

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**Proyecto de Investigación para obtener el Título de Segunda Especialidad
Profesional de Médico Especialista en UROLOGÍA**

Modalidad: Residencia Médico

**ANISOCITOSIS COMO FACTOR DE RIESGO DE METÁSTASIS EN
PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL II CHOPE ESSALUD**

AUTOR

CRISTIAN FERNANDO REYNA VILLANUEVA

ASESOR

OMAR JUVENAL VEGA LIZARRAGA

Trujillo – Perú

2020

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. GENERALIDADES

1. TÍTULO:

Anisocitosis como factor de riesgo de metástasis en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el Hospital II Chocope EsSalud.

2. EQUIPO INVESTIGADOR:

2.1 Autor: M.R. Cristian Fernando Reyna Villanueva

2.2 Asesor: Dr. Omar Juvenal Vega Lizarraga

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN:

3.1. Según orientación o finalidad: Aplicada.

3.2. Según técnica de contrastación: Observacional, Analítico, Estudio de Casos y Controles.

4. ÁREA O LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Urología – Quirúrgica

5. UNIDAD ACADÉMICA:

Universidad Privada Antenor Orrego

6. ESTABLECIMIENTO Y LUGAR DEL ESTUDIO:

Hospital II EsSalud Chocope

Servicio de Urología

7. DURABILIDAD DEL ESTUDIO:

7.1 Iniciación de proyecto: 01 de mayo del 2020

7.2 Finalización de proyecto: 31 de octubre del 2020

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

Resumen Ejecutivo del Proyecto de Tesis

Se realizará un trabajo con el fin de demostrar que la anisocitosis es un factor de riesgo de metástasis en el cáncer de próstata; se incluirán a pacientes con Cáncer de Próstata sin metástasis y con metástasis; atendidos en el Hospital II Chocope EsSalud, 2015-2019; los casos estarán constituido por 110 pacientes con neoplasia prostática con metástasis y los controles estarán constituido por 110 pacientes con neoplasia prostática sin metástasis. El proyecto a cabo es analítico, observacional, longitudinal, retrospectivo, un diseño de casos y controles. En el estudio estadístico se llevará a cabo mediante la prueba de chi cuadrado, comprobando si anisocitosis es un factor de riesgo para metástasis en pacientes con cáncer de próstata. La prueba se llevará a cabo al 5% de significancia, y con intervalos para odd ratio teniendo un 95% de confianza.

1. INTRODUCCIÓN:

Una revisión sistemática de los datos de incidencia y mortalidad de Cáncer de próstata basado en la geografía, la raza y el origen étnico ha dado información inconsistente y, en algunos casos, poco confiable. Oceanía, seguida de América del Norte, Europa occidental, norte de Europa y el Caribe tienen entre las tasas de incidencia más altas del mundo. Se ha estimado una incidencia de 97.2/100 000 en Estados Unidos y 95/100 000 en Europa. Por el contrario, la mayoría de los países africanos tienen incidencia y tasas de mortalidad muy inferiores a las reportadas en las regiones desarrolladas. La tasa de mortalidad ha disminuido en la mayoría países occidentales, así como en algunos países europeos como Finlandia, Suecia, Portugal, Israel, Italia, Países Bajos, Noruega y Francia (1).

El cáncer de próstata es la quinta causa principal de muerte por cáncer en hombres a nivel mundial, con un estimado de 307,000 muertes que representan 6.6% de la mortalidad total por cáncer masculino. Se estima que 1.1 millones de hombres en todo el mundo son diagnosticados representando el 15% de los cánceres diagnosticados en hombres, con casi el 70% de ellos (759,000) en regiones más desarrolladas, las mayores incidencias han sido reportadas en Norteamérica, Oceanía, y el norte y oeste de Europa. Las tasas de mortalidad más bajas se identifican en Asia y África del Norte, tienden a subir en los países como Polonia y algunos países asiáticos como Japón y Singapur ⁽²⁾.

