

Título: Utilidad del análisis del líquido ascítico como diagnóstico diferencial entre ascitis maligna y ascitis de etiología cirrótica.

Autor: Rodolfo Navarrete

Lugar: Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina.

Resumen

Introducción: Las neoplasias, como causa única de ascitis, justifican solo el 10 % del total de casos. Dentro del análisis físico-químico del LA hay varios parámetros que pueden ser utilizados como métodos de sospecha clínica de ascitis maligna.

Objetivo: Determinar predictores analíticos en líquido ascítico (LA) para el diagnóstico diferencial entre ascitis maligna y ascitis de etiología cirrótica. Analizar las características de los pacientes con ascitis de etiología maligna en nuestro hospital.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, observacional y analítico. Se incluyeron en forma consecutiva todos aquellos pacientes con ascitis y alguna de las siguientes características: lesiones por TC de abdomen compatibles con implantes peritoneales, citología positiva para células neoplásicas en LA y/o biopsia peritoneal compatible con carcinomatosis. Se incluyeron 22 casos que se los denominó como ascitis relacionada con malignidad (ARM). Se los comparó con 88 pacientes con ascitis de etiología cirrótica sin evidencia de neoplasias, de características similares en cuanto a sexo y edad (1:4). El estudio fue realizado en un hospital público de tercer nivel, entre junio del 2005 y marzo del 2013. Los análisis estadísticos utilizados fueron t-Student, chi-cuadrado o test de Fisher según corresponda. Se realizaron curvas ROC para determinar los distintos puntos de corte. Se determinó Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN).

Resultados: La edad media de los pacientes con ascitis maligna fue de 56 +/- 14 años y el 63% fueron hombres. En el grupo ARM la neoplasia primaria fue detectada en 17 pacientes. Del total, un 32% tenía lesiones hepáticas ya sean primarias o secundarias y un 45 % implantes peritoneales. En los pacientes con ARM el 59% presentaron un gradiente albumina sérico ascítico (GASA) mayor a 1,1 mg/dl. En los que tenían lesiones hepáticas el 100% mostró un GASA mayor a 1,1 mg/dl, mientras que los que no tenían lesiones hepáticas esto sólo se observó en un 46% ($p < 0,05$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de proteínas, colinesterasa, colesterol total y lactato-deshidrogenasa (LDH) del LA entre los pacientes con ARM respecto a los pacientes con ascitis cirrótica $p < 0,0001$. Los puntos de corte que identificamos para el diagnóstico de ascitis maligna fueron los siguientes: proteínas > 20 g/L (S 87 %, E 84%, VPP 80%, VPN 97%); colinesterasa > 1000 UI/L (S 77 %, E 100 % ; IC VPP 100%, VPN 95%); colinesterasa > 600 UI/L (S 86 %, E 86 %); colinesterasa > 450 UI/L (S 95% E 73%); Colesterol Total > 27 mg/dl (S 90 % IC 71 a 97; E 85 % IC 76 a 91); LDH > 200 UI/L (S 72% E 95%). La asociación de colinesterasa > 600 UI/L y/o LDH > 200 UI/L mostraron una S 95% IC 78 a 99 y una E 84% IC 75 a 90.

Conclusiones: En base a este trabajo podemos concluir que las determinaciones en LA de proteínas, LDH, colesterol total y, sobre todo, colinesterasa son buenos predictores en el diagnóstico diferencial de ascitis asociada a malignidad vs ascitis de etiología cirrótica. Como observamos, la presencia de un valor de colinesterasa en LA por debajo de 450 UI/L nos permitiría alejar el origen maligno de la ascitis, y por otro lado un valor de colinesterasa en LA por encima de 1000 UI/L sugeriría fuertemente la presencia de ascitis maligna. La asociación de dos determinaciones con alta especificidad (colinesterasa > 600 y/o LDH > 200) demostraron ser muy sensibles. Estos datos podrían ser de suma utilidad para la toma de decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas en la práctica diaria.

Introducción

Las neoplasias, como causa única de ascitis, justifican solo el 10 % del total de casos.¹ La sospecha clínica y la confirmación diagnóstica de este tipo de manifestaciones clínicas, llamadas ascitis maligna, ofrecen un gran desafío.

