



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

SECRETARÍA DE SALUD.

**“ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y CÁNCER
DE PRÓSTATA GLEASON \geq 7 DIAGNOSTICADO MEDIANTE
BIOPSIA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA EN POBLACIÓN
MEXICANA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

TESIS DE POSGRADO.

*PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:
UROLOGÍA*

PRESENTA

DR. MIGUEL ANGEL BONILLA BECERRIL

TUTOR:

DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCÍA



**HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCÍA
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGIA**

DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCÍA
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Este trabajo esta dedicado a cada uno de mis maestros que formaron parte en mi preparación como médico urólogo en especial al Dr. Hugo Arturo Manzanilla García quien siendo el tutor de mi trabajo jamás me abandono en el intento de concluir esta tesis. Ha sido un gran ejemplo para mí, tanto en lo personal como en lo profesional y le tengo un especial reconocimiento a su persona.

A mis padres por todo el apoyo recibido en la buenas y en las malas durante todos estos años de formación para llegar a concluir mi preparación profesional.

A mi abuelita Tita que en paz descanse, por siempre confiar en mis palabras, independientemente de mis conocimientos siempre tuvo fe en mis decisiones, incluso hasta en sus últimos momentos de vida.

A mi hermana por su palabras de aliento en los momentos difíciles de residencia y que nunca me permitió abandonar este camino.

A mi esposa por su paciencia durante todos estos años, que a pesar de haber existido tantos momentos difíciles continuamos juntos y planeando metas a futuro.

A mis compañeros residentes por su amistad durante estos cinco años de residencia, que finalmente sin ellos esto no hubiera sido posible, ya que el trabajo en equipo es indispensable.

A mi familia por siempre creer en mi y apoyarme para seguir adelante hasta el final.

ÍNDICE

Título	5
Marco teórico	6
•Diabetes Mellitus.	7
○Clasificación.	7
○Epidemiología.	9
○Fisiopatología.	10
○Criterios diagnósticos.	14
○Tratamiento.	14
•Cáncer de próstata.	18
○Cáncer de próstata hereditario.	20
○Cáncer de próstata esporádico.	20
○Fisiopatología.	20
○Sistema de graduación de Gleason.	21
○Score de Gleason.	22
○Genética de cáncer de próstata.	22
•Antecedentes.	22
Planteamiento del problema.	25
Justificación.	25
Hipótesis.	25
Objetivos.	26
•Objetivo general.	26
•Objetivos específicos.	26
Metodología.	26
•Tipo y diseño de estudio.	26
•Población y tamaño de muestra.	26
•Material y métodos.	27
•Criterios de inclusión.	28
•Criterios de exclusión.	28
•Variables.	28
Análisis estadístico	29
Resultados	29
Discusión	33
Conclusión	34
Bibliografía	35
Anexo 1	38
Anexo 2	41
Anexo 3	42

Título

“ASOCIACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y CÁNCER DE PRÓSTATA GLEASON ≥ 7 DIAGNOSTICADO MEDIANTE BIOPSIA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA EN POBLACIÓN MEXICANA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”

MARCO TEÓRICO

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de hiperglucemia. Existen varios tipos de DM debidos a una compleja interacción entre genética, factores ambientales y el modo de vida. Dependiendo de la causa de la DM, los factores que contribuyen a la hiperglicemia son el descenso de la secreción de insulina, disminución del consumo de glucosa o aumento de la producción de ésta.⁽¹⁾

Los síntomas secundarios a la hiperglucemia son poliuria, polidipsia, pérdida de peso, en ocasiones polifagia. Alteraciones en el crecimiento y susceptibilidad a ciertas infecciones pueden acompañar a la hiperglicemia crónica. Las complicaciones agudas que ponen en riesgo la vida por un control glucémico inadecuado son la cetoacidosis y el síndrome hiperosmolar. Las complicaciones crónicas de la diabetes son la retinopatía con posibilidad de pérdida de la visión, nefropatía que suele ocasionar insuficiencia renal, neuropatía periférica con riesgo de úlceras en pies, amputaciones y la neuropatía autonómica ocasionando síntomas gastrointestinales, genitourinarios, cardiovasculares y disfunción sexual. También se encuentra hipertensión arterial sistémica y anomalías en el metabolismo de las lipoproteínas.⁽²⁾

La diabetes mellitus tipo 1 es secundaria a una deficiencia absoluta de la secreción de insulina, los individuos con alto riesgo usualmente pueden ser identificados por un proceso autoinmune presente en los islotes pancreáticos o por marcadores genéticos. La diabetes tipo 2 es secundaria a la combinación tanto de la resistencia periférica a la insulina así como por una secreción inadecuada. En estos pacientes suele presentarse un largo periodo de tiempo donde persisten asintomáticos con niveles elevados de glucosa que ocasionan cambios funcionales y patológicos a nivel de órganos diana previo al diagnóstico. Durante este periodo de tiempo suelen demostrarse alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos con determinaciones altas de glucosa en ayuno o bien posterior a la administración de una carga oral de glucosa.⁽²⁾

La alteración en los niveles de glucosa se modifican con el paso del tiempo dependiendo de la causa subyacente, incluso puede existir una enfermedad que no progresa lo suficiente para ocasionar hiperglicemia, sin criterios suficientes para realizar el diagnóstico de diabetes. En algunos pacientes con diabetes se logra un adecuado control glucémico mediante la pérdida de peso, ejercicio y/o tratamiento con hipoglucemiantes, no requiriendo de insulina. Enfermos con una destrucción masiva de las células β , sin secreción residual de insulina forzosamente requieren de su administración para sobrevivir, mientras que hay algunos que a pesar de requerir de tratamiento con insulina para alcanzar un adecuado control glucémico pueden sobrevivir sin ella.⁽³⁾ (Figura 1).

Tipo de Diabetes	Tolerancia a la glucosa normal	Hiperglucemia			
		Glucosa en ayunas anómala o alteración de la tolerancia a la glucosa	Diabetes mellitus		
			No requiere insulina	Requiere insulina para su control	Requiere insulina para sobrevivir
Tipo 1					
Tipo 2					
Otros tipos específicos					
Diabetes gravídica					
Tiempo (años)					
FPG (mg/100 ml)	<110	110–125	≥126		
2-h PG (mg/100 ml)	<140	140–199	≥200		

Figura 1. Espectro de la hemostasia de la glucosa y la diabetes. El espectro que va desde la tolerancia normal a la glucosa hacia la diabetes de tipo 1, tipo 2 y otros tipos específicos de diabetes se muestran de izquierda a derecha. En la mayoría de los pacientes el individuo atraviesa fases que van desde tolerancia normal a la glucosa, pasando por alteración de la tolerancia a la glucosa hasta diabetes manifiesta. Las flechas indican que en algunos tipos de diabetes las variaciones en la tolerancia a la glucosa pueden ser bidireccionales. FPG: glucosa plasmática en ayunas; PG: glucosa plasmática 2 horas después de carga con glucosa. Algunos tipos de diabetes pueden no requerir insulina para la supervivencia. (Adaptado de American Diabetes Association, 2012).

CLASIFICACIÓN

DM Tipo 1

Conocida previamente con diabetes insulino-dependiente o juvenil. Representa el 5-10% de los casos. Suele presentarse en niños o adolescentes con mayor frecuencia, pero existen casos a cualquier edad incluso durante la octava y novena década de la vida. Se describen dos subtipos; que es la diabetes tipo 1A secundaria a una respuesta celular autoinmune que destruye las células β del páncreas y tipo 1B de causa idiopática. La concordancia de la DM tipo 1A en gemelos idénticos oscila entre 30-70%, lo que indica que existen otros factores modificables que contribuyan para que se desarrolle. Después de la destrucción de las células β , el proceso inflamatorio remite, los islotes quedan atróficos y desaparecen los inmuno-marcadores.⁽⁴⁾

Los casos tipo 1B se presentan con deficiencia de insulina pero sin evidencia de autoinmunidad. Se encuentra fuertemente asociada a herencia y no esta relacionada con el CMH. Los requerimientos de insulina suelen ser muy variables.⁽⁵⁾

DM Tipo 2

Conocida anteriormente como diabetes no insulino-dependiente o diabetes del adulto. Representa el 90-95% de los casos de diabetes. Aunque persisten las controversias en cuanto al defecto primario, en su mayor parte los estudios se inclinan a favor de que la resistencia a la insulina precede a los defectos de su secreción, y que la diabetes se desarrolla sólo si se torna inadecuada la secreción de insulina.⁽³⁾

Otros tipos específicos de diabetes

- *Defectos genéticos de las células β*

Varias formas de diabetes se encuentra asociadas con alteraciones monogenéticas en las células β . Se caracteriza por la presencia de hiperglucemia en edades tempranas (generalmente en menores de 25 años). Conocida con diabetes de los jóvenes (MODY) caracterizado por una alteración en la secreción de insulina con un defecto mínimo en su función. Es dependiente de una patrón de herencia autosómico dominante. La mutación más común se presenta en el cromosoma 12 en el factor de transcripción hepático conocido como factor nuclear del hepatocito HNF-1 α . Se ha mencionado una mutación en el gen de la glucosinasa ubicado en el cromosoma 7p. Las mutaciones menos frecuentes incluyen otros factores de transcripción como el HNF-4 α , HNF-1 β , factor promotor de insulina IPF-1 y NeuroD1. Mutaciones puntuales en el DNA mitocondrial muestran cierta asociación con la diabetes. La mutación mas frecuente se presenta en el posición 3,243 del RNAt del gen de la leucina, provocando una transición A-G. Se han descrito algunas anomalías genéticas que ocasionan la falta de conversión de proinsulina a insulina en algunas familias, con un patrón de herencia autosómico dominante.⁽²⁾

- *Defectos genéticos en la función de la insulina.*

Las anomalías metabólicas asociadas con mutaciones en el receptor de la insulina puede ir desde hiperinsulinemia con una hiperglucemia moderada hasta una diabetes severa. Algunos individuos con estas mutaciones se presentan con acantosis nigricans. Las mujeres suelen presentarse con datos de virilización y grandes quistes ováricos.⁽²⁾

- *Enfermedad del páncreas exocrino.*

Cualquier proceso patológico que dañe al páncreas puede ocasionar diabetes (pancreatitis, trauma, infección, cirugía y cáncer de páncreas). A excepción del cáncer el daño debe ser extenso para que se desarrolle diabetes.⁽²⁾

- *Endocrinopatías*

Varias hormonas antagonizan la función de la insulina (hormona del crecimiento, cortisol, glucagón, epinefrina). Aumento de cualquiera de estas hormonas puede ocasionar diabetes (acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma).

El somatostinoma y el aldosteronoma inducen una hipokalemia que puede ocasionar diabetes secundaria a una alteración en la secreción de insulina. La hiperglucemia generalmente se resuelve posterior extracción del tumor.⁽²⁾

- *Diabetes inducida por medicamentos.*

Múltiples medicamentos pueden alterar la secreción de insulina. Estos medicamentos no producen diabetes por sí mismos, pero si predisponen a desarrollar diabetes en pacientes con resistencia a la insulina. Algunos ejemplos incluyen ácido nicotínico y los glucocorticoides. Pacientes en tratamiento con interferón- α han presentado alteración en la secreción de insulina.⁽²⁾

- *Infecciones*

Algunos virus han sido asociados con la destrucción de células β . La diabetes se puede presentar en pacientes con antecedente de rubeola congénita. Coxsackievirus B, citomegalovirus, adenovirus. El sarampión también ha sido relacionados.⁽²⁾

- *Formas inusuales de diabetes mediada por inmunidad*

El síndrome Stiff-Man caracterizado por alteraciones a nivel de sistema nervioso central en el cual se han encontrado títulos altos de anticuerpos GAD, aproximadamente una tercera parte de estos pacientes presentan diabetes.

Se han encontrado anticuerpos anti-receptor de insulina, siendo contradictorio porque en ocasiones pueden funcionar como agonistas del receptor y ocasionar hipoglucemia.⁽²⁾

- *Otros síndrome genéticos*

Se incluyen el síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, Síndrome de Walfram's.⁽²⁾

Diabetes gestacional

Durante el embarazo se pueden desarrollar y descubrir por primera vez intolerancia a la glucosa. La resistencia a la insulina relacionada con las alteraciones metabólicas del final del embarazo aumenta las necesidades de insulina y pueden provocar hiperglucemia o intolerancia a la glucosa.

