ^2) y estimar el Odd-Ratio
- iv. Especificar las reglas de validación de hipótesis.
- v. Analizar y sacar conclusiones.

3.2.1. PRIMERA HIPÓTESIS ESPECÍFICA

- i. Hipótesis de investigación: La mayor edad es un factor asociado a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
 - $H_0 \rightarrow$ No existe dependencia entre la mayor edad y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
 - $H_1 \rightarrow$ Existe dependencia entre la mayor edad y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- ii. α de riesgo = 0,05.
- iii. Valor y nivel de significación del χ^2 , y estimación del OR.

Tabla 7*Prueba de la primera hipótesis específica*

Variable	Chi-Cuadrado	Sig.
	2.096	0.148
Edad > 65 años	Odd-ratio	IC 95%
	1.90	0.78 – 4.57

Nota. N=150. según el proceso de los datos cualitativos.

iv. Reglas de validación

La relación entre las variables analizadas se dará solo si el nivel de significancia hallado (χ^2) es $<$ a 0.05.

Si, estadísticamente significativo $\leq 0.05 \rightarrow$ dependiente

Si, significancia $>0.05 \rightarrow$ es independiente

v. Análisis

La **Tabla 7** señala que la significación de χ^2 durante el estudio es de 0.148, y como es > 0.05 , no aprobamos que pueda existir dependencia entre la edad mayor a 65 años y la presencia de cardiotoxicidad por el uso de antracíclicos. Asimismo, pese a que el Odd-Ratio (1.90) fue superior a la unidad, su IC a un 95% contiene a la unidad de manera que no se puede asegurar que sea un factor asociado.

vi. Resultados

No existe dependencia entre la mayor edad y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020. Esto indica que si una persona tiene mayor edad (>65 años) esto no representa ser un factor para cardiotoxicidad.

3.2.2. SEGUNDA HIPÓTESIS ESPECÍFICA

- i. Hipótesis de investigación: La obesidad es un factor asociado a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- H0 → No existe dependencia entre la obesidad y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
 - H1 → Existe dependencia entre la obesidad y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- ii. α de riesgo =0.05.
- iii. Valor y nivel de significancia del χ^2 , y estimación del OR.

Tabla 8

Prueba de la segunda hipótesis específica

Variable	Chi-Cuadrado	Sig.
	17.596	0.000
Obesidad	Odd-ratio	IC 95%
	5.89	2.43 – 14.24

Nota. N=150. según el proceso de los datos cualitativos.

iv. Reglas de validación

La relación entre las variables analizadas se dará solo si el nivel de significancia hallado (χ^2) sea menor a 0.05.

Si, nivel de significación $\leq 0,05$, es dependiente

Si, significación $>0,05$ es independiente

v. Análisis

La **Tabla 8** señala que la significación de χ^2 fue de 0.000, y como es $<$ a 0.05, aceptamos que entre obesidad y la presencia de cardiotoxicidad por el uso de antracíclicos, hay dependencia. Además, es posible determinar que es un factor asociado, dado que el Odd-Ratio (5.89) es superior a la unidad.

vi. Resultados

Se encontró una significativa relación entre la obesidad y la aparición de cardiotoxicidad por el uso de fármacos antracíclicos. En otras palabras, existe dependencia entre la obesidad y la cardiotoxicidad; podemos concluir que la obesidad está asociada y es un factor de mayor probabilidad para cardiotoxicidad.

3.2.3. TERCERA HIPÓTESIS ESPECÍFICA

i. Hipótesis de investigación: La hipertensión arterial es un factor asociado a toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.

- $H_0 \rightarrow$ No existe dependencia entre la hipertensión arterial y la toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- $H_1 \rightarrow$ Existe dependencia entre la hipertensión arterial y la toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.

ii. α de riesgo =0.05.

iii. Valor y nivel de significancia del χ^2 , y estimación del OR.

Tabla 9*Prueba de la tercera hipótesis específica*

Variable	Chi-Cuadrado	Sig.
Hipertensión arterial	7.163	0.007
	Odd-ratio	IC 95%
	3.31	1.34 – 8.19

Nota. N=150. según el proceso de los datos cualitativos.

iv. Reglas de validación

La relación entre las variables analizadas se dará solo si el nivel de significancia hallado (χ^2) es $< a$ 0,05.

Si, estadísticamente significativo ≤ 0.05 , es dependiente

Si, significancia > 0.05 es independiente

v. Análisis

La α de riesgo = 0.05.

vi. Valor y nivel de significancia del χ^2 , y estimación del OR.