En el Perú, los estudios realizados en Lima metropolitanos acerca de las neoplasias entre los años 2010 y 2012, la incidencia de neoplasia prostática en el Perú fue de 48.6 nuevos casos por año sobre 100 000 habitantes, teniendo una mortalidad de 15.7 sobre 100 000 habitantes. Es la neoplasia con más prevalencia en varones en nuestro país, y la causa de mortalidad más frecuente de muerte por neoplasias. Se entiende que uno de cada 19 desarrollará neoplasia prostática, diagnosticándose, generalmente, en etapas metastásicas ⁽³⁾.

La neoplasia prostática probablemente metastatizará, especialmente en el hueso, si no se diagnostica y trata en la etapa temprana de la enfermedad. La metástasis ósea es dolorosa y puede causar fractura ósea patológica, compresión de la médula espinal y movilidad reducida, impactando severamente en los pacientes sobre su calidad de vida, y representa una carga económica sustancial. A nivel mundial, faltan estimaciones de la prevalencia del cáncer de próstata con metástasis óseas ⁽⁴⁾. Los datos publicados se limitan a unos pocos estudios que informan la proporción de casos de cáncer de próstata con metástasis óseas: 6.5% en los EE. UU y 6.8% en Tailandia entre 2006 y 2015. Otros datos se limitan a las estimaciones de incidencia acumulada del 11.5% en Dinamarca y 18% a 29% en los EE. UU. dependiendo de la duración del seguimiento ⁽⁵⁾.

La prevalencia a nivel mundial de anisocitosis es de 4.24% en varones y de 3.88% en mujeres ⁽⁶⁾. La anisocitosis es una medida automatizada de

la heterogeneidad de las dimensiones celulares de la serie roja, y se realiza rutinariamente en el estudio de diversos pacientes. Algunos estudios previos y un metanálisis demostraron que la anisocitosis es un potente predictor de mortalidad en paciente relacionado con el cáncer ⁽⁷⁾. También existe una fuerte asociación gradual entre la anisocitosis y biomarcadores inflamatorios como la proteína c reactiva en suero y el fibrinógeno. La anisocitosis ha sido hipotetizada para correlacionar con la duración de varias enfermedades que incluyen cáncer de colon, cardíaco y hepático. Por lo tanto, la anisocitosis es un indicador del estado inflamatorio general del cuerpo, y podría modificarse en pacientes con neoplasia prostática, y relacionarse a una evolución hacia el estado metastásico ⁽⁸⁾.

En nuestra región La Libertad, el cáncer prostático es la principal neoplasia en hombres, presentando una tasa de incidencia según el registro de cáncer en Trujillo en el año 2002, de 25.8 casos nuevos por año/100 000 habitantes, siendo la mortalidad de 10.6/100 000 habitantes, no contando con un registro en el distrito de Chocope, donde se evidencia una población significativa con este diagnóstico, así mismo, se evidencia un incremento en la consulta externa de pacientes oncológicos con anisocitosis, con un aumento significativo en el cáncer prostático, entre ellas en el distrito de Chocope, sin contar con un registro reportado de estos casos ⁽³⁾.

2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

2.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Es la anisocitosis un factor de riesgo de metástasis en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el Hospital II Chocope EsSalud?

2.2. ANTECEDENTE DEL PROBLEMA

Sun Z, et al (Norteamérica, 2018); en estudio retrospectivo de casos y controles, evaluaron las implicaciones clínicas de los biomarcadores inflamatorios previos al tratamiento como factores de riesgos independientes en el cáncer de próstata (PCa); De un total de 326 pacientes, se distribuyeron a 226 pacientes con neoplasia prostática en los casos, y 100 pacientes sanos en los controles. Dio como resultado a 28 pacientes (12.3%) con anisocitosis en el grupo casos, frente a 7 (7%) de personas sanas con anisocitosis en el grupo control ($p < 0.001$), evaluada mediante la técnica estadística de chi cuadrado; además, La presencia de anisocitosis se asoció significativamente con un alto riesgo de progresión, incluidas puntuaciones más altas de Gleason, índices de antígeno de proliferación celular 67 (Ki - 67) y niveles de antígeno prostático específico (PSA) ($P < 0,05$) ⁽⁹⁾.

