



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

ASCITIS MALIGNA: REVISIÓN DE LA CAUSISTICA Y DE LAS
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRÁN" EN EL PERIODO 2002-2012

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. RAÚL ROGELIO TREJO ROSALES

DIRECTOR DE TESIS:
DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2012





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.

INDICE

1.- Resumen

2.- Marco teórico

2.1.- Definición

2.1.- Fisiopatogenia

2.2.1.- El peritoneo en condiciones normales

2.2.2.- Mecanismos fisiopatogénicos de la ascitis maligna

2.3.- Epidemiología y causística

2.4.- Diagnóstico clínico, de laboratorio y citopatológico

2.5.- Manejo terapéutico

2.5.1.- Paracentesis

2.5.2.- Drenajes permanentes

2.5.3.- Cortocircuitos peritoneovenosos

2.5.4.- Diuréticos

2.5.5.- Otros manejos

2.6.- Pronóstico de los pacientes con ascitis maligna

3.- Planteamiento del problema

4.- Justificación

5.- Área de estudio

6.- Consecuencias de la investigación

7.- Objetivos

7.1.- Objetivo General

7.2.- Objetivos específicos

8.- Tipo de estudio

9.- Material y métodos

- 10.- Selección de pacientes
 - 10.1.- Criterios de inclusión
 - 10.2.- Criterios de exclusión
 - 10.3.- Criterios de eliminación
- 11.- Definición de variables
 - 11.1.- Aspectos demográficos
 - 11.2.- Aspectos clínicos
 - 11.3.- Aspectos analíticos
 - 11.4.- Aspectos histopatológicos
 - 11.5.- Aspectos de manejo
- 12. - Resultados
- 13.- Discusión de resultados
- 14.- Conclusiones
- 15.- Bibliografía
- 16.- Anexos: tablas y gráficos

1.- RESUMEN

La ascitis maligna es una entidad común en la práctica médica, en relación a la cual existen datos sobre su curso clínico, retraso diagnóstico, causística, datos de laboratorio y de citopatología en pacientes de diversas partes del mundo. Sin embargo al momento actual la literatura disponible en relación a la ascitis maligna en población mexicana es insuficiente. El presente trabajo es un estudio de la causística así como de las características clínicas, de laboratorio y de citopatología de los pacientes con ascitis maligna. Se estudió de forma retrospectiva mediante el análisis de expedientes los casos de ascitis maligna atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" en el periodo 2002-2012. Se encontraron un total de 55 pacientes para el análisis. Las neoplasias causales de ascitis maligna más frecuentes fueron, de forma general, las de origen ovárico (45.5 %), en el 90 % de los casos cistadenocarcinomas ováricos, seguido de las neoplasias gástricas (23.6%), que en el 100 % de los casos fueron adenocarcinomas. En el 100 % de todas las neoplasias se encontró carcinomatosis peritoneal. El 81 % de casos tuvo la ascitis como manifestación inicial de una neoplasia subyacente y en el restante se presentó durante la evolución del padecimiento. El retraso en el diagnóstico promedio fue de 5.9 meses. La molestia que más aquejaron los pacientes en relación al desarrollo de ascitis fue distensión abdominal (94.5%) seguido de dolor abdominal (85.4%). Al conjuntar la pérdida de peso con el desarrollo de ascitis, la posibilidad de cáncer fue 2.1 veces mayor. En el 75 % de casos el GASA fue menor a 1.1. Contrario a lo esperado, niveles bajos de GASA correlacionaban con la presencia de metástasis hepáticas. Por otra parte la sensibilidad del estudio citológico del líquido de ascitis fue del 48 %. En

relación a la terapéutica empleada, se utilizaron paracentesis de repetición en el 50 % de los casos. La segunda modalidad más frecuente fueron los diuréticos. Los pacientes estudiados presentan similitud con las características clínicas, de laboratorio y citopatológicas así como de causística en relación a pacientes de estudios publicados en otras partes del mundo. Destaca que el 100 % de pacientes con ascitis por cáncer gástrico fueron de una estirpe con células en anillo de sello (adenocarcinoma). También llamó la atención la posibilidad de diagnosticar carcinomatosis peritoneal en todos los pacientes, no reportado en otras series. Relevante y práctica es también es la información en relación al aumento de 2.1 veces la posibilidad de tener cáncer si se tiene pérdida de peso y ascitis, datos no correlacionados en otros estudios. La sensibilidad del estudio citológico en nuestro instituto es similar a los publicados por otras series. Conocer las características clínicas, de laboratorio y de citopatología así como la causística de de los pacientes con ascitis maligna es una base importante para guiar nuestra práctica clínica.

ASCITIS MALIGNA: REVISION DE LA CAUSÍSTICA Y DE LAS CARACTERÍSTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO EN EL INCMNSZ EN EL PERIODO 2002-2012.

1.- MARCO TEÓRICO

1.1 Definición

La ascitis es el acumulo patológico de líquido en la cavidad peritoneal. Es en realidad un síndrome con múltiples mecanismos fisiopatogénicos implicados que afectan la función de alguna de las barreras que previenen el paso de proteínas del espacio intravascular a la cavidad peritoneal. Estas barreras son el endotelio capilar, la membrana basal capilar, el estroma intersticial, la membrana basal mesotelial y las células mesoteliales.

La ascitis maligna por su parte, hace referencia a la acumulación de líquido en la cavidad abdominal, clínica o radiológicamente evidente, asociado a una neoplasia maligna en ausencia de cirrosis hepática

1.2 Fisiopatogenia

1.2.1 El peritoneo en condiciones normales

En condiciones normales, estas barreras anatómicas son impermeables a proteínas, pero permiten el paso de líquidos y solutos. Esta permeabilidad selectiva es favorecida por la electronegatividad de la membrana basal capilar y las uniones tight de las células endoteliales. Como consecuencia de esto, la diferencia de concentración de proteínas a través de la membrana capilar, crea diferencias de presión oncótica, con lo que se logra regular el intercambio de fluidos entre el plasma y el intersticio siempre, en condiciones normales, con una inclinación a la reabsorción de líquido del espacio intersticial. Las macromoléculas que llegan a alcanzar la cavidad peritoneal, como las células y

las proteínas, pueden ser regresadas a la circulación sistémica a través del drenaje linfático (1).

1.2.2 Mecanismos fisiopatogénicos de la ascitis maligna

La presencia de ascitis en el contexto de una neoplasia, ya sea como su manifestación inicial o a lo largo de la evolución del padecimiento, indica la presencia de células malignas en la cavidad peritoneal, que a su vez pone de manifiesto la presencia de carcinomatosis peritoneal. En comparación con la ascitis causada por la cirrosis, la ascitis maligna tiene mayor cantidad de leucocitos y de niveles de lactato deshidrogenasa, particularmente las isoenzimas LDH 4 y 5 (2). Son también mayores los niveles de cetona, hidroxibutirato y lactato como consecuencia de la actividad glicolítica anaeróbica de las células neoplásicas (3). Característicamente, se trata de una ascitis con alto contenido proteico y un gradiente albúmina sérica-líquido bajo (4), el cual tiene una exactitud del 97 % para diferenciar ascitis secundaria a hipertensión portal del resto de causas (5, 6, 7, 8). Sin embargo debe tenerse en cuenta que la hipertensión portal puede ser secundaria a la neoplasia misma, como por ejemplo debido a la presencia de múltiples metástasis hepáticas, al síndrome de Budd Chiari y a la invasión portal por carcinomas (9). La ascitis maligna, que complica hasta el 10 % de todas las neoplasias (9), tiene un origen fisiopatogénico multifactorial y según diversos estudios, la obstrucción linfática, consecuencia de la presencia de carcinomatosis peritoneal, juega un papel preponderante. Existe también clara evidencia de un aumento de la permeabilidad capilar, favorecida por la producción tumoral de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento vascular endotelial, *VEFG* y el factor de crecimiento de fibroblastos, *FGF*. (10, 11). Algunos

investigadores han encontrado también un incremento en la presión hidráulica, caracterizado por aumento de la presión portal hepática, mecanismo que favorecería el paso de líquido del espacio intravascular al intraperitoneal (11). Finalmente, una disminución de la diferencia de la presión oncótica entre el espacio intraperitoneal e intravascular, consecuencia de el acumulo de proteínas y aminoácidos intraperitoneales lograría una disminución de la absorción de líquido intersticial.

1.3 Epidemiología y causística

La causa más común de ascitis en nuestro país y alrededor del mundo es la cirrosis hepática. Sin embargo, según algunas series, hasta el 15 % de pacientes tienen un origen distinto, como puede ser falla cardíaca, tuberculosis, síndrome nefrótico y la presencia de neoplasias intra y extrabdominales. Hasta el 5 % de pacientes con ascitis, pueden tener 2 o más causas de formación de ascitis (1).

El origen neoplásico de la ascitis, que según algunas series puede aportar hasta en el 10 % de los casos de ascitis, (1, 5, 12)

La carcinomatosis peritoneal y la ascitis maligna secundaria es originada en la mayoría de las veces por neoplasias que afectan de forma secundaria a la superficie peritoneal, que para fines prácticos podemos dividir en intraabdominales, que representan al grupo de neoplasias que más frecuentemente causan ascitis maligna, entre las que encontramos neoplasias ováricas, colorrectales, pancreáticas, hepatobiliares, gástricas y neoplasias peritoneales primarias; y extrabdominales entre las que se cuentan las neoplasias esofágicas, pulmonares, mamarias, linfomas, así como carcinomas

de origen desconocido. Casos raros se han reportado de ascitis secundaria a neoplasias prostáticas (13), vesicales y sarcomas de tejidos blandos (14).

Por otra parte, no es infrecuente encontrar casos de ascitis maligna en los que no puede documentarse la presencia de carcinomatosis peritoneal, ya que en algunos estudios, esta puede estar ausente hasta en el 10 % de casos.

En series publicadas alrededor del mundo, predominan las neoplasias intrabdominales, particularmente las originadas en el ovario, el colon, el estómago y el páncreas, como las responsables de la mayoría de casos de ascitis maligna. En un estudio retrospectivo realizado en 2007, se encontró a las neoplasias ováricas como las responsables del 37.7 % de las causas de ascitis maligna, seguida de neoplasias pancreatobiliares (21 %), cáncer gástrico (18.3 %), cáncer esofágico (4 %), cáncer colorrectal (3.7 %) y cáncer de mama (3 %) (15). Se estima también que hasta el 20 % de los carcinomas de origen desconocido desarrollan ascitis maligna en algún momento de su evolución (1, 15)

1.4 Diagnóstico clínico, de laboratorio y citopatológico

Las neoplasias ováricas pueden presentarse al momento del diagnóstico con ascitis hasta en el 35 % de casos y en el 60 % al momento del fallecimiento (1, 16, 17). En una revisión realizada en 2006, el 77 % de las pacientes tenían ascitis al momento del diagnóstico de la neoplasia ovárica y prácticamente el 100 % la desarrollaba en la evolución de la enfermedad. La ascitis maligna puede presentarse en los estadios Ic, IIc de la FIGO y casi siempre está en los estadios 3 y 4 (16).