Tabla 9 señala que la significación de χ^2 fue de 0.007, $< a$ 0.05, se acepta que existe dependencia entre la hipertensión arterial y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos. Además, se puede establecer que la hipertensión arterial es un factor asociado, dado que el Odd-Ratio (3.31) fue superior a la unidad, y su intervalo de confianza al 95% no incluye la unidad.

vii. Resultados

Concluimos que, existe significativamente una relación entre hipertensión arterial y toxicidad cardiaca por el uso de

antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020. Es decir, la hipertensión arterial está asociada y es un factor para presentar cardiotoxicidad.

3.2.4. CUARTA HIPÓTESIS ESPECÍFICA

i. Hipótesis de investigación: La diabetes mellitus es un factor asociado a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.

- H0 → No existe dependencia entre la diabetes mellitus y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- H1 → Existe dependencia entre la diabetes mellitus y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.

ii. α de riesgo =0.05.

iii. Valor y nivel de significación del χ^2 , y estimación del OR.

Tabla 10

Prueba de la cuarta hipótesis específica

Variable	Chi-Cuadrado	Sig.
	0.729	0.393
Diabetes Mellitus	Odd-ratio	IC 95%
	1.73	0.49 – 6.12

Nota. N=150. Según el proceso de los datos cualitativos.

iv. reglas de validación

La relación entre las variables analizadas se dará solo si el nivel de significancia hallado (χ^2) es < a 0,05.

Si, estadísticamente significativo ≤ 0.05 , es dependiente

Si, significancia > 0.05 es independiente

v. Análisis

La α de riesgo = 0.05.

vi. Valor y nivel de significación del χ^2 , y estimación del OR.

Tabla 10 señala que la significación de χ^2 de 0.393, como es $>$ a 0.05, no aprobamos que entre diabetes mellitus y toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama, exista dependencia. Pese a que el Odd-Ratio (1.73) fue superior a la unidad, su IC a un 95% contiene al "1", de manera que no se puede asegurar que sea un factor asociado.

vii. Resultados

Concluimos que no existe significativamente una relación, entre diabetes mellitus y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020. Es decir, la diabetes mellitus no estuvo asociado a la presencia de cardiotoxicidad.

3.2.5. QUINTA HIPÓTESIS ESPECÍFICA

i. Hipótesis de investigación: El tabaquismo es un factor asociado a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.

- $H_0 \rightarrow$ No existe dependencia entre el tabaquismo y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- $H_1 \rightarrow$ Existe dependencia entre el tabaquismo y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer

de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.

- ii. α de riesgo =0.05.
- iii. Valor y nivel de significación del χ^2 , y estimación del OR.

Tabla 11

Prueba de la quinta hipótesis específica

Variable	Chi-Cuadrado	Sig.
	10.050	0.002
Tabaquismo	Odd-ratio	IC 95%
	7.72	1.82 – 32.76

Nota. N=150. según el proceso de los datos cualitativos.

- iv. Reglas de validación
 - La relación entre las variables analizadas se dará solo si el nivel de significancia hallado (χ^2) es < a 0,05.
 - Si, estadísticamente significativo ≤ 0.05 , es dependiente
 - Si, significancia > 0.05 es independiente
- v. Análisis.
 - La α de riesgo =0.05.
- vi. Valor y nivel de significación del χ^2 , y estimación del OR.

Tabla 11 señala que la significación de χ^2 fue de 0.002, como es < 0.05, aprobamos que entre el tabaquismo y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos, existe dependencia.

- vii. Resultados
 - Concluimos que, existe significativamente una relación entre el tabaquismo y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020. Esto indica que hubo dependencia entre el consumo de tabaco y la cardiotoxicidad; además, el Odd-Ratio (7.72) supera a la unidad y su intervalo no incluye a la unidad de manera que

el tabaquismo es un factor asociado a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama.

3.2.6. SEXTA HIPÓTESIS ESPECÍFICA

- i. Hipótesis de investigación: La enfermedad cardiovascular previa es un factor asociado a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
 - H0 → No existe dependencia entre la enfermedad cardiovascular previa y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
 - H1 → Existe dependencia entre la enfermedad cardiovascular previa y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020
- ii. α de riesgo =0.05.
- iii. Valor y nivel de significación del χ^2 , y estimación del OR.

