

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR PREDICTOR DEL GRADO
DE DIFERENCIACIÓN EN NEOPLASIA MALIGNA DE PRÓSTATA**

AUTORA: MIRANDA ALBITRES TATIANA DEL PILAR

ASESOR: MORALES RAMOS VICTOR

Trujillo – Perú

2020

MIEMBROS DEL JURADO

Dr. Castañeda Carranza Santos

PRESIDENTE

Dr. Gamboa Vicente Willy

SECRETARIO

Dr. Benites Jara Fernando

VOCAL

DEDICATORIA

Dedicado a Dios y a la Virgen de Guadalupe por darme la fortaleza, cuando más lo necesitaba y por haberme permitido llegar hasta este momento tan especial en mi vida, por brindarme la salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mis padres, Maria del Pilar Albitres Diaz y Marco Antonio Miranda Revollar de quienes recibí su incondicional amor, paciencia y apoyo a lo largo de toda mi carrera, sin ellos esto no sería posible.

A mi sobrino Gael Valentino, quien se convirtió en un ángel y como lo hizo en vida sigue iluminando mi camino con su cálida sonrisa que deslumbra al recordarla. Un abrazo al cielo mi niño, lo logramos.

A mis abuelos Elva y Tito, personas que fortalecieron mi personalidad y carácter, enseñándome que siendo perseverante se logran todas las metas trazadas.

A mis tias Maritza y Chabuca, que sin esperar nada a cambio han sido uno de los pilares más importantes en mi formación espiritual y profesional, convirtiéndose en mis segundas madres, queriendo verme siempre llegar donde estoy ahora mismo.

A mis amigos, personas que siempre han estado cerca de mí, apoyándome cuando más los necesite, mostrándome una actitud positiva ante las adversidades.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Víctor Morales Ramos por guiarme e incentivar a mejorar la calidad científica de esta investigación, brindando íntegramente magníficos aportes recogidos durante toda su experiencia laboral y por aceptar ser mi asesor en el curso de este proyecto.

A la Universidad Privada Antenor Orrego y a la Facultad de Medicina Humana, por brindarme la estructura para permitirme crecer tanto en el ámbito profesional como social, y propiciar el medio para conocer a tan loables personas, maestros, compañeros y amigos.

A los distinguidos miembros del jurado examinador y calificador:

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor predictor del grado de diferenciación en neoplasia maligna de próstata.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 366 pacientes según criterios de inclusión y exclusión, establecidos y distribuidos en dos grupos: 122 con Neoplasia Maligna de Próstata indiferenciada y 244 con Neoplasia Maligna de Próstata no indiferenciada.

Resultados: Se encontró en el análisis multivariado significancia estadística en las variables de diabetes mellitus con un OR = 2.45, con una $p = 0.023$, IC 95% (1.13 - 5.335) y edad ≥ 65 años con un OR = 2.37, con una $p = 0.003$, IC 95% (1.336 - 4.237); por otra parte, el promedio de PSA en pacientes con NMP indiferenciada fue de $40,7 \pm 39,2$ con respecto a los que no tienen NMP indiferenciada con $17,3 \pm 9,7$, $P = 0.000$. Mientras que la obesidad y el tratamiento de la diabetes no son estadísticamente significativos con un $P > 0.05$.

Conclusiones: Existe una asociación estadísticamente significativa a favor de la diabetes mellitus tipo 2 como factor predictor del grado de diferenciación en neoplasia maligna de próstata.

Palabras Clave: Diabetes mellitus tipo 2, factor predictor, neoplasia maligna de próstata.

ABSTRACT

Objective: determined if type 2 diabetes mellitus is a predictor of the grade of differentiation in malignant prostate neoplasia.

Material and Methods: A retrospective observational study of cases and controls was carried out. The study population consisted of 366 patients according to inclusion and exclusion criteria, established and distributed in two groups: 122 with undifferentiated Malignant Prostate Neoplasia and 244 with non-undifferentiated Malignant Prostate Neoplasia.

Results: Statistical significance was found in the multivariate analysis in the diabetes mellitus variables with an OR = 2.45, with a $p = 0.023$, 95% CI (1.13 - 5.335) and age ≥ 65 years with an OR = 2.37, with a $p = 0.003$, 95% CI (1,336-4,237); on the other hand, the average PSA in patients with undifferentiated MPN was 40.7 ± 39.2 compared to those without undifferentiated MPN with 17.3 ± 9.7 , $P = 0.000$. While obesity and diabetes treatment are not statistically significant with a $P > 0.05$.

Conclusions: There is a statistically significant association in favor of type 2 diabetes mellitus as a predictor of the degree of differentiation in malignant prostate neoplasia.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, predictive factor, malignant prostate neoplasia.

INDICE

DEDICATORIA.....	I
AGRADECIMIENTOS.....	II
RESUMEN.....	III
ABSTRACT.....	VI
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	8
III. OBJETIVOS.....	8
IV. HIPOTESIS.....	9
V. MATERIAL Y METODOS.....	9
5.1 Diseño de investigación.....	9
5.2 Población y muestra.....	10
5.3 Operacionalización de variables.....	12
5.4 Procedimientos y técnicas.....	13
5.5 Análisis de información.....	14
5.6 Consideraciones éticas.....	15
VI. RESULTADOS.....	17
VII. DISCUSIÓN.....	22
VIII. CONCLUSIONES.....	27
IX. RECOMENDACIONES.....	28
X. REFERENCIAS.....	29
XI. ANEXOS.....	32

I. INTRODUCCION:

La Asociación Americana de Diabetes (ADA en inglés) define a la diabetes mellitus (DM) como un conjunto de enfermedades metabólicas, representadas por hiperglucemia, consecuencia de defectos en la secreción de insulina, resistencia a esta, o ambos.⁽¹⁾⁽²⁾

Dentro de los tipos más frecuentes tenemos a la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) (generada por la destrucción de las células beta que crea una carencia absoluta de insulina) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (originada por un proceso de resistencia a la insulina que va formando una pérdida continua de su secreción).⁽³⁾⁽⁴⁾

La diabetes mellitus tipo 2 en cuanto a términos de morbilidad, mortalidad y discapacidad simboliza una carga de enfermedad significativa.⁽⁵⁾

De acuerdo al estudio de prevalencia mundial de DM2 y su relación con el índice de desarrollo humano que se realizó en el año 2017 se concluyó que su prevalencia en América del Norte y el Caribe fue de 9,3%, América Central y del Sur 9,9%.⁽⁶⁾ Asimismo, en Perú encontramos una baja prevalencia a nivel de Sudamérica en la población masculina con 7,2%.⁽⁷⁾ Del mismo modo, según el estudio ENINBSC la prevalencia nacional fue de 5,1% en el 2004-2005, y subió a 7,0% en el 2010-2012.⁽⁸⁾

Por otra parte, la neoplasia maligna de próstata o cáncer de próstata (NMP) es una enfermedad de histología única, con una evidente heterogeneidad clínica, va desde una presentación sin repercusión clínica hasta una enfermedad que causa la muerte con rapidez.⁽⁹⁾

A causa de esta enfermedad existen 3,7 millones de varones en todo el mundo con diagnóstico de NMP en 2018. Asimismo, es la quinta causa de muerte asociada a cáncer en los hombres.⁽¹⁰⁾ GLOBCAN notificó que la prevalencia de cáncer de próstata en los últimos 5 años por continente fue 41,7% en Europa, Norteamérica 21,8%, Asia 19%, Latinoamérica y el Caribe 11,7%, África 3,5% y Oceanía 2,2% entre todos los tipos de cáncer.⁽¹¹⁾⁽¹²⁾ En

Latinoamérica la prevalencia de cáncer de Próstata en los últimos 5 años en Perú fue de 3,9% ubicándonos con unas de las menores tasas de prevalencia de Cáncer de próstata aunque esto podría deberse a deficiencias en las estrategias de detección. Cabe destacar que la mortalidad ha ido en aumento en los países en vías de desarrollo.⁽¹¹⁾⁽¹²⁾ Lima tiene el cuarto lugar de mortalidad general por cáncer, seguida de Trujillo en tercer lugar y Arequipa en segundo lugar.⁽¹³⁾