La sospecha y posterior diagnóstico de esta patología se basa en la forma de presentación clínica, el análisis cito-físico-químico del líquido ascítico (LA) y de los estudios por imágenes.^{2,3}

El término ascitis maligna no es sinónimo de carcinomatosis peritoneal (CP). La CP no es más que una de las causas de ascitis relacionadas con malignidad (ARM), siendo la más frecuente (50 %). Las demás etiologías, en orden de frecuencia, que se agrupan bajo el nombre de ascitis relacionadas con malignidad son: metástasis hepáticas masivas, carcinomatosis peritoneal más metástasis hepáticas masivas, hepatocarcinoma más cirrosis hepática, ascitis quilosa (secundario generalmente a linfoma) y síndrome de Budd-Chiari secundario a oclusión maligna de la vena hepática.⁴

Dentro del análisis físico-químico del LA hay varios parámetros que pueden ser utilizados como métodos de sospecha clínica de ARM.⁵ Entre ellos se encuentra la colinesterasa, las proteínas, LDH, glucosa, predominio de mononucleares, marcadores tumorales como el CEA y CA-125, detección de fibronectina y glicosaminoglicanos.^{6,7,8,9}

El gradiente de albumina sérica-ascítica suele ser útil para diferenciar si la causa es secundaria o no a hipertensión portal (GASA $>1,1$ g/dl vs $< 1,1$ g/dl, respectivamente), con una sensibilidad del 95%. De este modo, aquellos pacientes que presenten LA secundario a una neoplasia, ejemplo carcinomatosis peritoneal, sin lesiones hepáticas, el GASA suele ser $< 1,1$ g/dl, en cambio aquellos pacientes con lesiones hepáticas, sean estas primarias (hepatocarcinoma) o metastásicas, el GASA suele ser $> 1,1$ g/dl.^{1,4}

La utilidad del GASA, como así también del recuento celular en LA, son una herramienta útil para orientar el diagnóstico etiológico de las diferentes causas de ascitis. Varios trabajos mencionan la utilidad de otros parámetros bioquímicos que podrían ser de utilidad en la evaluación de estos pacientes.¹⁰

Nuestro objetivo es determinar predictores analíticos en LA para el diagnóstico diferencial entre ascitis maligna y ascitis de etiología cirrótica.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, observacional y analítico.

Se incluyeron en forma consecutiva todos aquellos pacientes con ascitis y alguna de las siguientes características: lesiones por TC de abdomen compatibles con implantes peritoneales, citología positiva para células neoplásicas en LA y/o biopsia peritoneal compatible con carcinomatosis. Se incluyeron en total 22 pacientes. Se excluyeron todos aquellos pacientes con cirrosis, embarazadas, menores de 18 años.

En cinco pacientes no se pudo realizar al diagnóstico anatomopatológico de la etiología neoplásica, pero igualmente se los incluyó en el grupo ARM por las características que clínicas que presentaban, como son: rápida progresión, pérdida de peso, astenia, anorexia, múltiples implantes peritoneales o en otros casos células neoplásicas en el líquido ascítico.

Tabla 1

A este grupo se los comparó con 88 pacientes con ascitis de etiología cirrótica sin evidencia de neoplasias, de características similares en cuanto a sexo y edad, provenientes de una base de datos de 450 pacientes con ascitis cirrótica, consecutivos. El muestreo de este grupo se realizó eligiendo los 3 pacientes de igual sexo y edad más cercana para cada paciente del grupo ARM.

El estudio fue realizado en el Hospital Provincial del Centenario, un hospital público de tercer nivel, entre junio del 2005 y junio del 2012.

Se analizaron los valores en LA de: Albumina, Proteínas totales, Colesterol, Amilasa, Triglicéridos, Glucosa, Colinesterasa, LDH, Ph y elementos.

El análisis estadístico de los datos fue realizado con el programa IBM SPSS Statistics versión 19 Editor. La significancia de las diferencias correspondientes a las variables cuantitativas se estimó mediante la prueba de la t de Student. Las diferencias

correspondientes a las variables cualitativas se estimó mediante la prueba de Chi cuadrado o la prueba de significancia exacta de Fisher cuando la primera no resultase aplicable. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de “p” era inferior a 0,05. Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los diferentes parámetros del líquido ascítico que mostraron diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con ascitis de etiología carcinomatosa y los de etiología cirrótica. Se utilizó la curva ROC para determinar los puntos de corte de los valores del líquido ascíticos. Los datos se expresan como porcentajes, o como media \pm desvío estándar según corresponda. Se realizaron curvas ROC para determinar los distintos puntos de corte. Se determinó Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN).