Tabla 12

Prueba de la sexta hipótesis específica

Variable	Chi-Cuadrado	Sig.
Enfermedad cardiovascular	9.285	0.002
previa	Odd-ratio 14.71	IC 95% 1.59 – 136.39

Nota. N=150. según el proceso de los datos cualitativos.

- iv. Reglas de validación

La relación entre las variables analizadas se dará solo si el nivel de significancia hallado (χ^2) < a 0,05.

Si, estadísticamente significativo ≤ 0.05 , es dependiente

Si, significancia >0.05 es independiente.
- v. Análisis

La **Tabla 12** señala que la significación de χ^2 fue de 0.002, < a 0.05, se acepta que entre la enfermedad cardiovascular previa y la toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama, existe dependencia. Asimismo, el estadístico OR fue igual a 14.71.

vi. Resultados

Concluimos que, existe significativamente una relación entre la presencia de enfermedad cardiovascular previa y toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020. Dicho de otra manera, si existió dependencia entre la enfermedad cardiovascular previa y la toxicidad cardíaca; además, el estadístico OR fue de 14.71 superior a la unidad, asimismo, su intervalo al 95% no incluye a la unidad, estableciendo que está asociado a cardiotoxicidad.

3.2.7. SÉPTIMA HIPÓTESIS ESPECÍFICA

- i. Hipótesis de investigación: La dosis de la terapia es un factor asociado a toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
 - $H_0 \rightarrow$ No existe dependencia entre la dosis de la terapia y la toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
 - $H_1 \rightarrow$ Existe dependencia entre la dosis de la terapia y la toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- ii. α de riesgo =0.05.
- iii. Valor y nivel de significación del χ^2 , y estimación del OR.

Tabla 13*Prueba de la séptima hipótesis específica*

Variable	Chi-Cuadrado	Sig.
Dosis de la terapia	7.052	0.008
	Odd-ratio	IC 95%
	3.43	1.33 – 8.84

Nota. N=150. según el proceso de los datos cualitativos

iv. Reglas de validación

La relación entre las variables analizadas se dará solo si el nivel de significancia hallado (χ^2) es $< a 0,05$.

Si, nivel de significación ≤ 0.05 , es dependiente

Si, significación > 0.05 es independiente

v. Análisis

La **Tabla 13** señala que la significación de χ^2 fue de 0.008, $< a 0.05$, por lo que se acepta que exista dependencia entre la dosis de la terapia con antracíclicos y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos. Mientras que el estadístico Odd-Ratio estimado fue de 3.43 y IC a un 95% no contiene al uno.

vi. Resultados

Concluimos que, existe significativamente una relación entre la dosis de la terapia y toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020. Es decir, existió dependencia entre la cantidad de dosis aplicada y la cardiotoxicidad; además, se establece que es un factor asociado, dado que el Odd-Ratio (3.43) es superior a la unidad.

3.2.8. OCTAVA HIPÓTESIS ESPECÍFICA

- i. Hipótesis de investigación: El no uso de betabloqueadores es un factor asociado a toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
 - H0 → No existe dependencia entre el no uso de betabloqueadores y la toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
 - H1 → Existe dependencia entre el no uso de betabloqueadores y la toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- ii. α de riesgo =0.05.
- iii. Valor y nivel de significación del χ^2 , y estimación del OR

Tabla 14

Prueba de la octava hipótesis específica

Variable	Chi-Cuadrado	Sig.
No uso de betabloqueadores	0.155	0.694
	Odd-ratio	IC 95%
	1.547	0.73 – 5.73

Nota. N=150. según el proceso de los datos cualitativos.

- iv. Reglas de validación

La relación entre las variables analizadas se dará solo si el nivel de significancia hallado (χ^2) es < a 0,05.

Si, estadísticamente significativo ≤ 0.05 , es dependiente

Si, significancia > 0.05 es independiente.

v. Análisis

La **Tabla 14** señala que la significación de χ^2 de 0.694, > a 0.05, no aprobamos que exista dependencia entre el no uso de betabloqueadores y la toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama. Asimismo, se estimó el estadístico OR igual a 1.547, donde el intervalo de confianza abarca la unidad.

vi. Resultados

Concluimos que, no existe significativamente una relación, entre el no uso de betabloqueadores y la toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020. Es decir, el no uso de betabloqueadores no representa ser un factor asociado significativamente para la presencia de cardiotoxicidad.

