

11215 11  
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza"

UTILIDAD DEL GRADIENTE ALBUMINA  
SERICA-ASCITIS PARA SEPARAR UN  
TRASUDADO DE UN EXUDADO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGIA

P R E S E N T A  
DR. RUBEN DARIO VON CHONG REYES



I. M. S. S. México, D. F. Febrero de 1992



## **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 está 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

### I. Introducción

1. Examen físico
2. Estudios de imagen
3. Paracentesis
4. Biopsia peritoneal percutánea
5. Laparoscopia
6. Análisis del líquido de ascitis

### II. Antecedentes científicos

- A. Fibronectina
- B. Colesterol
- C. Gradiente Albúmina sérica-ascitis

### III. Objetivos

### IV. Planteamiento de la hipótesis

### V. Materiales y métodos

### VI. Resultados

### VII. Conclusiones

### Bibliografía

## I. INTRODUCCION.

La acumulación de líquido de ascitis que resulta por el aumento de la presión hidrostática o disminución de la presión oncótica es definida como trasudado. Sin embargo, hay varias causas por las cuales se acumula líquido de ascitis por otros mecanismos, a esta se le conoce como exudado.

Tradicionalmente se ha considerado que el trasudado es el líquido de ascitis que tiene menos de 2.5 g/dl de proteínas totales (PT). Si se utiliza la relación PT ascitis/PT suero y la relación Deshidrogenasa Láctica ascitis/Deshidrogenasa Láctica suero (DHLr) se aumenta la sensibilidad para identificar un trasudado. Sin embargo, la clasificación del líquido de ascitis en trasudado y exudado tiene algunos problemas como:

- . 0% de los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea tiene proteínas totales  $> 2.5$  g/dl.
- . 66% de los pacientes cirróticos desarrollan altos niveles de proteínas totales durante la diuresis inducida con farmacos.
- . 33% de los pacientes con cáncer y ascitis tienen proteínas totales  $< 2.5$  g/dl.
- . 100% de los pacientes con ascitis cardiaca tienen proteínas totales  $> 2.5$  g/dl.
- . 50% de los pacientes con peritonitis por tuberculosis (TB) tienen proteínas totales  $< 2.5$  g/dl. (1)

Hoefs y colaboradores reportaron que el gradiente Albúmina sérica- Albúmina es ascitis (GA.s-a) se correlaciona con la presión portal (como una manifestación del balance de la presión oncótica-hidrostática) y que es un mejor parámetro para valorar a los pacientes con ascitis (2)

Con el propósito de evaluar este parámetro, y compararlo

lo con los índices convencionales de ascitis (PT y DIL), se -- realizó el presente estudio de tipo prospectivo, transversal, - comparativo y experimental.

La presencia de líquido de ascitis puede ser confirmada por medio del examen físico y las técnicas de imagen, y su --- etiología puede ser evaluada por el análisis del líquido de ascitis, biopsia peritoneal y laparoscopia.

## 1. EXAMEN FISICO

En condiciones normales es posible encontrar hasta 200 ml de líquido de ascitis en cavidad peritoneal (3). Los sig-- nos que generalmente están presentes con cantidades moderadas son el signo de la ola, signo de la matidez en un flanco, signo de la matidez cambiante, signo del t $\acute{e}$ mpano y signo del charco; sin embargo, el diagnóstico cl $\acute{i}$ nico puede ser incorrecto - hasta en un 33% (4). Cattau y colaboradores evaluaron estos - signos en 21 pacientes en los cuales la presencia de líquido - de ascitis era dudosa. El signo de la matidez en un flanco tuvo una sensibilidad de 94%, pero fue el menos espec $\acute{i}$ fico; por el contrario, el signo de la ola fue el m $\acute{a}$ s espec $\acute{i}$ fico (82%) - pero a su vez fue el menos sensible (50%). En base a los signos mencionados la eficacia diagn $\acute{o}$ stica para ascitis tuvo una media del 58% con un rango del 48-72% y una alta incidencia - de falsos positivos por lo cual los autores recomiendan se realice un ultrasonido (4).

## 2. ESTUDIOS DE IMAGEN

### A) RADIOGRAFIAS.

Radiol $\acute{o}$ gicamente (5), en presencia de grandes cantida-- des de ascitis se pueden observar el signo del ángulo hepático, de la franja, cresta iliaca, pelvis, asas intestinales y vidrio despulido.

### Signo del ángulo hepático

El margen inferior y lateral del hígado se visualiza -- por la grasa preperitoneal adyacente. El signo resulta positivo cuando no es posible ver éste margen.

### Signo de la franja.

En la pared abdominal es posible observar la interface que resulta por la grasa preperitoneal que separa el músculo - transverso abdominal de la línea peritoneal. El colon normalmente debe estar adyacente a la línea peritoneal. Este signo es positivo cuando el colon lleno de aire o heces esta separado de la interface por más de 3 mm.

### Signo de la cresta iliaca.

Se define como una línea vertical radiolúcida sobre la cresta iliaca. Representa la interface de la grasa preperitoneal la cual se acentúa con la presencia de ascítis entre el peritoneo visceral y parietal. El signo es positivo cuando - esta línea tiene más de 2 cms de longitud.

### Signo de las asas intestinales.

Se considera positivo cuando hay centralización de - las asas y la distancia que las separa es mayor de 5 mm.

### Signo de la pelvis.

El líquido de ascítis es separado de la vejiga por - una angosta zona radiolúcida que representa el tejido adiposo extraperitoneal.

### Imagen en vidrio despulido.

Es el aspecto nubloso y generalizado en una radiogra-

fía de abdomen por la presencia de grandes cantidades de ascitis. Se ve afectado por la técnica de exposición.

Bundrick y colaboradores (5) evaluaron 100 pacientes -- controles y 100 pacientes con ascitis confirmada por ultrasonido. El signo del ángulo hepático tuvo una sensibilidad de 84% y especificidad de 70%. Sin embargo, ningún signo fue completamente específico.

