

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



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO PARA
CÁNCER DE OVARIO EN PACIENTES DEL INSTITUTO REGIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS.

AUTOR: Javier Ernesto Risco Quezada.

ASESOR:

Dr. Carlos Gustavo Cornejo Zavaleta

Trujillo – Perú

2018

**DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO FACTOR DE RIESGO PARA
CÁNCER DE OVARIO EN PACIENTES DEL INSTITUTO REGIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS.**

Dr. Salazar Cruzado Orlando
Presidente

Dr. Alarcón Gutierrez Christian
Secretario

Dr. Gavidia Peña Julio
Vocal

ASESOR:

DR. CARLOS GUSTAVO CORNEJO ZAVALA

CO ASESOR:

ROBERTO R. RODRIGUEZ FAJARDO

DEDICATORIA

Agradecido por la vida que me da, quiero dedicar este trabajo a Dios padre por haberme guiado en todo momento en mi caminar. Y le pido continúe dándome sabiduría, fuerza, perseverancia y ecuanimidad para mantenerme firme en la vida y luchando por lograr mis objetivos planteados en este largo camino que es la medicina.

A mis padres, hermanos quienes estuvieron durante todo este recorrido que he hecho. Acompañándome en mis alegrías, tristezas, logros y caídas y que en todo momento me brindaron soporte y confianza necesarios para poder seguir adelante en pos de mis ideales.

A todas aquellas personas que en algún momento de este camino estuvieron presentes y contribuyeron de alguna manera en el desarrollo personal y profesional de mi persona.

Gracias por estar durante esta etapa de mi vida y de este largo camino que aún me falta por recorrer.

Agradecimientos

Agradezco a Dios por cada día de vida que me brinda, por los buenos y sobre todo los malos momentos porque a partir de ellos he aprendido a salir adelante.

Agradezco a mis padres por la comprensión y su apoyo incondicional que han sabido brindarme durante mi vida y carrera profesional, lo que me ha permitido salir victorioso de las adversidades.

Agradezco a mis maestros quienes con sus enseñanzas me han forjado en esta larga tarea de formarme tanto en el ámbito personal como profesional y así poder desarrollar al máximo mis habilidades y destrezas, con el único objetivo, el ser una persona de bien y excelente médico.

TABLA DE CONTENIDOS

PORTADA

PAGINA DE DEDICATORIA

PAGINA DE AGRADECIMIENTOS

INDICE.....	6
RESUMEN	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCION.....	9
MATERIAL Y METODOS.....	16
RESULTADOS.....	23
DISCUSION.....	25
CONCLUSIONES.....	28
SUGERENCIAS.....	29
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	30
ANEXOS:.....	34

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la Diabetes Mellitus tipo 2 es un factor asociado a cáncer de ovario en el Instituto Regional De Enfermedades Neoplásicas de Trujillo.

Material y Métodos: Se realizó un estudio analítico, tipo observacional, de casos y controles, mediante la revisión de historias clínicas de usuarias del servicio de Ginecología y del área de Preventorio del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas (IREN- Norte). Se incluyeron un total de 237 historias agrupadas en 79 casos y 158 controles ajustados a los criterios de selección; para el análisis estadístico de variables cualitativas, según el diseño, se utilizó la prueba de chi cuadrado, y el tipo de asociación se determinó mediante el cálculo del Odds ratio.

Resultados: La edad promedio, encontrada en las pacientes incluidas en el estudio, fue de 55.3 en el grupo de casos en comparación a 51.07 para el grupo de los controles. La frecuencia de Diabetes Mellitus en pacientes con cáncer de ovario fue de 13.9%. La frecuencia de Diabetes Mellitus en pacientes sin cáncer de ovario fue de 5.7%. Se observó un aumento de riesgo de cáncer de ovario en pacientes con diabetes mellitus OR= 2.67; 95%; IC: 1,060-6,764 con una significancia $p= 0.032$.

Conclusiones: La Diabetes Mellitus es un factor asociado a cáncer de ovario en pacientes del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, aumentando el riesgo en 2.67 veces ($p<0.05$)

Palabras clave: Diabetes Mellitus, Cáncer de ovario, Factor de Riesgo. (DeCS)

Abstract

Objective: To determine if diabetes Mellitus type 2 is factor associated for ovarian cancer in the Regional Institute of neoplastic diseases from Trujillo.

Material and methods: Analytical study, observational type, cases and controls, through review of case histories of users of the service of Gynecology and the area's Preventorium of the Regional Institute of neoplastic diseases (IREN - North) . Included a total of 237 stories grouped in 79 cases and 158 controls; the Chi-square test was used for statistical analysis of qualitative variables, according to the design; and the type of association was determined using the calculation of the the Odss ratio.

Results: The average age, found in the patients included in the study, was 55.3 in the Group of cases compared to 51.07 for the Group of controls. The frequency of Diabetes Mellitus in patients with ovarian cancer was de13.9%. The frequency of Diabetes Mellitus in patients without ovarian cancer was 5.7%. It was observed an increase in ovarian cancer risk in patients with diabetes mellitus OR = 2.67; 95%; IC: 1 060-6, 764 with a significance $p = 0.032$.

Conclusions: Diabetes Mellitus is factor associated for ovarian cancer in patients of the Regional Institute of neoplastic diseases, increasing the risk in 2.67 times ($p < 0.05$).

