



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**“EVALUACIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES DE  
CARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER  
DE MAMA TRATADOS CON TRASTUZUMAB,  
SEGUIMIENTO A 12 MESES EN EL HOSPITAL  
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS”**

**“PREDICTION OF TRASTUZUMAB-INDUCED  
CARDIOTOXICITY IN BREAST CANCER PATIENTS: A  
12 MONTH FOLLOW-UP STUDY AT EDGARDO  
REBAGLIATI MARTINS NATIONAL HOSPITAL”**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL  
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**AUTOR**

JAVIER ORLANDO TORRES VALENCIA

**ASESOR**

MARCO ANTONIO PASTRANA CASTILLO

**LIMA – PERÚ**

**2021**

## **RESUMEN**

**Introducción:** A medida que la edad de diagnóstico de cáncer aumenta y la supervivencia mejora, el desarrollo de cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento se vuelve más posible. Se necesitan datos epidemiológicos, ecocardiográficos y biomarcadores que ayuden a predecir el riesgo de toxicidad cardiovascular. **Método:** Este será un estudio de cohorte prospectivo observacional en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Identificaremos pacientes mujeres entre los 30 y 70 años de edad con diagnóstico de cáncer de mama HER 2 positivo entre Enero y Junio del 2021, que recibirán Trastuzumab. Se recolectará datos epidemiológicos, biomarcadores y hallazgos ecocardiográficos basales, con seguimiento trimestral por 12 meses. Se realizará regresión de Cox para indentificar los factores de riesgo clínicos y laboratoriales para cardiotoxicidad.

## **PALABRAS CLAVE**

**Trastuzumab, Falla cardiaca, Cardiotoxicidad**

## **TABLA DE CONTENIDO**

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS	6
III.	MATERIAL Y MÉTODO	7
IV.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13
V.	PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA	16
	ANEXOS	

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. Cada año se producen 1,38 millones de nuevos casos y 458 000 muertes por cáncer de mama. En los países de ingresos bajos y medios, su incidencia ha aumentado constantemente en los últimos años, se estima que para el año 2030 el número de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama aumente en un 34% en las Américas (1,2). Según el análisis situacional de cáncer en el Perú, para el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2017 se registraron 7537 casos nuevos de cáncer, de los cuales 9.6% fueron diagnosticados de cáncer de mama. El cáncer de mama continúa siendo el segundo cáncer en prevalencia en mujeres (3).

Muchas mujeres sobreviven al cáncer de mama debido a las mejoras en su atención. Esto se ha dado en base a estrategias de diagnóstico temprano, estratificación del cáncer con marcadores biológicos, avances en el tratamiento con agentes quimioterapicos y anticuerpos monoclonales (4).

Sin embargo, se sabe desde la década de 1960 que algunos medicamentos para el cáncer pueden afectar la función cardiaca. La adición de trastuzumab, un anticuerpo monoclonal, en individuos con cáncer de mama HER2 (+) ha sido uno de los avances más importantes en el tratamiento precoz, con una reducción del 50% en el riesgo de recurrencia pero con mayor incidencia de insuficiencia cardiaca (5,6). A medida que la edad de diagnóstico de cáncer aumenta y la supervivencia mejora, el desarrollo de insuficiencia cardiaca relacionada con el tratamiento se vuelve más posible.

La cardiotoxicidad se define como el conjunto de enfermedades cardiovasculares derivadas de los tratamientos onco-hematológicos. Una de las complicaciones más frecuentes es la disfunción ventricular secundaria a cardiotoxícos. Se define como una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $> 10\%$  respecto al valor basal con FEVI inferior al límite normal (se utiliza  $53\%$  como límite inferior) (7).

La incidencia de cardiotoxicidad inducida por Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama temprano es heterogénea entre los últimos ensayos clínicos, oscilando entre  $0,4$  a  $7,3\%$ . Es importante destacar que en la mayoría de ensayos los eventos cardiacos tuvieron una resolución rápida después del cese de Trastuzumab (8,9).

