

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado

Hospital General
“Dr. Manuel Gea González”

Niveles altos de colesterol en ascitis y su asociación con Ascitis Maligna

Tesis de Posgrado

Para obtener el Título de Especialidad en:
Medicina Interna

Presenta:

Dr. Juan Carlos Palomo Pérez
Curso de Especialización de Medicina Interna

Tutor de Tesis

Dra. Rosa Himelda Arellano Bernal
Especialista en Oncología Médica
Adscrita a la División de Medicina Interna
Hospital General. “Dr. Manuel Gea González”



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Autorizaciones

Dra. Rosa Himelda Arellano Bernal
Especialista en Oncología Médica
Hospital General. "Dr. Manuel Gea González"

Dr. Rogelio Zacarías Castillo
Jefe de División de Medicina Interna, Profesor Titular del Curso
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
Secretaría de Salud

Dr. Alfonso Galván Montaña
Director de Investigación
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
Secretaría de Salud

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
Secretaría de Salud

Dra. Rita Valenzuela Romero
Jefe de División de Enseñanza de Pregrado Y Posgrado
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
Secretaría de Salud

Agradecimientos

A mi madre, con quien estaré eternamente agradecido, por que gracias a su sacrificio y apoyo he logrado una meta más en mi vida, y por enseñarme que todo sacrificio al final tiene su recompensa. TE AMO

A mi maestro y amigo, Dr. Malaquías López Cervantes, que incondicionalmente me ha dado su apoyo. Por todas las oportunidades que me ha brindado desde el servicio social y por motivarme a superarme día con día. GRACIAS

Al amor de mi vida, Mery, por su gran corazón y paciencia. Gracias por compartir todos esos hermosos momentos juntos. TE AMO

A cada uno de mis maestros, (Doctores, personal de enfermería y pacientes), por que cada uno de ellos participó en mi desarrollo profesional durante mi especialidad, sin su ayuda no estaría en donde me encuentro ahora. GRACIAS

A mis compañeros de especialidad por hacer de todos estos años una experiencia inolvidable. GRACIAS

*A mi tutor de tesis, por brindar un espacio para el desarrollo de este proyecto.
GRACIAS*

Índice

Antecedentes	5
Marco de Referencia	8
Planteamiento del Problema	10
Justificación	10
Objetivo	12
Hipótesis	12
Diseño	13
Materiales y Método	13
Presentación de Resultados	15
Discusión y Conclusiones	22
Referencias Bibliográficas	27
Anexos	28

Antecedentes

La ascitis se define como la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal; representando un estado de retención corporal total de sodio y agua cuya causa más frecuente (en el 80% de los casos) es la hipertensión portal secundaria a cirrosis hepática, en el 10% de los casos debido a un proceso maligno, el 3% debido a insuficiencia cardíaca y el 7% restante secundaria a otros procesos menos frecuentes, tales como enfermedades del tejido conectivo, enfermedades granulomatosas, ascitis pancreática, ascitis biliar, etc.¹

Tan solo en los pacientes cirróticos, la ascitis es la descompensación más frecuente: se considera que en el 50% de los pacientes con 10 años de evolución de cirrosis compensada se presentará dicha entidad. También se trata de un signo de mal pronóstico, ya que después de la aparición de la ascitis la supervivencia en el primer año es del 85% y en el segundo del 50%.¹

Fisiopatológicamente los factores que facilitan el desarrollo de la ascitis en la cirrosis son una combinación de hipertensión portal, reducción de la presión coloidosmótica intravascular por hipoalbuminemia y aumento de la filtración de linfa a nivel de los linfáticos hepáticos distendidos, estos factores sumados a la activación del sistema neurohormonal, conllevan a la aparición de la ascitis.

La **ascitis maligna** se define como la acumulación anormal de líquido en la cavidad peritoneal a consecuencia de una neoplasia (cáncer), representando un problema clínico, toda vez que ocasiona malestar en aquellos pacientes con estadios avanzados de su enfermedad.²

Como ya se ha mencionado, alrededor del 10% de los casos de ascitis ocurren en asociación con alguna variedad de neoplasia, especialmente cáncer de mama, pulmón, ovario, estómago, páncreas, colon y otras neoplasias hematológicas tales como

linfomas. Ahora bien, también se considera que más del 20% de todos los pacientes con ascitis maligna tienen tumores primarios de origen desconocido.²

La acumulación de líquido en la cavidad peritoneal, es dependiente entre la cantidad de fluido generado y la cantidad que se reabsorbe en la cavidad abdominal. Cuando la producción excede el aclaramiento, se acumula un trasudado libre. En condiciones fisiológicas, la trasudación del plasma a través de la membrana capilar de la serosa peritoneal, continuamente produce líquido para lubricar la superficie serosa. Esta producción de líquido es bajo la influencia de la presión portal, presión oncótica plasmática, sodio y retención e agua, producción linfática hepática y la permeabilidad microvascular a las macromoléculas.

De la cantidad de líquido generada, al menos dos tercios se reabsorben a través de los canales linfáticos del músculo diafragmático, propulsado en trayectoria cefálica por la presión intratorácica negativa. El líquido procede a través de los canales linfáticos mediastinales, dentro del conducto torácico derecho desembocando en la vena subclavia derecha, hecho demostrado por centellografía.³

Grandes cantidades de ascitis pueden ocasionar incremento de la presión abdominal cuyas manifestaciones clínicas pueden ser: dolor, disnea, pérdida del apetito, náusea disminución de la capacidad funcional y en menor importancia cambios estéticos para el paciente.

Fisiopatológicamente en la ascitis maligna, la acumulación de líquido se considera multifactorial, e intervienen factores como el incremento de la producción de líquido peritoneal por el tumor, así mismo el incremento de la permeabilidad microvascular en la angiogénesis tumoral. En diversos estudios se encontró una marcada neovascularización del peritoneo parietal, principalmente en pacientes con ascitis maligna y carcinoma de ovario. Mucho se había propuesto que la síntesis de diversas moléculas intervenía en la patogénesis de esta entidad, sin embargo no fue hasta el año 2000, cuando se identificaron tanto el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial

(FCVE) como el Factor de Permeabilidad Vascular (FPV), que son las principales moléculas involucradas en la fisiopatología de la ascitis maligna.⁴⁵⁶⁷ Todo esto demostrado en los trabajos de Zebrosky, en los cuales reporta incremento en los niveles de FCVE en análisis de líquidos abdominales en pacientes con cáncer gástrico, ovario y colon, comparados con líquidos en pacientes con ascitis de origen cirrótico.³

Otro factor importante en la patogénesis de la ascitis maligna es la obstrucción linfática por invasión tumoral hacia el músculo diafragmático.⁸

La ascitis es un hallazgo clínico común, la cual tiene un sin número de causas específicas. No existen hallazgos distintivos ni una prueba diagnóstica para diferenciar entre Ascitis Maligna (AM) y la Ascitis No Maligna (ANM). Durante el transcurso del tiempo, se han realizado estudios en los cuales se pone atención a las propiedades de la superficie de las células tumorales, sugiriendo nuevos posibles marcadores de ascitis maligna. La glicoproteína derivada de la matriz extracelular, también se ha reportado elevada en la ascitis maligna.