Key words: Diabetes Mellitus, Cancer of ovary, Factor of Risk (DeCS)

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Marco teórico:

El cáncer de ovario es la neoplasia ginecológica que tiene la tasa de mortalidad más alta y es la quinta causa principal de muerte por cáncer entre las mujeres¹. Ocupa el séptimo lugar en incidencia y mortalidad entre las mujeres en todo el mundo. En 2012, se diagnosticaron 238,000 mujeres y 151,000 mujeres murieron por cáncer de ovario, lo que representa el 4% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer y el 4% de las muertes por cáncer entre las mujeres². En el Perú, El INEN (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas) publica que el cáncer de ovario ocupa el tercer lugar entre las neoplasias ginecológicas, después del cérvix y mama. Se informa que la edad media de diagnóstico del cáncer de ovario es de 45.78 años de edad³. En Trujillo, el IREN NORTE (Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte) menciona que el cáncer de ovario ocupa el décimo lugar en frecuencia y corresponde a las edades de entre 40 y 49 años.⁴

Se espera que la incidencia de la enfermedad aumente debido al envejecimiento de la población pues el riesgo de cáncer de ovario aumenta con la edad. Más del 60% de los tumores se diagnostica por primera vez en etapa avanzada debido a los síntomas no existentes o inespecíficos. La edad, el estadio, el estado funcional son los factores pronósticos más importantes en la supervivencia del cáncer de ovario⁵.

El tiempo de supervivencia promedio varía desde el momento en que se diagnostica el cáncer según la gravedad, (indicando), respectivamente: Ia - 89.9%, Ib - 84.7%, Ic - 80.0%, II y - 69.9%, IIb - 63.7 %, IIc - 66,5%, IIIa - 58,5%, IIIb - 39,3%, IIIc - 28,7%, cuarto - 25%. Un colaborador principal a la tasa de mortalidad relativamente alta observada en el cáncer de ovario es la frecuencia con la que se diagnostica en la etapa III y IV⁶. El diagnóstico de cáncer de ovario en sus etapas iniciales es típicamente incidental al no ser específico, estos síntomas incluyen: dolor en el área pélvica y una sensación de plenitud en el abdomen. La ampliación del perímetro abdominal se observa en 1/3 de

pacientes^{7,8}. El pronóstico adverso del cáncer de ovario resulta en la búsqueda de la efectividad de los tratamientos que reducirían el riesgo de metástasis o recurrencia, extendiendo así la supervivencia general y el tiempo de vida de los pacientes.⁹ Dada la alta mortalidad y relativamente alta incidencia de cáncer de ovario, la necesidad de mejorar la prevención, incluida la educación sobre factores de riesgo modificables, es claro^{10,11}.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un desorden metabólico crónico que se produce por una alteración de la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas y/o de la actividad de esta hormona en su principal órgano blanco (la musculatura estriada) y cuya manifestación principal es un estado crónico de hiperglicemia¹². se caracteriza entonces principalmente por resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hiperglucemia¹³. La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad que cada día incrementa su incidencia y prevalencia. Se estima que más de 400 millones de personas tienen esta enfermedad y muchos desconocen su diagnóstico¹⁴. La diabetes mellitus es un serio problema de salud mundial, el cual, para la mayoría de los países ha evolucionado en asociación con rápidos cambios sociales y culturales, el envejecimiento de las poblaciones, aumento de la urbanización, cambios en la dieta, reducida actividad física y otros estilos de vida y patrones conductuales no saludables. En nuestro país se estima una prevalencia de 7% al año 2016^{15,16}.

En el mundo entre la edad de 20 a 79 años se estima una prevalencia de Diabetes Mellitus del 6,6%. En 2011 la prevalencia de diabetes en Estados Unidos era de un 10,7% en las personas mayores de 20 años; la Diabetes Mellitus tipo 2 es la más común y se estima que supone un 95% de los casos totales de Diabetes mellitus^{17,18}. La gran mayoría de los casos corresponde a dos clases principales: En la primera, la característica más relevante es la destrucción de las células β del páncreas, de manera que la producción de insulina es nula o insignificante. En la segunda, el rasgo principal es la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina por alteraciones de la unión de la hormona con su receptor^{19,20}.

En el mundo, el cáncer es el segundo y la diabetes la decimosegunda causa de la muerte, existe una creciente base de evidencia para apoyar una conexión entre la diabetes, predominantemente diabetes tipo 2 y ciertos tipos de cáncer, de hecho, metaanálisis han revelado que la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de varios tipos diferentes de cáncer. Sin embargo, pocos estudios han explorado una relación entre el tipo la diabetes mellitus tipo 1 y cáncer²¹. La asociación entre DM2 y cáncer fue reportada hace más de 100 años. La mayoría de los estudios epidemiológicos han sugerido que los cánceres, particularmente hepáticos, pancreáticos, cáncer colorrectal, de vejiga, endometrial y de mama, parecen asociarse con diabetes mellitus tipo 2, aumentando el riesgo y la mortalidad²². Sin embargo, estudios recientes sugieren que los efectos biológicos variables de la diabetes pueden actuar sinérgicamente con otros factores de riesgo de cáncer definidos, particularmente con las hormonas esteroides ováricas²³. Los mecanismos que mantienen el vínculo entre la Diabetes mellitus y el Cáncer no han sido del todo precisados, aunque la mayoría de los autores destacan el papel del hiperinsulinismo y la insulinoresistencia presente en las personas con Diabetes mellitus tipo 2^{24,25}.