Albayrak S, et al (Turquía, 2014); en un estudio retrospectivo de casos y controles, investigaron la utilidad de la anisocitosis como un marcador simple y fácilmente disponible en el cáncer de próstata, así mismo la evaluaron como predictor de progresión en la neoplasia prostática; en un total de 124 pacientes, de los cuales, 62 pacientes diagnosticados que se habían sometido a una biopsia guiada por ultrasonido transrectal (TRUS) y 62 controles sanos. Se obtuvo como resultado, la presencia de anisocitosis en el 61.7% en el grupo casos, frente a un 27.9% en el grupo control ($p < 0.001$), evaluada mediante la técnica estadística de chi cuadrado; además, la anisocitosis se asoció con mayor riesgo de progresión de la enfermedad ($p < 0.05$) ⁽¹⁰⁾.

Fukuokaya W, et al (Japón, 2019); en un estudio retrospectivo de casos y controles, se investigó el impacto de la anisocitosis en los resultados del tratamiento de la neoplasia prostática metastásica. De un total de 153 pacientes, se dividió en los casos a pacientes con neoplasia prostática metastásica con anisocitosis, y en los controles a pacientes con cáncer de próstata metastásico sin anisocitosis. Se

encontró como resultado a 45 pacientes (29.4%) con anisocitosis en el grupo casos y 108 (70.6%) que no presentaban anisocitosis en el grupo control, siendo la mediana de ancho de distribución eritrocitaria de 13.7% ($p < 0.001$), evaluada mediante la técnica estadística de T-student; además, se evidencio que la anisocitosis es un predictor de mal resultado de tratamiento para paciente con cáncer de próstata metastásico, y podría ser un biomarcador disponible y económico para la resistencia primaria al tratamiento. ⁽¹¹⁾.

Eleanos W, et al (Inglaterra, 2020); es un estudio prospectivo de cohortes, se investigó la asociación de parámetros hematológicos con el riesgo de cáncer de próstata. De un total de 5723 pacientes con cáncer de próstata, la presencia de anisocitosis se asoció con un mayor riesgo de cáncer de próstata OR:1.2 ($p < 0.005$), presentando una media de ancho de distribución eritrocitaria de 13.4%, evaluada mediante la técnica estadística de T-student; además, asociaron la anisocitosis con progresión de cáncer prostático ⁽¹²⁾.

2.3. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

El cáncer de próstata es la principal causa de neoplasia en varones en nuestro medio, y siendo los primeros en mortalidad por cáncer, considerando la importancia de realizar un diagnóstico oportuno a las personas con neoplasia prostática metastasica, quienes la supervivencia global se verá más afectada que en los pacientes localizados, es fundamental determinar cuáles son los factores de riesgo que conllevan al estado metastásico; en tal sentido se reconoce evidencia reciente que relaciona las alteraciones de la serie eritrocitaria con la historia natural de determinados tipos de cáncer, y en particular de la neoplasia prostática; siendo la anisocitosis una constante hematológica que es posible valorar en nuestra realidad sanitaria; resultaría beneficioso para los pacientes con cáncer de próstata, la realización de esta prueba para un diagnóstico oportuno y

precoz, teniendo como resultado esperado el incremento de su valor en los estados metastásicos, con el propósito de realizar una labor preventiva y evitar el deceso de los pacientes por esta patología, mediante la adecuada prevención y control de dicha neoplasia, entre otros.