Otro elemento encontrado es el ácido siálico, el cual se ha reportado elevado en pacientes con cáncer de mama, pulmón, estómago, colon, ovario, próstata y tumores hepáticos.⁹

Por último, se ha estudiado a la fibronectina, la cual es una molécula de alto peso molecular presente en plasma, otros líquidos corporales y tejidos y juega un rol importante en diversos fenómenos biológicos tales como: adhesión celular, migración celular, desarrollo embriológico, cicatrización y homeostasis.¹⁰ Dentro de las neoplasias, las células malignas sintetizan fibronectina desde la matriz.

Marco de Referencia

La citología, como método diagnóstico, ha sido una herramienta útil para el estudio de ascitis en general, sin embargo para la ascitis maligna, su sensibilidad y especificidad diagnóstica se reportan entre 40 a 60%. Para aumentar su eficacia, se ha apoyado en la determinación de estudios citoquímicos, para valorar niveles de proteínas, fibronectina, marcadores tumorales, y lípidos.¹¹

En 1994, Castaldo y colaboradores, realizaron análisis de líquidos de ascitis obtenidos por paracentesis a 94 pacientes: 58 pacientes con cirrosis hepática, 15 pacientes con hepatocarcinoma, 21 pacientes con neoplasia peritoneal (10 cánceres de ovarios, 6 neoplasias gastrointestinales, 4 mesoteliomas y 1 leucemia). Las muestras se procesaron para citología, ensayos inmunológicos, determinación de deshidrogenasa láctica, triglicéridos, proteínas totales, gamaglutamiltransferasa, colesterol y pseudouridina.¹²

Sus resultados no reportaron diferencias significativas respecto a los estudios citológicos entre pacientes con AM y ANM, así mismo los estudios microbiológicos no determinaron ninguna diferencia.

Sin embargo las diferencias más significativas entre los principales valores determinados en ambos grupos se encontró en los resultados de proteínas totales, colesterol, deshidrogenasa láctica, pseudouridina y el gradiente de proteínas.

Específicamente, se encontró que pacientes afectados por cirrosis y hepatocarcinoma mostraban menor concentración de colesterol que aquellos pacientes afectados por ascitis maligna, ellos reportan una menor concentración de colesterol en ascitis en pacientes con cirrosis que aquellos con ascitis maligna (0.71 vs 3.13 mmol/L).¹²

Hacia 1998, en Turquía, se hizo un estudio que incluyó a 17 pacientes con ascitis de origen maligno y 23 pacientes con ascitis de origen no maligno. Se realizaron pruebas para determinar valores de ácido siálico, pH, colesterol fibronectina, concentración total

de proteínas, y actividad de la deshidrogenasa láctica (DHL) en ascitis. Dentro de sus conclusiones mencionan los autores que los niveles de proteínas en pacientes con ascitis maligna fueron superiores comparados con los pacientes con ascitis de origen no maligno, sin embargo determinan una sensibilidad y especificidad baja por lo cual no se define como criterio para diferenciar ascitis maligna de la no maligna. Así mismo encontraron que los niveles de DHL es significativamente más alta en pacientes con ascitis maligna de aquellos de origen no maligno, sin embargo reportan una sensibilidad de tan solo 23%.

Respecto a los niveles de colesterol solo se refiere que se encuentra significativamente más elevado en pacientes con ascitis maligna comparada con los pacientes que muestran ascitis de origen no maligno, sin embargo no determinan tanto valores ni su sensibilidad y especificidad.¹³

En 2005 en la India, se realiza un estudio en el cual incluyen a 25 pacientes con ascitis de origen maligno y 25 pacientes con ascitis de origen no maligno, en cada uno de ellos se determinaron niveles de proteínas totales, albúmina y gradiente sérico/ascitis de albúmina, glucosa, colesterol, pH arterial, y niveles de Leucocitos totales en ascitis. Se tomaron en cuenta los siguientes puntos de corte en cada una de las variables medidas de acuerdo a la literatura: Proteínas >3g/dL, Gradiente de Albúmina <1.1, Leucocitos Totales >1000/mm³, Relación de glucosa Ascitis/suero <1 y pH <7.45.

Para niveles de proteínas en ascitis, se reporta una sensibilidad de 56%, especificidad 88% y eficiencia diagnóstica del 72%. Los resultados en cuanto a los valores en la relación de Glucosa ascitis/suero, reportan una sensibilidad del 64%, especificidad del 84% y eficiencia diagnóstica del 72%. Respecto a los valores de pH, se determinó una sensibilidad de 48%, especificidad de 84% y eficiencia diagnóstica del 66%. Para el conteo total de leucocitos, tomando en cuenta el corte establecido en la literatura, se reporta una sensibilidad de tan solo del 8%, una especificidad del 100% y eficiencia diagnóstica de solo 54%.¹⁴

Ahora bien de acuerdo a la literatura y tomando en cuenta los valores de gradiente de albúmina previamente mencionados, se reportó una sensibilidad del 88%, especificidad 84% y eficiencia diagnóstica del 86%, mencionándose como segundo parámetro con mejor eficiencia diagnóstica posterior al colesterol.

Como se mencionó al principio de este apartado, la citología del líquido de ascitis, se considera uno de los estudios más sensibles para el diagnóstico de Ascitis Maligna, sin embargo en este estudio se reporta una sensibilidad del 64%, especificidad del 100% y eficiencia diagnóstica del 82%.

Para efectos de los niveles de colesterol, en el estudio se tomó en cuenta un nivel de corte de 70 mg/dL, dicho valor se tomo en cuenta agregando dos desviaciones estándar al valor medio del colesterol en los pacientes con ascitis no maligna, los resultados reportaron una sensibilidad del 88%, especificidad del 100% y eficiencia diagnóstica del 94%, así mismo se reporta un valor predictivo positivo del 100% y negativo del 89.2%

Como conclusiones se considera a la determinación de colesterol en ascitis como mejor prueba con eficiencia diagnóstica, seguida del gradiente de albúmina y posteriormente la citología del líquido, así mismo de acuerdo a su eficiencia diagnóstica, costo-efectividad y disponibilidad, el determinar el nivel de colesterol en ascitis puede considerarse un buen parámetro para el diagnóstico de ascitis maligna.¹⁴

Planteamiento del Problema

Los niveles de colesterol elevado en ascitis ¿son un marcador para diferenciar ascitis maligna de la ascitis no maligna?

Justificación

Como se ha mencionado, el diagnóstico diferencial de ascitis es un problema clínico común, teniendo como causas, diversas entidades anteriormente mencionadas. Así mismo se han establecido diversos parámetros diagnósticos para diferenciar entre ascitis maligna y no maligna, entre ellos gradiente de albúmina, citología del líquido, nivel de pH, niveles de ácido siálico, fibronectina, glucosa, etc., sin embargo algunos no han mostrado verdadera significancia en cuanto a resultados, y otros, por su poca disponibilidad o alto costo, no son posibles realizar como parte de un protocolo diagnóstico.

Así mismo se han realizado estudios respecto a los niveles de colesterol en ascitis y su relación con ascitis maligna, sobre todo en países europeos y asiáticos, sin embargo a nivel nacional, no se cuenta con registro de estudios previos para valorar, tanto niveles de colesterol como su utilidad para diferenciar el origen maligno o benigno de la ascitis, por lo cual probablemente se trataría del primer estudio de tales características.