Por otra parte, los síntomas asociados a la ascitis maligna pueden también estar relacionados con la neoplasia primaria, metástasis y complicaciones de la

quimioterapia. Sin embargo, los síntomas más frecuentemente asociados a la presencia de ascitis son dolor abdominal, disnea, náusea, vómito, anorexia, entre otros. La ascitis puede hacerse clínicamente evidente cuando se encuentran aproximadamente 2000 ml de líquido en la cavidad abdominal (9). Puede ser el síntoma inicial de una neoplasia subyacente en más del 50 % de los casos (18, 19). En un estudio referido previamente (15) encontraron que el 58 % de los pacientes tenían síntomas relacionados a la ascitis, que incluían distensión abdominal en el 55 % de los casos, dolor abdominal en el 53 %, náusea 37 %, anorexia 36%, vómito 25 %, disnea 11%, saciedad temprana 6 %, cambio en el peso 5 % y pirosis en el 1 % de los casos. Como podrá observarse, tales síntomas parecieran sensibles e inespecíficos para el diagnóstico de ascitis maligna, lo que llevaría a retraso diagnóstico mismo que repercutiría en el tiempo de inicio de tratamiento específico para la neoplasia y por tanto en el pronóstico. En el mismo estudio, el intervalo medio de diagnóstico entre el diagnóstico de cáncer y el inicio de la ascitis fue de 0.87 meses (0-347 meses). Al 41 % de los pacientes en esta serie europea, se les realizó el diagnóstico de forma clínica. Al resto, se les realizó a través de estudios de imagen (ultrasonido abdominal y tomografía computada), laparoscopia y laparotomía. El ultrasonido y la tomografía computada son considerados muy sensibles en la detección de cantidades tan pequeñas como 100 ml de líquido de ascitis. (20, 21)

En otro estudio que incluyó 107 pacientes, se encontró detectó ascitis clínicamente en el 52 % de los casos. El resto fueron diagnosticados radiológicamente o a través de laparoscopia o laparotomía, sin darse porcentajes de estos grupos. Es de destacar que la mayoría de los pacientes

que diagnosticaron se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad neoplásica de base en la mayoría de los casos, con la posibilidad de realizar tratamiento con fines curativos sólo en el 15.8 % de los casos. De los pacientes estudiados 20 (18.7 %) tenían cáncer de páncreas, 18 (16.8 %) cáncer de ovario y 18 más (16.8 %) cáncer de colon. Observaron metástasis hepáticas en el 47 % de los casos y sólo en 50 % se documentó carcinomatosis peritoneal. Una cifra nada desdeñable, el 41 %, tenía metástasis pulmonares o pleurales. En los estudios citológicos realizados, encontraron células neoplásicas en líquido de ascitis en el 57 % de casos. El contenido proteico fue mayor de 2.5 gr/dl en el 65 % de casos. El gradiente de proteínas ascitis/sérico fue mayor de .4 en 71 % de las neoplasias de órganos reproductivos (ovario, útero y testículo), lo cual los autores concluyen es consecuencia de la producción tumoral de sustancias que alteran la permeabilidad peritoneal, mientras que observaron gradientes de proteínas ascitis/séricos menores de 0.4 en 63 % de los pacientes con adenocarcinomas del tubo digestivo (22).

La citología positiva para células neoplásicas es el *gold standard* para el diagnóstico de ascitis maligna, con una especificidad del 100 %. La sensibilidad sin embargo, como se anota en párrafos previos y como lo demuestran otros estudios, difícilmente supera el 60 %. Las neoplasias primarias del peritoneo son las que más frecuentemente liberan células neoplásicas al interior de la cavidad abdominal (12, 14, 23, 24, 25).

1.5 Manejo terapéutico

El manejo de los pacientes con ascitis maligna es otro punto importante a abordar, debido al impacto que este tiene en la calidad de vida de los pacientes. La selección de la modalidad del tratamiento debe ser realizada de

forma cuidadosa. Las modalidades de tratamiento con las que contamos son la paracentesis de repetición, los shunt peritoneovenosos y los diuréticos, con grados variables de eficacia. El tratamiento quirúrgico y quimioterapéutico ya sea sistémico o aplicado localmente a través de una vía intraperitoneal, puede también dar alivio sintomático (25). En el estudio europeo previamente citado (15), el manejo consistió en paracentesis de repetición en el 53 % de los casos y en 4 % a través de un drenaje continuo a través de catéter o a través de shunt peritoneo venosos. Se utilizaron antagonistas de aldosterona en el 80 % de los casos, furosemide en el 8.6 % y combinación de ambos en el 10.4 %, con una clara tendencia a utilizarlos en aquellos pacientes con metástasis hepáticas.

1.5.1 Paracentesis

Las paracentesis de repetición colocan al paciente en un riesgo mayor de complicaciones como dolor en el sitio de punción, hemorragia, perforación intestinal, bacteremia, sepsis, hipovolemia, hipoproteinemia, entre otras, además de requerir múltiples visitas a hospitales durante los pocos meses de vida que conforman el estadio final de la mayoría de los pacientes (16). La duración del alivio sintomático además puede ser tan limitada como 72 horas (1). En un estudio publicado en el 2000, el alivio sintomático tras paracentesis iniciales, fue significativo y se observó prácticamente en la totalidad de los pacientes participantes. Sin embargo no se observó mejoría sintomática significativa tras paracentesis posteriores, con persistencia de dolor y distensión abdominal, disnea, náusea y vómito. Llama la atención también en este estudio el hecho de que el drenaje de más de 5 lt no condujo a mayor

frecuencia de complicaciones como hipovolemia o lesión renal aguda (26), hallazgo que también ha sido corroborado por otros autores (27).

1.5.2 Drenajes permanentes

El drenaje a través de catéteres permanentes es una práctica que hace tiempo es realizada. Existen descripciones del uso de catéteres de drenaje peritoneal Tenckhoff en pacientes con ascitis maligna desde 1989, como alternativa al uso de shunt peritoneovenosos, los cuales pueden estar asociados a una gran variedad de complicaciones (28). El uso de catéteres permanentes se asocia a un buen alivio sintomático y a reacciones adversas poco significativas (como edema de extremidades inferiores leve) e infrecuentes. En un estudio que incluyó 29 pacientes se utilizaron catéteres Tenckhoff tunelizados para el manejo de ascitis maligna, se observó mejoría sintomática significativa en todos los pacientes y su colocación estuvo libre de efectos adversos en 28 de los 29 pacientes tratados (96.5 %), por lo que puede considerarse seguro (29).

En un reporte de caso publicado en 2008, se dio tratamiento paliativo a un paciente con melanoma maligno y ascitis refractaria, mediante la colocación de un sistema realizado a base de silicón implantado vía subcutánea que contenía un catéter multilúmen que drenaba la cavidad peritoneal con resultados exitosos (5).

La fluoroscopia y el abordaje con ultrasonografía pueden auxiliar en la colocación de drenajes peritoneales. Igualmente se ha utilizado la tomografía computada para la colocación de catéteres intraperitoneales. En un estudio publicado que incluyó 24 pacientes en los que se colocaron catéteres intraperitoneales temporales con auxilio tomográfico, el 83 % logró llevar a cabo el manejo de dichos catéteres de forma ambulatoria (30).

1.5.3 Cortocircuitos peritoneovenosos

Los cortocircuitos peritoneovenosos son una opción a las paracentesis de repetición y han mostrado mejorar la calidad de vida y disminuir las visitas a servicios hospitalarios. Son sugeridos en pacientes con expectativa de vida mayor a un mes y sin enfermedad cardíaca o renal significativa (9). Se requiere además un líquido ascítico no hemorrágico ni infectado y sin grandes cantidades de células malignas. Se asocian sin embargo a complicaciones a corto plazo como son sepsis (hasta en el 20 % de los casos), edema pulmonar (15 %), eventos tromboembólicos (10%), coagulación intravascular diseminada, perforación intestinal, entre otros; y complicaciones como fibrosis peritoneal a largo plazo (4). Requiere además de su colocación quirúrgica y de anestesia general. En un estudio en el que se palió la ascitis maligna mediante cortocircuitos peritoneovenosos en 42 pacientes, se obtuvo alivio sintomático en el 87.5%. Los autores de este estudio concluyen que este procedimiento es efectivo y seguro (31).

1.5.4 Diuréticos

Los diuréticos si bien son efectivos en el contexto de pacientes con ascitis por hipertensión portal, en el caso de la ascitis maligna tal efectividad es realmente limitada, y su uso bastante controversial además de asociado a efectos adversos frecuentes, como son desequilibrios hídricos y electrolíticos y alteraciones ácido base. En la actualidad se carece de estudios aleatorizados prospectivos que apoyen o muestren datos en contra de su uso. Como se ha descrito con anterioridad, la fisiopatología de esta entidad implica el aumento de la permeabilidad vascular y la obstrucción linfática como mecanismos primordiales. Así, su efectividad puede solo observarse hasta en el 10 - 40 %

de los casos y es mayor en los pacientes con elevados gradiente albúmina sérica/líquido de ascitis (9, 13, 27, 32), que muestran tales gradientes quizá por hipertensión portal secundaria a metástasis hepáticas (14). Han sido utilizadas dosis elevadas de espironolactona con éxito en pacientes con elevada actividad de renina; sin embargo el estudio publicado incluyó un número limitado de pacientes (33). Los esquemas que han sido mayormente utilizados y que han mostrado una discreta superioridad respecto a otros, combinan dosis iniciales de 100 mg espironolactona y 40 mg de furosemide, con dosis máxima del primer fármaco de 400 mg y de 160 mg del segundo. La paliación de la ascitis es en todo caso temporal a través de este esquema (17).

1.5.5 Otros manejos

En las pacientes con neoplasias ováricas, el desarrollo de ascitis puede ser tratado también con quimioterapia intraperitoneal, instilación intraperitoneal de factor de necrosis tumoral alfa (34) y catumaxomab, un anticuerpo monoclonal aprobado en Europa para el tratamiento ascitis secundaria a neoplasias que expresan moléculas de adhesión celular epitelial y que no responden a la terapia standard. Este anticuerpo, además de paliar este síntoma, pudiera tener actividad antitumoral intrínseca (16, 35).

Existen también reportes de caso en los que para el tratamiento paliativo de la ascitis se utiliza infusión de células dendríticas y células NK a la cavidad peritoneal así como la reinfusión de líquido ascítico. Esta infusión celular llevaría a un aumento en los niveles en el líquido de ascitis de interferón gamma, además de actividad citotóxica de las células infundidas. Los resultados obtenidos en dicho reporte fueron satisfactorios y se han establecido como alternativas de manejo paliativo (36).

1.6 Pronóstico de los pacientes con ascitis maligna

El último punto importante de abordar en estos pacientes es lo que respecta a la asociación del desarrollo de ascitis con el empeoramiento en la sobrevida y la calidad de vida.

En un estudio citado previamente (22), la sobrevida media posterior al diagnóstico de ascitis maligna secundaria a neoplasias ováricas y linfáticas (neoplasias con mayores contenidos protéicos en el líquido de ascitis), fue de 18 semanas. Por otra parte el pronóstico fue peor para las ascitis malignas originadas a partir de adenocarcinomas del tubo digestivo, con una sobrevida media de 10 semanas, sin observarse sobrevivientes a largo plazo. De forma general, la sobrevida media para todas las neoplasias que desarrollaban ascitis era de 20 semanas.

Un estudio retrospectivo encontró una sobrevida media de 11.1 semanas tras el diagnóstico de ascitis maligna. Encontraron como predictores de mal pronóstico la presencia de edema periférico, hipoalbuminemia y la presencia de metástasis hepáticas. No encontraron diferencia en la sobrevida entre los pacientes que debutaban clínicamente con la presencia de ascitis, con aquellos que desarrollaban la ascitis posterior al diagnóstico de la neoplasia. La mayor sobrevida se encontró en las ascitis secundarias a carcinomas ováricos (23).