Si bien el mecanismo de acción de toxicidad se desconoce, se cree que mediante el bloqueo de la Neuregulin-1 produce desactivación de los mecanismos de cardioprotección a través del receptor Erb2 en los cardiomiocitos, que son necesarios para la supervivencia celular. Este mecanismo en contexto del estrés oxidativo con antracíclicos puede generar efectos hemodinámicos adversos.

En un estudio de seguimiento entre el 2005 y 2016 a 142 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo usuarios de Trastuzumab y quimioterápicos, el  $2\%$  presentó una reducción del  $10\%$  de la FEVI a un valor menor del  $50\%$ . El  $80\%$  de los pacientes recuperaron la función ventricular al discontinuar el Trastuzumab. Entre los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad, el  $50\%$  tenía  $IMC > 25$ , hipertensión arterial, antecedente de radioterapia en mama izquierda y edad media de 58 años (6).

En un estudio de cohorte de 16 456 pacientes con cáncer de mama no metastásico tratados con quimioterápicos en Estados Unidos, la cardiotoxicidad fue identificada en 4,2% de pacientes, con un tiempo medio de aparición del evento de 8 meses. El riesgo se incrementa hasta 2 veces si reciben trastuzumab en comparación con las que no lo reciben y la edad menor a 49 años disminuye la probabilidad de desarrollarla, siendo el riesgo 63% menor en mujeres menores de 35 años. La hipertensión y la enfermedad valvular fueron asociados con un incremento del riesgo de cardiotoxicidad (10).

En un estudio observacional holandés de 2684 pacientes con cáncer de mama en estadio I-III, el 17,7% tuvieron un tumor HER-2 positivo y de éstos solo el 48,3% recibió terapia neo-adyuvante con trastuzumab. Cardiotoxicidad fue observada en el 12,6% de estos pacientes (11).

Es importante resaltar que el compromiso de la fracción de eyección suele ser asintomático en mayor frecuencia. En un ensayo clínico de 1703 pacientes que recibieron trastuzumab, comparado con grupo control, en 9,8% existió al menos una caída significativa de la fracción de eyección y solo 1,95% presentó falla cardíaca sintomática, siendo severa en 0,8%. El porcentaje de recuperabilidad después de la falla cardíaca sintomática fue de 78%, a pesar de que el 94,1% de los pacientes había sido tratado con antraciclinas (12).

Según lo establecido, el monitoreo cardíaco debe ser realizado cada 3 meses durante y una vez completado el tratamiento con trastuzumab. Sin embargo, algunos estudios sugieren que los primeros 6 meses son los más importantes, como lo demuestra Seferina *et al* (11) donde aproximadamente el 85% de

pacientes que interrumpieron temporalmente o permanentemente trastuzumab lo hicieron dentro del primer semestre.

De todas formas, aunque la mayor evidencia se tiene por los datos obtenidos del ecocardiograma bidimensional cada vez tiene más fuerza la idea de que el estudio de la deformación miocárdica mediante strain longitudinal global (SLG) aportarán una información más valiosa en estos pacientes. Así, los cambios en SLG detectan daño miocárdico precoz, antes de la caída de la FEVI, y han demostrado ser un predictor independiente de desarrollo de disfunción ventricular o eventos clínicos relevantes (13).

Thavendiranathan *et al* (14) publicaron una revisión sistemática que describió los umbrales de deformación miocárdica en 1504 pacientes durante y después de quimioterapia para cáncer. Una reducción temprana de la deformación de 10 a 15% parece ser el parámetro más útil para predecir cardiotoxicidad. Baratta *et al* (15) estudiaron a 36 pacientes con cáncer de mama, tratadas con trastuzumab o doxorubicina, donde encontraron que una disminución del SLG  $\geq 15\%$  a los 3 meses tuvo una sensibilidad y especificidad de 86% para predecir disfunción ventricular.

El documento de consenso publicado por la Sociedad Europea de Cardiología recoge el valor por encima de 15% para la monitorización del tratamiento con fármacos antitumorales (7).