Respecto a los beneficios de este protocolo y sus resultados, se consideran dos ventajas importantes; la primera se dirige hacia los pacientes, toda vez que de comprobarse la relación entre niveles altos de colesterol y ascitis maligna, dicho procedimiento nos orientaría a dirigir todos los estudios diagnósticos hacia la búsqueda de una entidad neoplásica como origen de la ascitis, disminuyendo el retraso diagnóstico, (en tiempo y esfuerzo), a fin de iniciar el tratamiento específico ó en su caso, solicitar la referencia a una institución de tercer nivel. Secundariamente esto probablemente ayude a incrementar la sobrevida de cada paciente o en su defecto a mejorar su calidad de vida, dependiendo de la etapa clínica de la neoplasia.

La segunda ventaja importante es hacia nuestra institución; tomando en cuenta una asociación entre colesterol alto y ascitis maligna, nos llevaría a realizar un procedimiento menos costoso tanto para la institución como para el paciente, y su resultado orientaría al médico hacia un abordaje diagnóstico más específico, lo que probablemente disminuiría el tiempo de estancia hospitalaria por paciente. Así mismo

se disminuye el uso irracional de otros estudios diagnósticos tanto de laboratorio, medicina nuclear y de imagen, lo que reducirá la sobrecarga de trabajo en dichos servicios.

Objetivo Primario

El presente estudio pretende medir la sensibilidad y especificidad de los niveles de colesterol en líquido de ascitis para diferenciar entre ascitis de origen maligno y no maligno.

Objetivos Secundarios

Determinar los niveles de colesterol en ascitis y establecer un punto de corte para diferenciar entre ascitis maligna y ascitis no maligna

Establecer dicho estudio como parte del protocolo de diagnóstico inicial para pacientes con ascitis.

Hipótesis

Si las neoplasias abdominales malignas tienen la capacidad de producir ascitis, así como el de excretar colesterol, y podemos medir la fracción de éste lípido en líquidos biológicos, entonces la elevación de colesterol en ascitis nos sugerirá una causa maligna.

Materiales y Método

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, abierto, observacional, analítico, de evaluación diagnóstica.

Se estudiaron pacientes hospitalizados en la División de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", los cuales cuentan con diagnóstico de Ascitis.

Se realizó un estudio comparativo con 2 grupos de pacientes de 11 integrantes cada uno a fin de encontrar una sensibilidad del 88%, especificidad del 99%, nivel de confianza del 95% y precisión del 10%; respecto a los niveles de colesterol en ascitis.

Criterios de Inclusión:

En total se analizaron 22 pacientes, divididos en dos grupos de 11 pacientes cada uno, como criterios de inclusión principales son la presencia de ascitis clínicamente identificable, y una edad mayor de 18 años.

Para el grupo de ascitis maligna, la malignidad se documentó por la presencia de células malignas en la citología de ascitis, resultados histopatológicos con reporte de malignidad de acuerdo a biopsias o estudios realizados, así como estudios de laboratorio tales como marcadores tumorales (de acuerdo a los estudios de cada paciente en particular para diagnóstico definitivo durante su hospitalización, independiente a este protocolo de investigación).

Para el grupo de ascitis no maligna, su diagnóstico se estableció por historia clínica y exploración física descartando la presencia de malignidad.

Criterios de Exclusión:

- Presencia de niveles de colesterol sérico altos
- Pacientes con inicio de tratamiento a base de quimioterapia o radioterapia.
- Pacientes menores de 18 años de edad

Definición de variables

Independientes		Dependientes	
Variable	Nominal	Variable	Intervalo
Ascitis	Maligna Benigna	Colesterol	mg/dL

Descripción de procedimientos

Se revisaron los expedientes clínicos de cada uno de los pacientes con diagnóstico de Ascitis en el periodo comprendido de Mayo de 2006 a Julio de 2007, a fin de verificar los resultados de los estudios citoquímicos realizados y los resultados de laboratorio respecto a pruebas de funcionamiento hepático, marcadores tumorales, resultados de estudios citológicos, histopatológicos y de imagen a fin de formar ambos grupos de estudio (referentes y casos). Anexo 3

Cabe mencionar que todos los pacientes hospitalizados que cumplen con los criterios de inclusión para este protocolo, se les otorgaba una explicación verbal del estudio solicitándoles firma de consentimiento informado (Anexo 1); así mismo dicha información se registraba en la hoja de captura de datos a fin de formar una base de datos (Anexo 2)

Detección de niveles de colesterol en ascitis

En la técnica de detección de colesterol en ascitis se utilizó, un procesador automático del laboratorio central del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Modelo HITACHI 902, Boehringer Manheim, calibrada, con cantidades requeridas para el proceso, 5µL de reactivo y 250 µL de la muestra de estudio.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, desviación estándar, porcentajes.

Así mismo se determinará Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo

Resultados

El total de la población en estudio son 22 pacientes con diagnóstico de ascitis, se dividieron en dos grupos de 11 integrantes cada uno.

Del grupo de los referentes se incluyeron 10 pacientes con diagnóstico de ascitis secundaria a Insuficiencia Hepática Crónica etapificados mediante la Clasificación internacional Child-Pugh, correspondiendo al 90.9% del grupo, el 9.1% restante corresponde a un paciente con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca Congestiva grado IV de acuerdo a la clasificación de la Asociación de Nueva York del Corazón (NYHA). (Tabla 1)

Tabla 1. Relación de Controles de acuerdo a severidad de la enfermedad

Pacientes	Diagnóstico	Etapa Clínica
Paciente 1	Insuficiencia hepática crónica	Child C
Paciente 2	Insuficiencia hepática crónica	Child C
Paciente 3	Insuficiencia hepática crónica	Child B
Paciente 4	Insuficiencia hepática crónica	Child B
Paciente 5	Insuficiencia hepática crónica	Child C
Paciente 6	Insuficiencia hepática crónica	Child B
Paciente 7	Insuficiencia hepática crónica	Child B
Paciente 8	Insuficiencia hepática crónica	Child B
Paciente 9	Insuficiencia hepática crónica	Child C
Paciente 10	Insuficiencia hepática crónica	Child B
Paciente 11	Insuficiencia cardíaca congestiva	IV NYHA

Fuente: Expedientes clínicos

Del grupo control, se incluyeron 11 pacientes con diagnóstico de Ascitis secundaria a neoplasia abdominal, cuyo diagnóstico se integró por exploración física, resultados de marcadores tumorales, estudios de imagen y reportes de estudios histopatológicos.

Del total del grupo, el 63.6% corresponde a pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, cuya etapa clínica se estimó de acuerdo a la realización de cirugía para citorreducción, cabe mencionar que de éste subgrupo, se encuentran 4 pacientes sin determinación de etapa clínica toda vez que realizado su diagnóstico se refirieron a institución de tercer nivel de atención médica.

