

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**PSA BASAL ASOCIADO A LA RESPUESTA
TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE
PRÓSTATA EN EL CENTRO MÉDICO NAVAL DE ENERO
– DICIEMBRE DEL 2018**

**PRESENTADO POR LA BACHILLER EN MEDICINA HUMANA
MÓNICA INÉS ALVAREZ VALVERDE
PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANA**

ASESOR

Jhony A. De La Cruz Vargas, Ph.D, MCR, MD

LIMA, PERÚ

2019

AGRADECIMIENTO

Quisiera dejar plasmado mi profundo agradecimiento a quienes contribuyeron a la realización de este trabajo.

En primer lugar a mis padres por su apoyo incondicional, su paciencia y amor a lo largo de toda mi vida, por inculcarme a luchar por mis sueños y metas a pesar de las adversidades; a toda mi familia por alentarme a seguir adelante; a mis maestros por ser parte de mi formación académica y personal; y a mis amigos, quienes estuvieron en los momentos más difíciles demostrándome su verdadera amistad.

.

DEDICATORIA

A Dios, por permitir que viva este momento tan importante, porque con cada victoria y cada difícil momento me he aprendido a dar cada paso de la manera adecuada

A mi madre, Melina; y a mi padre, José, por confiar siempre en mí, por estar siempre a mi lado y motivarme a seguir adelante

RESUMEN

Introducción: El cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente en hombres. Su diagnóstico en el Perú aún es en etapas tardías.

Objetivos: Determinar la asociación entre el PSA basal y la respuesta terapéutica en pacientes con cáncer de próstata del Centro Médico Naval en enero del 2018.

Materiales y métodos: Estudio observacional, analítico transversal. De una población de 250 pacientes, se obtuvo una muestra de 152 seleccionados a partir de criterios de elegibilidad.

Resultados: Respecto de la respuesta terapéutica con mejoría, la edad fue 74.08 años ds:8.59; el PSA total previo al tratamiento frecuentemente era de 4-10mg/dl y el libre tenía mediana de 0.81ng/dl RI:0.01-5.95. El tratamiento combinado (RP: 1.47; IC 1.01-2.15, $p=0.045$), el PSA total post tratamiento (RP: 0.01 IC:0.01-0.09; $p<0.05$) y PSA libre pos tratamiento (RP:0.45, IC:0.28-0.73, $p<0.05$) estuvieron asociados independientemente a la mejoría en respuesta terapéutica. En el análisis multivariado, el tratamiento terapéutico estuvo débilmente asociado y el PSA total pos tratamiento disminuyó la probabilidad de tener mejoría en la respuesta terapéutica (RP:0.45; IC:0.31-0.67, $p<0.05$).

Conclusiones: El PSA basal no está asociado significativamente a la mejoría en la respuesta terapéutica.

Palabras clave: Cáncer, próstata, antígeno, masculino.

ABSTRACT

Introduction: Prostatic cancer is the second most common cancer in men. Its diagnosis in Peru is still in late stages.

Objectives: To determine the association between the baseline PSA and the therapeutic response in patients with prostatic cancer at the Naval Medical Center in January 2018.

Materials and methods: Observational, transversal analytical study. From a population of 250 patients, a sample of 152 was selected based on eligibility criteria.

Results: From a better therapeutic response, the age was 74.08 years old SD: 8.59; total basal PSA was frequently 4-10ng/dl and free PSA had a median of 0.81ng / dl RI: 0.01-5.95. The combined treatment (RP: 1.47, CI 1.01-2.15, $p = 0.045$), the total PSA after treatment (RP: 0.01 CI: 0.01-0.09, $p < 0.05$) and free PSA after treatment (RP: 0.45, CI: 0.28 -0.73, $p < 0.05$) were independently associated with a better therapeutic response. In the multivariate analysis, the therapeutic treatment was weakly associated and the total PSA after treatment decreased the probability of having an improvement in the therapeutic response (PR: 0.45, CI: 0.31-0.67, $p < 0.05$).

Conclusions: The baseline PSA is not significantly associated with the improvement in the therapeutic response.

Key words: Cancer, prostate, antigen, male

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata, a nivel mundial, es el 2do cáncer más diagnosticado en varones, correspondiendo las cifras más elevadas a los países desarrollados¹. En América Latina la incidencia también es elevada, y en el Perú estas cifras aumentan puesto que la detección temprana de esta patología es muy baja, consecuencia de la deficiente y poca promoción de la salud².

El cáncer de próstata es, actualmente en nuestro medio, una realidad y va a ir presentándose de forma aún más frecuente, esto debido a que irá incrementándose la población adulta mayor. Por ello la importancia de ahondar en las posibilidades diagnósticas de manera precoz, con el fin de evitar las complicaciones previsibles e intervenir oportunamente.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO	2
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	8
1.1 Planteamiento del problema	8
1.2 Formulación del problema.....	9
1.3 Justificación	9
1.4 Línea de investigación	10
1.5 Objetivos: General y Específicos	10
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	11
2.1 Antecedentes de la investigación Internacional y nacional	11
2.2 Bases teóricas	16
2.3 Definiciones conceptuales	20
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	21
3.1 Hipótesis	21
3.2 Variables.....	21
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	22
4.1 Tipo y Diseño	22
4.2 Población y muestra	22
4.3 Operacionalización de variables	23
4.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos.....	27
4.5 Técnicas para el procesamiento de la información.....	27
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	28
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	36
Conclusiones.....	38
Recomendaciones	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXOS	48

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del problema

El cáncer de próstata es, a nivel mundial, el segundo cáncer más diagnosticado en varones presentándose aproximadamente 899, 000 nuevos casos al año, siendo 13,6% del total). De estos, el 75% aproximadamente, se suelen registrar en países desarrollados. Se conoce que las tasas de incidencia más elevadas se presentan en Australia/Nueva Zelanda (104,2 por 100, 000), Norteamérica y Europa, esto debido al uso del antígeno prostático específico (PSA), y a la subsiguiente biopsia de próstata, ampliamente utilizada en dichas regiones. Por otro lado, las tasas de incidencia son relativamente altas en algunas regiones en vías de desarrollo como África, el Caribe, y América del Sur y la incidencia más baja se encuentra en Asia (4,1 por 100, 000) ¹.

Según concluyen Mariela Pow-Sang y Marco A. Huamán en su publicación *“Retos para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata en el Perú”*, en el Perú, la detección temprana del cáncer de próstata es muy baja, diagnosticándose , en su mayoría ,a los pacientes con enfermedad localmente avanzada o avanzada, esto debido a que las campañas de tamizaje del cáncer de próstata con el uso del PSA y del tacto rectal son poco frecuentes, lo cual limita que esta enfermedad pueda ser detectada en estadios tempranos. Así mismo, existe un subregistro que no cuenta con un reporte estadístico a nivel nacional que muestre la incidencia real de esta enfermedad. Además de todo esto, en nuestro medio, el cáncer de próstata se va a presentar en forma más frecuente en el futuro mediano ya que existe un incremento de personas adultas mayores².

Por ello la importancia de ampliar los estudios acerca del tamizaje y detección temprana de esta neoplasia y conocer los riesgos previsible de acuerdo a estos datos e intervenir oportunamente

1.2 Formulación del problema

¿Está el nivel de PSA basal asociado a la respuesta terapéutica en pacientes con cáncer de próstata en el Centro Médico Naval de enero – diciembre del 2018?

1.3 Justificación

El cáncer de próstata es uno de los cánceres más frecuentes en nuestro país que se desarrolla en su mayoría en pacientes mayores de 50 años, presentando una tendencia al alza debido al aumento de la esperanza de vida de la población. Así mismo es importante mencionar el impacto que causa en la sociedad debido al alto costo de su tratamiento y al gran nivel de invalidez que puede llegar a generar².

Actualmente el pronóstico de esta enfermedad, si es diagnosticada tempranamente, es muy bueno, presentando bajos nivel de mortalidad por lo general, pero para ello es importante detectar la enfermedad en estadios tempranos, para lo cual, las principales herramientas para llegar al diagnóstico son, el tacto rectal y el PSA, siendo confirmada por la anatomía patológica².

El problema principal radica en que en países latinoamericanos como el nuestro, la población varonil se muestra aun reacia a realizarse este tipo de pruebas de manera preventiva, acudiendo recién a realizarse las pruebas correspondientes ante la presencia de síntomas, siendo muchas veces, detectados en estadios avanzados³.

Por ello es importante conocer el impacto del cáncer de próstata que se está generando en los últimos años sobre nuestra población, fundamentalmente sobre la tasa de mortalidad que puede llegar a producir, pudiendo ser prevenida utilizando métodos de fácil acceso como lo son el tacto rectal y el PSA ³.

1.4 Línea de investigación

Pertenece a la prioridad sanitaria número 9: Enfermedades no transmisibles: cáncer, de la matriz de prioridades 2016-2021.