El mecanismo enlace entre diabetes-cáncer se ha hipotetizado que se relaciona principalmente con mecanismos hormonales: insulina, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) -1; inflamatorio o características metabólicas (hiperglucemia) de la DM e incluso a ciertos tratamientos²⁶. La hiperinsulinemia puede influir en el desarrollo del cáncer al unirse con el ligando del receptor de insulina (IR) y / o indirectamente a través del aumento en la circulación de los niveles de IGF-1²⁷. La transducción de señal de insulina está mediada a través de dos isoformas del IR: IR-A y IR-B. IR-A reconoce insulina y IGF, con una mayor afinidad por IGF2 que IGF1, y IR-B es específico de insulina y es principalmente involucrado en la homeostasis de la glucosa. La insulina se une con IR-A y ejerce un efecto mitogénico pro crecimiento directo. Cuando la insulina se encuentra elevada puede incrementar la expresión hepática de IGF-1 y luego activar el receptor de IGF-1, y de esta forma estimular el crecimiento celular por este mecanismo²⁸. El papel independiente del IR es confirmado por la observación de que la regulación a la

baja de los IR en las células LCC6 reduce el crecimiento del tumor de xenoinjerto en ratones atímicos e inhibe metástasis pulmonar. Además, el bloqueo del IGF-1 receptor se ha asociado con un menor crecimiento de células de cáncer de mama. La hiperinsulinemia también resulta en disminución de los niveles de proteína de unión a IGF-1 y, por lo tanto, aumento niveles de IGF-1 bioactivo ²⁹

Motivado por estudios previos en los que se empieza a establecer la relación entre diabetes mellitus y cáncer de ovario, se ha tratado de identificar el posible mecanismo que lo originaría. El IGF-1 es un factor de crecimiento que es secretado por el hígado y se asocia comúnmente con la obesidad y el hiperinsulinismo. El hiperinsulinismo disminuye la secreción hepática de la proteína de unión a IGF (IGFBP), aumentando aún más los niveles de IGF-1 libre. Por el contrario, la inanición y la restricción de calorías están asociadas con niveles más bajos de IGF-1. Se ha confirmado que IGF-1 mejora el crecimiento de las células de cáncer de ovario. Además, investigaciones previas había demostrado que la alta expresión de IGF-1 en la obesidad y la DM indicaba un mayor riesgo de cáncer de ovario y mal pronóstico³⁰

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación que existía entre la diabetes mellitus y cáncer de ovario a fin de poner en evidencia en nuestro medio un antecedente que contrasta con lo que inicialmente se está comenzando a describir en otras partes del mundo todo con la iniciativa de poder controlar factores que disminuyan significativamente el nefasto pronostico del cáncer de ovario.

1.2 Antecedentes:

Wang L, et al (China, 2017); llevaron a cabo un estudio con la finalidad de identificar la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo de cáncer de ovario, por medio de un estudio retrospectivo de casos y controles en el que se incluyeron a 3708313 pacientes; de los cuales 5534 presentaron diagnóstico de cáncer de ovario; observando que la frecuencia de diabetes mellitus fue significativamente más elevado en el grupo de

pacientes con cáncer de ovario, respecto al grupo sin esta neoplasia (RR: 1.19; IC 95%: 1.06-1.34; P=.004)³¹.

Brinton LA, et al (Reino Unido, 2015); llevaron a cabo un estudio con la finalidad de identificar la influencia de la diabetes mellitus tipo 2 en relación con al riesgo de desarrollar cáncer de ovario, por medio de un estudio retrospectivo de casos y controles en el que se incluyeron 99,000 pacientes de las cuales 2491 presentaron diagnóstico de cáncer de ovario, se observó que la frecuencia de diabetes mellitus fue significativamente más elevada en el grupo de pacientes con cáncer de ovario respecto al grupo sin esta neoplasia (RR=1.52, IC 95% 1.17-1.98; P<0.05)³².

Zhang D, et al (China, 2017); llevaron a cabo un estudio con el objetivo de identificar la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo de desarrollar cáncer de ovario, por medio de un estudio de tipo revisión sistemática de tipo metaanálisis en el que se incluyeron a 14 estudios observacionales analíticos observando que la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con cáncer de ovario RR: 1.44 (95% CI 1.08-1.93; p<0.05); esta tendencia también fue observada para pacientes con diabetes mellitus tipo 1³³.

Jalil, Zin and Othman (2015) Malasia, llevaron a cabo una investigación en el hospital universitario de malasia en donde la prevalencia de diabetes mellitus es alta y se evaluó la prevalencia de cáncer Femenino, el cual incluía cáncer de mama, cérvix, ovario y endometrio, y en pacientes con Diabetes Mellitus en un periodo de 11 años, obteniendo una proporción en pacientes con cáncer de ovario de 25.9% de diabéticas³⁴.

Shah M, et al (Norteamérica, 2014); llevaron a cabo un estudio con miras a definir la relación entre diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo de desarrollar cáncer de ovario, por medio de un estudio retrospectivo de tipo seccional transversal en el que se incluyeron a 367 pacientes en quienes la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 fue de 17%; se observó que la frecuencia de diabetes fue significativamente más elevada en el grupo de pacientes con cáncer de ovario (p<0.05)³⁵.

1.3 Justificación:

Considerando que el cáncer de ovario es uno de los de mayor letalidad dentro de los cánceres ginecológicos y que su presentación clínica habitual suele corresponder a momentos avanzados en la historia natural de esta enfermedad, resulta de importancia caracterizar de manera pormenorizada el perfil de aquella mujer con mayor riesgo de desarrollar esta neoplasia ginecológica y en este sentido habiéndose publicado información sobre la influencia de la diabetes mellitus por medio de la insulinoresistencia y las comorbilidades metabólicas asociadas a este desorden endocrinológico en potenciar los mecanismos oncogénicos responsables del desarrollo de cáncer de ovario, creemos necesario valorar esta asociación en nuestro medio con miras a reducir el riesgo de desarrollar esta variante neoplásica o por lo menos conseguir el diagnóstico y abordaje precoz de esta patología; no habiendo identificado estudios similares en nuestra realidad es que nos planteamos la siguiente interrogante:

1.4 Formulación del problema científico:

¿Es la diabetes mellitus tipo 2 un factor de riesgo para cáncer de ovario en pacientes del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo?