De los cuatro pacientes restantes, el 18.2% (dos pacientes) cuentan con diagnóstico de tumor maligno de colon descendente y los dos últimos pacientes (18.2%) cuentan con diagnóstico de tumor de antro pilórico. (Tabla 2)

Tabla 2. Relación de casos de acuerdo a Escala de Karnofsky y etapa Clínica del cáncer

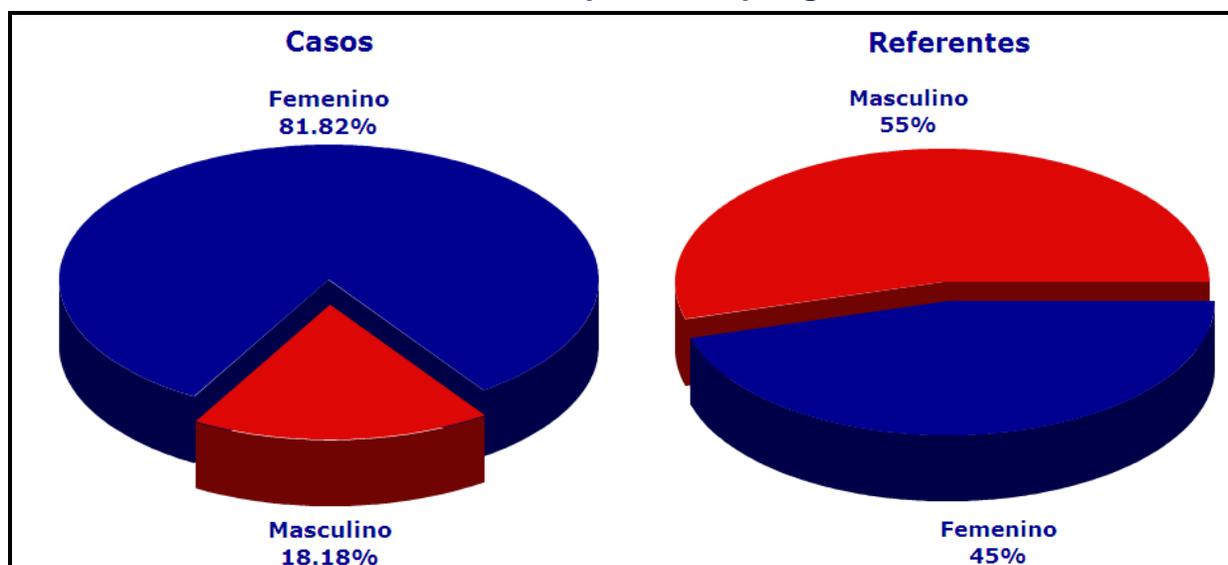
Pacientes	Diagnostico	Etapa Clínica	Karnofsky
Paciente 1	Tumor maligno de colon descendente	IV	60
Paciente 2	Tumor maligno de antro pilórico	IV	60
Paciente 3	Tumor maligno de ovario	IIIC	80
Paciente 4	Tumor maligno de ovario	S/D	80
Paciente 5	Tumor maligno de ovario	IV	30
Paciente 6	Tumor maligno de antro pilórico	IV	60
Paciente 7	Tumor maligno de ovario	IIIC	70
Paciente 8	Tumor maligno de ovario	IIIC	70
Paciente 9	Tumor maligno de ovario	IIIC	60
Paciente 10	Tumor maligno de ovario	IV	20
Paciente 11	Tumor maligno de colon descendente	IV	30

Fuente: expedientes clínicos

La distribución de género por grupo de estudio se reporta de la siguiente manera: del grupo de los referentes, el 45.4% corresponde a pacientes del género femenino y el 54.6% a pacientes del género masculino.

Del grupo de los casos, el 81.8% corresponde a pacientes del género femenino y el 18.2% a pacientes del género masculino.

Distribución de pacientes por género



Tomando en cuenta los dos grupos de estudio se analizaron 6 variables cuyas características se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Descripción de los resultados por grupo de estudio

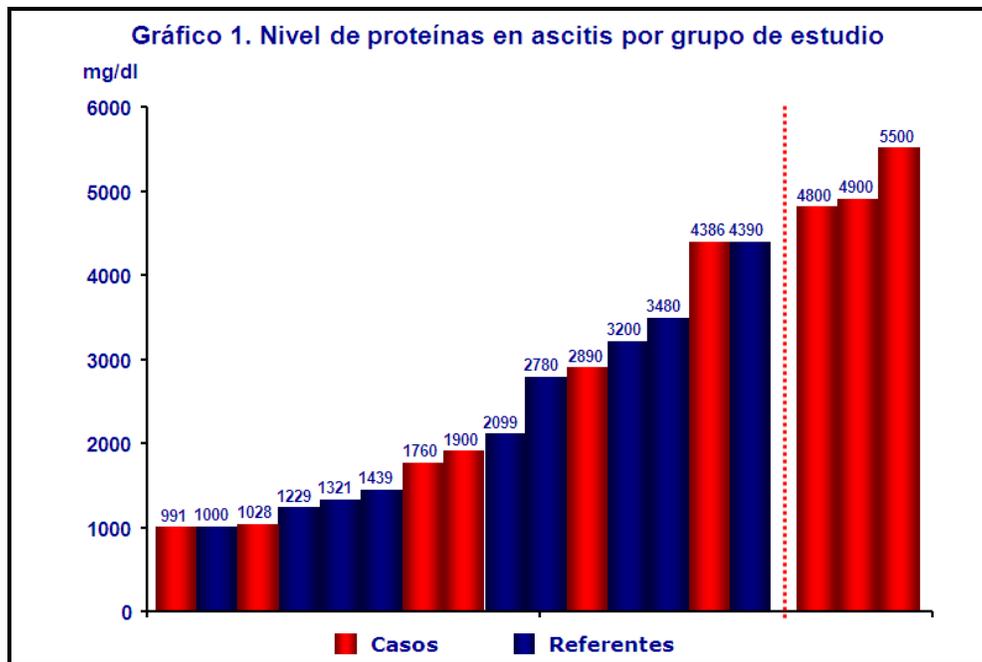
Variables	Casos		Referentes		Valor de p
	Prom (D.E.)	Mediana	Prom (D.E.)	Mediana	
Albumina ¹ (g/dL)	1.34 (0.57)	1	2.16 (0.59)	2.2	0.0034
Albumina sérica (g/dL)	2.35 (0.80)	2.8	1.13 (0.29)	1	0.0001
Células ¹ (cells/ml)	478.91(703.51)	159	119.82 (208.78)	50	0.1203
Colesterol ¹ (mg/dL)	49.36 (29.22)	42	18.72 (3.1)	18	0.0025
Edad (años)	52.3 (16.9)	54	57.9 (12.8)	58	0.3897
Gradiente Albúmina ² (g/dL)	0.83 (0.25)	0.9	1.2 (0.15)	1.2	0.0001
Proteínas ¹ (mg/dL)	3048.36 (1639.7)	2890	2280.73 (1084.3)	2099	0.2100
Género					
Femenino	81.82%		45.45%		
Masculino	18.18%		54.55%		