3. OBJETIVOS:

3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la anisocitosis como un factor de riesgo de metástasis en pacientes con neoplasia prostática atendidos en el Hospital II Chocope EsSalud durante el periodo 2015-2019.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de anisocitosis en pacientes con diagnóstico de neoplasia prostática metastásica en el Hospital II Chocope EsSalud
- Determinar la frecuencia de anisocitosis en pacientes con diagnóstico de neoplasia prostática sin metástasis en el Hospital II Chocope EsSalud

3.3. MARCO TEÓRICO

El cáncer de próstata se ha convertido en el segundo cáncer más común en hombres en países de altos recursos en todo el mundo. Sin embargo, la revisión realizada por Center et al. mostró que las tasas

de incidencia más altas se observaron en poblaciones de ascendencia africana, en América del Norte, el Reino Unido y el Caribe. El aumento en la incidencia observado en las últimas décadas se explica principalmente por el cribado oportunista posible gracias al advenimiento de la prueba de antígeno prostático específico (PSA) ⁽¹³⁾.

En los países de África y la mayoría del Caribe donde las pruebas de PSA no se usan comúnmente, la alta incidencia de cáncer de próstata está determinada en parte por la genética, pero la parte relativa de este riesgo genético sigue siendo debatida. El efecto esperado de la detección temprana para el diagnóstico de neoplasia prostática con medición del PSA, es reducir la tasa de mortalidad general y específica de la enfermedad a través del tratamiento temprano, es controvertido. Las tasas de mortalidad estandarizadas por edad fueron de 29.3 / 100,000 personas-año en el Caribe, variando entre 19 y 24 por 100,000 en África subsahariana ^(14,15).

Entre los factores de riesgo para el cáncer de próstata, factores endógenos tales como antecedentes familiares, africanos y el envejecimiento están bien establecidos, pero los mecanismos de ciertos otros, como el metabolismo alterado de los andrógenos, la dieta, los agentes ambientales, la ocupación o el estilo de vida, no están claros ⁽¹⁶⁾. Se ha explorado la exposición ambiental para productos químicos disruptores endocrinos, que alteran positiva o negativamente la actividad hormonal, afectando en última instancia la reproducción, el desarrollo y / o la carcinogénesis, particularmente en los órganos reproductivos ⁽¹⁷⁾.

El desarrollo de metástasis en pacientes inicialmente diagnosticados con cáncer de próstata localizado (PC) es un evento de progresión y resultado en exceso de morbilidad, mortalidad y costo. Estimaciones de la incidencia a largo plazo de metástasis en pacientes locales ⁽¹⁸⁾. Los factores de riesgo identificados en estudios observacionales con datos basados en los datos del registro incluyen el nivel de PSA, el

puntaje de Gleason, el estadio clínico del tumor, la edad al diagnóstico y el porcentaje de núcleos de biopsia relacionados con el cáncer ⁽¹⁹⁾.

Aunque las estimaciones de la incidencia a largo plazo de metástasis localizadas varían considerablemente, está bien establecido que la gran mayoría de las metástasis (aproximadamente el 80%) se dirigen al hueso. Además, entre los pacientes diagnosticados con metástasis óseas, 40% a 50% experimentarán al menos 1 evento relacionado con el esqueleto que se define como una fractura patológica o lesión medular que conllevaría a tratamiento quirúrgico ⁽²⁰⁾.

La anisocitosis es un biomarcador convencional para la variabilidad del volumen de eritrocitos y un indicador de la homeostasis de los eritrocitos. La evidencia reciente muestra que la anisocitosis está involucrada en una variedad de enfermedades humanas como enfermedades cardiovasculares, trombosis, diabetes y cánceres. El alto nivel de anisocitosis es un marcador pronóstico negativo y factor de riesgo para estas enfermedades, y la inflamación es el mecanismo principal. La inflamación es un regulador clave de la iniciación y progresión del cáncer. Recientemente, la anisocitosis, que juega un papel crítico en la respuesta inflamatoria, ha llamado la atención debido a la conexión entre la inflamación y el cáncer. La anisocitosis se presenta en tumores malignos. Además, los niveles más altos del ancho de distribución eritrocitaria también se asocian significativamente con etapas avanzadas de cáncer y metástasis. Un conjunto de evidencia cada vez mayor sugiere que el nivel elevado del ancho de distribución eritrocitaria también se correlacionó como factor de riesgo y como un mal pronóstico para varios tipos de cáncer ⁽²¹⁾.