1.5 Objetivos

Objetivos generales:

Determinar si la diabetes mellitus tipo 2 es factor de riesgo para cáncer de ovario en pacientes del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo.

Objetivos específicos:

Determinar la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con cáncer de ovario

Determinar la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes sin cáncer de ovario

Comparar la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 entre pacientes con y sin cáncer ovario

Comparar las características sociodemográficas entre los grupos de estudio.

1.6 Hipótesis

Hipótesis alterna (Ha):

La diabetes mellitus tipo 2 es factor de riesgo para cáncer de ovario en pacientes del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo?

Hipótesis nula (Ho):

La diabetes mellitus tipo 2 no es factor de riesgo para cáncer de ovario en pacientes del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo?

II. MATERIAL Y METODOS

2.1 Población

Población Universo:

Mujeres atendidas en el Servicio de Ginecología oncológica y del área de preventivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2008 – 2017.

Poblaciones de Estudio:

Mujeres atendidas en el Servicio de Ginecología oncológica y del área de preventivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2008 – 2017 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

Criterios de selección:

➤ **Criterios de Inclusión (casos):**

- Mujeres con diagnóstico de cáncer de ovario
- Mujeres mayores de 40 años.
- Mujeres con ecografía abdominal
- Mujeres a quienes se haya realizado estudio histopatológico.
- Mujeres con historias clínicas completas.

➤ **Criterios de Inclusión (controles):**

- Mujeres sin cáncer de ovario
- Mujeres mayores de 40 años.
- Mujeres con ecografía abdominal
- Mujeres a quienes se haya realizado estudio histopatológico.
- Mujeres con historias clínicas completas.

➤ **Criterios de Exclusión**

- Mujeres con diabetes mellitus tipo 1.
- Mujeres con hipertensión arterial.
- Mujeres con neoplasia ginecológica distinta: mama, endometrio, cérvix uterino.
- Mujeres ooforectomizadas.
- Mujeres con historia familiar de cáncer
- Mujeres con historia de hábito tabáquico
- Mujeres con índice de masa corporal ≥ 30 Kg/m²
- Mujeres nulíparas

2.2 Muestra

▪ **Unidad de Análisis**

Estuvo constituido por cada mujer atendida en el Servicio de Ginecología oncológica y del área de preventorio del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo durante el periodo 2008 – 2017 y que cumplan con los criterios de inclusión, pero no de exclusión.

▪ **Unidad de Muestreo**

Estuvo constituido por la historia clínica de cada mujer atendida en el Servicio de Ginecología oncológica y del área de preventorio del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo durante el periodo 2008 – 2017 y que cumplieron con los criterios de inclusión, pero no de exclusión.

▪ **Tamaño muestral:**

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó un estudio previo ⁴¹, cuya proporción de casos expuestos fue 28.1% y de controles expuestos 12.9% con OR: 2.63, usando el programa Epidat 4.0 se obtuvo una muestra constituida por 79 casos y 158 controles con un nivel de confianza de 95%.

2.3 Diseño de Estudio

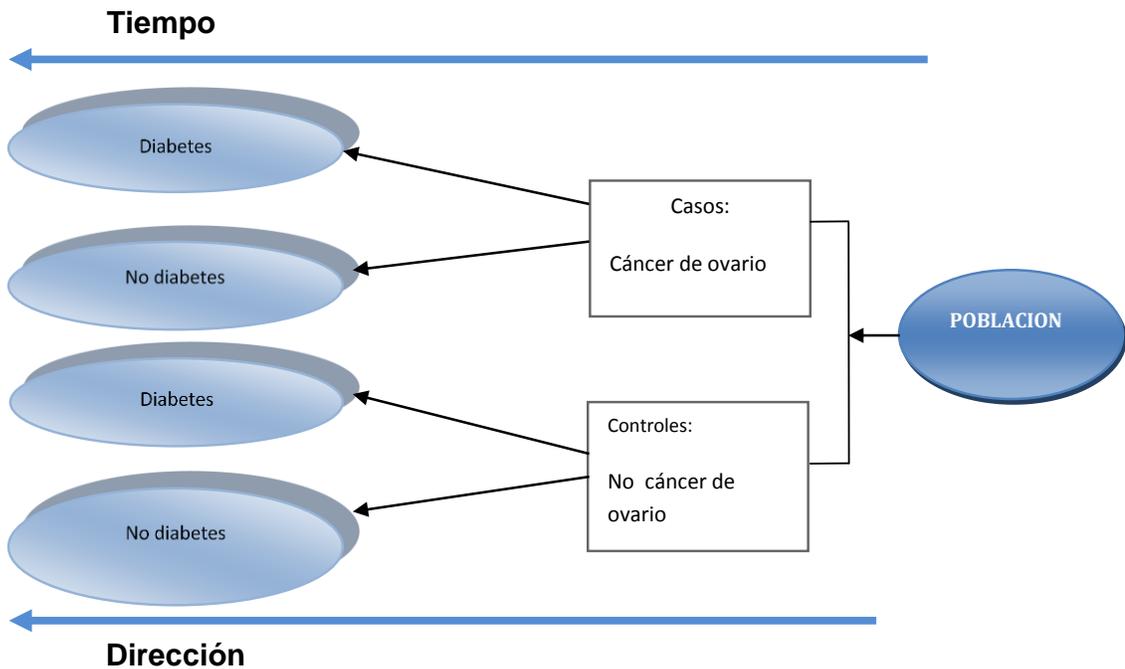
Tipo de estudio:

El estudio fue observacional, retrospectivo, analítico, de casos y controles.