¹Variables analizadas en el líquido de ascitis

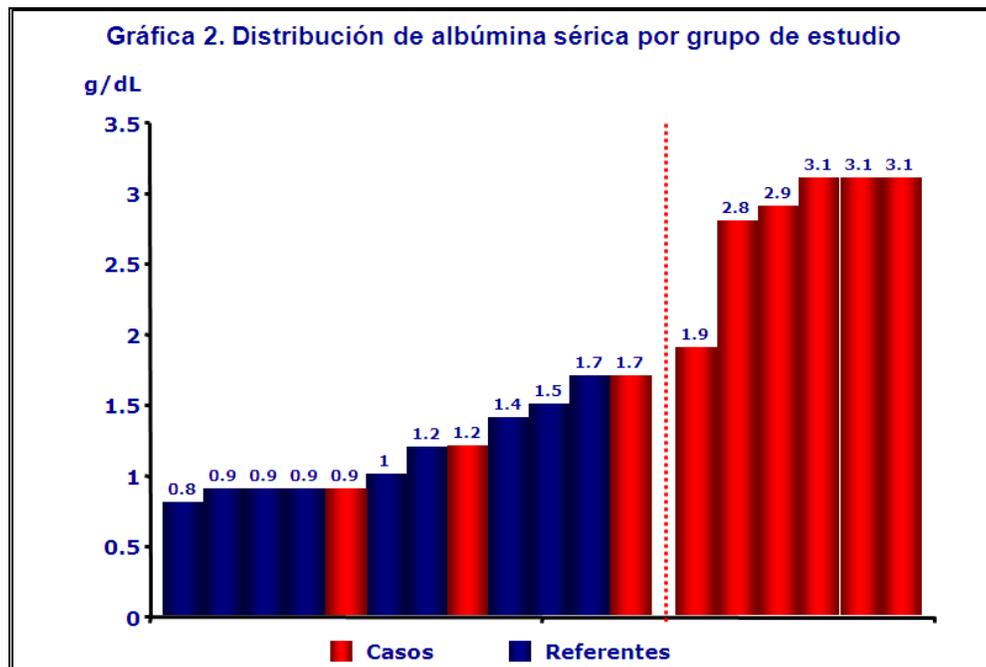
² determinación del gradiente de albúmina (albúmina sérica menos albúmina de ascitis)

De acuerdo a la edad, se reportó en el grupo de los casos un promedio de 52.3 años, con desviación estándar de 16.9 años y mediana de 54 años, en el grupo de los referentes la edad promedio se reporta en 57.9 años, con desviación estándar de 12.8 años, y mediana de 58 años; comparando ambos grupos para establecer una diferencia entre ascitis maligna y no maligna obtenemos un resultado no significativo ($p= 0.3897$)

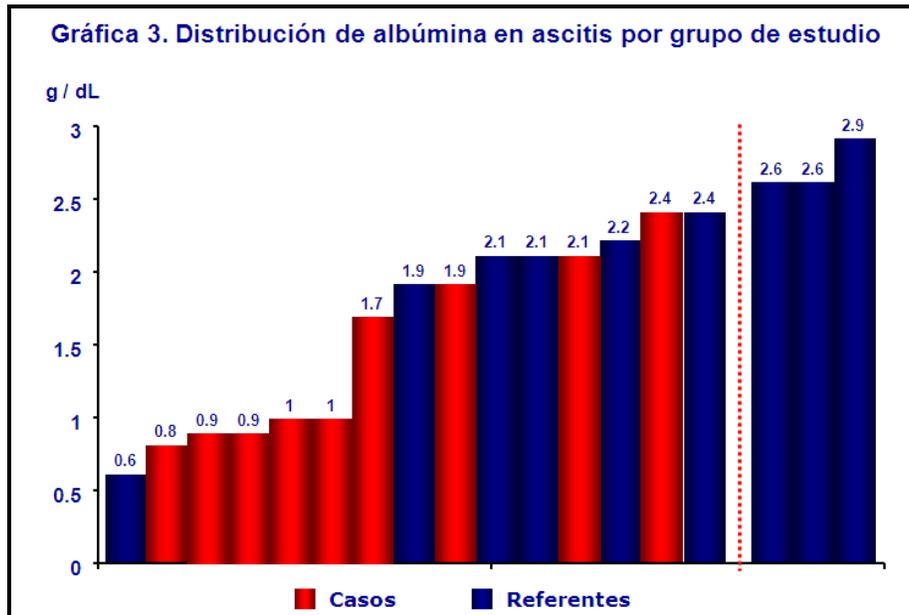
Referente a las proteínas en ascitis, se reportó en el grupo de los casos un promedio de 3048.36 mg/dl, con una desviación estándar de 1639.7 mg/dl y mediana de 2890 mg/dl.; comparativamente al grupo de los referentes el cual reportó promedio de 2280.73 mg/dl, desviación estándar de 1084.3 mg/dl y una mediana de 2099 mg/dl con una p no significativa ($p= 0.21$). Por lo cual el nivel de proteínas no es una referencia adecuada para diferenciar entre ascitis de origen maligno y no maligna. Toda vez que, como se muestra en la gráfica 1, existe un traslape importante de acuerdo a los niveles de proteínas en ascitis entre ambos grupos.



De acuerdo al análisis de la albúmina sérica se reportó en el grupo de los casos un promedio de 2.35 g/dL, con desviación estándar de 0.80 g/dL, y mediana de 12.8 g/dL, que comparado con el grupo control, el cual reporta promedio de 1.13 g/dL, desviación estándar de 0.29 g/dL y promedio de 1 g/dL, resultando estadísticamente significativa ($p=0.0001$). Los resultados de los niveles de albúmina sérica se ejemplifican en la gráfica 2, la cual evidencia un menor traslape entre ambos grupos, respecto a los niveles séricos de albúmina, sin embargo el margen observado entre 1.7 a 1.9 g/dL, se mantiene estrecho, lo que dificultaría mediante esta determinación el diferenciar el origen de la ascitis.

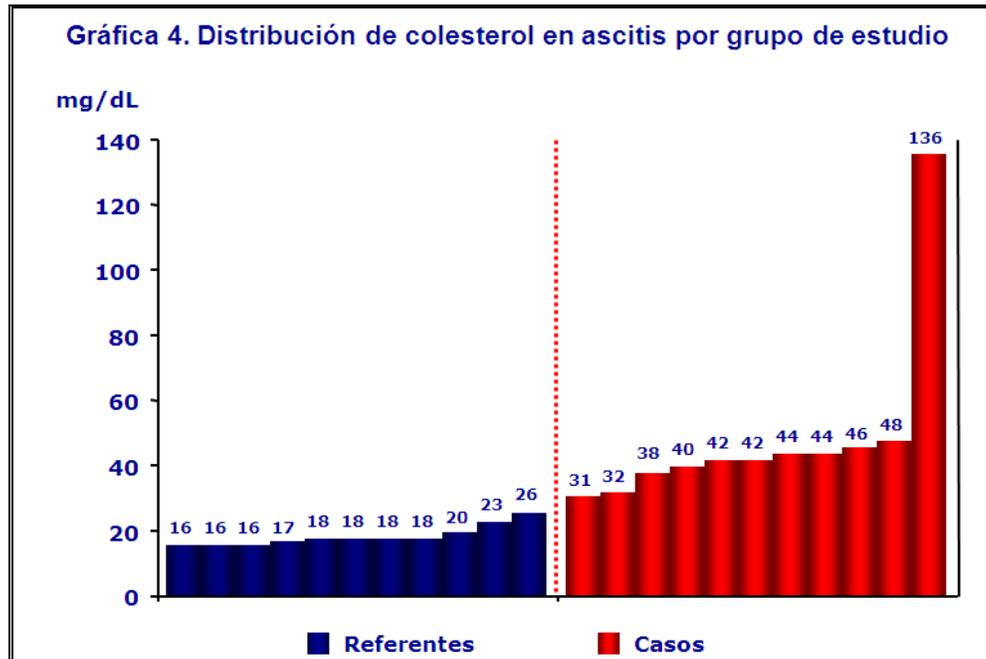


De acuerdo al análisis de la albúmina en ascitis se reportó en el grupo de los casos un promedio de 1.34 g/dL, con desviación estándar de 0.57 g/dL, y mediana de 1 g/dL, que comparado con el grupo control, el cual reporta promedio de 2.16 g/dL, desviación estándar de 0.59 g/dL y promedio de 2.2 g/dL, con una p significativa de 0.0034. Los resultados de los niveles de albúmina en ascitis se ejemplifican en la Grafica 3, la cual evidencia un traslape total entre los valores reportados. Al igual que el resultado previo, el margen observado entre 2.4 y 2.6 g/dL, se mantiene estrecho, lo que en este ejemplo dificultaría la posibilidad de diferenciar un origen benigno de la ascitis.



