



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**HIPOALBUMINEMIA COMO FACTOR PREDICTOR DE MAYOR
TOXICIDAD GASTROINTESTINAL POR QUIMIOTERAPIA EN
CÁNCER DE MAMA, HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA
2020-2022**

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

**PRESENTADO POR
GISSELL NARDIA VIVIR FERNANDEZ RENGIFO**

**ASESOR
JOSÉ DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES**

**LIMA - PERÚ
2023**



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada

CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**HIPOALBUMINEMIA COMO FACTOR PREDICTOR DE MAYOR
TOXICIDAD GASTROINTESTINAL POR QUIMIOTERAPIA EN
CÁNCER DE MAMA, HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA
2020-2022**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA ONCOLÓGICA

**PRESENTADO POR
GISSELL NARDIA VIVIR FERNANDEZ RENGIFO**

**ASESOR
DR. JOSÉ DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES**

LIMA, PERÚ

2023

RESUMEN

El cáncer es la primera causa de muerte en el mundo y la segunda en nuestro país. El cáncer de mama representa la segunda neoplasia más frecuente en el Perú y la primera dentro de la población femenina. Dentro de los exámenes auxiliares en la primera atención de las pacientes y durante los controles oncológicos, se ha visto que algunas pacientes presentan deficiencia de proteínas totales y fraccionadas, entre ellas la más involucrada es la albúmina sérica, la cual se encuentra en niveles bajos tanto al inicio del tratamiento sistémico y en los controles post quimioterapia, suele mantenerse o disminuir más. La presente investigación tiene como objetivo Determinar si la hipoalbuminemia es predictor de mayor toxicidad gastrointestinal a quimioterapia en las pacientes con cáncer de mama atendidas en el servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo del 2020 a 2022. El estudio tiene un enfoque metodológico cuantitativo, observacional, alcance descriptivo y transversal. El propósito de realizar esta investigación es identificar la hipoalbuminemia y su relación con toxicidad, el pronóstico y su tolerancia al tratamiento de quimioterapia pautado.

ABSTRACT

Cancer is the first cause of death in the world and the second in our country. Breast cancer represents the second most common neoplasm in Peru and the first in the female population. Within the auxiliary examinations in the patients' first care and during oncological controls, it has been seen that some patients present a deficiency of total and fractionated proteins, among them the most involved is serum albumin, which is at low levels both at the beginning of systemic treatment and in post-chemotherapy controls, it usually remains the same or decreases further. The objective of this research is to determine if hypoalbuminemia is a predictor of greater gastrointestinal toxicity to chemotherapy in patients with breast cancer treated in the Medical Oncology service of the Arzobispo Loayza National Hospital during the period from 2020 to 2022. The study has a focus quantitative, observational methodological, descriptive and transversal scope. The purpose of carrying out this research is to identify hypoalbuminemia and its relationship with toxicity, prognosis and tolerance to the prescribed chemotherapy treatment.

NOMBRE DEL TRABAJO

HIPOALBUMINEMIA COMO FACTOR PREDICTOR DE MAYOR TOXICIDAD GASTROINTESTINAL POR QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER

AUTOR

GISELL NARDIA VIVIR FERNANDEZ RENGIFO

RECuento de palabras

12090 Words

RECuento de caracteres

68549 Characters

RECuento de páginas

43 Pages

Tamaño del archivo

151.6KB

Fecha de entrega

Sep 11, 2023 10:40 AM GMT-5

Fecha del informe

Sep 11, 2023 10:42 AM GMT-5

● **13% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 13% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

ÍNDICE

	Págs.
Portada	
Índice	
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	4
1.4.1 Importancia	4
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	5
1.5 Limitaciones	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	14
2.3 Definición de términos básicos	26
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	28
3.1 Formulación	28
3.2 Variables y su definición operacional	28
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	29
4.1 Diseño metodológico	29
4.2 Diseño muestral	31
4.3 Técnicas de recolección de datos	31
4.4 Procesamiento y análisis de datos	31
4.5 Aspectos éticos	32
CRONOGRAMA	33
PRESUPUESTO	34
FUENTES DE INFORMACIÓN	
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

El cáncer de mama es una enfermedad que ocupa una posición importante en la población femenina mundial y es el tipo de cáncer más prevalente. Cuando se trata de discapacidades causadas por el cáncer en las mujeres, ningún otro tipo de cáncer iguala tanto el número de años de vida perdidos como este en particular. La carga de enfermedad del cáncer de mama no se distribuye equitativamente, ya que los países en desarrollo soportan un peso desproporcionado de la carga. La mayoría de las muertes prematuras relacionadas con el cáncer de mama en los países en desarrollo ocurren en mujeres menores de 70 años. Por lo cual está dentro de las estrategias y programas para promover actividades que eduquen a la población sobre la importancia de conocer la magnitud del diagnóstico y su adecuado abordaje terapéutico (1).

Esta representa la segunda neoplasia más frecuente en el Perú y la primera dentro de la población femenina. Actualmente se implementaron más políticas de prevención y promoción de cáncer para mejorar la atención de esta neoplasia, sin embargo, tenemos muchas brechas en el manejo terapéutico, ya que a nivel de la oferta, cobertura y acceso de medicamentos de alto costo financiero como la terapia biológica dirigida e inmunoterapia en cáncer de mama es aún un privilegio de las entidades privadas; así mismo la adherencia a la quimioterapia y la pobre variedad del tratamiento de esta población cubierta por el seguro estatal se ve disminuida. Uno de los retos más grandes es disminuir esta inequidad de oportunidad en las nuevas e innovadoras terapias que puedan beneficiar y mejorar el pronóstico y la sobrevida en esta población (2).

En nuestro País una gran parte de los casos diagnosticados es en estadios avanzados, provocando que la opción quirúrgica sea limitada y las opciones terapéuticas están orientadas a tratamientos con quimioterapia sistémica y terapia paliativa.

En 2020, GLOBOCAN reportó 6860 nuevos casos de cáncer de mama en el Perú, con una tasa de incidencia de 35,9 y una tasa de mortalidad de 9,1 por cada 100.000 habitantes. En febrero del 2020 la OMS destaca la necesidad de aumentar los servicios de tratamiento del cáncer en los países de ingresos bajos y medianos (3) .

Se conoce que la pobreza está estrechamente relacionada con la desnutrición cuando se observa el problema desde el punto de vista social y además el cáncer conlleva a un estado catabólico constante , y estas dos condiciones aumentan el riesgo de pérdidas proteicas constantes que se traduce en niveles bajos de albúmina sérica. Por ende, en el presente proyecto de investigación se mostrará la relación que guarda la hipoalbuminemia como factor pronóstico de mayor toxicidad gastrointestinal en las pacientes con cáncer de mama en quimioterapia. A pesar del mayor conocimiento que tenemos sobre el cáncer y su tratamiento nutricional, todavía existe aprensión sobre la nutrición adecuada para quienes son diagnosticadas con la enfermedad. Sigue siendo fundamental mantener una dieta saludable y rica en nutrientes para garantizar una tolerancia adecuada al tratamiento, especialmente en casos de poliquimioterapia con dosis altas de intensidad y densidad; en esquemas basados en antraciclinas y taxanos.

Dentro del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, se encuentra el servicio de Oncología Médica, ahí se reciben a diario pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, la mayoría de ellas en estadios localmente avanzados y avanzados (estadios III y IV), y con sus diferencias en el abordaje terapéutico ya que en estadio II y III se enfoca al manejo neoadyuvante basado en quimioterapia para lograr disminuir estadio clínico, eliminar micrometástasis y lograr cirugías conservadoras; en el estadio IV la intención del tratamiento basado con quimioterapia sistémica es evitar progresión de enfermedad ,paliar, control y cronificación de la misma, evitar la aparición de nuevas lesiones metastásicas y aumentar la sobrevida libre de progresión y sobrevida global. Dentro de los exámenes auxiliares en la primera atención de las pacientes y durante los controles oncológicos, se ha visto que algunas pacientes presentan deficiencia de proteínas totales y fraccionadas, entre ellas la más involucrada es la albúmina sérica, la cual se encuentra en niveles bajos tanto al inicio del tratamiento

sistémico y en los controles post quimioterapia, suele mantenerse o disminuir más. Clínicamente encontramos a pacientes con edemas a predominio de miembros inferiores y poca tolerancia a quimioterapia, y esta puede aumentar el riesgo de toxicidad añadida de la ya causada por los propios quimioterápicos, siendo en la mayoría síntomas gastrointestinales como vómitos, náuseas, diarrea, constipación ; que se presentan durante los ciclos de tratamiento y puede causar poca tolerancia y abandono del mismo.

Es imprescindible realizar una investigación que permita establecer y clarificar la asociación entre la hipoalbuminemia y el aumento de mayor toxicidad gastrointestinal en las pacientes con cáncer de mama que esten en tratamiento con quimioterapia en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. El estudio se llevará a cabo dentro de los años 2020-2022, de tal manera de probar nuestra hipótesis, podamos utilizar a la hipoalbuminemia como factor predictivo a la toxicidad.

1.2 Formulación del problema

¿Cómo se relaciona la hipoalbuminemia como factor predictor de mayor toxicidad gastrointestinal durante la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama atendidas en el servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo del 2020 a 2022?

1.3 Objetivos:

1.3.1 Objetivo general

Determinar si la hipoalbuminemia es predictor de mayor toxicidad gastrointestinal a quimioterapia en las pacientes con cáncer de mama atendidas en el servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo del 2020 a 2022.

1.3.2 Objetivos específicos

- Identificar la sensibilidad de la hipoalbuminemia para predecir mayor toxicidad gastrointestinal.
- Establecer la especificidad de la hipoalbuminemia para predecir mayor toxicidad gastrointestinal.