3.2.9. NOVENA HIPÓTESIS ESPECÍFICA

- i. Hipótesis de investigación: El no uso de IECAS es un factor asociado a toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
 - $H_0 \rightarrow$ No existe dependencia entre el no uso de IECAS y la toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
 - $H_1 \rightarrow$ Existe dependencia entre el no uso de IECAS y la toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- ii. α de riesgo =0.05.
- iii. Valor y nivel de significación del χ^2 , y estimación del OR

Tabla 15*Prueba de la novena hipótesis específica*

Variable	Chi-Cuadrado	Sig.
	1.346	0.246
No uso de IECAS	Odd-ratio	IC 95%
	3.23	0.94 – 4.50

Nota. N=150. según el proceso de los datos cualitativos.

iv. Reglas de validación

La relación entre las variables analizadas se dará solo si el nivel de significancia hallado (χ^2) es $<$ a 0,05.

Si, nivel de significación ≤ 0.05 , es dependiente

Si, significación > 0.05 es independiente

v. Análisis

La α de riesgo =0.05.

vi. Valor y nivel de significación del χ^2 , y estimación del OR

Tabla 15 muestra una significación de la χ^2 de 0.246, $>$ a 0.05, no aprobamos la hipótesis de que exista dependencia entre el no uso de IECAS y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama. Asimismo, el estadístico Odd-Ratio (3.23), presenta un IC al 95% que abarca la unidad.

vii. Resultado

Concluimos que, no existe significativamente una relación entre el no uso de IECAS y toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020. Esto indica que no hubo relación significativa entre el no uso de IECAS y la cardiotoxicidad, es decir no hubo dependencia entre las variables y también se estimó que no representa ser un factor asociado.

3.2.10. DÉCIMA HIPÓTESIS ESPECÍFICA

- i. Hipótesis de investigación: La radioterapia adyuvante es un factor asociado a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
 - H0 → No existe dependencia entre la radioterapia adyuvante y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
 - H1 → Existe dependencia entre la radioterapia adyuvante y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- ii. α de riesgo =0.05.
- iii. Valor y nivel de significación del χ^2 , y estimación del OR

Tabla 16

Prueba de la décima hipótesis específica

Variable	Chi-Cuadrado	Sig.
	26.098	0.000
Radioterapia	Odd-ratio	IC 95%
	7.58	3.29 – 17.42

Nota. N=150. según el proceso de los datos cualitativos.

- iv. Reglas de validación
La relación entre las variables analizadas se dará solo si el nivel de significancia hallado (χ^2) es < a 0,05.
Si, nivel de significación ≤ 0.05 , es dependiente
Si, significación > 0.05 es independiente
- v. Análisis
La α de riesgo =0.05.
- vi. Valor y nivel de significación del χ^2 , y estimación del OR

Tabla 16 señala que el nivel de significancia de la χ^2 fue de 0.000, < al ser menor a 0.05, se acepta que exista dependencia entre la radioterapia adyuvante y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos. Por otra parte, el estadístico Odd-Ratio (7.58) fue superior a la unidad, y a su vez su intervalo de confianza al 95% no incluye a la unidad.

vii. Resultado

Concluimos que, existe una asociación significativa entre radioterapia adyuvante y toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020. Dicho de otra manera, si existió dependencia entre la radioterapia adyuvante y la toxicidad cardiaca; siendo un factor asociado por la mayor probabilidad de presentar este efecto.

3.2.11. PRUEBA DE LA HIPÓTESIS GENERAL

- i. Hipótesis de investigación: La mayor edad, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, enfermedad cardiovascular previa, dosis de la terapia, el no usar beta bloqueadores o IECAs, la radioterapia adyuvante; son factores asociados a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- H0 → No existe dependencia entre los factores y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
 - H1 → Existe dependencia entre los factores y la toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.
- ii. α de riesgo =0.05.

iii. Valor y nivel de significación del χ^2 , y estimación del OR

Tabla 17

Prueba de hipótesis general

Variable	p-valor (χ^2)	Factor asociado
Edad	0.1480	No
Obesidad	0.000	Si
HTA	0.007	Si
DM	0.393	No
Tabaquismo	0.002	Si
Enfermedad cardiovascular previa	0.002	Si
Dosis de terapia	0.008	Si
No uso de betabloqueadores	0.694	No
No uso de IECAS	0.246	No
Radioterapia	0.000	Si

Nota. Según el proceso de los datos cualitativos.

i. Reglas de validación

Será factor asociado, cuando el nivel de significancia calculado (χ^2) es < 0.05 .