Respecto al colesterol, en el grupo de los casos, se reporta un promedio de 49.36 mg/dl, desviación estándar 29.22 mg/dl y mediana de 42 mg/dl, comparativamente al grupo referente que reporta un promedio de 18.72 mg/dl, desviación estándar de 3.1 mg/dl y mediana de 18, con significancia estadística ($p=0.0025$).

En la gráfica 4 muestra la distribución de los niveles de colesterol en ascitis por grupo de estudio, observándose que en este caso no existen traslapes entre los niveles de colesterol de cada grupo, habiendo un margen menos estrecho (entre 26 y 31 mg/dl) para diferenciar entre ascitis maligna y no maligna.



Discusión y Conclusiones

Durante el transcurso del tiempo, se han realizado diversos estudios para encontrar un método diagnóstico a fin de una diferenciar entre la ascitis maligna y la ascitis no maligna.

Uno de los primeros estudios se realizó en 1986, dónde Jüngst y cols. compararon concentraciones de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos en 40 pacientes con enfermedad hepática crónica y 51 pacientes con diversas neoplasias; se encontraron las siguientes medias: colesterol de 75 mg/dL; fosfolípidos de 0.79 mmol/L; triglicéridos de 75 mg/dL y proteínas de 3.8 g/dL, siendo los valores correspondientes al grupo con cirrosisde: colesterol de 20 mg/dl; fosfolípidos de 0.33 mmol/L; triglicéridos de 51 mg/dL y proteínas de 1.9 g/dL. En todos los casos los valores del grupo con ascitis maligna fueron más elevados que los del grupo de cirrosis, de acuerdo a estos resultados los autores establecieron como punto de corte para colesterol en ascitis el de 48 mg/dL; triglicéridos de 65 mg/dl y para proteínas de 2.5 g/dL. Con ello determinaron que los niveles de colesterol poseen mejor eficiencia diagnóstica (92.3%), comparada con el resto de las variables (triglicéridos 72.8%, fosfolípidos 79.4% y proteínas 79.4%) para discriminar entre ascitis de origen cirrótico y maligno.¹⁵

En 1988, Prieto y cols., compararon las concentraciones de colesterol, fibronectina, gradiente de albúmina, proteínas totales y niveles de deshidrogenasa láctica (DHL) para diferenciar ascitis maligna y no maligna.¹⁶ Estudiaron dos grupos 54 pacientes con ascitis debida a enfermedad hepática y 15 pacientes con metástasis peritoneales. Las medias reportadas para cada variable en el grupo con cáncer fueron: proteínas de 3.7 ± 1.20 g/dl; DHL 247.26 ± 148.14 u/L; colesterol 109.06 ± 29.85 mg/dl y fibronectina 91.57 ± 41.52 mcg/ml; mientras que en el grupo con enfermedad hepática se encontraron los siguientes valores: proteínas 1.37 ± 0.59 g/dl; DHL 75.40 ± 110.70 U/L; colesterol 23.75 ± 11.22 mg/dl y fibronectina 31.86 ± 10.51 mcg/ml. Nuevamente los valores reportados fueron más altos en el grupo de pacientes con cáncer. Respecto al gradiente de albúmina, se reportó una media de 0.62 ± 0.38 g/dL para el grupo con cáncer y para el grupo con enfermedad hepática de 1.92 ± 0.41 g/dL, siendo ésta diferencia significativa

($P < 0.001$). Como conclusión se recomienda un punto de corte para colesterol de 46 mg/dl, con efectividad diagnóstica de 97%.

En 1990, en Alemania se estudiaron 38 pacientes con enfermedad hepática avanzada (cirrosis), 10 pacientes con otras enfermedades no malignas, 43 pacientes con carcinomatosis peritoneal y 4 pacientes con carcinoma hepatocelular o metástasis hepática. De acuerdo a este trabajo se establecieron como puntos de corte para fibronectina en 7.5 mg/100 ml; colesterol de 45 mg/100 ml y para proteínas de 3.0 g/100 ml. Al comparar pacientes con carcinomatosis peritoneal y pacientes con cirrosis, determinaron eficiencias diagnósticas de 94%, 90% y 85% respectivamente; sin embargo no se reportaron diferencias significativas entre pacientes con diversas enfermedades no malignas y pacientes con ascitis de origen maligno.¹⁷

Así mismo, en 1991 fueron incluidos 58 pacientes en un estudio a fin de medir los niveles de fibronectina en ascitis. De acuerdo a sus resultados, una concentración de fibronectina superior a 100 mg/L, fue escogida como indicador de enfermedad maligna, con una media de 160 mg/L para el grupo con cáncer y de 40 mg/L para el grupo con enfermedad hepática. Como conclusiones reportan que un valor superior a 100 mg/L, corrobora el diagnóstico de ascitis de origen maligno, sin embargo valores menores no excluyen el diagnóstico, por lo cual debe ser investigado con otra prueba diagnóstica con alta sensibilidad para optimizar el diagnóstico.¹⁰

Hacia 1998, en Turquía, se llevó a cabo un estudio que incluyó a 17 pacientes con ascitis de origen maligno y 23 pacientes con ascitis de origen no maligno. Se realizaron pruebas para determinar valores de ácido siálico, pH, colesterol, fibronectina, concentración total de proteínas, y actividad de la deshidrogenasa láctica (DHL) en ascitis. Dentro de sus conclusiones mencionan que los niveles de proteínas en pacientes con ascitis maligna son superiores respecto a pacientes con ascitis de origen no maligno; sin embargo, determinaron que la sensibilidad y la especificidad fueron bajas por lo cual no se define como criterio diagnóstico. Así mismo encontraron que los niveles de DHL fueron significativamente más altos en pacientes con ascitis maligna

que en aquellos con ascitis de origen no maligno, sin embargo para discriminar entre ambos grupos de estudio, reportan una sensibilidad de solo 23%.¹³

Respecto a los niveles de colesterol solo se refiere que se encontraron significativamente más elevados en pacientes con ascitis maligna, comparada con los pacientes que muestran ascitis de origen no maligno, sin embargo no se reportan los valores medios, ni la sensibilidad y la especificidad.¹³

En 1999, los trabajos de Zebrosky y cols. reportaron un incremento en los niveles de factor de crecimiento vascular endotelial, medidos en los líquidos abdominales de pacientes con cáncer gástrico, ovario y colon y comparados con los niveles de pacientes con ascitis de origen cirrótico.⁴

En 2005 en la India, se realizó un estudio en 25 pacientes con ascitis de origen maligno y 25 pacientes con ascitis de origen no maligno, en cada grupo se determinaron niveles de proteínas totales, albúmina y gradiente sérico/ascitis de albúmina, glucosa, colesterol, pH arterial, y niveles de leucocitos totales en ascitis. Se tomaron en cuenta los siguientes puntos de corte en cada una de las variables medidas, de acuerdo a la literatura: proteínas >3g/dL, gradiente de albúmina <1.1, leucocitos Totales >1000/mm³, relación de glucosa ascitis/suero <1 y pH <7.45.¹⁴

En nuestro estudio los valores de colesterol en el grupo sin cáncer fueron de 16 mg/dl como mínimo y 26 mg/dL como máximo, mientras que en el grupo de los casos de enfermedad maligna el valor mínimo de colesterol fué de 31 mg/dl y el máximo de 136 mg/dl. Con ello se aprecia que no existe traslape alguno entre ambos grupos respecto a esta variable, pero sí hay traslapes en el resto de las variables.