#### B) ULTRASONIDO

Este procedimiento, además de detectar pequeñas cantidades de ascitis, hasta 100 ml en la fosa hepatorenal de Morrison's (6-7) permite la evaluación del hígado para documentar enfermedad difusa, ó neoplasias; tumores pancreáticos, tumores en epiplón, implantes peritoneales, masas pélvicas en la mujer; aunado al Doppler (8) es de utilidad para establecer la presencia o ausencia de flujo normal en vena porta, hepática, esplénica o cava inferior, así como para excluir trombos en las mismas.

#### C) TAC.

Al igual que el ultrasonido, es útil para diagnosticar pequeñas cantidades de ascitis y hacer diagnóstico diferencial con hemoperitoneo (9); sin embargo, el costo de éste procedimiento es mayor.

Permite también la evaluación de órganos intrabdominales, retroperitoneo y mesenterio para descartar un proceso neoplásico o inflamatorio.

### 3. PARACENTESIS

Es un procedimiento seguro si se toman precauciones apropiadas.

piadas. El sitio de punción se selecciona de acuerdo a la matidez, generalmente a nivel de la línea media o bien a nivel de los flancos. Se utiliza una aguja fina # 22 y se deben evitar las cicatrices ya que el intestino se adhiere a la pared. La coagulopatía no contraindica la paracentesis, en particular si se puede insertar la aguja en la línea media avascular (10).

Se ha propuesto que la paracentesis puede causar infección del líquido de ascitis por inoculación con bacterias, sangre y/o perforación del intestino con liberación de su contenido. Se reporta bacteremia hasta en un 54% de los casos.

Runyon (10) en un estudio prospectivo de 229 paracentesis en 125 pacientes, reportó dos complicaciones mayores: hematomas de pared abdominal que requirió transfusión en 1 paciente (0.9% de las paracentesis y 0.8% de los pacientes); y dos complicaciones menores: hematoma que no requirió transfusión en 2 pacientes (0.9% de las paracentesis y 1.6% de los pacientes). Ninguna paracentesis provocó peritonitis secundaria o muerte. Dos pacientes que tenían ascitis a tensión presentaron una pequeña pérdida de líquido por 48 y 72 horas, y en ninguno de los casos se consideró como complicación.

#### 4. BIOPSIA PERITONEAL PERCUTANEA.

Sehinder y Gorman en 1959 describieron por primera vez este procedimiento utilizando una aguja modificada de Vim-Silverman y reportaron un diagnóstico correcto en 7 de 14 pacientes. Posteriormente se ha utilizado la aguja de biopsia pleural, tipo Abrams.

Jenkins y Ward (11) reportaron 23 biopsias peritoneales percutáneas en pacientes con ascitis de etiología desconocida con sospecha de carcinomatosis o tuberculosis. Bajo técnica - aséptica y anestesia local, realizó una incisión de 0.5 cms en la piel a nivel de la fosa iliaca derecha o izquierda y obtuvo



en todos los casos una biopsia de peritoneo con una técnica--similar a la utilizada para obtener biopsia pleural. En sus resultados se diagnóstico 1 caso de peritonitis por TB y 6 casos de neoplasias a saber; 1 linfoma, 1 mesotelioma, 4 casos de carcinoma metastásico, pero no pudo diagnosticar 13 casos de cáncer diseminado.

#### 5. LAPARASCOPIA.

Es un procedimiento seguro con una alta eficacia diagnóstica. Permite la inspección de 2/3 de la superficie hepática, la vesícula, el bazo, peritoneo y órganos pélvicos, se pueden obtener biopsias directas de lesiones tan pequeñas como 1 mm de diámetro.

Herrera y colaboradores (12) reportaron 100 laparoscopias en un período de 2 años. La mayoría de los procedimientos fueron hechos para evaluar anomalías de PFH (41%) y masas focales (25%). La tasa de complicaciones fue del 3%. - En el 21% de los pacientes la laparoscopia estableció el diagnóstico definitivo. Fue 100% sensible y 99% específica para el diagnóstico de tumores, y 100% sensible y 92% específica para el diagnóstico de cirrosis.

#### 6. ANALISIS DEL LIQUIDO DE ASCITIS.

Es necesario para determinar la causa. Para ello se divide en 2 grandes grupos; trasudado y exudado.

El trasudado (13) se presenta cuando los factores que influyen en la formación o reabsorción de líquido están alterados como en: cirrosis, síndrome nefrótico, insuficiencia cardiaca congestiva; la superficie peritoneal no está envuelta en el proceso patológico. En contraste, el exudado resulta de la inflamación u otra enfermedad de la superficie peritoneal tal como ocurre en TB, neoplasias, pancreatitis y vas-

culitis.

En el pasado, el trasudado se diferenciaba del exudado, por la gravedad específica (GE: 1.016), la cuenta celular y la presencia o ausencia de coágulo del líquido. Otras medidas como la determinación de proteínas totales (PT: 3.0 d/dl) y el nivel de DHL (200 U/L) permiten hacer esta diferencia. Sin embargo, ésta no es completa y suele presentarse sobreposición de valores.

#### CIRROSIS.

Bar-Meir y colaboradores (14) reportaron el análisis del líquido de ascitis de 259 pacientes cirróticos. El aspecto fue claro en 2/3. En la mitad de los pacientes restantes se describió el aspecto como ligeramente oscuro. La GE (1.013) estuvo dentro del rango tradicional para un trasudado, así como la concentración de proteínas totales (2.0 g/dl). La concentración de glucosa en el líquido fue de 140 mg/dl con un rango de 80-380 mg/dl. El número de leucocitos fue 281/mm con un promedio de 27% PMN (82/mm).