En un estudio prospectivo publicado en 2006 que incluyó 15 pacientes con cáncer de páncreas 4 de los cuales fueron llevados a pancreatoyeyunoanastomosis. El desarrollo de ascitis, que se observó todos los pacientes tras 9 meses de seguimiento, fue un heraldo de muerte inminente, con una sobrevida media posterior a la formación de ascitis de 2 meses. La sobrevida de los pacientes tratados de forma quirúrgica si fue mayor

en el periodo previo al desarrollo de ascitis, pero no así en el periodo posterior. Ni la citología positiva en el líquido ascítico y tampoco la documentación de carcinomatosis peritoneales fueron predictores importantes de supervivencia, sino más bien el solo desarrollo de ascitis (37).

El desarrollo de ascitis maligna se asocia a un mal pronóstico, con deterioro de la supervivencia y de la calidad de vida. Sin embargo este deterioro en el pronóstico es más variable, en comparación con los pacientes que desarrollan ascitis a consecuencia de una hepatopatía. Esta variabilidad en el pronóstico entre los pacientes con ascitis maligna, depende primordialmente de la enfermedad neoplásica primaria y otros factores pronósticos han sido poco estudiados (38,39)

En un estudio retrospectivo se observó que las neoplasias gastrointestinales con peor pronóstico eran el carcinoma gástrico, con una supervivencia media de 1.4 meses tras el desarrollo de ascitis; el cáncer de colon con 3.7 meses y las neoplasias pancreáticas con 1.4 meses. Este estudio observó también que las ascitis secundarias a neoplasias ováricas tenían una mejor supervivencia media en comparación con todos los demás grupos de neoplasias, lo que coincide con otros estudios (1). Otros factores pronósticos importantes además de la neoplasia basal, en un estudio publicado en 2007 fueron los niveles séricos de albúmina, particularmente en neoplasias distintas a las neoplasias ováricas, la presencia de metástasis hepáticas y los niveles de bilirrubina total (15).

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ascitis es un síndrome que observamos de forma muy frecuente en la práctica clínica. De todos los casos de ascitis, hasta el 10 % pueden ser

secundarios a la presencia de una enfermedad neoplásica subyacente. Puede complicar la evolución del 10 % de todas las neoplasias. En estudios retrospectivos realizados en diferentes países, los cánceres que con mayor frecuencia causan ascitis, son los originadas en ovario, los pancreatobiliares y los del tubo digestivo, neoplasias también de marcada frecuencia en nuestro medio. La ascitis maligna puede presentarse como síntoma inicial en más del 50 % de los casos, más frecuentemente en aquellos originados por neoplasias ováricas y puede por tanto ser la manifestación clave que despierte la sospecha e inicie la búsqueda de neoplasias subyacentes. La gamma amplia de posibilidades diagnósticas ante un paciente con ascitis con un gradiente de albúmina sérica/líquido de ascitis bajo y pérdida de peso, hace esta labor diagnóstica un verdadero reto, muchas veces guiado por estudios como la citología de líquido ascítico, con el bemol de su baja rentabilidad diagnóstica reportada en estudios realizados en otros países. Puede también inferirse en base a la cantidad de proteínas de líquido ascítico, la neoplasia causal.

En este síndrome, una vez más, como en todos los casos de enfermedad neoplásica, los marcadores tumorales fungen como auxiliares diagnósticos, datos de laboratorio que sugieren una u otra neoplasia, sin ser nunca marcadores definitivos de la presencia o ausencia de una patología específica.

La presentación clínica de la ascitis puede ser de forma florida con gran aumento del perímetro abdominal que ocasione disnea con datos de dificultad respiratoria y dolor abdominal intenso; o bien mostrarse de forma larvada con discretas e inespecíficas molestias gastrointestinales, casos en los cuales su detección se realiza a través de estudios de imagen.

El tratamiento de la ascitis es para muchos pacientes la parte fundamental de su manejo paliativo, que puede hacer la diferencia entre una buena, regular y mala calidad de vida. De forma óptima, el manejo es guiado por algunas variables, entre las que se encuentran: estado clínico general, presencia de metástasis hepáticas, gradiente albúmina sérica/líquido de ascitis, tiempo de sobrevida y motivos económicos. Ciertos manejos pueden ser ineficientes en algunos pacientes, y de hecho contraproducentes, como el uso de diuréticos en pacientes con gradientes albúmina sérica/líquido de ascitis bajos, sin metástasis hepáticas o como el uso de paracentesis de repetición en mujeres con cáncer de ovario con una sobrevida larga, que pudiera predisponerlas a complicaciones incluso severas. Por otra parte ofrecer cortocircuitos peritoneo venosos a pacientes con sobrevida menor a 1 mes, pudiera solo someter al paciente a riesgos quirúrgicos y de anestesia, sin ser mejor manejo que otras opciones terapéuticas.

El pronóstico en un paciente cuya neoplasia debuta con ascitis o la presenta en algún momento de su evolución, es altamente variable y está en relación al tipo de neoplasia primordialmente y quizá a algunos otros estudios de laboratorio, con mejores pronósticos para pacientes con cáncer de ovario y linfomas que para pacientes con neoplasias pancreatobiliares y gástricas.

3.- JUSTIFICACION

Hasta el 10 % de todos los pacientes con ascitis pueden tener como causa la presencia de una neoplasia maligna, lo que hace a la ascitis maligna una entidad atendida con regularidad en la práctica clínica diaria.

El conocimiento de la causística de este padecimiento nos lleva a buscar algunas neoplasias de forma mucho más intencionada. Al momento actual, no

existen reportes en México que indiquen la frecuencia con que se diagnostican neoplasias distintas en estos pacientes.

De igual forma, el reconocimiento de los síntomas y el adecuado uso de las herramientas diagnósticas de laboratorio y de citopatología con que contamos con estos pacientes, puede conducirnos a un diagnóstico más pronto y preciso y con ello, en algunos casos, mejorar el pronóstico y la calidad de vida. La información con que contamos, sobre datos clínicos y de laboratorio de pacientes mexicanos, es escasa.

Un manejo terapéutico basado en el conocimiento de las características clínicas de cada paciente y su pronóstico, así como de estudios de laboratorio séricos y del líquido ascítico, puede llevarnos a ofrecer opciones de tratamiento individualizadas y mejores.

4.- AREA DE ESTUDIO

Clínica

5.- CONSECUENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio no genera en ninguna de sus fases consecuencia negativa alguna de tipo ética, económica o legal.

6.- OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la causística de la ascitis maligna en el INCMNSZ durante el periodo 2002-2012

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Describir las características clínicas, incluyendo sitio de metástasis y manifestaciones clínicas de los pacientes con ascitis maligna y establecer después una relación entre la neoplasia causal y la sintomatología encontrada

2.- Describir las características de los resultados de laboratorio, incluyendo estudios séricos y del líquido ascítico de los pacientes con ascitis maligna. Intentar establecer una relación entre el contenido protéico del líquido ascítico y la neoplasia causal.

3.- Describir la sensibilidad de la citología de líquido ascítico para el diagnóstico de ascitis maligna

4.- Describir el manejo terapéutico ofrecido a los pacientes con ascitis maligna e intentar establecer una relación entre el manejo realizado con la presencia de metástasis hepáticas, gradiente albúmina sérica/líquido de ascitis y tiempo de sobrevida.

5.- Describir el pronóstico de los pacientes con ascitis maligna y establecer una relación con la causística así como con los datos clínicos y de laboratorio.

7.- TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal

8.- MATERIAL Y MÉTODOS

Población: se identificaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de ascitis maligna del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Muestra: se incluyeron a todos los pacientes con ascitis maligna diagnosticados entre 2002 y 2012.

9.- SELECCIÓN DE PACIENTES

9.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de ascitis en el contexto de una neoplasia, ya sea como manifestación inicial o manifestación que ocurriera en algún momento de la evolución de la enfermedad neoplásica

9.2 Criterios de exclusión

- Presencia de enfermedad hepática avanzada hipertensión portal no asociada a la enfermedad neoplásica
- Datos clínicos o radiológicos sugestivos de hipertensión portal (esplenomegalia, várices esofágicas), no secundarios a la enfermedad neoplásica.
- Ausencia de estudios de laboratorio, de imagen o de patología que indiquen la presencia de neoplasias.

9.3 Criterios de eliminación

- Pacientes con los cuales no se cuente con información completa asentada en el expediente.

10.- DEFINICION DE VARIABLES

10.1 Aspectos demográficos

Registro, nombre, género, edad al momento del diagnóstico

10.2 Aspectos clínicos

- Comorbilidades
- Momento de aparición de la ascitis: al inicio del diagnóstico, durante la evolución del padecimiento o manifestación de recaída de la enfermedad)
- Presencia de metástasis pulmonares, hepáticas, peritoneales y otras.
- Estadio de la neoplasia causal de la ascitis maligna, en su caso.
- Síntomas relacionados a la presencia de ascitis: distensión abdominal, dolor abdominal, náusea, vómito, pérdida de peso, saciedad temprana, disnea y otros.
- Forma de diagnóstico de la ascitis (a través de exploración física, estudios de imagen, laparoscopia o laparotomía)

- Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de ascitis maligna (tiempo de retraso en el diagnóstico)
- Tiempo transcurrido entre la primera visita al hospital y la última consulta realizada, ya sea en la consulta externa o en el servicio de urgencias.
- Desenlace final del seguimiento (vivo o fallecido)

10.3 Aspectos analíticos

- Niveles de albúmina sérica y proteínas totales séricas
- Niveles séricos de marcadores tumorales
- Niveles en líquido de ascitis de albúmina y proteínas totales
- Gradiente albúmina sérica/ albúmina en líquido de ascitis

10.4 Aspectos histopatológicos

- Resultado de la citología del líquido ascítico (positiva, negativa o inadecuada para el diagnóstico)

10.5 Aspectos de manejo

- Terapéutica empleada para el manejo de la ascitis:
 - Diuréticos (furosemide, espironolactona o ambos)
 - Paracentesis de repetición (dos o más paracentesis realizadas para el control de ascitis)
 - Colocación de catéteres permanentes
 - Cortocircuitos peritoneovenosos
 - Otros manejos

11. - RESULTADOS

Se revisaron los casos de ascitis maligna diagnosticados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", de enero de 2002 a febrero de 2012. Se encontraron un total de 55 casos de ascitis maligna. En

la tabla 1 se da una descripción de las características generales de los pacientes.

El 72.7 % de la población fue del género femenino (40 pacientes) y el 27.2 % del género masculino (15 pacientes). El promedio de edad fue 53 años, con rango intercuartil (Q1-Q3) de 45 a 63 años, DE 14.9 (Gráfica 1).