4. HIPÓTESIS:

4.1. HIPÓTESIS ALTERNA

La anisocitosis es factor un riesgo para metástasis en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el Hospital II Chocope EsSalud durante el periodo 2015-2019.

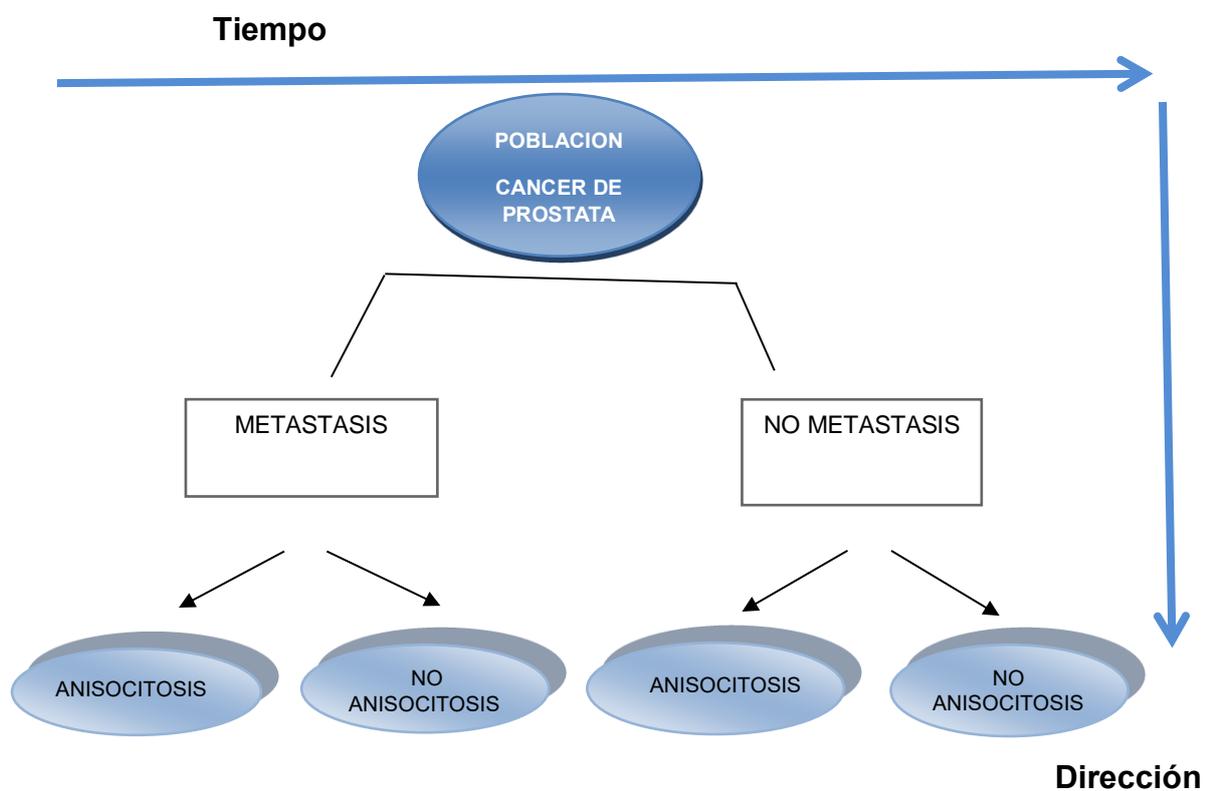
4.2. HIPÓTESIS NULA

La anisocitosis no es factor un riesgo para metástasis en pacientes con cáncer de próstata atendidos en el Hospital II Chocope EsSalud durante el periodo 2015-2019.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. DISEÑO DE ESTUDIO

Analítico, observacional, retrospectivo y longitudinal, con diseño de casos y controles.