Diseño específico:

	G1	X1, X2
P		
	G2	X1, X2

- P: Población
G1: Cáncer de ovario
G2: No cáncer de ovario
X1: Diabetes mellitus
X2: No Diabetes mellitus



2.4 Variables y escala de medición

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	ÍNDICES
INDEPENDIENTE				
Diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico de Diabetes mellitus consignado en la historia clínica.	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
DEPENDIENTE:				
Cáncer de ovario	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico de cáncer de ovario consignado en historia clínica corroborado con resultado histopatológico	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO

2.5 Definiciones operacionales:

- **Independiente: Diabetes mellitus:**

Diagnóstico de Diabetes Mellitus consignado en historia clínica corroborado con alguno de estos 3 criterios que debieron ser confirmados en otra oportunidad para asegurar el diagnóstico³⁵.

1. Glicemia (en cualquier momento) ≥ 200 mg/dl, asociada a síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, baja de peso).
2. Dos o más glicemias ≥ 126 mg/ dl.
- 3.-Respuesta a la sobrecarga a la glucosa alterada con una glicemia a los 120 minutos post sobrecarga ≥ 200 mg/dl.

- **Dependiente: Cáncer de ovario:**

Diagnóstico de cáncer de ovario consignado en historia clínica corroborado con estudio anatomopatológico compatible con neoplasia maligna de ovario, independientemente del estadiaje obtenido y de las características histológicas o moleculares identificadas³⁶.

2.6 Procedimientos:

Ingresaron al estudio las pacientes atendidas en el servicio de ginecología oncológica y del área de preventorio del instituto regional de enfermedades neoplásicas de Trujillo durante el periodo 2008-2017 y que cumplieron con los criterios de selección; se solicitó la autorización al departamento de investigación del instituto. A partir de entonces y con la emisión de la aprobación se obtuvieron los números de historias clínicas para luego proceder a:

1. Realizar la captación de las historias clínicas que conformarían cada grupo de estudio, por muestreo aleatorio simple; tanto para los casos como para los controles. en función de los criterios de selección propuestos por nuestro estudio.
2. Recoger los datos de las historias seleccionadas, esta información se incorporó en las hojas de recolección de datos (anexo1).
3. Continuar con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio.
4. Recoger la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

2.6 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN:

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos, fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 23.0, los que luego serán presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

Estadística Descriptiva:

Los datos recolectados se presentan mediante tablas de frecuencia, asimismo se cuantificaron los promedios y medidas de dispersión.

Estadística Analítica

El análisis de las variables principales se realizó mediante la construcción de una tabla de doble entrada, y se determinó su asociación mediante Odds Ratio, la significancia estadística se obtuvo con la prueba X² para variables cualitativas y el nivel de significancia se estableció como $p < 0,05$.

Estadígrafo propio del estudio:

Dado que fue un estudio que evaluaría la asociación variables a través de un diseño de casos y controles; se obtuvo el OR que ofreció la presencia de diabetes mellitus en cuanto a su asociación con cáncer de ovario; se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

		CANCER DE OVARIO	
		SI	NO
DIABETES	Presente	A	b
MELLITUS	Ausente	C	d

$$\text{Odds ratio: } a \times d / c \times b$$

2.7. ASPECTOS ÉTICOS:

La presente investigación contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Debido a que es un estudio de casos y controles en donde solo se recogerán datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomará en cuenta la pauta 18 de las pautas éticas CIOMS que estipula la confidencialidad de los datos, la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23)³⁹ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)⁴⁰.

III. RESULTADOS

Tabla N° 01.

Características de los pacientes incluidos en el estudio en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas 2008-2017

Cáncer de ovario	n	Media de la edad	Desviación estándar	p
Si	79	55.30	9.245	0.000
No	158	51.07	8.288	
Total	237			

Anatomía patológica	Cáncer de ovario	
	Frecuencia	%
Epiteliales	73	92.4
Estromales	2	2.5
Geminales	1	1.3
Otros	3	3.8
Total	79	100

FUENTE: Datos obtenidos del servicio de archivo del Instituto regional de Enfermedades Neoplásicas.

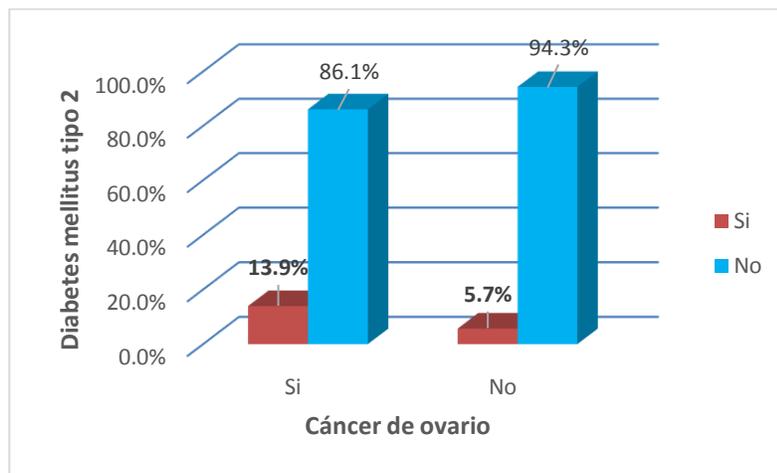
Tabla N° 02

Análisis de Asociación entre el padecer Diabetes Mellitus y el riesgo de cáncer de ovario.