En lo que respecta a factores de riesgo, tenemos a la edad, este es uno de los más importantes debido a la relación distributiva entre desarrollar NMP con un mayor riesgo y el incremento de edad. Se diagnostican a los 45 años un valor del 0,6% de todos los casos, y de los 65 años a más, dentro del 62-85%.⁽¹⁴⁾ Después están los factores étnico-raciales, en donde la raza negra tiene un aumento en prevalencia de NMP, esto coincide con una presentación temprana, mayor antígeno prostático específico (PSA), mayor volumen tumoral y peor pronóstico.⁽¹⁵⁾ Se ha registrado en hombres un 10-15% en los que por lo menos, tienen un pariente con antecedente de NMP. De esa manera, si se tiene un pariente de primer grado de consanguinidad con NMP es mayor el RR 2 a 4 veces y aumenta 5 veces si son dos los parientes con dicho diagnóstico.⁽¹⁵⁾ Otro factor de riesgo sería la inflamación crónica que genera una hiperproliferación celular, que conlleva a una modificación en la reparación del DNA, los niveles de antioxidantes y en la apoptosis.⁽¹⁶⁾ Luego están los factores hormonales, con la actuación de los andrógenos que intervienen en el crecimiento, maduración y desarrollo de la próstata, esto afecta en la proliferación y la diferenciación del epitelio.⁽¹⁷⁾ Los estrógenos impulsan, inclusive causan NMP, su efecto es originado por alteraciones directas por medio de la regulación por una variación endocrina o por efectos epigenéticos.⁽¹⁸⁾ Asimismo, el consumo de tabaco tiene una mayor tasa de mortalidad en cuanto al NMP.⁽¹⁵⁾ Igualmente, se ha evidenciado que el consumo superior en carnes rojas y grasas saturadas de origen animal estarían involucradas

como factores de riesgo.⁽¹⁹⁾ Algunos estudios sugieren que la resistencia a la insulina ocasionada por la obesidad lleva a un aumento de esta hormona, que por su empleo anabólico, podría crear desarrollo de cáncer o su progreso.⁽²⁰⁾ En otras palabras, la obesidad junto a las asociaciones con los niveles circulantes de hormonas metabólicas y sexuales por tener menos posibilidad de PSA aumentado y consecuentemente menos posibilidad de realización de biopsia y diagnóstico, lleva a que se proponga como un factor de riesgo para NMP.⁽²¹⁾⁽²²⁾ Por último, tenemos a la DM, se dice que la insulina y el sistema de señalización del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), un regulador clave del crecimiento y del metabolismo energético, están implicados en la patogénesis y la progresión del NMP.⁽²³⁾

Se destaca la insulinoresistencia y el hiperinsulinismo vigente en las personas con DM2. Algunas neoplasias se han coligado a niveles elevados de insulina endógena circulante en personas sin DM, lo que pudiera explicar cómo la obesidad, la DM y terceros contextos asociados a la insulinoresistencia sean factores de riesgo para el cáncer. La insulina conforma un factor de desarrollo para muchos tumores del tipo epitelial, y el hiperinsulinismo origina un aumento secundario en la disponibilidad del IGF-1, a través de la disminución de su proteína transportadora (IGFBP-1), de modo similar, es popular que la insulina reduce la elaboración hepática de IGFBP-1. El IGF-1 tiene efectos mitogénicos y antiapoptóticos más poderosos que la insulina, lo cual hace presumir que los cambios en el eje insulina-IGF-1 consiguieran estar a favor de la supervivencia y progresión de focos malignos en los estadios iniciales. Los Receptores para la Insulina (RI) y para el IGF-1 (IGFR-1), son muy análogos, inclusive se han descubierto híbridos (insulina/IGF-1), que logran ser activados por cualquiera de estos ligandos. Los RI son segmentos tetraméricos del tipo tirocinquinasa, con dos isoforma A y B, lo que están combinados de 2 dominios α , extracelulares, y dos β , intracelulares que comunican una serie homóloga enorme. Los RI llevan a cabo su

trabajo a través de un linaje de proteínas adaptadoras llamadas sustratos del receptor de la insulina (SRI), compuestas por 6 tipos que no poseen actividad tirocquinasa intrínseca, pero, en su forma fosforilada, componen auténticos viaductos para constituir y empezar una sucesión de complicadas vías de señalización de distintos procesos intracelulares y para la ordenación de la contestación de las células tumorales a otros estímulos microambientales, es decir estos sustratos quedarían envueltos en el inicio y la progresión de algunas neoplasias.⁽²⁴⁾ En particular, utilizando ensayos de membrana corioalantoidea, se ha demostrado que una línea celular de la NMP que sobre expresa IR-A y que se sembró en membranas corioalantoides mostró un mayor crecimiento tumoral en comparación con el control. Sin embargo, este efecto se redujo en las células cancerosas en las que la expresión de IR-B estaba regulada por disminución. Este efecto indica la participación de ambos receptores en la angiogénesis del la NMP.⁽²⁵⁾ En consecuencia, una vez determinado el tejido tumoral se acrecienta la exportación de glucosa al interior de las células, de modo emancipado al mediado por la coalición de la insulina a su receptor, que parece poseer un rol más significativo en la supervivencia de la neoplasia y la mitogénesis, que en el transporte de glucosa.⁽²⁴⁾

En este sentido, los pacientes con DM2 tienen elevado riesgo de NMP, pero según estudios aquellos que están en tratamiento con glargina (un análogo de la insulina) manifiestan un alto riesgo de cáncer de una manera dependiente de la dosis, mientras que aquellos pacientes tratados con metformina (un sensibilizador de la insulina) manifiestan un riesgo reducido de cáncer.⁽²⁵⁾

Actualmente existe controversia en las investigaciones que relacionan diabetes y NMP existiendo asociaciones positivas y negativas, un ejemplo de la primera sería que la DM2 si actúa como un factor de riesgo de muerte por cáncer de endometrio, mama, ovario, riñón, tiroides, linfoma y próstata.⁽²⁶⁾ A diferencia de la segunda, en la que existe una asociación negativa entre NMP y

DM, lo que se ha ajustado de exponer por la baja evidenciada de los niveles séricos de testosterona en diversos sujetos con DM.⁽²⁴⁾

Finalmente, el diagnóstico de NMP, en la actualidad, está basado en el PSA y el examen de tacto rectal, ambos son dos exámenes de tamizaje que sirven para un diagnóstico temprano. Cuando se encuentra un resultado anormal en cualquiera de estos, se realiza una biopsia para establecer el diagnóstico que puede ser desde una enfermedad localizada hasta una metastásica. Además, en la biopsia se instaura el puntaje de Gleason (PG) en el que se determina un cálculo de la agresividad histológica (marcador de pronóstico más considerablemente usado en la clínica) que precisa el grado de diferenciación histológica del tumor y en el que se obtienen los dos patrones de diferenciación más prevalentes en la muestra.⁽²⁷⁾ El colegio americano de patología realizó una nueva clasificación de Gleason que relaciona la puntuación con el pronóstico que tiene cada grupo: el grado 1 (con una puntuación de 2-6) se define solo con glándulas individuales, discretas y bien formadas; el grado 2 (3+4=7) con predominio de glándulas bien formadas con un menor componente de glándulas cribiformes, fusionadas o pobremente formadas; el grado 3 (4+3=7) con predominio de glándulas cribiformes, fusionadas y mal formadas con un menor componente de glándulas bien formadas; grado 4 (que incluye 4+4=8, 3+5=8, 5+3=8) solo con glándulas cribiformes, mal formadas, fusionadas o con predominio de glándulas bien formadas y un menor componente sin glándulas o con necrosis o predominantemente ausencia de diferenciación glandular o necrosis y un menor componente de glándulas bien formadas y el grado 5 (9-10) en el que hay ausencia de diferenciación glandular o necrosis con o sin glándulas cribiformes, mal formadas o fusionadas.⁽²⁸⁾ La calificación de Gleason más alta es de 8, 9 o 10 que orienta a un cáncer de grado alto, 7 para un cáncer de grado medio y 6 hacia un cáncer de grado bajo. Cabe destacar que un cáncer de grado más bajo progresa más lentamente y tiene