- Determinar el valor predictivo positivo de la hipoalbuminemia para predecir mayor toxicidad gastrointestinal.
- Establecer el valor predictivo negativo de la hipoalbuminemia para predecir mayor toxicidad gastrointestinal.
- Describir las variables clínicas como perfil de inmunohistoquímica, estadiaje y edad de las pacientes con cáncer de mama.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Con este estudio se identificará la relación de la hipoalbuminemia como factor predictor de mayor toxicidad gastrointestinal a quimioterapia en las pacientes con cáncer de mama atendidas en el servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo del 2020 a 2022.

Es imperativo evaluar minuciosamente la toxicidad gastrointestinal resultante de los tratamientos de quimioterapia. Esta evaluación debe realizarse periódicamente después de cada ciclo, con la recopilación de datos sobre la frecuencia, intensidad y duración de los síntomas. La recopilación de datos debe tener en cuenta tanto la toxicidad subjetiva, que incluye síntomas sin ninguna anomalía física o de laboratorio aparente, como la toxicidad objetiva, que incluye síntomas que son visibles mediante un examen físico y/o pruebas de laboratorio. También es crucial evaluar la correlación entre la toxicidad objetiva y la hipoalbuminemia.

La utilidad clínica es innegable, ya que conociendo el riesgo de mayor toxicidad en pacientes con hipoalbuminemia, la cual es causada por el catabolismo de la propia enfermedad, las pérdidas ocasionadas por los efectos secundarios del tratamiento y las complicaciones de la progresión de la enfermedad. Todo esto estaría relacionado con la baja tolerancia al tratamiento y menor sobrevida global.

Por otro lado, sería importante implementar un plan nutricional individualizado y valorar el uso de suplementos nutricionales de acuerdo al alcance de los

pacientes. Lamentablemente en nuestro servicio de Oncología médica, no contamos con un programa nutricional orientado a los pacientes oncológicos y sus necesidades. Cabe resaltar la importancia de una adecuada nutrición y la mejor tolerancia a los tratamientos y la mejor calidad de vida. Se observa durante las atenciones médicas, que la mayoría de las pacientes carecen de conocimientos sobre la adecuada nutrición y los beneficios que trae ante la enfermedad. Considero importante contar con profesionales calificados y expertos en nutrición oncológica para liderar un programa nutricional individualizado para cada paciente durante el inicio y curso del tratamiento con quimioterapia.

Los pacientes que reciben atención en el servicio de Oncología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza están cubiertos predominantemente por subsidios de seguro integral. Como resultado, esta población carece de una estabilidad financiera adecuada, lo que limita gravemente su capacidad para comprar suplementos nutricionales. Uno de los motivos de realizar este proyecto es contar con suplementos nutricionales certificados y con valor biológico científico que puedan tener cobertura gratuita en la institución.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio para su aplicación y uso del instrumento estará autorizado para su realización por la jefatura del servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, implicará revisar los registros médicos de pacientes a las que se les ha diagnosticado cáncer de mama y han iniciado su tratamiento de quimioterapia. Además, se administrará un cuestionario a estos pacientes como parte del proceso de muestreo. El investigador dispone de amplios recursos económicos ya que son íntegramente autofinanciados. Además, la investigación cuenta con los recursos esenciales, tanto de personal como de materiales, para iniciar y concluir con éxito el estudio. Como resultado, no habrá carga financiera para las instituciones involucradas en el progreso del estudio. La Universidad San Martín de Porres cuenta con las licencias de los softwares estadísticos para el procesamiento de la información; por lo que no requerirá de mayores gastos.

1.5 Limitaciones

Dentro de las posibles limitaciones que podríamos presentar en el estudio están los datos perdidos durante la recolección de los datos de las historias clínicas que no son manejadas por el investigador, la negación del sujeto de responder todas o algunas preguntas, los elementos no controlables (como generados por las epidemias, las huelgas, entre otros).

Recolectar los datos de las historias clínicas podría contar con omisiones de información de importancia para el estudio, como los resultados de controles de niveles de albumina sérica antes, durante y al finalizar tratamiento , además de no aplicar la escala de síntomas gastrointestinales basadas en la escala CTCAE versión 4.02 a las pacientes con cáncer de mama que se atienden en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Antecedentes internacionales

Torselli S et al, 2013, la investigación reveló que la edad media del grupo era de 45,8 años y tenía un índice de feminidad de 1,3 a 1. El nivel de albuminemia osciló entre 1,3 y 4,2 gr. Además, el 24,7% del grupo presentó signos y síntomas de toxicidad. Aunque la albuminemia en la leucemia linfocítica aguda no mostró fluctuaciones significativas, varió significativamente en pacientes con cáncer de laringe, mieloma múltiple y cáncer de pulmón. Esta variación expuso a los pacientes a efectos tóxicos. Los pacientes que presentaron hipoalbuminemia tuvieron un riesgo relativo de 5,6 veces mayor de toxicidad causada por antineoplásicos. Este resultado tuvo un intervalo de confianza de 3,4 a 9,27, χ^2 de 50,44 y $p < 0,0001$. Los pacientes con hipoalbuminemia demostraron efectos tóxicos en el 64% de los casos. Además, el 95% de los pacientes con niveles bajos de albúmina experimentaron cambios hematológicos graves.. La prevalencia de niveles bajos de albúmina es más frecuente en enfermedades crónicas degenerativas (4).

Rodríguez C et al., en el 2014, en el libro Nutrición oncológica refieren que la dieta durante la quimioterapia se basará en el consumo de nutrientes que incrementen el sistema inmunológico, como el Omega 3, vitaminas A, C, D, E y el complejo B, minerales como el zinc, selenio. Tener en cuenta fuentes excepcionales de proteínas como la carne, el pescado y los huevos también es un factor crucial a considerar. Las ventajas de un buen estado nutricional es que los pacientes toleran el tratamiento contra el cáncer, mejora la calidad de vida y evita el cansancio y la dependencia de otros (5).

Pérez Pons, et al., en el 2015, publicó un trabajo sobre la implementación de estándares de práctica farmacéutica en terapia nutricional para pacientes con cáncer revela que la desnutrición es un factor importante en el pronóstico de los pacientes con cáncer. Específicamente, la pérdida de peso es un predictor crucial de mortalidad. El cáncer y su tratamiento tienen un gran impacto en el

estado nutricional, por lo que mediante la aplicación de la terapia nutricional se pretende mejorar la calidad de vida, el pronóstico y el estado funcional (6).

Alpízar et al., en el 2017 su estudio reveló que la mera existencia de desnutrición, independientemente de su gravedad antes de la terapia, eleva la probabilidad de desnutrición proteica en la siguiente ronda de quimioterapia. Esto, como se mencionó anteriormente, socava la eficacia del tratamiento, impidiendo así la respuesta y amplificando la toxicidad en el ciclo posterior de quimioterapia. Identificaron que, de todas las variables dependientes estudiadas, sólo la hipoalbuminemia mostró una incidencia significativamente mayor en las pacientes con desnutrición (rr: 2.4; iC 95%: 1.22-4.68; p = 0.04), y el grado de hipoalbuminemia tiene una relación directa y positiva con el grado de desnutrición (7).

Fort E et al., en el 2016, publicó un estudio donde se identificó que es crucial evaluar las posibles interacciones entre el apoyo nutricional establecido, ya sea a través de una dieta oral, suplementos orales o nutrición enteral, y cualquier tratamiento contra el cáncer que pueda estar recibiendo un paciente. Estas interacciones pueden disminuir la eficacia, aumentar la toxicidad de los tratamientos o producir déficits nutricionales (8).

Rodriguez M et al., en el 2017, en su publicación se exploró el estado de inmunonutrición y su relación con el cáncer de páncreas. Los autores sugieren que la génesis de las células cancerígenas se produce como resultado de mutaciones genéticas, que luego conducen a cambios celulares e histológicos. En última instancia, esto culmina en la adquisición de capacidades invasivas y metastásicas. La inflamación juega un papel clave en el inicio, desarrollo y progresión de los tumores gracias a una patogénesis compleja que involucra macrófagos y citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF α . Además, un estado de inflamación sistémica crónica se ha relacionado con el hipercatabolismo, el debilitamiento general y la caquexia terminal en personas con cáncer. Este estado proinflamatorio tiene un reflejo en la analítica sanguínea: elevación de reactantes de fase aguda (como la proteína C reactiva), hipoalbuminemia, neutrofilia, trombocitosis, linfopenia (9).

Ataseven Beyhan et al., en el 2019 , durante su investigación, se llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto de la cirugía citorreductora primaria sobre la supervivencia general (SG) en pacientes diagnosticadas con cáncer epitelial de ovario (COE). Los resultados del estudio revelaron que la hipoalbuminemia preoperatoria puede considerarse un factor predictivo independiente tanto para las complicaciones postoperatorias graves como para el pronóstico en términos de supervivencia. Se concluye que la hipoalbuminemia es referida como un factor de riesgo para las complicaciones postoperatorias y de mortalidad en pacientes con cáncer (10).

Corcoran et al., en el 2015 realizaron un estudio multi institucional, realizado en 246 pacientes con cáncer renal metastásico sometidos a nefrectomía citorreductora, de los cuales el 48% tenía nutrición anormal, se vio que la hipoalbuminemia es un predictor independiente, significativo de mortalidad temprana (11).

McLean et al., en el 2020, publicó un estudio de investigación sobre Hipoalbuminemia en niños con cáncer tratados con quimioterapia concluyeron que la hipoalbuminemia previa al inicio de la quimioterapia en pacientes de oncología pediátrica es común (casi la mitad en esta cohorte). La hipoalbuminemia de leve a moderada no se asocia con una sobrevida libre de progresión o sobrevida global inferior a cinco años en los análisis ajustados por sexo, edad en el momento del diagnóstico y categoría de tumor. Sin embargo, la hipoalbuminemia grave se asocia con SLR y SG inferiores en pacientes con neoplasias hematológicas / linfáticas y en pacientes con compromiso metastásico (12).