Diabetes mellitus tipo 2	Cáncer de ovario			
	Si	%	No	%
Si	11	13.9%	9	5.7%
No	68	86.1%	149	94.3%
Total	79	100.0%	158	100.0%

OR: 2,678; IC 95%: 1.060-6.764
 Chi-Cuadrado: 4.614; p: 0.032
 IC95%: Intervalo de confianza al 95%

FUENTE: Datos obtenidos del servicio de archivo del Instituto regional de Enfermedades Neoplásicas.



FUENTE: Datos provenientes de la Tabla N° 02

IV. DISCUSIÓN

El cáncer de ovario es uno de los cánceres ginecológicos de mayor letalidad ya que se diagnostica en estadios avanzados, debido a no existir una técnica de screening lo suficientemente efectiva. Esto ha llevado a muchos investigadores³¹⁻³⁵ a realizar el estudio de asociación de cierta comorbilidades y factores de riesgo con el cáncer de ovario como el que se realizó en el presente estudio.

Se conoce así que ciertas comorbilidades como o la obesidad, la hipertensión arterial, el síndrome metabólico, el tabaquismo, serían factores que se encuentra asociados a una mayor prevalencia de cáncer de ovario. Así mismo hay estudios que muestran tendencias a establecer una relación de riesgo significativa en entre la diabetes y el cáncer de ovario así como algunas que si lo establecen claramente.

Siendo la prevención primaria parte fundamental del sistema de salud, y la diabetes mellitus y el cáncer un problema social. Es importante el estudio de dicha asociación en nuestro medio debido a la escasa información respecto al tema, a fin de poder ejercer mayor actividad preventiva frente a dichas comorbilidades.

En el presente estudio se pudo obtener la frecuencia de Diabetes mellitus en un grupo de 79 pacientes con cáncer de ovario, hallando 11 casos con exposición que representan al 13.9 % del total de casos. En un estudio realizado por (Jalil, Zin and Othman, 2015) Malasia en el año 2015 se evaluó la prevalencia de cáncer Femenino en pacientes con Diabetes Mellitus en un periodo de 11 años, obteniendo una proporción en pacientes con cáncer de ovario de 25.9% de diabéticas³⁴. En un análisis multivariado realizado por Ying Chen, et al, en un estudio de casos y controles realizado en China (2010–2015) se registra un 28.1% de casos de Diabetes Mellitus en un total de 573 casos de pacientes con cáncer de ovario³⁰. De la misma forma Minlikeeva, A., et al en 2017 realizaron una revisión de 15 artículos con la finalidad de estudiar la asociación entre la historia de comorbilidades, entre ellas Diabetes mellitus como condicionante de supervivencia y progresión de Cáncer de Ovario, reportando una Prevalencia de diabetes mellitus en pacientes

con cáncer de ovario 8.3% ³⁹. Esta diferencia en cuanto a lo obtenido en nuestro estudio y a otros realizados, se podría especular que pueda ser debido a factores como el poco tamaño de muestra analizado, así como al subdiagnostico de ciertas comorbilidades. Esto recaería posiblemente, en la ausencia de un screening y estudios diagnósticos oportunos.

La prevalencia de diabetes encontrada en el grupo de controles era del 5.5% de prevalencia, hallazgo que puede compararse con lo encontrado por Edward Giovannucci et al, el que describe que en la población mundial entre las edades de 20 y 79 años, un estimado de 285 millones de personas que corresponde a un 6.6% tienen diabetes ²³. Según la OMS en el 2014 se reportó que un número total de 422 millones de personas en el mundo tenían Diabetes lo que equivale a una prevalencia de 8.5% de la misma forma describen que en América se reporta un 8.3% de prevalencia de Diabetes Mellitus ⁴⁰. En el boletín epidemiológico del Perú 2016, Ramos W, reporta una prevalencia de diabetes mellitus del 7% en ámbitos urbanos y suburbanos ¹⁵. Lo obtenido en nuestro estudio podría haber ocurrido debido a que los controles fueron tomados del área de preventorio del centro de estudio, el enfocarse en el despistaje de cáncer podría ser uno de los motivos de la no exhaustiva búsqueda de comorbilidades como la Diabetes.

Se encontró que la Diabetes Mellitus es factor asociado a cáncer de ovario con un OR de 2.678 (IC95%: 1.060-6.764, $p < 0.05$), estos resultados concuerdan con lo reportado por Wang L, et al (China, 2017); llevaron a cabo un estudio con la finalidad de identificar la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo de cáncer de ovario, por medio de un estudio retrospectivo de casos y controles en el que se incluyeron a 3708313 pacientes; de los cuales 5534 presentaron diagnóstico de cáncer de ovario; observando que la frecuencia de diabetes mellitus fue significativamente más elevado en el grupo de pacientes con cáncer de ovario, respecto al grupo sin esta neoplasia (RR: 1.19; IC 95%: 1.06-1.34; $P=.004$)³¹. De la misma forma Ying Chen, et al, en un estudio de casos y controles realizado en Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, China (2010–2015), que incluyó 573 pacientes con cáncer de ovario y 1146 controles y halló un OR de 2.24 (IC95%: 1.749- 2.869)³⁰. Jung-Yun Lee, et al quienes reportan en un revisión sistemática en la que se incluyeron 18 artículos 7 de casos y controles y 11 de cohorte demostraron la asociación entre diabetes mellitus y cáncer de ovario RR: 1.17, IC95%, 1.02-1.33 y controlando otros factores como la edad, el índice de masa corporal, el tabaquismo

y el alcohol, se encontró una relación con un RR 1.55 IC 95%: 1.11-2.19. Demostrando así la asociación entre Diabetes Mellitus y Cáncer de Ovario⁴⁰.