11.1 Causística y sitios de metástasis

El grupo de neoplasias causales de ascitis maligna más frecuente, de manera general, fueron las ováricas con un 45.4 %, seguida del carcinoma gástrico (23.6 %), carcinoma de origen desconocido (10.9 %), adenocarcinoma de páncreas (5.4 %) y otras neoplasias (10.9%) (Gráfica 2). Tras dividir a la población por géneros, las neoplasias ováricas fueron en el género femenino, la causa de ascitis maligna en el 62.5 %, seguidas de las neoplasias gástricas en el 10 %, neoplasias de páncreas 5 %, neoplasias de primario desconocido 5 % y el resto de neoplasias en el 15 % (Gráfica 3). En el género masculino las neoplasias gástricas fueron la causa de ascitis maligna en el 53.3 % de casos, seguidas de las neoplasias de origen desconocido en el 20 %, neoplasias de páncreas en el 13.3 %, neoplasias de colon en el 6 % (un paciente) y mesotelioma primario de peritoneo también en el 6 % (un paciente) (Gráfica 4). En los casos de neoplasias ováricas, la estirpe fue en el 90 % de tipo adenocarcinoma. Otros tipos histológicos encontrados fueron el tumor mixto mulleriano (1 paciente), el sarcoma granulocítico (2 pacientes) y tumor de células de la teca (1 paciente).

Las pacientes con neoplasias ováricas se encontraron en estadio IIIC en el 90 % de los casos y en estadio IV en el 10 % restante.

Por otra parte, todos los casos de ascitis maligna secundarios a neoplasias gástricas, mostraban en su estudio histopatológico la presencia de adenocarcinoma.

Se encontraron metástasis peritoneales (carcinomatosis peritoneal) en el 100 % de los casos. Las metástasis hepáticas en el 18.1 %, pulmonares en el 12.7 % y otros sitios de metástasis en el 5 % (Gráfica 5).

11.2 Características clínicas

La forma de diagnóstico de ascitis maligna en el 58 % de los casos fue realizada mediante la exploración física, seguido del 30.9 % de casos en los que se llegó al diagnóstico con ultrasonido abdominal. En el 9 % se diagnosticó con tomografía de abdomen y en un paciente (1.8 %) durante la realización de laparotomía exploradora (Gráfica 6).

En 45 pacientes (81 %) el diagnóstico de ascitis precedió al de la neoplasia causal, mientras que 10 pacientes (19 %), la presentaron durante la evolución de su padecimiento (Gráfica 7).

El retraso en el diagnóstico en los pacientes que tuvieron la ascitis maligna como manifestación inicial de la neoplasia fue en promedio de 5.9 meses, con una DE de 12.6 meses y un rango intercuartil (Q1-Q3) de 2 a 5 meses (Gráfica 8). En 3 pacientes el diagnóstico fue marcadamente tardío. En una paciente con carcinoma mucinoso intraductal hepático el diagnóstico se realizó a los 72 meses de evolución de la ascitis. El diagnóstico se realizó a los 2 años de evolución en una paciente con adenocarcinoma de tuba uterina. En una paciente con adenocarcinoma de ovario el diagnóstico se realizó a más de 5 años de evolución de la ascitis maligna.

Al considerar a las neoplasias de forma individual, el promedio de retraso en el diagnóstico para las de origen ovárico tuvo una mediana de 3 meses, DE de 16.03, rango intercuartil (Q1-Q3) 1.7-6.2 meses. Para las neoplasias gástricas el promedio fue de 2.5 meses, DE de 1.3 meses, rango intercuartil (Q1-Q3) de 1 a 4 meses. En las neoplasias de primario desconocido el promedio fue de 5 meses, con una DE de 1.8, rango intercuartil (Q1-Q3) de 3.2 a 6.7. En el caso de las neoplasias pancreáticas el promedio de retraso diagnóstico fue de 3 meses, DE de 2.4, rango intercuartil (Q1-Q3) 1 a 5.5 meses.

En relación a los síntomas, la distensión abdominal fue la molestia que más frecuentemente indicaron los pacientes en el 94.5 %, seguida de dolor abdominal en 85.4 %, náusea y vómito en 72 %, pérdida de peso en 67 %, saciedad temprana en 63 % y disnea en 61 %. Otros síntomas atribuidos a la disnea fueron hiporexia (3 pacientes), singultos (1 paciente) y pirosis (1 paciente). La posibilidad de tener cáncer tras conjuntar la pérdida de peso con la ascitis fue 2.1 veces mayor (IC 1.09, 2.6) lo cual fue estadísticamente significativo ($p < 0.0001$) (Gráfica 9).

11.3 Estudios de laboratorio y citopatología

En la Grafica 10 se puede observar la distribución de los niveles séricos de albúmina de esta serie de pacientes, la cual tuvo una media de 2.8, DE de 0.75, rango intercuartil (Q1-Q3) de 2.3-3.4. Los niveles de proteínas y de albúmina en líquido de ascitis y por lo tanto los resultados del gradiente albúmina sérica/líquido de ascitis no estuvieron disponibles en todos los pacientes. Se contó con el gradiente albúmina sérica/líquido de ascitis en 28 pacientes. En el 75 % de los casos de esto casos (21 pacientes) el gradiente fue menor de 1.1 (Gráfica 11). Al relacionar el gradiente albúmina sérica líquido de ascitis con la

presencia o ausencia de metástasis hepáticas se observó que con bajos gradientes la posibilidad de tener metástasis hepáticas aumentaba (sensibilidad del 100%, especificidad del 21 %, VPP 14 %, VPN 100%). En solo uno de los 8 casos con gradiente elevado se documentó la presencia de trombosis portal.

Se contó con resultado positivo o negativo del estudio citológico del líquido de ascitis en 43 pacientes (78 %). La sensibilidad de esta prueba fue del 48 %.

11.4 Manejo terapéutico

La modalidad terapéutica que con mayor frecuencia se empleó fueron las paracentesis de repetición en el 50 % de los casos. Los diuréticos se indicaron a 36 % de los pacientes. En el 27 % de pacientes se combinó furosemide y espironolactona. En dos pacientes se utilizó únicamente furosemide y en 3 de ellos solo espironolactona. En 2 pacientes de un total de 8 con gradiente albúmina sérica/líquido de ascitis elevado se utilizaron diuréticos (25%). Otras modalidades de tratamiento empleadas fueron la colocación de catéteres Tenckhoff en 6 pacientes y de catéteres Dawson Muller en 4 pacientes (Gráfica 12).

12.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La ascitis maligna es una entidad común en la práctica médica, observada por lo regular en neoplasias en estadios avanzados y asociada a un pronóstico pobre. Las neoplasias que típicamente se observan asociadas a la presencia de ascitis maligna son las de origen ovárico, lo cual ha sido documentado por series en varias partes del mundo. Aparentemente las pacientes con ascitis maligna por neoplasias ováricas podrían tener un mejor pronóstico que el resto de pacientes con ascitis maligna por neoplasias distintas (1, 5, 12). Debido a la falta de información no se logró establecer el pronóstico en los pacientes con

ascitis maligna analizados en este trabajo. Se encontró, en similitud con otros trabajos, predominio de ascitis maligna secundaria a neoplasias ováricas, con un 45.5 % de casos debidos a éstas. Las neoplasias gástricas, que en el 100 % de los casos fueron adenocarcinomas, aportaron el 23.6 % de casos, también similar a otros estudios, seguido de las neoplasias de primario desconocido, el cáncer de páncreas y el mesotelioma primario de peritoneo. Casos únicos de cáncer de colon, mama, carcinoma de tuba uterina, colangiocarcinoma y leiomiomasarcoma de vena cava inferior fueron encontrados.

La frecuencia de neoplasias de primario desconocido, como entidades causales de ascitis maligna, se observó en el rango registrado en otros estudios, que reportan frecuencias que van del 8- 23 % (1, 15). En este trabajo se encontró al 10 % de casos de ascitis maligna asociados a esta entidad, lo cual sugiere una frecuencia baja, probablemente debido a que contamos con estudios, como la tomografía con emisión de positrones, estudios inmunohistoquímicos y con laparotomía exploradora que permiten la búsqueda exhaustiva de las neoplasias primarias causales de ascitis maligna.

Por otra parte, fueron menos comunes neoplasias causales de ascitis maligna, aquellas de origen colónico, de mama y los hepatocarcinomas, en relación a otros estudios, de los cuales solo se observaron un caso por cada entidad (1, 5, 12, 15). Tales hallazgos no pueden atribuirse a la frecuencia de estas neoplasias en la población mexicana, pues su prevalencia es considerable. Quizá guarde relación con mecanismos fisiopatogénicos de ascitis maligna ausentes en los pacientes con estos grupos de neoplasias.

Como en otras series la población femenina fue predominante, efecto esperado del predominio de las neoplasias ováricas en este trabajo (23).

A diferencia de otros trabajos, en el presente la ascitis maligna fue la forma de presentación en un gran porcentaje de pacientes (81 %). En otras revisiones las cifras son cercanas al 50-60 % (1, 15) Quizá sea debido a que el estudio fue realizado en un hospital de referencia de pacientes de difícil diagnóstico en contraste con hospitales generales o centros oncológicos a donde pudieran referirse más frecuentemente pacientes con diagnóstico de cáncer ya establecido. En algunos estudios se ha observado que las neoplasias de origen ovárico y gástrico tienden a presentar ascitis de forma inicial a diferencia con neoplasias mamarias la desarrollan en la evolución del padecimiento (15). En el presente trabajo esto no pudo ser demostrado. Esto es debido precisamente al predominio de neoplasias ováricas y gástricas y la identificación de solo un caso de ascitis secundario a cáncer de mama. En este único caso, la ascitis precedió al diagnóstico de la neoplasia primaria.

La presencia de carcinomatosis peritoneal fue documentada en el 100 % de casos, ya sea a través de estudios de imagen o durante eventos quirúrgicos. Tal hallazgo también es contrastante con los realizados por otros autores donde se observa carcinomatosis en el 50-60 % de casos (1, 3, 5, 15, 23). Una vez más esto no puede ser atribuido a la estirpe de la neoplasia, puesto que las neoplasias que predominan en este estudio también lo hacen en aquellos estudios donde la carcinomatosis peritoneal se documenta en porcentajes menores. Pudiera intentar interpretarse como un reflejo de un diagnóstico más tardío que permitiera el desarrollo de carcinomatosis peritoneal en todos los casos. Sin embargo esto entra en contradicción con el menor porcentaje de pacientes con metástasis en otros sitios, ya que encontramos implantes hepáticos y pulmonares en 18.1 % y 12.7 % respectivamente, mientras que en

otras series se reportan metástasis hepáticas y pulmonares en más del 40 % de casos (3)

Los síntomas atribuidos a ascitis maligna en estudios previos son dolor abdominal, distensión abdominal, disnea, náusea y vómito. En este estudio casi el 100 % de pacientes refirió síntomas atribuibles al desarrollo de ascitis, hecho también contrastante con estudios previos donde en promedio hay síntomas en el 50-60 % de casos. No existen reportes al momento de mayor o menor producción de cantidad de ascitis por una neoplasia u otra. Si el desarrollo de síntomas esta en relación con la cantidad de líquido ascítico, es de esperar que los pacientes con mayor tiempo de evolución de la neoplasia primaria tengan más síntomas. Esta afirmación sin embargo no puede asegurarse ya que no existe una comparación entre aquellos pacientes con mayor retraso diagnóstico y desarrollo de síntomas con los pacientes con menor retraso diagnóstico y menor desarrollo sintomático. El síntoma predominante en nuestro estudio fue la distensión abdominal en casi el 95 % de casos, seguido de dolor abdominal en el 85 % de pacientes. No puede evaluarse la especificidad de tales síntomas al no existir grupo comparativo.

Es de destacar el hallazgo de un aumento de 2.1 veces la probabilidad de tener cáncer al conjuntar el desarrollo de ascitis con la presencia de pérdida de peso. Puede así ser una señal de alerta para la búsqueda intensa de neoplasias en pacientes con este dúo sintomático. No existen otros estudios que corroboren este hallazgo.