escasas posibilidades de esparcirse que un cáncer de grado alto.⁽²⁸⁾

Chung B. et al⁽²⁹⁾ realizaron una revisión sistemática, con el objetivo de describir la epidemiología y los factores de riesgo del cáncer de próstata en las poblaciones asiáticas desde enero de 2006 hasta septiembre de 2017, se revisaron las publicaciones en inglés en los últimos 10 años, cubriendo estudios sobre incidencia, mortalidad y el riesgo de cáncer de próstata en Asia. Entre sus hallazgos determinaron que, en cuanto a la diabetes mellitus existe un mayor riesgo de cáncer de próstata y mortalidad que en los pacientes no diabéticos. Además, sugieren que la etapa de la diabetes puede ser importante debido a altas concentraciones de insulina y IGF-1 que están asociados positivamente con el cáncer de próstata y se encuentran en la diabetes temprana, mientras que niveles bajos de insulina y de IGF-1 se producen en la diabetes de larga data. Otro dato fue el de la Metformina (generalmente funciona reduciendo los niveles de glucosa circulante e insulina) que redujo el riesgo de cáncer de próstata.

Chen M. et al⁽³⁰⁾ realizaron un estudio de casos y controles, con el objetivo de investigar la asociación de la diabetes mellitus con el grado de cáncer de próstata y PSA en una población de pacientes con biopsia en china. Se analizaron 2032 hombres de los cuales 467 (23.0%) eran diabéticos y 674 (33.2%) fueron diagnosticados con NMP. La diabetes aumentó el riesgo general de NMP (OR = 1.51, IC 95%: 1.12-2.05, P = 0.007), especialmente NMP de alto grado (OR = 2.30, IC 95%: 1.47-3.61, P <0.001), pero fue no asociado con NMP de grado bajo o intermedio. El riesgo de NMP de alto grado aumentó notablemente en pacientes con mayor duración de la diabetes y HbA1c. Por otro lado, se observó que niveles bajos de PSA en los diabéticos pueden retrasar y/o interferir con la detección de NMP.

Kang J. et al⁽³¹⁾ realizaron un estudio de casos y controles, con la finalidad de determinar una asociación entre el tipo de diabetes y

el grado de diferenciación del cáncer de próstata, en el que se analizaron un total de 15,330 hombres diagnosticados con NMP y tratados con radioterapia entre los años 1991 y 2010, encontrando en los hombres con DM1 un OR de 2.05; intervalo de confianza del 95% [IC], 1.28-3.27; $p = 0.003$) y para DM2 un OR 1.58; IC 95%, 1.26-1.99; $p < 0.001$) siendo más propensos a ser diagnosticados con PG 8 a 10 en comparación con los hombres no diabéticos. Sin embargo, esto no fue significativo para pacientes con PG 7, para los cuales los resultados respectivos fueron OR 1.30; IC del 95%, 0,93-1,82; $p = 0,12$ y OR, 1,13; IC del 95%, 0,98-1,32; $p = 0,10$.

Murtola T. et al⁽³²⁾ realizaron un estudio de cohorte en Finlandia para analizar el riesgo de NMP entre los hombres con hiperglicemia en ayunas. Los participantes del estudio aleatorizado se vincularon a una base de datos de laboratorio para obtener información sobre las mediciones de glucosa desde 1978. Los datos estaban disponibles para 17,860 hombres. Según el nivel promedio anual, los hombres se clasificaron como normoglicémicos, prediabéticos o diabéticos con una mediana de seguimiento de 14,7 años. En total se diagnosticaron 1,663 casos de NMP. En comparación con los hombres normoglicémicos, los hombres con un nivel de glucosa en sangre en rango diabético tenían un mayor riesgo de NMP (HR 1.52; IC 95% 1.31–1.75). El aumento del riesgo se observó en todos los grados de tumores y persistió durante una década después. Así mismo, en este estudio el uso de fármacos antidiabéticos eliminó la asociación de riesgo.

Tseng C.⁽³³⁾ realizó un estudio de casos y controles, con el objetivo de determinar el riesgo entre la diabetes y el cáncer de próstata de una cohorte de 1,000,000 sujetos cubiertos por el Seguro Nacional de Salud (NHI) en 2005 por el Instituto Nacional de Investigación en Salud. Entre sus hallazgos se encontró en la relación entre años de diagnóstico de diabetes y cáncer de próstata un OR de 1.45, IC 1.08 - 1.95 para pacientes entre 1 y 3 años desde el diagnóstico; OR de 1.40, IC 1.05 – 1.86 para pacientes entre 3 y 5 años; OR 1.30, IC 1.06 – 1.60 para pacientes mayores a 5 años desde el

diagnóstico ($p < 0.05$). Sin embargo, los pacientes menores de 1 año de diagnóstico tuvieron una asociación no significativa.

Es por ello que ante lo antes expuesto el presente estudio tiene como objetivo confirmar una asociación entre dichas patologías y así poder implementar estrategias de control glicémico que modificarían el desarrollo de la enfermedad y la implantación de programas de diagnóstico temprano de cáncer de próstata en pacientes diabéticos. Así mismo estas estrategias de control y prevención permitirían mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuir la morbimortalidad por la enfermedad y así generar un impacto económico positivo en el sistema de salud al ser enfermedades de alta prevalencia.

En el Perú no existen estudios realizados sobre la relación entre diabetes mellitus tipo 2 y cáncer de próstata indiferenciado es por esto que el presente trabajo nos permitirá sentar una base sobre la cual generar futuros estudios de mayor trascendencia que permitan identificar nuevos factores modificables asociados.

II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Es la diabetes mellitus tipo 2 factor predictor del grado de diferenciación en Neoplasia Maligna de Próstata?

III. OBJETIVOS:

3.1. Objetivo general:

Determinar si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor predictor del grado de diferenciación en neoplasia maligna de próstata.

3.2. Objetivos específicos:

- Determinar la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con neoplasia maligna de próstata indiferenciada.
- Determinar la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes sin neoplasia maligna de próstata indiferenciada.

- Comparar la frecuencia de Diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con neoplasia maligna de próstata indiferenciada y sin ella.
- Analizar si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor predictor del grado de diferenciación en neoplasia maligna de próstata controlado por variables intervinientes.

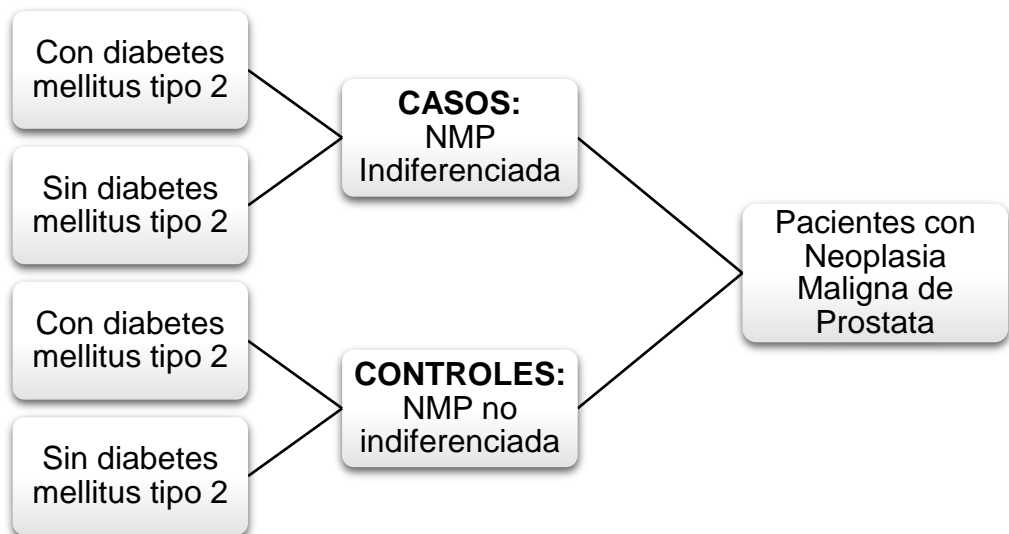
IV. HIPOTESIS:

- 4.1. Hipótesis nula:** La diabetes mellitus tipo 2 no es un factor predictor del grado de diferenciación en neoplasia maligna de próstata.
- 4.2. Hipótesis alterna:** La diabetes mellitus tipo 2 es un factor predictor del grado de diferenciación en neoplasia maligna de próstata.