Resultados

La edad media de los pacientes con ascitis maligna fue de 56 \pm 14 años y el 63% fueron hombres. En el grupo ARM la neoplasia primaria fue detectada en 17 pacientes. La etiología cirrótica en los pacientes libres de enfermedad neoplásica fue secundaria al consumo de alcohol 47%, siguiendo en orden de frecuencia VHB 15%, VHC 13%, idiopática 9%, alcohol más infección por virus hepatotropos 7 %, hepatitis autoinmune 5% y otras causas 4%.

Del total de paciente con enfermedad neoplásica, 7 (32 %) tenían lesiones hepáticas ya sean primarias (4 pacientes) o secundarias (3 pacientes), mientras que un 68 % (15 pacientes) tenían implantes peritoneales. El GASA en el 59 % fue mayor a 1,1. En los que tenían lesiones hepáticas metastásicas el 100% mostró un GASA mayor a 1,1 mg/dl, mientras que los que no tenían lesiones hepáticas esto sólo se observó en un 46% ($p < 0,05$). En el grupo de pacientes con neoplasias hepáticas 4/5 tuvieron GASA mayor a 1,1. (Tabla 1)

Cuando se comparó el GASA vs la presencia o no de implantes peritoneales no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

La citología del LA para células neoplásicas fue positiva en 5 de 10 pacientes. En los restantes 12 pacientes no se contó con este estudio.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de proteínas, colinesterasa, colesterol total y lactato-deshidrogenasa (LDH) del LA entre los pacientes con ascitis maligna respecto a los pacientes con ascitis cirrótica $p < 0,05$. (Tabla 2 – Fig. 1 y 2). La mayor diferencia se observó con los valores de colinesterasa, con una media de 353 UI/L para los pacientes sin neoplasia vs 1892 UI/L para los del grupo ARM, $p < 0,0001$.

Los puntos de corte que identificamos para el diagnóstico de ascitis maligna fueron: proteínas > 20 g/L (S 87 %, E 84%, VPP 80%, VPN 97%); colinesterasa > 1000 UI/L (S 77 %, E 100 % ;VPP 100%, VPN 95%); colinesterasa > 600 UI/L (S 86 %, E 86 %); colinesterasa > 450 UI/L (S 95% E 73%); Colesterol Total > 27 mg/dl (S 90 %; E 85); LDH > 200 UI/L (S 72% E 95%).

La asociación de colinesterasa > 600 UI/L y/o LDH > 200 UI/L mostraron una S 95% IC 78 a 99 y una E 84% IC 75 a 90. (Fig. 3, 4 y 5)

Cuando se analizaron estos valores según la presencia o no de lesiones hepáticas entre los pacientes con ARM no se hallaron diferencias de significación estadísticas.

Discusión

En base a este trabajo podemos concluir que las determinaciones en LA de proteínas, LDH, colesterol total y, sobre todo, colinesterasa son buenos predictores en el diagnóstico diferencial de ascitis asociada a malignidad vs ascitis de etiología cirrótica. Como observamos, la presencia de un valor de colinesterasa en LA por debajo de 450 UI/L nos permitiría alejar el origen maligno de la ascitis, y por otro lado un valor de colinesterasa en LA por encima de 1000 UI/L sugeriría fuertemente la presencia de ascitis maligna. La asociación de dos determinaciones con alta especificidad (colinesterasa > 600 y/o LDH > 200) demostraron ser muy sensibles. Estos datos podrían ser de suma utilidad para la toma de decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas en la práctica diaria.

Pocos son los trabajos que han evaluado los diferentes parámetros en LA para diferenciar ascitis maligna de ascitis de etiología cirrótica. Vázquez Rodríguez and col.¹¹ han descripto que valores de colinesterasa > 600 U/L y/o proteínas > 25 g/l tiene un 100 % de especificidad para determinar que la causa de ascitis no es solamente cirrosis.

Otros autores han observado que la presencia de citología positiva para células malignas se asociaba con valores de LDH y fibonectina elevadas, en pacientes con ascitis secundaria a neoplasias de origen no-hepáticas.⁸

Un estudio muy interesante, es el realizado por Runyon et al.,⁴ que evalúa las características cito-físico-químicas del LA según los diferentes mecanismos fisiopatológicos que producen ascitis relacionada con malignidad. En dicho estudio los pacientes con carcinomatosis peritoneal presentaban en un 96.7 % citología positiva para células neoplásicas. Otras de las características bioquímicas fue la elevación de proteínas totales en LA.