Por muchos años ha sido definida como cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio durante el embarazo. La mayoría de las mujeres recuperan una tolerancia a la glucosa normal después del parto, pero tienen un riesgo sustancial (30 a 60%) de padecer diabetes en etapas posteriores de la vida.⁽²⁾

EPIDEMIOLOGÍA

La Diabetes Mellitus es una patología común que ha alcanzado proporciones epidemiológicas significativas. En 2011 se estimó un total de 366 millones de adultos con diabetes lo cual representa el 8.3% de la población mundial adulta y se calcula que para el año 2030 aumentará a 552 millones.⁽⁶⁾ En México de acuerdo a la encuesta nacional de salud 2000, la diabetes presenta una

prevalencia de 7.5% en adultos mayores de 20 años y afecta a uno de cada cuatro individuos mayores de 60 años.⁽⁷⁾

FISIOPATOLOGÍA

DM tipo 1

Es el resultado de una infiltración linfocítica con destrucción de las células β de los islotes de Langerhans en el páncreas. Después de que el 80-90% de las células β están destruidas, se presenta hiperglucemia y se diagnostica diabetes.

Los estudios en seres humanos y en modelos animales de DM de tipo 1A han identificado las siguientes anomalías tanto en la rama humoral como en la celular del sistema inmunitario: 1) autoanticuerpos contra células de los islotes; 2) linfocitos activados en los islotes, los ganglios linfáticos peripancreáticos y la circulación generalizada; 3) linfocitos T que proliferan cuando son estimulados con proteínas de los islotes y 4) liberación de citosinas.⁽²⁾

La autoinmunidad es considerada como el principal factor relacionado en la fisiopatología de la DM tipo 1.⁽⁵⁾

Las células beta parecen ser especialmente vulnerables al efecto tóxico de algunas citosinas: factor de necrosis tumoral α (TNF), interferón gamma e interleucina 1 (IL-1). Se ignoran los mecanismos precisos de la muerte de las células β , pero tal vez participe la formación de metabolitos del óxido nítrico, apoptosis y efectos citotóxicos directos de las células T CD8+. Se cree que en el proceso de destrucción no intervienen auto-anticuerpos contra las células de los islotes, pues estos auto-anticuerpos no reaccionan en general contra la superficie de las células de los islotes y son incapaces de transferir la diabetes mellitus a animales. Dentro de los marcadores de esta respuesta se encuentran anticuerpos contra las células de los islotes, anticuerpos contra insulina, anticuerpos contra ácido carbónico decarboxilasa (GAD65) y anticuerpos contra fosfatasa de tirosina IA-2 y IA-2 β , IA-2/ICA-512 y un gangliósido del islote. Generalmente uno o más de estos anticuerpos están presentes en el 85-90% de los individuos al momento que se detecta alguna alteración en el nivel de glucosa.⁽⁵⁾

El principal gen de predisposición a la DM de tipo 1A se localiza en la región HLA del cromosoma 6. Los polimorfismos en el complejo HLA parecen representar 40 a 50% del riesgo genético de padecer DM de tipo 1A. Esta región contiene genes que codifican las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, presentan el antígeno a las células T colaboradoras y por tanto participan en el inicio de la reacción inmunitaria.⁽⁴⁾

La mayoría de los diabéticos de tipo 1A tienen el haplotipo HLA DR3, DR4 o ambos. La depuración de los procedimientos de genotipificación de los loci HLA ha permitido demostrar que los haplotipos DQA1*0301, DQB1*0302, DQA1*501 y DQB1*0201 están fuertemente asociados con la DM tipo 1A.⁽⁴⁾

Además de las asociaciones al MHC de clase II, al menos 17 loci diferentes

pueden contribuir a la vulnerabilidad a la diabetes de tipo 1A. Por ejemplo, algunos polimorfismos en la región promotora del gen de la insulina explican casi 10% de la predisposición a la diabetes de tipo 1A. También existen genes que confieren protección contra el desarrollo de la enfermedad.⁽⁵⁾

El grado de destrucción de células β es variable, presentando una patrón rápido en algunos individuos (principalmente niños) o uno más lento (principalmente en adultos). Como primera manifestación de la enfermedad suele presentarse una cetoacidosis particularmente en niños y adolescentes. Otros suelen presentar alteraciones en la determinación de glucosa que progresa rápidamente a una hiperglicemia severa acompañada de cetoacidosis desencadenada por una infección o algún otro factor de estrés. Después de la presentación inicial de una DM de tipo 1, puede haber una fase de “luna de miel” durante la cual es posible el control de la glucemia con dosis bajas de insulina o incluso, en raras ocasiones prescindiendo de ésta.⁽²⁾ (Figura 2).

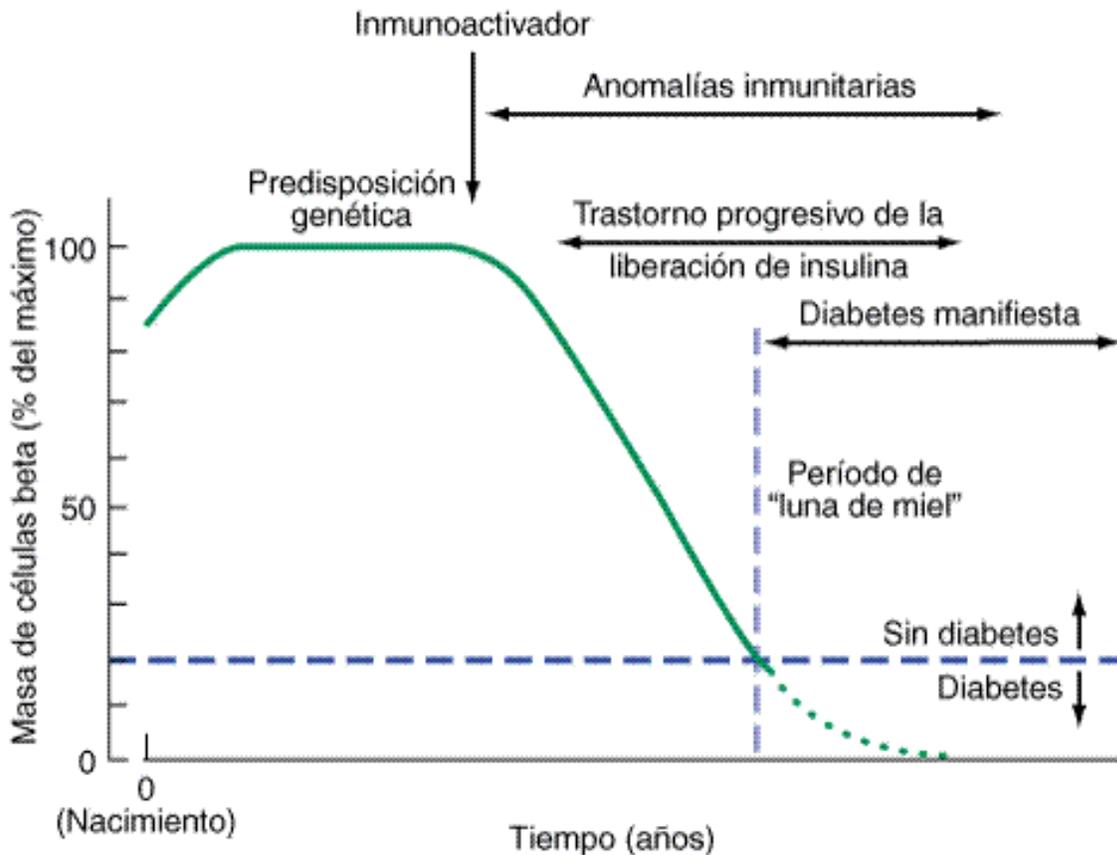


Figura 2. Modelo temporal del desarrollo de la diabetes tipo 1. Los individuos genéticamente predispuestos están expuestos a un inmunoactivador que inicia un proceso autoinmunitario cuya consecuencia es una declinación gradual de la masa de células β . La pendiente de descenso de la masa de células β varía de un individuo a otro. Este trastorno progresivo de la liberación de insulina produce diabetes cuando se ha destruido alrededor de 80% de la masa de células β . Se puede ver una fase de “luna de miel” en el año o a los dos años que siguen al inicio de la diabetes, que se acompaña de disminución en las necesidades de insulina. (Adaptado de Medical Management of type 1 Diabetes, 3 ed. JS Skyler ed. Alexandri, VA, American Diabetes Association 1998).

Particularmente en adultos dado que existe una reserva de células β se mantiene una secreción baja de insulina que los previene de presentar un cuadro de cetoacidosis por varios años, indistintamente estos pacientes requerirán de insulina para vivir.

La destrucción autoinmune de la células β presenta múltiples predisponentes genéticos relacionados con factores ambientales que aun no han sido identificados con exactitud. Estos pacientes cuentan con cierta predisposición para otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitíligo, miastenia gravis y anemia perniciosa.⁽⁵⁾

DM tipo 2

Se caracteriza por tres alteraciones fisiopatológicas: trastorno de la secreción de insulina, resistencia periférica a ésta y producción hepática excesiva de glucosa. La obesidad, en especial la visceral o central es muy frecuente. Los adipocitos secretan cierto número de productos biológicos (leptina, factor de necrosis tumoral α , ácidos grasos libres, resistina y adiponectina) que modulan la secreción de insulina, la acción de la insulina, el peso corporal y pueden contribuir a la resistencia a la insulina. En las fases tempranas del trastorno, la tolerancia a la glucosa permanece normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células beta pancreáticas compensan aumentando la producción de insulina (Figura 3). A medida que avanzan la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensadora, los islotes pancreáticos se tornan incapaces de mantener el estado de hiperinsulinismo. Se desarrolla entonces intolerancia a los carbohidratos (IGT), caracterizado por grandes elevaciones de la glucemia posprandial. Cuando declina todavía más la secreción de insulina y aumenta la producción hepática de glucosa, aparece la diabetes manifiesta con hiperglucemia en ayuno. Finalmente ocurre el fallo de las células β mediada por factores genéticos, así como por la exposición crónica a niveles plasmáticos elevados de glucosa (gluco-toxicidad) y ácido grasos (lipo-toxicidad). A menudo están elevados los marcadores de la inflamación como IL-6 y proteína C reactiva.⁽³⁾

Resistencia a la insulina

Todavía no se ha identificado el mecanismo molecular preciso de la resistencia a la insulina en la diabetes de tipo 2. Los niveles del receptor de insulina y la actividad de cinasa de tirosina están disminuidos, pero lo más probable es que estas alteraciones sean secundarias a la hiperinsulinemia y no un defecto primario. Por tanto, se cree que en la resistencia a la insulina, el factor predominante son los defectos posteriores al receptor.⁽⁸⁾

Los polimorfismos del receptor de insulina (IRS-1) pueden asociarse a intolerancia a la glucosa, lo cual suscita la posibilidad de que se combinen polimorfismos en diversas moléculas pos-receptor para crear el estado de resistencia a la insulina. En la actualidad la patogénesis de la resistencia a la insulina se investiga centrándose en un defecto de la señalización de la cinasa de PI-3, que reduce la transposición de GLUT4 a la membrana plasmática, entre otras anomalías. No

todas las vías de transducción de las señales de la insulina son resistentes a los efectos de esta hormona.⁽³⁾

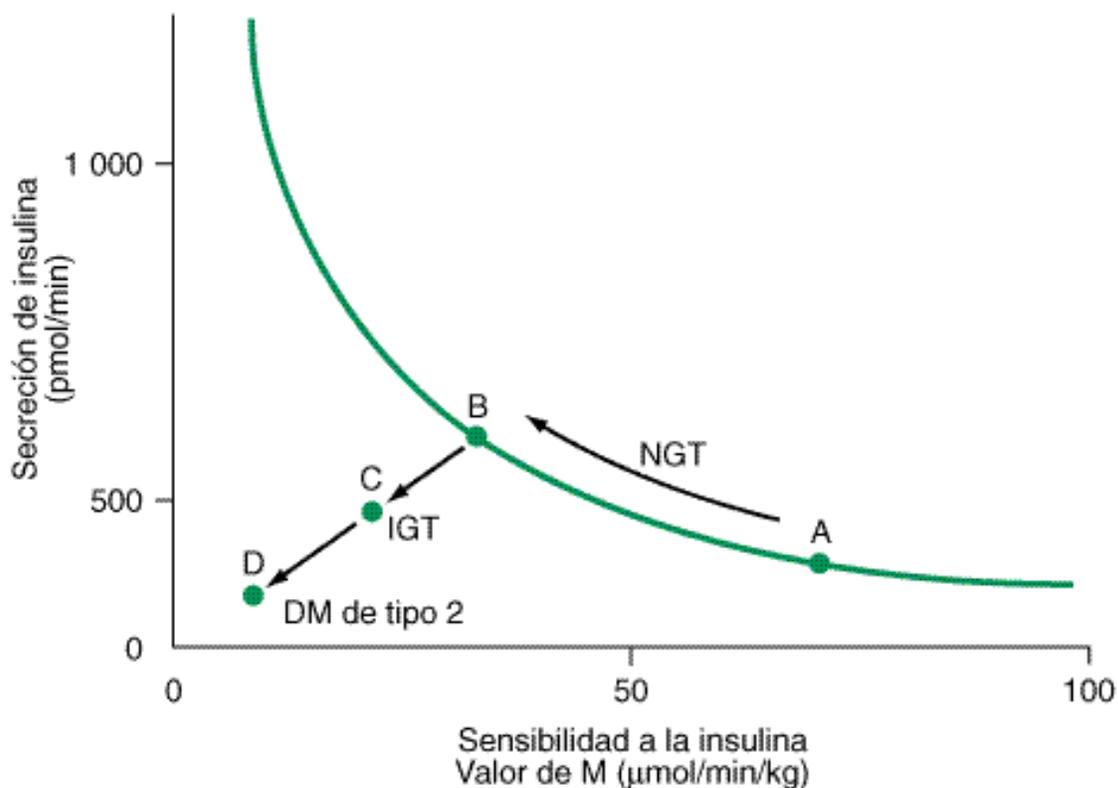


Figura 3. Cambios metabólicos que ocurren en el desarrollo de la DM tipo 2. La secreción de insulina y la sensibilidad a ésta se encuentran relacionados, y conforme el individuo se hace más resistente a esta hormona (al pasar del punto A al punto B) se incrementa su secreción. La incapacidad de compensar el problema mediante aumento de la secreción de insulina da por resultado, inicialmente, trastorno de la tolerancia a la glucosa (IGT, punto C) y en última instancia DM tipo 2 (punto D). (Adaptado de SE Kahn, J Clin Endocrinol Metab 86:4047,2001).