El presente estudio presentó ciertas limitaciones ya que, al ser un estudio de casos y controles hecho en una sola población, no se pudo determinar una potente asociación entre las variables estudiadas. La principal explicación a ello, es que se observó que no había una adecuada anamnesis en cuanto al antecedente de comorbilidades, con énfasis en la diabetes mellitus, en la primera entrevista de la historia clínica, que muchas veces se contabilizaba como negativa ante dicha enfermedad o simplemente no se registraba. Sin embargo, al indagar en la historia clínica, se advirtió que esta variable estaba sub-diagnosticada, ya sea por omisión del paciente o, que, durante su evaluación rutinaria y periódica, se evidenció la presencia de diabetes mellitus por los exámenes de laboratorio, y que a pesar de eso no se reportó en las evaluaciones subsiguientes. Por ello, ante dicho suceso, esto generó una limitación, y evitó encontrar mayor asociación significativa de riesgo entre las variables en estudio de nuestro trabajo. Además, haberlo hecho en un solo centro hospitalario en nuestra localidad, también constituye un factor que no permitiría poder hacer la generalización de manera más objetiva al resto de la población. Sería adecuado repetir este mismo estudio en varios centros hospitalarios de nuestro país a fin de poder hacer una contribución más objetiva acerca de lo estudiado. El modelo de estudio pudo haber contenido mayores factores evaluados concomitantemente a fin de haber hecho comparación estratificada entre estos que podrían estar asociados al cáncer de ovario. Al existir escasa información sobre el tema en nuestro medio, consideramos que será de utilidad para futuros estudios que esperemos cubran las limitaciones tenidas en el nuestro.

La diabetes mellitus es una enfermedad prevalente en nuestro medio y con tendencia a ir en aumento, el cáncer de ovario ya por sí mismo una patología con desenlace muy desfavorable. Es importante analizar la asociación entre estas variables en nuestro medio y contrastar con lo que aún se está esclareciendo en otras partes del mundo. Así comparar realidades y al ser un país en vías de desarrollo, poder a través de la prevención reducir un factor contributivo al desarrollo de esta neoplasia tan agresiva.

V. CONCLUSIONES

1. La frecuencia de Diabetes Mellitus en pacientes con cáncer de ovario fue de 13.9%
2. La frecuencia de Diabetes Mellitus en pacientes sin cáncer de ovario fue del 5.7 %
3. La Diabetes mellitus es factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de ovario con un OR de 2.678 con un valor $P < 0.05$
4. El tipo histológico de cáncer de ovario de mayor prevalencia fue el tipo epitelial con una prevalencia 92.4%
5. La edad media de las pacientes con cáncer de ovario fue de 55.3 y de las pacientes sin cáncer de ovario fue de 51.07

SUGERENCIAS

- 1.** Es necesario emprender nuevas investigaciones multicéntricas, con mayor muestra poblacional y prospectiva, para identificar de manera más significativa la interacción entre cáncer de ovario y diabetes mellitus.
- 2.** Resulta conveniente explorar nuevos factores de riesgo modificables o comorbilidades asociadas con cáncer de ovario, con la finalidad de seleccionar a mujeres con mayor riesgo a fin de ofrecerles una estrategia especializada de despistaje de esta enfermedad.
- 3.** Nuevas investigación con la finalidad de precisar la influencia de la diabetes mellitus en relación con la aparición de otro tipo de cáncer de alta mortalidad similares a la del cáncer de ovario.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [cited 18 May 2016].
2. Moyer VA, Services USP, Force T. Clinical Guideline Screening for Ovarian Cancer: US Preventive Services Task Force OF. 2012;157(12).
3. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas “Dr. Luis Pinillos Ganoza”. Informe N° 3 Registro Hospitalario de Cáncer 2008
4. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas “Dr. Luis Pinillos Ganoza”. Informe N° 3 Registro Hospitalario de Cáncer 2007-2013
5. Jiang PY, Jiang ZB, Shen KX, Yue Y. Fish intake and ovarian cancer risk: a meta-analysis of 15 case-control and cohort studies. PLoS One. 2014 Apr 14; 9(4).
6. Słabuszewska-Józwiak A, Dmoch-Gajzlerska E, Kozakiewicz B, Jakiel G. The prognostic significance of thrombocytosis in ovarian cancer. Ann Agric Environ Med. 2015; 4: 731–735.
7. Domżał-Drzewicka R, Charzyńska-Gula M, Włoszczak-Szubzda A. A voice in the discussion concerning causes for late diagnostics of cancer of the reproductive organ in women, based on the example of the Lublin Region. Ann Agric Environ Med. 2014; 2: 221–223.
8. Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2006;107:1399–410.
- 9.-Rice MS, Murphy MA, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: a meta-analysis. J Ovarian Res 2014;5:13.
- 10.-Chiaffarino F, Parazzini F, Bosetti C, et al. Risk factors for ovarian cancer histotypes. Eur J Cancer 2013;43:1208–13.
- 11.-Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, et al. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. Am J Epidemiol 2013;171:45–53.
12. Ibet C, Rosales M, Diabetes mellitus tipo 2 y cáncer colorrectal: posibles mecanismos moleculares asociados. Gaceta Médica de México. 2013. 149:322-4