5.2. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

Población

Pacientes con cáncer de próstata diagnosticados por el Servicio de Urología - Hospital II Chocope EsSalud en el periodo comprendido del 2015 al 2019, los cuales tendrán los caracteres de criterios de selección.

La población será dividida en:

- Casos: Paciente con cáncer de próstata metastásico.
- Controles: Paciente con cáncer de próstata no metastásico.

Criterios de inclusión

- Pacientes con biopsia de próstata
- Paciente mayores de 35 años
- Pacientes en cuyas historias clínicas se consignen datos correspondientes a evolución de los pacientes en estudio
- Pacientes con estudio radiológico

Criterios de exclusión

- Pacientes con anemia
- Pacientes con poliglobulia
- Pacientes con aplasia medular
- Pacientes con leucemia mieloide

Muestra

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizaría el cálculo muestras para un diseño sobre casos y controles ⁽²²⁾.

Donde:

$$n = \frac{\left[z_{1-\frac{\alpha}{2}}\sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta}\sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

n: representa a la totalidad de casos

m: representa la totalidad de controles

c = 1 Totalidad de controles por cada caso

$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ representado con un 5% de error tipo I

$Z_{1-\beta} = 0.842$ representado con un 20% de error tipo II

$p_1 = 0.363$ Proporción (alta) de pacientes de cáncer de próstata y con metástasis ósea ⁽¹¹⁾

$p_2 = 0.194$ Proporción (baja) de pacientes de cáncer de próstata y sin metástasis ósea ⁽¹¹⁾

$p = 0.2785$ Proporción de pacientes de cáncer de próstata y con metástasis ósea

Reemplazando se tiene:

$$n = \frac{\left[1.96\sqrt{(1+1)0.2785(0.7215)} + 0.842\sqrt{0.363(0.637) + 0.194(0.806)} \right]^2}{(0.194 - 0.363)^2}$$

n= 110 casos

m= 110 controles

5.3. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE RESULTADO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
Metástasis	Extensión de neoplasia prostática con compromiso óseo evidenciado en el estudio radiológico	Cualitativa	Nominal	Estudio imagenológico	Si – No

VARIABLE EFECTO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
Anisocitosis	Desigualdad en el tamaño en los glóbulos rojos, los cuáles se registran en un hemograma a valores superiores a 14.0%	Cualitativa	Nominal	Hemograma automatizado	Si – No

Anisocitosis: Desigualdad en el tamaño en los glóbulos rojos, los cuáles se registran en un hemograma. Se considerará como elevación de este marcador a valores superiores a 14.0% y se tomarán en cuenta los valores del primer hemograma que figure en la historia clínica desde el inicio de los síntomas de cáncer prostático ^(11,21).

Metástasis: corresponde a la extensión de la neoplasia prostática con compromiso óseo evidenciado en el estudio radiológico correspondiente, como lesión osteoblástica ^(11,21).

5.4. PROCEDIMIENTO Y TÉCNICA

Para el presente proyecto, se realizará el permiso correspondiente a la casa superior de estudio para la realización del estudio, dónde estarán los pacientes con cáncer prostático atendidos en el servicio de urología del Hospital Il Chocope EsSalud durante el periodo 2015 – 2019.

En dicho nosocomio, se solicitará el permiso correspondiente y la obtención de códigos para obtener los datos de las historias de dichos pacientes incluidos en el estudio, según la codificación del cie – 11, y teniendo en cuenta las características de los pacientes que entran al estudio.