Si, $p \leq 0.05 \rightarrow$ Factor asociado

Si, $p > 0.05 \rightarrow$ No es factor asociado

ii. Análisis

La α de riesgo = 0.05.

iv. Valor y nivel de significación del χ^2 , y estimación del OR

Tabla 17 muestra una significación de la χ^2 de seis de los 10 factores evaluados, quienes resultan estar asociados con la presencia de cardiotoxicidad por el uso de antracíclicos en cáncer de mama (p-valor menor a 0.05).

iii. Resultados

Concluimos que: la obesidad, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la enfermedad cardiovascular previa, la dosis

de la terapia con antracíclicos, y la radioterapia adyuvante son factores asociados a toxicidad cardiaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017 – 2020.

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

Dentro de los resultados, se demostró que existe relación entre la obesidad, hipertensión arterial, tabaquismo, enfermedad cardiovascular previa, dosis de terapia con antracíclicos y radioterapia adyuvante, con la toxicidad cardíaca en pacientes que habían sido expuestos a antracíclicos durante el tratamiento de cáncer de mama en el periodo 2017 al 2020, en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé – Huancayo. Encontrándose en el estudio que, un 23.3% de la población de estudio desarrolló toxicidad cardíaca, según los criterios tomados de estudios realizados por el comité de evaluación y revisión cardíaca y la sociedad europea de cardiología. La incidencia encontrada en nuestro trabajo, se corrobora con diversos estudios, ya que se reportó una incidencia oscila entre el 4 a un 36%; como el estudio desarrollado por Smith Et al, quienes reportan una incidencia del 20%, dentro de su población.

Durante el estudio se demostró que las personas mayores de 65 años expuestos a antracíclicos, no fue un factor asociado para el desarrollo de toxicidad cardíaca, ya que no hubo una relación significativa; este resultado fue contrario al reportado por Sandra y colaboradores, donde encontraron una relación significativa entre la edad mayor a 65 años y el desarrollo de toxicidad cardíaca, en específico para insuficiencia cardíaca; mucho más cuando la dosis acumulada de antracíclicos fue mayor de 400 mg/m².

Como principal factor asociado, se encontró que las pacientes con obesidad expuestas a quimioterápicos tipo antracíclicos desarrollaron toxicidad cardíaca en una mayor proporción, comparada con el grupo que no era obesa. Este resultado que fue estadísticamente significativo se contrastó con el estudio de Sandamali, quien demostró dicha asociación a través de un estudio caso y control en personas expuestas a quimioterápicos tipo antracíclicos en un grupo de mujeres con el diagnóstico de cáncer de mama, encontrando un OR de 4,21 en el grupo de obesidad.

El estudio de Rodriguez y colaboradores, corrobora al igual que esta investigación, que los pacientes con hipertensión arterial, dentro del grupo de pacientes con neoplasias malignas de mama expuestas a quimioterápicos tipo antracíclicos, desarrollaron con mayor tendencia toxicidad cardíaca, en comparación con el grupo que no eran hipertensos.

A diferencia de nuestro estudio, donde no encontramos asociación significativa entre diabetes mellitus y toxicidad cardíaca. Pinder y colaboradores, señalaron en su estudio que las pacientes con cáncer de mama, que habían sido expuestas a antraciclina y también tenían la comorbilidad de diabetes mellitus; habían desarrollado 1.74 veces más toxicidad cardíaca que el grupo que no tenía esta comorbilidad.

Durante la investigación, encontramos una asociación significativa entre el antecedente de tabaquismo con toxicidad cardíaca; similar al estudio realizado por Armenian y colaboradores, quienes encontraron en su estudio, que las pacientes expuestas a antraciclina o trastuzumab y a la vez con el factor de riesgo de tabaquismo, desarrollaron con mayor frecuencia toxicidad cardíaca. Sin embargo, aquí se encontró limitaciones en general ya que no todas las historias clínicas contaban con el registro de estos datos clínicos.

De acuerdo al estudio de Armenian, el antecedente de enfermedad cardiovascular previa, definida como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o valvulopatías, en pacientes con neoplasias malignas de mama, que habían sido sometidas a un manejo quimioterápico con antracíclicos, tuvieron un aumento del riesgo entre 3,6 a 11, 8 veces para desarrollar toxicidad cardíaca. Datos similares al obtenido dentro del estudio realizado; donde se encontró una asociación significativa entre enfermedad cardiovascular previa y toxicidad cardíaca.