Otra teoría planteada recientemente propone que pueden contribuir a la patogénesis de la DM tipo 2 las concentraciones elevadas de ácidos grasos libres, aspecto frecuente en la obesidad. Los ácidos grasos libres pueden obstaculizar el empleo de glucosa por el músculo esquelético, promover la producción de éstos en glucosa por el hígado y trastornar la función de la célula β .⁽³⁾

Alteración en la secreción de insulina

La razón de la disminución en la capacidad secretora de insulina en la DM tipo 2 no están claras. A pesar de que se supone que un segundo defecto genético lleva al fracaso de las células beta, hasta la fecha una intensa investigación genética ha excluido mutaciones en candidatos a genes de los islotes. También el ambiente metabólico puede ejercer un efecto negativo sobre la función de los islotes.⁽⁹⁾

Genética

La DM tipo 2 posee un fuerte componente genético. Aunque todavía no se han identificado los genes principales que predisponen a este trastorno. Diversos loci

contribuyen a la vulnerabilidad y factores ambientales como nutrición y actividad física regulan todavía más la expresión fenotípica de la enfermedad. La concordancia de la DM tipo 2 en gemelos idénticos se sitúa entre 70 y 90%. Los individuos con un progenitor con DM tipo 2 tienen más riesgo de diabetes; si ambos progenitores tienen DM tipo 2, el riesgo en la descendencia puede alcanzar el 40%.⁽⁹⁾

Sin embargo, la definición de las alteraciones genéticas continúa siendo un reto, porque el defecto genético de la secreción o la acción de la insulina puede no manifestarse a menos que se superponga a un suceso ambiental u otro defecto genético, como la obesidad. Las mutaciones en varias moléculas que participan en la acción de la insulina (receptor de la insulina y enzimas participantes en la homeostasia de la glucosa) explican una fracción muy pequeña de los casos. De manera semejante, no se han encontrado defectos genéticos en las proteínas que participan en la secreción de insulina en la mayoría de los individuos que experimentan la diabetes de este tipo. Se han identificado polimorfismo de un solo nucleótido que están asociados con la función de las células β y con la resistencia a la insulina. Más de 40 loci han demostrado asociación en el incremento del riesgo para desarrollar la enfermedad siendo los más importantes TCF7L2, MTNR1B, FADS1, DGKB, GCK, FSADS1, PPARG, KCNJ11, FTO y IGF2BP2, HHEX, SLC30A8 y WFS1.⁽³⁾

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- Hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$
- Determinación en ayuna de glucosa $\geq 126\text{mg/dl}$. (posterior ayuno de por lo menos 8 horas).
- Determinación de glucosa $\geq 200\text{ mg/dl}$ a las dos horas posterior a una carga oral de 75g de glucosa.
- Determinación de glucosa al azar $\geq 200\text{mg/dl}$ con síntomas clásicos de hiperglucemia.

Se debe de confirmar el diagnóstico con una segunda muestra en cualquiera de los tres primeros criterios.⁽²⁾

TRATAMIENTO

DM Tipo 1.

El tratamiento fundamental de la diabetes tipo 1 es la administración exógena de insulina simulando en lo posible su producción fisiológica, cubriendo las necesidades basales y posprandiales. Una terapia nutricional adecuada y el ejercicio físico realizado en condiciones óptimas son los otros dos pilares del tratamiento.⁽²⁾

El objetivo del tratamiento de la diabetes tipo 1 es conseguir un control glucémico lo más próximo a la normalidad, para evitar tanto las complicaciones agudas como las crónicas. Los resultados del Diabetes Control and Complications Research Group (DCCT), así como de otros estudios posteriores apoyan la necesidad de

realizar un tratamiento intensivo de la diabetes infantil desde el inicio de la enfermedad.⁽²⁾

Para el tratamiento adecuado de la diabetes tipo 1 se precisa contar con insulinas que se ajusten lo más posible a la secreción fisiológica. Esta secreción tiene dos componentes, uno basal continuo y otro agudo desencadenado por la hiperglucemia posprandial. En sujetos no diabéticos, la ingesta de comida produce un rápido aumento de la concentración de insulina plasmática a los 30-45 minutos seguido por una disminución a los valores basales a las 2-3 horas.⁽²⁾

En la actualidad disponemos de diferentes insulinas con distintos perfiles de acción para poder imitar el patrón de secreción de insulina fisiológico (Tabla 1). Así, los requerimientos basales de insulina se cubrirán con insulina de acción lenta y para evitar la hiperglucemia posprandial se administrarán insulinas de acción rápida antes de cada ingesta.^(4, 5)

Tabla 1. Tipos de insulina.

	Insulinas de Acción rápida	Análogos de insulina de acción rápida (AAR)		Insulinas de acción intermedia	Análogos de insulina de acción prolongada	
	Insulina Regular	Lispro	Aspártica	Insulina NPH	Glargina	Detemir
Inicio de acción	30-45 min	10-15 min.	15-20 min	60-120 min	90 min	60 min
Pico de acción	1-3 hrs.	0.5-1.5 hrs.	0.75-1.5 hrs.	3-6 hrs.	Poco pico	Poco pico
Duración	5-6 hrs	2-3 hrs.	3-4 hrs.	8-10 hrs.	24 horas	24 horas

La dosis inicial de insulina dependerá de la clínica y la presencia o no de cetonemia o cetonuria al debut de la DM tipo 1. El rango de unidades a administrar estará entre 0,5-1,2 U/Kg/día y la insulina utilizada las primeras 24 horas será generalmente la insulina regular vía subcutánea o en infusión continua.^(2, 5)

En el control de la DM tipo 1 las pautas de insulinoterapia han de ser individualizadas y adaptadas a cada caso según sea el perfil glucémico de cada paciente. Por lo tanto, para conseguir un buen ajuste de la dosis el paciente deberá realizarse al menos cuatro controles glucémicos diarios. Este autocontrol es uno de los pilares fundamentales del tratamiento intensivo.⁽⁵⁾

Los objetivos glucémicos óptimos para un adecuado control metabólico se establecieron en consenso por la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD).

- Glucemia preprandial: 80-140 mg/dl
- Glucemia posprandial 100-180 mg/dl
- Nocturna 100-180 mg/dl

DM tipo 2

- *Fijación de objetivos iniciales de control de acuerdo con el paciente*

En principio deberíamos intentar conseguir que la HbA1c (hemoglobina glucosilada) se encuentre en valores alrededor o por debajo del 7%, dado que se ha demostrado que mediante el estricto control glucémico se reducen las complicaciones microvasculares y a largo plazo, también las macrovasculares.⁽¹⁰⁾ (Tabla 2).

Tabla 2. Objetivos de control en la DM tipo 2 (ADA 2011)	
	<i>Objetivo de control</i>
HbA1c (%)	< 7
Glucemia basal y preprandial *	70-130
Glucemia posprandial *	<180
Colesterol total (mg/dl)	<185
LDL (mg/dl)	<100
HDL (mg/dl)	>40 H, >50 M
Triglicéridos (mg/dl)	<150
Tensión arterial (mmHg)	<140/80
Peso (IMC=kg/m ²)	IMC<25
Cintura (cm)	<94 H; <80 M
Consumo de tabaco	No
(*) Glicemia capilar. La postprandial se determinara entre 60-120 minutos posterior a la ingesta de alimentos	

Se puede considerar un objetivo de buen control glucémico para todos los pacientes una HbA1c <7%. Sin embargo dependiendo de las características de los pacientes el objetivo de control puede ser diferente.⁽²⁾

- **Control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV)**

Dentro de los objetivos de control tiene especial importancia el control de los FRCV, porque aproximadamente el 65% de los diabéticos fallecen a consecuencia de una enfermedad cardiovascular (CV), en parte debido a la propia diabetes (el riesgo CV se multiplica por dos en hombres y por cuatro en mujeres), pero también debido a su frecuente asociación con otros FRCV como son la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia y la obesidad. Además también ha quedado demostrada la obtención de mayores beneficios en cuanto a morbilidad y mortalidad CV con el tratamiento agresivo de los FRCV en diabéticos.⁽¹¹⁾

- **Intervención terapéutica**

Dado que la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica y progresiva, será preciso modificar el tratamiento de los pacientes a lo largo de su evolución de una manera escalonada. Si los objetivos glucémicos individualizados no se alcanzan en 2-4 meses, se debe intensificar la intervención para maximizar sus beneficios y avanzar al siguiente nivel de terapia.

Dieta:

1. Cantidad de calorías adecuada a la actividad física, edad, sexo y situación ponderal.
2. En general se recomienda que entre un 45-65% del total de calorías de la dieta sean hidratos de carbono, 10-35% proteínas y 20-35% grasas (evitar

ácidos grasos trans y reducir los saturados < 7%). En pacientes que reciben insulina rápida con las comidas es conveniente ajustar la dosis en función de las raciones de hidratos de carbono consumidas, por lo que los pacientes deben aprender a cuantificarlas.

3. Es recomendable el consumo de cereales integrales y alimentos ricos en fibra vegetal.
4. Se pueden permitir consumos moderados de alcohol con las comidas.⁽²⁾

Actividad física:

1. Se recomienda realizar ejercicio aeróbico de intensidad moderada (50-70% de la frecuencia cardíaca máxima: 220 menos la edad en años), dependiendo de la situación basal de cada persona durante al menos 30 minutos y como mínimo 5 días a la semana.⁽²⁾

Farmacoterapia:

En la actualidad se dispone de siete grupos de medicamentos (que poseen los siguientes mecanismos de acción).⁽¹²⁾

- Estimulan la secreción de insulina: sulfonilureas, glinidas, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV y análogos del GLP-1.
- Disminuyen la resistencia a la insulina: biguanidas y glitazonas.
- Reducen o enlentecen la absorción de la glucosa: inhibidores de α glucosidasa.

Biguanidas (metformina). Inhibe la neoglucogénesis hepática. Es el fármaco inicial de elección en todos los pacientes con diabetes tipo 2. Es el único antidiabético que ha demostrado una reducción de la mortalidad. No produce hipoglucemia en monoterapia aunque puede agravar la producida por otros hipoglucemiantes.^(9,12)

Sulfonilureas (glibenclamida). Estimulan la secreción de insulina preformada en el páncreas. Reducen el riesgo de complicaciones microvasculares y a largo plazo también las macrovasculares.^(9,12)

Glitazonas (pioglitazona). En la actualidad solamente se comercializa la pioglitazona. Su acción se produce aumentando la captación y el uso de glucosa en músculo y tejido graso. Su eficacia es similar a la de las sulfonilureas y metformina. Su principal indicación sería en combinación con metformina en pacientes obesos en los que ha fracasado la monoterapia con metformina. No producen hipoglucemias, sin embargo producen retención de líquidos que puede dar lugar a anemia dilucional, descompensación de una insuficiencia cardíaca ó edema. También suelen producir un discreto aumento de peso. Tiene un efecto beneficiosos sobre el metabolismo lipídico ya que aumenta el HDL-colesterol y reduce los triglicéridos.^(9,12)

Inhibidores de alfa glucosidasas (acarbosea/miglitol). Actúan retardando la absorción de hidratos de carbono a nivel intestinal. Son útiles si existe

hiperglucemia posprandial con glucemia basal no muy elevada. No producen hipoglucemias en monoterapia.^(9,12)

Secretagogos de acción rápida: glinidas (repaglinida/nateglinida). Producen una liberación postprandial de insulina pancreática a través de un receptor diferente al de las sulfonilureas. Son ventajosos para el control de hiperglucemias posprandiales y tienen menor riesgo de hipoglucemias que las sulfonilureas. Pueden ser utilizadas en pacientes ancianos y con insuficiencia renal.^(9,12)