El empleo de predictores de riesgo para cardiotoxicidad se ha empleado en dos estudios de cohorte retrospectiva. El estudio más grande (16) tiene 12500 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, con una media de edad de 60 años y un seguimiento por 5 años. Solo 112 mujeres recibieron trastuzumab, 442

trastuzumab y antracíclicos; y 5807 no recibieron quimioterapia. El riesgo de insuficiencia cardiaca en las pacientes tratadas con trastuzumab es 4 veces el riesgo en los que no recibieron quimioterapia y la combinación de antracíclicos y trastuzumab aumentó hasta 7 veces el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad.

En el segundo estudio (17), 1664 mujeres mayores (edad media de 73,6 años) con cáncer de mama que recibieron tratamiento adyuvante con trastuzumab tuvieron una tasa de insuficiencia cardiaca de 19,1%. Un puntaje de riesgo consistente en edad, quimioterapia adyuvante, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, diabetes mellitus, hipertensión arterial e insuficiencia renal fue capaz de clasificar el riesgo de insuficiencia cardiaca, con una tasa a 3 años de 39,5% en las de riesgo alto (> 6 puntos).

En base a la necesidad creciente de los pacientes, ha surgido una nueva disciplina denominada “cardio-oncología” que aborda esta problemática con un enfoque multidisciplinario y que ha sido reconocida como especialidad por el *American College of Cardiology* en 2015. Esta evaluación integral se ha asociado a mayores tasas de tratamiento de insuficiencia cardiaca, mejor supervivencia y mayor número de pacientes que completan su tratamiento del cáncer (18).

Es por este motivo que el presente estudio proveerá las bases para fomentar un manejo conjunto con nuestros colegas de oncología y desarrollar un plan integral para abordar las comorbilidades y mitigar el efecto de la toxicidad cardiovascular asociada a estas terapias anticancerosas en nuestra población de asegurados del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

## II. OBJETIVOS

### a) Objetivo General:

- Determinar los factores predictores de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama tratados con trastuzumab durante un periodo de seguimiento de 12 meses en HNERM.

### b) Objetivos específicos

- Calcular la incidencia de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama tratados con trastuzumab.
- Evaluar los factores sociodemográficos asociados al riesgo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama tratados con trastuzumab.
- Identificar los factores de riesgo cardiovasculares asociados al riesgo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama tratados con trastuzumab.
- Determinar si el tratamiento previo con antraciclicos o taxanos aumenta el riesgo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama tratados con trastuzumab.
- Determinar si existe asociación entre los trastornos hipertensivos del embarazo y el desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama tratados con trastuzumab.
- Definir el tiempo promedio desde el inicio de terapia hasta el desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama tratados con trastuzumab.

### III. MATERIAL Y MÉTODO

#### a) Diseño del estudio:

Estudio de cohorte de un solo brazo : Observacional, longitudinal y prospectivo.

#### b) Población:

Pacientes mujeres con cáncer de mama que acuden al consultorio de ecocardiografía del Servicio de Cardiología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins ubicado en el distrito de Jesús María en la ciudad de Lima, entre Enero y Junio del 2021.

#### Criterios de inclusión:

Pacientes mujeres entre los 30 y 70 años de edad con diagnóstico de cáncer de mama HER 2 positivo (definido como sobreexpresión inmunohistoquímica 3+) con estado de rendimiento  $\leq 2$  de acuerdo a la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) que recibirán tratamiento con trastuzumab.

#### Criterios de exclusión:

- Quimioterapia o trastuzumab iniciado más de 9 meses luego de la cirugía.
- No acepta firmar consentimiento informado.
- Existencia de enfermedad maligna secundaria.
- Enfermedad médica grave e incontrolada concurrente (inmunosuprimidos, infección severa, enfermedad cardíaca clínicamente significativa).

- Presentar disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección < 50%) previo al inicio de trastuzumab.

**c) Definición operacional de variables (Anexo 1)**

**Edad:** Se realizará una pregunta sobre la edad en años.

**Características del cáncer de mama:** Se revisará en historia clínica el estadio de enfermedad y localización.

**Hipertensión arterial:** Se hará una pregunta sobre el antecedente de hipertensión arterial o si consume algún medicamento antihipertensivo. Se corroborará dicha información mediante la revisión en la historia clínica de la presión arterial en los últimos tres meses.