El retraso en el diagnóstico de la neoplasia causante de ascitis maligna fue un tanto mayor que el reportado en otros estudios, donde se indica un retraso de

1-3 meses (12). Una gran cantidad de pacientes reciben atención por múltiples médicos antes de llegar a su estudio protocolizado en nuestro instituto.

Se llegó al diagnóstico de forma clínica en 58 % de los casos, similar a lo observado en otras publicaciones (3)

Por otra parte, en este estudio observamos una mediana de albúmina sérica en 2.8. La intención de su medición fue correlacionarla con el desenlace de cada caso. Sin embargo el desenlace final no estuvo disponible en más del 95 % de casos (24).

El gradiente albúmina sérica líquido de ascitis fue menor a 1.1 en 75 % de casos, como consecuencia de mecanismos fisiopatogénicos de la ascitis distintos de la hipertensión portal. La información disponible permitió solo dicotomizar los resultados de este gradiente en mayores o menores a 1.1. Fue por ese motivo imposible hacer análisis en relación a la posible relación, encontrada en otros estudios, entre cifras menores de 0.4 de gradiente y una estirpe de adenocarcinoma causal de la ascitis maligna (3). El 75 % de pacientes con un gradiente menor a 1.1 es un dato importante por los siguientes motivos. En primer lugar indica la imposibilidad de asumir que todo paciente con gradientes elevados no van a tener ascitis maligna. Por otra parte, en los pacientes con gradiente elevado de este estudio, no tuvieron una causa obvia que justificará ese gradiente, puesto que en uno solo de ellos se encontró trombosis portal como causa de ascitis de gradiente elevado.

Fue contradictorio encontrar que niveles bajos de gradiente albúmina sérica/líquido de ascitis correlacionaran con la ausencia de metástasis hepáticas, si bien solo las metástasis hepáticas *masivas*, y tal vez el primer problema por resolver debiera ser definir el término de *masivo*, son una causa

reconocida de hipertensión portal. Este hallazgo debe ser tomado por tal motivo con precaución y evaluado en estudios posteriores.

El estudio citológico tuvo una sensibilidad del 48 % en el presente estudio, una cifra similar a estudios previos (12), sin embargo en pacientes con carcinomatosis peritoneal, encontrada en este trabajo en el 100 % de casos, se espera una desfacelación celular maligna continua al líquido peritoneal a partir del sitio infiltrado, por lo que habría que observar una cifra mayor. Cuestiones técnicas en relación con la preservación y estudio de la muestra deben ser tomadas en cuenta en estudios posteriores.

En relación a la terapéutica empleada y similar a estudios, las paracentesis fueron la modalidad de tratamiento más común pues se llevaron a cabo en el 50 % de pacientes (1, 33, 40). Se sabe que este procedimiento da alivio sintomático y mejora la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo su empleo repetitivo condiciona también repetitivas visitas a centros hospitalarios y mayor frecuencia de complicaciones. La segunda modalidad terapéutica, también en concordancia con análisis previos, fueron los diuréticos. Esta opción de manejo necesita de estudios que comparen su efectividad respecto a otras modalidades terapéuticas, de los cuales surjan consensos de su uso. Su empleo no guardó relación con los niveles de gradiente albúmina sérica/líquido de ascitis o con la presencia de metástasis hepáticas (14, 24, 34).

Modalidades de manejo también utilizadas fueron la colocación de los catéteres Tenckhoff y Dawson Mueller, con efectividad probada en estudios diversos en el manejo paliativo de la ascitis. La efectividad en los pacientes con ascitis maligna aquí descritos es motivo de trabajos de investigación posteriores.

13.- CONCLUSIONES

La ascitis maligna representa una entidad clínica importante de conocer en sus manifestaciones clínicas, de laboratorio y de citopatología. Por otra parte, conocer las causas de ascitis maligna en nuestro medio nos da una valiosa herramienta para dirigir nuestros esfuerzos en el estudio de un paciente con este padecimiento. En un paciente con ascitis maligna en quien se ha descartado o es improbable el diagnóstico de una neoplasia ovárica, el siguiente sitio a que debe preocupar y llamar los esfuerzos diagnósticos es el estómago, que en caso de ser positivo, podrá preverse su estirpe de adenocarcinoma. El pronto reconocimiento de la neoplasia primaria pudiera influir en el pronóstico. Es también relevante tener en mente que las manifestaciones más sensibles de esta entidad, son muy inespecíficas; que la forma de diagnóstico en muchos casos no será realizada en el consultorio, sin embargo en pocos casos se realizará en el quirófano. El dúo sintomático ascitis-pérdida de peso confiere una mayor posibilidad de que el paciente en cuestión tenga de base una neoplasia que apremia su diagnóstico. Los estudios paraclínicos tendrán siempre un carácter orientador en esta entidad, puesto que desde la cifra de gradiente albúmina sérica/líquido de ascitis hasta el estudio citológico, cuentan con niveles de sensibilidad lejanos a ser ideales. Gradientes elevados no debieran alterar en gran medida nuestra sospecha de un origen maligno de una neoplasia, puesto que las neoplasias ya sea a través de fenómenos trombóticos de vasos suprahepáticos o portales y mediante metástasis malignas, pueden dar lugar a estos gradientes. Este gradiente puede ser también de utilidad para discriminar aquellos pacientes que se

beneficiarán del uso de diuréticos de los que no y solo estarán expuestos a las reacciones adversas de éstos fármacos.

Las paracentesis de repetición, la más frecuente de las modalidades terapéuticas empleadas en el instituto, según los estudios revisados, tendrán un impacto favorable en la calidad de vida y en los síntomas, sin embargo temporal y no libre de efectos adversos y de la necesidad de frecuentes visitas a centros hospitalarios, por lo que debe intentarse guiar el tratamiento en base a variables como son el gradiente albúmina sérica/líquido de ascitis, la presencia de metástasis hepáticas, de datos de hipertensión portal, la sobrevida esperada, las necesidades de cada caso individualizado, la presencia de comorbilidades y las preferencias del paciente por mencionar algunas.

Limita a este trabajo su carácter primordialmente descriptivo, si bien sienta bases para futuros trabajos de investigación. Es también limitante la ausencia de datos del seguimiento y desenlace final de la mayoría de los casos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Sangisetty SL. Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. World Journal of Gastrointestinal Surgery. 2012; 4(4): 87-95
- 2.- Alper S. The Utility of Lactate Dehydrogenase Isoenzyme Pattern in the Diagnostic Evaluation of Malignant and Nonmalignant Ascites. Journal of the National Medical Association. 2005. 97 (1).
- 3.- Sharma et al. Discrimination of malignant ascites from cirrhosis associated ascites in a multivariate analysis model: ¹H NMR analysis of ascitic fluid L. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. 2007;6: 15
- 4.- Sun-San W, Chi Wen L, Yee Chao, et al. Malignancy related ascites: a diagnostic pit fall of spontaneous bacterial peritonitis by ascites fluid polymorphonuclear cell count. Journal of Hepatology. 1994; 20: 79-84
- 5.- Ihsan I, et al. Management of malignant pleural effusion and ascites by a triple access multi perforated large diameter catheter port system. World Journal of Surgical Oncology 2008; 6:85
- 6.- Akriviadis, et al. Serum/Ascites Albumin Gradient: Its Value as a Rational Approach to the Differential Diagnosis of Ascites. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1996;31:814- 817
- 7.- Park P, Talbot J, Hoefs JC. Serum-ascites albumin concentration gradient: a physiologic approach to the differential diagnosis of ascites. Gastroenterology. 1983;85:2404
- 8.- Runyon BA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. Annals of Internal Medicine. 1992;117:215-20

- 9.- Plancarte R. Ascitis en los pacientes oncológicos. Fisiopatogenia y opciones de tratamiento. *Revista de la Sociedad Española de Dolor*. 2004; 11: 156-162
- 10.- Mesiano S, et al. Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Ovarian Cancer. *American Journal of Pathology*. 1998; 153:1249–1256
11. Nagy JA, et al. Pathogenesis of ascites tumor growth: vascular permeability factor, vascular hyperpermeability, and ascites fluid accumulation. *Cancer Research*. 1995, 55:360–368
- 12.- Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology*. 1988; 8: 1104-1109
- 13.- Muhammad A. Malignant Ascites Associated with Carcinoma of the Prostate. *The Journal of Applied Research* • Vol. 5, No. 2, 2005
- 14.- Pockros PJ, et al. Mobilization of malignant ascites with diuretics is dependent on ascitic fluid characteristics. *Gastroenterology*. 1992;103 (4):1302–1306
- 15.- Ayantude AA, Parsons SL. Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. *Ann Oncol*. 2007;18(5):945–949
- 16.- Woopen H, Sehouli J. Current and future options in the treatment of malignant ascites in ovarian cancer. *Anticancer research*. 2009; 29: 3353-3360
- 17.- Sharma Sm, Walsh D. Management of symptomatic malignant ascitis with diuretics: two case reports and review of the literature. *Journal of Pain Symptom Manage*. 1995; 10: 237-242
- 18.- Khan FY, et al. Clinical pattern of ascites due to malignancy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2008; 2:617-621
- 19.- Adam RA, Adam YG. Malignant ascites: past, present, and future. *Journal of American College of Surgery*. 2004; 198:999

- 20.- Cattau EL, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. JAMA 1982; 247:1164-1166
- 21.- Goldberg BB, et al. Evaluation of ascites by ultrasound. Radiology. 1970; 96: 15-22
- 22.- Garrison N, et al. Malignant Ascites. Clinical and Experimental Observations. .1985 ; 203 (6) : 190
- 23.- Mackey JR, Venner PM. Malignant ascites: demographics, therapeutic efficacy and predictors of survival. Canadian Journal of Oncology. 1996; 6: 474-480
- 24.- Parsons SL, Lang MW, Steele RJC. Malignant ascites: a 2 year review from a teaching hospital. European Journal of Surgical Oncology. 1996; 22: 237–239.
- 25.- Cardozo PL. A critical evaluation of 3,000 cytologic analyses of pleural fluid, ascitic fluid and pericardial fluid. Acta Cytologica. 1966; 10: 455–460
- 26.- Garofalo A, et al. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites. European Journal of Surgical Oncology. 2006; 32: 682-685
- 27.- McNamara P. Paracentesis -an effective method of symptom control in the palliative care setting?. Palliative Medicine. 2000; 14: 62-4
- 28.- Becker G, Galandi D: Malignant ascites: Systematic review and guideline for treatment. European Journal of Cancer. 2006; 42: 589-597.
- 29.- Lomas D, Wallis P, Stockley R. Palliation of malignant ascites with a Tenckhoff catheter. Thorax. 1989;44:828