En 39 pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea (14), el aspecto del líquido de ascitis fue turbio en más de 3/4 de los pacientes, y fue claro en 9 pacientes. Hubo una amplia variación en el número de leucocitos con un rango de 40- 27,00/mm. El promedio fue 6084/mm, de los cuales 5295 (77%) eran PMN. Los cultivos mostraron una amplia variedad de microorganismos, E. coli se cultivó en 1/3 de los pacientes y Neumococo en 1/5. En la mitad de los pacientes, los organismos fueron de origen entérico. La GE= 1.013 y las proteínas totales = 1.6 g/dl estuvieron en niveles ligeramente inferiores al grupo cirrótico no infectado. En nivel de glucosa fue 137 mg/dl y solo 2 pacientes tuvieron niveles bajos de glucosa (10-20 mg/dl) en líquido de ascitis.

En el mismo estudio se reportaron 18 pacientes cirróticos que simultáneamente tenían un tumor metastásico en el hígado o peritoneo verificado histológicamente. El aspecto del líquido fue turbio en 2/3 de los pacientes. Los valores de la GE = 1.011, proteínas totales = 1.9 g/dl y glucosa = 159 mg/dl fueron similares a los pacientes cirróticos sin neoplasias. El número de leucocitos vario de 10-4600/mm con un promedio de -- 696/mm de los cuales 559 eran PMN.

De lo anteriormente expuesto los autores concluyen que -- el aspecto del líquido de ascitis, la GE, las proteínas totales y la glucosa tienen un limitado valor en el diagnóstico -- diferencial y solamente el número y tipo de leucocitos puede -- diferenciar el líquido infectado del no infectado.

#### CANCER.

La formación del líquido peritoneal es una vía terminal para muchos tumores. Usualmente es un proceso exudativo. Se ha enfatizado la importancia de la obstrucción de los linfáticos subdiafragmáticos como un proceso primario que previene la absorción de líquido intraperitoneal y así conduce a la formación de ascitis maligna (15). Sin embargo, es necesario un -- cambio en la permeabilidad vascular a moléculas grandes para -- que se produzcan niveles elevados de proteínas (exudado). En ausencia de un cambio en la permeabilidad vascular, el líquido peritoneal puede tener las características de un trasudado.

Garrison y colaboradores (15) reportaron 107 pacientes -- con cáncer y ascitis. Los tumores más comunes fueron páncreas, colon y ovario. El tumor extrabdominal más frecuente fue de -- origen linfático. 47 pacientes tuvieron metástasis primaria -- a hígado y/o ganglios, mientras que 50 pacientes presentaron -- compromiso peritoneal. 10 pacientes no se pudieron clasificar en ninguno de éstos dos grupos. El análisis bioquímico y la --

citología estuvo disponible en 94 pacientes:

- Citología +	52 p. (57%)
- Citología -	40 p. (43%)
- PT > 2.5 g/dl	34 p. (65%)
- PT < 2.5 g/dl	18 p. (35%)
- Globulos Blancos:	
> 1000 cels/ml	20 p. (49%)
- Globulos Blancos:	
< 1000 cels/ml	30 p. (60%)
- Globulos Rojos:	
> 20,000 cels/ml	23 p. (34%)
- Globulos Rojos:	
< 20,000 Cels/ml	45 p. (66%)

Se observó que las características del líquido de ascitis fueron muy variables. La determinación de proteínas totales y el examen citológico no siempre permiten realizar un diagnóstico correcto, y la ausencia de citología positiva puede dificultar la diferencia entre ascitis neoplásica e inflamatoria.

Se han investigado otras proteínas como el antígeno carcinoembrionario. Booth y colaboradores (16) reportaron ACE en 60% de un grupo de pacientes con cáncer. Se menciona que al asociar ACE y citología se puede incrementar la eficacia diagnóstica. También se han evaluado un gran número de anticuerpos monoclonales (17), pero muy pocos de ellos reconocen antígenos tumorales específicos.

#### PERITONITIS POR TUBERCULOSIS.

La incidencia ha sido estimada en el rango de 0.1-0.7%.

Vyrvanathan y Jeyarajah (18) reportaron 35 casos en la localidad de Kandy con una incidencia de 1.5%. La duración de

los síntomas vario de 1 semana a 1 año. Los síntomas mayores fueron; fiebre (68%), dolor abdominal (66%), distensión abdominal (54%), anorexia (40%), y pérdida de peso (31%). El inicio del cuadro clínico fue gradual; 85% tuvieron síntomas durante 1 mes antes de su ingreso al hospital. La radiografía de tórax mostró anomalías en 10 pacientes. Se presentó una alta incidencia en mujeres atribuida al desarrollo de peritonitis a partir de salpingitis. En 33 de 35 casos se confirmó el diagnóstico por examen histológico; 28 tuvieron peritonitis generalizada que se observó por laparotomía o examen post-mortem. En 32 casos se encontró líquido libre en peritoneo; en 30 casos el aspecto fue citrino, hemorrágico en 1 y quiloso en 1, con predominio de linfocitos en la mayoría de los casos.

Marshall y Vogele (19) reportaron el análisis del líquido de ascitis en 6 casos. El rango para Globulos Blancos vario: 250-2000 /mm (x: 950  $\pm$  650); Linfocitos: 54- 97% (77  $\pm$  -- 17%) Globulos Rojos: 860- 30,000/mm; Proteínas Totales: 2.6- 7.5 g/dl (x: 4.2  $\pm$  1.8); Glucosa: 35- 114 g/dl (x: 77  $\pm$  36). Las tinciones fueron negativas en todos los casos, pero M. tuberculosis creció en 5/6 (83%) de los cultivos. La laparoscopia detectó hallazgos típicos y las biopsias peritoneales demostraron granulomas caseosos que contiene bacilos alcohol-ácido resistentes.

#### ASCITIS QUILOSA.

La extravasación del líquido quiloso en la cavidad peritoneal causada por obstrucción o trauma del sistema linfático produce ascitis quilosa.