V. MATERIAL Y MÉTODO:

5.1. Diseño de estudio:

- **Tipo de estudio:**
El presente estudio corresponde a un diseño: analítico, observacional, longitudinal, retrospectivo.
- **Diseño específico:**
Casos y controles poblacional.⁽³⁴⁾
- **Esquema**



- Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo, de casos y controles poblacional, en pacientes con neoplasia maligna de próstata, del servicio de Urología del Hospital Victor Lazarte Echegaray de Trujillo en el periodo del 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2018.

5.2. Población, muestra y muestreo:

5.2.1. Población diana

Pacientes con neoplasia maligna de próstata.

5.2.2. Población accesible

Pacientes con neoplasia maligna de próstata del Servicio de Urología del Hospital Victor Lazarte Echegaray de Trujillo en el periodo del 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2018 que cumplen los criterios de selección.

Criterios de selección:

CASOS

○ **Criterios de inclusión**

- Edad mayor a 40 años.
- Tener diagnóstico de neoplasia maligna de próstata indiferenciada.
- Tener historia clínica completa.

○ **Criterios de exclusión**

- No contamos con criterios de exclusión.

CONTROLES

○ **Criterios de inclusión**

- Edad mayor a 40 años.
- Tener diagnóstico de neoplasia maligna de próstata no indiferenciada.
- Tener historia clínica completa.

○ **Criterios de exclusión**

- No contamos con criterios de exclusión.

5.2.3. Muestra

Unidad de análisis

Pacientes con neoplasia maligna de próstata.

Unidad de muestreo

Historias clínicas de cada paciente con neoplasia maligna de próstata que presente grado de diferenciación con diabetes mellitus tipo 2.

Tipo de muestreo y técnicas según tipo de muestreo

En los casos y controles el tipo de muestreo que se utilizo es no probabilístico por conveniencia. ⁽³⁵⁾

Tamaño muestral

El tamaño de la muestra se determinó utilizando la fórmula para casos y controles:

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Donde:

- P_i es la proporción esperada en la población i , $i=1, 2$,
- ϕ es la razón entre los dos tamaños muestrales,
- $\bar{P} = \frac{P_1 + \phi P_2}{1 + \phi}$.

P_1 = Proporción de casos expuestos o prevalencia de la exposición en los casos

P_2 = Proporción de controles expuestos o prevalencia de la exposición en los controles

ϕ = número de controles por caso

$z_{1-\alpha/2} = 1.96$ = Coeficiente de confiabilidad asociado a un nivel de confianza del 95 %

$z_{1-\beta} = 0.8416$ = Coeficiente de confiabilidad asociado a una potencia de prueba de 80 %

Datos:

Proporción de casos expuestos:	21,000%
Proporción de controles expuestos:	10,000%
Odds ratio a detectar:	2,392
Número de controles por caso:	2
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	122	244	366

La muestra está constituida por 122 casos y por 244 controles.

5.3. Definición operacional de variables:

Variable	Tipo	Escala	Indicadores	Índice
Dependiente				
Neoplasia Maligna de Próstata indiferenciada	Cualitativa	Nominal	Puntuación Gleason en biopsia prostática >8	1. Si 2. No
Independiente				
Diabetes Mellitus tipo 2	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico consignado en la Historia Clínica	1. Si 2. No
Covariables				
Edad	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	40 – 64 años >65 años
Tratamiento de diabetes	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	1. Si 2. No
PSA	Cuantitativa	De razón	Historia Clínica	Ng/dL
Obesidad	Cualitativa	Nominal	IMC \geq 30 consignado en la Historia Clínica	1. Si 2. No

Definición operacional de variables

- **Neoplasia maligna de próstata indiferenciada:** Diagnóstico de cáncer de próstata mediante histopatología de próstata con un score de Gleason ≥ 8 consignado en la historia clínica.⁽²⁸⁾
- **Diabetes mellitus tipo 2:** Diagnóstico de DM2 consignado en la historia clínica. Los parámetros bioquímicos de laboratorio para la confirmación del diagnóstico de diabetes son los siguientes: Hemoglobina glucosilada fracción A1c (HbA1c) ≥ 6.5 %. Glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl (con ayuno de por lo menos ocho horas). Glucosa en plasma a las dos horas ≥ 200 mg/dL luego de que se le haya aplicado una prueba de tolerancia oral a la glucosa. Hiperglucemia o glucemia ≥ 200 mg/dl en pacientes con síntomas clásicos de diabetes o crisis hiperglicémica.⁽⁴⁾
- **Edad:** Número de años de vida.
- **Tratamiento de diabetes:** Fármacos hipoglucemiantes utilizados en el tratamiento del paciente.
- **PSA:** Glicoproteína que produce la glándula prostática, y tiene actividad enzimática de tipo proteico, cuantificada por sus concentraciones séricas (nano gramas por mililitro de sangre).⁽²⁷⁾
- **Obesidad:** IMC mayor o igual a 30 consignado en su historia clínica.⁽²⁰⁾

5.4. Procedimientos y técnicas:

Con el fin de obtener los datos de interés, se envió una solicitud escrita al GERENTE DE LA RED ASISTENCIAL – LA LIBERTAD (Anexo 1), siendo esta aprobada (Anexo 2), el investigador se dirigió al archivo, donde se encuentran guardadas las historias clínicas de dicho hospital, se explicó sobre el estudio que se quiere realizar y se entregó una copia de la autorización escrita a los responsables; el investigador

solicito acceso al sistema de archivo del servicio de Urología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Posteriormente se ingresó al Sistema Informático de Registro de Historias Clínicas en donde se tomó en cuenta los números de las historias clínicas de los pacientes con neoplasia maligna de próstata atendidos durante el periodo del 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2018 que cumplen los criterios de selección. De ellos se constituyó el universo muestral de los cuales se seleccionaron 122 casos que corresponden a los pacientes con neoplasia maligna de próstata indiferenciada y 244 controles que corresponden a los pacientes con neoplasia maligna de próstata no indiferenciada, obteniendo un total de 366 por formula de muestreo (Anexo 3), lo que constituyo nuestra base de datos. Obtenidas las historias clínicas se realizó la recolección de la información en la ficha de recolección de datos. Finalmente, mediante el instrumento de recolección de datos (Anexo 4), se procedió a vaciar la información en los cuadros para su tabulación.

5.5. Plan de análisis de datos:

5.5.1. Procesamiento y análisis de datos:

Equipo de cómputo y base operativa: El equipo de cómputo usado fue a base de una computadora portátil (laptop), con base operativa Windows 10.

Software / Paquete estadístico y versión: Para llevar a cabo el procesamiento y análisis de datos utilizamos Microsoft Excel 2018 como paquete estadístico, así como también SPSS 25.0.0.

5.5.2. Estadística descriptiva

Para las variables cualitativas como neoplasia maligna de próstata, diabetes mellitus tipo 2, edad, obesidad y tratamiento de diabetes utilizamos las medidas de frecuencia y porcentaje.

Para la variable cuantitativa como PSA se utilizó la media aritmética como medida de tendencia central y también la desviación estándar como medida de dispersión.

5.5.3. Estadística analítica

Se utilizó el test de Chi cuadrado de independencia de criterios que nos permitió determinar si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor predictor del grado de diferenciación de la neoplasia maligna de próstata.

Se aceptó la hipótesis alterna si el p-valor obtenido era menor de 0.05 como estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Además, se realizó un análisis multivariado con regresión logística para evaluar la asociación de la neoplasia maligna de próstata, diabetes mellitus tipo 2, edad y tratamiento de diabetes.