- 30.- Barnett TD, Rubins J. Placement of a permanent tunneled peritoneal drainage catheter for palliation of malignant ascites: a simplified percutaneous approach. *Journal of Vascular Intervention Radiology*. 2002; 13: 379-83
- 31.- Mercadante S, La Rosa S, Nicolosi G, Garofalo SL. Temporary drainage of symptomatic malignant ascites by a catheter inserted under computerized tomography. *Journal of Pain Symptom Manage*. 1998; 15: 374-8
- 32.- Zanon C, et al. Palliative treatment of malignant refractory ascites by positioning of Denver peritoneovenous shunt. *Tumori*. 2002; 88: 123-7
- 33.- Smith EM, Jayson GC. The current and future management of malignant ascites. *Clinical Oncology*. 2003; 15: 59-72
- 34.- Greenway B, Johnson PJ, Williams R. Control of malignant ascites with spironolactone. *British Journal of Surgery*. 1982; 69: 441-442
- 35.- Sartori S, et al. Evaluation of a standardized protocol of intracavitary recombinant interferon alpha-2b in the palliative treatment of malignant peritoneal effusions. A prospective pilot study. 2001; *Oncology* 61 (3). 192-196
- 36.- Ammouri L. Palliative treatment of malignant ascites: profile of catumaxomab. *Biologics: Targets & Therapy*. 2010; 4: 103–110
- 37.- Kimura H. Eradication of intractable malignant ascites by abdominocentesis, reinfusion of concentrated ascites, and adoptive immunotherapy with dendritic cells and activated killer cells in a patient with recurrent lung cancer: a case report. *Journal of Medical Case Report*. 2008; 2:372
- 38.- Zervos A, et al. Research Open Access Prognostic significance of new onset ascites in patients with pancreatic cancer. *World Journal of Surgical Oncology*. 2006; 4:16

39.- Wimberge A, et al. Deterioration in quality of life (QoL) in patients with malignant ascites: results from a phase II/III study comparing paracentesis plus catumaxomab with paracentesis alone. *Annals of Oncology*. 2012; 0: 1–7

40.- Easson A, Bezjak A, Ross A et al. Changes in symptoms after paracentesis for symptomatic malignant ascites. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 16: 6071 (Suplemento)

ANEXOS: GRAFICOS Y TABLAS

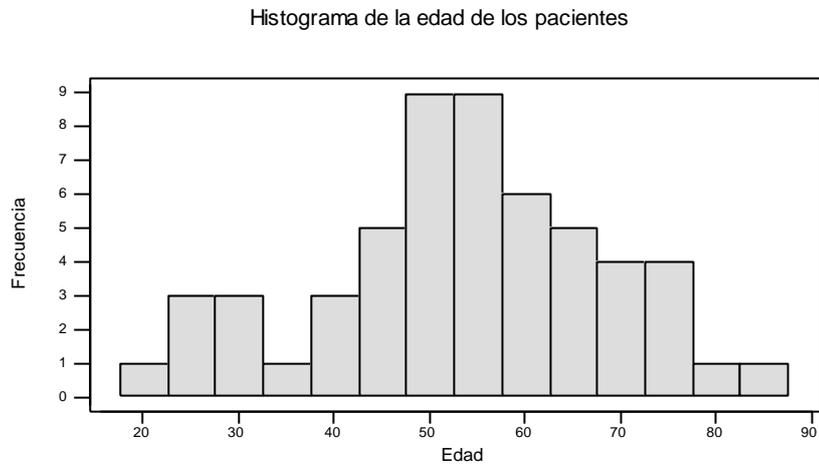
Tabla 1. Características generales

Edad	Género	Patología de base	Tipo de neoplasia
62	Fem	DM2	Carcinoma hepático mucinoso
63	Fem	DM2, HAS, DLP LUPUS DISCOIDE	Adenocarcinoma ovárico
75	Fem	HAS, DM2	Tumor mixto mulleriano de ovario
45	Fem	Ninguna	Tumor de células de la granulosa
39	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma ovárico
65	Fem	HAS	Adenocarcinoma ovárico
52	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma ovárico
58	Fem	CI	Adenocarcinoma ovárico
52	Masc	Ninguna	Adenocarcinoma de páncreas
68	Masc	Ninguna	Adenocarcinoma de primario desconocido
55	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma ovárico
42	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma gástrico c/ CAS
63	Fem	HAS, CI	Adenocarcinoma ductal de páncreas
53	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma ovárico
28	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma gástrico c/ CAS
41	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma ovárico
54	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma ovárico
50	Fem	HAS	Adenocarcinoma ovárico
25	Masc	Ninguna	Adenocarcinoma gástrico c/ CAS
18	Masc	Ninguna	Adenocarcinoma gástrico c/ CAS
47	Masc	VIH C3	Adenocarcinoma gástrico c/ CAS
23	Masc	LAM	Sarcoma granulocítico ovárico
27	Masc	Ninguna	Adenocarcinoma gástrico c/ CAS
78	Masc	ICC	Adenocarcinoma gástrico c/ CAS
43	Masc	Ninguna	Adenocarcinoma gástrico c/ CAS
49	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma ovárico
73	Masc	Ninguna	Adenocarcinoma de primario desconocido
70	Fem	Ninguna	Cáncer de mama lobulillar infiltrante
75	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma de tuba uterina
60	Fem	HAS	Adenocarcinoma ovárico
60	Masc	DM2, DLP	Mesotelioma maligno de peritoneo
49	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma gástrico c/ CAS
28	Masc	Ninguna	Adenocarcinoma gástrico c/ CAS
36	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma ovárico
50	Masc	DM2, HAS	Adenocarcinoma de páncreas
50	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma ovárico
54	Fem	Melanoma	Adenocarcinoma de páncreas
45	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma ovárico
55	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma ovárico
49	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma gástrico c/ CAS
64	Fem	ES, HAP, Sjogren HAS	Leiomioma de VCI
68	Fem	HX TVP	Adenocarcinoma de primario desconocido
56	Masc	Ninguna	Adenocarcinoma gástrico c/ CAS

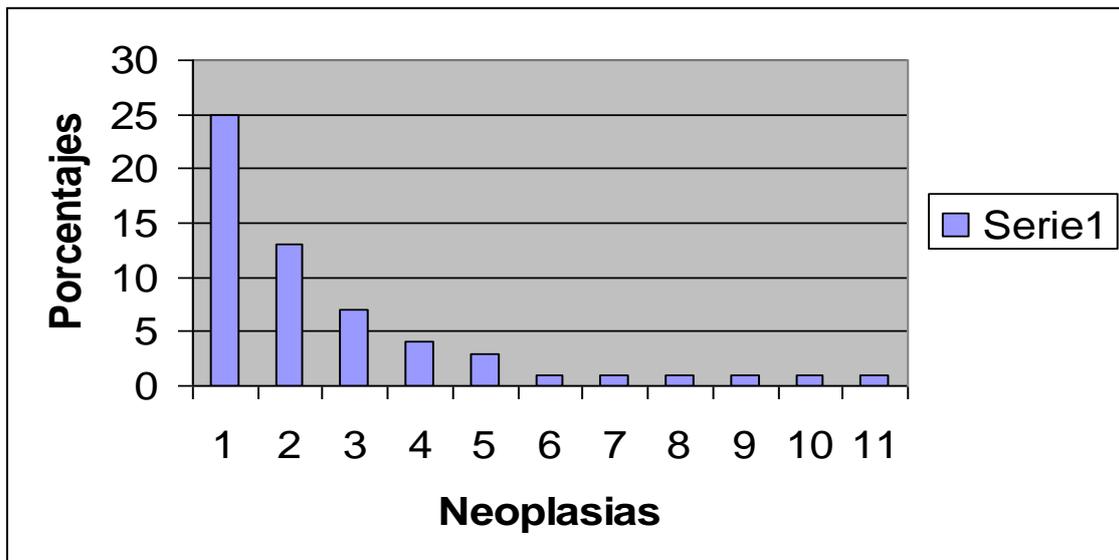
44	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma ovárico
85	Masc	DM2, HAS	Carcinoma de primario desconocido
57	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma ovárico
55	Masc	DM2, HAS, DLP	Adenocarcinoma gástrico c/ CAS
54	Fem	Ninguna	Colangiocarcinoma
62	Fem	HAS	Adenocarcinoma ovárico
61	Fem	HAS	Mesotelioma maligno de peritoneo
48	Fem	HAS	Adenocarcinoma ovárico
29	Fem	GAA	Adenocarcinoma ovárico
64	Fem	HAS	Adenocarcinoma ovárico
74	Fem	Ninguna	Adenocarcinoma ovárico
72	Fem	DM2	Adenocarcinoma de primario desconocido

Abreviaturas: DM2, Diabetes mellitus tipo 2. HAS, Hipertensión arterial sistémica. CI, Cardiopatía isquémica. GAA, glucosa alterada en ayuno. DLP, Dislipidemia. ES, Esclerosis sistémica. HAP, Hipertensión arterial pulmonar. Hx, Historia. TVP, Trombosis venosa profunda. c/ CAS, con células en anillo de sello. VCI, vena cava inferior.