Digant Gupta et al., en el 2010, publicó un estudio sobre albumina sérica y la sobrevida en cáncer , los investigadores llevaron a cabo una revisión exhaustiva y metódica. Mencionan que existen varios métodos para evaluar el estado nutricional en el cáncer, de los cuales la albúmina sérica es uno de los más utilizados. En los últimos años, el papel de la desnutrición como predictor de supervivencia en el cáncer ha recibido considerable atención. Se demostró que

los niveles de albúmina sérica antes del tratamiento proporcionan una importancia pronóstica útil en el cáncer. En consecuencia, el nivel de albúmina sérica podría usarse en ensayos clínicos para definir mejor el riesgo inicial en pacientes con cáncer (13).

Borda F et al., en el 2013, mediante la realización de un estudio retrospectivo y observacional, los investigadores examinaron un total de 207 pacientes (con una mediana de seguimiento de 81 meses). Después de realizar un análisis multivariado exhaustivo, los resultados indicaron que los pacientes que presentaban normoalbuminuria tenían tasas de supervivencia más altas en comparación con aquellos que tenían hipoalbuminemia (con un HR de 2,82, IC del 95 % de [1,54-5,19] y un valor de p de 0,001). Este mejor pronóstico de la normoalbuminuria se mantiene en el estadio pTNM II: (HR = 3,76; IC 95% = [1,40-10,08]; p = 0,009) (14).

Sasaki et al., en el 2015 elaboró un estudio a 129 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, llamado los factores que predicen las infecciones graves durante la quimioterapia que llevaban estos pacientes, 24 de ellos presentaron infecciones graves y sobresalen como factor pronóstico, la albúmina baja y la utilización de sonda de alimentación (15).

Yuriko Kameo S et al., en el 2021, publicó en su artículo original sobre niveles bajos de albúmina sérica y su relación como factor pronóstico de resultados a largo plazo tuvieron como objetivo identificar las toxicidades gastrointestinales de las mujeres con cáncer de mama que están en quimioterapia, fueron incluidas 194 pacientes en las cuales encontraron 457 manifestaciones clínicas, el 50.5% de las pacientes presentaron 2 manifestaciones, y el 49.5% presentaron entre 3 a 5 manifestaciones. El 74.2% tuvieron náuseas, el 43.3% dolor abdominal, el 40.7% diarrea, 39.2% vómitos y el 37.6% constipación. Se observó que la malnutrición se asocia con el pobre pronóstico en las pacientes oncológicas; este estudio es el primer estudio con amplio seguimiento que describe la relación entre los niveles de albúmina y su relación con mejor pronóstico en cáncer de mama (16).

Tecza K et al., en el 2018, en su artículo de revisión sobre farmacogenética de la toxicidad de la quimioterapia con 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama, identificaron en 324 pacientes encontraron genes y sus polimorfismos involucrados en mecanismos de transporte farmacológico como ABCB1, ABCC2, ABCG2, SLC22A16 y con el reconocimiento del daño del ADN y reparación en el ciclo celular como ATM, ERCC1, ERCC2, TP53, XRCC1; el conjunto de estos genes y sus variantes fueron elegidos para seguir la ruta de la doxorubicina, ciclofosfamida y 5-fluorouracilo en las células, así como la actividad de los sistemas de reparación celular. Estos factores estuvieron altamente relacionados con mayor anemia, nefrotoxicidad y la inducción de náuseas tempranas. También manifiestan que la toxicidad hematológica y gastrointestinal es común en las pacientes tratadas con ciclofosfamida y doxorubicina. La fisiopatología completa de las náuseas y vómitos aun es desconocida pero los efectos adversos gastrointestinales de la quimioterapia se atribuye al daño de la mucosa, esto puede llevar a la anorexia, disminución del estatus performance, desbalance metabólico, desgarros esofágicos y deficiencia nutricional (17).

Fujii T et al., en el 2020, publicó un artículo sobre las implicaciones de los niveles bajos de albúmina como factor pronóstico a largo plazo estudiaron a 157 pacientes tratadas por cáncer de mama de la universidad de Gunma durante el año marzo 2007 a diciembre del 2013, todas fueron sometidas a cirugía radical; de las 157 pacientes, 19 presentaron disminución de la albúmina sérica, consideraron hipoalbuminemia de < 3.5 g/dl. La albúmina sérica es indispensable para actividades fisiológicas del cuerpo humano y es conocido como un indicador nutricional, los niveles bajos de albúmina refleja estado de malnutrición y esto se asocia con pobre pronóstico en pacientes con múltiples tipo de cáncer, la malnutrición en pacientes con cáncer es un problema significativo que involucra el comportamiento tumoral y la pobre respuesta al tratamiento, en este estudio identificaron que los niveles bajos de albúmina preoperatoria en pacientes con cáncer de mama temprano estuvo asociado con pobre intervalo libre de enfermedad y sobrevida global e incluso observaron que la hipoalbuminemia fue un indicador sensible del riesgo de recurrencia en cáncer colorrectal, estos

hallazgos muestran evidencia que los niveles bajos de albúmina sérica es probable que sea un predictor pronóstico en cáncer de mama (18).

Hemelrijck et al., en el 2012, en Estados Unidos se publicó un estudio que indica que la albúmina es un factor pronóstico de mortalidad en personas con cáncer.. Por tanto, puede la albúmina ser utilizada como un índice pronóstico de supervivencia global en el paciente oncológico (19).

He Seo et al., en el 2016, publicó un estudio donde evaluaban el bienestar dietético de personas que padecen cáncer gástrico, esta investigación se centra en explorar cómo el estado nutricional de una persona puede interactuar con la aparición de incidentes desfavorables después de someterse a quimioterapia. El examen de los índices relacionados con la salud nutricional preoperatoria se ha realizado para determinar su correlación con cualquier acontecimiento desfavorable en pacientes con cáncer gástrico que se han sometido a cirugía y actualmente están recibiendo quimioterapia. El objetivo de esta investigación es determinar si existe alguna correlación entre los índices de salud nutricional evaluados antes de la cirugía y la incidencia de resultados adversos en pacientes que se han sometido a una cirugía de cáncer gástrico y actualmente reciben quimioterapia. Con base en evaluaciones subjetivas se encontró que el 59% de los pacientes no recibían una nutrición adecuada y el 27,8% de ellos presentaban desnutrición severa con un puntaje PG-SGA ≥ 9 . Del número total de pacientes, el 15 % experimentó una pérdida ≥ 10 % de su peso corporal inicial, el 14,5 % tenía niveles bajos de albúmina ($< 3,5$ g/dL). Se observaron reacciones adversas hematológicas en el 94% de los pacientes con un grado ≥ 1 , mientras que se observaron reacciones adversas no hematológicas en el 95,7% de los pacientes con un grado ≥ 1 ; El 16,2% de los pacientes tuvo reacciones adversas hematológicas de grado ≥ 3 , mientras que el 16,7% de los pacientes tuvo reacciones adversas no hematológicas de grado ≥ 3 . Los eventos adversos inducidos por el tratamiento no se correlacionaron ni con las puntuaciones PG-SGA ni con las puntuaciones NRI. Las conclusiones fueron que los eventos adversos no hematológicos de grado 3/4 estaban influenciados predominantemente por la edad como factor de riesgo independiente. Entre

estos eventos adversos, la neutropenia fue el que ocurrió con mayor frecuencia. Los factores de riesgo asociados para la neutropenia fueron gastrectomía total, hipoalbuminemia y ser mujer (20).

Gutpa et al., en el 2010, publicó un estudio donde realizan una revisión exhaustiva y metódica utilizando la base de datos MEDLINE, abarcando el período comprendido entre enero de 1995 y junio de 2010. El propósito de esta revisión fue identificar estudios epidemiológicos que investigaron la correlación entre la supervivencia al cáncer y los niveles de albúmina sérica. Para ser incluido en esta revisión, un estudio debía cumplir varios criterios. En primer lugar, tenía que publicarse en inglés e informar sobre datos recopilados de sujetos humanos con cualquier tipo de cáncer. El estudio en cuestión debe haber proporcionado datos sobre los niveles de albúmina sérica como variable predictiva, así como sobre la supervivencia como medida de resultado. La medida de resultado debe haber sido de naturaleza primaria o secundaria. En el análisis de 29 estudios relacionados con cánceres del tracto gastrointestinal, sólo tres estudios no encontraron asociación entre niveles más altos de albúmina y mejores tasas de supervivencia en el análisis multivariado. Por lo tanto, en conclusión se sugiere que medir los niveles de albúmina sérica podría ayudar a definir el riesgo inicial para los pacientes con cáncer en ensayos clínicos (21) .

Antecedentes Nacionales

Valencia H et al., en el 2014, publicó un estudio con el objetivo principal del estudio realizado fue evaluar si la hipoalbuminemia sérica preoperatoria es un factor de pronóstico negativo que afecta las tasas de supervivencia de los pacientes con carcinoma gástrico resecable avanzado. Este estudio se realizó con la intención de determinar si los pacientes con hipoalbuminemia preoperatoria tienen una tasa de supervivencia más baja durante un período de cinco años. Los resultados de esta investigación fueron publicados en un artículo original. Durante los años 2008 al 2011, el Servicio de Cirugía Abdominal del IREN Norte atendió a un total de 39 pacientes sometidos a gastrectomías. Este estudio se realizó de forma retrospectiva, observando a los pacientes

durante un período de tiempo para evaluar cualquier efecto a largo plazo de la cirugía. Se consideró un estudio de cohorte longitudinal. Los dos grupos no mostraron variaciones notables en los rasgos clínicos, patológicos o quirúrgicos, excluyendo las discrepancias en el tamaño de los tumores. Los pacientes que presentaban normoalbuminemia tuvieron una tasa de supervivencia a 5 años del 64,9%, mientras que aquellos que experimentaron hipoalbuminemia no sobrevivieron durante cinco años ($p = 0,05$). Las conclusiones fueron que en pacientes con carcinoma gástrico resecable, la hipoalbuminemia se ha identificado como un factor pronóstico desventajoso para las tasas de supervivencia a 5 años. No obstante, se requieren más investigaciones con un mayor tamaño de muestra para calibrar adecuadamente el verdadero efecto de esta variable, a través de un análisis multivariado (22).

