

DIFERENCIAS EN PARÁMETROS NUTRICIONALES

PACIENTES CON TUMOR DE OVARIO MALIGNO VS. BENIGNO

CAROLINA ÁLVAREZ FLORES¹, VANESSA FUCHS², HELLEN HERNÁNDEZ STELLER³,
GABRIELA GUTIÉRREZ SALMEÁN,² JUAN CARLOS OLIVA POSADA²

UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA¹ SERVICIO DE ONCOLOGÍA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO², UNIVERSIDAD ANÁHUAC NORTE³

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar diferencias en los marcadores del estado de nutrición entre pacientes con diagnóstico de tumor de ovario de acuerdo a su estirpe (benigno o maligno), a manera de sugerir una prueba diagnóstica previa al estudio histopatológico. **MÉTODOS:** Se realizó un estudio transversal en él, se evaluó la antropométrica: peso, talla, pliegues cutáneos, y funcional con escala de Karnofsky, bioquímicamente (albúmina, transferrina, proteínas totales, hemoglobina, hematocrito, cuenta linfocitaria total, así como el CA-125 a pacientes con diagnóstico de tumor de ovario. El análisis histopatológico, las pacientes se clasificaron acuerdo a la estirpe tumoral, con el objetivo de comparar los resultados entre ambos grupos (U de Mann-Whitney). **RESULTADOS:** Se evaluaron 58 pacientes: 35 de estirpe benigna 23, maligna. Se obtuvieron diferencias significativas en: albúmina, transferrina y el CA-125. Para estos indicadores se realizaron curvas ROC, donde se encontró (con una sensibilidad mayor de 80 % la posibilidad de asociar la transferrina a la malignidad del tumor. **CONCLUSIÓN:** La paciente con tumor de ovario maligno presenta una mayor tendencia a la desnutrición a comparación con pacientes cuya estirpe es benigna. La composición corporal no es significativa en este estudio, pero se recomienda utilizar métodos más fidedignos como el DEXA). No fue posible determinar una prueba diagnóstica, sin embargo, se muestra evidencia de que existen marcadores bioquímicos asociados a la malignidad tumoral.

PALABRAS CLAVE: Tumor, ovario, indicadores antropométricos, indicadores bioquímicos, prueba, diagnóstico.

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine the nutritional status differences between the patients with ovarian tumor diagnosis, according to their stripes malignancy in benign or malign, in order to suggest a diagnostic test previous to the histopathology study. **METHODS:** We conducted a transversal study in which we evaluated patients with ovarian tumor diagnosis by an anthropometric form: Weight, height, skin folds, and the functional (Karnofsky scale), also the biochemical: Albumin, transferrin, total protein, hemoglobine, hematocrite, total lymphocyte count and the CA-125. After the histopathology analysis, the patients were classified according to their tumor's malignancy, in order to compare the results between the two groups with a Mann-Whitney U test. **RESULTS:** We assessed 58 patients: 35 with benign tumor and 23, malignant. We found significant differences in albumin, transferrin and the tumor marker CA-125. For these indicators, we constructed the ROC curves, and finding (with a specificity mayor of 80 %) the possibility of associating the transferrin to the tumors' malignancy. **CONCLUSION:** The patients with a malignant ovarian tumor present an increased tendency to the malnutrition, comparing with patients whose tumor is benign. The body composition wasn't significant in this study's results, but we recommend using more accurate methods how the DEXA. No diagnostic test was determined, but we found an evidence of the biochemical markers associated to the malignancy of the tumor.

KEY WORDS: Tumor, ovarian, anthropometric indicators, biochemical indicators, diagnostic, test.

Recibido: 13/05/2008 Revisado: 2/06/2008
Aceptado para publicación: 14/06/2008

Correspondencia: Vanessa Fuchs, MSc. Hospital General de México. Servicio de Oncología, pabellón 111. Doctor Balmis No.148, Col. Doctores. Del. Cuauhtémoc. México, D.F. C. P.06726.
Mail: fuchsvanessa@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores en el ovario pueden surgir de cada uno de los elementos especializados que constituyen este órgano y pueden clasificarse en cuatro grupos: epitelial, estromal, germinal y de tejidos blandos no específicos de ovario (metástasis). Adicionalmente, los tumores pueden ser benignos, malignos y poco malignos; cada uno de estos tipos presenta diferentes características histopatológicas^(1,2).