Press y colaboradores (20) reportaron la experiencia de 20 años para un total de 28 casos: 24 adultos y 4 niños. El diagnóstico se verificó por el aspecto lechoso y un nivel elevado de grasa que se demostró por tinción con Sudan III, identificación de globulos de grasa, o niveles de triglicéridos ma

yor de 200 mg/dl. De los 24 adultos, 21 tuvieron cáncer; 13 -- fueron linfomas y 8 carcinomas diseminados (páncreas, colon, -mama, próstata, ovario, riñón). Los otros 3 casos presentaron cirrosis criptogénica, trauma quirúrgico por higroma quístico-torácico y policitemia vera con trombosis de vena porta. 3 de los 4 niños tuvieron anomalías congénitas. En esta serie no se registraron enfermedades inflamatorias tales como tuberculosis.

El aspecto fue lechoso en todas las muestras examinadas con un amplio rango de proteínas totales: 1.4 - 6.4 g/dl (x: - 3.7  $\pm$  1.4). Los niveles de triglicéridos estuvieron elevados en todos los casos: 218- 8100 mg/dl (x: 1590). El nivel de colesterol fue: 86  $\pm$  66 mg/dl.

El aspecto lechoso se correlacionó poco con el contenido de triglicéridos, ya que ello depende del tamaño de los quilomicrones.

Los autores concluyen que el alto número de malignidades observadas en adultos con ascitis quilosa hace imperativo en - estos casos, la investigación de neoplasias, particularmente - linfoma.

#### ASCITIS PANCREATICA.

El diagnóstico se confirma por la presencia de proteínas totales mayor de 2.5 g/dl y un nivel elevado de amilasa en el líquido peritoneal. En 80% de los pacientes ocurre por pérdida de líquido a partir de un pseudoquistes, después de una ruptura espontánea en la cavidad peritoneal. En 10% de los pacientes ocurre por ruptura del conducto pancreático, mientras que en 10% la causa permanece sin determinar (21).

## II. ANTECEDENTES CIENTIFICOS

### 1. DIAGNOSTICO BIOQUIMICO DEL TIPO DE LIQUIDO DE ASCITIS.

La diferenciación entre ascitis maligna y otras causas de ascitis es de considerable importancia para determinar posteriormente el abordaje diagnóstico y terapéutico. A menos -- que el diagnóstico de neoplasia o infección sea confirmado por citología o cultivo, el diagnóstico definitivo no se puede establecer firmemente por el análisis convencional del líquido de ascitis. La citología a pesar de su alta especificidad tiene un alto porcentaje de falsos negativos. Una explicación para su baja sensibilidad es probablemente porque una porción de pacientes tiene cáncer localizado sin carcinomatosis peritoneal. Las proteínas totales y la DHL no han conseguido este objetivo en forma completa.

Ultimamente se han reportado 3 parámetros que se afirma tienen mayor potencial discriminativo como son la determinación de fibronectina y colesterol en líquido de ascitis, y la determinación de la diferencia de albúmina sérica-ascitis. (22).

#### A) FIBRONECTINA.

Es una glucoproteína con un peso molecular de 440,000 - daltons y se compone de 2 subunidades idéntica. Puede ser encontrada en su forma soluble en sangre y otros líquidos corporales. Su forma insoluble está asociada con la matriz extracelular de muchas células. Células tumorales transformadas pueden tener fibronectina en su matriz.

Scholmerich y colaboradores (23) reportaron 104 pacientes con ascitis. En los primeros 47 pacientes se determinó  $\frac{x \pm}{s}$  DS encontrando que 75 ug/ml separaba el grupo cirrótico de los pacientes con cáncer. Cuando se aplicó el valor de 75 ug/ml a los siguientes 57 pacientes encontró una sensibilidad y espe

cificidad de 100%, mientras que la determinación de proteínas-totales y DHL tenían una sensibilidad de 87%.

#### B) COLESTEROL.

Se desconoce la patogenia de los niveles altos de colesterol en pacientes con enfermedad maligna. Se ha sugerido que una fracción de colesterol puede derivarse de la membrana de células malignas. Sin embargo, es más probable que en presencia de enfermedades peritoneales como en carcinomatosis se produzca un aumento en la filtración de las proteínas y lipoproteínas del plasma (24).

La determinación de colesterol puede ser mejor en términos de simplicidad y costo-efecto.

Jungts y colaboradores (25) evaluaron en forma prospectiva 99 pacientes, 51 con neoplasia metastásica al peritoneo, 40 con cirrosis y 1 con insuficiencia cardiaca. Los primeros 54 pacientes se estudiaron para determinar valores medios y posteriormente se evaluó un grupo independiente de 38 pacientes. El valor discriminativo de colesterol fue de 48 mg/dl.

En los 99 pacientes, el colesterol tuvo una sensibilidad de 92%, las proteínas totales: 79%. La citología tuvo una especificidad de 100%, pero una sensibilidad de 62% por el gran número de falsos negativos.

#### C) GRADIENTE ALBUMINA SERICA-ASCITIS.

Hoefs (26) midió la presión portal con aguja de Chiba en 25 pacientes y mediante un análisis de covarianza encontró una alta correlación entre la presión portal, el gradiente albúmina serica-ascitis y la diferencia de presión oncótica sérica-ascitis. Por lo tanto, concluyó que el gradiente albúmina-sérica-ascitis es un índice de la diferencia de presión oncótica



ca y refleja la presencia o ausencia de hipertensión portal, por lo cual puede ser útil para distinguir diversas formas de ascitis: Trasudado (Hipertensión Portal) y Exudado (Presión portal normal).