Posteriormente, se colocará en dos grupos a los pacientes según la presencia o no de metástasis, teniendo en cuenta el resultado del estudio radiológico de los mismos, así mismo, se obtendrá del primer hemograma que figure en la historia clínica la presencia de anisocitosis.

Finalmente, los datos serán adjuntados en la ficha realizada por el autor, en donde irán las características propias del estudio para su respectivo análisis (ANEXO 01)

5.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Estadística descriptiva: se utilizarán tablas.

Estadística analítica: El formato estadístico de análisis se realizará mediante el estudio de chi cuadrado - variables cualitativas; y los resultados finales serán significativos al presentar un resultado menos

al 5% del riesgo de cometer error, $p \leq 0.05$. La cuantificación del intervalo de confianza será del 95%.

Estadígrafo de estudio: Debido al presente proyecto se trata de un estudio de casos y controles, se realizará la ejecución del odds ratio, relacionado a la anisocitosis y su relación con la presencia de metástasis.

5.6. ASPECTO ÉTICO

Antes de iniciar el proyecto se enviará una solicitud de aprobación a la Universidad Privada Antenor Orrego, así mismo, se realizará la petición al Hospital II Chocope EsSalud. En dicho nosocomio, se realizará la obtención de información para el proyecto, el cual, estará bajo la normatividad basada en la declaración de Helsinki, y las normas de salud de nuestro país, en donde se verificará la autenticidad de la recolección de información, así como del uso hacia la investigación ^(23,24).

6. PRESUPUESTO

6.1. Presupuesto

6.1.1. Materiales

Numeral	Utilidad usada	Cantidad	Precio por unidad en soles	Precio final en soles
2.3.1 5.12	Papelería	1000	9.55	9.55
	Libro de apuntes	2	6.45	6.45
	Bolígrafos	20	1.05	20.10
	Sobres	20	0.55	11.00
	USB	4	8.50	34.00
COSTO				81.10

6.1.2. Utilización de servicios

Numeral	Utilidad usada	Duración	Precio en soles por día	Precio final en soles
2.3.21.21	Movilidad	180 días	1.50	270.00
2.3.15.1	Fotocopias y escaneos	180 días	0.50	90.00
2.3.22.21	Llamadas por celular	180 días	0.80	144.00
2.3.22.23	Navegación por internet	180 días	0.60	108.00
2.3.22.22	Petición de revisión de historias clínicas	1 día	15.00	15.00
	Verificación de datos de pacientes	10 días	15.00	150.00
2.3.27.499	Consultorio con analítico	30 días	60.00	195.50
total				972.50

TOTALIDAD PRESUPUESTADA: S/ 1053.60 soles.

Pago: Por el mismo personal encargado

7. CRONOGRAMA

N. o	Acciones	Personal encargado	Duración					
			MAY 2020 - OCT 2020					
			1me	2me	3me	4me	5me	6me
1	Redacción y programación del proyecto	INVESTIGADOR Y GUÍA	*					
2	Presentar proyecto y su aprobación	INVESTIGADOR		*	*			
3	Recolectar datos	INVESTIGADOR				*	*	*
4	Procesamiento - Analizar	INVESTIGADOR ESTADÍSTICO						
5	Redacción Final del informe	INVESTIGADOR						
TIEMPO QUE DURARÁ EL PROYECTO			1	2	3	4	5	6
DURACIÓN DE PASOS DESIGNADOS POR MES								

