



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**ÁCIDO SIÁLICO Y OTROS FACTORES ASOCIADOS EN EL DIAGNÓSTICO DE
CÁNCER DE OVARIO EN PACIENTES CON MASAS ANEXIALES**

**DRA. BERENICE ROCHA MONJARÁS
DIRECTOR CLÍNICO.**

DR. JOSÉ DE JESUS ZERMEÑO NAVA
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA, ONCOGINEGLOGÍA



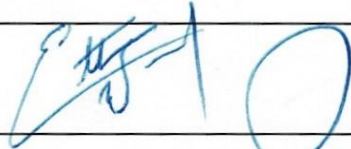




DIRECTOR METODOLÓGICO.

DR. MARCO ULISES MARTÍNEZ MARTÍNEZ
MEDICINA INTERNA, REUMATOLOGÍA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

TÍTULO DE TESIS
ÁCIDO SIÁLICO Y OTROS FACTORES ASOCIADOS EN EL DIAGNÓSTICO DE
CÁNCER DE OVARIO EN PACIENTES CON MASAS ANEXIALES

PRESENTA
DRA. BERENICE ROCHA MONJARÁS

Firmas	
Director Dr. José de Jesús Zermeño Nava	
Co – director Dr. Marco Ulises Martínez Martínez	
Sinodales	
Presidente Dr. Willy Tonatiah Escalante Silva Ginecólogo Oncólogo	
Dr. José Manuel Zamarripa Leyva Biólogo de la reproducción	
Dr. Efraín Cruz Rodríguez Ginecólogo Oncólogo	
M.C. Ma. del Pilar Fonseca Leal  Jefa de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dra. Mayra Angélica Martínez Martínez  Coordinadora de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia



RESUMEN

Antecedentes

El cáncer de ovario es el quinto cáncer más común en mujeres y el segundo cáncer ginecológico más común, sin embargo, no existen métodos diagnósticos específicos que nos ayuden a diagnosticarlo en estadios tempranos.

La medición de CA-125 y las características ultrasonográficas son de vital importancia. En la actualidad se han desarrollado múltiples modelos diagnósticos para determinar el riesgo de malignidad en masas anexiales, entre ellos otros biomarcadores, como el ácido siálico en saliva con un nivel de corte de 15.5 mg/dl, con sensibilidad de 80% y especificidad del 100%.

Objetivos

Evaluar los factores asociados al diagnóstico de cáncer de ovario en pacientes con masas anexiales además del ácido siálico y así obtener el mejor modelo de predicción de malignidad.

Sujetos y métodos

Se realizó medición de ácido siálico en saliva a las pacientes mayores de edad con diagnóstico de masas anexiales, que cuentan con ultrasonido transvaginal y cuantificación de CA-125 que fueron intervenidas quirúrgicamente en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en el periodo de tiempo julio 2017-noviembre 2019 y que cuentan con reporte histopatológico concluyente. Se realizó un modelo de regresión logística de acuerdo al siguiente modelo *Cáncer-ácido siálico + Tumor sólido + ascitis + papilas + tamaño + flujo doppler + estado menopáusico + Ca-125 + edad + comorbilidad*. Se realizaron pruebas de bondad de ajuste de acuerdo con la prueba de Hosmer y Lemeshow.



Resultados

Se analizaron 135 pacientes, de las cuales 38 fueron diagnosticadas con cáncer de ovario. La edad media fue de 40.5 años, siendo de 49.1 años para las pacientes con malignidad. Se encontró una asociación entre hipertensión arterial sistémica y las pacientes con cáncer de ovario (9/38). Las concentraciones de ácido siálico y CA-125 en el grupo de malignidad fueron de 23.22 mg/dl y 1587.8 U/ml, respectivamente. La característica ultrasonográfica más asociada con cáncer fue el flujo doppler (57.89%).

Conclusiones

El mejor modelo de predicción fue dado por hipertensión arterial sistémica, concentración de ácido siálico, flujo doppler y nivel de CA-125, sin embargo, dado que en este estudio solo se analizaron 135 pacientes, los resultados finales podrían variar.



DEDICATORIAS

Esta tesis está dedicada la memoria de mi hermano “Cato”, quién ahora no está físicamente entre nosotros, pero fue quién me dio el empuje para estudiar medicina y con su ejemplo me mantuvo de pie cuando sentí rendirme.