Se ha reportado que hasta un 20% de los pacientes cirróticos tienen una alta concentración de proteínas totales en condiciones estables (27,28). Además, las proteínas totales aumentan durante la infusión de albúmina y la diuresis por lo cual se limita su utilidad; mientras que el gradiente permanece relativamente estable durante la ingestión salina, infusión de albúmina y la diuresis.

El gradiente es característicamente alto ( $> 1.1$  g/dl) en enfermedad hepática y otras causas de trasudado como ascitis cardíaca, donde la presión portal se espera que este elevada; en contraste con lo observado en carcinomatosis peritoneal o peritonitis por tuberculosis donde la presión portal esperada debe ser baja.

Pare (29) y posteriormente Rector (30) evaluaron la utilidad del gradiente albúmina sérica-ascitis. Rector evaluó 39 pacientes; 16 con exudado y 23 con trasudado, y encontró que el gradiente fué grande en pacientes con trasudado ( $1.6 \pm 0.5$  g/dl) y pequeño en pacientes con exudado ( $0.6 \pm$  g/dl)  $p < 0.001$  y dió una mejor discriminación que las proteínas totales.

La diferencia de albúmina sérica-ascitis no provee una perfecta discriminación, ya que con causas mixtas de ascitis (cirrosis y neoplasia) esta diferencia tiende a ser alta semejándose al trasudado, lo que constituye una fuente potencial de error. Un elevado gradiente de albúmina en un paciente con neoplasia se puede deber a una hipertensión portal secundaria a enfermedad hepática oculta o metástasis hepáticas extensas o compresión de vena porta.

Aunque un gradiente menor de 1.1 g/dl sugiere la ausencia de hipertensión portal, no establece el diagnóstico definitivo, ya que la ascitis causada por neoplasia no puede diferenciarse de tuberculosis y otras causas inflamatorias de ascitis.

Los autores concluyen que a pesar de las limitaciones del gradiente albúmina sérica ascitis, éste tiene mayor poder discriminativo que las proteínas totales y deberá reemplazarlo como examen de rutina en pacientes con ascitis.

#### CLASIFICACION DEL LIQUIDO DE ASCITIS POR EL GRADIENTE ALBUMINA SERICA - ASCITIS. (1)

##### ALTO GRADIENTE ( $\geq 1.1$ g/dl)

- . cirrosis
- . hepatitis alcohólica
- . ascitis cardiaca
- . metástasis hepáticas masivas
- . insuficiencia hepática fulminante
- . síndrome de Budd-Chiari
- . trombosis de vena porta
- . enfermedad veno-oclusiva
- . hígado graso del embarazo
- . mixedema
- . Ascitis mixta (hipertensión portal más otra condición)

##### BAJO GRADIENTE ( $< 1.1$ g/dl)

- . carcinomatosis peritoneal
- . tuberculosis (sin cirrosis)
- . ascitis pancreática (sin cirrosis)
- . ascitis biliar (sin cirrosis)
- . síndrome nefrótico
- . ascitis en pacientes -- con enfermedad del tejido conectivo.

### III. OBJETIVO

Evaluar la utilidad del gradiente albúmina sérica-ascitis para diferenciar un trasudado de un exudado en distintas causas de ascitis.

### IV. PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS

El gradiente albúmina sérica-ascitis tiene mayor sensibilidad que la concentración de proteína total y DHL en líquido de ascitis para diferenciar un trasudado de un exudado.

## V. MATERIALES Y METODOS

En el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza se llevó a cabo un estudio prospectivo en el período de Marzo-1990 a Febrero-1991. Se incluyeron pacientes con ascitis de diversas etiologías y sin tratamiento previo. Se obtuvo muestra de sangre y líquido de ascitis (60 cc) con un intervalo de tiempo no mayor de 24 horas entre ambas muestras y antes de cualquier intervención terapéutica. No se incluyeron aquellos pacientes en tratamiento con diuréticos, con septicemia, encefalopatía, hemorragia o insuficiencia renal.

Se procesaron con el mismo método de laboratorio las muestras séricas y de ascitis. Se determinó proteína total (método de Biuret), albúmina (verde de bromocresol), D<sub>H</sub>L (reactivo de Gilford); además se realizó citología, celularidad, cultivos y en caso necesario se determinó amilasa.

Además de la paracentesis, se realizaron estudios radiológicos no invasivos tales como ultrasonido, gamagrafía, y TAC para evaluar el hígado y la cavidad peritoneal, así como serie esofagogastroduodenal, colon por enema, urografía excretora; y estudios invasivos como panendoscopia para evaluar varices esofágicas o masas tumorales. En 12 pacientes se confirmó el diagnóstico por biopsia hepática, laparatomía o autopsia.

Se utilizó para el análisis estadístico la t de Student y la U de Mann Whitney (31, 32). Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$

Se evalúa la validez de los índices diagnósticos en base a su sensibilidad, especificidad, valores predictivos y eficacia. Se define (33):

- . Sensibilidad (Sens.) =  $\frac{\text{verdaderos positivos}}{\text{total de enfermos.}}$
- . Especificidad (Esp.) =  $\frac{\text{verdaderos negativos}}{\text{total de enfermos}}$
- . Valor predictivo positivo =  $\frac{\text{verdaderos positivos}}{\text{total de resultados +.}}$   
(VP+)
- . Valor predictivo negativo =  $\frac{\text{verdaderos negativos}}{\text{total de resultados -.}}$   
(VP-)
- . Eficacia (Efc) =  $\frac{\text{verdaderos positivos} + \text{verdaderos negativos.}}{\text{-----}} \text{Total de pacientes.}$

La diferencia entre los dos grupos establecidos se expresan en valores medios + desviación estandard.

VI. RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes. La edad promedio fue 56.1 años con un rango: 40-81 años, 6 hombres y 14 mujeres.

10 pacientes tuvieron diagnóstico de cirrosis hepática--siendo la etiología; posthepatitis: 2, alcoholismo: 3, cirrosis biliar primaria: 1, y criptogénica: 4.