5.6. Aspectos éticos:

El presente proyecto se realizó con los Principios de la declaración de Helsinki II⁽³⁶⁾ sobre las encomiendas que guían a los medios de investigación biomédica que envuelve a los seres humanos; la cual ha sido difundida por la 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013; como un cuerpo de principios éticos que deben guiar a la comunidad médica y otras personas que se dedican a la experimentación con seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificable. Nuestro trabajo no es experimental, sin embargo, podemos adoptar varios de los principios propuestos. Se obtuvo también la aprobación del comité de bioética de la Facultad de Medicina con resolución N° 129-2020-UPAO y del Departamento de Investigación del “Hospital Victor Lazarte Echeagaray”.

En nuestro país, el Colegio Médico del Perú, en su Código de Ética y Deontología⁽³⁷⁾ cita artículos desde el 42° al 48° dentro del campo de Trabajo de Investigación, donde el artículo 42° menciona que: Todo médico que investiga debe hacerlo respetando la normativa internacional y nacional que regula la investigación con seres humanos, tales como las “Buenas Prácticas Clínicas”, la Declaración de Helsinki, la Conferencia Internacional de Armonización, el Consejo Internacional de Organizaciones de las Ciencias Médicas (CIOMS) y el Reglamento de Ensayos Clínicos del Ministerio de Salud. Por lo que nuestro estudio también tomo en cuenta lo que nos menciona el Colegio Médico del Perú.

También acatamos lo mencionado en el artículo 43° pero en nuestro caso, contamos con la aprobación del Comité Revisor de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Además del artículo antes mencionado, nuestra investigación fue regida por el 48° que nos menciona que no debemos incurrir en falsificación ni plagio, así como también declamos si nuestra investigación tiene o no conflicto de interés.

VI. RESULTADOS:

En el periodo de estudio (enero 2017 a diciembre 2018), del Servicio de Urología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray se seleccionaron historias clínicas que correspondieron a 122 casos de pacientes con neoplasia maligna de próstata indiferenciada y 244 controles de pacientes con neoplasia maligna de próstata no indiferenciada, por lo cual se alcanzó un total de 366 historias clínicas a las que se revisó si se cumplía con los criterios de inclusión y de exclusión.

Tabla 1

Diabetes mellitus tipo 2 como factor predictor del grado de diferenciación en Neoplasia Maligna de próstata.

Diabetes Mellitus Tipo 2	Neoplasia Maligna de Próstata Indiferenciada			
	Si		No	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Si	51	41.8%	58	23.8%
No	71	58.2%	186	76.2%
Total	122	100.0%	244	100.0%

Fuente: Ficha de recolección de datos – Hospital Víctor Lazarte Echegaray 2017 – 2018

Prueba Chi Cuadrado: $X^2 = 12,647$, $p = 0,000$ ($p < 0,05$ significativo)

Odds Ratio: OR (IC 95%): 2,30 (1,45-3,67)

Interpretación:

En la Tabla 1 se observa que de los pacientes con NMP Indiferenciada el 41.8% tienen diabetes mellitus tipo 2 y de los que no tienen NMP indiferenciada solo el 23.8% tienen diabetes mellitus tipo 2, podemos decir que hay mayor porcentaje de diabéticos en

los casos que en los controles. Dados estos resultados se observó que el valor de la prueba estadística Chi cuadrado es $X^2 = 12,647$ con nivel de significancia $p = 0.000$ la cual es menor al 5% ($p > 0.05$) demostrándose que la DM si se relaciona significativamente como factor predictor del grado de diferenciación de neoplasia maligna de próstata. Mientras que la prueba estadística Odds ratio es $OR = 2,30$ con intervalo de confianza al 95% se encuentra entre 1,45-3,67 el límite inferior y superior son mayores que 1; demostrándose que la diabetes mellitus si es un factor predictor del grado de diferenciación de neoplasia maligna de próstata en pacientes del Servicio de Urología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray atendidos durante los años 2017 – 2018.

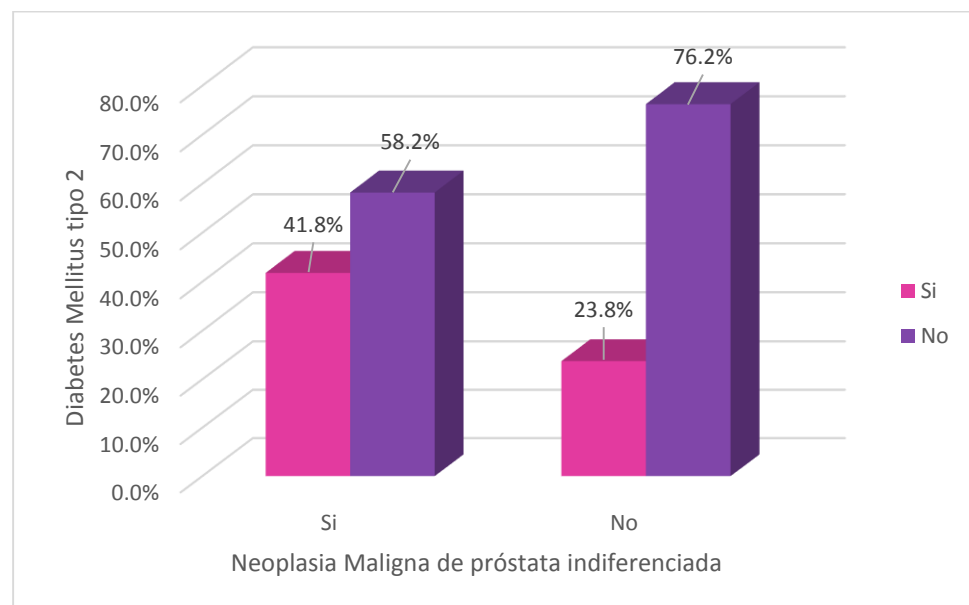


Figura 1. Diabetes mellitus tipo 2 como factor predictor del grado de diferenciación en Neoplasia Maligna de próstata.

Tabla 2

Variables intervinientes asociadas al grado de diferenciación en Neoplasia Maligna de próstata.

Variables intervinientes	Neoplasia Maligna de Próstata Indiferenciada		p	OR (IC 95%)
	Si	No		
PSA (Ng / dL)	40,7 ± 39,2	17,3 ± 9,7	0.000	No es posible
Edad	≥ 65	104 (85)	0.001	2,52 (1,42 - 4,45)
	40 - 64	18 (15)		
Tratamiento de diabetes	Si	36 (30)	0.009	1,96 (1,18 - 3,26)
	No	86 (70)		
Obesidad	Si	9 (7)	0.654	1,22 (0,52 - 2,86)
	No	113 (93)		

Fuente: Ficha de recolección de datos – Hospital Víctor Lazarte Echegaray 2017 – 2018

Media ± d.e., T-Student, n (%), X² de Pearson, p < 0,05 significativo

Interpretación:

En la Tabla 2 se observa que de los pacientes con NMP indiferenciada el PSA en promedio es bastante elevado 40,7 ± 39,2 con respecto a los que no tienen NMP indiferenciada con 17,3 ± 9,7 siendo así estadísticamente significativo P= 0.000.

Con respecto a la edad se encontró que el valor de la prueba estadística Chi cuadrado es X² = 10,483 con nivel de significancia p = 0.001 la cual es menor al 5% (p < 0.05). Mientras que la prueba estadística Odds ratio es OR = 2,52 con intervalo de confianza al 95% se encuentra entre 1,42 - 4,45 el límite inferior y superior son mayores que 1; demostrándose que la edad si se relaciona significativamente al grado de diferenciación de neoplasia maligna de próstata.