Patilla Garcia R, en el 2020, publicó un estudio de investigación que el objetivo fue investigar el vínculo potencial entre los niveles de albúmina previos al tratamiento y la respuesta a la quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico avanzado. Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, de casos y controles, en 35 pacientes, 24 de los cuales eran casos y 11 controles. Se revisaron las historias clínicas del servicio de oncología de los años 2016-2019. Los datos mostraron que la distribución de las variables sexo ($p=0,328$) y edad ($p=0,615$) fueron comparables entre ambos casos y controles. Los controles tuvieron un valor de albuminemia mayor a 35 g/l (63,6%), mientras que los casos tuvieron un valor menor a 25 g/l (54,2%). La prueba de Chi cuadrado indicó correlación significativa entre el valor de albúmina y la respuesta a la quimioterapia ($p=0,000$). Además, el estudio encontró que la respuesta a la quimioterapia tuvo una correlación significativa con el NRI ($p=0,000$). Sin embargo, otros factores como la localización del tumor, el tipo de quimioterapia administrada y las comorbilidades no se asociaron estadísticamente de manera significativa ($p=0,409$, $p=0,156$, $p=0,322$, respectivamente). Tras el análisis se determinó que la presencia de niveles bajos de albúmina antes del inicio del tratamiento se asoció significativamente con su eficacia ($p=0,000$). Asimismo, se encontró una correlación sustancial entre el índice de riesgo nutricional (IRN) y la respuesta al tratamiento ($p=0,000$) (23).

2.2 Bases teóricas

Albumina sérica:

La albúmina es un polipéptido de 585 aminoácidos, estable, altamente soluble, y molécula cargada negativamente con un peso molecular relativamente pequeño (alrededor de 66 Da). La proteína contiene tres dominios homólogos, cada uno formado por dos subdominios A y B, compuestos por 4 y 6 α -hélices respectivamente. La mayoría de sus 35 residuos de cisteína forman puentes disulfuro que contribuyen a su estructura terciaria. Un solo residuo de cisteína libre proporciona un grupo tiol reactivo, que participa en reacciones que son esenciales para la función in vivo de la proteína. (4). La albúmina sérica es una proteína opulenta, no glicosilada y la proteína transportadora más versátil en plasma que posee múltiples funciones. La síntesis ocurre en el hígado a partir de una proteína precursora llamada proalbúmina que se forma en el lumen del retículo endoplásmico de los hepatocitos en forma de preproalbúmina.

Función biológica:

La albúmina sérica proporciona un método sencillo de estimar la función de la proteína visceral, desnutrición e inflamación. En un adulto el rango normal de albúmina sérica se define como 3,5-5,0 g/dL y niveles <3,5 g/dL se denomina hipoalbuminemia (5,6). La menor concentración de albúmina sérica puede deberse a la producción de citoquinas como IL-6, que modulan la producción de albúmina por los hepatocitos (7).

Hay hipoalbuminemia leve o nula en las primeras etapas del cáncer, pero a medida que avanza la enfermedad, los niveles de albúmina disminuyen significativamente y sirven como buenos indicadores del pronóstico del cáncer (8). En la práctica clínica, la albúmina se encuentra entre las medidas de laboratorio más utilizadas. La hipoalbuminemia se reconoce cuando los niveles caen por debajo de 3,5 mg/dl, con una vida media de aproximadamente 21 días (9).

En pacientes oncológicos que están en un estado de inflamación sistémica los niveles plasmáticos de albúmina serán más bajos, a diferencia de los que no

están en estados inflamatorios, por lo que se estima que esta proteína sería más un biomarcador de inflamación que de desnutrición (10).

La albúmina sérica posee una extraordinaria capacidad de unión a varias moléculas pequeñas, funciona como una esponja química y media la protección de los radicales libres y otros agentes químicos nocivos. La albúmina es responsable del 75% de la presión oncótica normal. Las propiedades coloidales de la albúmina requieren que esté en forma libre. Por ejemplo, aunque la piel contiene mucha albúmina, ya que está en gran parte unida a los tejidos, es ineficaz con respecto a la presión oncótica. La albúmina es responsable de aproximadamente la mitad de los iones normales, la brecha y la reducción de la concentración de proteínas plasmáticas provoca alcalosis metabólica. La presencia de muchos residuos de aminoácidos cargados en la molécula de albúmina puede actuar como plasma efectivo buffer. Además de la su solubilidad, la unión a la albúmina disminuye la toxicidad y aumenta la vida media del fármaco, mejora la solubilidad de fármacos hidrofóbicos en el plasma para así transportarlos a tejidos específicos y órganos, o para deshacerse de ellos cuando son tóxicos. La unión a proteínas de fármacos puede ser útil con fines terapéuticos porque la alteración de la unión de proteínas puede cambiar el volumen de distribución, aclaramiento y eliminación de un fármaco y puede así modular su efecto terapéutico (11,12).

Una característica importante es una actividad similar a la esterasa que posee la albúmina sérica, que también es crucial en convertir los profármacos en terapias activas. Por lo tanto, es una de las moléculas más adecuadas para la investigación futura en el descubrimiento de fármacos en la industria farmacéutica debido a sus numerosas características y patrón de unión que también gobierna el metabolismo y la dosis del fármaco. Un ejemplo de ello a nivel de las terapias oncológicas tenemos al antineoplásico nab-paclitaxel que es una variante del paclitaxel en la cual el taxano está unido a albúmina formando nanopartículas de un tamaño aproximado de 130 nanómetros (13). La albúmina tiene propiedades únicas que la convierten en un portador ideal para la administración de fármacos hidrofóbicos a los tumores (14). Derivado de la corteza del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*, el paclitaxel es un potente inhibidor

mitótico. El paclitaxel ejerce sus efectos terapéuticos como agente anti-microtúbulos estabilizando los microtúbulos intracelulares, bloqueando así la despolimerización de los microtúbulos (15). El paclitaxel unido a albúmina está indicado para el tratamiento de cáncer de mama después del fracaso de la quimioterapia combinada para la enfermedad metastásica y fue aprobado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico (16,17). Sin embargo, la albúmina ligada a paclitaxel representa una alternativa interesante al tratamiento convencional en otros cánceres. Estos efectos se lograron sin una mayor toxicidad para tejidos normales (la dosis del fármaco fue 1,5 veces mayor que la dosis máxima tolerada de paclitaxel tradicional). La nueva formulación permite la administración de paclitaxel a tumores con aumento de 4,5 veces en su transporte, junto con los receptores de albúmina, a través de las células endoteliales con una administración y actividad mejoradas de paclitaxel antitumoral intracelular (18,19).

Cuando se administra el fármaco como el paclitaxel unido a albúmina, hay un receptor de albúmina (gp60) en las células endoteliales parece estar involucrado, lo que transporta paclitaxel al espacio extravascular con invaginación posterior de la membrana celular para formar vesículas transcitóticas, y también acumulación tumoral de nanopartículas unidas a SPARC (proteínas secretadas, ácidas y ricas en cisteína), que se sobreexpresa en muchos tumores sólidos, incluyendo cánceres de vejiga, próstata y páncreas (20,21).

La albúmina es considerada un reactante de fase aguda negativo, su concentración plasmática desciende en los procesos inflamatorios. Sin embargo, el mecanismo patogénico no es una inhibición de su síntesis ni la proteólisis, sino un secuestro periférico a dos niveles: hiperconsumo por parte de las células tumorales y extravasación al espacio intersticial como consecuencia de una permeabilidad vascular incrementada, que es secundaria a la acción del TNF α (22,23,24). Al examinar un análisis de sangre básico, se puede observar el impacto de los diversos efectos mencionados en la salud de un paciente con cáncer. Dependiendo del nivel de inflamación sistémica resultante del tumor, el paciente puede presentar una inclinación variable hacia la neutrofilia, linfopenia, trombocitosis, hipoalbuminemia, hipoproteinemia y PCR elevada.

Las curvas de supervivencia demuestran que los mejores resultados corresponden a pacientes con estado inflamatorio no elevado que recibieron quimioterapia doble (gemcitabina y paclitaxel), frente a los individuos de este estudio (con uno o ambos fármacos), quienes fallecían antes como consecuencia del tumor (25).

Existen varios métodos para evaluar el estado nutricional en el cáncer, cada uno con sus propias ventajas y desventajas. Entre las herramientas más utilizadas para medir el estado nutricional están una evaluación global subjetiva (SGA), análisis de impedancia bioeléctrica (BIA), y mediciones de laboratorio de albúmina sérica, prealbúmina, y transferrina. (26,27).

La presencia de micrometástasis en el hígado puede inducir a las células de kupffer a producir una variedad de citocinas (IL-1b, IL-6 ve TNF), que puede modular la síntesis de albúmina por los hepatocitos. Por lo tanto, hay hipoalbuminemia leve o nula en las etapas iniciales del cáncer, pero a medida que la enfermedad avanza, los niveles de albúmina disminuyen significativamente y sirven como buenos indicadores del pronóstico del cáncer (28). La albúmina sérica se utiliza generalmente para evaluar el estado, gravedad, progresión y pronóstico de la enfermedad.

La presencia de inflamación a menudo conduce a desnutrición relacionada con enfermedades (EDR), que frecuentemente es causada por cáncer. Según un consenso reciente publicado bajo el ámbito de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), esta entidad se define como un estado que resulta de una baja ingesta o de malabsorción de nutrientes y que conduce a una composición corporal alterada (disminución de la masa magra), con pérdida de masa celular, reducción de la función física y mental y un peor pronóstico clínico como consecuencia de la enfermedad. (29)

Hipoalbuminemia y envejecimiento

Entre las personas mayores, el cáncer tiene un impacto en la concentración de albúmina debido a sus efectos metabólicos y vasculares. Esto tiene un impacto

directo en la trayectoria, pronóstico y funcionalidad de la población oncogeriátrica. La albúmina es un marcador debido a su utilidad no solo en la evaluación del estado nutricional, sino también como predictor pronóstico en la severidad, progresión de enfermedad, y como predictor de supervivencia en cánceres como el melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer colorectal, cáncer gástrico y cáncer de pulmón (30). La vulnerabilidad ocasionada por la fragilidad y el cáncer magnifica la existencia de hipoalbuminemia, sobre todo en los pacientes más añosos y con estadios avanzados (31). La tasa de mortalidad de los adultos mayores con cáncer que son dados de alta con hipoalbuminemia de moderada a grave es excepcionalmente alta. Esta cifra aumenta en proporción a la edad, independientemente de la causa de muerte o de la funcionalidad, y se duplica para las personas mayores de 85 años (32).