10 pacientes tuvieron diagnóstico de cáncer asociado -- con ascitis; carcinoma de páncreas: 2, carcinoma de ovario: 3, carcinoma de riñón: 1, y carcinoma metastásico a mesenterio: 3.

1 paciente presentó ascitis secundaria a pancreatitis -- por alcohol, y se analizó por separado.

Se obtuvieron dos grandes grupos a saber: cáncer y cirrosis, y las diferencias entre ambos grupos se resumen en -- las tablas I, II, y en las gráficas 1, 2, 3, 4 y 5.

Tabla I

	Cirrosis.	Cáncer	
. PT (g/dl)	1.38 ± 1.09	3.70 ± 1.74	p < 0.01
. Ptr.	0.26 ± 0.23	0.71 ± 0.28	p = 0.02
. DHL (U/L)	83 ± 87	258 ± 163	p < 0.01
. DHLr.	0.36 ± 0.49	0.78 ± 0.53	p = 0.02
. GA.s-a (g/dl)	1.75 ± 0.52	1.08 ± 0.79	p < 0.05

En la siguiente tabla se evaluó sensibilidad, especificidad, valores predictivos y eficacia tomando como parámetro los--criterios establecidos para un trasudado.

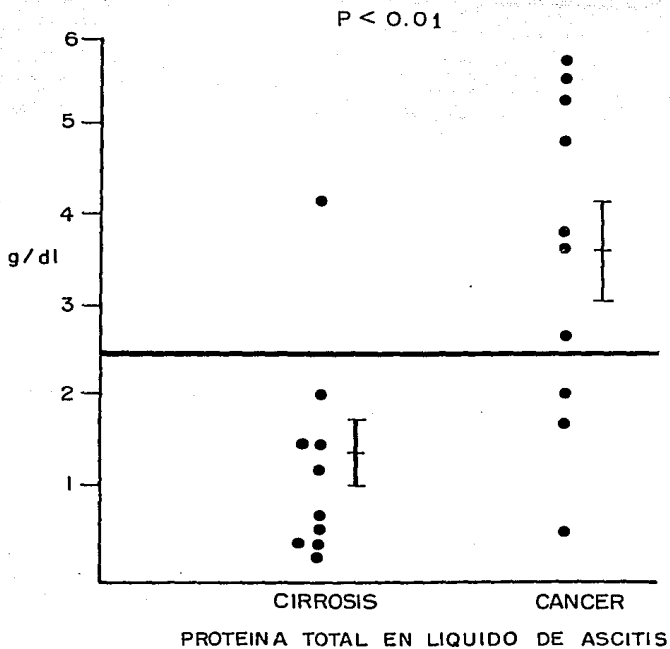
Tabla II

	Cirrosis	Cáncer	Sens. & %	Esp. & %	VP+ %	VP- %	Efc. %
. PT < 2.5 g/dl	9/10	3/10	90	70	75	88	80
. PTr < 0.5	9/10	4/10	90	60	69	86	75
. DHL < 300 U/L.	9/10	5/9	90	44	64	30	63
. DHLr < 0.6	9/10	5/9	90	55	69	83	74
. Gas- <del>al</del> 1.1 g/dl	10/10	3/10	100	70	77	100	85
. Citología +	0/10	3/10	30	100	100	41	65

Nuestros resultados coinciden con las observaciones previas (34). Encontramos 2 grandes grupos: cirrosis hepática y tumores malignos. El grupo de pacientes con cirrosis fué más homogéneo en su presentación y las características del líquido suelen ser de un trasudado. Ninguna muestra en este grupo fué hemorrágica o quilosa. En todos los casos los cultivos fueron negativos, así como también la citología con una especificidad de 100%. En términos generales todos los parámetros evaluados pudieron separar adecuadamente este grupo con una mayor sensibilidad del gradiente albúmina sérica ascitis pero que no fué significativa con respecto a los otros parámetros.

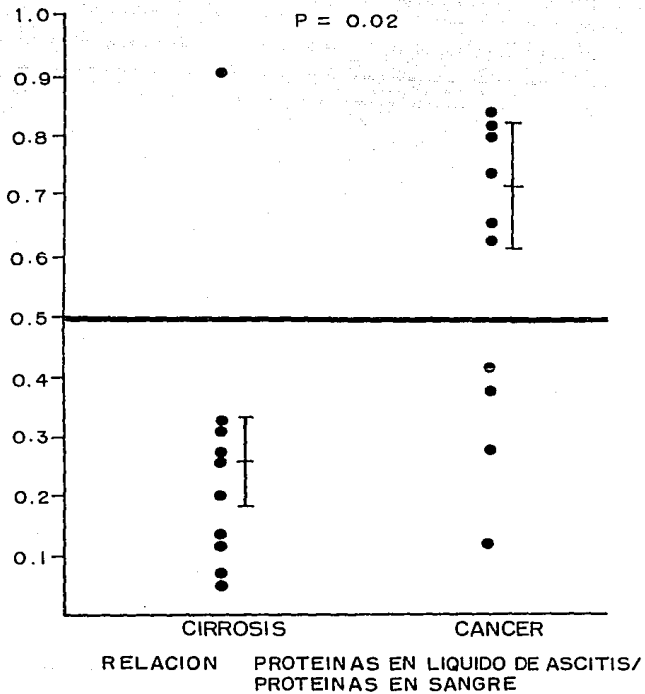
El grupo de tumores malignos fué más heterogéneo en su presentación con sobreposición de valores y ninguno de los parámetros evaluados pudo separar completamente este grupo. La citología fué positiva en 3/10 pacientes para una sensibilidad de 30%, secundario a carcinomatosis peritoneal y verificado por