En base a este trabajo podemos concluir que las determinaciones en LA de proteínas, LDH, colesterol total y, sobre todo, colinesterasa son buenos predictores en el diagnóstico diferencial de ascitis maligna vs ascitis de etiología cirrótica.

Creemos que la utilidad de este estudio radica en crear una alerta a la hora de analizar los datos físico-químicos del LA. En efecto, la elevación de los parámetros analizados podría ayudar a tomar decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas oportunas en el contexto clínico apropiado.

Hemos encontrado un gran numero de debilidades en nuestro trabajo, como son el escaso numero de pacientes, la gran variabilidad de patologías neoplásicas, la falta de diagnostico certero en casi un cuarto de los pacientes y que no se pudo contar con análisis histopatológico de la gran mayoría de muestras de LA. Sin embargo existe un escaso número de publicaciones hasta la fecha que tengan en cuenta las variables aquí analizadas.

Estos resultados son muy alentadores en cuanto a los elevados valores de S, E, VPP y VPN encontrados. No obstante, sería prudente confirmar estos hallazgos en un estudio

prospectivo con un mayor número de pacientes, para poder concluir definitivamente sobre su utilidad.

Bibliografía

1. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117:215
2. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27:264
3. Runyon BA. Malignancy-related ascites and ascitic fluid "humoral tests of malignancy". *J Clin Gastroenterol* 1994; 18:94.
4. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988; 8:1104
5. Loewenstein MS, Rittgers RA, Feinerman AE, et al. Carcinoembryonic antigen assay of ascites and detection of malignancy. *Ann Intern Med* 1978; 88:635
6. Sari R, Yildirim B, Sevinc A, et al. The importance of serum and ascites fluid alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, CA 19-9, and CA 15-3 levels in differential diagnosis of ascites etiology. *Hepato-gastroenterology* 2001; 48:1616.
7. Chen SJ, Wang SS, Lu CW, et al. Clinical value of tumour markers and serum-ascites albumin gradient in the diagnosis of malignancy-related ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9:396.
8. Salerno F, Restelli B, Incerti P, Annoni G, Capozza L, Badalamenti S, et al. Utility of ascitic fluid analysis in patients with malignancy-related ascites. *Scand J Gastroenterol.* 1990 Mar;25(3):251-6.
9. Archimandritis A, Kapsalas D, Douvara M, Tjivras M, Tsirantonaki M, Fertakis A. Value of ascitic fibronectin and cholesterol concentration in the differentiation between malignancy-related and non-malignant ascites. *Ann Med Interne (Paris).* 1996;147(3):145-50
10. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117:215

11. Vázquez Rodríguez de Alba J, Ena Muñoz J, Such Ronda J, Almenar Bonet MV, Graells Ferrer ML. [Usefulness of cholinesterase determination in ascitic fluid in the differential diagnosis of ascites]. *An Med Interna*. 2000 Jul;17(7):351-5.

Tabla 1. *Características clínicas de los pacientes con ARM*

Pte	Edad y	Etiología Neoplasia	Criterio de Inclusión	GASA	MTS hígado
1	77 - F	Desconocida	Implantes peritoneo	< 1,1	No
2	54 - F	Vesícula	Citología (+) en LA	< 1,1	No
3	63 - F	Vesícula	Implantes peritoneo	> 1,1	Si
4	32 - F	Hígado	Implantes peritoneo	> 1,1	-
5	55 - F	Mama	Biopsia de peritoneo (+)	< 1,1	No
6	75 - F	Desconocida	Implantes peritoneo	< 1,1	No
7	60 - F	Ovario	Implantes peritoneo	< 1,1	No
8	47 - F	Cuello de Útero	Biopsia de peritoneo (+)	> 1,1	Si
9	45 - M	Gástrico	Citología (+) en LA	> 1,1	No
10	63 - M	Pulmón	Implantes peritoneo	> 1,1	Si
11	50 - M	Mesotelioma	Implantes peritoneo	< 1,1	No
12	77 - M	Desconocida	Implantes peritoneo	< 1,1	No
13	35 - M	Gástrico	Implantes peritoneo	< 1,1	No
14	74 - M	Hígado	Implantes peritoneo	> 1,1	-
15	48 - M	Gástrico	Implantes peritoneo	> 1,1	No
16	33 - M	Desconocida	Citología (+) en LA	> 1,1	Si
17	54 - M	Hígado	Implantes peritoneo	> 1,1	-
18	51 - M	Hígado	Implantes peritoneo	< 1,1	-
19	63 - M	Colon	Citología (+) en LA	> 1,1	No
20	56 - M	Esófago	Citología (+) en LA	> 1,1	Si
21	78 - M	Páncreas	Implantes peritoneo	> 1,1	No
22	57 - M	Desconocida	Implantes peritoneo	> 1,1	No