Por lo tanto existe un intervalo sin observaciones que separa claramente los niveles de colesterol entre el grupo control y el grupo de los casos. Al tomar en cuenta estos datos, y en caso de utilizar esta variable como prueba diagnóstica podríamos concluir que la

distinción entre los casos de malignidad y los de ascitis por enfermedad no maligna es perfecta, es decir que tanto la sensibilidad y la especificidad son del 100%.

Desde luego, estos resultados deben tomarse con cautela, ya que la ausencia de observaciones entre 27 y 30 mg/dL, podría ser simplemente el producto de un tamaño de muestra reducido, lo anterior, dicho de otra manera, significa que es posible que al agregarse más pacientes en ambos grupos de estudio, deje de existir este intervalo que los separa y se afecte la validez de la prueba. Sin embargo, parece justificado decir que la mejor opción para distinguir entre la ascitis maligna y la no maligna es la medición del colesterol en líquido de ascitis.

Respecto a los niveles de proteínas, y gradiente de albúmina se obtuvieron resultados semejantes a estudios previos, con un promedio de 3048.36 ± 1639.7 mg/dL y 0.83 (0.25) respectivamente, sin embargo al comparar proteínas entre ambos grupos no se encontró diferencia significativa ($P=0.21$), no así respecto al gradiente de albúmina, la cual reporta una diferencia significativa con P de 0.0001.

Cabe mencionar que a pesar de tener una diferencia significativa en el gradiente de albúmina, un resultado menor a 1.1 mg/dL no es exclusivo de enfermedad neoplásica, toda vez que enfermedades inmunológicas (Lupus Eritematoso Sistémico), infecciosas tales como tuberculosis peritoneal, hongos, bacterias o virales pueden presentar un gradiente semejante a lo estipulado por la literatura.

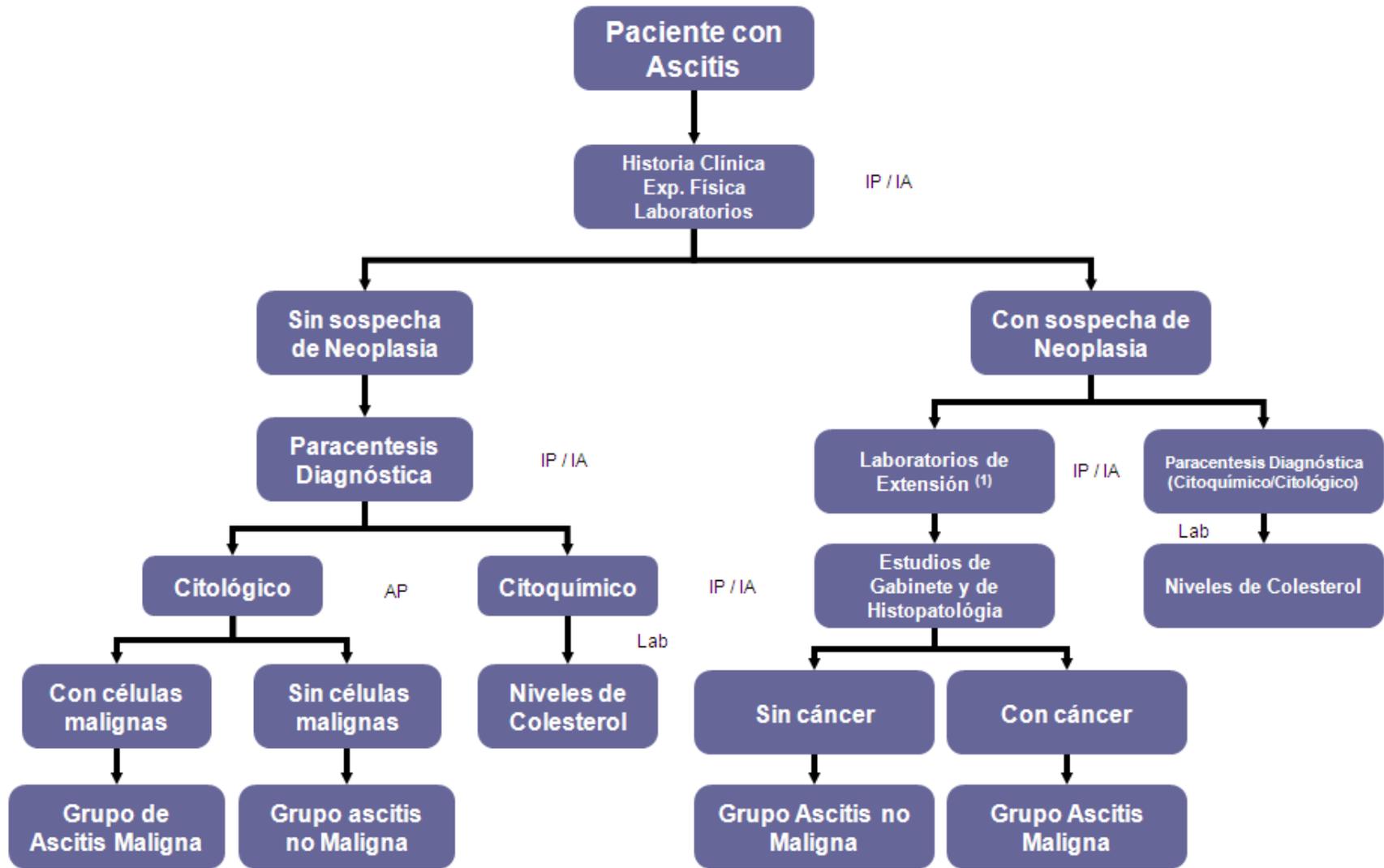
En conclusión, estos resultados demuestran que comparativamente, el colesterol puede ser un buen parámetro para diferenciar y diagnosticar ascitis de origen maligno y no maligno, toda vez que los resultados demostraron diferencia significativa. Sin embargo, no podemos asegurar que el punto de corte de 31 mg/dl, así como la sensibilidad y especificidad para esta prueba diagnóstica sean definitivos, ya que existe la probabilidad de que al ir incrementándose el número de pacientes bajo estudio, se presente un traslape en cuanto a los niveles de colesterol en ascitis, motivo por el cual,

se continuará con este protocolo de investigación, con el fin de precisar la utilidad de este criterio diagnóstico.