Los tumores epiteliales benignos casi siempre son serosos o mucinosos y generalmente se presentan en las mujeres entre 20 y 60 años. Con frecuencia son tumores largos de 15 cm y algunas veces llegan a exceder los 30 cm. Los tumores epiteliales benignos generalmente son quistes, se conocen con el nombre de cistoadenomas y pueden ser serosos o mucinosos⁽²⁾.

Histológicamente los tumores epiteliales de ovario malignos son poco comunes en mujeres menores a los 35 años de edad; se presentan frecuentemente como masas sólidas, usualmente con necrosis y hemorragias. El crecimiento destructivo es una de las características importantes de los tumores malignos y se usa para distinguir a los tumores malignos de los tumores con poco potencial maligno⁽³⁾.

Los tumores epiteliales de ovario con poco potencial maligno son un grupo de neoplasias con un excelente pronóstico, además de las peculiares características histológicas sugestivas del cáncer. Este tipo de tumores a pesar de estar esparcidos hacia la pelvis o hacia el abdomen, después de 5 años el 80 % de las pacientes siguen con vida. Sin embargo, después de 20 años la mortalidad aumenta⁽³⁾.

Actualmente no existe una prueba o procedimiento que permita establecer el tipo y la malignidad del tumor en la paciente: las opciones resultan invasivas por ejemplo la intervención quirúrgica, y frecuentemente de costo elevado.

Para la estadificación y el diagnóstico definitivo de esta patología, es necesaria una intervención quirúrgica a manera de obtener tejido que pueda ser analizado por el patólogo. Durante esta cirugía, también se evaluará la etapa y avance del tumor a otros órganos⁽⁴⁾.

Como marcador tumoral de esta patología se utiliza el CA-125. Éste es una glicoproteína producida por varios tipos de células, principalmente células cancerígenas de ovario de estirpe epitelial no mucinoso. Aproximadamente el 85 % de las mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario presentan niveles elevados de CA-125 en la sangre (>35 unidades/mL). Sin embargo, este examen no contiene la suficiente especificidad y sensibilidad para emitir un juicio por sí solo, sino que contribuye a dar un diagnóstico acompañado de un ultrasonido y examen pélvico⁽⁵⁾.

El cáncer de ovario en México ocupa el tercer lugar en frecuencia entre los cánceres de la mujer. Anualmente se diagnostican aproximadamente 3 000 casos nuevos de esta enfermedad⁽⁶⁾. Debido a que no existe un método de detección precoz el carcinoma de ovario es sumamente agresivo, cuando la enfermedad se diagnostica, el tratamiento oncológico indicado es comúnmente ineficaz dado el avance de la patología⁽⁷⁾.

La evaluación del estado de nutrición incluye la revisión de la historia médica, social, nutricional y farmacéutica, exploración física, indicadores antropométricos, bioquímicos y dietéticos. Todos estos indicadores se evalúan y organizan para poder crear un diagnóstico sobre el estado de nutrición de la paciente con el objetivo de establecer un tratamiento adecuado⁽⁸⁾.

Los indicadores antropométricos son los que evalúan la composición corporal del paciente y sus dimensiones físicas⁽⁹⁾. En los últimos años se han visto en escasos estudios una relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la incidencia de cáncer de ovario: las mujeres con sobrepeso u obesidad tienen un riesgo mayor a padecer esta enfermedad⁽³⁾. Sin embargo,

resulta importante dividir al organismo en compartimentos con el objetivo de evaluar la composición corporal pues, si bien es cierto que la mayoría de los pacientes con un IMC elevado presentan obesidad, esta última se define como un exceso de grasa (de manera que resulta necesario medirla directamente).

Los indicadores bioquímicos sirven para señalar deficiencias de micro y macronutrientes antes que cualquier otro indicador. De la misma forma, son útiles para conocer la reciente ingestión de ciertos nutrientes. Puesto que el estado de nutrición cambia de manera relativamente lenta, los indicadores bioquímicos pueden ser útiles para valorar (tamizaje) o confirmar la evaluación basada en indicadores adicionales: clínicos, dietéticos y antropométricos, etc.^(9,10).