Inhibidores de la dipeptil-peptidasa 4 (sitagliptina/vidagliptina/saxagliptina). Actúan inhibiendo a la enzima DPP-4, la cual tiene como función degradar al péptido intestinal GLP-1, el cual se libera en el intestino ante la llegada de los alimentos produciendo la liberación de insulina pancreática e inhibiendo la de glucagón. Poseen como principal característica el control de la hiperglucemia sin producir incremento de peso y con una incidencia de hipoglucemias muy baja. Tienen una potencia hipoglucemiante moderada. Están indicadas en tratamiento combinado con metformina, sulfonilureas y pioglitazona, particularmente si existe riesgo significativo de hipoglucemia.^(9,12)

Análogos del GLP-1 (exanatida). La exanatida es un polipéptido con una estructura similar al GLP-1 intestinal, pero con modificaciones en su estructura que impiden su degradación por la enzima DPP-4, por lo que tiene una vida media prolongada. Incrementa la secreción de insulina glucosa-dependiente por la célula β , de manera que deja de estimular su liberación en cuanto la glucemia se normaliza. Además también actúa inhibiendo la secreción de glucagón por las células α pancreáticas. Reduce la glucemia de una manera eficaz con escasas o nulas hipoglucemias y produciendo además pérdida de peso, por lo que es una alternativa útil en pacientes obesos (IMC>35 kg/m²). Sus principales inconvenientes son la necesidad de administración por vía parenteral (subcutánea) dos veces cada día, su elevado costo y la elevada frecuencia de efectos adversos (nauseas en un 50% de los pacientes).^(9,12)

CANCER DE PRÓSTATA

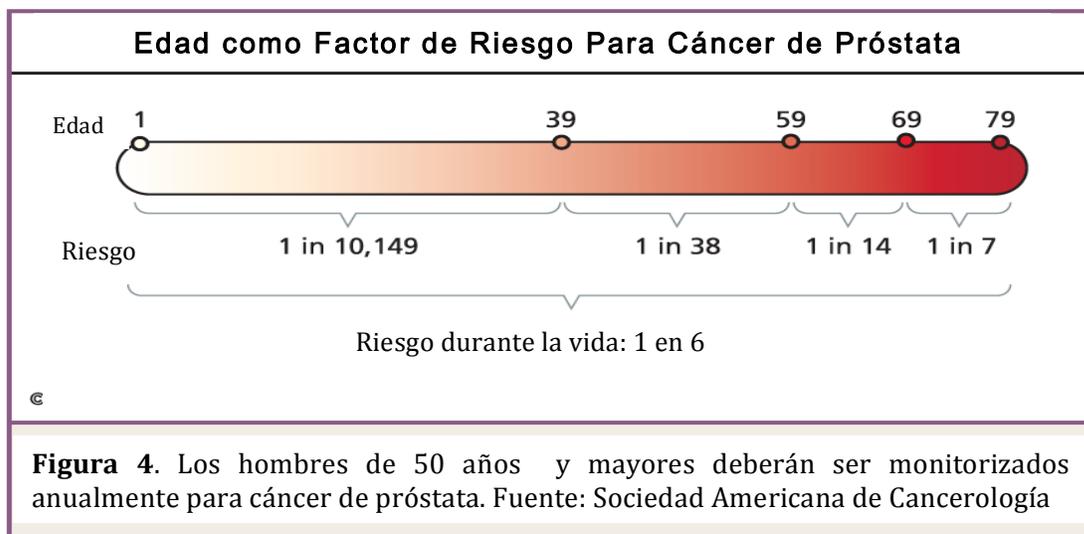
El cáncer es uno de los principales problemas de salud pública, ya que a pesar de los adelantos de la investigación y tratamiento, cada año fallecen más de seis millones de personas en el mundo. En México, desde la década de 1990 las enfermedades oncológicas son la segunda causa de muerte en la población general.⁽¹³⁾

A nivel mundial una tercera parte de las neoplasias que se presentan en hombres corresponde a las de origen urológico. El adenocarcinoma de próstata (CaP) es la neoplasia no cutánea diagnosticada con mayor frecuencia y la segunda causa de muerte por cáncer en los países industrializados.⁽¹⁴⁾ En México, de acuerdo con el registro histopatológico de neoplasias del 2008, el cáncer de próstata es la segunda causa de muerte en los hombres después del cáncer de pulmón y es responsable en promedio de 12.5% de todas las muertes por cáncer. De 1990 al 2008 se observa un aumento de la tasa de incidencia que va de 14.6 a 19.5 por 100,000 habitantes, lo que representa un incremento del 33.5%. A partir del 2008

la frecuencia aumenta a partir de los 55 años, incrementándose conforme avanza la edad.⁽¹⁵⁾

Posterior a la introducción del antígeno prostático específico el riesgo de recibir el diagnóstico de cáncer de próstata durante la vida se incrementó de 9% en 1985 a 16% en 2007.⁽¹⁶⁾ A nivel mundial, entre 1999 y 2006, al momento del diagnóstico alrededor del 80% de los casos diagnosticados fueron órgano-confinados y solo el 4% enfermedad metastásica.⁽¹⁷⁾

Los principales factores de riesgo para el cáncer de próstata son la edad, historia familiar y la raza negra.⁽¹⁸⁾ El riesgo de desarrollar cáncer de próstata durante la vida es de 1 de cada 6 hombres, observándose que el aumento del riesgo está en función de la edad (Figura 4).



Los casos de cáncer de próstata diagnosticados en pacientes jóvenes generalmente son más agresivos, probablemente porque tengan un componente genético o factores ambientales que estimulen la mala diferenciación tumoral.

El grado de diferenciación del tumor, el estadio clínico y el nivel de antígeno prostático específico nos dan información importante para poder estratificar al paciente dentro de un tratamiento específico.

Se ha observado que algunos factores ambientales y la dieta juegan un papel importante en la incidencia de CaP en ciertas poblaciones. Algunos estudios han demostrado que la exposición a cadmio y pesticidas clorados guardan estrecha relación con el desarrollo de esta neoplasia. La exposición a solventes, lubricantes y pinturas han demostrado una asociación mucho más débil. En cuanto a la dieta un incremento en el consumo de grasas de origen animal y carnes rojas están asociados con mayor riesgo. Se ha identificado a la vitamina D, vitamina E y al licopeno como posibles factores protectores contra el desarrollo del CaP.⁽¹⁹⁾

Cáncer de próstata hereditario

El CaP puede tener una presentación hereditaria (5-10%). Hay evidencia de los genes asociados. El primer gen mutado que fue identificado que presentaba asociación con el cáncer hereditario; es el HPC1 (Hereditary Prostate Cancer 1) localizado en la región 1q24-25. Las mutaciones a nivel del gen RNASEL se encuentra relacionado con algunos casos de cáncer hereditario. Otro gen que se ha identificado responsable de cierto grado de susceptibilidad para CaP es el MSR1 localizado en 8p22. Variantes polimórficas en los tres genes involucrados en la función de los andrógenos; gen del receptor de andrógenos (AR), el gen del citocromo P-450c17 (CYP17) y el gen de la 5 α reductasa tipo II (SRD5A2), han demostrado que modifican el riesgo de CaP en estudios epidemiológicos.^[19] Actualmente se han identificado otros genes. Estas alteraciones genéticas no han podido ser asociadas con los casos de cáncer esporádicos.

Cáncer de próstata esporádico

El CaP esporádico representa la mayoría de los casos (>90%). Las mutaciones de genes a lo largo de la vida tienen relación, generalmente son secundarias a exposición a carcinógenos, radiación o a estrés oxidativo. Existen sistemas especializados para detectarlas y repararlas. La acumulación de mutaciones en ciertos genes conlleva al desarrollo de CaP. Varios genes han sido asociados con los cánceres esporádicos. PTEN es un gen que se encuentra mutado en 30-40% de estos casos.⁽²⁰⁾ Existen algunos otros que no han sido asociados con tanta frecuencia.

FISIOPATOLOGÍA

El cáncer se desarrolla cuando se rompe el equilibrio entre la división y la muerte celular, que ocasiona un crecimiento tumoral no controlado. Después del evento de transformación inicial, se presentan mutaciones de múltiples genes.⁽¹⁹⁾

Más del 95% de los CaP son adenocarcinomas. Aproximadamente el 4% de los casos de CaP tienen morfología de células transicionales. Algunos casos presentan una morfología neuroendócrina. El carcinoma de células escamosas constituye el 1%.

El 70% de los casos de cáncer se desarrolla en la zona periférica, 15-20% en la zona central y 10-15% en la zona transicional. La mayoría de los CaP son multifocales encontrándose involucradas múltiples zonas de la próstata al mismo tiempo.

En la próstata existen dos tipos de células epiteliales: una capa simple de células planas basales y una capa simple de células luminales, secretoras cilíndricas. En el cáncer se presenta una disrupción de la barrera de células basales entre los ductos prostáticos y el estroma. Esta disrupción permite la invasión de células luminales hacia el estroma que conlleva a migración de dichas células hacia el resto del organismo.⁽¹⁹⁾ (Figura 5).

Sistema de graduación de Gleason

Fue desarrollado por Donald Gleason en 1960. Es un sistema estandarizado para determinar el grado de cambios histológicos en la estructura de las glándulas próstata pudiendo predecir con ello la progresión del CaP. La escala va de 1 a 5, siendo el grado 1 el mejor organizado y el 5 el que menos organización presenta. En general mientras que el grado de Gleason incrementa, el tamaño y la forma de las glándulas es menos uniforme. En cáncer avanzado, Gleason 4 o 5, las glándulas se observan muy delgadas o bien puede no existir ni siquiera estructura glandular.⁽²¹⁾ (Figura 6).

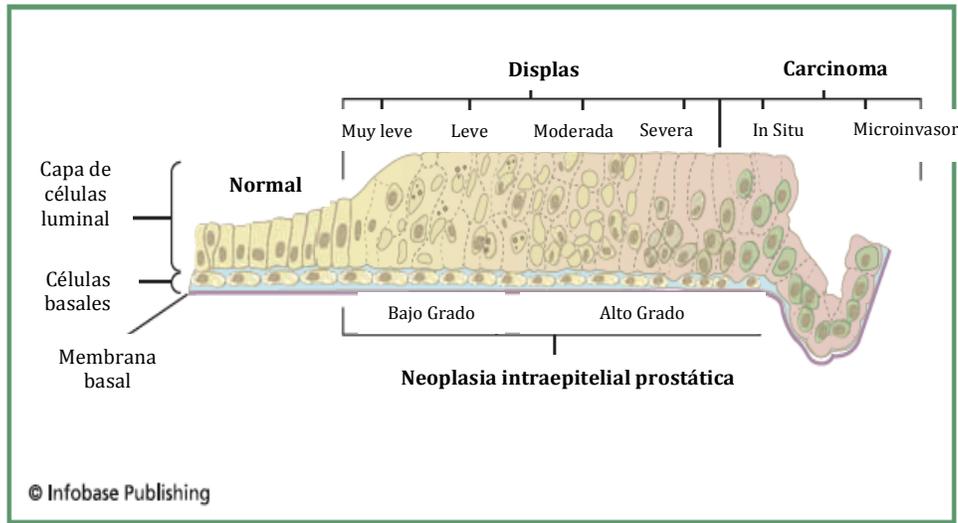


Figura 5. Cambios celulares en la neoplasia intraepitelial prostática. Los cambios progresivos en la estructura de la glándula pueden observarse de izquierda (normal) a derecha (carcinoma microinvasor). Adaptado de Bostwick DG, Brawer MK. *Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasión in prostate cancer*. Cancer 1987; (59): 788-794.

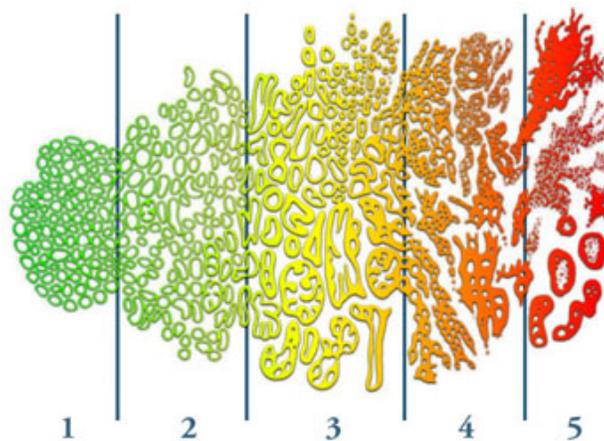


Figura 6. Sistema de graduación de Gleason. Mientras más agresivo es el cáncer, las glándulas se presentan de una forma menos organizada, con el tamaño del lumen muy variable. En la parte superior se muestra el grado 1 y en la parte inferior el grado 5.

Score de Gleason

En el CaP existe comúnmente una combinación de diferentes tipos de estructuras glandulares, con grados variables de diferenciación y grado de Gleason, por tal motivo se realizó el score. Se asigna el grado del patrón más prevalente en el análisis de la muestra así como del segundo. Posteriormente se realiza la suma de ambos y se obtiene el score de Gleason. El nivel más bajo es 2 (1+1) y el más alto es 10 (5+5).^[22,23] (Tabla 3).