Referencias Bibliográficas

- ¹ Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006 Sep 1;74(5):756-62
- ² Becker G, Galandi D. Malignant ascites: systematic review and guideline for treatment. *Eur J Cancer*. 2006 Mar;42(5):589-97
- ³ Feldman GB, Knapp RC. Lymphatic drainage of the peritoneal cavity and its significance in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:991-994.
- ⁴ Zebrowski BK, Liu W, Ramirez K, et al. Markedly elevated levels of vascular endothelial growth factor in malignant ascites. *Ann Surg Oncol* 1999;6:373-378.
- ⁵ Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril* 2000;74:429-443.
- ⁶ Xu L, Yoneda J, Herrera C, et al. Inhibition of malignant ascites and growth of human ovarian carcinoma by oral administration of a potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases. *Int J Oncol* 2000;16:445-454.
- ⁷ Sherer DM, Eliakim R, Abulafia O. The role of angiogenesis in the accumulation of peritoneal fluid in benign conditions and the development of malignant ascites in the female. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50:217-224.
- ⁸ Coates G, Bush RS, Aspin N. A study of ascites using lymphoscintigraphy with 99 mTc-sulfur colloid. *Radiology* 1973;107:577-583.
- ⁹ Colli A, Bussan G, Cecile M, Parravicini R, Mariani F, Scaltrini G. Diagnostic Accuracy of Sialic Acid in the Diagnosis of Malignant Ascites. *Cancer* 1989;63: 912-916.
- ¹⁰ Adamsen S, Jönsson P, Bradin B, Lindberg B, Jorpes P. Measurement of Fibronectin Concentration in Benign and Malignant Ascites. *Eur J Surg* 1991;157:325-328.
- ¹¹ Garrison RN, Kaelin LD, Hauser LS, Galloway RN. Malignant ascites: clinical and experimental observations. *Ann Surg* 1986; 203:644-51.
- ¹² Castaldo G, Oriani G, Mostrada I, Salvatore F, Sachetti L. Total discrimination of peritoneal Ascites from Cirrhosis- and Hepatocarcinoma-associated Ascites by Assays of Ascitic Cholesterol and Lactate Dehydrogenase. *Clin Chem* 1994; 40(3):478-483.
- ¹³ Aksoy Hülya, Kiziltunc Ahmet, Aksoy Yilmaz. Determination of pH, Fibronectin, Cholesterol, Lactate Dehydrogenase and Sialic Acid in the Differentiation of Nonmalignant and Malignant Ascites. *J. Med. Sci* 1998; 28:549-553.
- ¹⁴ Rana SV, Babu SG, Kocchar R. Usefulness of ascitic fluid cholesterol as a marker for malignant ascites. *Med Sci Monit*. 2005 Mar;11(3):CR136-42.
- ¹⁵ Jüngst D, Gerbes AL, Martin R, Paumgartner G. Value of ascitic lipids in the differentiation between cirrhotic and malignant ascites. *Hepatology*. 1986 Mar-Apr;6(2):239-43.
- ¹⁶ Prieto M, Gómez-Lechón MJ, Hoyos M, Castell JV, Carrasco D, Berenguer J. Diagnosis of malignant ascites. Comparison of ascitic fibronectin, cholesterol, and serum-ascites albumin difference. *Dig Dis Sci*. 1988 Jul;33(7):833-8.
- ¹⁷ Gerbes AL, Xie YN, Mezger J, Jüngst D. Ascitic fluid concentrations of fibronectin and cholesterol: comparison of differential diagnostic value with the conventional protein determination. *Liver*. 1990 Jun;10(3):152-7.

Anexo 1



(1) Se realizan laboratorios de extensión incluyendo marcadores tumorales séricos

IP= Investigador Principal; IA= Investigador Asociado; Lab=Laboratorio Clínico; AP= Anatomía Patológica

Anexo 2

Hoja de Captura de Datos

Nombre del Paciente: _____ Expediente: _____

Fecha de Ingreso: _____ Diagnóstico de Ingreso: _____

Citoquímico de Ascitis:

Aspecto		Proteínas	
Albumina		Albúmina sérica	
Celulas		Colesterol	

Citológico de Ascitis

Resultado

Estudios de Imagen:

Ultrasonido: Tomografía Axial Computada: Resonancia Magnética:

Resultado

Estudios Anatomopatológicos

BAAF Biopsia Insicional Biopsia Excisional

Resultado

Anexo 3

Secretaría de Salud Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Carta de consentimiento informado

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

I. Se me ha explicado, que como parte de mi diagnóstico de Ascitis, (líquido en el abdomen), existen diversas enfermedades que la ocasionan, incluyendo procesos malignos, (cáncer), o no malignos; por lo cual se me invita a participar en este protocolo de investigación, con el objetivo de ayudar a comprobar la utilidad de medir el colesterol en ascitis y establecer el origen maligno o no maligno de esta enfermedad.

II. Se me ha informado que como parte de los procedimientos diagnósticos necesarios para el estudio de mi enfermedad, se me realizará una **Paracentesis diagnóstica**, que consiste en obtener una muestra de 20 ml de ascitis (líquido abdominal), por medio de una jeringa y aguja estériles mediante punción percutánea (a través de la pared abdominal), dicho procedimiento se realizará con técnica estéril (libre de posible contaminación) y por personal médico capacitado.

A la muestra obtenida se le realizarán estudios rutinarios, y como parte del objetivo de este protocolo, se solicitará medir los niveles de colesterol.

III. Así mismo quedo en el entendido de que las posibles complicaciones a este procedimiento son infección local, sangrado y peritonitis (infección intraabdominal). Mismas que serán tratadas por los médicos adscritos al servicio de Medicina Interna hasta la resolución de la complicación, sabiendo que los gastos originados de esta o estas complicaciones serán absorbidos por esta institución hospitalaria, sin afectar el costo de mi hospitalización.

IV. Los resultados de este estudio orientarán a los médicos a encaminar las herramientas diagnósticas hacia la búsqueda de un origen maligno o no maligno de la ascitis y por lo tanto iniciar un tratamiento específico para mi enfermedad y la de otros pacientes, en el presente y en el futuro.

V. Se me ha garantizado que puedo solicitar, en todo momento, cualquier información acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y resultados, derivados de mi participación en este estudio.

VI. Así mismo los médicos responsables de este protocolo, se comprometen a proporcionarme cualquier información solicitada, derivada de mi participación, quedando en común acuerdo de que en cualquier momento y por decisión propia, puedo abandonar el estudio sin que ello afecte mi atención por parte de los médicos o del hospital.

VII. Respecto a los gastos originados por este estudio, (colesterol en ascitis), se me ha garantizado que éstos serán cubiertos por la institución, para efectos de este protocolo de investigación.

VIII. Derivado de mi participación voluntaria en este protocolo, autorizo la publicación de mis resultados a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad.

Siendo el día ____ del mes de _____ del año _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

"Niveles altos de colesterol en ascitis y su asociación con Ascitis Maligna"

Nombre y firma del paciente o responsable legal

Nombre, y firma del testigo 1

Dirección

Relación con el paciente

Nombre, y firma del testigo 2

Dirección

Relación con el paciente

Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador.

Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Simón Kawa, presidente de las Comisiones de Ética y de Investigación al (01 55) 5666-6021