GRAFICA . 1

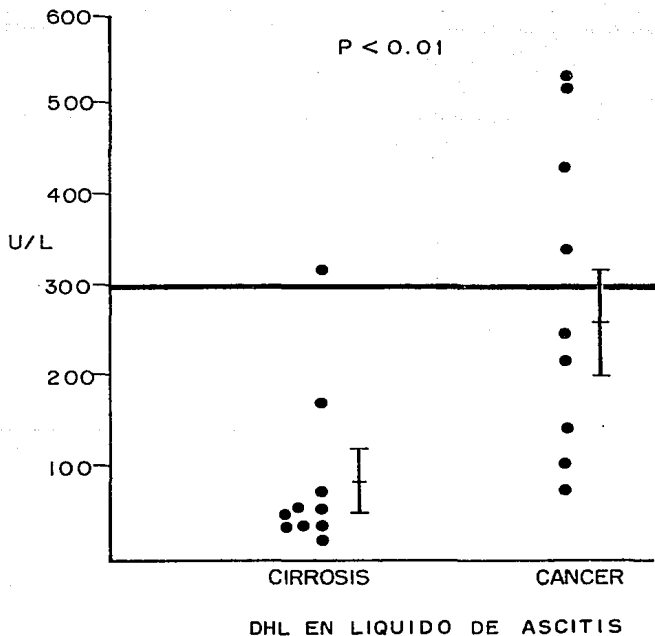




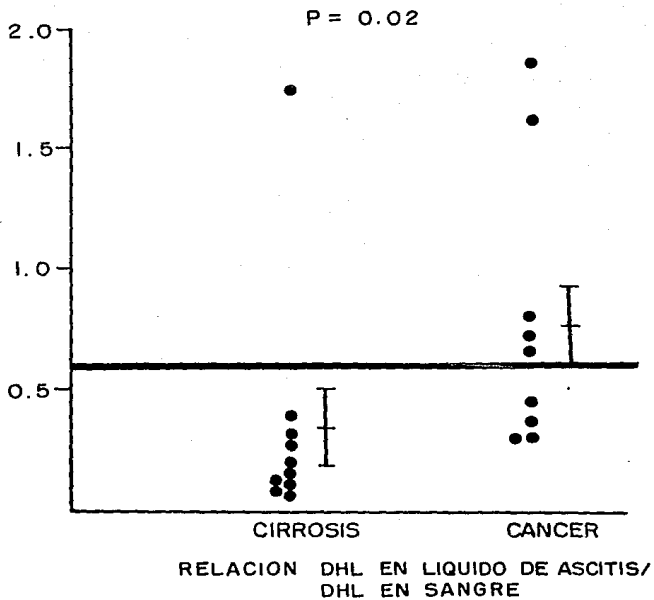
GRAFICA 2



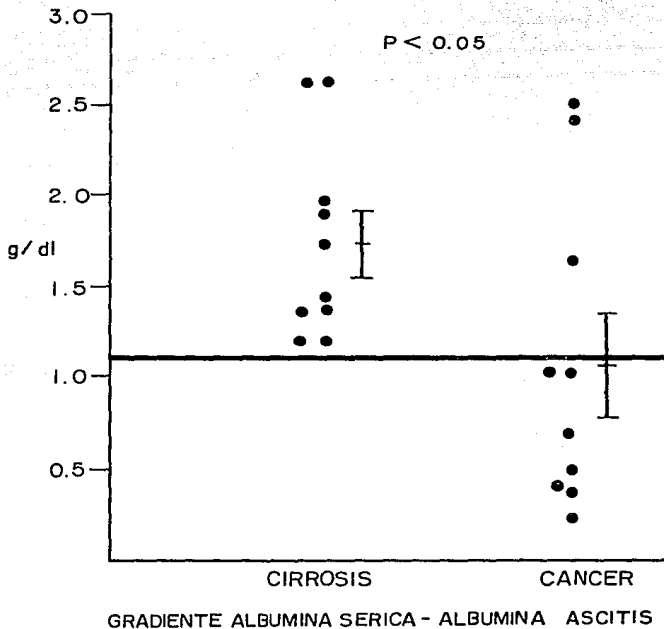
GRAFICA 3



GRAFICA 4



GRAFICA 5



laparatomía. Las proteínas totales y el gradiente albúmina - sérica-ascitis tuvieron la especificidad más alta con 70%, pero fallaron en separar 3/10 pacientes con tumores cuyo líquido de ascitis resultó con las características de un trasudado. Dos de los tres pacientes mencionados tuvieron evidencia de metástasis hepáticas por estudios de imagen y el tercer paciente tuvo un ultrasonido negativo, pero una fosfatasa alcalina de 338, esto coincide con lo expresado previamente (35), los pacientes con tumores pueden tener un mecanismo fisiopatológico de ascitis asociado a hipertensión portal por metástasis hepáticas externas o bien por compresión venosa portal, en cuyo caso las características del líquido de ascitis serán de un trasudado.

El paciente con pancreatitis tuvo un líquido de ascitis compatible con un exudado y todos los parámetros evaluados determinaron esta situación (PT= 4.5 g/dl, PTr= 1.15, DHL= 4970 U/L, DhLr= 3.45, GA.s-a= 0.2 g/dl. El nivel de amilasa en sangre fue 1439 U/L y en líquido de ascitis fue 3350 U/L. El paciente fue sometido a la parotomía con hallazgo de pancreatitis necrótica-hemorrágica.

## VLL. CONCLUSIONES

1. El gradiente albúmina sérica-ascitis tiene alta sensibilidad para establecer un trasudado (hipertensión portal) y mayor poder discriminativo que las proteínas totales y DHL, pero no es específico ya que no fue posible separar completamente los grupos estudiados.
2. Las causas más frecuentes de ascitis en nuestro servicio fueron la cirrosis hepática y las neoplasias malignas, lo cuál coincide con lo reportado por la literatura.
3. El líquido de ascitis que resulta por enfermedad hepática crónica generalmente es un trasudado.
4. El líquido de ascitis que resulta por cáncer es más heterogéneo en su presentación, habitualmente es un exudado, pero cuando se asocia compromiso hepático por metástasis extensas o compresión venosa suele presentar las características de un trasudado.
5. La sensibilidad para separar ambos grupos aumenta al realizar varios índices.