Encontramos durante el estudio, que el uso de una dosis acumulada > 400 mg/m² en pacientes expuestas a quimioterápicos tipo antracíclicos, específicamente doxorubicina; tenían una mayor probabilidad de desarrollar toxicidad cardíaca a comparación del grupo que había recibido dosis menores a lo mencionado. Este resultado se corrobora con el estudio

realizado por Swain, Wouters y Von Holff, quienes encontraron que una dosis de doxorubicina $> 400 \text{ mg/m}^2$ se asocia a una mayor probabilidad de insuficiencia cardiaca inducida por quimioterápicos.

Durante el estudio se evidenció limitaciones en cuanto al manejo preventivo de toxicidad cardiaca de pacientes que fueron expuestos a quimioterápicos tipo antracíclicos; ya que la relación del uso de betabloqueadores o IECAS con toxicidad cardiaca no fue significativa. Esto debido también a que, estos medicamentos solo fueron administrados a algunos pacientes hipertensos o con alguna arritmia de base documentada durante el estudio; y por el otro lado, debido a que pese que en el historial clínico tenían el antecedente de hipertensión arterial, no se encontró un registro continuo de presión arterial en estos pacientes durante todas las atenciones. Haciendo una comparación con el estudio OVERCOME, donde se compararon 2 grupos de una población expuesta a quimioterápicos, y se demostró una relación significativa entre el no uso de estos agentes cardioprotectores y toxicidad cardiaca.

La radioterapia en nuestra población de estudio si se asoció significativamente, resultado similar al de Lee y colaboradores, quienes estudiaron cuales fueron los factores asociados a toxicidad cardiaca, encontrando una relación significativa entre la radioterapia adyuvante, con o sin la quimioterapia con antracíclicos, aumentan el riesgo de cardiotoxicidad en mujeres con diagnóstico de cáncer de mamá.

CONCLUSIONES

- Esta tesis al no tener antecedente regional, no tiene un punto de comparación por lo que marca una nueva pauta en el manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que sean sometidas a quimioterapia con antracíclicos.
- Se encontró que el 23.3% de las pacientes en este estudio desarrolló cardiotoxicidad, ya sea por cualquiera de los tres parámetros establecidos y que además existen factores asociados que están muy relacionados con su desarrollo.
- La edad mayor a 65 años, que era uno de los principales factores asociados en otras investigaciones, no ha tenido relación significativa en nuestra investigación lo que se interpreta que no condiciona un factor asociado para el desarrollo de patologías cardiacas relacionadas con la cardiotoxicidad de los antracíclicos.
- La obesidad y el sobrepeso según los resultados obtenidos son factores asociados para desarrollar cardiotoxicidad en pacientes que reciben tratamiento quimioterápico con antraciclina. Así mismo, también se observó cierta relación con pacientes que tuvieron antecedente de patología cardiovascular previa como en el caso de hipertensión e insuficiencia cardiaca. Sin embargo, no se observó relación con el antecedente de diabetes mellitus.
- Solo hubo nueve pacientes que reportaron tabaquismo, por lo que la relación, pese a que la relación fue significativa lo que se contrasta con otros estudios que evaluaron este parámetro y con los trabajos que aseguran que el tabaquismo por sí mismo condiciona a problemas cardiovasculares; se tuvo limitaciones dentro de esta variable, ya que no todas las historias clínicas tenían un registro claro de este antecedente.
- No se encontró el uso único de antraciclina, en su defecto las pacientes que usaron antracíclicos también se les añadió ciclofosfamida u otros antineoplásicos los cuales en dosis altas también están relacionados con cardiotoxicidad. Sin embargo, lo que sí se encontró es que dosis mayores a 400mg/m² de doxorubicina independiente de la dosis de ciclofosfamida condicionan a desarrollar cardiotoxicidad.

- Así mismo este estudio, se contrasta con otros a nivel nacional o internacional donde determinan que el uso de quimioterapia con antracíclicos más radioterapia condicionan una mayor probabilidad para el desarrollo de cardiotoxicidad por lo que se debería tener en cuenta dentro del manejo quimioterápico de la población estudiada.
- Respecto a la protección con el uso de IECAS y/o beta bloqueadores no se evidenció relación significativa con el presente estudio. Sin embargo, hubo una gran limitante, y era que los pacientes que fueron expuestos no tenían manejo con estos medicamentos como terapia preventiva; por lo que sugiere realizar un estudio por separado enfocado en este aspecto dentro de nuestra población y más ahora con la introducción de nuevos esquemas terapéuticos, ya que también se asocian a toxicidad cardíaca.
- Consideramos que, con este estudio realizado en nuestra población de Huancayo se puedan proponer nuevas estrategias y plantear futuras intervenciones en el manejo de las comorbilidades de pacientes que serán sometidos a quimioterapia en el contexto de uso de antracíclicos con el fin de prevenir el desarrollo de toxicidad cardíaca a futuro.