**Diabetes mellitus:** Se hará una pregunta sobre el antecedente de diabetes mellitus o si consume algún medicamento antidiabético. Se corroborará dicha información mediante la revisión en la historia clínica de glucemias en ayunas o hemoglobina glucosilada en los últimos tres meses.

**Arritmia:** Se hará una pregunta sobre el antecedente de arritmia, visualización del electrocardiograma basal (al menos uno en el último mes) y se corroborará en la historia clínica.

**Dislipidemia:** Se hará una pregunta sobre el antecedente de dislipidemia o si recibe tratamiento hipolipemiente, además se realizará una medición basal de colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos.

**Enfermedad renal crónica:** Se hará una pregunta sobre el antecedente de enfermedad renal crónica y se corroborará en la historia clínica. Adicionalmente se estimará la tasa de filtración glomerular a través de la fórmula del grupo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology

Collaboration), utilizando la calculadora de la Sociedad Española de Nefrología (<https://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>).

**Enfermedad cerebrovascular:** Se hará una pregunta sobre el antecedente de evento isquémico transitorio, isquémico o hemorrágico y se corroborará en la historia clínica.

**Enfermedad valvular:** Se hará una pregunta sobre el antecedente de valvulopatías y se corroborará en la historia clínica.

**Enfermedad isquémica crónica:** Se hará una pregunta sobre antecedentes de enfermedad coronaria o antecedente de revascularización percutánea o quirúrgica y se corroborará en la historia clínica.

**Trastornos hipertensivos del embarazo:** Se hará una pregunta sobre antecedente de pre-eclampsia o eclampsia durante el embarazo y se corroborará en la historia clínica.

**Tabaquismo:** Se hará una pregunta sobre consumo de cigarrillos y se establecerá consumo según número paquetes-años.

**Uso de antraciclinas:** Revisión en historia clínica de los esquemas de quimioterapia.

**Uso de taxanos:** Revisión en historia clínica de los esquemas de quimioterapia.

**Uso de radioterapia:** Revisión en historia clínica de los esquemas de radioterapia.

**Función ventricular izquierda:** Se medirá a través de la realización de un ecocardiograma, utilizando el método de Simpson biplano modificado.

Además se realizará medición de strain longitudinal global mediante técnica 2D.

**Enzimas cardiacas:** Se realizará una medición basal y trimestral de troponina y NT-proBNP.

**Insuficiencia cardiaca:** Durante el seguimiento se preguntará sobre signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, así mismo se estimará la clase funcional según la escala de la New York Heart Association.

**Cardiotoxicidad:** La cardiotoxicidad se define como una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $> 10\%$  respecto al valor basal con FEVI inferior al límite normal (se utilizará  $53\%$  como límite inferior).<sup>7</sup>

#### **d) Procedimientos y técnicas**

Las pacientes atendidas en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins con diagnóstico con cáncer de mama HER2 (+) serán invitadas a participar en la investigación, mediante consentimiento informado, al momento de acudir al consultorio de ecocardiografía del Servicio de Cardiología. En la primera evaluación antes del inicio de tratamiento con trastuzumab se tomarán las variables de factores sociodemográficos y de riesgo cardiovascular, a través de una ficha de recolección de datos.

Los exámenes ecocardiográficos se realizarán utilizando el sistema de ultrasonido Vivid E9 (General Electric Healthcare (GE), Little Chalfont, Reino Unido) antes del inicio de la quimioterapia, antes del inicio de trastuzumab y posteriormente cada 3 meses hasta el final de la terapia con

trastuzumab, donde se medirá la fracción de eyección y la deformación longitudinal global. La fracción de eyección se calculará a partir de las proyecciones apicales de cuatro y dos cámaras utilizando el método de Simpson biplano modificado. La deformación sistólica máxima se medirá mediante la técnica de speckle tracking, para la medición de la deformación longitudinal máxima se registrarán imágenes 2D de las proyecciones apicales de cuatro, dos y tres cámaras, se trazarán los bordes endocárdicos y epicárdicos, se obtendrán mediciones fuera de línea de la deformación 2D. El speckle tracking se realizará utilizando el algoritmo AFI semiautomático (Automated Function Imaging, Versión 112, GE Healthcare, Horten, Noruega) que analiza el movimiento del miocardio mediante el seguimiento adecuado de los cambios de speckle cuadro a cuadro en imágenes 2D. Los valores máximos de deformación sistólica se mediran como los valores máximos en las curvas durante la fase de eyección para cada uno de los 18 segmentos del VI. La deformación longitudinal global máxima (GLS) se calculará promediando todos los valores segmentarios medidos de las diferentes paredes del ventrículo izquierdo (lateral, septal, inferior, posterior, anterior y anteroseptal).