## BIBLIOGRAFIA

1. Runyon B. Cirrhotic ascites: pathogenesis and treatment. - Syllabus del curso precongreso DDW, de la Asociación Americana de Gastroenterología. 1989:166-168.
2. Hoefs J. Serum protein concentration and portal pressure-determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. J. Lab. Clin. Med. -- 1983; 102: 260-273.
3. Cohn E. Ascitis. Bockus Gastroenterología. 4 edición. Salvat Editores-S.A. Barcelona, 1987;199
4. Cattau E, Benjamin S, Knufft, et al. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. JAMA 1982; 247: 1164-1166.
5. Bundrick T, Cho S, Brewer W, et al. Ascites: comparison of plain film radiographs with ultrasonograms. Radiology-1984; 152: 503-506.
6. Editorials. Ultrasound examination in the patient with ascites. Ann. Inter. Med. 1989; 110:253-255.
7. Okuda K. Advances in hepatobiliary ultrasonography. Hepatology 1981;1: 662-672.
8. Mitchell M, Boitnott J, Kaufman S, et al. Budd-Chiar syndrome: etiology, diagnosis and management. Medicine 1982; 61: 199-218.
9. Federle M, Jeffrey R. Hemoperitoneum studied by computed tomography. Radiology 1983; 143: 187-192.
10. Runyon B. Paracentesis of ascitic fluid. A safe procedure

Arch. Inter. Med. 1986; 146: 2259-2261.

11. Jenkins P, Ward M. The role of peritoneal biopsy in the -- diagnosis of ascites. Postgrad. Med. J. 1980;56: 702-703.
12. Herrera J, Brewer T, Peura D, Diagnostic laparoscopy: a -- prospective review of 100 cases. Am. J. Gastroenterol. - - 1989; 84: 1051-1054.
13. Ligth R, Macgregor M, Luchsinger P. et al. Pleural effu--- sions: the diagnostic separation of trasudates and exuda-- tes. Ann. Inter. Med. 1972;77: 507-513.
14. Bar-Meir S, Lerner E, Conn H. Analysis of ascitic fluid - in cirrhosis. Dig. Dis. Sci. 1979; 24: 136-144.
15. Garrison R, Kaelin L, Heuser L. Malignant ascites. Clini-- cal and experimental observations. Ann. Surg. - - - - - 1986; 203: 644-649.
16. Booth S, Lakin G, Dykes P, et al. Cancer associated proteins in-- effusion fluids. J. Clin. Path. 1977; 30: 537-540.
17. Esteban J, Yakota S, Husain S, et al. Immunocytochemical-- profile of benign and carcinomatous effusions. A practical approach to difficult diagnosis. Am. J. Clin. Pathol. - -- 1990; 94: 698-705.
18. Vyravanathan S, Jeyarajah R. Tuberculous peritonitis: a -- review of thirty-five cases. Postgrad. Med. J. - - - - - 1980;56: 649-651.
19. Marshall J, Vogele K. Serum-ascites albumin difference in-- tuberculous peritonitis. Am. J. Gastroenterol. - - - - - 1988; 83: 1259-1261.



20. Press O, Otman N, Kaufman S. Evaluation and management of chylous ascites. *Ann Inter. Med.* 1982; 96: 358-364.
21. Weaver D, Walt A, Sugawa C, et al. A continuing appraisal of pancreatic ascites. *Sur. Gynecol. Obstet.* - - - - - 1982; 154: 845-848.
22. Prieto M. Gómez M. Hoyos M, et al. Diagnosis of malignant ascites. Comparison of ascitic fibronectin, cholesterol, and serum-ascites albumin difference. *Dig. Dis. Sci.* 1988; 33: 833-838,
23. Scholmerich J. Volk B. Kottgen E, et al. Fibronectin concentration in ascites differentiates between malignant and nonmalignant ascites. *Gastroenterology* 1984;87: 1160-1164.
24. Nortensen P, Kristensen S, Bloch A, et al. Diagnostic value of ascitic fluid cholesterol levels in the prediction of malignancy. *Scand. J. Gastroenterol* 1988;2J:1085-1088
25. Jungst D, Gerbes A, Martín R, et al. Value of ascitic lipids in the differentiation between cirrhotic and malignant ascites. *Hepatology* 1986;6:239-243.
26. Hoefs J. Abstracts: Portal pressure estimation by ascitic fluid analysis. *Gastroenterology* 1978;74:1163.
27. Hoefs J. Increase in ascites with blood cell and concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1981;1:249-254.
28. Runyon B, Hoefs J. Correspondence: Is the concept of exudative ascites useful? *Hepatology* 1984;4:982.

29. Pare P, Tolbot J. Hoefs J. Serum-ascites albumin concentration gradient: a physiologic approach to the differential diagnosis of ascites. Gastroenterology 1983;85:240-244.
30. Rector W, Reynolds T. Superiority of the serum-ascites albumin difference over the ascites total protein concentration in separation of transudative and exudative ascites. Am. J. Med. 1984;77:83-85.
31. Sidney S. Estadística no paramétrica. Editorial Trillas--México. 1983.
32. Downie N. Métodos estadísticos aplicados. 3 edición. Harper Raw-Latinoamericana. México
33. Griner et al. Principles of test selection and use. Ann. Inter. Med. 1981;94:557-593.
34. Mauer K, Manzione N. Serum-ascites albumin difference in separating transudative from exudative ascites. Another look. Dig. Dis. Sci. 1988;33:1208-1212.
35. Runyon B. Hoefs J. Morgan T. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. Hepatology 1988;8:1104-1109.