Una prueba comúnmente realizada como parte de la evaluación bioquímica, es la medición de la albúmina, pues ofrece las ventajas de ser abundante en el suero, estable, altamente soluble en agua y fácilmente aislable. Sin embargo, tiene la desventaja de no ofrecer resultados a corto plazo pues su vida media es de alrededor de 20 días, por lo que no se observará un decremento en los niveles aun cuando el paciente no ingiera la proteína requerida; de igual manera, las concentraciones aumentan lentamente en aquellos pacientes que se recuperan de una enfermedad crónica o estrés metabólico. Adicionalmente, se altera de acuerdo al estado de hidratación⁽¹⁰⁾.

Otro indicador bioquímico es la transferrina. Ésta es una proteína negativa de la fase aguda y tiene una vida media de 8 días, por lo que puede reflejar cambios más tempranos que la albúmina. Como desventaja: se afecta por los niveles de hierro (si hay pérdidas de sangre por hemorragias se verá afectada, pero no será indicativo de mala nutrición).

La hemoglobina y el hematocrito son marcadores de especial importancia, resultan una herramienta de detección de anemia, un problema relativamente frecuente a nivel mundial.

Empero, muchas veces no es fácil realizar pruebas más especializadas en la detección de diferentes tipos de anemia, principalmente por el elevado costo que representan para una familia de escasos recursos^(11,12). Finalmente, la cuenta linfocitaria total ha sido utilizada como un marcador del estado de nutrición al correlacionarse proporcionalmente a éste: una cuenta baja indica generalmente depleciones nutricias y desnutrición en el paciente⁽¹⁰⁾.

Pocos estudios aseguran la validez y confiabilidad de la escala de Karnofsky, sin embargo, es ampliamente utilizada para evaluar el estado funcional de los pacientes con cáncer y su futura resistencia al tratamiento oncológico. A pesar de los pocos estudios que sustentan su eficacia, se ha comprobado su utilidad como una herramienta para el equipo de salud de una unidad de cáncer para aproximar el estado funcional de los pacientes, el cual generalmente se correlaciona positivamente al estado nutricional^(13,14).

El objetivo de este estudio fue determinar si existen diferencias en parámetros nutricionales de pacientes con diagnóstico de tumor de ovario de acuerdo a la estirpe del tumor.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal con el objetivo de sugerir una prueba diagnóstica que pudiese contribuir a la detección temprana del tipo de tumor ovárico presente (maligno/benigno) previa al estudio histopatológico. Se incluyeron y evaluaron 58 pacientes atendidas en el servicio de ginecología y oncología del Hospital General de México.

Como criterios de inclusión, las pacientes debieron tener entre 18 y 70 años de edad, diagnóstico de tumor de ovario, ser vírgenes a tratamiento oncológico y consentir su participación.

Se evaluó antropométricamente a las pacientes, previa estandarización conforme al

método de Habicht⁽¹⁵⁾. El peso se midió con ayuda de una báscula clínica y se registró redondeando la cifra al kg más cercano. La estatura se midió con la paciente de pie, registrando en relación al cm más cercano. También se midieron los panículos adiposos mediante la técnica de Lohman⁽¹⁶⁾ con un plicómetro Lange®; a través de ellos se calculó el porcentaje de grasa, determinado por la ecuación Durnin-Womersley y en caso de no ser posible de utilizar, se determinó por la ecuación de Siri. Por otro lado, se realizó una evaluación funcional por medio de la escala de Karnofsky^(13,14).

Se extrajo una muestra sanguínea para el análisis de los siguientes indicadores bioquímicos: albúmina y transferrina séricas, proteínas totales, hemoglobina y hematocrito, linfocitos totales. Además, se determinaron las concentraciones del marcador tumoral CA-125.

Posteriormente, la paciente se sometió al procedimiento médico rutinario, que comprendió la realización de una biopsia o cirugía en las cuales se extirpó una parte o la totalidad del tumor para realizar el diagnóstico histopatológico, mediante el cual se clasificó a las pacientes en grupos maligno vs. benigno.

Se compararon los resultados entre las pacientes que presentaron tumor benigno contra aquellas con tumor maligno. Se realizaron pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) con el objetivo de evaluar las diferencias entre grupos (maligno vs. benigno).