Tabla 2. *Valores de colinesterasa, proteínas y colesterol en LA según la etiología de la ascitis.*

LA	Etiología	Media	P
Proteínas	ARM	37 a/dl	0,001
	Cirrosis	13 a/dl	
Colinesterasa	ARM	1892 U/l	0,0001
	Cirrosis	353 U/l	
Colesterol	ARM	73 mg/dl	0,001
	Cirrosis	16 mg/dl	
LDH	ARM	867 U/l	0,05
	Cirrosis	101 U/l	

ARM = Ascitis Relacionada con Malignidad

Figura 1. *Distribución de los valores de Colinesterasa en los diferentes grupos*

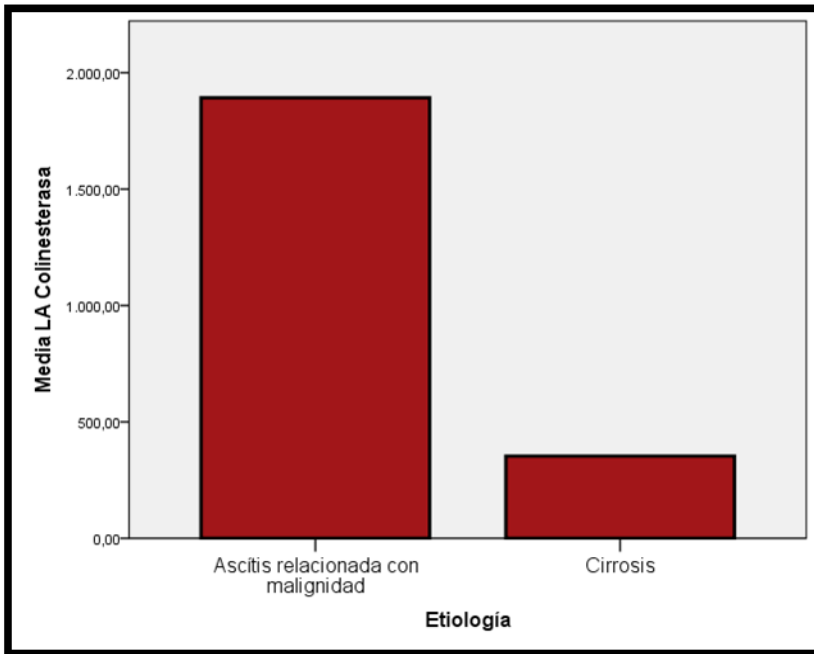


Figura 2. *Distribución de los valores de proteínas, colesterol y LDH en los diferentes grupos*

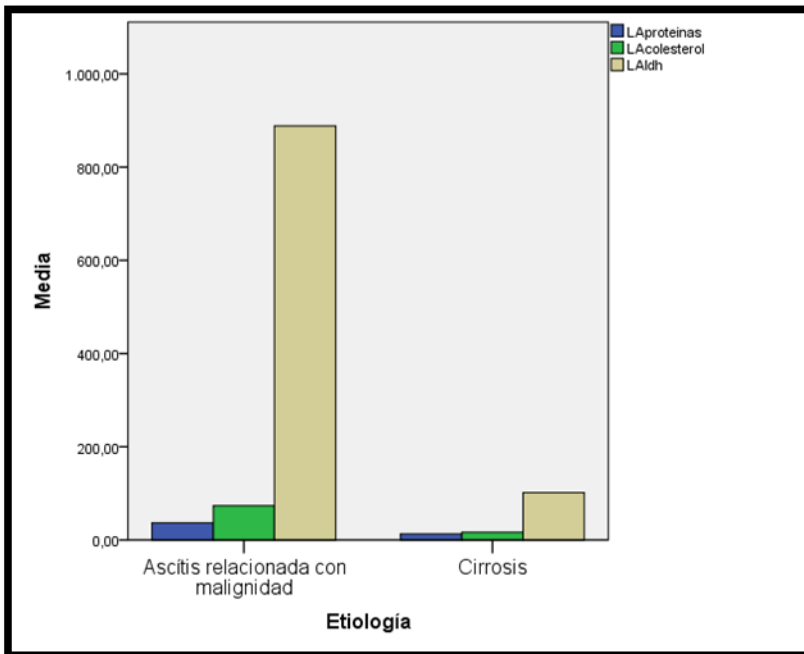


Figura 3. *Intervalos de confianza en los valores de colinesterasa en LA según la etiología.*