Hipoalbuminemia y pronóstico en cáncer de mama

La albúmina sérica es indispensable para las funciones fisiopatológicas del cuerpo humano y es considerado como indicador nutricional. La hipoalbuminemia refleja el estado de malnutrición y está relacionada con el peor pronóstico en pacientes oncológicos. La hipoalbuminemia disminuye la inmunidad celular y humoral, las funciones fagocíticas y los mecanismos de defensa de los pacientes oncológicos. La hipoalbuminemia se relaciona y cómo esta se relaciona con el microambiente tumoral en las pacientes con cáncer de mama y su pronóstico a larga data (41).

Toxicidad a quimioterapia

El principal problema a largo plazo de la quimioterapia incluye toxicidad renal, vascular, cardíaca, neurológica y reproductiva, incluso el riesgo de neoplasias secundarias (33). La población más afectada por la toxicidad son los ancianos, que reciben quimioterapia citotóxica (34). La Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH, escala de evaluación de riesgo de la quimioterapia en pacientes ancianos), está validado en ancianos con neoplasias malignas hematológicas y sólidas, y puede predecir toxicidades hematológicas y no hematológicas graves. La acción de los antineoplásicos se ejecuta dirigiéndose a las células cancerosas, que se derivan de células sanas y

participan en procesos metabólicos y funcionales similares a ellas. En consecuencia, cualquier medicamento que afecte a las células cancerosas también afectará a otras células del cuerpo en diversos grados. Las repercusiones de los tratamientos de quimioterapia, conocidas como efectos tóxicos o secundarios, son provocadas por este fenómeno. Las células con características comparables a las células tumorales, particularmente aquellas que se multiplican a un ritmo rápido, como los folículos pilosos, el tracto digestivo, la médula ósea y el sistema reproductivo, son las más afectadas por los efectos citotóxicos de la quimioterapia (35).

Cuando se trata de fármacos antineoplásicos, es posible anticipar el nivel de toxicidad en función de diversos factores. Estos factores se pueden separar en dos categorías: los que se relacionan con el fármaco específico y los que se relacionan con el paciente. Entre los factores dependientes del paciente, los más importantes a considerar son: el estado funcional (PS), la edad (estudios demuestran que la quimioterapia es similar en pacientes jóvenes y en pacientes ancianos, a excepción de la toxicidad hematológica, que tiene mayor gravedad en mayores de 65 años, y la cardiotoxicidad, que es más frecuente en este grupo (36).

Actualmente hay terapias dirigidas, que son más específicas a nivel del metabolismo celular tumoral y actúan hacia un gen específico de membrana o a nivel de vías de señalización celular en el citoplasma como por ejemplo el, trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, rituximab, sorafenib, erlotinib, afatinib, gefitinib. El objetivo de determinados fármacos es inhibir determinadas moléculas de las células cancerosas, desacelerando o deteniendo así su proliferación. Estos fármacos poseen un mayor grado de especificidad y generan menos efectos negativos en comparación con la quimioterapia. Sin embargo, aún se está investigando su uso a largo plazo. Hay variaciones genéticas que se relacionan con el metabolismo de los medicamentos antineoplásicos e influyen en su toxicidad y respuesta a la quimioterapia en pacientes con cáncer (37).

La respuesta a los agentes de quimioterapia se determina por el genoma del tumor, pero los efectos tóxicos dependen en gran parte del genoma en los tejidos sanos. Es necesaria más investigación para descubrir variaciones genéticas

singulares que podrían ayudarnos a comprender las diferencias en las vías farmacológicas, a fin de lograr menores riesgos de toxicidad y mayores tasas de respuesta. Esto se debe a que los fármacos con un índice terapéutico limitado aún requieren más estudios. No todos los tumores son iguales y por lo tanto no todos tendrán la misma respuesta al tratamiento. Esto significa que los tumores muy quimiosensibles pueden curarse, aunque se presenten en un estadio IV, y, por tanto, tener una mayor supervivencia a los 5 años que otros tumores quimioresistentes que se diagnostiquen en estadios localmente avanzados. Los tumores quimiosensibles requieren un mayor control en administración de dosis ya que por la búsqueda de la respuesta y la intención curativa, suelen causar diversos efectos tóxicos en los pacientes (38).

Un factor crucial en el tratamiento de quimioterapia es la cuestión de la toxicidad, que puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes e incluso suponer un riesgo para su supervivencia. Minimizar los efectos tóxicos de la quimioterapia requiere una evaluación cuidadosa después de cada ciclo de tratamiento, teniendo en cuenta la gravedad, la frecuencia y la duración de cualquier efecto adverso.

Existe un sistema conocido como criterio común de toxicidad (CTC), que se organiza según el grado de gravedad y los sistemas y órganos afectados. Muchas instituciones emplean un sistema de clasificación de toxicidad, siendo los más utilizados el NCI, ECOG o la OMS. En la documentación médica se asigna un número entre 0 y 4 a un resultado desfavorable (39).

Toxicidad gastrointestinal:

Los diversos fármacos quimioterapéuticos son capaces de inducir una gran variedad de efectos tóxicos sobre el tubo digestivo, reversibles con el tiempo, pero que pueden contribuir a deteriorar el estado nutricional de los pacientes, ya a menudo comprometido por la enfermedad de base, y son una causa potencial de empeoramiento de la calidad de vida de los enfermos (39,40).

Las más frecuentes y relevantes son las siguientes:

Naúseas y vómitos:

Las náuseas y vómitos probocados por la quimioterapia ocupan el 70 a 80% en frecuencia. A menudo es anticipatorio, afecta entre el 10% y el 44% de los pacientes y disminuye significativamente la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Este fenómeno puede incluso llevar a los pacientes a plantearse modificar o rechazar el tratamiento por completo. El mecanismo que ocurre más comúnmente es la activación de la zona desencadenante del cerebro. La serotonina, un neurotransmisor, y los receptores 5-HT desempeñan un papel tanto periférico como central en este proceso(41).

Las razones detrás de los vómitos en pacientes con afecciones neoplásicas pueden estar relacionadas con una variedad de afecciones médicas coexistentes, que incluyen, entre otras, niveles elevados de calcio en el torrente sanguíneo, pérdida de líquidos, función suprarrenal insuficiente, metástasis en el sistema nervioso central, inflamación de peritoneo, metástasis en el hígado, mal funcionamiento de los riñones, obstrucciones en el tracto gastrointestinal, deficiencias en determinados nutrientes, cambios en la sensación de hambre y saciedad, modificaciones en el sentido del olfato y del gusto, y medicamentos como narcóticos. La capacidad emetógena va a depender del tipo de antineoplásico usado, también depende si es monoterapia o poliquimioterapia , según los esquemas usados. Tabla 1.

Tabla 1:

Nivel de emesis en monoquimioterapia de los citotóxicos	
1.	Fuertemente emetógenos (al 100%) Cisplatino Dacarbazina Ciclofosfamida (dosis >3g/m2)
2.	Muy emetógenos (al 70-90%) Mostaza nitrogenada Actinomicina D Estreptozina Carboplatino Irinotecan Oxaliplatino
3.	Emetógenos (al 40-70%) Ciclofosfamida Doxorrubicina Carmustina

- | |
|---|
| 4. Poco emetógenos (< 40%)
Alcaloides de la vinca
Melfalan
Bleomicina
Etopósido
Paclitaxel
Fluorouracilo
Docetaxel
Mitoxantrone
Clorambucilo |
|---|

Se ha demostrado que el control de la emesis se puede lograr mediante el uso de varios fármacos. Sin embargo, la eficacia de estos fármacos depende de su dosis adecuada, que suele ser superior a las dosis tradicionales. Actualmente, existen tres categorías principales de medicamentos antieméticos que, cuando se usan juntos, pueden producir una eficacia significativa.

- Se han logrado avances notables en el tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia mediante el uso de agentes serotoninérgicos. Ondansetrón, granisetron, tropisetron, dolasetron y azasetron han demostrado ser eficaces cuando se administran por vía oral o parenteral. Además, estos agentes poseen un perfil toxicológico excepcional.

- Los inhibidores del receptor NK-1, es una práctica común combinarlos con corticosteroides e inhibidores de la serotonina. Sin embargo, esta combinación puede tener efectos secundarios como hipo, malestar gastrointestinal y debilidad general.

- La actividad antiemética de los cannabinoides naturales o parcialmente sintetizados está fuera de toda duda. Sin embargo, su utilización es complicada debido a sus efectos, especialmente en pacientes de edad avanzada, que pueden provocar disforia.

La gravedad de las náuseas y vómitos provocados por un tratamiento médico se evalúa según los estándares establecidos por los criterios de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer, CTCAE v4.02 (41).

Trastornos del ritmo intestinal:

Diarrea y constipación:

Dependiendo del medicamento que se administre, a nivel intestinal se puede producir tanto diarrea como estreñimiento. Algunos fármacos quimioterapéuticos que pueden causar diarrea incluyen 5-fluorouracilo, que puede causar diarrea con sangre asociada con mucositis (el tratamiento con octreotida puede ser eficaz), así como cisplatino, ftorafur, UFT y CPT-11 o irinotecán, que pueden causar diarrea aguda inmediata. diarrea tras la administración (dentro de las 24 horas), con síntomas como salivación, lagrimeo, sudoración profusa y espasmos abdominales (en respuesta a la atropina). La diarrea subaguda (que ocurre 6 días después del tratamiento) es exudativa y puede tratarse con antidiarreicos narcóticos o similares, como loperamida o codeína, 2 mg/2 horas. En los casos en que se utilizan alcaloides de la vinca, puede producirse estreñimiento persistente por neuropatía autonómica y la administración profiláctica de laxantes es crucial. Aunque es raro, puede aparecer íleo paralítico y puede ser necesario un tratamiento conservador (como primperan) y suspender el medicamento.