RESULTADOS

Se evaluaron 58 pacientes, de las cuales, 35 presentaron tumoración benigna y las restantes (23 pacientes), tumoración maligna.

Se obtuvieron las medias y desviaciones estándar de cada uno de los indicadores medidos y posteriormente se realizó una prueba U de Mann-Whitney para evaluar las diferencias entre medias grupales, resultados que se muestran en

el Cuadro 1.

Las variables cuya diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa ($P < 0,05$) se limitan a: albúmina sérica, transferrina y el marcador tumoral de importancia de acuerdo a la patología; este último mostró una diferencia altamente significativa ($P < 0,001$). Sin embargo, es posible observar que otros indicadores también resultan de importancia al ser casi significativos entre los grupos de acuerdo a la malignidad del tumor (peso, escala de Karnofsky y cuenta linfocitaria total). Es importante tener en cuenta estos marcadores pues su significancia puede incrementar al estudiar un mayor número de pacientes, es decir, aumentando el tamaño de la muestra.

De acuerdo a lo anterior, se realizaron curvas de ROC para los indicadores cuya diferencia entre grupos fue significativa. La curva para transferrina arroja una sensibilidad mayor al 80 %, lo cual indica que una prueba es útil para el diagnóstico de una entidad patológica dada, es decir, puede asociarse a la malignidad de tumor (Figura 1).

Para la curva de albúmina se utilizó como punto de corte el mínimo establecido como aceptable a nivel internacional (3,5 g/dL) con el objetivo de identificar si valores menores a éste se podían asociar con la malignidad de la neoplasia de ovario. Sin embargo, la curva muestra una sensibilidad únicamente del 25 %, así como su valor predictivo positivo que excluye la evidencia de la posibilidad diagnóstica (Figura 2).

La curva para el marcador tumoral CA-125 muestra una tendencia en la sensibilidad a un valor dado de 75 % que es compatible con lo que señala la literatura y en donde se afirma que concentraciones mayores de 35 unidades han de considerarse en pacientes con cáncer de ovario de tipo epitelial mucinoso (Figura 3). Sin embargo, en realidad no existe una evidencia de utilidad en las curvas de ROC para determinar concentraciones de los diferentes indicadores, esto debido al tamaño de los grupos (benigno y

Cuadro 1. Diferencias entre grupos y U de Mann-Whitney

Variable	Tumor benigno (n = 35) media ± DE	Tumor maligno (n = 23) media ± DE	P
Peso (kg)	62,52 ± 12,74	59,54 ± 11,50	0,067
Karnofsky (%)	92,57 ± 9,19	92,61 ± 8,64	0,061
Proteínas totales (g/dL)	6,8 ± 0,732	6,62 ± 1,170	0,241
Albúmina (g/dL)	3,951 ± 0,568	3,396 ± 0,733	0,003
Transferrina (g/dL)	255 ± 57,29	203,61 ± 63,91	0,008
Hemoglobina (g/dL)	13,16 ± 1,78	12,17 ± 2,16	0,07
Hematocrito (%)	38,91 ± 4,8	36,47 ± 5,8	0,113
Leucocitos (células/mm ³)	7 596,76 ± 3 490,51	6 651,74 ± 2 917,97	0,29
Linfocitos (células/mm ³)	2 462,85 ± 940,80	1 971,70 ± 1 190,22	0,055
Masa magra (kg)	31,76	24,91	1,529
Porcentaje de grasa (%)	33,2	30,50	0,561
CA-125 (unidades/mL)	315,72 ± 966,63	1 163,42 ± 1 550	0,000

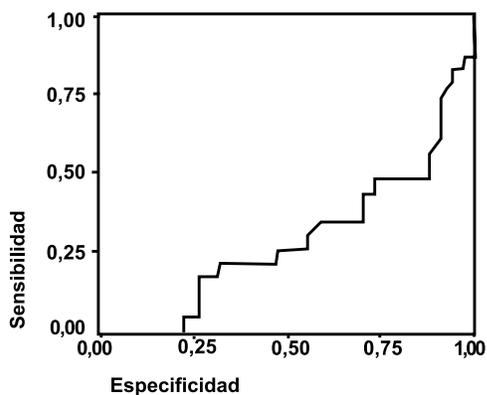


Figura 1. Curva de ROC para la transferrina.