En cuanto al tratamiento se halló que de los pacientes con NMP indiferenciada el 30% reciben tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2 y de los que no tienen NMP indiferenciada solo el 18% son tratados, conseguimos señalar que a pesar de recibir tratamiento presentan una neoplasia maligna de próstata indiferenciada. Dados estos resultados se observó que el valor de la prueba estadística Chi cuadrado es $X^2 = 6.787$ con nivel de significancia $p = 0.009$ la cual es menor al 5% ($p > 0.05$). Mientras que la prueba estadística Odds ratio es $OR = 1,96$ con intervalo de confianza al 95% se encuentra entre 1,18 - 3,26 el límite inferior y superior son mayores que 1; manifestándose también que el tratamiento es estadísticamente significativo.

La obesidad tuvo un valor de la prueba estadística Chi cuadrado de $X^2 = 0.200$ con nivel de significancia $p = 0.654$ la cual es mayor al 5% ($p > 0.05$). Mientras que la prueba estadística Odds ratio es $OR = 1,226$ con intervalo de confianza al 95% se encuentra entre 0,52 - 2,86 el límite inferior es menor que 1 y el superior es mayor que 1; por lo cual no es estadísticamente significativo.

Las variables asociadas al grado de diferenciación en neoplasia maligna de próstata son el PSA con mayor volumen promedio, la edad > 65 años y tratamiento. La obesidad no está asociada a la diferenciación en neoplasia maligna de próstata.

Tabla 3

Análisis multivariado de Diabetes mellitus tipo 2 como factor predictor del grado de diferenciación en Neoplasia Maligna de Próstata controlado por variables intervinientes.

Variables	B	Error estándar	Wald	gl	p	OR	95% C.I. para EXP(B)	
							Límite inferior	Límite superior
Diabetes Mellitus Tipo 2	0.898	0.396	5.147	1	0.023	2.45	1.13	5.335
Edad \geq 65	0.867	0.294	8.663	1	0.003	2.37	1.336	4.237
Tratamiento de diabetes	-0.152	0.435	0.122	1	0.727	0.859	0.366	2.015

Fuente: Ficha de recolección de datos – Hospital Víctor Lazarte Echegaray 2017 – 2018

Abreviatura: B: Coeficiente de regresión; ES: error estándar de los coeficientes; gl: grados de libertad; OR: odds ratio

Interpretación:

En la tabla 3 se muestra el análisis multivariado de las variables significativas para el grado de diferenciación en Neoplasia Maligna de próstata hallados en este estudio, en la que se encuentran la diabetes mellitus tipo 2, edad \geq 65, y tratamiento de diabetes encontrando odds ratio con intervalo de confianza mayor a la unidad en dos primeras variables y un intervalo de confianza menor en la última variable: 1.13 – 5.365, 1.336 – 4.237 y 0.366 – 2.015 respectivamente.

VII. DISCUSIÓN:

A nivel mundial, el cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente en los hombres. Sin embargo, existen grandes variaciones en las tasas de incidencia entre regiones geográficas, con una diferencia de 25 veces entre los países con las tasas de incidencia más altas y más bajas, es la quinta causa de muerte en hombres en todo el mundo. Hay una variación relativamente menor en las tasas de mortalidad en todo el mundo (variación de 10 veces de aproximadamente 3 a 30 por 100,000), por ende, es considerado un problema importante para salud pública con un gran impacto sobre calidad de vida de los pacientes que sufren tal afección, por tal motivo dicho estudio pretende investigar las causas de tal patología, una de las más sonadas en la actualidad menciona la asociación de la diabetes mellitus con la neoplasia maligna de próstata respaldada por diversas publicaciones. ⁽²⁹⁾

Para el presente estudio sobre diabetes mellitus tipo 2 como factor predictor del grado de diferenciación en neoplasia maligna de próstata en pacientes del Hospital Víctor Lazarte Echegaray atendidos durante el periodo del 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2018, la población estuvo conformada por 366 pacientes de los cuales 122 presentaban NMP Indiferenciada (casos) y 244 NMP no indiferenciada (controles). Al realizar el análisis estadístico se obtiene que la Prueba Chi cuadrado es $X^2 = 12,647$ con nivel de significancia $P = 0.000$ demostrándose que la diabetes mellitus tipo 2 si es un factor predictor del grado de diferenciación en neoplasia maligna de próstata en pacientes del hospital Víctor Lazarte Echegaray atendidos durante el periodo del 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2018. Este estudio concuerda con los encontrados en estudios anteriores realizados sobre todo en Asia porque en nuestro país actualmente no se tiene publicaciones sobre este tema; recientemente **Chung B. y cols.** ⁽²⁹⁾ realizaron una revisión sistemática, con el objetivo de describir la epidemiología y los factores de riesgo del cáncer de próstata en las

poblaciones asiáticas, determinando que, en cuanto a la diabetes mellitus existe un mayor riesgo de cáncer de próstata y mortalidad que en los pacientes no diabéticos.

Kang J. y cols. ⁽³¹⁾ en un estudio realizado en EE.UU de casos y controles, con la finalidad de determinar una asociación entre el tipo de diabetes y el grado de diferenciación de NMP, encontró un OR 1.58 siendo los diabéticos más propensos a ser diagnosticados de NMP indiferenciada en contraste con los hombres no diabéticos; comparado con otro estudio de **Chen M. y cols.** ⁽³⁰⁾ en China donde se buscó la asociación de la diabetes mellitus con el grado de cáncer de próstata, en sus resultados obtuvo un OR de 2,3 para los pacientes diabéticos que se asociaban con un mayor riesgo de detección de NMP, especialmente indiferenciada ya que en los pacientes con NMP no indiferenciada no se encontró significancia estadística ($P > 0,05$); esto coincide con el presente estudio en el que también encontramos un OR de 2.4, por lo cual podemos decir que la diabetes se asoció con un mayor riesgo general de NMP, principalmente en pacientes con un riesgo evidentemente mayor de NMP indiferenciada, pero no se asoció con NMP no indiferenciada. Esto demostró que la diabetes no es un factor protector para NMP; más bien, que promueve la incidencia y el desarrollo de esta, podría explicarse la similitud debido a que la mayoría de los diabéticos tienen niveles bajos de testosterona en comparación con los no diabéticos, y, en estudios recientes, se descubrió que el crecimiento máximo de NMP estimulado por andrógenos se logra a concentraciones de testosterona en suero relativamente bajas. Los estudios también han informado una asociación entre las concentraciones de testosterona sérica más bajas y la NMP de grado y etapa más altos en la presentación, lo que puede explicarse en parte por el fenómeno de que la diabetes aumenta el riesgo de NMP indiferenciada. Por otro lado, el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) es un factor

mitogénico que afecta la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis, por lo tanto, el IGF-1 juega un papel regulador importante en la tumorigénesis, el desarrollo, la infiltración y la metástasis. La disfunción inmune, el estado proinflamatorio, la resistencia a la insulina y el entorno rico en glucosa en los diabéticos aumentan la proliferación de células tumorales de próstata. Esto, junto con el efecto de IGF-1 sobre el crecimiento de células cancerosas, puede aumentar el riesgo de NMP indiferenciada. En cuanto a la parte genética la expresión del gen del factor de riesgo genético de diabetes tipo 2 TCF7L2 rs7903146 (T) podría aumentar el riesgo de incidencia de NMP en hombres hiperglucémicos.

Por su parte **Tseng C. y cols.** ⁽³³⁾ realizó un estudio de casos y controles, con el objetivo de determinar el riesgo entre la diabetes y el cáncer de próstata en Taiwan, encontrando una asociación positiva entre estos con un OR de 1.45, para pacientes entre 1 y 3 años desde el diagnóstico de DM; OR de 1.40, para pacientes entre 3 y 5 años; OR 1.30 para pacientes mayores a 5 años desde el diagnóstico ($p < 0.05$).

En mi estudio se encontró que la edad mayor a 65 años es 2.3 veces mayor de tener NMP y esto difiere con **Tseng C. y cols.** ⁽³³⁾ en donde la edad mayor a 65 años es 1.3 veces mayor de tener NMP y los pacientes de 40-64 años es de 2 veces mayor de tener NMP esto podría deberse a que hay mayor mortalidad por otras causas en los pacientes diabéticos mayores antes del desarrollo del cáncer de próstata que puede oscurecer la relación, en comparación con el grupo de edad más joven que podría haber estado expuesto a los efectos inflamatorios y cancerígenos de la diabetes durante un período más prolongado de tiempo.