Tabla 3. Score de Gleason y periodo libre de progresión

Score de Gleason después de cirugía radical	Período libre de progresión (en porcentaje)	
	5 años del diagnóstico	10 años del diagnóstico
2-4	100	95.6
5-6	96.9	81.9
7	76.9	51.4
8-9	59.1	34.9

Genética del cáncer de próstata

Las bases genéticas de cáncer de próstata son complejas y no parecen existir genes de alto riesgo próstata-específicos. El candidato más cercano es el *BRCA2*, que confiere riesgo para CaP 20 veces más que en la población general. El CaP asociado a este gen es agresivo.

Se han identificado varios genes y loci posiblemente asociados a cáncer de próstata pero ninguno ha sido consistente. Otro posible gen relacionado es el *MSMB* que codifica para un factor de unión a inmunoglobulinas que esta presente en el liquido seminal. Existen varios locus con diferente nivel de riesgo en el cromosoma 8q24 y varios de ellos son muy frecuentes, principalmente en negros.⁽²⁴⁾

Una de las regiones más investigadas en el genoma humano relacionadas con riesgo para cáncer de próstata es el loci 17q21-22. Actualmente se ha identificado que la mutación *HOXB13 G84E* dentro de este loci mencionado, se encuentra asociada con la presentación temprana de cáncer hereditario, dejando pie a futuras investigaciones.⁽²⁰⁾

ANTECEDENTES

La diabetes ha sido asociada con un incremento en el riesgo de presentar neoplasia de páncreas, hígado, vía biliar, endometrio, riñón y esófago.⁽²⁵⁾ Los estudios de investigación que han tratado de determinar la relación con el cáncer de próstata son inconsistentes. Existen dos meta-análisis en donde se corrobora que la Diabetes Mellitus se relaciona con una disminución significativa en el riesgo de cáncer de próstata aproximadamente en 9% *Bonovas et al* (2004) y 16% *Kasper et al* (2006).^(26, 27)

Existe una serie de teorías que explican este fenómeno protector, pero la principal es que la diabetes se asocia con una reducción en el riesgo de cáncer de próstata

secundario a la disminución de factores de crecimiento esenciales tales como; la insulina, testosterona y el factor de crecimiento parecido a la insulina, de este último se ha demostrado que su biodisponibilidad juega un papel importante en la carcinogénesis del tumor prostático.⁽²⁸⁾

La insulina se ha asociado con el crecimiento tanto de células prostáticas normales como en el de células neoplásicas, por lo que niveles bajos de insulina determinarían una inhibición en el crecimiento celular.⁽²⁹⁾ Además los niveles bajos de insulina se han relacionado con la disminución en los niveles de leptina existiendo una asociación entre ésta y el cáncer prostático mal diferenciado.⁽³⁰⁾ Estudios experimentales con animales han identificado que la diabetes se ha relacionado con disminución en el número de células de Leydig y se ha demostrado que los hombres diabéticos presentan niveles bajos de testosterona total y libre e incluso se ha relacionado este descenso con un control glucémico deficiente.⁽³⁰⁻³²⁾ Sin embargo *Kasper et al* hallaron niveles elevados de testosterona en pacientes con diabetes de larga evolución.⁽³³⁾

En un estudio retrospectivo Baradaran et al, concluyen que el estado hormonal prevalente en los pacientes con diabetes, no juega un papel primordial como factor protector en el riesgo de cáncer de próstata y que la duración de la diabetes es inversamente proporcional con el riesgo de cáncer de próstata.⁽³⁴⁾

La Diabetes Mellitus se ha asociado a una disminución del riesgo de cáncer prostático, sin embargo, estudios recientes han demostrado que en pacientes diabéticos en los cuales se diagnostica esta neoplasia, suele ser más frecuente la presencia de cáncer mal diferenciado, incluso demostrado mediante estudios donde se comparó la raza negra y la diabetes, concluyendo que esta última es un factor independiente para el cáncer mal diferenciado. Por lo que se ha propuesto que la Diabetes Mellitus se deberá considerar como un factor de riesgo independiente para cáncer de próstata Gleason 8-10.⁽³⁵⁾ *Abdollah et al* (2011) reporta que el grado de tumores mal diferenciados, diagnosticados por biopsia transrectal, fue dos veces más frecuentes en la población diabéticas corroborando este hallazgo con en el reporte definitivo de patología posterior a cirugía radical.⁽³⁶⁾ *Jayachandra et al* (2010) reportó mayor frecuencia de invasión a vesículas seminales en los pacientes diabéticos sometidos a prostatectomía radical.⁽³⁷⁾

Existen reportes en la literatura que demuestran que los niveles bajos de testosterona están relacionados con cáncer de próstata mal diferenciado, y se considera como un factor predictivo para enfermedad extraprostática, pero no como una determinante para la recurrencia bioquímica en pacientes sometidos a prostatectomía radical.⁽³⁸⁾

Se han relacionado niveles altos de hemoglobina glucosilada (HbA1c) con tumores prostáticos mal diferenciados sin observar relación significativa entre ésta y la extensión extraprostática del tumor.⁽³²⁾

Otro tema de interés es la asociación entre el tratamiento de los pacientes con DM y cáncer de próstata. En un estudio donde se comparó el tratamiento con metformina y la incidencia de CaP se concluyó que la metformina no reduce el riesgo de cáncer de próstata en pacientes portadores de DM tipo 2.⁽³⁹⁾ Al igual otro estudio en donde se estudio la sobrevivida de los pacientes con DM tipo 2 en tratamiento con metformina y tiazolidinediona, concluyó que existe mejor pronóstico de vida para los que estaban bajo este régimen, por lo que es de importancia la decisión del tratamiento de DM en nuestros pacientes con CaP.⁽⁴⁰⁾

La Diabetes Mellitus y el cáncer se deben asociar con una base genética. Se ha identificado susceptibilidad para cáncer de próstata en tres regiones del cromosoma 8q24⁽⁴¹⁾ y en el alelo rs4430796 localizado en el cromosoma 17q12, compartiendo riesgo para DM tipo 2. Posterior al análisis de los resultados no se encontró relación entre la asociación de DM y CaP.⁽⁴²⁾ Otro estudio donde se compararon 18 polimorfismos de un solo nucleótido que dan mayor riesgo para DM tipo 2 concluyen que existe menor riesgo de CaP en estos pacientes.⁽⁴³⁾

La repercusión de la Diabetes Mellitus en los resultados del tratamiento de cáncer de próstata no ha sido bien estudiada, pero la información disponible refiere que esta no influye en la progresión de la enfermedad. Sin embargo en pacientes blancos, obesos y diabéticos se demostró un mayor riesgo de recaída bioquímica y un menor tiempo para el doblaje del antígeno prostático posterior a prostatectomía radical.⁽³⁷⁾

Se requiere de más estudios para determinar el mecanismo biológico por el cual la Diabetes Mellitus se relaciona con tumores mal diferenciados. La identificación de predictores clínico y biológicos del cáncer de próstata mal diferenciado son de suma importancia para minimizar la posibilidad de un sobredignóstico y sobretratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Diabetes Mellitus y el cáncer de próstata son condiciones con una alta prevalencia en la población de adultos mayores en México. Existe poca información acerca del impacto de la pre-existencia de la diabetes en los pacientes con cáncer de próstata.

JUSTIFICACIÓN

Por la elevada incidencia y mortalidad del cáncer de próstata, su diagnóstico oportuno constituye unos de los principales retos sanitarios, para reducir los impactos personales, sociales y económicos que conlleva ⁽¹⁸⁾.

El estudio del efecto de la Diabetes Mellitus sobre hormonas y factores potencialmente relacionadas con el cáncer de próstata dará información importante frente a la carcinogénesis del tumor prostático.

Debido a la naturaleza indolente del cáncer de próstata y la larga expectativa de vida asociada a éste, hacer énfasis en condiciones modificables como la Diabetes Mellitus y su influencia potencial en la morbilidad y mortalidad son importantes para ofrecer a nuestro paciente un mejor abordaje y manejo.

Los estudios publicados no se han llevado a cabo en población mexicana por lo sería importante corroborar este hallazgo.

HIPÓTESIS

Si la Diabetes Mellitus se ha relacionado con cáncer de próstata mal diferenciado (> Gleason 7) en población anglosajona es posible que se presente el mismo comportamiento en la población diabética mexicana diagnosticada con cáncer de próstata en el Hospital General de México.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Investigar la correlación entre paciente con Diabetes Mellitus tipo 2 y cáncer de próstata mal diferenciado.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Reportar el número de casos de cáncer de próstata diagnosticados mediante biopsia transrectal de próstata.
2. Identificar a los pacientes con cáncer de próstata y que cuentan con el diagnóstico clínico de Diabetes Mellitus tipo 2.
3. Correlacionar a los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con el grado de diferenciación del tumor prostático (escala de Gleason).

METODOLOGÍA

- **Tipo y diseño de estudio**

Estudio transversal, retrospectivo, observacional, descriptivo.

- **Población y tamaño de muestra**

Pacientes sometidos a biopsia transrectal de próstata por sospecha de cáncer de próstata por presencia de tacto rectal sospechoso o antígeno prostático específico elevado (>4 ng/ml) en el servicio de Urología del Hospital General de México durante el periodo comprendido entre septiembre del 2010 a mayo del 2012 con reporte histopatológico de adenocarcinoma prostático. Se encontraron un total de 919 biopsias de las cuales únicamente se incluyeron 248 casos positivos para cáncer. (Diagrama 1).

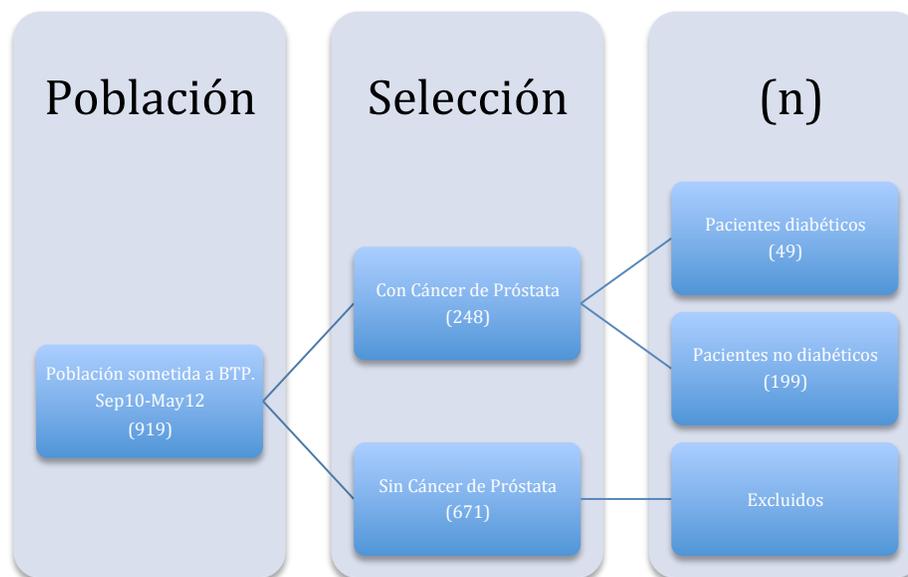


Diagrama 1. Distribución de población estudiada.

- **Material y métodos.**

Se revisaron los expedientes de pacientes sometidos a biopsia transrectal de próstata por sospecha de cáncer y se realizó base de datos recabando la edad del paciente, antígeno prostático específico y el reporte de patología de nuestra institución. Se determinó el diagnóstico de Diabetes Mellitus en la historia clínica así como el tiempo de evolución al diagnóstico y se corroboró mediante determinación de glucosa elevada cuando esta se encontraba documentada.