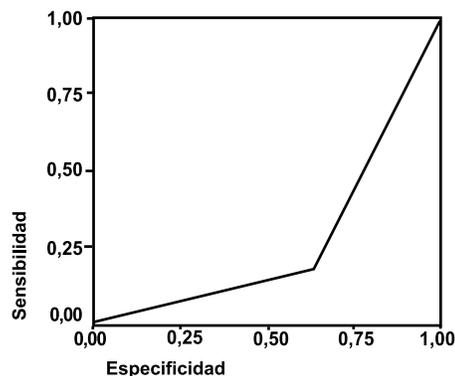


Figura 2. Curva de ROC para la albúmina.

maligno). Se necesita una muestra más grande para llegar a conclusiones trascendentes.

DISCUSIÓN

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en los países en vías de desarrollo ha aumentado

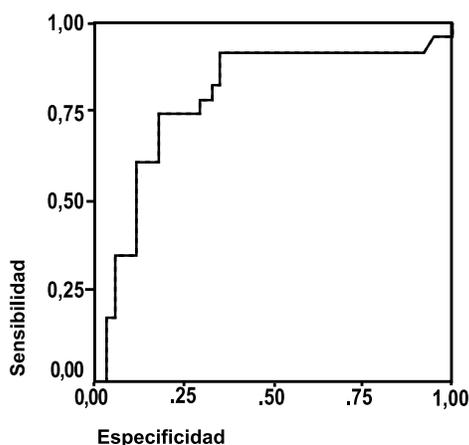


Figura 3. Curva de ROC para CA-125.

en los últimos años y al parecer va en continuo aumento. La obesidad se presenta con mayor frecuencia según lo reportado en la mujer. En México cerca del 60 % de la población tiene un IMC ≥ 25 kg/m², mientras que el 20 % de la población presenta obesidad (IMC ≥ 30 kg / m²)^(17,18).

Es importante mencionar que dentro de este estudio se utilizó principalmente la antropometría como método para la medición de composición corporal, siendo este método el menos preciso y exacto. Adicionalmente, al sesgo de los resultados puede contribuir el hecho de que la mayoría de las pacientes presentó ascitis, de manera que aumentó la dificultad para la medición del pliegue suprailíaco. Por todos estos factores mencionados previamente es posible que no se hayan presentado diferencias significativas en cuanto a porcentaje de grasa y masa magra se refiere.

Es evidente pensar en las diferencias en sí que pueden presentar las pacientes con tumores benignos contra las de tumores malignos. Dentro de los parámetros nutricionales significativos están los linfocitos, mismos que han sido utilizados como biomarcadores del estado nutricional en general y cuyos valores disminuidos se correlacionan a un impacto negativo en la

respuesta inmunológica, rendimiento físico, habilidad cognitiva y desarrollo psicosocial⁽¹⁹⁾.

Por el otro lado encontramos la albúmina, proteína sérica cuyo recambio es cada 21 días, es vulnerable ante varios factores como la desnutrición, el cáncer, etc. En otros estudios se han observado diferencias significativas en pacientes con cáncer de ovario y sin cáncer, y sus niveles de albúmina bajos. Además se ha observado que la desnutrición es muy común en las pacientes con cáncer ginecológico⁽²⁰⁾.

Los valores séricos de transferrina resultaron significativamente diferentes entre las pacientes con tumor maligno y pacientes con tumor benigno, siendo menor la concentración en el grupo maligno. La importancia de este marcador es su corta vida media, pues refleja cambios agudos en el estado nutricional. De esta manera, es posible inferir que las neoplasias malignas son un factor que aumenta los requerimientos nutricionales y, con el curso patológico, los agota y provoca deficiencias y desnutrición.

Finalmente, en realidad no existe una evidencia en la utilidad de las curvas ROC para determinar concentraciones de los diferentes indicadores, o establecer puntos de corte bien definidos (a excepción del CA-125 que como se señala en la literatura a concentraciones mayores a 35 indican la participación de esta glicoproteína como marcador tumoral en tumores epiteliales mucinosos).

Las pacientes con tumores malignos de ovario presentan cierto grado de desnutrición en comparación con las pacientes de tumores benignos, aspecto que se refleja a través de tres parámetros nutricionales: linfocitos, albúmina y transferrina sérica.