1.5 Objetivos: General y Específicos

Objetivo general:

Determinar la asociación del PSA basal con la respuesta terapéutica en pacientes con cáncer de próstata en el Centro Médico Naval de enero – diciembre del 2018.

Objetivo específicos:

- a. Determinar factores asociados a la respuesta terapéutica en pacientes tratados con cáncer de próstata.

- b. Determinar la relación de los valores de PSA al momento del diagnóstico con el tipo de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación Internacional y nacional

- Según Kim KH, Han KS, Kim DK, Koo KC, Rha KH, Choi YD, et al concluyen en su trabajo "***The prognostic effect of prostate-specific antigen half-life at the first follow-up visit in newly diagnosed metastatic prostate cancer***" que el PSAHL estimado en la primera visita de seguimiento es un factor de pronóstico independiente para mPCa recién diagnosticado. Si la prueba de validación prospectiva se realiza a gran escala, puede demostrar que el PSAHL es un factor pronóstico sustitutivo temprano de mPCa recién diagnosticado ⁴.
- Cornejo V, García de la Torre G, Palmeros M, Uberetagoien I, Sedano J, Trujillo L, en su trabajo "***Factores asociados con la respuesta a la terapia de privación androgénica en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas en una institución,***" observaron que a los 3 meses, el 50% de los pacientes tuvieron un PSA de control de 1.8 ng / ml., mientras que el 73.8% tuvo un PSA de control menor de 10 ng / mL. Por otro lado, a mediana del porcentaje de reducción del PSA con respecto al inicial fue del 97.2%, mientras que el 57.5% de los pacientes logró una reducción del PSA mayor del 95% ⁵.
- Oesterling JE , Chan DW , Epstein JI , Kimball AW Jr , Bruzek DJ , Rock RC, en su publicación titulada "***Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy***" , sus hallazgos sugieren que los niveles preoperatorios de antígeno específico de próstata no son lo suficientemente confiables para predecir el estadio patológico final en

pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata temprano, y que el antígeno prostático específico es un marcador tumoral sensible para la detección de enfermedad residual después de prostatectomía radical y posterior recurrencia del tumor en el seguimiento a largo plazo ⁶.

- Según Villegas C, Chacón J, Sánchez T, en su trabajo: **“Sobrevida en cáncer de próstata de una población del centro de Colombia”**, la sobrevida a cinco y 10 años en el grupo con un valor de PSA menor a 4 ng/mL (8%) fue de 98%, tanto a cinco como a 10 años, la cual va disminuyendo a medida que aumenta el nivel de PSA. Estos datos coinciden con otros autores, los cuales lo consideran como un factor pronóstico importante, puesto que para el grupo que presenta un PSA mayor de 100 ng/mL (13%) la sobrevida es 36% a los cinco años y 25% a los 10 años ($p=0.001$) ⁷.
- Cabrera M , Varela R, López B , concluyeron en su trabajo **“Rendimiento de la fosfatasa alcalina frente al PSA como predictores de metástasis óseas en cáncer de próstata”**, que la fosfatasa alcalina es eficaz para poder detectar metástasis al momento del diagnóstico y para poder dar seguimiento del cáncer de próstata obteniendo mejores resultados con el PSA y que valores mayores a 378,2 UI/L de fosfatasa alcalina se correlacionaron con más de 20 sitios de extensión en la gammagrafía ósea, lo cual, la hace una herramienta muy útil para dar seguimiento y predecir si existe metástasis en pacientes con cáncer de próstata ⁸.
- Díaz L.G, Gómez M,. Pérez B,. Martín M., Gómez F, López C, P. García concluyen en su trabajo **“relación de los valores de fosfatasa alcalina con la gammagrafía ósea postratamiento en pacientes con cáncer de**

próstata metastásico tratados con dicloruro de radio-223. Resultados preliminares” que la gammagrafía ósea es una técnica útil en la valoración de respuesta al tratamiento con 223Ra y se relaciona directamente con las modificaciones de los valores de fosfatasa alcalina ⁹.

- Ruiz A., Pérez J., Cruz Y., Gonzales L., concluyeron en su trabajo llamado ***“Actualización sobre cáncer de próstata”*** que esta enfermedad, a pesar de la gran cantidad de estudios que existen, representa un desafío en la práctica médica diaria por su elevada incidencia y presentación tardía, siendo muy importante que los profesionales de la salud conozcan los avances más importantes en el tema con el fin de contribuir al diagnóstico oportuno de esta enfermedad lo cual llevará a la aplicación de un tratamiento óptimo, a incrementar las posibilidades de curación y a mejorar los pronósticos¹⁰.
- Ferrís J., García J., Berbel O., Ortega J.A. concluyeron en su trabajo ***“Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata”*** que los factores de riesgo constitucionales, especialmente la edad, los factores étnico-raciales-geográficos y los factores genético-familiares cumplen un papel muy importante en la etiopatogenia del cáncer prostático¹¹,.
- Gudmundsson J, Sulem P, Steinthorsdottir V, Bergthorsson JT, Thorleifsson G, Manolescu A, et al.; refieren en su trabajo ***“Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes”*** que el factor de transcripción 2 es un factor protector contra la diabetes tipo 2¹².

- Kasper JS, Giovannucci E., concluyeron en su trabajo **“A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer”**, en el cual incluyeron 19 estudios, publicados entre 1971 y 2005, que existe una asociación inversa entre la diabetes mellitus y el cáncer de próstata [RR, 0.84, IC (intervalo de confianza) del 95%, 0.76-0.93, P para la heterogeneidad $= 0,01$]¹³.
- Zhang T, Wu H, Ding K, concluyen en su trabajo titulado **“Clinical Evaluation of Tamsulosin in the Relief of Lower Urinary Tract Symptoms in Advanced Prostate Cancer Patients”** que la combinación de fármacos se asoció con mejoría en los STUI (síntomas del tracto urinario inferior) de los pacientes con cáncer de próstata avanzado, con mayor rapidez que con la monoterapia con TPA (terapia de privación androgénica)¹⁴.
- Ramos C., Fullá J., Mercado A. refieren, según su trabajo **“Detección precoz de cáncer de próstata: Controversias y recomendaciones actuales”** que la detección precoz de cáncer de próstata disminuye la mortalidad, ya que se cuenta con tratamiento efectivos para la enfermedad diagnosticada en etapas tempranas. Así mismo, mencionan que el desafío está en encontrar nuevos marcadores que permitan identificar aquellos hombres que se encuentren en mayor riesgo, evitando así procedimientos que resulten innecesarios¹⁵.
- Brenes F., Alcántara A. concluyeron en su trabajo **“¿Detección precoz o cribado en la prevención del cáncer de próstata?,** que el cribado de

cáncer de próstata tiene muchas limitaciones. Además, los datos obtenidos de los estudios revelan un beneficio moderado como una ligera disminución de la mortalidad por cáncer de próstata, sin que se modifique la tasa de mortalidad global, así mismo no parece que exista una clara evidencia científica que justifique que se realice el cribado poblacional con PSA en aquellos pacientes asintomáticos, debido al riesgo de efectos adversos secundarios como el sobrediagnóstico y el sobretratamiento)¹⁶.

- Acosta A., Varela R., Mesa J., Serrano M., Cómbita A., Sanabria M. concluyen, según su trabajo “**Biomarcadores de pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localizado**” que la utilización de variables clínicas y patológicas en la predicción del pronóstico en pacientes con cáncer de próstata sigue siendo actualmente, la herramienta más utilizada en la clínica para poder clasificar el riesgo de BCR (recurrencia bioquímica). Sin embargo, existe la necesidad de encontrar nuevos biomarcadores de pronóstico que puedan permitir una estratificación más exacta, no solo del riesgo de recurrencia bioquímica, sino también del riesgo de una recaída clínica y de enfermedad hormonorrefractaria¹⁷.
- Potenziani J., refiere en su trabajo “**PSA (Antígeno Prostático Específico) Enfoque 2012**”, que la decisión de utilizar PSA para la detección de cáncer de próstata debe ser individualizada, que los pacientes deben ser informados de los riesgos conocidos y los posibles beneficios de la detección temprana y que no todos son candidatos apropiados para los esfuerzos de detección de esta enfermedad. Además, menciona que en aquellos hombres cuya esperanza de vida es menor de 10 años, ya sea por edad o por otra enfermedad, no es recomendable¹⁸.

- Sturgeon C, Diamandis E. mencionan en su trabajo “Uso de marcadores tumorales en cáncer de testículo, próstata, colorrectal, mama y ovario” que medir el PSA en suero, tienen un rol fundamental ya sea para el diagnóstico como para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata. Así mismo se debe mejorar aún para comprender la historia natural de esta enfermedad y así lograr una mejor utilización de estos marcadores en el futuro¹⁹.

2.2 Bases teóricas

La próstata es una glándula de tipo exocrina tubuloalveolar, de coloración grisácea e indurada que rodea la porción inicial de la uretra masculina; la cual presenta interrelaciones tanto testiculares, como endocrinas, e hipotalámicas; además de un elevado grado de potencialidad oncogénica. Se conoce que el cáncer de próstata es una neoplasia hormono-dependiente, la cual constituye la segunda causa de muerte en el hombre a nivel mundial, con un estimado de 330 000 casos nuevos por años en el mundo ²⁰. Esta enfermedad no es frecuente antes de los 50 años y rara vez se presenta antes de los 45 años, aumentando su prevalencia partir de la quinta década de la vida ²¹.

El cáncer prostático es un tumor maligno que deriva del epitelio acinar y ductal de la próstata, que puede variar considerablemente en su diferenciación glandular, anaplasia, comportamiento, patrones metastásicos y respuestas a la terapéutica.

(22 y 23)

Factores de riesgo

Actualmente, no se conocen muy bien los factores que pueden determinar el riesgo de padecer un cáncer de próstata clínico, aunque se han identificado algunos. Existen tres factores de riesgo conocidos de cáncer de próstata que son el incremento de la edad, la herencia y el origen étnico. Cuando un familiar de primer grado presenta cáncer de próstata, se duplica el riesgo como mínimo. Cuando dos o más familiares de primer grado se encuentran afectados por esta

patología, el riesgo aumenta entre 5 y 11 veces ^{24,25}. Existe una pequeña subpoblación de pacientes con esta enfermedad (aproximadamente el 9 %) que presenta un auténtico cáncer de próstata hereditario, definiéndose este como tres o más familiares afectados o al menos dos familiares con enfermedad de comienzo precoz, es decir, antes de los 55 años ²⁶. Los pacientes con cáncer de próstata hereditario suelen tener un inicio de 6-7 años antes que los casos espontáneos, no difiriendo en otros sentidos ²⁷.

La frecuencia de cánceres que son detectados en la necropsia es similar en diferentes partes del mundo ²⁸. Este dato claramente contrasta con la incidencia de cáncer de próstata clínico, que difiere mucho según las zonas geográficas, siendo elevada en Europa septentrional y Estados Unidos, y baja en el sureste asiático ²⁹. Sin embargo, cuando los varones japoneses emigran de Japón hacia Hawái, aumentan su riesgo de cáncer de próstata; así mismo, cuando emigran a California, su riesgo aumenta aún más, de modo que se aproxima al de los valores estadounidenses ³⁰ (grado de comprobación científica: 2). Estos estudios pueden indicar que existen factores exógenos que logran influir en el riesgo de progresión desde el denominado cáncer de próstata latente al cáncer de próstata clínico. Se ha señalado que diversos factores, como el consumo de alimentos, el consumo de alcohol, el modelo de conducta sexual, la exposición laboral y la exposición a radiación ultravioleta tienen una gran importancia en su etiología ³¹.

Es así, que se considera que el cáncer de próstata es ideal para aplicar medidas preventivas exógenas, como la prevención alimentaria y farmacológica, esto debido a la existencia de algunas características concretas como la prevalencia elevada, la latencia prolongada, la dependencia endocrina, la disponibilidad de marcadores séricos (PSA) y lesiones precursoras histológicas (PIN).

Los factores alimentarios/nutricionales que podrían influenciar en la aparición del cáncer de próstata, son: el aporte calórico total, tal y como refleja el índice de masa corporal (IMC), carne cocinada, micronutrientes y vitaminas (carotenoides, retinoides, vitaminas como la C, D y E), consumo de frutas y verduras, minerales

(calcio, selenio) y fitoestrógenos (isoflavonoides, flavonoides, lignanos). Puesto que la mayoría de los estudios publicados hasta el momento son análisis de casos y controles, sigue habiendo aún más preguntas que datos científicos contratados para poder responderlas. Existen en curso múltiples ensayos aleatorizados a gran escala en los cuales se está intentando aclarar fundamentalmente la importancia de estos factores de riesgo y el potencial de lograr una prevención eficaz de esta enfermedad³². En resumen, los factores hereditarios son considerados importantes para determinar el riesgo de padecer un cáncer de próstata clínico, mientras que los factores exógenos podrían tener una influencia importante en este riesgo.

La cuestión fundamental es si se tienen datos suficientes para recomendar modificaciones del modo de vida (menor consumo de grasas animales y mayor consumo de frutas, verduras y cereales) con el fin de reducir el riesgo de padecer esta enfermedad³³. Existen ciertos estudios que respaldan este tipo de recomendaciones y esta información podría facilitarse a los familiares varones de aquellos pacientes con cáncer de próstata que suelen preguntan acerca de los efectos de la alimentación (comprobación científica: grado 2-3).

Diagnóstico

Actualmente para la detección del cáncer de próstata, se emplea el tacto rectal (TR) y la prueba sérica del antígeno prostático específico (PSA) ³⁴.

Por otro lado, la biopsia prostática constituye el estudio esencial para el diagnóstico de este cáncer ya que permite la obtención de tejido de la próstata para su estudio anatómo-patológico, con el fin de determinar la presencia o no de células tumorales y estadificación según la escala de Gleason. La biopsia prostática puede realizarse a través de abordaje transrectal, con control ecográfico o con transductor de haz oblicuo, esta última es la más aceptada, especialmente para las lesiones pequeñas y localizadas en la periferia. Se puede realizar con aguja fina, perioperatoria o postoperatoria. Por lo tanto para confirmar el diagnóstico se necesita una biopsia transperineal o transrectal, donde son utilizados el trocar *Tru-Cut* calibre 14 o el más recientemente introducido de calibre

18 *spring-driver biopsy gun*, empleado usualmente en la biopsia transrectal, con o sin guía ultrasonográfica, el cual por su calibre permite la toma de múltiples muestras ³⁵.

Se ha demostrado que las biopsias dirigidas más lateralmente hacia la zona periférica de la próstata (donde el 80% de los carcinomas prostáticos se originan) pueden aumentar la detección en un rango del 9% al 30% más que con la técnica tradicional del sextant. Se propone que sistemáticamente se deberían tomar como mínimo ocho muestras para poder incluir bilateralmente el ápex, media glándula medio lobar, media glándula parasagital y base bilateral. Desde que se describió la biopsia de próstata sextante hasta la actualidad, se desarrollan distintos esquemas de biopsia ampliados a 8-12 punciones con los que se logra conseguir un incremento en la tasa de detección de cáncer del 8%-15%, reduciendo así la tasa de falsos negativos en la primera biopsia de próstata ³⁶.

Tratamiento

El tratamiento difiere en función del estadio en el que se encuentra el tumor, además se debe valorar la sobrevida del paciente.

Prostatectomía radical: esta cirugía se realiza en pacientes que tienen una esperanza de vida mayor a 10 años por lo que se realiza con intensiones curativas³⁷. Este tratamiento es el único que ha demostrado un beneficio en supervivencia específica. Se estima que las concentraciones séricas de PSA deben desaparecer entre 3-4 semanas³⁸.

Radioterapia: La elección es la de intensidad modulada en la cual se administran dosis más homogéneas y produciéndose menor toxicidad.

También se puede utilizar la braquiterapia transperineal en aquellos pacientes con una esperanza de vida menor a los 10 años³⁸.

Castración: en los testículos se sintetizan más del 90% de las hormonas masculinas, el resto se produce en las glándulas suprarrenales³⁹, por lo cual, lo

que se busca con la castración es reducir las concentraciones de testosterona, se puede utilizar la cirugía al realizar una orquiectomía bilateral. Otra opción, más aceptada por los pacientes es la castración química, la cual se consigue con agonistas de la LHRH2-9.

Quimioterapia: este tratamiento se reserva exclusivamente para aquellos pacientes con presencia de metástasis, siendo el esquema de primera línea el docetaxel combinado con Prednisona^{38, 40}.

2.3 Definiciones conceptuales

- **Cáncer:** El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo⁴¹.
- **Próstata:** glándula ubicada en la pelvis del hombre, situada entre el pene y la vejiga y rodea la uretra, cuya función principal es contribuir a la producción del líquido prostático durante la eyaculación⁴².
- **PSA:** Es una glicoproteína de cadena única de 33-34 kDa, compuesta por un 93% de aminoácidos y un 7% de carbohidratos⁴³.
- **Supervivencia:** Conservación de la vida, especialmente cuando es a pesar de una situación difícil o tras de un hecho o un momento de peligro⁴⁴.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis

Existe una asociación entre el nivel de PSA basal con la respuesta terapéutica en pacientes con cáncer de próstata en el Centro Médico Naval de enero-diciembre del 2018.

3.2 Variables

- PSA basal
- Edad
- Tiempo de enfermedad
- PSA actual
- Fosfatasa alcalina
- VSG
- DHL
- Índice neutrófilo/linfocito
- Fosfatasa prostática

Para mayor información, revisar el anexo 2.

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipo y Diseño

Retrospectivo, observacional, analítico, transversal, cuantitativo

El presente trabajo de investigación ha sido desarrollado en el contexto de IV CURSO-TALLER DE TITULACION POR TESIS según enfoque y metodología publicada⁴⁵.

4.2 Población y muestra

Pacientes con cáncer de próstata tratados durante el periodo de enero-diciembre del 2018 en el Centro médico Naval.

Para una población estimada de 250 pacientes, con un nivel de confianza de 0.95, con un error de 0.05, se obtiene una muestra de 152 pacientes.

ESTIMACION DE UNA PREVALENCIA POBLACIONAL CON UNA PRECISION ABSOLUTA ESPECIFICADA	
PREVALENCIA ESPERADA EN LA POBLACIÓN	0.5
NIVEL DE CONFIANZA	0.95
VALLOR Z PARA ALFA	1.96
ERROR O PRECISIÓN	0.05
TAMAÑO DE LA POBLACIÓN	250
TAMAÑO DE MUESTRA INICIAL	385
TAMAÑO DE MUESTRA FINAL	152

Unidad de análisis:

Paciente diagnosticado con cáncer de próstata atendido en el Centro Médico Naval “Cirujano Mayor-Santiago Távora” en el periodo de enero- diciembre del 2018.

1. Criterios de Inclusión y Exclusión**Criterios de inclusión**

1. Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata.
2. Historias clínicas de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata que hayan recibido tratamiento.

2. Criterios de exclusión

1. Historias clínicas que no contengan la información necesaria para la realización y ejecución del estudio: pacientes que han sido diagnosticados y no hay recibido tratamiento ya sea por abandono o por fallecimiento.

4.3 Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACION Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Respuesta del PSA a la terapia	Respuesta terapéutica al tratamiento recibido para el cáncer de próstata	Diferencia entre el PSA post tratamiento y el pre tratamiento (51)	Ng/dl	De Razón, Dependiente, Continua	0= Diferencia positiva o igual a cero (No mejoría) 1= Diferencia negativa (Mejoría)
Edad	Número de años del paciente al momento de su hospitalización	Número de años indicado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	Años cumplidos
PSA	El PSA (antígeno prostático específico) es una glicoproteína monomérica producida en la glándula prostática.	consignado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	Ng/dl

Tratamiento	Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad.	Consignado en la historia clínica	Nominal	Independiente Cualitativa	Combinada (hormonoterapia + cirugía):1 Hormonoterapia: 2
Fosfatasa alcalina	La fosfatasa alcalina es una enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides	Consignado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	UI/L
DHL	Enzima que se encuentra en prácticamente todos los tejidos del cuerpo humano. Desempeña un papel importante en la respiración celular	Consignado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	U/L
Índice linfocito/ neutrófilo	Marcador inflamatorio	Consignado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	%

VSG	La VSG es un método indirecto de la valoración de las distintas proteínas de la fase aguda.	Consignado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	mm
DM2	Comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultante de defectos en la secreción o en la acción de la insulina o de ambos mecanismos	Consignado en la historia clínica	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	0= No 1= Si

4.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos

- Se solicitó la aprobación del proyecto de investigación a la Universidad Ricardo Palma.
- Se solicitó el permiso a las autoridades correspondientes del Centro Médico Naval “Cirujano Mayor-Santiago Távara”, para la recolección de datos y ejecución del estudio.
- Se accederá a las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata, atendidos en el nosocomio en mención durante el periodo comprendido de enero- diciembre del 2018, además se deberá evaluar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.
- Serán enumeradas y revisadas las fichas con los registros de datos para evaluar el control de calidad del llenado.
- Con los datos recolectados, estos serán vaciados a una hoja de cálculo del programa estadístico STATA versión 15 en español, para su respectivo análisis.

4.5 Técnicas para el procesamiento de la información

Para el procesamiento de datos se elaborará una ficha de recolección de datos (ver anexo) en la que se vaciarán los datos recolectados, por cada paciente según número de historia clínica se asignará un número de ficha a cada uno de ellos para evitar errores de vaciado y procesamiento de datos, estos serán ingresados al programa Excel, posteriormente se hará uso del programa estadístico STATA versión 15 en español para el procesamiento y análisis de datos, es así que los resultados obtenidos se presentaran en tablas y gráficos.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

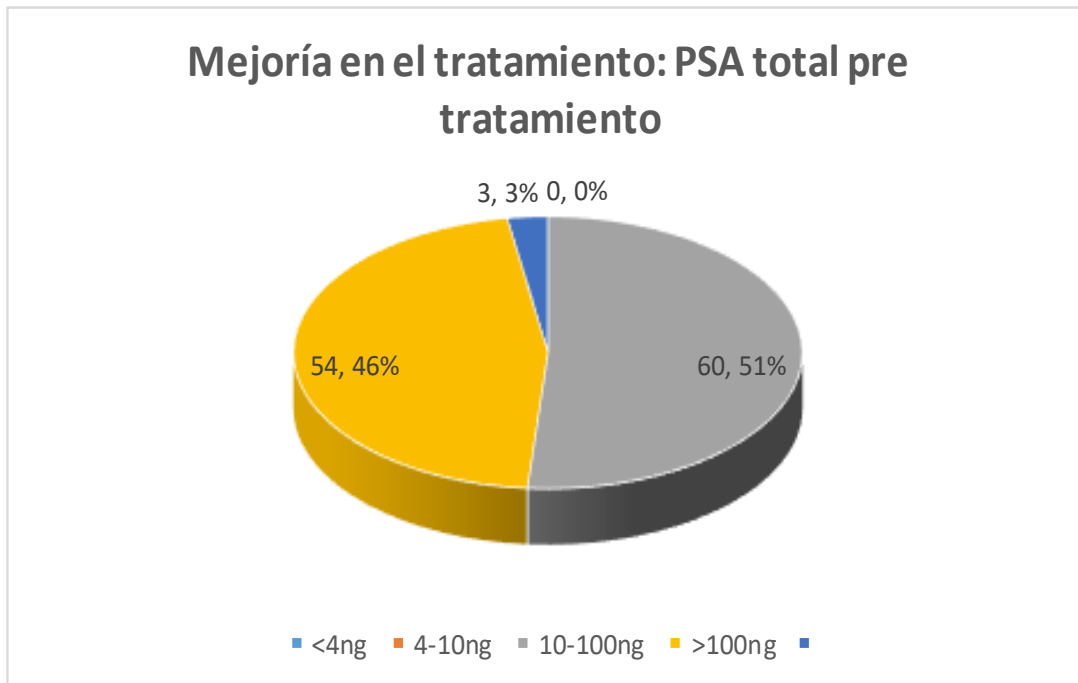


Gráfico 01: Mejoría en el tratamiento según PSA total pre-tratamiento

Se tuvo como muestra 132 sujetos. Respecto a los que tuvieron respuesta terapéutica con mejoría, la edad de este grupo fue de 74.08 años con una desviación estándar de 8.59; el 88.10% (n=74) tuvo 5 años como tiempo de enfermedad; el PSA total previo al tratamiento más frecuente fue el de 4-10mg/dl hallado en 60 pacientes (86.96%) como se aprecia en el gráfico 01.

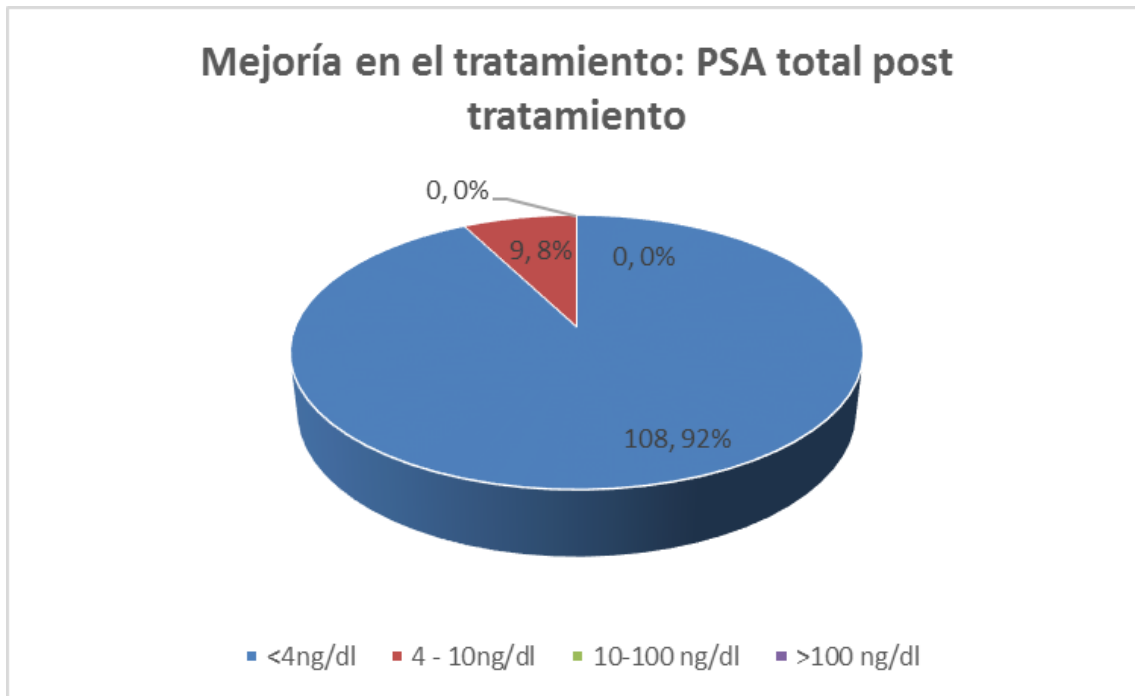


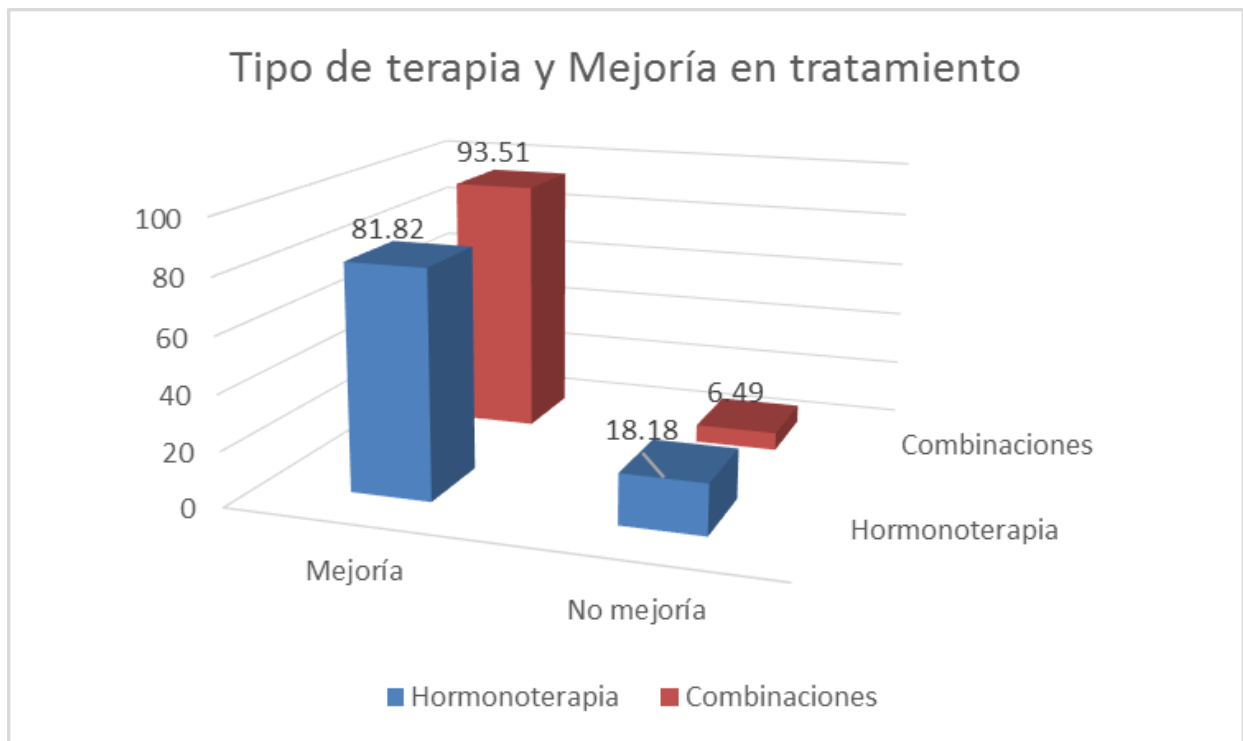
Gráfico 02: Mejoría en el tratamiento según PSA total post tratamiento

El PSA libre previo al tratamiento tuvo una mediana de 0.81 con un rango intercuartílico de 0.01-5.95; el 94.44%(n=17) tuvieron diabetes tipo 2; 83.78%(n=62) tuvieron fosfatasa alcalina previa al tratamiento con niveles normales; 94.83% (n=55) tuvieron VSG previa al tratamiento normal; 85.29% (n=58) tuvieron DHL previa al tratamiento normal; el índice neutrófilo/linfocito pre tratamiento fue de 1.945 con rango de 0.62-6.23 y la fosfatasa prostática pre tratamiento fue de 0.61 con rango de 0.01-2.87. Aquellos que recibieron tratamiento con combinaciones (n=72) tuvieron mejoría en su respuesta terapéutica (Ver gráfico 3). Para datos adicionales ver tabla 1.

Tabla 1. Características de las variables de estudio según Respuesta Terapéutica

	Respuesta terapéutica		p	Prueba usada
	Mejoría	No mejoría		
Edad	74.08 DS:8.59	77.47 DS: 10.74	0.1649	t student
Tiempo de enfermedad			0.067	fisher
<1 año	14 (100)	0		
1-5 años	29 (85.29)	5 (14.71)		
>5 años	74 (88.10)	10 (11.9)		
PSA total pre tratamiento			0.049	fisher
<4	0	1		
4-10mg	60	9		
10-100mg	54	4(6.9)		
>100mg	3	1 (25)		
PSA libre pre tratamiento	0.81 RI: 0.01-5.95	0.78 RI: 0.07-12.01	0.74	U mann Whitney
Tratamiento			0.037	chi2
Hormonoterapia	45(81.82)	10 (18.18)		
Combinaciones	72 (93.51)	5 (6.49)		
PSA total post tratamiento			p<0.05	fisher
<4	108 (99.08)	1(0.92)		
4 a 10	9 (56.25)	7(43.75)		
10-100	0	5 (100)		
>100	0	2 (100)		
PSA libre post tratamiento	0.12 RI:0.01-4.49	1.54 RI:0.07-17.72	0.001	U mann Whitney
DM tipo 2	17 (94.44)	1 (5.56)	0.692	fisher
Fosfatasa alcalina pre tratamiento			0.451	fisher
Alterada	17 (94.44)	1(5.56)		
Normal	62 (83.78)	12 (16.22)		
VSG pre tratamiento			0.121	fisher
Alterada	26(83.87)	5(16.13)		
Normal	55(94.83)	3(5.17)		
DHL pre tratamiento			0.679	fisher
Alterada	14 (93.33)	1 (6.67)		
Normal	58 (85.29)	10(14.71)		
Índice neutrófilo/Linfocito pre tratamiento	1.945 RI:0.62-6.23	2.4 RI:1.12-12.8	0.08	U Mann Whitney
Fosfatasa prostática pre tratamiento	0.61 RI:0.01-2.87	0.21 RI: 0.06-5.71	0.04	U Mann Whitney

Gráfico 03. Tipo de terapia y mejoría en el tratamiento



Del gráfico 3, se puede describir que del grupo de pacientes que recibieron tratamiento combinado (cirugía+ hormonoterapia), el 93.51% presentó mejoría, mientras que el 6.49%, no la obtuvo. Del grupo de los pacientes que recibieron hormonoterapia, el 81.82% presentó mejoría, en comparación del 18.18% que no la tuvo.

Tabla 2. Análisis bivariado de Respuesta Terapéutica

	Respuesta terapéutica		
	RPc	IC	p
<i>PSA total pre tratamiento (10-100 vs <10)</i>	1.81	0.65-4.98	0.256
<i>Tratamiento (terapia combinada vs hormonoterapia)</i>	1.47	1.01-2.15	0.045
<i>PSA total post tratamiento (4-10 vs <4)</i>	0.01	0.01-0.09	0.001
<i>PSA libre post tratamiento</i>	0.45	0.28-0.73	0.001
<i>Fosfatasa prostática pre tratamiento (alterado vs no alterado)</i>	0.86	0.41-1.81	0.0699

El análisis bivariado, tras aplicar pruebas paramétricas y no paramétricas a las variables independientes se analizó la Respuesta Terapéutica según PSA total pre tratamiento, tipo de tratamiento, PSA total post tratamiento, PSA libre post tratamiento y fosfatasa prostática pre tratamiento utilizando la regresión logística. Se obtuvieron los siguientes resultados: el tratamiento combinado tuvo 1.47 veces la probabilidad (IC1.01-2.15, p=0.045) de mejoría en la respuesta terapéutica en comparación a la hormonoterapia. De la misma forma el PSA total y el PSA libre

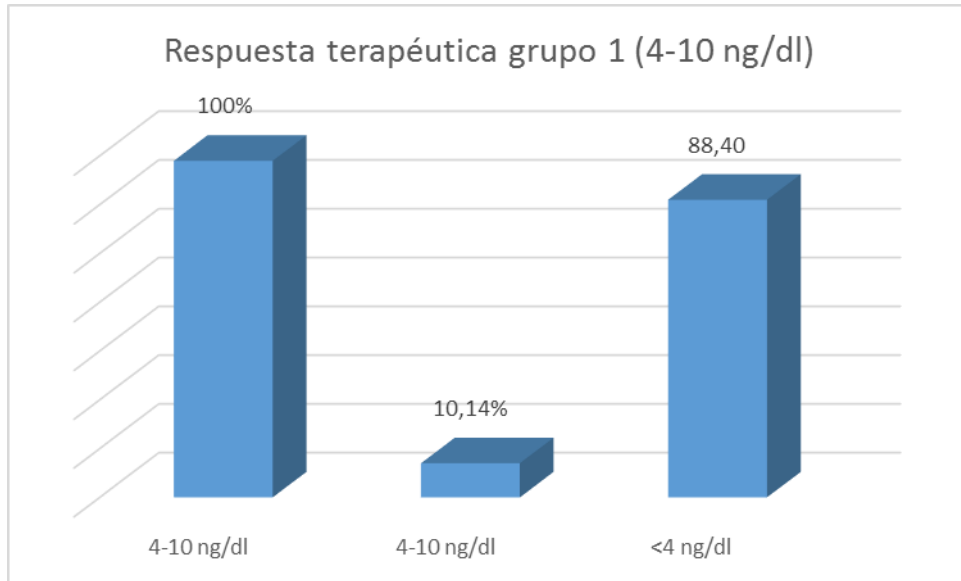
post tratamiento tuvieron 0.01 y 0.45 veces la probabilidad de mejoría en la respuesta terapéutica. Para datos adicionales, ver tabla 2.

Tabla 3. Análisis multivariado de Respuesta Terapéutica

Respuesta terapéutica			
	RPa	IC	p
<i>Tratamiento</i>	1.041	1.00-1.06	0.012
<i>PSA total post tratamiento</i>	0.45	0.31-0.67	p<0.05
<i>PSA libre post tratamiento</i>	0.94	0.88-1.01	0.081

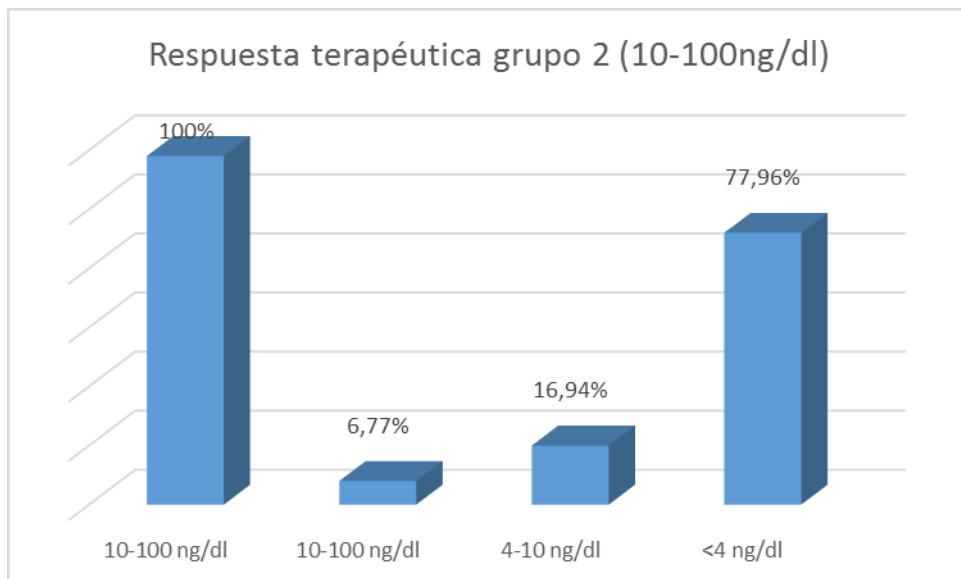
Respecto del análisis multivariado, se analizó la Respuesta terapéutica y su relación en simultáneo con el tipo de tratamiento, PSA total y PSA libre post tratamiento. Se encontró que el tratamiento de tipo combinado tuvo 1.041 veces la probabilidad de mejoría en respuesta terapéutica en comparación a la hormonoterapia, y el PSA total postratamiento tuvo 0.45 probabilidad de mejoría en la respuesta terapéutica. Para datos adicionales ver tabla 3.

Gráfico 4



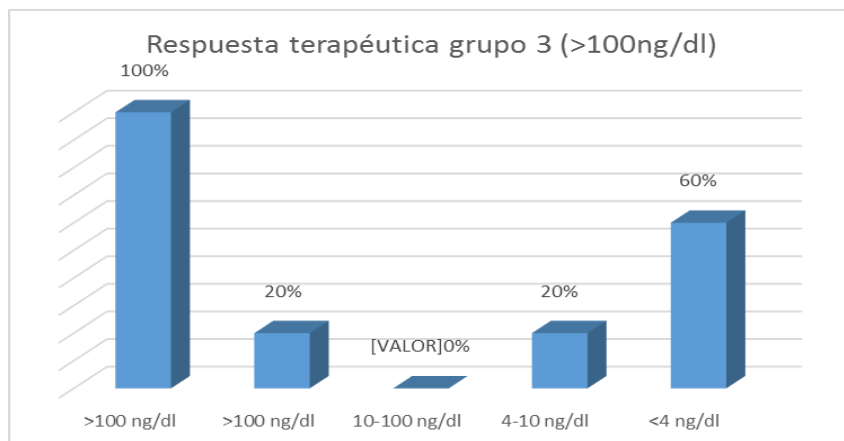
En el gráfico 4 se puede describir que del 100% de los pacientes que presentaron valores de PSA basal entre 4-10ng/dl, el 88.4% tuvo una disminución a valores menores de 4ng/dl, mientras que el 10.4% se mantuvo entre 4-10ng/dl.

Gráfico 5



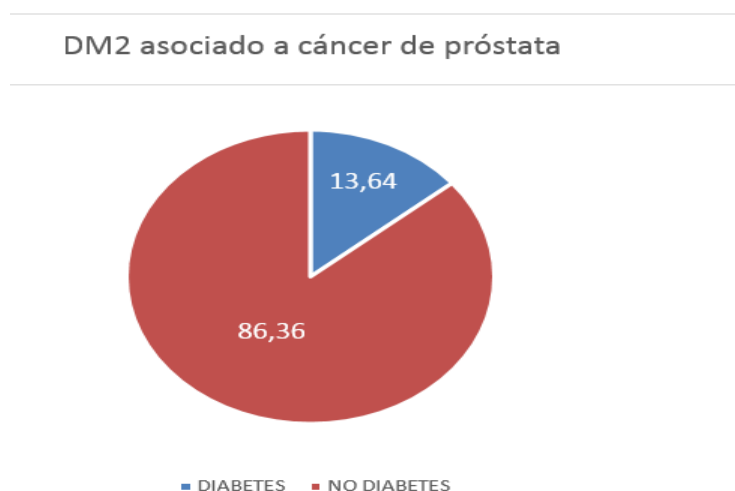
En el gráfico 5 se puede describir que del 100% de los pacientes que presentaron valores de PSA basal entre 10-100ng/dl, el 77.96% tuvo una disminución a valores menores de 4ng/dl, el 16.94% disminuyó a valores entre 4-10ng/dl y el 6.77% se mantuvo entre 10-100ng/dl.

Gráfico 6



Del gráfico 6 se puede describir que del 100% de los pacientes que presentaron valores de PSA basal mayor a 100ng/dl, el 60% tuvo una disminución a valores menores de 4ng/dl, el 20% disminuyó a valores entre 4-10ng/dl y el 20% se mantuvo en valores >100ng/dl.

Gráfico 7



Del gráfico 7 se representa que el 86% de los pacientes con cáncer de próstata no presentan como comorbilidad la diabetes melitus, mientras que el 13.64% sí esta asociado a esta comorbilidad.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

En el mundo el cáncer prostático es el segundo caso más frecuente en los hombres con cerca de 899 000 casos nuevos al año ¹ presentándose habitualmente con un crecimiento lento y apareciendo en edades más tardías ⁴⁶. En este sentido, por detección tardía especialmente en el Perú ², las tasas de incidencia y mortalidad aumentan. La mayoría de los tipos de cáncer de próstata se diagnostican a partir de los 65 años de edad, siendo el diagnóstico más frecuente en el periodo de los 70-75 años ⁴⁷. En nuestro estudio, la edad promedio de los pacientes con diagnóstico y que tuvieron mejoría fue de 74.08 años DS: 8.59, hallazgo que está dentro del rango de diagnóstico.

El diagnóstico precoz del cáncer prostático, el cual en el Perú es casi mínimo ⁴, se realiza generalmente mediante la determinación de los valores de PSA, el cual puede asociarse o no con la realización de tacto rectal (TR) ⁴⁷. Existen estudios que indican la relación inversamente proporcional entre los valores del PSA al momento del diagnóstico, con la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata⁷. En nuestro estudio se obtuvo que el PSA total previo al tratamiento más frecuente se hallaba entre los valores de 4-10mg/dl, presente en 60 pacientes (86.96%). Otros estudios señalan Ca prostático previo al tratamiento con el PSA de 30% para valores entre 4-10 ng/ml y es superior al 50% para 10 ng/ml⁴⁸. Esto evidencia que mientras más elevado valor de PSA total obtenidos al momento del diagnóstico es más frecuente presentar cáncer de próstata. Sin embargo, vale mencionar que el PSA no es considerado un marcador específico para cáncer pudiendo estar elevado en otras patologías como hiperplasia benigna de próstata (HBP), prostatitis, manipulación con catéteres, retención aguda de orina, biopsia prostática, tras mantener relaciones sexuales, tras realización de Tacto Rectal (TR) u otras infecciones del aparato urinario⁴⁹. Frente a ello, se han desarrollado otros parámetros de PSA más específicos tales como la densidad de PSA, velocidad PSA, PSA libre y PSA según la edad⁴⁸. En nuestro estudio, se evaluó el PSA libre pre y post tratamiento, encontrando respecto de los pacientes con

mejoría en el primero 0.81 ng/dl RI:0.01-5.95 y para el segundo 0.12ng/dl RI: 0.01-4.49. Se establece una variación negativa en favor de la mejoría como respuesta terapéutica. En referencia a esto último, también se reporta que la mayoría de pacientes con mejoría tuvieron una terapia combinada en contraste con las alternativas individuales como la hormonoterapia.

Otros parámetros a tomar en consideración fueron: la fosfatasa alcalina la cual en la mayoría de casos (83.78%) de respuesta terapéutica con mejoría no presentó alteraciones. Casos semejantes ocurrieron con parámetros como DHL y VSG encontrando además que dichas variables no estaban asociadas a la respuesta terapéutica, a pesar de que existen estudios como el del Dr Eduardo Aranda , titulado “interpretación de la deshidrogenasa láctica” que sugieren que cifras elevadas de DHL son un factor adverso en linfomas, leucemia linfoblástica aguda y cáncer refractario de próstata y concluyendo que, ante cifras muy elevadas de DHL, se debe excluir cualquier tipo de cáncer en algún órgano o sistema debido a que este hallazgo está más relacionado con lisis celular continua, así con con la proliferación anormal de clonas celulares y es muy útil para confirmar la invasión metastásica de neoplasias refractarias al tratamiento⁵⁰.

Se reporta que el tipo de tratamiento (OR: 1.47; IC: 1.01-2.15; p=0.045), el PSA total pos tratamiento (OR: 0.01; IC: 0.01-0.09, p<0.05) y el PSA libre post tratamiento (OR:0.45; IC: 0.28-0.73; p<0.05) son factores asociados independientemente a la mejoría en la respuesta terapéutica. De éstos, es evidente que valores aislados de PSA libre y PSA total pos tratamiento no son determinantes por sí solos para medir la respuesta terapéutica, sino su variación per sé. A medida que estos parámetros van aumentando en su medición final, la probabilidad de una mejor respuesta terapéutica disminuye puesto que la variación final entre la medición post y pre se hace positiva, es decir que tras el tratamiento lo que inició con un PSA menor terminó con un valor mayor

Tras el análisis multivariado se concluye algo semejante para el PSA total post tratamiento y que la terapia combinada tiene mayor chance de respuesta terapéutica que la simple.

Por último se consideró la variable diabetes mellitus como posible comorbilidad, hallándose que el 86.36% de los pacientes con cáncer de próstata no presentaron esta enfermedad, este hallazgo se puede encontrar de forma similar en otros estudios como el Kasper JS y Giovannucci E., quienes concluyeron en su trabajo “*A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer*”, que de los 19 estudios que analizaron , existe una asociación inversa entre la diabetes mellitus y el cáncer de próstata¹³.

Conclusiones

A partir del siguiente estudio se puede concluir lo siguiente:

1. El PSA basal no está asociado significativamente a la respuesta terapéutica.
2. El tipo de tratamiento y los PSA total y PSA libre pos tratamiento están asociados a la respuesta terapéutica: el tratamiento combinado tiene 1.47 veces la probabilidad de respuesta terapéutica adecuada; el PSA total y PSA libre pos tratamiento tienen 0.01 y 0.45 veces la probabilidad de una respuesta terapéutica adecuada, es decir, se comportan como factores de protección.

Recomendaciones

Los resultados generados en este estudio corresponden a un nivel inicial de evidencia en la relación del PSA y la respuesta terapéutica. Otros estudios deben de realizar a nivel multicéntrico para mejorar la potencia y el grado de inferencias de los resultados. Además, este estudio sirve para fines académicos para resaltar además la importancia del seguimiento del tratamiento en el tiempo y la evaluación de la variación del PSA y no únicamente de un valor de corte determinado para el PSA como respuesta a la terapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Globocan 2008. V2.0, Cancer incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No 10 (Internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
2. Pow-Sang M, Huamán MA. Retos para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(1):124-8.
3. Zaharia M. El cáncer como problema de salud pública en el Perú [Editorial]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(1):7-8.
4. Kim KH, Han KS, Kim DK, Koo KC, Rha KH, Choi YD, et al. **The prognostic effect of prostate-specific antigen half-life at the first follow-up visit in newly diagnosed metastatic prostate cancer.** *Urol Oncol*. 2015 Sep;33(9):383.e17-22.
5. Cornejo V, García de la Torre G, Palmeros M, Uberetagoien I, Sedano J, Trujillo L. Factores asociados con la respuesta a la terapia de privación androgénica en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas en una institución. *Revista Mexicana de Urología*. Volume 76, Issue 5, September–October 2016, Pages 267-274.
6. Oesterling JE , Chan DW , Epstein JI , Kimball AW Jr , Bruzek DJ , Rock RC, en su publicación titulada "Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy". *J Urol*. 1988 Apr;139(4):766-72.

7. Villegas C, Chacón J, Sánchez T. Sobrevida en cáncer de próstata de una población del centro de Colombia. *Acta Médica Colombiana* Vol. 40 N°2 , Abril-Junio 2015
8. Cabrera M, Varela R., López de Mesa B. Rendimiento de la fosfatasa alcalina frente al psa como predictores de metástasis óseas en cáncer de próstata. *urol.colomb.* Vol XXII, No. 2: pp. 11-16, 2013.
9. Díaz L.G, Gómez M., Pérez B., Martín M., Gómez F, López C, P. García. Relación de los valores de fosfatasa alcalina con la gammagrafía ósea postratamiento en pacientes con cáncer de próstata metastásico tratados con dicloruro de radio-223. Resultados preliminares. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2017;36(Supl 1):8
10. Ruiz López Ana Isabel, Pérez Mesa Juan Carlos, Cruz Batista Yanelis, González Lorenzo Lienny Eliza. Actualización sobre cáncer de próstata. *ccm [Internet].* 2017 Sep [citado 2019 Ene 28] ; 21(3): 876-887. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812017000300021&lng=es.
11. Ferrís-i-Tortajada J., García-i-Castell J., Berbel-Tornero O., Ortega-García J.A.. Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata. *Actas Urol Esp [Internet].* 2011 Mayo [citado 2019 Ene 28] ; 35(5): 282-288. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062011000500006&lng=es.

12. Gudmundsson J, Sulem P, Steinthorsdottir V, Bergthorsson JT, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nat Genet.* agosto de 2007;39(8):977-83.
13. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* noviembre de 2006;15(11):2056-62.
14. Zhang T, Wu H, Liu S, He W, Ding K. Clinical evaluation of tamsulosin in the relief of lower urinary tract symptoms in advanced prostate cancer patients. *Int Urol Nephrol.* 2017 Jul;49(7):1111-1117.
15. Ramos C., Fullá J., Mercado A. refieren, según su trabajo “Detección precoz de cáncer de próstata: Controversias y recomendaciones actuales”. Revista Médica Clínica Las Condes. Volume 29, Issue 2, March–April 2018, Pages 128-135.
16. Brenes F., Alcántara A. concluyeron en su trabajo “¿Detección precoz o cribado en la prevención del cáncer de próstata?”. Vol. 43. Núm. 2. Marzo 2017 páginas e9-e18 páginas 77-172.
17. Acosta Natalia, Varela Rodolfo, Mesa Jorge Andrés, Serrano López Martha Lucía, Cómbita Alba Lucía, Sanabria-Salas María Carolina. Biomarcadores de pronóstico en pacientes con cáncer de próstata localizado. *rev.colomb.cancerol.* [Internet]. 2017 June [cited 2019 Jan 28] ; 21(2): 113-125.

18. Potenziari J., "PSA (Antígeno Prostático Específico) Enfoque 2012", *Academia Biomédica Digital*. Julio-setiembre 2012.
19. Sturgeon Catharine M, Diamandis Eleftherios P. Uso de marcadores tumorales en cáncer de testículo, próstata, colorrectal, mama y ovario: Capítulo 4. *Acta bioquím. clín. latinoam.* [Internet]. 2013 Sep [citado 2019 Ene 28]; 47(3). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572013000300012&lng=es.
20. Matthew R. Neoplasias prostáticas. En: Smith DR. *Urología General*. 18 ed. México: Mc Grave Hell; 2014.p.350-379.
21. Sagué JL. *Urología*. La Habana: Ciencias Médicas; 2012.
22. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, et al. Variations in Morbidity after Radical Prostatectomy. *N Engl J Med*. 2002 [citado 10 jun 2013]; 346(15):1138-1144. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMsa011788>
23. Bostwick DG. Evaluating prostate needle biopsy therapeutic and prognostic importance. *CA Cancer J Clin*. 1997 [citado 10 jun 2013]; 47(5):297-319. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.47.5.297/full>
24. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17(4):337-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2251225>

25. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996 Jan;77(1):138-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8630920>.
26. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 Apr;89(8):3367-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565627>.
27. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002 Sep;168(3):906-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187189>.
28. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977 Nov;20(5):680-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/924691>
29. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002 Jul;90(2):162-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081758>
30. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984 Feb;33(2): 223-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6693200>
31. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004 Jul;4(7):519-27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229477>
32. Schmid H-P, Engeler DS, Pummer K, Schmitz-Dräger B J. Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Cancer Prevention. Recent*

Results Cancer Res 2007;174:101-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302190>

33. Schulman CC, Zlotta AR, Denis L, Schroder FH, Sakr WA. Prevention of prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2000;205(Suppl):50-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11144904>.

34. Herranz Amo F, Verdú Tartajo F, Martínez Salamanca JI. Cáncer de próstata y ecografía transrectal. *Arch Españoles Urol.* 2006[citado 2 mar 2017]; 59(4):361-375. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142006000400006&Ing=es.

35. Katelaris N, Murphy D, Lawrentschuk N, Katelaris A, Moon D. Cytoreductive surgery for men with metastatic prostate cancer. *Prostate Int.* 2016; 4(3):103–106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5031896/>

36. Sturgeon CM, Diamandis EP. Guías de práctica del laboratorio clínico: Uso de marcadores tumorales en cáncer de testículo, próstata, colorrectal, mama y ovario. Capítulo 3. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2013 [citado 2 mar 2017]; 47(2):435-452. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572013000200020&Ing=es.

37. Casciato D, Territo M. “Manual de Oncología Clínica”. 7ma edición. Lippincott Williams & Wilkins. España. 2014. pag 382-391.

38. Martínez-Amores B, Durán M, Sánchez M, Molina R. (2013). “Actualización en cáncer de próstata”. *Medicine.* 11(26): 1578- 1587.

39. Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. "Harrison Principios de Medicina Interna". 18ª edición. McGraw-Hill Interamericana. México, D.F. 2012. pag: 796-805.
40. Skeel R, Khlief S. "Manual de quimioterapia del cáncer". 8va edición. Lippincott Williams & Wilkins. Barcelona, España. 2012. pag 238-243.
41. Organización mundial de la salud. Nd. Cáncer. Consultado el día 06 de febrero del 2019. Disponible en https://biblioteca.uah.es/investigacion/documentos/ejemplosVANCOUVER_Web-MMSS.pdf.
42. Hospital Alemán Asociación Civil. Nd. ¿Qué es y para qué sirve la próstata? Consultado el día 06.02.2019. Disponible en <https://www.hospitalaleman.org.ar/hombres/sirve-la-prostata/>.
43. Seregni E, Botti C, Ballabio G, Bombardieri E. Biochemical characteristics and recent biological knowledge on prostate-specific antigen. *Tumori*. 1996;82(1):72-77.
44. Oxford University Press. Nd. Supervivencia. Consultado el 06, febrero, 2019. Disponible en <https://es.oxforddictionaries.com/definicion/supervivencia>.
45. De la Cruz Vargas JA, Correa Lopez LE, Alatrística Guitierrez de Bambarem M del S, Sánchez Carlessi HH, Luna Muñoz C, Loo Valverde M, et al. Promoviendo la investigación en estudiantes de Medicina y elevando la producción científica en las universidades: experiencia del Curso Taller de Titulación por Tesis. *Educ Médica [Internet]*. 2 de agosto de 2018 [citado 16 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.Sciencedirect.com/science/article/pii/S1575181318302122>
46. Brenes FJ. Actividades preventivas en el hombre. Cáncer de próstata. *Actividades preventivas en la Consulta de Atención Primaria Semergen módulo 1*. Madrid:IMC;2009. p.196---204.

47. Brenes FJ. *Cribado de cáncer de próstata: ¿Cuándo se debe realizar Guía de prevención y manejo de la enfermedad prostática en Atención Primaria.* Tres Cantos (Madrid): YOU & US; 2013. p.101-112.
48. Hernández C, Morote J, Miñana B, Cózar JM. *Papel del antígeno prostático específico ante las nuevas evidencias científicas.* *Actas Urol Esp.* 2013;37:324---9
49. Brenes FJ. *¿Hay que recomendar cribado de cáncer de próstata en individuos asintomáticos?* *Siete Días Médicos.* 2007;699:48---52
50. González Vidal Elsie, Rosquete López Grísel, Sariol Matías Ana R, Mena Fernández Magali. *ÍNDICE PSA LIBRE/PSA TOTAL: UNA HERRAMIENTA PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.* *AMC [Internet].* 2007 Dic [citado 2019 Ene 31] ; 11(6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552007000600006&lng=es.
51. Rodrigo P-B, Gustavo M-MJ, Dorian S-B, Santiago F-G, Alejandro U-O, Héctor R, et al. *Determinación posterior del antígeno prostático específico como factor pronóstico de progresión en cáncer de próstata tratado con prostatectomía radical.* :6.

ANEXOS

ANEXOS A

1. MATRIZ DE CONSISTENCIA
2. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES
3. INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

1.MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	DISEÑO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
<p>¿Cuál es la Respuesta terapéutica en relación con el PSA basal en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata en tratamiento desde el 2015 al 2018 en CEMENA?</p>	<p><u>O. general:</u> Determinar la asociación del PSA basal con la respuesta terapéutica en pacientes con cáncer de próstata en el Centro Médico Naval de enero – diciembre del 2018.</p> <p><u>O. específicos:</u></p> <p>a. determinar factores influyentes con la respuesta terapéutica en pacientes tratados con cáncer de próstata.</p> <p>b. determinar la relación de los valores de PSA al momento del diagnóstico con el tipo de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata.</p>	<p>Existe una asociación entre el nivel de PSA basal con la respuesta terapéutica en pacientes con cáncer de próstata en el Centro Médico Naval de enero-diciembre del 2018.</p>	<p>Retrospectivo, observacional, analítico, cuantitativo.</p>	<p>Para una población estimada de 250 pacientes, con un error de 0.05, con un nivel de confianza de 0.95, se obtiene una muestra de 152 pacientes.</p>	<p>Estadística descriptiva de acuerdo al tipo de variables y luego estadística inferencial. Se utilizará el programa Excel para el pasado de datos desde la ficha de recolección de datos, posteriormente se realizará el análisis de los datos con el programa estadístico STATA.</p>

2. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACION Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Respuesta del PSA a la terapia	Respuesta terapéutica al tratamiento recibido para el cáncer de próstata	Diferencia entre el PSA post tratamiento y el pre tratamiento ⁽⁵¹⁾	Ng/dl	De Razón, Dependiente, Continua	0= Diferencia positiva o igual a cero (No mejoría) 1= Diferencia negativa (Mejoría)
Edad	Número de años del paciente al momento de su hospitalización	Número de años indicado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	Años cumplidos
PSA	El PSA (antígeno prostático específico) es una glicoproteína monomérica producida en la glándula prostática.	consignado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	Ng/dl

Tratamiento	Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad.	Consignado en la historia clínica	Nominal	Independiente Cualitativa	Combinada (hormonoterapia + cirugía):1 Hormonoterapia: 2
Fosfatasa alcalina	La fosfatasa alcalina es una enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides	Consignado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	UI/L
DHL	Enzima que se encuentra en prácticamente todos los tejidos del cuerpo humano. Desempeña un papel importante en la respiración celular	Consignado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	U/L
Índice linfocito/ neutrófilo	Marcador inflamatorio	Consignado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	%

VSG	La VSG es un método indirecto de la valoración de las distintas proteínas de la fase aguda.	Consignado en la historia clínica	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	mm
DM2	Comprende un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultante de defectos en la secreción o en la acción de la insulina o de ambos mecanismos	Consignado en la historia clínica	Nominal Dicotómica	Independiente Cualitativa	0= No 1= Si

3. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N°	Tiempo de enfermedad 1. <1 año 2. 1-2 años 3. 2-3 años	Edad	PSA basal <4ng/dl: 0 4-10ng/dl: 1 10-100ng/dl:2 >100ng/dl: 3	Tratamiento 1. Hormonoterapia 2. Combinada	PSA actual <4ng/dl: 0 4-10ng/dl: 1 10-100ng/dl: 2 >100ng/dl: 3	DM2 Si: 0 No : 1	Fosfatasa alcalina Normal: 0 Alterado: 1	VSG Normal:0 Alterado: 1	DHL Normal: 0 Alterado: 1	Índice Linfocito/ Neutrófilo Normal: 0 Alterado: 1	Fosfatasa acida prostática Normal: 0 Alterado: 1
1											
2											
3											