Las biopsias prostáticas se realizaron por médicos residentes de urología del último año de preparación, bajo el protocolo de 12 muestras ya establecido en el servicio previo firma de consentimiento informado (Anexo 1). La preparación de los pacientes se llevó a cabo de la siguiente forma: enema evacuante con microlax a las 22:00 hrs del día previo a la biopsia y a las 5:00 AM del día del procedimiento, además ciprofloxacino 500 mg V.O. cada 12 horas, tres días antes de la biopsia y posterior a la biopsia se continuó con antibiótico siete días más, agregando una dosis única de amikacina I.M. de 1 gr. dosis única. El procedimiento de la biopsia fue de la siguiente manera: el paciente era referido de la consulta externa de Urología, con hoja de envío donde se especificaban las anormalidades en el examen digital rectal y antígeno prostático específico. El paciente se colocó en decúbito dorsal y se realizó tacto rectal previo a la biopsia donde se describían anormalidades (aumento de consistencia, nódulos o ambas); posteriormente se colocó al paciente en decúbito lateral izquierdo, con las rodillas flexionadas hacia su pecho. Se realizó ultrasonografía transrectal de próstata con equipo Hitachi Aloka Medical, Ltd. Modelo SSD-900, con transductor multifrecuencia para biopsia de próstata modelo UST-670P con radio de frecuencia de 3-7.5 MHz, tomando las dimensiones de la próstata en sus plano coronal y luego en su plano sagital; se calculó el volumen prostático usando la fórmula de próstata elipsoide; se infiltró (con aguja shiba 22gx 22cm) el plexo periprostático (entre la base de la próstata y la vesícula seminal) con xilocaína al 2%, 5 mL para cada lóbulo. Se realizó toma de cilindros en dos planos con pistola BARD® Magnum™, con aguja desechable para toma de biopsia marca BARD® de 18g x 20 cm con dimensión de la muestra de 1.9 cm. y se procedió a tomar biopsias de la siguiente manera en número de 12: LÓBULO DERECHO: BASE: parasagital, media y lateral (1,2,3); MEDIA: media y lateral (4,5); APEX: lateral (6). LÓBULO IZQUIERDO: BASE: parasagital, media y lateral (7,8,9); MEDIA: media y lateral (10,11); APEX: lateral (12). Cada muestra fue puesta en un frasco individual numerado de acuerdo a la muestra con formol y se envió al servicio de patología con forma de patología. (Anexo 2). Al paciente se le entrega dictado del procedimiento en donde se incluyen las dimensiones de la próstata así como indicaciones médicas que debió realizar después de la biopsia (Anexo 3).

- **Criterios de inclusión**

1. Pacientes en protocolo de biopsia transrectal de próstata en los que se hayan identificado células neoplásicas en el tejido analizado y con diagnóstico definitivo de adenocarcinoma prostático.
2. Paciente con cáncer de próstata que cursen con diagnóstico clínico de Diabetes Mellitus tipo 2.
3. Reporte de histopatología completo
4. Que el reporte de histopatología incluya el grado de diferenciación tumoral con escala de Gleason.

- **Criterios de exclusión**

- 1 Pacientes con otros tumores de próstata.
- 2 Pacientes con el antecedente de tratamiento quirúrgico por patología prostática.
- 3 Pacientes con expediente incompleto.

Variables

Variable	Definición conceptual	Tipo de Variable	Unidad medida	Definición operacional
Cáncer de próstata	Neoplasia que afecta a la glándula prostática.	Nominal dicotómica	Presente/Ausente	Presencia de células neoplásicas en la muestra obtenida por biopsia transrectal.
Diabetes Mellitus	Grupo heterogéneo de patologías caracterizadas por hiperglicemia e intolerancia a la glucosa.	Nominal dicotómica	Presente/Ausente	Presencia de diagnóstico clínico de Diabetes Mellitus tipo 2.
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento, en el que se consideran 4 estadios o periodos: infancia, adolescencia, madurez y senectud.	Discreta ordinal	Años	Se definieron tres grupos: 1. < de 60 años. 2. 61 a 70 años. 3. > de 70 años.
Escala de Gleason	Sistema que se emplea para medir el grado de diferenciación del cáncer de próstata,	Discreta ordinal	Suma de Gleason	Se determinaron 2 grupos: Gleason ≤ 6 . Gleason ≥ 7 . Para finalidades

	<p>basándose en la observación al microscopio de las características que presentan las glándulas prostáticas de las muestras obtenidas a través de una biopsia o en la pieza de patología posterior a prostatectomía radical.</p>			<p>del análisis estadístico se tomó el patrón mas alto del reporte de la biopsia del paciente.</p>
--	---	--	--	--

ANALISIS ESTADÍSTICO

Los datos se describen con medias \pm desviación estándar (DE) o en porcentaje dependiendo de la variable. Realizamos prueba t de Student para comparación de medias de variables cuantitativas continuas. Se realizó prueba de X^2 para conocer la asociación entre el grado de diferenciación de Gleason y la presencia o no de Diabetes Mellitus en nuestra población estudiada. Realizamos análisis de regresión logística para establecer la correlación entre las misma variables agregando la edad al análisis. Para realizar el análisis estadístico se utilizó SPSS 20.0 para Mac.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 248 pacientes de los cuales 49 presentaban Diabetes Mellitus tipo 2 y 199 funcionaron como grupo control.

Al realizar la prueba de t de Student para la comparación de medias de la edad, no existió diferencia estadísticamente significativa ($p=0.729$) entre los dos grupos (pacientes con Diabetes Mellitus 66.27 ± 7.52 , pacientes sin Diabetes Mellitus 66.72 ± 8.34). Con el antígeno prostático específico tampoco existió diferencia estadísticamente significativa (0.099) entre los dos grupos (pacientes con Diabetes Mellitus 295.91 ± 1433 , pacientes sin Diabetes Mellitus 114 ± 298.86). Se realizó conversión logarítmica en base 10 del antígeno prostático específico y no existió diferencia estadísticamente significativa ($p=0.957$) entre los dos grupos (pacientes con Diabetes Mellitus 1.4813 ± 0.72 , pacientes sin Diabetes Mellitus 1.4870 ± 0.64). (ver Tabla I).

Se realizó una recodificación del grado de diferenciación de Gleason quedando de la siguiente manera. Gleason ≤ 6 y Gleason ≥ 7 . La edad se recodificó en tres grupos: pacientes menores de 60 años, pacientes entre 61 y 70 años de edad y mayores de 70 años. (ver Tabla II). De la misma forma se reporta la población en

comparación únicamente entre diferenciación de Gleason y enfermedad (ver Tabla III).

Nueve pacientes (18.4%) presentaron Gleason ≤ 6 y cuarenta pacientes Gleason ≥ 7 (81.4%) dentro de la población con Diabetes Mellitus. (ver Gráfico I). De la muestra control sesenta y dos pacientes tuvieron Gleason ≤ 6 (31.2%) y ciento treinta y siete pacientes (68.8%) Gleason ≥ 7 . (ver Grafico I). Se presentaron en nuestra muestra de estudio cincuenta y siete pacientes (23%) menores de 60 años, ciento siete pacientes (43.1%) entre 61 y 70 años y 84 pacientes (33.9%) mayores de 71 años. (ver gráfico II).

Se subclasificaron los pacientes de acuerdo al grado de diferenciación de Gleason 7 entre (3+4) y (4+3). Presentándose veintitrés pacientes no diabéticos con Gleason 7(3+4) y treinta y un pacientes con Gleason 7(4+3). De los pacientes diabéticos solo nueve pacientes con Gleason 7(3+4) y 10 pacientes con Gleason 7(4+3). (ver Tabla IV)

El análisis con regresión logística mostró que el padecer Diabetes Mellitus tipo 2 no es una variable independientes significativa como un factor predictor para presentar en el reporte de histopatología de la biopsia transrectal de próstata un grado de diferenciación de Gleason ≥ 7 . ($p=0.098$) (OR 1.950, IC 95% 0.885-4.298). Mientras que la edad dentro del grupo de 61 a 70 años si es una variable independiente significativa como un factor predictor para un Gleason ≥ 7 . ($p.036$) (OR 2.125, IC 95% 1.050-4.301). No siendo así para el grupo de pacientes menores de 60 años ($p 0.109$) y para los mayores de 71 años (0.308). (ver Tabla III). Al realizar la prueba de Chi cuadrada para establecer la asociación entre el grado de diferenciación de Gleason y el padecer Diabetes Mellitus no demostró diferencia estadísticamente significativa ($p 0.076$)

TABLA I. Variables Demográficas por Grupo

Variable	DM	No DM	<i>P</i>
No. pacientes	49(19.7%)	199 (80.3%)	
Media edad (años) \pm DE	66.27 \pm 7.52	66.72 \pm 8.34	0.729
Media APE (ng/ml) \pm DE	295.91 \pm 1433	114.32 \pm 298.86	0.099
Media APE_log \pm DE	1.4813 \pm 0.72	1.4870 \pm 0.64	0.957

DM, Diabetes Mellitus; APE, antígeno prostático específico; APE_log, antígeno prostático específico logaritmo en base 10. $p < 0.05$ significativa

TABLA II. Distribución de Pacientes por Enfermedad, Edad y Grado de Gleason

	DM			No DM		
	< 60 a	61-70 a	>70 a	<60 a	61-70 a	>70 a
Gleason ≤ 6	3 (6.1%)	4 (8.2%)	2 (4.1%)	19 (9.5%)	20 (10.1%)	23 (11.6%)
Gleason ≥ 7	7 (14.3%)	18 (36.7%)	15 (30.6%)	28 (14.1%)	65 (32.7%)	44 (22%)

a, años. La población de cada grupo se tomó como el 100%

TABLA III. Distribución de Pacientes por Enfermedad y Grado de Gleason

	DM	No DM
Gleason ≤ 6	9 (18.4%)	62 (31.2%)
Gleason ≥ 7	40 (81.6%)	137 (68.8%)

TABLA IV. Distribución de Pacientes por Enfermedad y Grado de Gleason 7

	DM	No DM
Gleason 7(3+4)	9 (18.4%)	23 (11.5%)
Gleason 7(4+3)	10 (20.4%)	31 (15.5%)

Se aplicó prueba de χ^2 con una p 0.461 con una p<0.05 significativa. (OR 0.824, IC 95% 0.28-2.35) Los porcentajes que se presentan son respecto al total de cada subgrupo.

TABLA V. Modelo de Regresión Logística Analizando la presencia o no de Diabetes Mellitus y la edad como factor predictor del grado de diferenciación de Gleason.

Variable	p	OR	IC 95%
DM	0.098	1.950	0.885-4.298
Edad			
< 60 años	0.109		
61 a 70 años	0.036	2.125	1.050-4.301
< 70 años	0.308	1.450	0.709-2.962

DM, Diabetes Mellitus. p<0.05 significativa

GRÁFICO I. Distribución del grado de diferenciación de Gleason entre pacientes con y sin Diabetes Mellitus

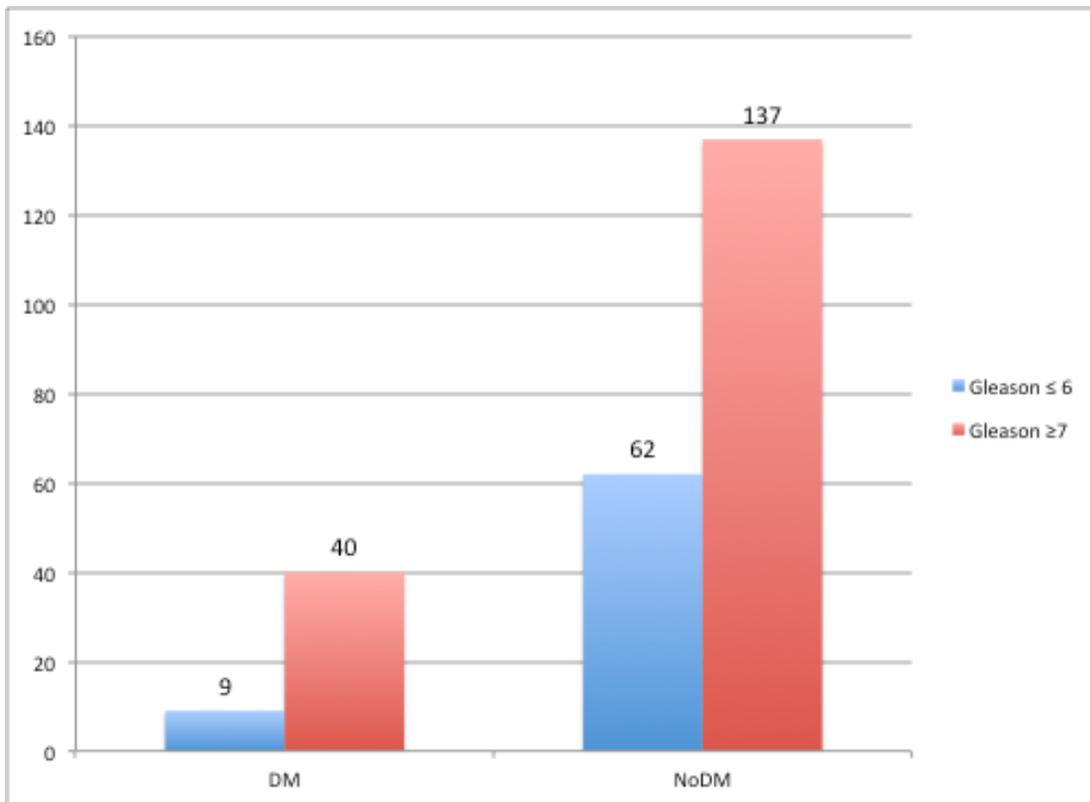
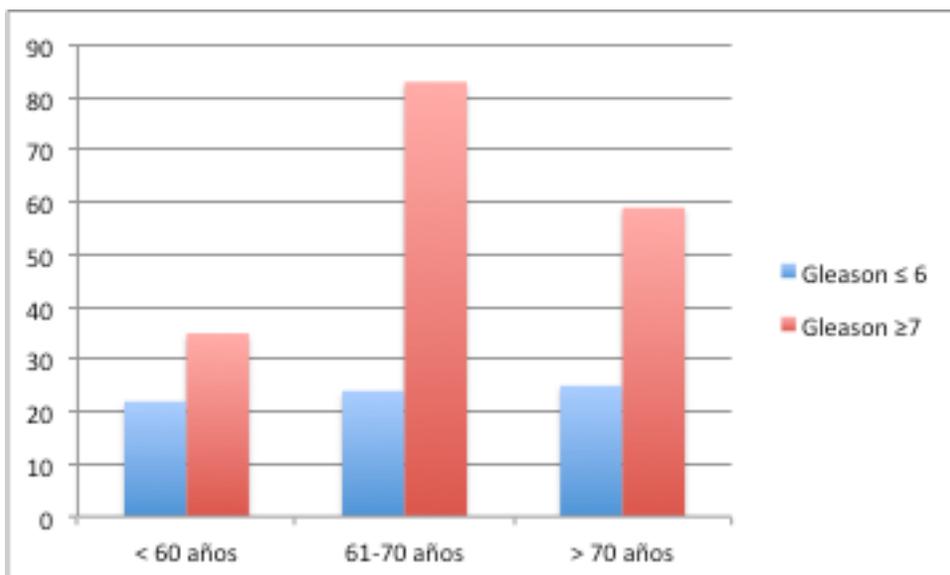


GRÁFICO II. Distribución del grado de diferenciación de Gleason entre los grupos de edad.