Se sabe que los agentes antidiaria, particularmente los inhibidores de la tirosina quinasa, causan diarrea como resultado del daño infligido al revestimiento mucoso tanto del intestino delgado como del colon. Este daño conduce a una secreción excesiva de líquidos hacia la luz intestinal, que culmina en diarrea. La toxicidad de este efecto secundario está limitada por la dosis del medicamento y se amplifica cuando se combinan con él otros fármacos quimioterapéuticos. Un ejemplo de esto es la combinación de cetuximab con irinotecán para el tratamiento del cáncer colorrectal.

Mucositis:

Los pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia frecuentemente encuentran mucositis oral. Las estimaciones de incidencia para pacientes que reciben quimioterapia oscilan entre el 40% y pueden aumentar hasta el 75% para aquellos que reciben trasplantes de médula ósea. Esta condición no sólo causa dolor sino que también impide la adecuada ingesta nutricional y la continuidad del tratamiento. Después de un período de latencia de 5 a 7 días, la mucositis generalmente ocurre después de la quimioterapia y dura varios días antes de

que las lesiones ulcerosas de la mucosa se restablezcan por completo. Inicialmente, los pacientes experimentan una sensación de escozor, seguida de eritema causado por un aumento de la vascularización submucosa debido a la producción de IL-1. Posteriormente, el epitelio de la mucosa sufre atrofia y ulceración, lo que provoca dificultad o incluso incapacidad para tragar sólidos y, en casos graves, líquidos. El epitelio fibrinoso cubre áreas de erosión, que pueden infectarse por hongos o bacterias, y sirve como puerta de entrada a infecciones, particularmente cuando la mucositis se acompaña de neutropenia. (41).

Existen varios métodos utilizados para prevenir la mucositis, incluido el uso de clorhexidina o betadina, que se ha demostrado que disminuyen la colonización de la cavidad bucal por bacterias grampositivas y gramnegativas, así como por cándida. El bicarbonato de sodio también se emplea como medida preventiva. Además, se ha demostrado que la aplicación de hielo durante la administración del tratamiento reduce la incidencia de mucositis causada por 5-FU.

Para prevenir la exacerbación de la mucositis, se recomienda evitar el consumo de alimentos muy picantes, picantes, salados o ácidos. Se pueden utilizar anestésicos tópicos como la xilocaína antes de las comidas para aliviar las molestias. En casos graves de mucositis, pueden ser necesarios narcóticos orales e incluso pueden administrarse por vía parenteral. Si la odinofagia es intensa, es aconsejable suspender la alimentación oral y en su lugar proporcionar hidratación y posiblemente nutrición parenteral hasta que las lesiones desaparezcan. El sucralfato, un fármaco utilizado para tratar las úlceras gastrointestinales, crea una barrera protectora en la mucosa gastroduodenal y los estudios han demostrado que es eficaz para reducir la toxicidad asociada con la mucositis e incluso disminuir su incidencia. También se han utilizado dosis farmacológicas de vitaminas, como la vitamina E y los b-carotenos, para tratar la mucositis con resultados positivos. Es fundamental tratar adecuadamente las sobreinfecciones causadas por hongos o bacterias para una pronta resolución de la afección (42) .

Cáncer de mama

Entre las mujeres, el cáncer de mama es la forma de cáncer que ocurre con mayor frecuencia. Se identifican como factores de riesgo la edad, los antecedentes familiares, las hormonas exógenas y endógenas, la dieta y el consumo de alcohol. Existen diversas variantes genéticas como BRCA1 y BRCA2 que son genes supresores tumorales que juega un rol crítico con la reparación de la recombinación homóloga, PTEN, TP53, STK11, ATM, CHEK2, PALB2 , entre otras que se relacionan a la génesis de esta neoplasia de carácter hereditario y esporádico; por eso es de suma importancia contar con un estudio genético acucioso. La expresión de los receptores nucleares de estrógeno y progesterona juega un rol importante en la diferenciación y crecimiento normal del tejido mamario y su respuesta a la hormonoterapia. Alrededor del 20% de los diagnósticos de cáncer de mama implican la expresión de HER2, también conocido como factor de crecimiento epidérmico 2. Esta molécula es responsable tanto del crecimiento como de la señalización y está presente en la superficie de las células mamarias. Su presencia contribuye a las desconcertantes cualidades del crecimiento autónomo y la inestabilidad genómica.

El cáncer de mama se clasifica en 4 subtipos moleculares: Tipo basal o triple negativo, el tipo hormonal como Luminal A y B y el Her2 enriquecido.

El screening se da por medio de la exploración física manual, con la mamografía a partir de los 40 años y con la ecografía mamaria y los métodos diagnósticos biopsia core con guía ecográfica o estereotáctica, citología con aguja fina y la biopsia excisional. El estadiaje es de acuerdo a la última clasificación AJCC , octava edición, publicado en el año 2017.

2.3 Definición de términos básicos

Albumina sérica:

En cuanto a las proteínas sanguíneas, la albúmina sérica representa más del cincuenta por ciento (alrededor de 600 /0 o 4,2 g/100 ml). Con un peso molecular que oscila entre 66.000 y 69.000, la albúmina humana es una proteína compacta

con una estructura relativamente simétrica. Como proteína primaria presente en el plasma, es una molécula altamente soluble y tiene la capacidad de unirse reversiblemente con cationes y aniones, a pesar de su alta carga negativa. Esta propiedad permite un ambiente plasmático óptimo que facilita el transporte y la desactivación de una variedad de sustancias, incluidos metales pesados, fármacos, colorantes, ácidos grasos, hormonas y enzimas.

Se estima que la albúmina, una proteína sintetizada por las células del hígado, tiene una concentración de 200 a 500 microgramos por gramo de tejido hepático. La síntesis de esta proteína está influenciada por una variedad de factores como la nutrición, el medio ambiente, los niveles hormonales y las enfermedades. Las hormonas que se han identificado que afectan la síntesis de albúmina incluyen la hormona tiroidea, la insulina, la hormona del crecimiento, la testosterona, la ACTH y los corticosteroides suprarrenales. La presión oncótica de los sitios de síntesis es el principal regulador de la síntesis de albúmina. Una vez sintetizada, la albúmina puede entrar en circulación por dos vías: puede pasar directamente a través de la pared celular del hígado hasta los sinusoides o indirectamente a través del espacio de Disse situado entre la célula hepática y la pared sinusoidal, antes de pasar a los linfáticos hepáticos, conducto torácico. y finalmente el compartimento intravascular (39).

Hipoalbuminemia:

Es la reducción en el nivel de albúmina sérica se indica por valores que caen por debajo de 3,5 g/dL. Responsable del 60% de la masa proteica total del plasma, la albúmina es la principal proteína que circula por todo el cuerpo (4,39).

Toxicidad a quimioterapia:

Cuando se administran medicamentos antitumorales, se dirigen a las células cancerosas. Sin embargo, estas células tienen procesos metabólicos y funcionales similares a los de las células sanas. Por tanto, cualquier fármaco que afecte a las células neoplásicas también tendrá un impacto, en diversos grados, en otras células del organismo. Como resultado, los tratamientos de quimioterapia pueden provocar una serie de efectos secundarios en el organismo, que a menudo se denominan efectos tóxicos y, en su mayoría, son de naturaleza citotóxica.

La toxicidad derivada del tratamiento de quimioterapia debe ser evaluada minuciosamente tras cada ciclo y la recogida de datos debe incluir su intensidad, frecuencia y duración, considerando tanto los síntomas que no se relacionan con signos físicos evaluables ni alteraciones analíticas (toxicidad subjetiva) como los que aparecen en el examen físico y/o los análisis de laboratorio (toxicidad objetiva).

Los criterios comunes de toxicidad (CTC) son un sistema ordenado según la intensidad de la misma y los diferentes órganos o sistemas afectados; los más empleados son: los del NCI, del ECOG y de la OMS (40).

Cáncer de mama:

El cáncer de mama consiste de un tumor maligno en las glándulas mamarias.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

Hipótesis general:

Hipótesis alterna: La hipoalbuminemia es un factor predictor de mayor toxicidad gastrointestinal durante quimioterapia en pacientes con cáncer de mama atendidas del servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo del 2020 a 2022.

Hipótesis nula : La hipoalbuminemia no es un factor predictor de mayor toxicidad gastrointestinal durante quimioterapia en pacientes con cáncer de mama atendidas del servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo del 2020 a 2022.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Hipoalbuminemia (independiente)	Reducción en el nivel de albúmina sérica se indica por valores que caen por debajo de 3,5 g/dL.	Cuantitativa	Valores en sangre	Intervalo	Normoalbuminemia: 3.5 a 5.5g/dL Hipoalbuminemia: <3.5g/dL	Examen de laboratorio en la Historia clínica
Toxicidad gastrointestinal quimioterapia (dependiente)	Complicación más frecuente producida por quimioterapia como Náuseas, vómitos, diarrea, constipación y mucositis	Cualitativa	Grados de toxicidad	Ordinal	GRADO 1:Leve (0-10 pts) GRADO 2:Leve moderada (11-20 pts) GRADO 3: Moderada(21-30 pts) GRADO 4: Severo (31-40 pts)	Escala de síntomas de toxicidad gastrointestinal, Merchán Chaverra et al., 2020 adaptado de la escala CTCAE v 4.02
VARIABLES INTERVINIENTES						

Edad	Cantidad de años cumplidos	Cuantitativa	Años	Intervalo	>18 a 40 años > 40-65 años > 65 años	Registro en la historia clínica
Perfil de Inmunohistoquímica	Método único de utilización de tinta para colorear el tejido mamario, conocido como tinción.	Cualitativa	Agresividad	Nominal	-Luminal A -Luminal B -HER 2 -Triple negativo	Registro en la historia clínica del resultado de patología
Estadaje clínico	Es la etapa en que se encuentra el cáncer. Según la última clasificación TNM 8va edición 2017	Cualitativa	Pronóstico	Nominal	I II III IV	Registro en la historia clínica, según clasificación de AJCC TNM 8va edición 2017

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Según enfoque metodológico será cuantitativo.