Respecto al tratamiento de la diabetes existen controversias en la literatura revisada ya que según **Murtola T. y cols.** ⁽³²⁾ en un

estudio de cohorte en Finlandia para analizar el riesgo de NMP entre los hombres con hiperglicemia en ayunas, el uso de medicamentos antidiabéticos en general y en análisis por separado uso de metformina abolió la asociación de riesgo ($p < 0.001$). **Kang J. y cols.** ⁽³¹⁾ por otro lado refieren que se ha demostrado un vínculo entre la duración del uso de insulina exógena y el riesgo de cáncer. La insulina puede promover la carcinogénesis través de la interacción mitogénicos directo con las células tumorales y tejido circundante; sino que también promueve la carcinogénesis indirectamente a través de sus efectos sobre el IGF-1. En el presente trabajo se halló un OR = 0.859 con intervalo de confianza al 95% (0.366 - 2.015) estadísticamente no significativo, en este caso cabe resaltar que no se contó con el tipo de hipoglucemiante, tampoco se encontró datos acerca del cumplimiento de tratamiento o controles glucémicos por lo que podría ser un factor para que salga diferente al de otros estudios.

Según **Bong J. y cols.** ⁽²²⁾ en su estudio acerca del impacto de la diabetes en el riesgo de desarrollo de cáncer de próstata según el índice de masa corporal, la presencia de NMP fue más baja en aquellos con IMC < 18.5 $P = 0.852$ y más alta para aquellos con IMC ≥ 25 $P = 1.133$. Mientras que en este estudio se encontró un $P = 0.654$. De esta manera es visible que la incidencia de NMP entre los grupos de IMC bajo y alto en pacientes es marcadamente diferente. Podría explicarse por las diferencias hormonales, como sabemos el riesgo de cáncer de próstata se ha asociado con hiperinsulinemia y el aumento de peso puede inducir resistencia a la insulina y provocar hiperinsulinemia. Los pacientes diabéticos también pueden tener más factores hormonales que influyen en el desarrollo del cáncer de próstata que los pacientes no diabéticos, incluida la variación en el nivel de insulina. En otras palabras, en pacientes con diabetes y obesidad, estos efectos hormonales pueden ser mayores que en pacientes diabéticos con bajo peso a través de la sinergia. En consecuencia, en el grupo de pacientes

diabéticos con bajo peso, la incidencia de cáncer de próstata fue marcadamente baja.

El PSA para los pacientes con NMP indiferenciada es mayor que de los que no tienen NMP indiferenciada, con una media de $40,7 \pm 39,2$ y un $P= 0.000$ siendo estadísticamente significativo. Esto también menciona **Spencer J. y cols.** ⁽³⁸⁾ en su estudio acerca del nivel de antígeno prostático específico y el puntaje de Gleason en la predicción de la etapa del cáncer de próstata recién diagnosticado muestran que el PSA en niveles altos por encima de 20 ng/mL ha demostrado ser un marcador confiable de NMP indiferenciada, además de diferencias significativas entre los valores medios de PSA de 18 hombres con y 84 hombres sin metástasis esqueléticas ($p = 0.01$) y entre hombres con enfermedad localmente confinada y no confinada ($p = 0.02$) los cuales concuerdan con lo encontrado en mi estudio.

VIII. CONCLUSIONES:

La diabetes mellitus tipo 2 es un factor predictor del grado de diferenciación en neoplasia maligna de próstata.

La frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con Neoplasia maligna de próstata indiferenciada es de 41.8%

La frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes sin Neoplasia maligna de próstata indiferenciada es de 23.8%

La frecuencia de Diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con Neoplasia maligna de próstata indiferenciada es mayor que en los que no tienen Neoplasia maligna de próstata indiferenciada.

La diabetes mellitus tipo 2 es un factor predictor del grado de diferenciación en Neoplasia maligna de próstata controlado por las variables intervinientes.

IX. RECOMENDACIONES:

A las personas relacionadas con el sector salud, que lean este trabajo, se les recomienda que deben tener en cuenta realizar una evaluación y seguimiento periódico a todos los pacientes con diabetes mellitus con estrategias de control glicémico, así como programas de diagnóstico temprano de cáncer de próstata en estos pacientes.

Se recomienda que repitan y amplíen esta experiencia, con un periodo más prolongado de tiempo sobre la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y su incidencia como factor predictor del grado de diferenciación en neoplasia maligna de próstata, debido a que en el presente trabajo se tomó una muestra un tanto reducida pero apta para nuestro medio de trabajo.

Se recomienda al Hospital Víctor Lazarte Echegaray promover el correcto llenado de historias clínicas haciendo hincapié en los antecedentes, comorbilidades y cumplimiento de tratamiento de manera precisa y completa para que puedan ser usados en forma correcta en futuras investigaciones.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Pérez-Díaz I. Diabetes Mellitus. *Gac Med Mex.* 2016;152(1):50-5.
2. Mediavilla Bravo J, Alonso Fernández M, Moreno Moreno A, Carramiñana Barrera F. Guías Clínicas Diabetes Mellitus. SEMERGEN. 2016;55.
3. Barquilla García A. Actualización breve en diabetes para médicos de atención primaria. *Rev Esp Sanid Penit.* 2017;19:57-65.
4. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care.* 2019;42(1):S13–S28.
5. Naghavi M, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet.* 2017;390(10100):1151–210.
6. Mendoza Romo M, Padrón Salas A, Cossío Torres P, Soria Orozco M. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo II y su relación con el índice de desarrollo humano. *Rev Panam Salud Publica.* 2017;41(e103):6.
7. Zhou B., et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet.* 2016;387(10027):1513-30.
8. Carrillo-Larco R, Bernabé-Ortiz A. Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2019;36(1):26-36.
9. Savon L. Cáncer de próstata: actualización. *Rev Inf Cient.* 2019;98(1).
10. García M, Rueda J, Pedroza-Díaz J. Prostatomas: búsqueda de biomarcadores para la detección temprana del cáncer prostático. *Tecnológicas.* 2019;22(44):131-48.
11. J. Ferlay. "GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018 v1.0," International Agency for Research on Cancer. 2018; Disponible en: <http://publications.iarc.fr/577>
12. Esquivel-Parra L, Caicedo-Bolaños A, Guaitarilla-Soto J, García-Perdomo H. Una mirada general a los biomarcadores para la tamización y el diagnóstico temprano del cáncer de próstata. *Urol Colomb.* 2017;26(2):110-116.
13. Albújar-Baca P. Cancer mortality in Trujillo: 2003-2010. *Acta Med Per.* 2014;31(3):150-6.
14. Ferrís-i-Tortajada J, García-i-Castell J, Berbel-Tornero O, Ortega-García J. Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata. *Actas Urol Esp.* 2011;35(5):282-8.
15. García-Perdomo H, Zapata-Copete J, Sánchez A. Una mirada global y actualizada del cáncer de próstata. *Rev Fac Med.* 2018;66(3):429-347.