DISCUSIÓN

En México, según la estadística del 2008, hubo un total de 299,968 defunciones, la principal causa fue la Diabetes Mellitus con el 11.1% (33,265), mientras que el cáncer de próstata ocupó el décimo segundo lugar con el 1.7% (4,959) de la mortalidad total.⁽¹⁵⁾ La población diabética en México fluctúa entre los 6.5 y los 10 millones (prevalencia nacional de 10.1% en personas entre 20 y 79 años). México ocupa el décimo lugar de diabetes en el mundo y se estima que para el 2030 tenga el séptimo puesto.⁽⁷⁾

Es posible que algunos factores que aumentan el riesgo de Diabetes Mellitus a la vez disminuyan el riesgo de cáncer de próstata. Por lo que la diabetes puede tener implicaciones importantes en la selección del tratamiento y pronóstico en estos pacientes

Varios estudios han investigado la relación entre diabetes y el grado de diferenciación del cáncer de próstata demostrando que la diabetes disminuye la frecuencia de tumores bien diferenciado y un ligero aumento en el diagnóstico de tumores mal diferenciados.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ Siendo estos estudios únicamente analizados con el reporte de patología de la biopsia transrectal con el que se puede tener una subestimación en aproximadamente 38% de los casos.⁽⁴⁷⁾ Por otra parte se han reportado hallazgos similares en los estudios donde se compara el reporte de patología de la pieza quirúrgica posterior a prostatectomía radical.⁽³⁶⁻³⁸⁾

En nuestro estudio la prevalencia de pacientes con diabetes tipo 2 es de 19.7%. Este rango es mayor al reportado por Abdollah *et al.* (7.1%)⁽³⁶⁾ y similar al reportado por Hong *et al.* (15.5%).⁽⁴⁶⁾ lo que nos habla de la alta prevalencia en nuestra población de pacientes con diabetes. Los pacientes diabéticos de nuestro estudio no demostraron diferencia estadísticamente significativa en términos de antígeno prostático y edad.

Hong *et al.*⁽⁴⁶⁾, reporta un una asociación significativa entre Diabetes Mellitus tipo 2 y Gleason ≥ 7 posterior a un análisis univariado entre ambas variables (OR=1.46, $p=0.019$) mientras que en nuestro estudio no fue significativa (OR=1.95, $p=0.098$). Consideramos que este resultado se presentó en nuestro estudio dado el tamaño de muestra.

Posteriores estudios prospectivos son necesarios para determinar realmente las causas detrás de la asociación con tumores mal diferenciados, existiendo ya algunos pero los resultados aun no son consistentes. Dentro de las hipótesis con mayor soporte se encuentra la presencia de niveles bajos de testosterona, existente en los pacientes diabéticos.⁽³⁰⁻³³⁾ Estudios recientes han demostrado la asociación entre niveles bajos de testosterona con el grado de diferenciación del tumor prostático, concluyendo que los niveles bajos se asocian con patrones de Gleason altos.^(48, 49)

Nuestro reporte es el primero realizado en población mexicana que estudia la relación entre Diabetes Mellitus tipo 2 y el grado de diferenciación del cáncer de próstata en biopsia transrectal.

El porcentaje creciente de mexicanos que superan los 60 años hace necesaria la creación de programas de tratamiento adaptados a sus peculiaridades, debido a la alta prevalencia de diabetes y cáncer de próstata en este grupo etario. De comprobarse la relación entre estas dos patologías, posterior a realizar estudios prospectivos en nuestra población, hará necesario cambios en el screening de cáncer de próstata en población diabética para así identificar enfermedad órgano confinada.

El cáncer de próstata también precisa de largos periodos de latencia para su manifestación clínica, por lo tanto, relacionar su mayor o menor riesgo con determinaciones puntuales en el momento de su detección hará más fácil la detección de tumores bien diferenciados que traerá con ello mejor pronóstico para nuestros pacientes.

Dentro de las debilidades de nuestro estudio se encuentran la situación que se trata de un estudio retrospectivo por lo que fue difícil la recolección de información y para poder determinar el tiempo de evolución de la diabetes, tratamiento de la misma así como la obtención de información acerca del control de la enfermedad..

Los resultados de nuestro estudio no confirman lo reportado en la literatura internacional mostrando que la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2 no es una variable independiente significativa que se pueda considerar como un factor predictor para un Gleason ≥ 7 en el reporte de patología en pacientes con cáncer de próstata, esta discrepancia podría ser porque el tamaño de muestra alcanzada no es suficiente para evidencia dicha relación y que al ingresar una mayor cantidad de pacientes dicha tendencia se haga más evidente.

CONCLUSIÓN

El presente estudio demostró que la presencia de Diabetes Mellitus no es un factor predictor para la presencia de un Gleason ≥ 7 en el reporte de patología.

Es importante mencionar que no existen estudios en la literatura internacional que reporten dicha asociación en población mexicana y con ello la necesidad de realizar estudios prospectivos.

Se planea extender el tamaño de la muestra para lograr un grado de significancia mayor y con ello afirmar que en la población mexicana con Diabetes Mellitus existe un mayor riesgo de presentar cáncer de próstata mal diferenciado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roglic, G., et al., *The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000*. Diabetes Care, 2005. **28**(9): p. 2130-5.
2. *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. . Diabetes Care, 2010(20): p. 1183-1197.
3. McCarthy, M.I., *Genomics, type 2 diabetes, and obesity*. N Engl J Med, 2010. **363**(24): p. 2339-50.
4. Concannon, P., S.S. Rich, and G.T. Nepom, *Genetics of type 1A diabetes*. N Engl J Med, 2009. **360**(16): p. 1646-54.
5. Atkinson, M.A. and N.K. Maclaren, *The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1994. **331**(21): p. 1428-36.
6. Hughes, M.C., et al., *Food intake, dietary patterns, and actinic keratoses of the skin: a longitudinal study*. Am J Clin Nutr, 2009. **89**(4): p. 1246-55.
7. Fernandez, G.O., et al., *Diabetes mellitus en adultos mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000*. Salud Publica de México, 2007. **49**(Suplemento 3): p. 331-337.
8. Shepherd, P.R. and B.B. Kahn, *Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1999. **341**(4): p. 248-57.
9. Ismail-Beigi, F., *Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med, 2012. **366**(14): p. 1319-27.
10. Holman, R.R., et al., *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **359**(15): p. 1577-89.
11. Colhoun, H.M., et al., *Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2004. **364**(9435): p. 685-96.
12. Nathan, D.M., et al., *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care, 2009. **32**(1): p. 193-203.
13. Perera, S.T., J.G. Salinas, and J.A.M. González, *Cáncer en México: Correlación entre los factores socioeconómicos y la alimentación*. Med Int Mex, 2006. **22**(1): p. 36-43.
14. Ferlay, J., D.M. Parkin, and E. Steliarova-Foucher, *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008*. Eur J Cancer, 2010. **46**(4): p. 765-81.
15. *Registro histopatológico de neoplasias en México. Compendio de mortalidad y morbilidad*. . Secretaria de Salud México, 2008.
16. Loeb, S., et al., *Does diabetes mellitus modify the association between 17q12 risk variant and prostate cancer aggressiveness?* BJU Int, 2009. **104**(9): p. 1200-3.
17. Hoffman, R.M., *Clinical practice. Screening for prostate cancer*. N Engl J Med, 2011. **365**(21): p. 2013-9.

18. Ferris-i-Tortajada, J., et al., *Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata*. Actas Urol Esp, 2011. **35**(5): p. 282-8.
19. Nelson, W.G., A.M. De Marzo, and W.B. Isaacs, *Prostate cancer*. N Engl J Med, 2003. **349**(4): p. 366-81.
20. Ewing, C.M., et al., *Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk*. N Engl J Med, 2012. **366**(2): p. 141-9.
21. Gleason, D.F., *Classification of prostatic carcinomas*. Cancer Chemother Rep, 1966. **50**(3): p. 125-8.
22. Andren, O., et al., *How well does the Gleason score predict prostate cancer death? A 20-year followup of a population based cohort in Sweden*. J Urol, 2006. **175**(4): p. 1337-40.
23. Gleason, D.F. and G.T. Mellinger, *Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging*. J Urol, 1974. **111**(1): p. 58-64.
24. Foulkes, W.D., *Inherited susceptibility to common cancers*. N Engl J Med, 2008. **359**(20): p. 2143-53.
25. Strickler, H.D., et al., *The relation of type 2 diabetes and cancer*. Diabetes Technol Ther, 2001. **3**(2): p. 263-74.
26. Bonovas, S., K. Filioussi, and A. Tsantes, *Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis*. Diabetologia, 2004. **47**(6): p. 1071-8.
27. Kasper, J.S. and E. Giovannucci, *A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. **15**(11): p. 2056-62.
28. LeRoith, D., et al., *Insulin-like growth factors and cancer*. Ann Intern Med, 1995. **122**(1): p. 54-9.
29. Peehl, D.M. and T.A. Stamey, *Serum-free growth of adult human prostatic epithelial cells*. In Vitro Cell Dev Biol, 1986. **22**(2): p. 82-90.
30. Saglam, K., et al., *Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer*. J Urol, 2003. **169**(4): p. 1308-11.
31. La Vecchia, C., et al., *Medical history and primary liver cancer*. Cancer Res, 1990. **50**(19): p. 6274-7.
32. Kim, H.S., et al., *Glycemic control and prostate cancer progression: results from the SEARCH database*. Prostate, 2010. **70**(14): p. 1540-6.
33. Kasper, J.S., Y. Liu, and E. Giovannucci, *Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the health professionals follow-up study*. Int J Cancer, 2009. **124**(6): p. 1398-403.
34. Baradaran, N., et al., *The protective effect of diabetes mellitus against prostate cancer: role of sex hormones*. Prostate, 2009. **69**(16): p. 1744-50.
35. Mitin, T., et al., *Diabetes mellitus, race and the odds of high grade prostate cancer in men treated with radiation therapy*. J Urol, 2011. **186**(6): p. 2233-7.
36. Abdollah, F., et al., *Does diabetes mellitus increase the risk of high-grade prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy?* Prostate Cancer Prostatic Dis, 2011. **14**(1): p. 74-8.
37. Jayachandran, J., et al., *Diabetes and outcomes after radical prostatectomy: are results affected by obesity and race? Results from the shared equal-*

- access regional cancer hospital database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010. **19**(1): p. 9-17.
38. Xylinas, E., et al., *Low pretreatment total testosterone (< 3 ng/mL) predicts extraprostatic disease in prostatectomy specimens from patients with preoperative localized prostate cancer*. *BJU Int*, 2011. **107**(9): p. 1400-3.
 39. Azoulay, L., et al., *Metformin and the incidence of prostate cancer in patients with type 2 diabetes*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011. **20**(2): p. 337-44.
 40. He, X.X., et al., *Thiazolidinediones and metformin associated with improved survival of diabetic prostate cancer patients*. *Ann Oncol*, 2011. **22**(12): p. 2640-5.
 41. Zheng, S.L., et al., *Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(9): p. 910-9.
 42. Helfand, B.T., et al., *Pathological outcomes associated with the 17q prostate cancer risk variants*. *J Urol*, 2009. **181**(6): p. 2502-7.
 43. Pierce, B.L. and H. Ahsan, *Genetic susceptibility to type 2 diabetes is associated with reduced prostate cancer risk*. *Hum Hered*, 2010. **69**(3): p. 193-201.
 44. Gong, Z., et al., *Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. **15**(10): p. 1977-83.
 45. Leitzmann, M.F., et al., *Diabetes mellitus and prostate cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*. *Cancer Causes Control*, 2008. **19**(10): p. 1267-76.
 46. Hong, S.K., et al., *Impact of diabetes mellitus on the detection of prostate cancer via contemporary multi (≥ 12)-core prostate biopsy*. *Prostate*, 2012. **72**(1): p. 51-7.
 47. Kvale, R., et al., *Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study*. *BJU Int*, 2009. **103**(12): p. 1647-54.
 48. Hoffman, M.A., W.C. DeWolf, and A. Morgentaler, *Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer?* *J Urol*, 2000. **163**(3): p. 824-7.
 49. Botto, H., et al., *High incidence of predominant Gleason pattern 4 localized prostate cancer is associated with low serum testosterone*. *J Urol*, 2011. **186**(4): p. 1400-5.



**CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA BIOPSIA DE PRÓSTATA GUIADA POR ULTRASONIDO TRANSRECTAL
SISTEMATIZADA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE CARCINOMA DE PRÓSTATA**

INFORMACIÓN GENERAL

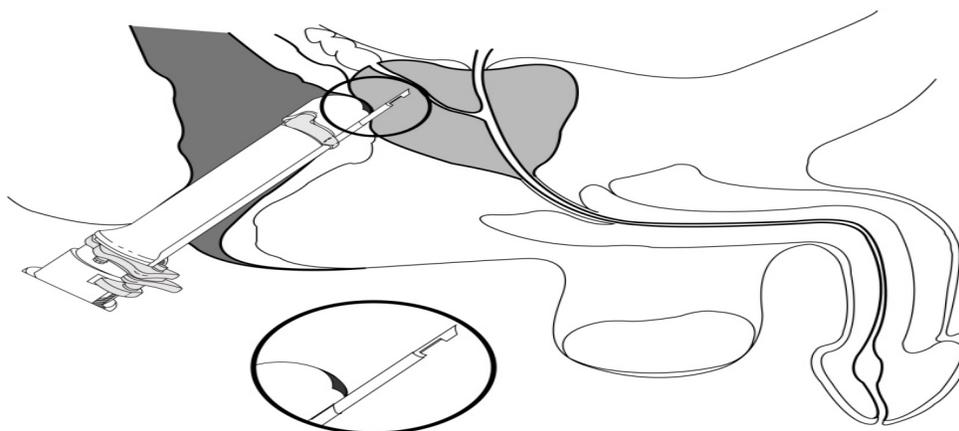
La biopsia de la glándula prostática es un procedimiento que se efectúa para poder diferenciar entre enfermedades benignas de aquellas que no lo son, es decir, determinar si existe o no un cáncer de próstata. Este procedimiento se realiza previa aplicación de anestesia local infiltrada alrededor de la próstata a través de una aguja de Chiba (10 ml). Es necesario que esté usted enterado de posibles alergias medicamentosas al anestésico, que usted cuente con las pruebas de coagulación básicas y esté advertido de posibles riesgos de sangrado si presenta alteraciones en estas pruebas, es importante que usted nos entere antes del procedimiento de alguna enfermedad en el recto como hemorroides o si ha padecido de sangrados rectales previos, si esta recibiendo tratamientos por enfermedades malignas del intestino como radiaciones o quimioterápicos, también del uso de medicamentos anticoagulantes o medicamentos del tipo ácido acetil salicílico (aspirina) en este momento.

EN QUE CONSISTE LA BIOPSIA PROSTÁTICA

Es un procedimiento que consiste en la obtención de pequeños fragmentos de la próstata con una aguja especial montada en una pistola automática con la que se toman múltiples muestras para su posterior análisis anatomopatológico.

Se introduce una sonda de ultrasonido por vía rectal para visualizar la próstata y sobre la que se encuentra montada la cánula guía de introducción de la aguja. Previa aplicación de anestesia local, se desliza la aguja de biopsia a través de la cánula guía hasta el borde externo de la glándula prostática siempre bajo control de la imagen del ultrasonido. Se punciona la próstata en múltiples ocasiones obteniendo las muestras para su envío a estudio.

ESQUEMA DE LA BIOPSIA DE PRÓSTATA



RIESGOS DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA

A pesar de la adecuada elección de la técnica y su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como los debidos a la situación vital del paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad...), y los específicos del procedimiento:

Complicaciones Generales:

- ⊕ Reacciones alérgicas al anestésico local.
- ⊕ Sepsis e infección generalizada.

Complicaciones Locales:

- ⊕ Hematoma en la zona de intervención
- ⊕ Hematuria (sangre en la orina), infección o dificultad miccional
- ⊕ Uretrorragia (aparición de sangre por el orificio uretral)
- ⊕ Rectorragias (aparición de sangre por el ano).

Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros...) pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia.

Ningún procedimiento invasivo está absolutamente exento de riesgos importantes, incluyendo el de **mortalidad**, si bien esta posibilidad es bastante infrecuente.

De cualquier forma, si ocurriera una complicación, debe saber que todos los medios técnicos y profesionales estarán disponibles para intentar solucionarla.

RIESGOS PERSONALIZADOS

QUE OTRAS ALTERNATIVAS HAY

No existe otra alternativa más eficaz, ya que los marcadores prostáticos y las exploraciones radiológicas y ecográficas son complementarios.

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE INVESTIGACION PARA MEJORAR EL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE PRÓSTATA.

Usted ha sido seleccionado para efectuarle una biopsia de próstata guiada por ultrasonido ya que sus estudios de laboratorio sugieren la posibilidad de que usted pueda tener uno o varios focos de cáncer de forma microscópica y la manera más segura de tener el diagnóstico o descartarlo es a través de este procedimiento. Se realizará la toma de 12 muestras bajo el protocolo ya estandarizado en el servicio de Urología 105ª del Hospital General de México. El número de muestras elegidas para este estudio le ayudará al médico tratante a tener más posibilidades de diagnóstico de su enfermedad sin que le aumente las posibilidades de complicaciones serias que pongan en peligro su salud

Si después de leer detenidamente este documento desea más información, por favor, no dude en preguntar al especialista responsable, que le atenderá con mucho gusto.

A QUIEN CONTACTAR EN CASO DE DUDAS.

Usted puede contactar al Dr. Hugo A. Manzanilla García en el servicio de urología Unidad 105 del Hospital General de México a los teléfonos 27-89-2000 a la extensión 1031 o al teléfono 50-04-38-05 para aclarar cualquier duda o si necesita mayor explicación.

CONSENTIMIENTO

Yo, Sr. _____ doy mi consentimiento para que me sea realizada una **BIOPSIA DE LA GLÁNDULA PROSTÁTICA**. Se me ha facilitado esta hoja informativa, habiendo comprendido el significado del procedimiento y los riesgos inherentes al mismo, declaro estar debidamente informado, según dispone la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998 (10.1.1) del Expediente Clínico, habiendo tenido oportunidad de aclarar mis dudas en entrevista personal con el Dr. Hugo a. Manzanilla García

Ciudad de México, DF a 17 de Junio de 2009

PACIENTE

DOCTOR

TESTIGO 1

TESTIGO 2

DENEGACIÓN O REVOCACIÓN

Yo, Sr. _____ después de ser informado de la naturaleza y riesgos del procedimiento propuesto, manifiesto de forma libre y consciente mi denegación/revocación (táchese lo que no proceda) para su realización, haciéndome responsable de las consecuencias que puedan derivarse de esta decisión.

Ciudad., _____ de _____ de _____.

**PACIENTE
TESTIGO**

TESTIGO

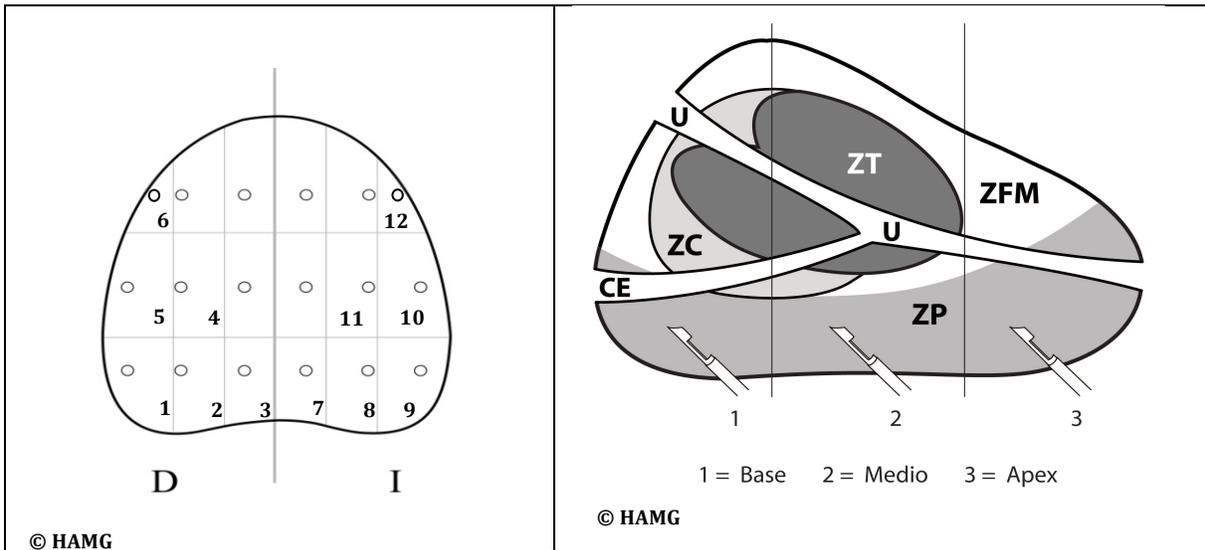
DOCTOR

ANEXO 2



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA SERVICIO DE UROLOGÍA

Fecha: _____ Número de Biopsia: _____
 Nombre: _____
 Sexo: Masculino Edad: _____ años. No. Expediente: _____
 Médico Solicitante: _____
 Pieza Operatoria: **Biopsias de próstata.**
 Operación: **Biopsias guiadas por ultrasonido de próstata.**
 Diagnóstico Clínico: Descartar Carcinoma de Próstata.
 Biopsias anteriores: No.
 Antígeno Prostático Específico: _____ ng/dL. Fracción Libre: _____ %.



	D = Lóbulo derecho				I = Lóbulo Izquierdo			
3	Apex Der.	Lateral					Apex Izq.	Lateral
	6						12	
2	Medio Der.	Lateral	Medio Der.	Medio			Medio Izq.	Medio
	5		4				10	
1	Base Lateral Der.		Base Medio der.		Base Der.	Parasagital	Base Izq.	Parasagital
	3		2		1		7	
							Base Medio Izq.	Base Lateral Izq.
							8	
							9	

ANEXO 3

Fecha



**HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
UNIDAD 105 A
UROLOGIA**

ULTRASONIDO TRANSRECTAL CON TOMA DE BIOPSIA 480**NOMBRE DEL PACIENTE:****EXP.:**

Masculino de ___ años de edad que acude a realización de ultrasonido transrectal con toma de biopsia con adecuada preparación. Acepta el procedimiento

Con el paciente en sala de cirugía se procede a colocar paciente en posición de cubito lateral izquierdo se realiza tacto rectal encontrándose esfínter normotónico con paredes rectales normales, próstata de ___x___ cm, con las siguientes características:

_____.

Se introduce transductor encontrándose vejiga de características normales, sin evidencia de lesiones vegetantes ni litos en su interior, con dimensiones prostáticas de: ___ x ___ x ___ cm. Con un peso de ___ gr y un volumen de ___ cc.

Se procede a localizar ambos ángulos vesico-prostáticos y se aplica xilocaina simple en cantidad de 5 cc para cada uno, se procede a tomar biopsias de la siguiente manera en numero de 12: LOBULO DERECHO: BASE: parasagital, media y lateral (1,2,3); MEDIA: media y lateral (4,5); APEX: lateral (6). LÓBULO IZQUIERDO: BASE: parasagital, media y lateral (7,8,9), MEDIA: media y lateral (10,11) y APEX: lateral (12).

Se da por terminado el procedimiento sin incidentes ni accidentes.

INDICACIONES:

1. Dieta normal.
2. Ciprofloxacino tab 500mg lc/12hrs por 10 días.
3. Amikacina 1 g intramuscular dosis única.
4. Paracetamol tab 500mg lc/8hrs, por 3 días, continuar en caso de dolor y fiebre.
5. En caso de dolor y fiebre mayor de 38 grados acudir a **URGENCIAS**.
Usted puede sangrar al orinar y evacuar hasta por 7 días no se alarme es esperado, en caso de **SANGRADO INTENSO ACUDIR A URGENCIAS**
6. Recabar resultado de patología en la Unidad 105 A de 8:00 a 12:00 am en 20 días hábiles.
7. Cita abierta a **URGENCIAS**.
8. Cita a la consulta externa de urología con el resultado

MEDICO RESPONSABLE