RECOMENDACIONES

- El estudio realizado se basó en historias clínicas en físico, por lo que muchos datos clínicos que deberían de estar registrados durante las dosis de antracíclicos fueron omitidos, como se puede observar con pocos casos de toxicidad cardiaca diagnosticada por el parámetro clínico. Por lo que sería recomendable realizar una historia clínica completa a las pacientes que inicien tratamiento con antracíclicos u otros cardiotóxicos, así como un seguimiento clínico estricto en cada dosificación.
- Además del parámetro clínico se debería contar con controles ecocardiográficos y electrocardiográficos antes de iniciar tratamiento y luego de culminar tratamiento con antracíclicos u otros cardiotóxicos, por separado, ya que tras culminar un esquema quimioterápico e iniciar otro, sin un control de la fracción de eyección, no se podría determinar con exactitud cuál fue el agente específico que generó el cuadro de toxicidad cardiaca. Por lo que tuvimos la necesidad de eliminar a esos pacientes, que contaban con múltiples esquemas de quimioterapia sin un control posterior al uso de antracíclicos. Es decir, se debería realizar un protocolo de manejo para pacientes que inicien terapia con medicamentos cardiotóxicos.
- Así mismo, se recomienda que para estudios posteriores se debe de contar con una mayor data para poder definir con mayor claridad cuáles son los factores de riesgo que incrementan el desarrollo de cardiotoxicidad en la región centro y poder compararla con otros resultados a nivel mundial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. OMS - OPS. WHO Web site. [Online]; 2021. Acceso 4 de Junio de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. OMS - OPS. Cáncer de mama. [Online]; 2021. Acceso 4 de Junio de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
3. Cancer IAfRoC. WHO Web site. [Online].; Globocan 2020. Acceso 4 de Junio de 2021. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>.
4. Hameau R, Gabrielli L, Garrido M, Guzmán AM. Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos. Fundamentos para la implementación de equipos de Cardio-Oncología. Rev Med Chile. 2018; 146: p. 68-77.
5. Rosalinda M. Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas». Revista Española de Cardiología. 2017; 70(7): p. 576-582.
6. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Cancer. 2010; 10: p. 337.
7. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR. Evaluation and Management of Patients With Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. Mayo Clin Proc. 2014; 89(1287–1306.): p. 1287–1306.
8. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Nat Med. 2012; 18(11).
9. Hameau R, Gabrielli L, Garrido M, Guzmán AM, Retamal I, Vacarezza. MJ. Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos. Fundamentos para la implementación de equipos de Cardio-Oncología. Rev Med Chile. 2018;(146): p. 68-77.
10. Kaboré EG, Guenancia C, Vaz-Luis I, Meglio AD, Pistilli B, Coutant C, et al. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study.. PLoS Med. 2019 ; 16(12): p. 1-12.
11. Sandamali JAN, Hewawasam RP, Fernando MACSS, Jayatilaka KAPW. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients from Southern Sri Lanka: An Echocardiographic Analysis. BioMed Research International. 2020; p. 8.
12. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive Heart Failure in Patients Treated with Doxorubicin A Retrospective Analysis of Three Trials. CANCER. 2003; 97(11): p. 2870 – 2872.