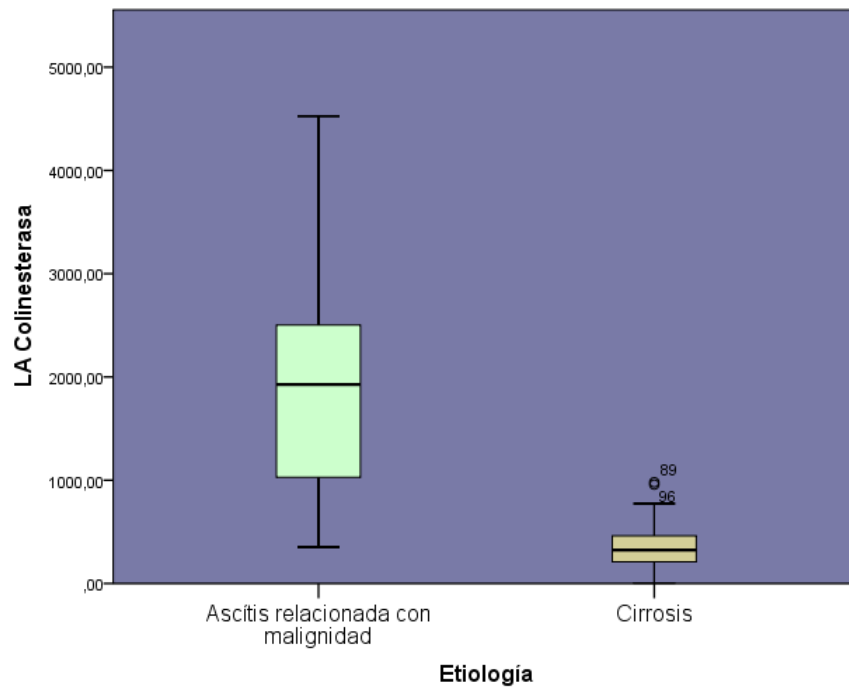


Figura 4. *Intervalos de confianza en los valores de colesterol en LA según la etiología.*

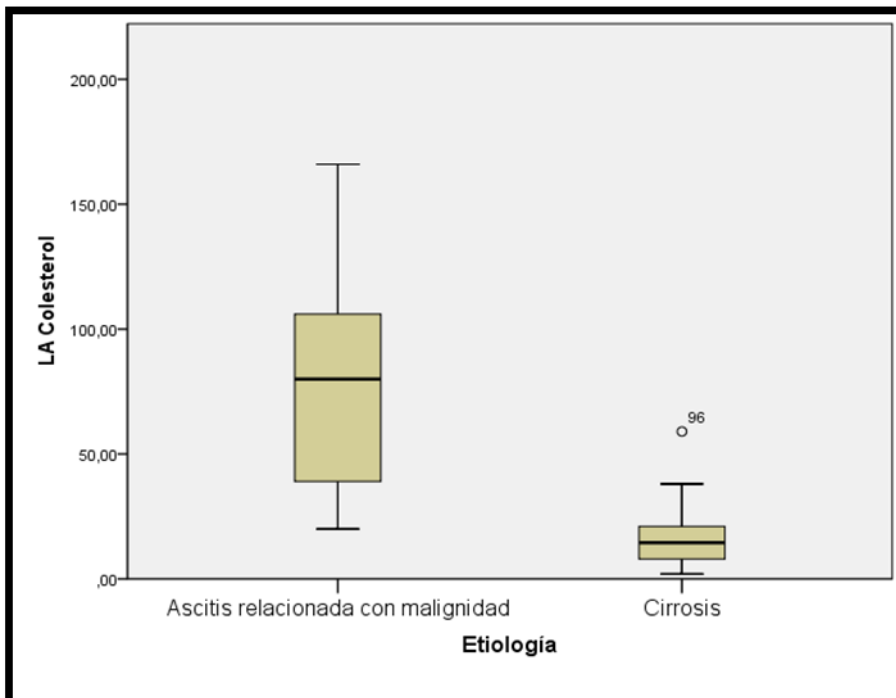


Figura 5. *Intervalos de confianza en los valores de proteínas en LA según la etiología.*