16. Caini S, Gandini S, Dudas M, Bremer V, Severi E, Gherasim A. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2014;38(4):329-38.
17. Michaud J, Billups K, Partin A. Testosterone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. *Ther Adv Urol.* 2015;7(6):378-887.
18. Nelles J, Hu W, Prins G. Estrogen action and prostate cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2011;6(3):437-51.
19. Jurado-Penagos A, Garcia-Perdomo H. Efectividad de los micronutrientes en la prevención del cáncer de próstata. *Rev Fac Med.* 2014;62(1Sup):65-72.
20. Linden-Castro E, Pelayo-Nieto M, Alias-Melgar A, Perez-Grovas D, Ramírez-Pedraza J, Morales-Covarrubias J, et al. ¿Es la obesidad un factor predictor de agresividad en cáncer de próstata? *Rev Mex Urol.* 1 de septiembre de 2014;74(5):275-80.
21. Herrera-Covarrubias D, Coria-Avila G, Fernández-Pomares C, HerreAranda-Abreu G, Manzo-Denes J, Hernández M. La obesidad como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015;32(4):766-76.
22. Choi JB, Moon HW, Park YH, Bae WJ, Cho HJ, Hong S-H, et al. The Impact of Diabetes on the Risk of Prostate Cancer Development according to Body Mass Index: A 10-year Nationwide Cohort Study. *J Cancer.* 22 de octubre de 2016;7(14):2061-6.
23. Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan CH, deGraffenried LA, Hursting SD. The Role of the Insulin/IGF System in Cancer: Lessons Learned from Clinical Trials and the Energy Balance-Cancer Link. *Front Endocrinol.* 2015;6.
24. Gárciga-Cardoso F, Licea-Puig M. Relación entre la diabetes mellitus y el cáncer. 2012;16(2):8.
25. Escudero CA, Herlitz K, Troncoso F, Guevara K, Acurio J, Aguayo C, et al. Pro-angiogenic Role of Insulin: From Physiology to Pathology. *Front Physiol.* 2017;8.
26. Chen Y, Wu F, Saito E, Lin Y, Song M, Luu HN, et al. Association between type 2 diabetes and risk of cancer mortality: a pooled analysis of over 771,000 individuals in the Asia Cohort Consortium. *Diabetologia.* 1 de junio de 2017;60(6):1022-32.
27. Acosta N, Varela R, Mesa J, Serrano M, Combita A, Sanabria-Salas M. Biomarcadores de pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localizado. *rev.colomb.cancerol.* 2017;21(2):113-25.
28. Morera PB, Araya CC. Escala patologica de gleason para el cancer de prostata y sus modificaciones. *Med Leg Costa Rica.* 2017;34:237-43.

29. Chung BH, Horie S, Chiong E. The incidence, mortality, and risk factors of prostate cancer in Asian men. *Prostate Int.* 2019;7(1):1-8.
30. Chen M, Luo Y, Yang S, Xu L, Li N, Li H, et al. Association of diabetes mellitus with prostate cancer grade and prostate-specific antigen in Chinese biopsy population. *Diabetes Res Clin Pract.* julio de 2018;141:80-7.
31. Kang J, Chen M-H, Zhang Y, Moran BJ, Dosoretz DE, Katin MJ, et al. Type of diabetes mellitus and the odds of Gleason score 8 to 10 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(3):e463-467.
32. Murtola TJ, Vihervuori VJ, Lahtela J, Talala K, Taari K, Tammela TL, et al. Fasting blood glucose, glycaemic control and prostate cancer risk in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Br J Cancer.* 2018;118(9):1248-54.
33. Tseng C-H. Diabetes and Risk of Prostate Cancer. *Diabetes Care.* marzo de 2011;34(3):616-21.
34. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud Pública México.* abril de 2001;43(2):135-50.
35. Hernández Sampieri R, Baptista Lucio P, Fernández Collado C. *Metodología de la investigación.* 6.^a ed. México: McGraw-Hill.; 2014.
36. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. En Corea; 2013. p. Punto 14.
37. World Health Organization, Council for International Organizations of Medical Sciences. *International ethical guidelines for health-related research involving humans.* Geneva: CIOMS; 2017.
38. Spencer JA, Chng WJ, Hudson E, Boon AP, Whelan P. Prostate specific antigen level and Gleason score in predicting the stage of newly diagnosed prostate cancer. *Br J Radiol.* noviembre de 1998;71(851):1130-5.

XI. ANEXOS:

ANEXO 1

**SOLICITO: AUTORIZACIÓN DE PROYECTO DE TESIS EN EL
HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY**

SR.

DR. JOSE CARRANZA CASTILLO

GERENTE DE LA RED ASISTENCIAL – LA LIBERTAD

S.D.

Tatiana del Pilar Miranda Albitres, identificada con DNI: 76229425, alumna de la facultad de medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, con fecha de nacimiento 03/02/1995, número de teléfono 940175442, email tatianamiranda@hotmail.com, con el debido respeto me presento:

Que, por motivo de ser requisito indispensable para poder optar por el título profesional de Médico Cirujano solicito autorice mi proyecto de tesis “DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR PREDICTOR DEL GRADO DE DIFERENCIACIÓN EN NEOPLASIA MALIGNA PRÓSTATA”, consistente en la revisión de las historias clínicas de los pacientes estipulados.

POR LO EXPUESTO:

Solicito a Usted Señor Gerente acceder a mi solicitud por ser de justicia.

Trujillo, 20 de enero del 2020

**Tatiana del Pilar Miranda Albitres
DNI: 76229425**

Nota: Adjunto los siguientes documentos

- **Proyecto en físico y CD**
- **Copia de resolución aprobada por universidad**
- **Declaración jurada simple**
- **Voucher original y copia de deposito**
- **Copia de DNI**

ANEXO 2: CONSTANCIA DE APROBACION



RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD OFICINA DE CAPACITACION DOCENCIA E INVESTIGACION COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA

PI N° 15 CIYE- O.C.I.YD-RALL-ESSALUD-2020

CONSTANCIA

El Presidente del Comité de Investigación de la Red Asistencial La Libertad – ESSALUD, ha aprobado el Proyecto de Investigación Titulado:

“ DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR PREDICTOR DEL GRADO DE DIFERENCIACION EN NEOPLASIA MALIGNA DE PRÓSTATA”

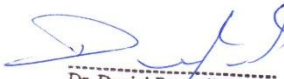


TATIANA DEL PILAR MIRANDA ALBITRES

Al finalizar el desarrollo de su proyecto deberá alcanzar un ejemplar del trabajo desarrollado en físico y en CD grabado en informe completo, según Directiva N° 04-IETSI-ESSALUD-2016, a la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia - GRALL y ser remitido a la Biblioteca de la RALL, caso contrario la información del Trabajo de Investigación no será avalada por ESSALUD

Trujillo, 06 de febrero 2020


Dr. Andrés Pachas Rayna
Comité de Investigación
Red Asistencial La Libertad
EsSalud


Dr. Daniel Becerra Keomt
JEFE OCID - RALL
EsSalud

ANEXO 3: MUESTREO

TAMAÑO DE MUESTRA PARA CASOS Y CONTROLES

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2}; n_2 = \phi n_1$$

Donde:

- P_i es la proporción esperada en la población i , $i=1, 2$,
- ϕ es la razón entre los dos tamaños muestrales,
- $\bar{P} = \frac{P_1 + \phi P_2}{1 + \phi}$.

P_1 = Proporción de casos expuestos o prevalencia de la exposición en los casos

P_2 = Proporción de controles expuestos o prevalencia de la exposición en los controles

ϕ = número de controles por caso

$z_{1-\alpha/2} = 1.96$ = Coeficiente de confiabilidad asociado a un nivel de confianza del 95 %

$z_{1-\beta} = 0.8416$ = Coeficiente de confiabilidad asociado a una potencia de prueba de 80 %

CÁLCULO DE LA MUESTRA: Según referencia 30

USO DE EPIDAT 4.2

Datos:

Proporción de casos expuestos:	21,000%
Proporción de controles expuestos:	10,000%
Odds ratio a detectar:	2,392
Número de controles por caso:	2
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	122	244	366


 Mg. Carlos Alfonso Risco Davila
 COESPE : 045
 COLEGIO DE ESTADÍSTICOS DEL PERÚ
 REGIÓN LA LIBERTAD

ANEXO 4: DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR PREDICTOR DE SEVERIDAD EN NEOPLASIA MALIGNA DE PROSTATA.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

I.- DATOS GENERALES:

1. N° de historia clínica:
2. Iniciales del nombre:
3. Edad:

	Edad
40–64 años	
>65 años	

II.- FACTORES PREDICTORES

1. Valor de Gleason:

Valor de Gleason	
Indiferenciado	
No Indiferenciado	

2. Tipo de cáncer: _____

3. Diabetes Mellitus:

Si			No	
----	--	--	----	--

4. Tratamiento de Diabetes:

Si		No	
----	--	----	--

5. PSA: _____

6. Obesidad:

Si			No	
----	--	--	----	--