- 13 Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against . anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol.* 2005; 131(5): p. 561-78.
- 14 Hoff DDV, Layard MW, P Basa HLDJ, Hoff ALV, Rozenzweig M, Muggia FM. Risk . factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979; 91(5): p. 710-7.
- 15 Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS. Prevention and . Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology.* 2017; 35(8).
- 16 Lee CH, Zhang JF, Yuan KSP, Alexander T H Wu 5 SYW. Risk of cardiotoxicity . induced by adjuvant anthracycline-based chemotherapy and radiotherapy in young and old Asian women with breast cancer. *Strahlenther Onkol.* 2019; 195(7): p. 629-639.
- 17 Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Nicola Colombo. Prevention of . high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006; 114(23): p. 2474-2481.
- 18 Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT. Enalapril and carvedilol . for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted t. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(23): p. 2355-62.
- 19 Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M. Protective . effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol.* 2013; 167(5): p. 2306 - 10.
- 20 Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects . of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(11): p. 2258 - 62.
- 21 World Health Organization I. <http://gco.iarc.fr/>. [Online]; 2019.
- 22 MINSA C. Análisis de las causas de mortalidad en el Perú, 1986 -2015. Lima: . MINISTERIO DE SALUD, Lima.
- 23 American Society of Clinical Oncology J. The State of Cancer Care in America, . 2014: A Report by the American Society of Clinical Oncology. *J Oncol Pract.* 2014; 10(2): p. 119-42.
- 24 Ghobrial It Moi RSV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol.* 2003; 1: . p. 194-205.
- 25 Wise J. Adult survivors of childhood cancer are at high risk of cardiac abnormalities, . study finds. *British Medical Association.* 2016;; p. 352.

- 26 Mori ER. Cardiotoxicidad por quimioterapia en el Instituto Nacional de . Enfermedades Neoplásicas 2012-2016. *Horiz Med.* 2017; 17(3): p. 24-28.
- 27 Pedraza-Rodríguez EM, González-Velázquez VE, Rodríguez LLR. Univ Méd . Pinareña. [Online].; 2020. Acceso 31 de May de 2021. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/339884102_Factors_associated_with_an_thracycline-induced_cardiotoxicity_in_breast_cancer_patients.
- 28 Słowik A, Jagielski P, Potocki P, Streb J, Ochendusko S, Wysocki P, et al. . Anthracycline-induced cardiotoxicity prevention with angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in women with low-risk breast cancer: results of a prospective randomized study. *Kardiol Pol.* 2020; 78(2): p. 131-137.
- 29 Gulati G, Heck SLd, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. . Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol.. *European Heart Journal.* 2016; 37: p. 1671–1680.
- 30 Conway A, McCarthy AL, Lawrence P, Clark RA. The prevention, detection and . management of cancer treatment-induced cardiotoxicity: a meta-review. *BMC Cancer.* 2015; 15: p. 366.
- 31 Laza Vásquez C. INVESTIGACIONES ANDINA. [Online].; 2006. Acceso 4 de Junio . de 2021. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2390/239017506002.pdf>.
- 32 Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. . *Mædica.* 2013; 8(1): p. 59-67.
- 33 Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por . la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol.* 2016; 23(2): p. 104-111.
- 34 Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et . al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology(ESC). *European Heart Journal.* 2016; 37(36).
- 35 Siegel RL, Miller KD, DVM AJ. Cancer statistics, 2015. *ACS JOURNALS.* 2015.
- 36 Okwuosa TM YA. Cardio-Oncology Programs in the United States. *International . Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health.* 2016; 8(4).
- 37 INEN. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. [Online].; 2021. Acceso 31 . de 05 de 2021. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/12/INEN-2009-2018.pdf>.
- 38 MINSA. Repositorio Único Nacional de Información en Salud. [Online]; 2021. . Acceso 4 de Juniode 2021. Disponible en: https://www.minsa.gob.pe/reunis/Mortalidad/tabla_causa.html.

- 39 Hurtado SN, Mejía AMC, Sanabria AC. Cardiotoxicidad por quimioterapia Un . enfoque práctico para el clínico. Revista especializada en insuficiencia cardiaca, cardiometabolismo e hipertensión pulmonar. 2011; 6(3): p. 131 - 143.
- 40 Pinder MC, Duan Z, James Sao Goodwin GNH, Giordano SH. Congestive Heart . Failure in Older Women Treated With Adjuvant Anthracycline Chemotherapy for Breast Cancer. 2007; 25(25).
- 41 Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. . Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2017; 35(8).
- 42 Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por . tratamiento médico del cáncer. Revista argentina de cardiología. 2013; 81.
- 43 Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac . dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2002; 20(5): p. 1215-1221.
- 44 Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive Heart Failure in Patients Treated with . Doxorubicin A Retrospective Analysis of Three Trials. CANCER. 2013; 97(11): p. 2870 – 2872.
- 45 Sociedad Española de Cardiología. Evaluación del riesgo CV en pacientes con . cáncer tratados con potenciales cardiotoxicos. [Online]; 2020. Acceso 03 de 07de 2021. Disponible en: <https://secardiologia.es/blog/11770-evaluacion-del-riesgo-cv-en-pacientes-con-cancer-tratados-con-potenciales-cardiotoxicos>.