8. LIMITACIONES

Por la presente pandemia del Covid – 19, estará limitado el tiempo para la recolección de los datos para el presente estudio.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Taitt H. Global trends and prostate cancer: a review of incidence, detection, and mortality as influenced by race, ethnicity, and geographic location. *American journal of men's health* 2018; 12(6): 1807-1823.
- 2.-Bijalwan, P. Pathological outcomes and biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer in the Indian population. *Indian Journal of Urology* 2018 34: 260-267.
- 3.-Payet E, Pérez P, Poquioma E, Díaz E. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010-2012. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2016. 186 p. vol.5
- 4.-Evangelista L. Diagnostic imaging to detect and evaluate response to therapy in bone metastases from prostate cancer: current modalities and new horizons. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. 43: 1546.
- 5.-Buzzoni C. Metastatic prostate cancer incidence and prostate-specific antigen testing: new insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *European urology* 2016; 68(5): 885-890.
- 6.- Qiao R, Yang S, Yao B, et al. Complete blood count reference intervals and age- and sex-related trends of North China Han population. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52:1025–32
- 7.- Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, et al (2010). Red cell distribution width and mortality in older adults: a metaanalysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 65, 258-65.
- 8.- Celikbilek A, Zararsiz G, Atalay T, et al (2013). Red cell distribution width in migraine. *Int J Lab Hematol*, 35, 620-8.
- 9.-Sun Z. Clinical implications of pretreatment inflammatory biomarkers as independent prognostic indicators in prostate cancer. *Journal of clinical laboratory analysis* 2018; 32(3): 22277.
- 10.-Albayrak S. Red cell distribution width as a predictor of prostate cancer progression. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 15(18): 7781-7784.

- 11.-Fukuokaya W. Red Cell Distribution Width Predicts Prostate-Specific Antigen Response and Survival of Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Androgen Receptor Axis–Targeted Agents. *Clinical genitourinary cancer* 2019; 17(3): 223-230.
- 12.- Eleanor W, et al. Hematological markers and prostate cancer risk: a prospective analysis in UK. *American association for cancer* 2020; 26(5): 172-203.
- 13.-Vickers AJ, Sjoberg DD, Ulmert D, Vertosick E, Roobol MJ, Thompson I, Heijnsdijk EA, De Koning H, Atoria-Swartz C, Scar-dino PT, Lilja H. Empirical estimates of prostate cancer overdiagnosis by age and prostate-specific antigen. *BMC Med* 2016; 12:26.
- 14.-Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, Carroll P, Etzioni R. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2016; 65(6):1046–1055.
- 15.-McDougall JA, Bansal A, Goulart BH, et al. The clinical and economic impacts of skeletal-related events among Medicare enrollees with prostate cancer metastatic to bone. *Oncologist*. 2016; 21:320-326.
- 16.-Onukwugha E, Yong C, Mullins CD, et al. Skeletal-related events and mortality among older men with advanced prostate cancer. *J Geriatr Oncol*. 2016; 5:281-289.
- 17.-Sweeney C, Chen Y, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016; 373:737-746.
- 18.-Yong C, Onukwugha E, Mullins C, et al. The use of health services among elderly patients with stage IV prostate cancer in the initial period following diagnosis. *J Geriatr Oncol*. 2016; 5:290-298.
- 19.-Roghmann F, Antczak C, McKay R, et al. The burden of skeletal-related events in patients with prostate cancer and bone metastasis. *Urol Oncol*. 2017; 33:17.

- 20.-Xiong X, Yang Y, Chen X, Zhu X, Hu C, Han Y, et al. Red cell distribution width as a significant indicator of medication and prognosis in type 2 diabetic patients. *Sci Rep.* 2017; 7: 2709.5.
- 21.-Yang D, Quan W, Wu J, Ji X, Dai Y, Xiao W, et al. The value of red blood cell distribution width in diagnosis of patients with colorectal cancer. *Clinica chimica acta; internacional journal of clinical chemistry.* 2018; 479: 98-102
- 22.-García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica* 2013; 2(8): 217-224.
- 23.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
- 24.-Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009.

10. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título:

**Anisocitosis como factor de riesgo de metástasis en pacientes con
cáncer de próstata atendidos en el Hospital II Chocope EsSalud**

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____ años

1.3. Sexo: _____

II: VARIABLE EFECTO:

Anisocitosis: _____

III: DESENLACE:

Metástasis: Si: () No: ()