13. Sandoval M, Importancia global y local de la diabetes mellitus tipo 2. Rev Hosp Clín Univ Chile 2012; 23: 185 – 90
14. Betancur S. Therapeutic approach to type 2 diabetes mellitus in adults: Beyond a glycemic goal. Enero-Julio 2018. Medicina U.P.B ; 37(1):36-46.
- 15.- Ramos Muñoz ,Boletín epidemiológico del Perú , el consumo de frutas y verduras en la prevención de enfermedades no transmisibles,2016, 25 (45): 876-877
- 16.- WHO Mortality Database [base de datos en línea]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud; (http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/causeofdeath_query/, consultado el 12 de enero de 2016)
17. Ramos Muñoz ,Boletín epidemiológico del Perú , el consumo de frutas y verduras en la prevención de enfermedades no transmisibles,2016, 25 (45): 876-877
- 18.-Habib M. Diabetes and risk of cancer,” ISRN Oncology, vol. 2013; 4(2):6-9.
- 19.-Nestler J. Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetesmellitus,” Trends in Endocrinology & Metabolism, 2014; 23 (1):32–40, 2012.
- 20.-Lenz R. Dificultades en la prescripción racional de insulina: La percepción de los médicos tratantes de enfermos diabético de atención primaria de salud." Revista médica de Chile. 2010;138 (3): 281-288.
21. Garg S. K., Maurer H., Reed K., et al, Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor. Diabetes, Obesity and Metabolism.2014.16: 97–110.
22. López de la Torre C. Diabetes mellitus y cáncer: una visión global. MGF. 2011; 137: 144-147.
- 23.-Edward Giovannucci, David M. Harlan, Michael C. Archer, Richard M. Bergenstal, Susan M. Gapstur, Laurel A. Habel, et al. Diabetes and Cancer. Diabetes Care. 2011; 33 (7): 1674-1685.
- 24.-Mokdad L y cols. Obesity and Diabetes. Diabetes Care.2011; 286:1278-128.
- 25.-Diaz M. Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica. Gac. Méd. Méx. 2011; 140 (4):437-447.
26. Xu C. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. World J Diabetes 2014; 5(3): 372-380.

27. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 2010; 61: 301-316 [PMID: 19824817 DOI: 10.1146/annurev.med.080708.082713]
28. Djiogue S, Nwabo Kamdje AH, Vecchio L, Kipanyula MJ, Farahna M, Aldebasi Y, Seke Etet PF. Insulin resistance and cancer: the role of insulin and IGFs. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: R1-R17 [PMID: 23207292 DOI: 10.1530/ERC-12-0324]
29. Zhang H, Fagan DH, Zeng X, Freeman KT, Sachdev D, Yee D. Inhibition of cancer cell proliferation and metastasis by insulin receptor downregulation. *Oncogene* 2010; 29: 2517-2527 [PMID: 20154728 DOI: 10.1038/onc.2010.17]
- 30.-Chen Y. Case-control study of metabolic syndrome and ovarian cancer in Chinese population. *Nutrition & Metabolism* (2017) 14:21.
- 31.-Wang L, Wang L, Zhang J. Association between diabetes mellitus and subsequent ovarian cancer in women: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6396.
- 32-Brinton LA, Sakoda LC, Frederiksen K. Relationships of uterine and ovarian tumors to pre-existing chronic conditions. *Gynecol Oncol*. 2015;107(3):487-94.
- 33.-Zhang D, Zhao Y, Wang T. Diabetes mellitus and long-term mortality of ovarian cancer patients. A systematic review and meta-analysis of 12 cohort studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017; 33(4): 6-12.
34. Jalil, N., Zin, A. and Othman, N. (2015). Prevalence of Cancers of Female Organs among Patients with Diabetes Type 2 in Kelantan, Malaysia: Observations over an 11 Year Period and Strategies to Reduce the Incidence.
35. Shah M, Erickson BK, Matin T. Diabetes mellitus and ovarian cancer: more complex than just increasing risk. *Gynecol Oncol*. 2014;135(2):273-7.
- 36.-Kleinbaum D. *Statistics in the health sciences: Survival analysis*. New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.
- 37.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2013.
- 38.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2011.

39. Minlikeeva, A., Et Al. (2017). History of hypertension, heart disease, and diabetes and ovarian cancer patient survival: evidence from the ovarian cancer association consortium. *Cancer Causes & Control*, 28(5), pp.469-486.42.

40. lee J, et al. Diabetes Mellitus and Ovarian Cancer Risk A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23: 402-412

ANEXOS

Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo para cáncer de ovario en pacientes del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas de Trujillo.

ANEXO N° 01

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____ años

II: VARIABLE INDEPENDIENTE:

Valor de glucemia sérica: _____

Diabetes mellitus: Si () No ()

III: VARIABLE DEPENDIENTE:

Hallazgos anatomopatológicos: _____

Cáncer de ovario: Si () No ()

ANEXO 02

SOLICITO: APROVACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION DE PREGRADO

SEÑOR DOCTOR: MARCO GALVEZ VILLANUEVA

Director Ejecutivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN NORTE

Yo, Javier Ernesto Risco Quezada, alumno de la facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego. Con domicilio en Urb. Santa Ines. Calle los Diamantes 345. Con N° DNI 72697816, con N° teléfono 944947517 y correo electrónico jarisque.10@gmail.com, con el debido respeto me presento y expongo:

Que siendo requisito indispensable para optar por el título de profesional de Médico Cirujano, recurro a su digno despacho a fin de solicitar, revise mi proyecto titulado “Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo para cáncer de ovario en pacientes del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN NORTE”, a fin de ser desarrollado en la Institución que Ud. representa.

Por lo expuesto es justicia que espero alcanzar.

Atentamente,

Trujillo 23 de Enero 2018

Risco Quezada Javier Ernesto

DNI: 72697816

Adjunto:

Hoja resumen de proyecto.

Constancia de Co-asesor IREN NORTE

Carta de director de escuela de medicina humana.

Copia de Resolución de aprobación de proyecto de investigación emitido por la escuela de medicina Humana

Proyecto de investigación anillado y sellado.

Formato de hoja de recolección de datos.