Según intervención del investigador será observacional o no experimental.

Según el número de mediciones o de las variables de estudio es transversal.

Según el momento de la recolección de datos es retrospectivo.

Según el alcance es descriptivo correlacional.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes mujeres con cáncer de mama atendidas en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el año 2020 a 2022.

Población de estudio

Pacientes mujeres con cáncer de mama que presentan hipoalbuminemia y toxicidad gastrointestinal a quimioterapia atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el año 2020 a 2022, serán aproximadamente 120 pacientes.

Conformación de dos grupos:

Grupo A: Pacientes mujeres con Cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia CON hipoalbuminemia a quienes se les evaluará si presentan signos de toxicidad gastrointestinal.

Grupo B: Pacientes mujeres con Cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia SIN hipoalbuminemia a quienes se les evaluará si presentan signos de toxicidad gastrointestinal.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia, esquema convencional, durante cuatro a seis meses

Mayores de 18 años.

Que cuenten con estadiaje completo.

Pacientes que tengan perfil de inmunohistoquímica

Que registre albúmina sérica al inicio de quimioterapia.

Criterios de exclusión:

Pacientes con quimioterapia prolongada o en retratamiento.

Que incluya alguna otra droga por patologías agregadas

Que presenten náuseas y vómitos antes del tratamiento

Pacientes mujeres con déficit cognitivo que limite al paciente entender las preguntas o encuesta realizadas.

Tamaño de la muestra

Tipo censal, es decir se tomará a todos los pacientes que reúnan los criterios de inclusión en el periodo de tiempo del estudio, se calcula por datos históricos que se incluirán a 120 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama que se encuentren con tratamiento de quimioterapia

Muestreo o selección de la muestra

El muestreo es no probabilístico continuo, por conveniencia

4.2 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Técnica de recolección de datos

Se realizará solicitud de permiso dirigido a la dirección y jefatura del servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Se elegirá a las pacientes en la base de datos del servicio de Oncología Médica, se tomará el número de historia clínica y se acudirá al archivo para ubicarlas.

Se coleccionará la información necesaria de las historias clínicas la cual se vaciará en la hoja de recolección de datos. Para evaluar la toxicidad intestinal se utilizará escala CTCAE versión 4.02 adaptada por Merchán-Chaverra et al.,

Instrumentos de recolección y medición de variables

La escala de medicación para la toxicidad gastrointestinal se utiliza principalmente en quimioterapia y se basará en la escala de síntomas de toxicidad gastrointestinal adaptada por Merchán-Chaverra et al., 2020. Bogotá, Colombia, el mismo que conserva los criterios comunes ampliamente utilizados en la escala CTCAE versión 4.02. Se categorizarán con los valores siguientes: Grado 1:Leve (0-10 pts), Grado 2:Leve moderada (11-20 pts), Grado 3: Moderada(21-30 pts), Grado 4: Severo (31-40 pts). La adaptación de este instrumento fue sometida a juicios de expertos quienes validaron sus contenidos y constructos mediante acuerdo de jueces, usando el índice de concordancia binomial con un nivel de significancia de $p < 0.05$, del mismo modo se conservaron las propiedades psicométricas y clinimétricas del componente de síntomas gastrointestinales de la escala CTCAE versión 4.02 que garantizan la confiabilidad del instrumento (42). Los detalles de esta escala se desarrollarán más a fondo en función de los objetivos de la investigación y la operacionalización de las variables de interés.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se utilizará el programa estadístico SPSS V.25 y una Macbook Air 2020 con Windows 11.

El análisis estadístico de los datos se realizará de la siguiente manera:

Análisis descriptivo

Las características clínicas y demográficas de las pacientes en estudio se realizará un análisis descriptivo. Las variables cualitativas se representarán por frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Las variables cuantitativas se analizarán por medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (desviación estándar).

Análisis bivariado

Para analizar la relación entre la hipoalbuminemia y el aumento de la toxicidad gastrointestinal durante quimioterapia en las pacientes con cáncer de mama, se utilizará la prueba Chi cuadrado. Además, se calculará el Odds Ratio (OR) para medir la predicción de mayor toxicidad gastrointestinal en las pacientes con cáncer de mama que tengan hipoalbuminemia. Se determinaran los índices diagnósticos: S,E,VPP,VPN para toxicidad gastrointestinal, que estarán

expresadas mediante la elaboración de una tabla 2x2 , en la cual de encontrarse valores mayores a 0.70 serán definidos como altos.

Cálculo de Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo positivo y Valor predictivo Negativo.

		HIPOALBUMINEMIA	
		Presente	Ausente
TOXICIDAD GASTRO INTESTINAL	Ausente y baja (Grado 1)	a	b
	Alta (Grado 2,3,4)	c	d
Total		a+c	b+d

Donde:

Sensibilidad: $a / (a+c)$

Especificidad: $d / (b+d)$

Valor predictivo postivo: $a / (a+b)$

Valor predictivo negativo: $d / (c+d)$

En el análisis multivariado, se realizará un análisis de regresión logística. Además, se evaluará la interacción y confusión de las variables. Las variables que en el análisis bivariado serán estadísticamente significativas pasarán por la prueba de regresión logística múltiple, se tomarán en cuenta un valor de $p < 0.05$, como significativo.

4.5 Aspectos éticos

Al examinar esta investigación en particular, queda claro que las consideraciones éticas y morales desempeñan un papel importante en la dinámica de las relaciones humanas, la protección de los bienes públicos y privados, así como la seguridad y el bienestar generales de los individuos y la comunidad en general. En el ámbito de la salud y el estado de bienestar nutricional del paciente oncológico, en el cual se incluyen los resultados de exámenes de laboratorio, el reporte de la reacción adversa relacionada a toxicidad que se revisará en resultados de bioquímicas sanguíneas, en reporte de las consultas externas donde refieren los pacientes sus efectos post quimioterapia.

Principio de Confidencialidad: La información recolectada por medio de historias clínicas, de resultados de laboratorio y presencia de toxicidad por quimioterapia. Se mantendrán codificadas y estructuradas de tal manera que la identidad de los pacientes participantes en el estudio sea confidencial

Principio de autonomía: Al ser un estudio retrospectivo, se solicitará los permisos al HNAL que autorice la recolección de información por parte del archivo de historias clínicas.

CRONOGRAMA

MESES	2023					
	JULIO	AGOSTO	SETIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
FASES						
Redacción final del proyecto de investigación	X	X				
Aprobación del proyecto de investigación			X			
Recolección de datos			X	X		
Procesamiento y análisis de datos					X	
Elaboración del informe						X
Correcciones del trabajo de investigación						X
Aprobación del trabajo de investigación						X
Publicación del artículo científico						X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	S/20.00
Soporte especializado	S/ 100.00
Impresiones	S/20.00
Logística	S/50.00
Traslado y refrigerio	S/ 30.00
TOTAL	S/ 210.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Cáncer de mama: si se detecta a tiempo tiene un 90 % de probabilidades de curación [Internet]. Gob.pe. [citado 1 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/662077-cancer-de-mama-si-se-detecta-a-tiempo-tiene-un-90-de-probabilidades-de-curacion/>
2. EsSalud detectó más de 10 mil nuevos casos de cáncer de mamá, cuello uterino, próstata, estómago, pulmón y piel durante el 2022 [Internet]. Essalud. 2023 [citado 1 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://noticias.essalud.gob.pe/?inno-noticia=essalud-detecto-mas-de-10-mil-nuevos-casos-de-cancer-de-mama-cuello-uterino-prostata-estomago-pulmon-y-piel-durante-el-2022>
3. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet].Iarc.fr. [citado 2 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
4. Higginson IJ, Costantini M: Dying with cancer, living well with advanced cancer. Eur J Cancer 2008, 44:1414-1424.
5. Di Fiore F, Leclaire S, Pop D, Rigal O, Hamidou H, Paillot B, Ducrotte P, Lerebours E, Michel P: Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patients treated by definitive chemoradiotherapy for a locally advanced esophageal cancer. Am J Gastroenterol 2007, 102:2557-2563.
6. Barber MD, Ross JA, Fearon KC: Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. Nutr Cancer 1999, 35:106-110.
7. McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS: Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. Nutr Cancer 2001, 39:210-213.
8. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. J Am Diet Assoc 2004; 104 (8): 1258-64.