El porcentaje de grasa y la masa magra no son significativos, probablemente debido a la alta incidencia de sobrepeso y obesidad de la mujer mexicana actualmente. Por otro lado la medición por antropometría es poco fidedigna, se recomienda utilizar otros métodos de análisis antropométrico como bio impedancia eléctrica y

el DEXA en una continuación de este estudio.

Se observó la imposibilidad de determinar una prueba diagnóstica previa, se puede establecer una relación entre la desnutrición y la etapa clínica del cáncer, esto para establecer un factor pronóstico que ayude a un manejo subsecuente de las pacientes con una neoplasia de ovario.

Los diferentes indicadores no determinan en realidad un diagnóstico de certeza, ameritando mayores estudios en este sentido. Por ello, nuestro aporte a los aspectos antropométricos y lo referente a los bioquímicos y de composición corporal determina la necesidad de un estudio de seguimiento con la participación de un número mayor de pacientes.

REFERENCIAS

1. Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H, Hirakawa T, et al. Histological classification of ovarian cancer. *Med Electron Microsc.* 2003;36(1):9-17.
2. Hoskins JW. Principles and practices of gynecologic oncology. 2ª edición. EE.UU Filadelfia: Lippincott-Raven; 1997.p.919-986.
3. Lukanova A, Tonilo P, Lundin E, Micheli A, Akhmedkhanov A, Multi P, et al. Body mass index in relation to ovarian cancer: A multicentre nested case control study. *Int J Cancer.* 2002;99:603-608.
4. Johns Hopkins Pathology. Ovarian cancer: Staging. Disponible en: URL: <http://www.ovariancancer.jhmi.edu/staging.cfm>
5. Mor G, Visitin I, Zhao H. Serum protein markers for early detection of ovarian cancer. *PNAS.* 2005;102:7677-7682.
6. Dirección General de Epidemiología. Compendio del registro histopatológico de neoplasias en México. Disponible en: URL: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/divent/online/estacaso-BIBLIO-y2k.htm>
7. Calvo Cebrián A. Detección precoz del cáncer de ovario. *Med Integral.* 2002;40(8):354-357.
8. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause's food, nutrition and diet therapy. 11ª edición. EE.UU. Saunders, Elsevier; 2004.p.407-430.
9. Suverza A, Salinas A, Perichart O. Historia clínico-nutricional. México: Universidad Iberoamericana, enero 2004.
10. Carlson TH. Laboratory data in nutrition assessment. En: Mahan LK, Escott-Stump S, editores. Krause's food, nutrition and diet therapy. 11ª edición. EE.UU: Saunders, Elsevier; 2004.p.440.
11. Bejerano IF, Dipierri JE, Alfaro EL, Tortora C, García T, Biys MC. Valores del hematocrito y prevalencia de anemia en escolares jujeños. *Medicina.* 2003;63(4):288-292.
12. Kohli-Kumar M. Screening for anemia in children: AAP recommendations-a critique. *Pediatrics.* 2001;108(6):56-57.
13. Mor V, Laliberte L, Morris JN. The Karnofsky performance status scale: An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer.* 1984;53(9):2002-2007.
14. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revised: Reliability, validity and guidelines. *J Clin Oncol.* 1984;2(3):187-193.
15. Habicht JP. Estandarización de métodos epidemiológicos cuantitativos sobre el terreno. *Bol Ofic Sanit Panam.* 1974:375-383.
16. Lohman TG. Anthropometrics standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1988.
17. Rivera JA, Barquera S, González-Cossío T, Olaiz G, Sepúlveda J. Nutrition transition in Mexico and in other Latin American countries. *Nutr Rev.* 2004;62(7 Suppl):149-157.
18. Filozof C, Gonzalez C, Sereday M, Mazza C, Braguinsky J. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obes Rev.* 2002;2(2):99-106.
19. Shamah-Levy T, Villalpando S, Rivera JA, Mejía-Rodríguez F, Camacho-Cisneros M, Monterrubio EA. Anemia in Mexican women: A public health problem. *Sal Publ Mex.* 2003;45(4Suppl):499-507.
20. Laky B, Janda M, Bauer J, Vavra C, Cleghorn G, Obermair A. Malnutrition among gynaecological cancer patients. *Eur J Clin Nutr.* 2006;61(5):642-646.