Se obtendrán muestras de sangre (enzimas cardiacas) antes de la quimioterapia, antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab y posteriormente cada 3 meses hasta el final de la terapia con trastuzumab.

Además, en cada visita trimestral se preguntará a los pacientes sobre la presencia de síntomas clínicos de insuficiencia cardiaca, se les examinará clínicamente y se preguntará si tuvo alguna hospitalización por falla

cardiaca durante los meses de seguimiento (esto se corroborará verificando en el sistema de historia clínica electrónica) .

**e) Aspectos éticos del estudio**

El presente proyecto de investigación será presentado al Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia para su evaluación y posterior aceptación.

Esta investigación se rige bajo los principios y lineamientos de la Declaración de Helsinki.

Las personas que participarán en el presente estudio serán informadas de los riesgos y beneficios de participar en el seguimiento clínico, posteriormente darán su consentimiento por escrito previo a la incorporación en el protocolo de investigación. Se respetará la reserva de la información obtenida.

**f) Plan de análisis**

Se utilizará estadística descriptiva para caracterizar la cohorte de pacientes con cáncer de mama. Los datos nominales se describirán utilizando proporciones. Las variables continuas con distribución normal se describirán con medias y DE, y se usarán medianas y rangos intercuartílicos (RIC) para representar datos que no tuvieran distribución normal. Las variables categóricas se compararán con una prueba exacta de  $\chi^2$  o de Fisher. Las pruebas U de Mann-Whitney o t de Student evaluarán variables continuas. Un valor de P inferior a 0,05 se utilizará para representar el umbral de significación estadística. Ajustaremos modelos de regresión de

Cox en el resultado de cardiotoxicidad. Los análisis estadísticos se realizarán con STATA versión 15.0.

#### **IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>
2. [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5041:2011-breast-cancer&Itemid=3639&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5041:2011-breast-cancer&Itemid=3639&lang=es)
3. Ramos MW. Situación epidemiológica del cáncer de acuerdo a la vigilancia epidemiológica de cáncer basada en registros hospitalarios. Enero-diciembre 2017. Boletín Epidemiológico del Perú. 2018; 27 (31): 703-705.
4. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol.* 1 de julio de 2016;32(7):831-41.
5. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: up dated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer.* 10 de marzo de 2009;100(5):684-92.
6. Antolín S, Acea B, Albaina L, Concha Á, Santiago P, García-Caballero T, et al. Primary systemic therapy in HER2-positive operable breast cancer using trastuzumab and chemotherapy: Efficacy data, cardiotoxicity and long-term follow-up in 142 patients diagnosed from 2005 to 2016 at a single institution. *Breast Cancer Targets Ther.* 2019;11:29–42.

7. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, 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. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768–801.
8. Tocchetti CG, Ragone G, Coppola C, Rea D, Piscopo G, Scala S, et al. Detection, monitoring, and management of trastuzumab-induced left ventricular dysfunction: an actual challenge. *Eur J Heart Fail*. febrero de 2012;14(2):130-7.
9. Todaro MC, Oreto L, Qamar R, Paterick TE, Carerj S, Khandheria BK. Cardioncology: state of the heart. *Int J Cardiol*. 30 de septiembre de 2013;168(2):680-7.
10. Henry ML, Niu J, Zhang N, Giordano SH, Chavez-MacGregor M. Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1084–93.
11. Seferina SC, Boer M, Derksen MW, Berkmortel F, Kampen RJW, Wouw AJ, et al. Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring During Adjuvant Trastuzumab in Daily Dutch Practice: A Study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Oncologist*. 2016;21(5):555–62.
12. Procter M, Suter TM, De Azambuja E, Dafni U, Van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3422–8.
13. Mele D, Malagutti P, Indelli M, Ferrari L, Casadei F, Da Ros L, et al. Reversibility of Left Ventricle Longitudinal Strain Alterations Induced by