A mis padres, los pilares en mi vida, quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más; gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía de no temer las adversidades.

A toda mi familia porque con sus consejos y palabras de aliento de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

A mi pareja por su gran ayuda en este proyecto y extender su mano en momentos difíciles.

Y finalmente, y no menos importante, a mis amigos que estuvieron apoyándome en todo este trayecto.



RECONOCIMIENTOS

Los autores reconocen el apoyo financiero de Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) México, a través del Proyecto Problemas Nacionales (No. 2015-01-986), de FAI-UASLP, acceso a Laboratorio Nacional de Análisis Físicos, Químicos y Biológicos UASLP.



AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial a todos los maestros que he tenido en mi carrera académica pues son ellos quienes me han dado las pautas para mi formación profesional.

Gracias a mis asesores de tesis y a mis compañeros, quienes colaboraron con la elaboración de este trabajo de investigación, ya que sin su ayuda esto no hubiera sido posible.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	III
RECONOCIMIENTOS.....	IV
AGRADECIMIENTOS	V
ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACIÓN.	7
HIPÓTESIS.	8
OBJETIVOS.	9
SUJETOS Y MÉTODOS.	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	13
ÉTICA.....	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.	20
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	22
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFÍA.	24
ANEXOS.	28

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Prueba de Shapiro –Wilk	15
Cuadro 2. Características demográficas de las pacientes analizadas	16
Cuadro 3. Comparación de variables en ambos grupos	16
Cuadro 4. Presencia de comorbilidades.....	17
Cuadro 5. Características de pacientes con diagnóstico de cáncer	18
Cuadro 6. Modelo de regresión logística	19

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Pacientes analizadas	15
Figura 2. Estado menopáusico.....	18
Figura 3. Comparación de las características ultrasonográficas	19

ANTECEDENTES.

Las masas anexiales son comunes y pueden presentarse sintomáticamente con dolor pélvico o pueden identificarse incidentalmente en estudios de imagen con otra indicación ¹. Los tumores ováricos se presentan como masas anexiales que dan lugar a una serie de afecciones que van del rango fisiológico (quistes lúteos) hasta cáncer de ovario ².

Hasta el 10% de las mujeres seremos sometidas a algún tipo de cirugía por la presencia de una masa anexial. En las mujeres premenopáusicas, casi todas las masas ováricas son benignas. La incidencia global de una masa anexial maligna en una mujer premenopáusica es de aproximadamente 1:1000 y aumenta a 3:1000 a la edad de 50 años ³. En el caso de una tumoración benigna, el objetivo es tranquilizar a la paciente y manejarlo según la necesidad clínica, sin someter a la paciente a una cirugía inapropiada ¹. El diagnóstico preciso de una masa anexial es un desafío para el ginecólogo, debido a su comportamiento extraño y atípico. Hasta ahora, la estrategia estándar para el diagnóstico diferencial ha sido la laparotomía exploratoria, sin embargo, la tendencia actual va encaminada a discriminar prequirúrgicamente a aquellas mujeres con alta sospecha de cáncer de ovario para que puedan ser evaluadas por un oncoginecólogo para planificar un tratamiento optimizado ⁴.

El cáncer de ovario es el quinto cáncer más común en mujeres y el segundo cáncer ginecológico más común, puede ser letal cuando se diagnostica tardíamente ⁵. La tasa de supervivencia general es <50%, pero puede alcanzar el 90% si la enfermedad se detecta temprano ⁶.

En etapa temprana las pacientes se encuentran asintomáticas por lo que es difícil de detectar mientras que otras pacientes refieren síntomas inespecíficos como aumento de circunferencia abdominal, dispareunia, síntomas urinarios, dolor pélvico, dolor abdominal, plenitud postprandial, entre otros síntomas gastrointestinales. Se han realizado estudios para encontrar indicadores de

síntomas, pero ninguno es ampliamente aceptado, dado que la sintomatología suele aparecer en etapas avanzadas. El estudio del índice de síntomas recomienda que las mujeres que refieren dolor abdominal o pélvico, aumento del tamaño abdominal o distensión abdominal, o dificultades para comer o sentirse lleno rápidamente más de 12 veces al mes durante menos de 12 meses sean evaluadas para detectar cáncer de ovario. ^{2, 7}

Hasta la fecha no existe una estrategia para la detección temprana del cáncer de ovario que reduzca la mortalidad ