

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“DIABETES MELLITUS TIPO 2 ASOCIADA A CÁNCER GÁSTRICO”

Área de Investigación:

Cáncer y Enfermedades no transmisibles

Autora:

Br. Tantaleán Saucedo, Leidy Mariela

Jurado Evaluador:

Presidente: García Cabrera, Julio

Secretario: Valencia Mariñas, Hugo David

Vocal: Díaz Plasencia, Juan Alberto

Asesor:

Lozano Peralta, Katherine Yolanda

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9011-6116>

Trujillo – Perú

2022

Fecha de sustentación: 09/06/2022

DEDICATORIA

El presente trabajo va dedicado a Dios, que me ha dado la fortaleza espiritual y física para continuar en este largo camino.

A mi familia que estuvo en los momentos más duros, y son mi inspiración para seguir adelante.

A mis docentes quienes son grandes profesionales, por sus conocimientos brindados para mi formación académica.

AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente a mis padres por ser mi inspiración, apoyo incondicional, ejemplo a seguir profesionalmente y por todo el sacrificio que hacen trabajando en lugares lejanos para poder hacer realidad cada una de mis metas.

A mi familia quien es mi principal apoyo en momentos de fragilidad, ya que con sus orientaciones, enseñanzas y paciencia me siguen dando todo el respaldo para así concluir con esta etapa.

Índice

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
I. INTRODUCCIÓN	4
1.1 Formulación del problema	9
Hipótesis.....	91.2
1.3 Objetivos	9
II. MATERIAL Y MÉTODO	10
Tipo de Investigación.....	102.1
Diseño de estudio	102.2
Población, muestra y muestreo.....	112.3
2.4 Muestra	12
Definición operacional de variable	132.5
Procedimiento y técnica	142.6
Análisis de la data	152.7
Aspectos éticos	152.8
III. RESULTADOS.....	16
IV. DISCUSION.....	22
V. CONCLUSIONES.....	25
VI. RECOMENDACIONES.....	26
VII. LIMITACIONES.....	27
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
IX. ANEXOS	31

RESUMEN

OBJETIVO: Identificar a la asociación de diabetes mellitus tipo 2 con Cáncer Gástrico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, retrospectivo, analítico de casos y controles. La población estuvo constituida mujeres y varones atendidos en los Servicios de Gastroenterología y Cirugía Oncológica del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta EsSalud La Libertad, durante el periodo 01 de Enero del 2017 – 31 Enero 2020, en el que se incluyeron a 196 pacientes según criterios de selección, de los cuales 98 pacientes fueron los casos quienes tenían diagnóstico de cáncer gástrico y 98 pacientes sin diagnóstico de cáncer gástrico.

RESULTADOS: El promedio de edad y la frecuencia de sexo masculino, antecedente familiar y epigastralgia fueron significativamente mayores en el grupo con cáncer gástrico ($p < 0.05$); la frecuencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes con cáncer gástrico fue de 16%, la frecuencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes sin cáncer gástrico fue de 6%, la Diabetes Mellitus tipo 2 es factor de riesgo para cáncer gástrico con un Odds ratio de 2.99 el cual fue significativo ($p < 0.05$); en el análisis multivariado las variables edad avanzada, antecedente familiar, epigastralgia y diabetes fueron factores de riesgo para cáncer gástrico.

CONCLUSIÓN: Existe asociación de diabetes mellitus tipo 2 con Cáncer Gástrico. En cuanto a limitaciones en este estudio se evitaron los sesgos de información, ya que se utilizaron historias clínicas para la recolección de datos.

PALABRAS CLAVE: *Asociación, diabetes mellitus tipo 2, cáncer gástrico.*

ABSTRACT

OBJECTIVE: To identify the association of type 2 diabetes mellitus with Gastric Cancer.

MATERIAL AND METHODS: An observational, retrospective, analytical study of cases and controls was carried out. The population consisted of women and men treated in the Gastroenterology and Oncological Surgery Services of the Hospital Virgen de la Puerta EsSalud La Libertad, during the period January 1, 2017 - January 31, 2020, in which 196 patients were included according to selection criteria, of which 98 patients were the cases who had a diagnosis of gastric cancer and 98 patients without a diagnosis of gastric cancer.

RESULTS: The mean age and the frequency of male gender, family history and epigastric pain were significantly higher in the group with gastric cancer ($p < 0.05$); the frequency of Diabetes mellitus type 2 in patients with gastric cancer was 16%, the frequency of Diabetes mellitus type 2 in patients without gastric cancer was 6%, diabetes mellitus type 2 is a risk factor for gastric cancer with an OR of 2.99 which was significant ($p < 0.05$); in the multivariate, the variables advanced age, family history, epigastric pain and diabetes were risk factors for gastric cancer.

CONCLUSION: There is an association of type 2 diabetes mellitus with Gastric Cancer. Information biases were avoided in this study, since medical records were used for data collection.

KEY WORDS: Association, type 2 diabetes mellitus, gastric cancer.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es una de las neoplasias malignas más comunes en todo el mundo, según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (IARC), es la quinta neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial y la cuarta causa de mortalidad relacionada con el cáncer (1,2). En Perú, las estimaciones en el 2020 mostraron al cáncer gástrico como el cuarto cáncer más común; siendo a su vez el más letal para la población peruana (3) y según estadísticas del IREN norte, en el periodo 2007- 2020, el cáncer de estómago ocupa el cuarto lugar entre los cánceres más comunes (4)

La incidencia y mortalidad del cáncer de estómago se correlacionan con el aumento de la edad y son relativamente raras en personas de ambos sexos menores de 45 años, así mismo la frecuencia en hombres es aproximadamente el doble que en mujeres (2). La tasa de supervivencia a 5 años para las personas con cáncer de estómago es del 32 %, una estadística que refleja el hecho de que el 62 % de las personas con cáncer de estómago son diagnosticadas cuando el cáncer ha hecho metástasis(5).

Existen diferentes enfoques para clasificar el cáncer gástrico en distintos subtipos, desde el punto de vista anatómico, la mayoría de los cánceres gástricos (73%) no afectan al cardias, mientras que el 27% son cánceres del cardias, es decir, que se localizan cerca de la unión gastroesofágica (a). Histológicamente, el 95% de los cánceres gástricos son adenocarcinomas, lo que significa que el cáncer se origina a partir de las células que recubren las glándulas y producen la mucosa, el desarrollo de este pasa por una transición escalonada desde la mucosa normal, pasando por la gastritis atrófica crónica, la metaplasia intestinal, hasta la displasia y el carcinoma (7).

Además de la infección por *H. pylori* , los factores relacionados con el estilo de vida también podrían modular potencialmente el riesgo de lesiones precancerosas y cáncer gástrico, incluidos el tabaquismo, el consumo de alcohol, la ingesta elevada de sal, la ingestión de compuestos que contienen nitrógeno. (6) Los antecedentes familiares de cáncer gástrico, el polimorfismo genético y el

síndrome de cáncer hereditario también son factores contribuyentes. Es importante destacar que la diabetes mellitus es un factor de riesgo reconocido de cáncer gástrico. (7)

Aproximadamente 422 millones de personas en todo el mundo tienen diabetes, la mayoría vive en países de bajos y medianos ingresos, y 1,5 millones mueren directamente a causa de la diabetes cada año. El número de casos y la prevalencia de la diabetes ha aumentado constantemente en las últimas décadas(8).

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico crónico caracterizado por una secreción alterada de insulina con una acción anabólica reducida simultáneamente en sus tejidos diana, lo que conduce a una alteración del metabolismo reflejándose en la hiperglucemia y la dislipidemia. Existen varios tipos de diabetes mellitus, incluida la diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2, diabetes relacionada con la fibrosis quística, diabetes inducida por fármacos, formas monogénicas de diabetes, diabetes neonatal y diabetes tipo 2 propensa a la cetosis (9).

La diabetes mellitus 2 encontramos una notable alteración en la población de células del páncreas que componen los islotes de Langerhans, provocada principalmente por la acumulación sobre estas células de fibras de amilina procedentes de la hormona polipeptídica llamada polipéptido amiloide de los islotes (IAPP) (10). Esta hipersecreción de IAPP y deposición de fibras de amilina junto al estrés del retículo endoplásmico provocado por el exceso de carga de trabajo debido a la sobreproducción en la biosíntesis de insulina e IAPP dan como resultado la apoptosis de las células β (11). A todas estas alteraciones debemos sumar las observadas en los perfiles de incretinas como GIP¹ y GLP-1² relacionados directamente con el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa(12). Cualquier defecto en estas vías puede provocar que la glucosa dependiente de insulina disminuya y entre en las células, lo que se conoce como resistencia a la insulina en los adipocitos y los músculos esqueléticos (13).

¹ GIP: glucose-dependent insulintropic polypeptide

² GLP1: glucagon-like peptide 1

La hiperglucemia y la obesidad promueven la proliferación de células cancerosas al alterar los oncogenes y el metabolismo de la glucosa a niveles moleculares. La hiperglucemia es esencial para el inicio y la progresión de la carcinogénesis, puesto que estimula la glucólisis de las células tumorales al regular los niveles de expresión de las enzimas glucolíticas (14). La hiperglucemia promueve de forma independiente o conjunta la progresión tumoral dentro del microambiente tumoral, al activar la expresión anormalmente regulada al alza del factor de crecimiento epidérmico y su receptor EGFR³ en el cáncer. La activación de EGFR estimula la proteína quinasa C y la expresión del receptor activado por el proliferador de peroxisomas, y altera las vías de señalización de leptina/IGFR1⁴ o AKT⁵/mTOR⁶ (15).

En el efecto Warburg, la glucólisis aeróbica es tanto un sello distintivo de las células cancerosas como la base de las características biológicas de varias células cancerosas, este efecto puede crear un entorno positivo para que las células cancerosas desvíen los nutrientes para la proliferación, la metástasis y la resistencia a los medicamentos(16). Estudios recientes han demostrado que las enzimas glucolíticas como las enolasas tienen un papel fundamental en la glucólisis de las células cancerosas. ENO1 (enolasa 1) que es uno de los cuatro tipos de isoenzimas Enolasa, se considera que las funciones de ENO1 son tanto un receptor de plasminógeno, que puede promover respuestas inflamatorias en varios tumores (17) como una enzima glucolítica, que participa en la catalización del penúltimo paso de la glucólisis (18), como enzima de la glucólisis, ENO1 puede sobreexpresarse y activarse por varios transportadores de glucosa y enzimas glucolíticas que participan en el efecto Warburg en las células cancerosas. Diversos estudios han indicado que la sobreexpresión de ENO1 contribuye a la aparición y desarrollo de cáncer gástrico.

Hy-joon et al (2020) realizaron un estudio de cohorte en el incluyeron a casi 200,000 hombres y mujeres, quienes se sometieron a endoscopías digestivas altas repetidas, y encontraron que los participantes con Diabetes Mellitus tenían mucho más tendencia a desarrollar cáncer de estómago (19). La asociación

³ EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico

⁴ IGFR1: receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1

⁵ AKT: proteína serina-treonina cinasa

⁶ Mtor: mammalian Target of **Rapamycin**, es una serina/treonina quinasa

observada fue muy similar cuando la Diabetes Mellitus recién desarrollada durante el seguimiento como una covariable variable en el tiempo, lo que indica que el aumento del riesgo de cáncer gástrico en la DM comienza relativamente temprano en el curso de la enfermedad (19); además concluyendo que aquellos con diabetes mellitus 2 recién desarrollada tuvieron casi 2 veces más de riesgo de presentar cáncer gástrico

Así mismo en el metaanálisis de Yoon Jm et al (2013) encontraron una asociación significativa entre la diabetes preexistente y la incidencia de cáncer gástrico. En pacientes diabéticos, encontraron que el riesgo de incidencia posterior de cáncer gástrico aumentó en aproximadamente un 19 %, y este efecto fue significativo en las mujeres. Los subgrupos de estudios de cohortes, occidentales y orientales, mostraron resultados similares. Estos resultados persistieron en los estudios que utilizaron criterios ajustados por factores de riesgo conocidos, como el tabaquismo y la infección por *H. pylori*.(7)

Ka Shing Cheung et al (2019) Este fue un estudio de cohorte de todo el territorio de pacientes de ≥ 45 años que habían recibido terapia triple basada en claritromicina para la infección por HP entre 2003 y 2012 en Hong Kong Durante una mediana de seguimiento de 7,1 años, 153 de 46 460 pacientes (0,33 %) desarrollaron cáncer gástrico a una mediana de edad de 72,4 años. La DM tipo 2 se asoció con un mayor riesgo de cáncer gástrico (HR 1,73 [IC 95% 1,08-2,79]). Concluyeron que la diabetes tipo 2 se asocia con un mayor riesgo de cáncer gástrico en pacientes en los que se erradicó el Helicobacter Pylori , en particular el cáncer de cardias gástrico y en aquellos con un control subóptimo de la diabetes mellitus.(20)

Así mismo se han propuesto varios mecanismos biológicos para desarrollo de cáncer gástrico, como la presencia de diabetes mellitus, la estimulación de la proliferación celular a través de la hiperinsulinemia y el aumento de la producción de factor de crecimiento análogo a la insulina, promoviendo la angiogénesis al aumentar el nivel del factor de crecimiento endotelial vascular y daño al ADN como un efecto directo de la hiperglucemia y un efecto indirecto de aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (20)

Un meta análisis realizado por Hong.F et al (2018) en el que se incluyeron 26 estudios; de los cuales 21 estudios de cohortes indicaron relación entre Diabetes Mellitus con cáncer gástrico, así mismo las mujeres con diabetes mellitus tuvieron un 10% más de riesgo de cáncer gástrico que los hombres con diabetes mellitus (21)

Un estudio de casos y controles realizada por Xuejuan Jian, et al (2012) (22) en condado de Los Ángeles buscaron determinar el papel de la diabetes en la etiología de los adenocarcinomas esofágicos, gástricos cardias y gástricos distales, en el que incluyeron 209 pacientes con adenocarcinoma de esófago, 257 con adenocarcinoma de cardias gástrico y 382 con Adenocarcinoma gástrico distal y 1.309 participantes de control, los resultados fueron que el 9% de los participantes de control y el 13% de los pacientes de casos informaron antecedentes de diabetes. Así mismo la diabetes se asoció con un mayor riesgo de adenocarcinoma de esófago y adenocarcinoma gástrico distal.

Ikeda,F et al (2009) (23) realizaron un estudio de cohorte basado en la población, donde sus hallazgos indicaron que el nivel elevado de HbA_{1c} era un factor de riesgo significativo para el desarrollo de cáncer gástrico. Esta asociación siguió siendo significativa incluso después de ajustar por otros factores de riesgo, a saber, edad, sexo, seropositividad para *H pylori*, antecedentes de enfermedad de úlcera péptica, índice de masa corporal, colesterol sérico total, consumo de alcohol, hábitos de tabaquismo y factores dietéticos. Además, la coexistencia de un nivel alto de HbA_{1c} y la infección por *H. pylori* aumentó drásticamente el riesgo de cáncer gástrico en el futuro.

Un estudio coreano sugiere que los pacientes con diabetes tienen menos probabilidades de someterse a pruebas de detección de cáncer gástrico, por ello la detección puede conducir a una mayor incidencia, pero la intervención temprana puede reducir la tasa de mortalidad.

Debido a los estudios presentados como el estudio de cohorte de Hyo Joo Yan et al, el estudio de casos y controles realizada por Xuejuan Jian, un meta análisis realizado por Hong.F et al, el estudio de cohorte poblacional por Ikeda. F et al mencionan que existe asociación entre Diabetes Mellitus 2 y cáncer gástrico. En nuestro estudio de casos y controles de la población del hospital de Alta

Complejidad Virgen de la Puerta, que es un hospital de referencia regional que concentra una población de pacientes que tienen un seguro social de salud ESSALUD, también queremos explorar dicha asociación; considerando estudios previos tomamos a la edad, el sexo, epigastralgia, tabaquismo, antecedente familiar de cáncer gástrico e infección por Helicobacter Pylori como variables intervinientes.

1.1 Formulación del problema

¿La Diabetes Mellitus está asociada a Cáncer gástrico?

1.2 Hipótesis

Hipótesis nula (Ho):

La Diabetes Mellitus tipo 2 no está asociada a Cáncer gástrico

Hipótesis alterna (H1):

La Diabetes Mellitus tipo 2 está asociada a Cáncer gástrico

1.3 Objetivos

Objetivo General:

- Identificar a la asociación de diabetes mellitus tipo 2 con Cáncer Gástrico

Objetivos Específicos:

- Determinar la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con Cáncer gástrico.
- Determinar la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes sin Cáncer gástrico.

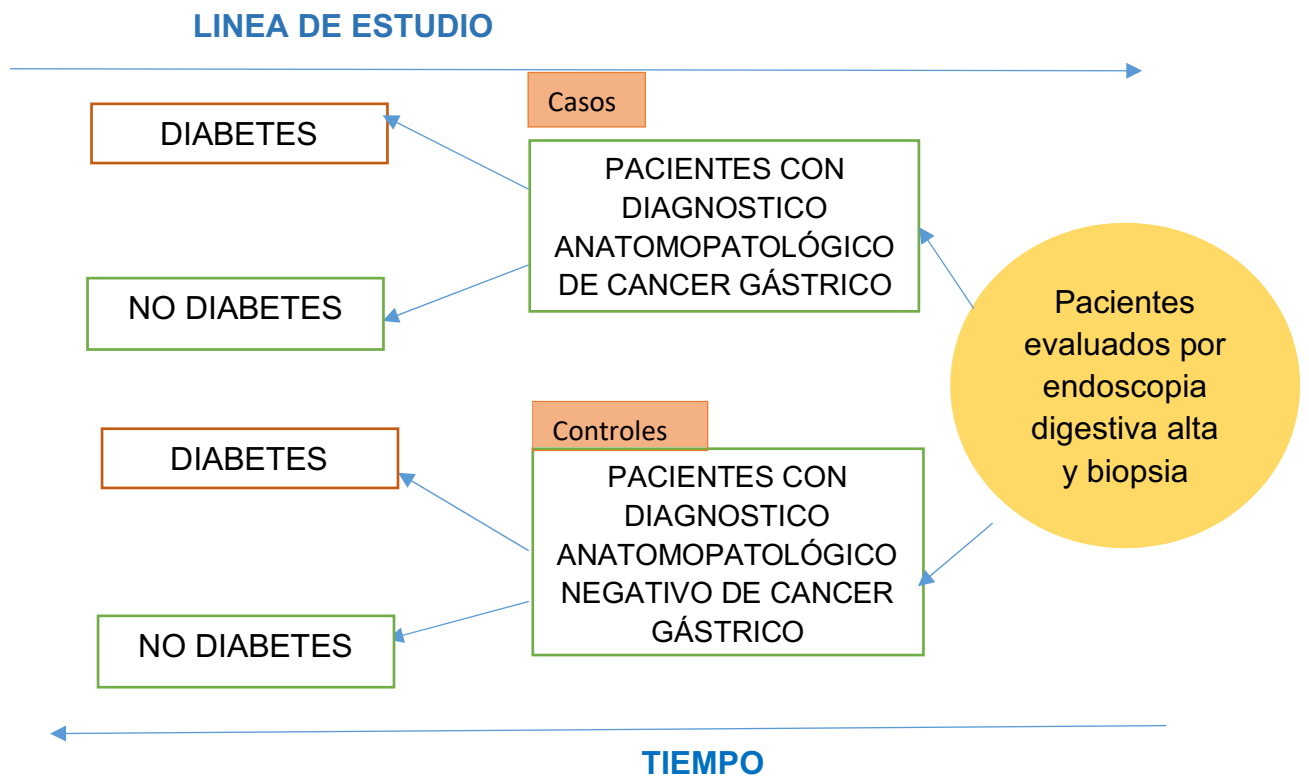
- Comparar la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con y sin Cáncer gástrico.
- Determinar mediante el análisis multivariado la asociación de edad, sexo, antecedente familiar de cáncer gástrico, epigastralgia, antecedente de tabaquismo e infección por H. pylori con Cáncer gástrico.

II. MATERIAL Y MÉTODO

2.1 Tipo de Investigación

Analítico, retrospectivo de casos y controles.

2.2 Diseño de estudio



2.3 Población, muestra y muestreo

2.3.1. Población Diana:

Pacientes del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta atendidos por el Servicio de Gastroenterología y Cirugía oncológica a quienes les realizaron endoscopia y biopsia.

2.3.2. Población de estudio

Pacientes del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta atendidos por el Servicio de Gastroenterología y Cirugía Oncológica a quienes les realizaron endoscopia y biopsia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión para casos:

- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer gástrico, durante el periodo 01 de enero 2017 – 31 enero 2020, de todas las edades, de ambos sexos, con información de diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 y aquellos sin diagnóstico de Diabetes Mellitus.

Criterios de Exclusión

- Pacientes que tienen diagnóstico de otro tipo de cáncer, registrados entre 01 de enero 2017 – 31 enero 2020
- Pacientes con comorbilidades como hipertensión arterial, cardiopatías, enfermedades renales crónicas, hepatopatías, etc.

Criterios de inclusión de los controles

- Pacientes con diagnóstico endoscópico y anatomopatológico negativo de cáncer gástrico, registrados entre enero del 2017 a enero del 2020, de todas las edades, de ambos sexos.

2.4 Muestra

2.4.1 Unidad de Análisis

Pacientes atendidos en el servicio de Gastroenterología y Cirugía Oncológica registrados entre 01 de enero 2017 – 31 enero 2020

2.4.2 Unidad de Muestreo

Historia clínica de los pacientes.

2.4.3 Tamaño de Muestra

Muestra

La determinación del tamaño muestral que se necesitó para evaluar y determinar asociación entre la variable exposición con patología en el estudio de tipo casos y controles.

CÁLCULO DE LA MUESTRA: USO DE EPIDAT 4.2

Datos:

Proporción de casos expuestos:	10,300%
Proporción de controles expuestos:	25,600%
Odds ratio a detectar:	0,334
Número de controles por caso:	1
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	98	98	196

Tomando como referencia la investigación realizado por Xuejuan Jian, et al (22), considerando el factor de DM2, con nivel de confianza del 95% y una potencia de prueba del 80%, se necesitará una muestra de 98 pacientes con cáncer gástrico y 98 pacientes sin cáncer gástrico. En total 196 pacientes del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

2.5 Definición operacional de variable

- **Variable 1**, Cáncer Gástrico: Es una neoplasia que puede desarrollarse en cualquier parte del estómago y puede extenderse a los ganglios linfáticos y otros órganos (24).

- **Variable 2**, Diabetes tipo 2: una enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles altos de azúcar en la sangre que, con el tiempo, provoca daños graves en el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios. La más común es la diabetes tipo 2, generalmente en adultos, que ocurre cuando el cuerpo se vuelve resistente a la insulina o no produce suficiente insulina (25).

- **Variables Intervinientes:**
 - Edad: Tiempo acontecido desde que nace un ser vivo (26)
 - Sexo: Condición biológica masculina o femenina (27).
 - Antecedente Familiar de Cáncer Gástrico: Familiar de 1° o 2° grado de consanguinidad que haya padecido de Cáncer gástrico (28).
 - Epigastralgia: Dolor a nivel del epigastrio (29).
 - Infección por H.Pylori: Helicobacter pylori es una bacteria en forma de espiral que crece en el tracto digestivo y puede estar presente en más de la mitad de la población mundial (30).
 - Tabaquismo: es una adicción crónica causada por la nicotina, que causa adicción física y psicológica, así como una serie de enfermedades (31).

Variable		Tipo	Escala	Indicador	Índice
RESULTADO Cáncer Gástrico		Categórica	Dicotómica Nominal	FICHA	Si / No
EXPOSICION Diabetes Mellitus tipo 2		Categórica	Dicotómica Nominal	Diagnóstico o tratamiento de diabetes mellitus 2 en base de datos/ Historia clínica	Si / No
Variables intervinientes	Edad	Categórica	Nominal	FICHA	<50 AÑOS Y ≥ 50 AÑOS
	Sexo	Categórica	Nominal	FICHA	Femenino/ Masculino
	Antecedente Familiar de Cáncer Gástrico	Categórica	Nominal	FICHA	Si / No
	Epigastralgia	Categórica	Nominal	FICHA	Si / No
	Antecedente de Tabaquismo	Categórica	Nominal	Fuman actualmente o han fumado en el último año.	Si / No
	Infección por H. pylori	Categórica	Nominal	FICHA	Si / No

2.6 Procedimiento y técnica

- ✓ El proyecto fue presentado al Comité de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo para que sea evaluado y pueda ser aprobado.
- ✓ Se presentó al comité de ética de la Red de Essalud La Libertad para el acceso a las historias clínicas y a la base de datos almacenada del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.
- ✓ Posteriormente se reunieron las historias clínicas/ base de datos de aquellas personas atendidas por el servicio de Gastroenterología y Cirugía Oncológica. Se extrajeron datos pertinentes de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de

cáncer gástrico positivo y negativo simultáneamente, de pacientes que tuvieron diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2. Por ello se usó una ficha planteada para la recopilación de información necesaria. (Anexo 1)

- ✓ Con toda esta información recogida se comenzó a llevar a cabo el análisis estadístico respectivo y así poder hacer la discusión y conclusiones del presente estudio.

2.7 Análisis de la data

- ✓ **Estadística descriptiva**

Se presentaron para variables cualitativas en una tabla cruzada con frecuencias absolutas y porcentuales.

- ✓ **Estadística analítica**

Se calcula el Odds ratio con su respectivo intervalo de confianza del 95%, la prueba Chi Cuadrado de Pearson y la T-Student; y regresión logística múltiple para el análisis multivariado.

2.8 Aspectos éticos

Se contó con la autorización del comité de Investigación y Ética de la Red Asistencial La Libertad- ESSALUD y de la Universidad Privada Antenor Orrego, respetando la confidencialidad (31) (32).

III. RESULTADOS

Este estudio de casos y controles se tomó en cuenta 196 pacientes en total, de los cuales 98 fueron pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer gástrico y 98 sin este diagnóstico. En el análisis bivariado, de los pacientes con cáncer gástrico, el 88% de los pacientes tienen una edad mayor o igual a 50 años en comparación al 60% de los pacientes que no tienen cáncer gástrico, esta diferencia es significativa ($p < 0.05$); de los pacientes con cáncer gástrico, el 58% de los pacientes son hombres en comparación al 36% de los pacientes que no tienen cáncer gástrico, esta diferencia es significativa ($p < 0.05$); de los pacientes con cáncer gástrico, el 18% tienen antecedente familiar de NM (Neoplasia maligna) gástrica en comparación al 3% de los pacientes que no tienen cáncer gástrico, esta diferencia es significativa ($p < 0.05$). Así mismo de los pacientes con cáncer gástrico, el 83% de los pacientes tienen epigastralgia en comparación al 23% de los pacientes que no tienen cáncer gástrico, esta diferencia es significativa ($p < 0.05$). Sin embargo, el antecedente de tabaquismo e infección por H. Pylori no se asocia a cáncer gástrico ($p > 0.05$). (TABLA N° 01)

Del segundo análisis bivariado, la edad, el sexo, el antecedente de tabaquismo, antecedente familiar de NM gástrico, epigastralgia e infección por H. Pylori no están asociadas a la diabetes mellitus dado que la prueba estadística Chi Cuadrado por arroja valores p mayores a 0,05. (TABLA N° 02)

Del total de pacientes con cáncer gástrico, el 16% tuvieron de Diabetes Mellitus tipo 2 y del total de pacientes sin cáncer gástrico, el 6% tuvieron diabetes Mellitus tipo 2, el OR significa que la razón entre los que tienen Diabetes Mellitus tipo 2 versus lo que no tienen es 2,99 veces mayor en los pacientes con cáncer gástrico en comparación a los pacientes sin esta patología. Vemos que el intervalo de confianza del 95% del OR, el límite inferior es mayor que 1 y superior es mayor que 1, la Diabetes Mellitus es un factor asociado a cáncer gástrico. (TABLA N° 03)

En el análisis multivariado la Diabetes Mellitus tipo 2 ajustados por la edad, antecedente familiar de cáncer gástrico y epigastralgia es un factor de riesgo,

por tener un valor de OR = 3,51 y un intervalo de confianza del 95% de 1,89 de límite inferior y 5,42 de límite superior, ambos valores mayores que 1. También podemos corroborar la significancia del riesgo para las variables: edad (>50años) con un valor de p 0.001, antecedente familiar de cáncer gástrico (p 0.033), epigastralgia (p 0.002) y diabetes mellitus tipo 2 (p 0.005) como factores de riesgo para cáncer gástrico en la población estudiada. (TABLA N° 04)

Tabla N° 01: Análisis bivariado de variables intervinientes asociados a Cáncer Gástrico en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta periodo 2017 – 2020:

Variables intervinientes		Cáncer Gástrico		p
		Si = 98	No = 98	
Edad	≥ 50 años	86 (88)	59 (60)	< 0,001
	< 50 años	12 (12)	39 (38)	
Sexo	M	57 (58)	35 (36)	0.002
	F	41 (42)	63 (64)	
Antecedente de tabaquismo	Si	3 (3)	3 (3)	1.000
	No	95 (97)	95 (97)	
Antecedente Familiar de NM gástrico	Si	18 (18)	3 (3)	0.001
	No	80 (82)	95 (97)	
Epigastralgia	Si	81 (83)	23 (23)	< 0,001
	No	17 (17)	75 (77)	
Infección por H. Pylori	Si	6 (6)	10 (10)	0,297
	No	92 (94)	88 (90)	

n (%), X² de Pearson, p < 0.05 significativo

FUENTE: Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta-Fichas de recolección: 2017 – 2020.

El análisis de las frecuencias de todas las variables intervinientes de la investigación, determinando que, las variables que se asocian a cáncer gástrico son la edad (mayores de 50 años), el sexo (masculino), antecedente familiar de cáncer gástrico y epigastralgia por tener valor de p < 0,05.

Tabla N° 02: Análisis bivariado de variables intervinientes asociados a Diabetes Mellitus en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta periodo 2017 – 2020:

Variables intervinientes		Diabetes Mellitus		p
		Si = 22	No = 174	
Edad	≥ 50 años	18 (82)	128 (74)	0,403
	< 50 años	4 (18)	46 (26)	
Sexo	M	11 (50)	81 (47)	0,760
	F	11 (50)	93 (53)	
Antecedente de tabaquismo	Si	0 (0)	6 (3)	0.376
	No	22 (100)	168 (97)	
Antecedente Familiar de NM gástrico	Si	4 (18)	17 (10)	0,229
	No	18 (82)	157 (90)	
Epigastralgia	Si	16 (73)	89 (51)	0,162
	No	6 (27)	67 (39)	
Infección por H. Pylori	Si	2 (9)	14 (8)	0,866
	No	20 (91)	160 (92)	

n (%), X² de Pearson, p < 0.05 significativo

FUENTE: Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta-Fichas de recolección: 2017 – 2020.

Del análisis bivariado, la edad, el sexo, el antecedente de tabaquismo, antecedente familiar de NM gástrico, epigastralgia e infección por H. Pylori no están asociadas a la diabetes mellitus dado que la prueba estadística Chi Cuadrado por arroja valores p mayores a 0,05.

Tabla N° 03: Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo para cáncer gástrico en pacientes del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta periodo 2017 – 2020:

Diabetes Mellitus tipo 2	Cáncer gástrico		Total
	Si	No	
Si	16 (16%)	6 (6%)	22
No	82 (84%)	92 (94%)	174
Total	98 (100%)	98 (100%)	196

X² de Pearson = 6,3 p < 0,05

OR (IC 95%): 2,99 (1,8 – 5,4)

FUENTE: Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta-Fichas de recolección: 2017 – 2020.

La frecuencia de Diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con cáncer gástrico fue de 16/98 = 16% y la frecuencia de Diabetes mellitus tipo 2 en pacientes sin cáncer gástrico fue de 6/98 = 6%.

Tabla N° 04: Análisis multivariado de los factores de riesgo de cáncer gástrico en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta periodo 2017 – 2020:

Variables	B	Wald	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
					Inferior	Superior
Edad (≥50 años)	0.03	10.98	0.001	1.04	1.01	1.06
Antecedente familiar de Cáncer gástrico	1.56	4.53	0.033	4.78	1.13	20.22
Epigastralgia	2.78	51.11	0.002	16.24	7.56	34.88
Diabetes Mellitus	1.68	12.34	0.005	3.51	1.89	5.42

Regresión logística

FUENTE: Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta-Fichas de recolección: 2017 – 2020.

Se realizó el análisis multivariado a través de regresión logística, a través del cual es posible corroborar la significancia del riesgo para las variables: edad (>50años) con un valor de p 0.001, antecedente familiar de cáncer gástrico (p 0.033), epigastralgia (p 0.002) y diabetes mellitus tipo 2 (p 0.005) como factores de riesgo para cáncer gástrico en la población estudiada.

IV. DISCUSION

Hasta la actualidad los estudios observacionales realizados demuestran que los pacientes con Diabetes mellitus no sólo predisponen a padecer algunos tipos de cáncer que la población en general, sino que la mortalidad por cáncer es mayor. Incluso algunos autores proponen que es prudente considerarlo como factor de riesgo del cáncer gástrico.

Con respecto a los resultados podemos ver que se comparan a las variables intervinientes como edad, sexo, género, antecedente familiar de cáncer gástrico, antecedente de tabaquismo, epigastralgia e infección por *Helicobacter pylori*, son coincidentes con lo descrito por Ikeda F, et al (30) en Japón en el 2009 y Yang.H et al (13) en China en el 2020; quienes también registran diferencia respecto a la variable sexo masculino y antecedente de cáncer gástrico entre los pacientes con o sin cáncer gástrico; estos hallazgos resultan similares a lo reportado en nuestra investigación en donde las frecuencias de sexo masculino fueron de 58% y de 18% para antecedente familiar de cáncer gástrico respectivamente, siendo frecuencias superiores a las encontradas en el grupo sin cáncer gástrico.

En el análisis bivariado entre diabetes mellitus tipo 2 y cáncer gástrico; verificando a través de la prueba chi cuadrado un efecto de riesgo significativo con un Odds ratio de 2.99, con un intervalo de confianza significativo, lo que permite afirmar que el cáncer gástrico se asocia a diabetes mellitus tipo 2. Estos hallazgos son concordantes con lo expuesto por Ikeda F, et al en Japón en el 2009 quienes evaluaron el impacto de los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) en la aparición de cáncer gástrico en un total de 2603 sujetos mayores de 40 años en 4 grupos según niveles de hemoglobina glucosilada (<4,9 %, 5,0 %–5,9 %, 6,0 %–6,9 % y >7,0%), 97 sujetos desarrollaron cáncer gástrico. (23); esta tendencia resulta común a lo observado en nuestro análisis aunque en este caso el antecedente emplea los puntos de corte de hemoglobina glucosilada como marcador de diabetes mellitus. La frecuencia de pacientes sin cáncer gástrico que presentaron la exposición a diabetes mellitus tipo 2, observando que en este grupo la frecuencia fue de solo 6%; estos hallazgos son comparables con lo reportado por Guo J, et al en China en el 2022 quienes observaron que

la frecuencia de diabetes mellitus fue de 46% y 14% en el grupo con o sin cáncer gástrico; aunque en este caso observamos que las prevalencias de diabetes mellitus fueron mayores que lo observado en nuestros hallazgos, en ambos casos las brechas porcentuales fueron significativas

Así mismo observamos hallazgos similares a los descritos en el estudio de Shing K, et al en Reino Unido en 2019 quienes investigaron si la diabetes tipo 2 aumentaba el riesgo de cáncer gástrico en un estudio de cohorte durante una mediana de seguimiento de 7,1 años; 153 de 46.460 pacientes (0,33%) desarrollaron cáncer gástrico a una mediana de edad de 72,4 años, la diabetes fue asociado con un mayor riesgo de cáncer gástrico (OR 1,73 [IC 95% 1,08-2,79]) (20); en este caso también registramos hallazgos coincidentes con lo reportado en nuestro análisis, al verificar un odds ratio de 2,99 y un intervalo de confianza significativos para la diabetes mellitus como factor de riesgo para cáncer gástrico.

También se realizó el análisis multivariado a través de regresión logística, a través del cual es posible corroborar la significancia del riesgo para las variables: edad avanzada, antecedente familiar de cáncer gástrico, epigastralgia y diabetes mellitus tipo 2 como factores de riesgo para cáncer gástrico en la población estudiada.

Además podemos verificar hallazgos similares a lo reportado por Yang H, et al en China en el 2020 quienes evaluaron la asociación de diabetes con cáncer gástrico incidente en 195 312 hombres y mujeres, la prevalencia de diabetes al inicio del estudio fue de 3,0% (n=5774). Durante 11 años de seguimiento, 198 participantes desarrollaron cáncer gástrico; al evaluar a la diabetes como una variable en el tiempo, el OR totalmente ajustado fue 1,66 (IC del 95 %: 1,04–2,68; P=0,036) (19); en este caso el antecedente también aplica la técnica de análisis multivariado encontrando que el odds ratio ajustado fue significativo la igual que lo observado en nuestra regresión logística por medio de la cual se confirma la condición de factor de riesgo para la diabetes mellitus.

Se podría explicar la correlación de la diabetes mellitus 2 con el desarrollo de cáncer gástrico por varios mecanismos biológicos, siendo la estimulación de la proliferación celular a través de la hiperinsulinemia y aumento de la producción

de factor de crecimiento análogo a la insulina, promoviendo la angiogénesis al aumentar el nivel del factor de crecimiento endotelial vascular y daño al ADN como un efecto directo de la hiperglucemia y un efecto indirecto de aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (8). La hiperglucemia es esencial para el inicio y la progresión de la carcinogénesis, puesto que estimula la glucólisis de las células tumorales al regular los niveles de expresión de las enzimas glucolíticas. La enzima ENO1 es clave en el proceso glucolítico, cataliza la formación de fosfoenolpiruvato a partir de 2-fosfoglicerato, es una proteína multifuncional (32). Diversos estudios revelaron que ENO1 fue altamente expresado y desempeñó un rol importante respecto al desarrollo de cáncer gástrico, porque suprime la metástasis de las células de cáncer de colon e induce la captación de glucosa celular (32)

V. CONCLUSIONES

1. La frecuencia de edad mayor a 50 años, sexo masculino, antecedente familiar de cáncer gástrico y epigastralgia fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con cáncer gástrico ($p < 0.05$).
2. La frecuencia de Diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con cáncer gástrico fue de 16%
3. La frecuencia de Diabetes mellitus tipo 2 en pacientes sin cáncer gástrico fue de 6%
4. La diabetes mellitus tipo 2 es factor de riesgo para cáncer gástrico con un Odds ratio de 2.99 el cual fue significativo ($p < 0.05$).
5. En el análisis multivariado las variables edad mayor a 50 años, antecedente familiar de cáncer gástrico, epigastralgia y diabetes mellitus tipo 2 fueron factores de riesgo para cáncer gástrico.

VI. RECOMENDACIONES

1. Es conveniente tomar en cuenta los hallazgos observados en nuestro análisis con la finalidad de mejorar las estrategias de despistaje para el monitoreo oportuno de la aparición de cáncer gástrico en pacientes adultos con diabetes mellitus de nuestra localidad
2. Es necesario desarrollar nuevos estudios prospectivos y multicéntricos con la finalidad de verificar si las apreciaciones identificadas en nuestra muestra pueden generalizarse hacia toda la población de pacientes con diabetes mellitus tipo de nuestra región
3. Es recomendable explorar la influencia de otros factores tales como variables clínicas, analíticas, imagenológicas y comorbilidades e integrar esta información con la finalidad de anticipar de manera efectiva la identificación de cáncer gástrico en pacientes adultos.

VII. LIMITACIONES

El presente estudio corresponde a un diseño observacional, retrospectivo y analítico de casos y controles en tal sentido solo podrá verificarse entre las variables en estudio una condición de asociación, mas no de causalidad. Asimismo, la población del estudio no fue muy extensa, lo cual supone una limitación con relación a la representatividad.

En particular, la diabetes mellitus se definió como antecedente y no en orden cronológico, mediante la historia clínica. Los factores dietéticos alimentarios, cumplimiento de tratamiento antidiabético, no se pudieron considerar en el análisis a pesar de ser posibles factores de confusión; debido a que no se aplicó encuesta a los pacientes y así evitar sesgo de memoria.

Las poblaciones comparadas en el estudio fueron en el mismo ambiente hospitalario y además seleccionado aleatoriamente mediante criterios definidos, por lo que se evita el sesgo de selección, además evitaron los sesgos de información, ya que se utilizaron historias clínicas para la recolección de datos, sin embargo, un dato faltante en la historia clínica con respecto al factor exposición no puede asumir la ausencia de este.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cancer Today [Internet]. [citado 6 de mayo de 2022]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021; 71(3):209-49.
3. Datos epidemiológicos Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. [citado 6 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>
4. Norte I. REGISTRO HOSPITALARIO DEL CÁNCER. 2020;60.
5. Cáncer de estómago - Estadísticas [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado 6 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-estomago/estad%C3%ADsticas>
6. Cheung KS, Leung WK. Risk of gastric cancer development after eradication of *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 15 de mayo de 2018;10(5):115-23.
7. Yoon JM, Son KY, Eom CS, Durrance D, Park SM. Pre-existing diabetes mellitus increases the risk of gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 14 de febrero de 2013;19(6):936-45.
8. Diabetes [Internet]. [citado 6 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 16 de diciembre de 2021;45(Supplement_1):S17-38.
10. Insulin Resistance Is Accompanied by Increased Fasting Glucagon and Delayed Glucagon Suppression in Individuals With Normal and Impaired Glucose Regulation | Diabetes | American Diabetes Association [Internet]. [citado 6 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/65/11/3473/17158/Insulin-Resistance-Is-Accompanied-by-Increased>

11. Harmonic oscillator model of the insulin and IGF1 receptors' allosteric binding and activation. *Molecular Systems Biology*. enero de 2009;5(1):243.
12. Insulin sensitivity predictions in individuals with obesity and type II diabetes mellitus using mathematical model of the insulin signal transduction pathway - ScienceDirect [Internet]. [citado 6 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719216302682>
13. Molecular mechanisms by which aerobic exercise induces insulin sensitivity - Yaribeygi - 2019 - *Journal of Cellular Physiology* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 6 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcp.28066>
14. Birts CN, Banerjee A, Darley M, Dunlop CR, Nelson S, Nijjar SK, et al. p53 is regulated by aerobic glycolysis in cancer cells by the CtBP family of NADH-dependent transcriptional regulators. *Sci Signal*. 5 de mayo de 2020;13(630):eaau9529.
15. Yu J, Hu D, Wang L, Fan Z, Xu C, Lin Y, et al. Hyperglycemia induces gastric carcinoma proliferation and migration via the Pin1/BRD4 pathway. *Cell Death Discov*. 23 de abril de 2022;8(1):1-10.
16. Lunt SY, Vander Heiden MG. Aerobic Glycolysis: Meeting the Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2011;27(1):441-64.
17. Emilio. Glicolisis, efecto Warburg y flexibilidad metabólica tumoral [Internet]. [citado 6 de junio de 2022]. Disponible en: <https://web2020.sebbm.es/web/es/web/es/divulgacion/rincon-profesor-ciencias/articulos-divulgacion-cientifica/1063-glicolisis-efecto-warburg-y-flexibilidad-metabolica-tumoral>
18. Ji H, Wang J, Guo J, Li Y, Lian S, Guo W, et al. Progress in the biological function of alpha-enolase. *Animal Nutrition*. 1 de marzo de 2016;2(1):12-7.
19. Yang HJ, Kang D, Chang Y, Ahn J, Ryu S, Cho J, et al. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of gastric cancer: a cohort study. *Gastric Cancer*. 1 de mayo de 2020;23(3):382-90.
20. Cheung KS, Chan EW, Chen L, Seto WK, Wong ICK, Leung WK. Diabetes Increases Risk of Gastric Cancer After *Helicobacter pylori* Eradication: A Territory-Wide Study With Propensity Score Analysis. *Diabetes Care*. 11 de julio de 2019;42(9):1769-75.
21. Fang H, Shan S, Zhou Y, Zhong L. Diabetes mellitus and the risk of gastrointestinal cancer in women compared with men: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer*. diciembre de 2018;18(1):422.
22. Jiang X, Bernstein L, Tseng CC, Wu AH. Diabetes and Risk of Esophageal and Gastric Adenocarcinomas. *Int J Cancer*. 15 de septiembre de 2012;131(6):1417-22.

23. Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, Ninomiya T, Kubo M, Shikata K, et al. Hyperglycemia Increases Risk of Gastric Cancer Posed by *Helicobacter pylori* Infection: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology*. 1 de abril de 2009;136(4):1234-41.
24. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res*. 7 de febrero de 2018; 10:239-48.
25. Diabetes - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
26. Edad. Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra. [Internet]. [citado 3 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/edad>
27. Manual de cálculo de los indicadores: definiciones y metodología - UNESCO Biblioteca Digital [Internet]. [citado 3 de julio de 2020]. Disponible en: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000161933>
28. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kim YI, Kook MC, Park B, et al. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. *N Engl J Med*. 30 de enero de 2020;382(5):427-36.
29. Guerra JBA, Hernández EJM, Castellanos LB. CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICA DE LA GASTRITIS CRÓNICA: Clinical-histopathological characterization of chronic gastritis. *Más Vita*. 2021;3(4):33-40.
30. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop C, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. *J Med Life*. 2017;10(2):112-7.
31. Organización Mundial de la Salud. Tabaco [Internet]. www.who.int. 2022. [citado 7 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>.
32. Yang T, Shu X, Zhang HW, Sun LX, Yu L, Liu J, et al. Enolase 1 regulates stem cell-like properties in gastric cancer cells by stimulating glycolysis. *Cell Death Dis*. 16 de octubre de 2020;11(10):1-13.

IX. ANEXOS

ANEXO 1:

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

I. INFORMACIÓN GENERAL		
ID:		
HC:		
EDAD	< 50 AÑOS.	≥ 50 años
SEXO	FEMENINO ()	MASCULINO ()
ANTECEDENTE DE DIABETES MELLITUS	SI ()	NO ()
CANCER GASTRICO	SI ()	NO ()
II. FACTORES INTERVINIENTES		
EPIGASTRALGIA	SI ()	NO ()
INFECCION POR H. PYLORI	SI ()	NO ()
Antecedente de Tabaquismo	SI ()	NO ()
Antecedente Familiar de NM gástrico	SI ()	NO ()