- Adjuvant Therapy in Early Breast Cancer Patients. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(1):125–32.
14. Thavendiranathan P et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2751-2768.
  15. Baratta S et al. Serum markers, conventional Doppler echocardiography, and two-dimensional systolic strain in the diagnosis of chemotherapy-induced myocardial toxicity. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:151-158.
  16. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc*. febrero de 2014;3(1):e000472.
  17. Aiello Bowles E, Wellman R, Spencer Feigelson H, Onitilo A, Freedman A, Delate T, Allen L, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: A retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012, 104: 1293-1305.
  18. Nholo LF. Fundamentos de las unidades de cardio-oncología. *Rev Española Cardiol*. 2017;70(7):583–9.

## V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Tipo	Categoría	Recurso	Descripción	Fuente financiadora	Monto por unidad	Monto total
Recursos disponibles	Infraestructura	Equipo	Ecocardiógrafo	Hospital		
		Equipo	Laptop	Personal		
		Laboratorio	Toma de muestras	Hospital		
Recursos necesarios	Materiales	Fotocopias	400 fotocopias de las fichas de recolección de datos	Personal	0.10 céntimos	40 soles
			400 fotocopias de consentimiento informado	Personal	0.10 céntimos	40 soles
		Tampón dactilar	Tampón dactilar para huella digital	Personal	10 soles	10 soles
		Archivador	Archivador pioner A4 2 anillos	Personal	4.80 soles	9.60 soles
		Grapadora	Grapadora	Personal	9 soles	9 soles
		Escritura	Lapiceros	Personal	0.70 céntimos	7 soles

Actividades	2020												2021	2022	
	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E-D	E	F
Ajuste a la propuesta según conceptos de revisores	■	■	■												
Presentación del proyecto a las organizaciones				■											
Revisión y ajuste de instrumento de encuesta		■	■												
Recolección de información					■	■	■	■	■	■	■	■	■		
Procesamiento de datos														■	
Análisis de resultados															
Informe final															■

## ANEXOS

### a) ANEXO 1:

VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALOR
EDAD	Cuantitativa discreta	Razón	Edad en años
SEXO	Cualitativa dicotómica	Nominal	Masculino o Femenino
<b>CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER DE MAMA</b>			
ESTADIO CLÍNICO	Cualitativa politómica	Ordinal	I, II, IIIA, IIB, IV
LOCALIZACIÓN	Cualitativa dicotómica	Nominal	Derecha o izquierda
USO DE ANTRACICLINAS	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI/NO
USO DE TAXANOS	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI/NO
RADIOTERAPIA PREVIA	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI/NO
CIRUGIA PREVIA PARA CÁNCER DE MAMA	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI/NO
<b>FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR</b>			
ARRITMIA CARDIACA	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI/NO
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI/NO
TRASTORNO HIPERTENSIVO DEL EMBARAZO	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI/NO
DIABETES MELLITUS TIPO 2	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI/NO
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI/NO
TABAQUISMO	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI/NO

ENFERMEDAD VALVULAR	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI/NO
DISLIPIDEMIA	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI/NO
ENFERMEDAD ISQUÉMICA CRÓNICA	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI/NO
EVALUACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA			
FRACCIÓN DE EYECCIÓN	Cuantitativa discreta	Razón	Porcentaje
DEFORMACIÓN LONGITUDINAL GLOBAL PROMEDIO	Cuantitativa continua	Razón	Porcentaje
EVALUACIÓN ANALÍTICA			
TROPONINA	Cuantitativa continua	Razón	Valor absoluto
NT-proBNP	Cuantitativa continua	Razón	Valor absoluto
INSUFICIENCIA CARDIACA	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI/NO
CLASE FUNCIONAL	Cualitativa politómica	Ordinal	I, II, III, IV
CARDIOTOXICIDAD	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI/NO