Gráfica 1. Distribución por edad

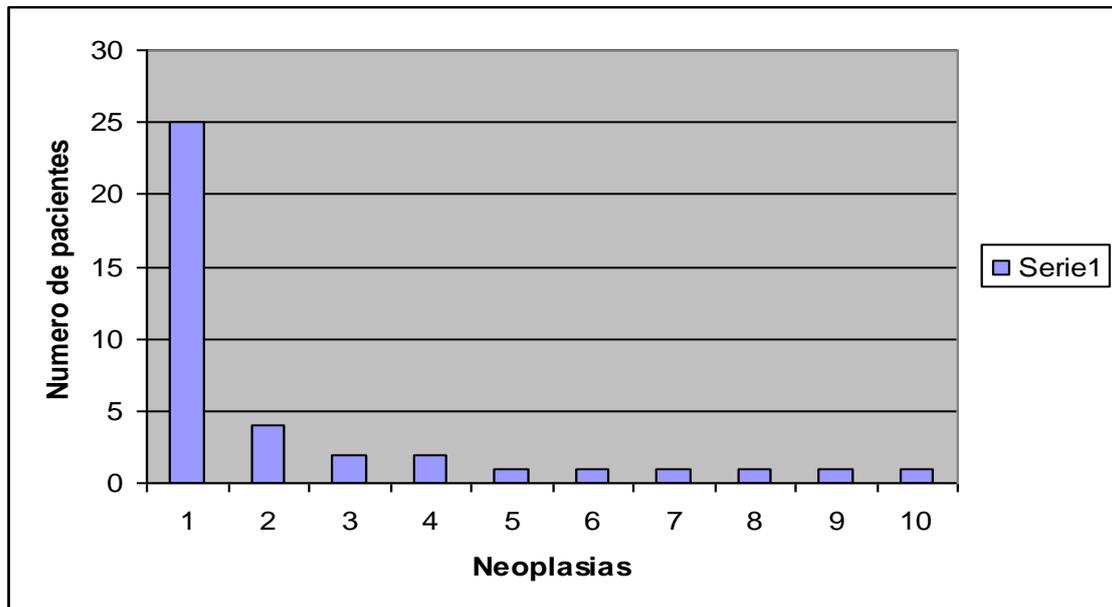


Gráfica 2. Grupos de neoplasias causales de ascitis maligna



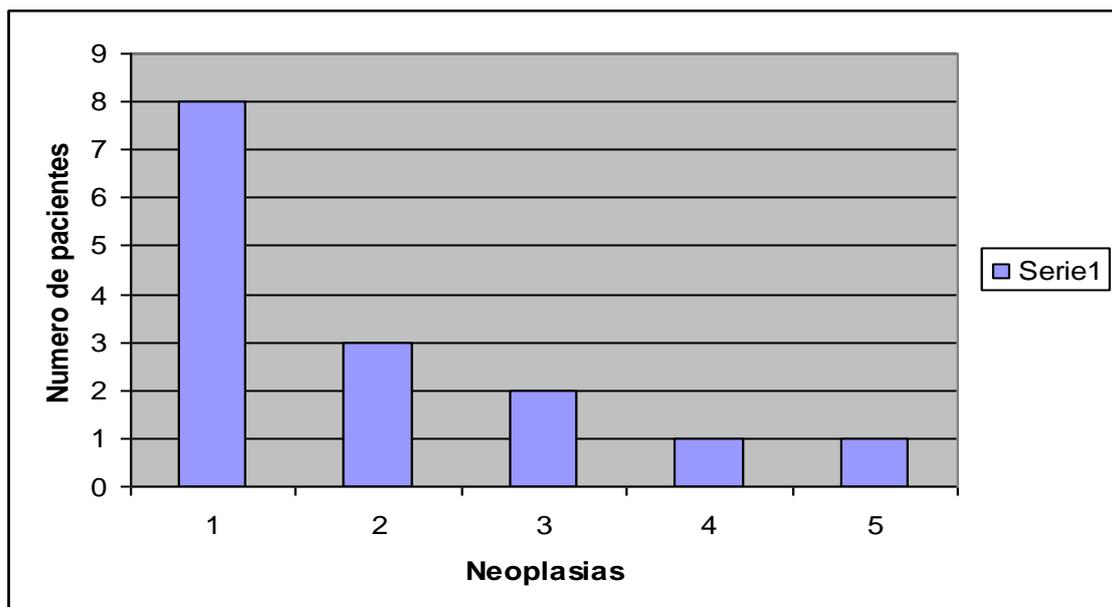
1, Carcinoma ovárico; 2, Cáncer gástrico; 3, Carcinoma de origen desconocido; 4, cáncer de páncreas; 5, mesotelioma primario de peritoneo; 6, carcinoma hepático; 7, cáncer de colon; 8, cáncer de mama; 9, cáncer de tuba uterina; 10, colangiocarcinoma; 11, leiomiomasarcoma de vena cava inferior.

Gráfica 3. Distribución de neoplasias causales de ascitis maligna en el género femenino



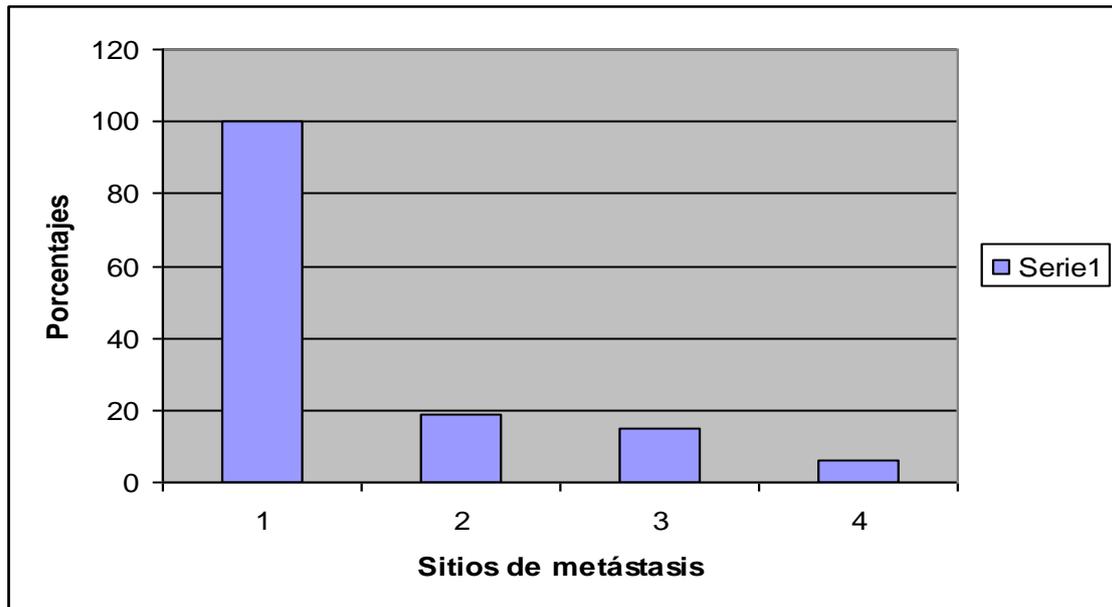
1, Carcinoma ovárico; 2, Cáncer gástrico; 3, Carcinoma de origen desconocido; 4, cáncer de páncreas; 5, mesotelioma primario de peritoneo; 6, carcinoma hepático; 7, cáncer de mama; 8, cáncer de tuba uterina; 9, colangiocarcinoma; 10, leiomioma de vena cava inferior.

Gráfica 4. Distribución de neoplasias causales de ascitis maligna en el género masculino



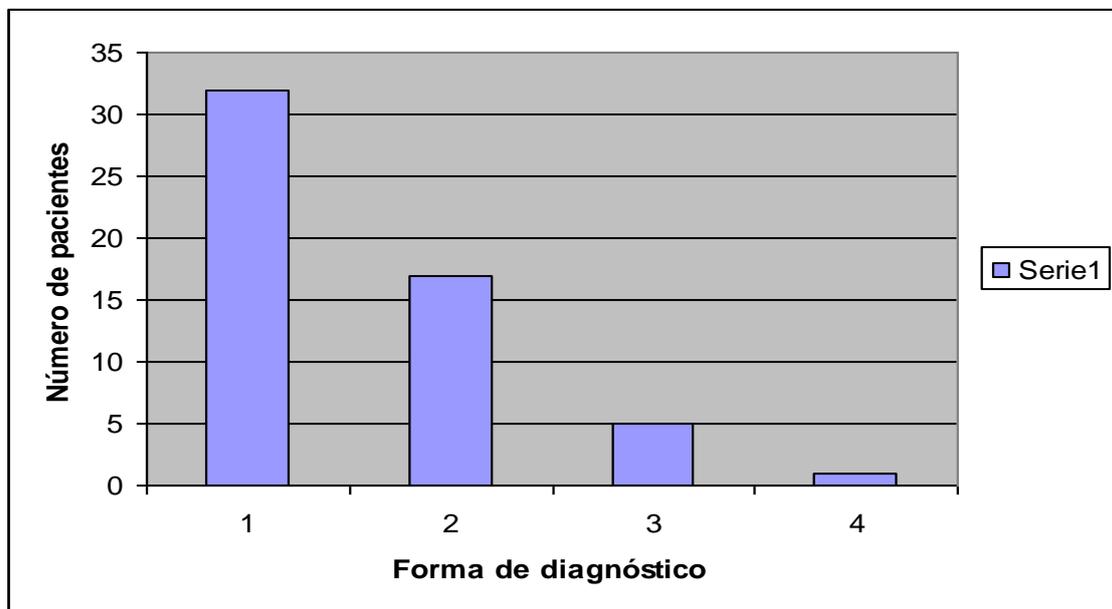
1, Cáncer gástrico; 2, Carcinoma de origen desconocido; 3, cáncer de páncreas; 4, mesotelioma primario de peritoneo; 5, cáncer de colon.

Gráfica 5. Sitios de metástasis de la neoplasia primaria (porcentaje)



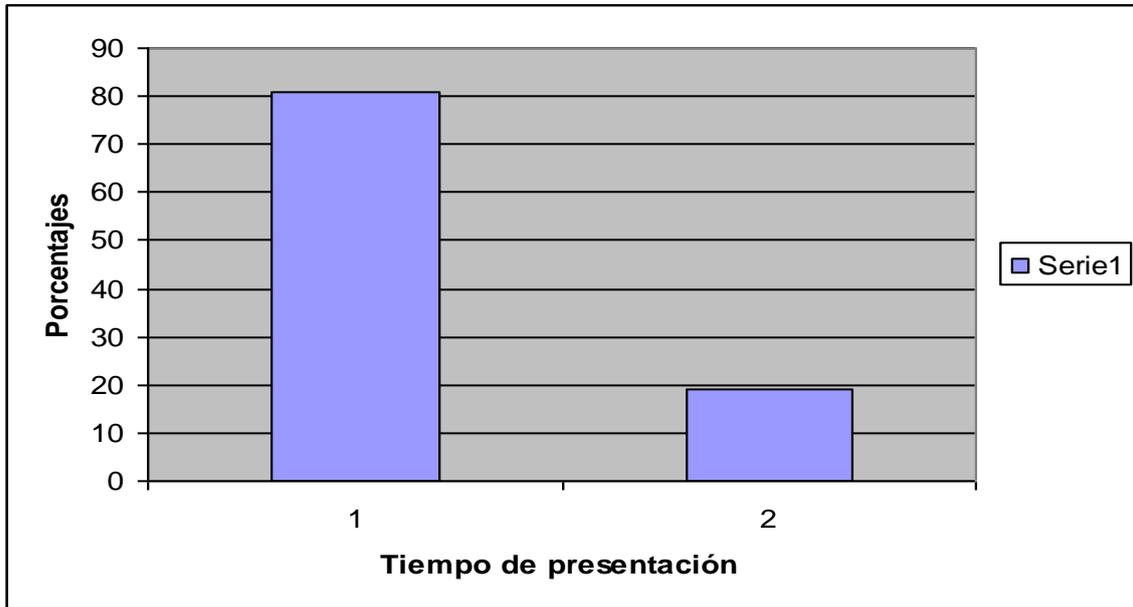
1, Carcinomatosis peritoneal; 2, Metastasis hepáticas; 3, Metástasis pulmonares; 4, Otros sitios de metástasis

Gráfica 6. Forma de diagnóstico de ascitis maligna (número de pacientes)



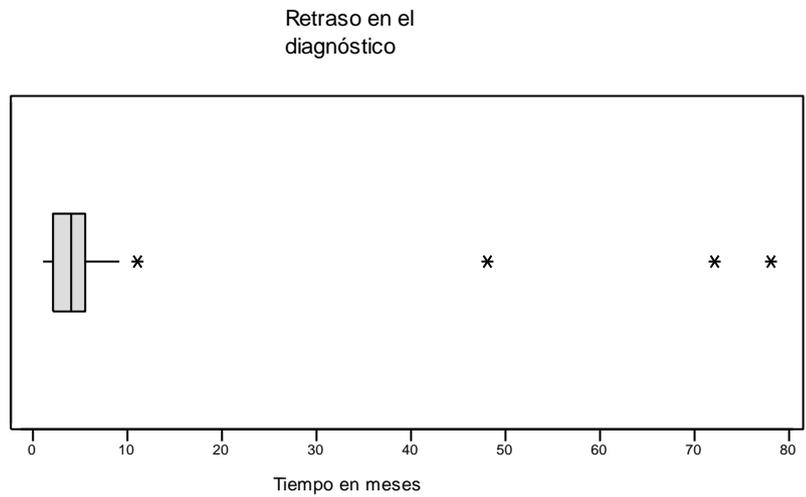
1, Clínico; 2, Ultrasonido; 3, Tomografía computada; 4, Laparotomía exploradora

Gráfica 7. Pacientes con ascitis maligna como manifestación inicial de la neoplasia causal vs manifestación clínica durante la evolución del padecimiento (Porcentajes)