9. Ellegård LH, Bosaeus IG. Biochemical indices to evaluate nutritional support for malignant disease. *Clinica Chimica Acta* 2008; 390: 23-27.
10. Taverna M, Marie AL, Mira JP, Guidet B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care* 2013;3:4.
11. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *British Journal of Anaesthesia* 2000;85:599-610.
12. Ghuman J, Zunszain PA, Petitpas I, Bhattacharya AA, Otagiri M, Curry S. Structural Basis of the Drug-binding Specificity of Human Serum Albumin. *Journal of Molecular Biology* 2005;353:38-52.
13. Zhang Y, Sun T, Jiang C. Biomacromolecules as carriers in drug delivery and tissue engineering. *Acta Pharm Sin B* 2018;8:34-50.
14. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* 1979;277:665-667.
15. Lluch A, Alvarez I, Munoz M, Segui MA, Tusquets I, Garcia-Estevez L. Treatment innovations for metastatic breast cancer: nanoparticle albumin-bound (NAB) technology targeted to tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89:62-72.
16. Wiedenmann N, Valdecanas D, Hunter N, Hyde S, Buchholz TA, Milas L, Mason KA. 130-nm albumin-bound paclitaxel enhances tumor radiocurability and therapeutic gain. *Clin Cancer Res* 2007;13:1868-1874.
17. Authier N, Gillet JP, Fialip J, Eschalier A, Coudore F. Description of a short-term Taxol-induced nociceptive neuropathy in rats. *Brain Res* 2000;887:239-249.
18. Ibrahim NK, Desai N, Legha S, Soon-Shiong P, Theriault RL, Rivera E, Esmali B, Ring SE, Bedikian A, Hortobagyi GN, Ellerhorst JA. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2002;8:1038-1044.
19. Stocks T, Van Hemelrijck M, Manier J, et al . Blood Pressure and Risk of Cancer Incidence and Mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Hypertension* 2012;59(4):802-810.
20. Seung Hee Seo, Sung-Eun Kim¹, Yoon-Koo Kang², Baek-Yeol Ryoo, Min-Hee Ryu, Jae Ho Jeong, Shin Sook Kang, Mihi Yang, Jung Eun Lee¹ and Mi-Kyung Sung. Association of nutritional status-related indices and

- chemotherapy-induced adverse events in gastric cancer patients. Seo et al. *BMC Cancer* (2016) 16:900.
21. Gupta and Lis. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature *Nutrition Journal* 2010, 9:69.
 22. Valencia H, Yan E, Hipoalbuminemia sérica preoperatoria como factor pronóstico de sobrevida en carcinoma gástrico avanzado resecable. *Rev. cuerpo méd HNAAA*. 2014; 3:1-5.
 23. Patilla García R. Albúmina sérica pretratamiento y respuesta a la quimioterapia de primera línea en cáncer gástrico avanzado. Universidad Peruana Los Andes; 2020.
 24. Surapaneni MS, Das SK, Das NG. Designing Paclitaxel drug delivery systems aimed at improved patient outcomes: current status and challenges. *ISRN Pharmacol* 2012;2012:623139.
 25. Desai N, Trieu V, Damascelli B, Soon-Shiong P. SPARC expression correlates with tumor response to albumin-bound paclitaxel in head and neck cancer patients. *Transl Oncol* 2009;2:59-64.
 26. Roxburgh CS, McMillan DC. Cancer and systemic inflammation: treat the tumour and treat the host. *Br J Cancer*. 2014; 110(6): 1409-1412.
 27. Fearon KC, Barber MD, Falconer JS, et al. Pancreatic cancer as a model: inflammatory mediators, acute-phase response, and cancer cachexia. *World J Surg*. 1999;23(6): 584-588.
 28. Tan CR, Yaffee PM, Jamil LH, et al. Pancreatic cancer cachexia: a review of mechanisms and therapeutics. *Front Physiol*. 2014; 5: 88.
 29. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. Nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(2). pii: dju413.
 30. Delmore G: Assessment of nutritional status in cancer patients: widely neglected? *Support Care Cancer* 1997, 5:376-380.
 31. Boles JM, Garre MA, Youinou PY: Simple assessment of the nutritional status in the critically ill patient. *Resuscitation* 1984, 11:233-241.
 32. McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS: Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and

- the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2001, 39:210-213.
33. Merriel SW, Carroll R, Hamilton F. Association between unexplained hypoalbuminemia and new cancer diagnoses in UK primary care patients. *Fam Pract*, 2016, 449-52.
 34. Nasha B, Moussaly E, Zaarour M. Hypoalbuminemia in colorectal cancer prognosis: Nutricional marker or inflammatory surrogate. *Worlds J Gastrointest Surg.*2015; 7(12)370-7.
 35. Carriere I, Dupuy AM, Lacroux A, Cristol JP. Biomarkers of inflammation and malnutrition associated with early death in healthy elderly people. *J Am Geriatr Soc.*2008,56.840-6.
 36. Morales A, Rosas G, Yarce E, Paredes Y, Rosero M. Condiciones médicas prevalentes en adultos mayores de 60 años.2016;42(1).
 37. Sprauten M, Darrah TH, Peterson DR, et al. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro-and ototoxicity in cisplatin-treated survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:300-307.
 38. Barcenas CH, Niu J, Zhang N, et al. Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:2010-2017.
 39. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer.* 2012;118:3377-3386.
 40. Kimmick GG, Fleming R, Muss HB, Balducci L. Cancer chemotherapy in older adults. A tolerability perspective. *Drugs and Aging.* Vol 10 (1);1997; 34-49.
 41. Fujii T, Tokuda S, Nakazawa Y, Kurozumi S, Obayashi S, Yajima R, et al. Implications of low serum albumin as a prognostic factor of long-term outcomes in patients with breast cancer. 2020;34(4):2033–6.
 42. Merchán-Chaverra RA, Castro-Muñoz MC, Gamba-Rincón MR, Rojas-Hurtado MP, Almenares-Campo C, Sánchez Pedraza R. Adaptación transcultural del componente de síntomas gastrointestinales de la escala CTCAE versión 4.02. *Rev Colomb Cancerol [Internet].* 2020;24(3):108-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35509/01239015.51>.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivo	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Hipoalbuminemia como factor predictor de mayor toxicidad gastrointestinal por quimioterapia en cáncer de mama, hospital nacional arzobispo loayza 2020-2022</p>	<p>¿Cómo se relaciona la hipoalbuminemia como factor predictor de mayor toxicidad gastrointestinal durante la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama atendidas en el servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo del 2020 a 2022?</p>	<p>-Determinar si la hipoalbuminemia es predictor de mayor toxicidad gastrointestinal a quimioterapia en las pacientes con cáncer de mama atendidas en el servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo del 2020 a 2022.</p> <p>-Identificar la sensibilidad de la hipoalbuminemia para predecir mayor toxicidad gastrointestinal. Establecer la especificidad de la hipoalbuminemia para predecir mayor toxicidad gastrointestinal.</p> <p>-Determinar el valor predictivo positivo de la hipoalbuminemia para predecir mayor toxicidad gastrointestinal.</p> <p>-Establecer el valor predictivo negativo de la hipoalbuminemia para predecir mayor toxicidad gastrointestinal.</p> <p>-Describir las variables clínicas como perfil de inmunohistoquímica, estadiaje y edad de las pacientes con cáncer de mama.</p>	<p>Estudio cuantitativo Observacional Transversal Retrospectivo</p>	<p>Pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia que tengan hipoalbuminemia y presencia de toxicidad gastrointestinal mayor.</p>	<p>-Historias clínicas: Con los resultados de laboratorio reciente - Cuestionario de escala de síntomas gastrointestinales de Merchan - Chaverra et al.,2020 elaborado en base a la escala CTCAE versión 4.02</p>

Instrumento: Cuestionario de recolección de datos:

Escala de síntomas gastrointestinales

1. ¿ Presentó náuseas durante la semana pasada?	0. Niega 1. Si náuseas, pero no deja de comer. 2. Si náuseas, y come menos. 3. No a comida nada
2. ¿Presentó vómito durante la semana pasada?	0. Niega 1. 1 a 2 veces por día. 2. 3 a 5 veces por día 3. 6 o más veces por día
3.¿Presentó estreñimiento durante la semana pasada ?	0. Niega 1. Estreñimiento leve pero no le causa molestias 2. Por el estreñimiento cambio sus hábitos alimenticios y a necesita laxantes. 3. Estreñimiento que necesito ir a urgencias
4.¿Presentó diarrea durante la semana pasada?	0. Niega 1. 4 veces / bolsa de colostomía llena hasta 4 veces más de lo normal. 2. 5 a 6 veces / bolsa de colostomía llena hasta 5 a 6 veces más de lo normal. 3. 7 o más veces, bolsa de colostomía llena hasta 7 veces más de lo normal, síntomas de deshidratación moderada a severa que requiere urgencias
5.¿ Presentó sequedad en la boca la semana pasada?	0.Niega 1. Boca seca o saliva espesa pero no deja de comer. 2. Persiste sequedad de boca y solo tolera líquidos 3.Sequedad marcada que no puede comer
6.¿Presentó dificultad para deglutir alimentos la semana pasada?	0. Niega 1.Molestias al deglutir pero come igual. 2.Molestias al deglutir , come menos. 3.Mucha dificultad al deglutir que evita comer.
7.¿Presentó inflamación, placas y/o úlceras en la boca la semana pasada?	0.Niega 1.Dolor pero sigue comiendo igual. 2. Dolor y come menos, tolera más líquidos 3. Dolor marcado que no a podido comer
8.¿Presentó inflamación o grietas en la comisura de los labios la semana pasada?	0. Niega 1.Molestias pero come igual 2.Molestias y come menos, dieta blanda. 3.Molestias marcadas que no podido comer.

<p>9. ¿ Presentó cambios y menos sabor en la comida la semana pasada?</p>	<p>0.Niega 1.Comida percibida diferente pero sigue comiendo 2.Comida percibida diferente y a disminuido alimentos. 3. Molestias marcadas que no pudo comer.</p>
<p>10. ¿Al comer se siente lleno rápidamente durante la semana pasada?</p>	<p>0.Niega 1.Come todo pero hace pausas para tratar de digerir la comida. 2.Se llena rápido y come menos. 3.Se llena rápido y no pudo comer.</p>
<p>11. ¿Presentó el estómago inflamado o hinchado durante semana pasada?</p>	<p>0. Niega 1. Molestias pero come igual. 2. Molestias y come menos 3.Molestias marcadas que no pudo comer.</p>
<p>12 ¿Presentó gases durante la semana pasada?</p>	<p>0. Niega 1.1 vez por día. 2. 2 a 3 veces por día. 3. 4 a más veces</p>
<p>13. ¿Presentó dolor abdominal la semana pasada?</p>	<p>0.Niega 1.Dolor abdominal y molestias pero no dejo de comer. 2. Dolor abdominal y comió menos. 3. Dolor abdominal severo que requiere urgencias</p>
<p>14. ¿Presentó menos apetito durante la semana pasada?</p>	<p>0.Niega 1.Menos ganas de comer pero comió. 2.Menos ganas de comer y comió menos 3.Menos ganas de comer y no comió</p>