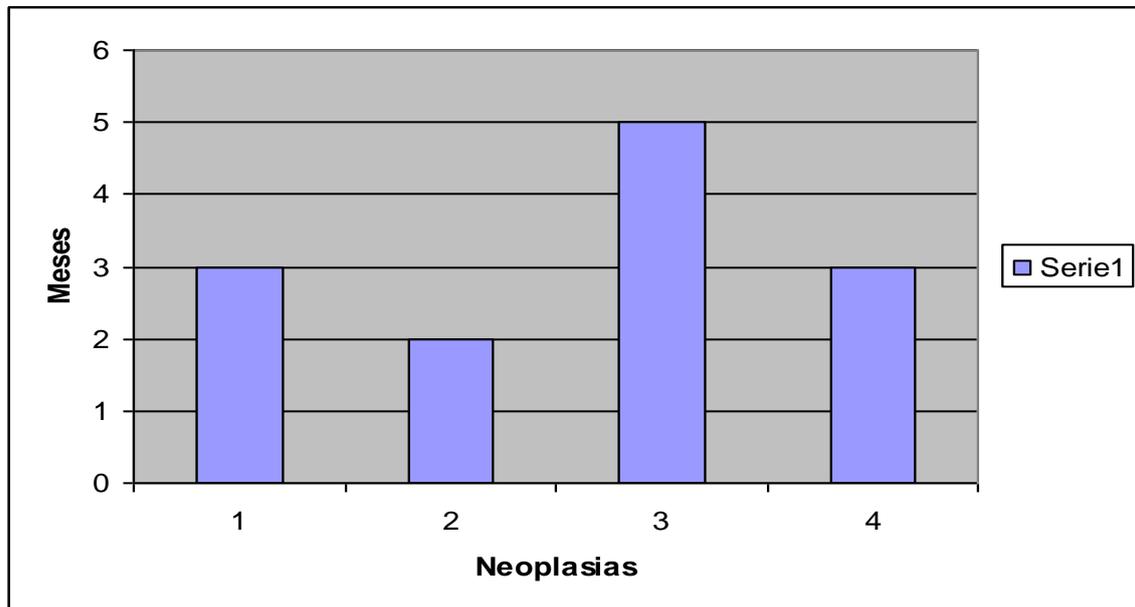


1, Manifestación clínica inicial; 2, Manifestación clínica durante la evolución del padecimiento.

Gráfica 8. Retraso en el diagnóstico en meses (todas las neoplasias)

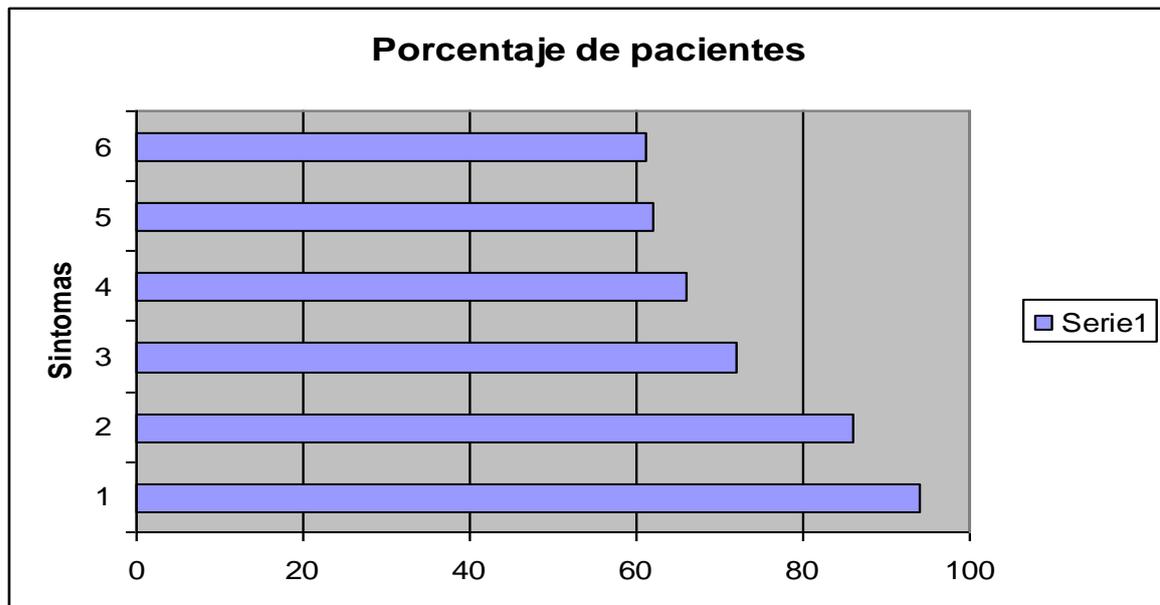


Gráfica 9. Retraso en el diagnóstico en meses (todas las neoplasias)



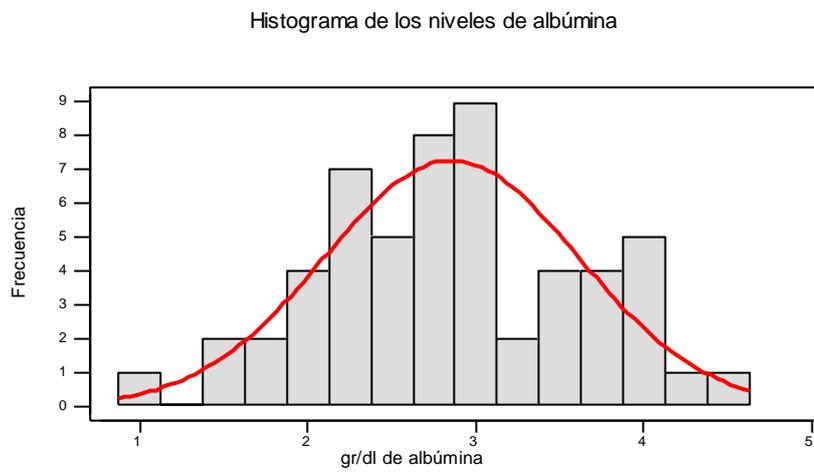
1, Neoplasias ováricas; 2, Neoplasias gástricas; 3, Neoplasias de primario desconocido; 4, Neoplasias pancreáticas

Grafica 9.- Síntomas relacionados a la ascitis maligna (porcentajes)

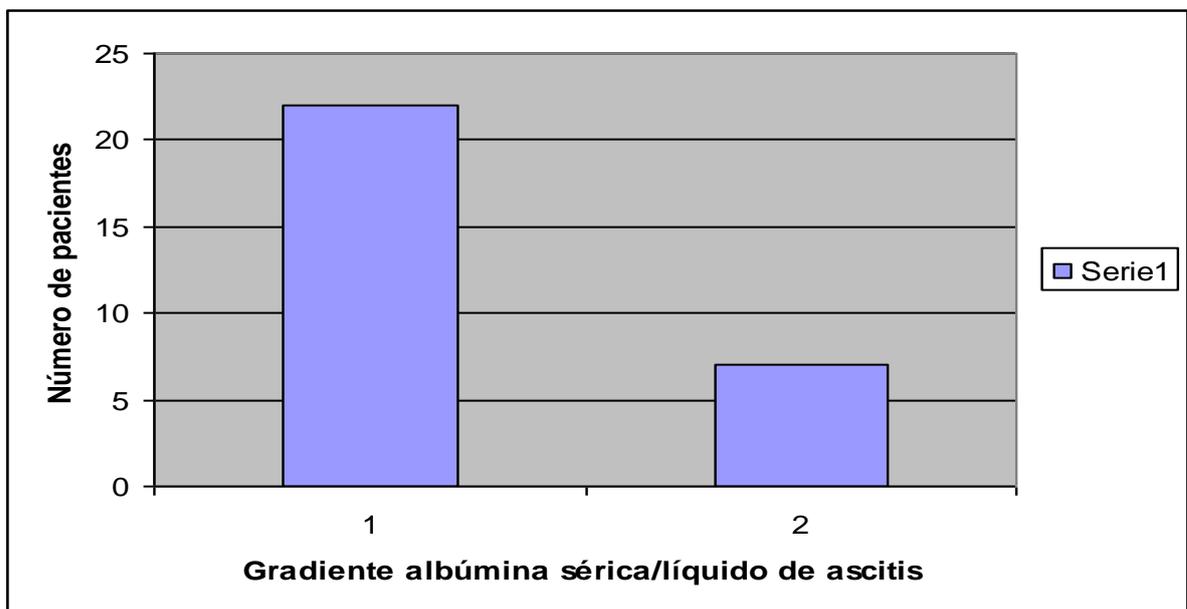


1, Aumento del perímetro abdominal ; 2, Dolor abdominal; 3, Náusea y vómito; 4, Pérdida de peso; 5, Saciedad temprana; 6, Disnea.

Grafica 10.- Niveles de albúmina sérica en gr/dl.

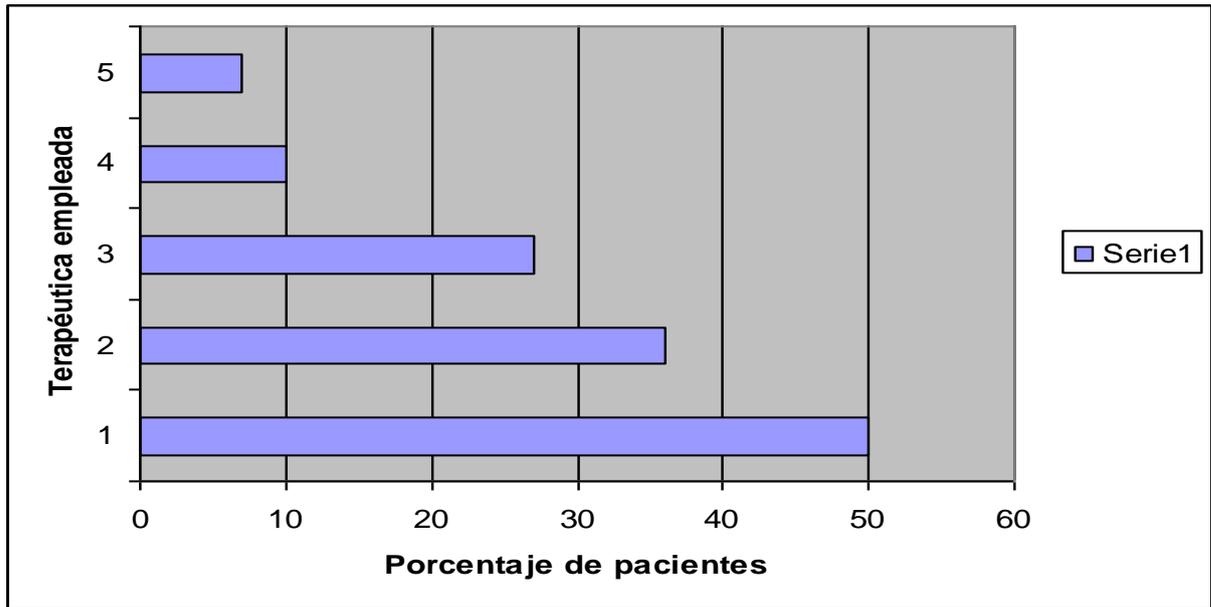


Grafica 11.- Gradiente albúmina sérica/líquido de ascitis



1, Gradiente albúmina sérica/líquido de ascitis menor a 1.1; 2, Gradiente albúmina sérica/líquido de ascitis mayor a 1.1

Grafica 12.- Manejo terapéutico de los pacientes con ascitis maligna



1, Paracentesis de repetición; 2, Diuréticos; 3, Furosemide y espironolactona; 4, Catéter Tenckhoff; 5, Catéter Dawson Muller.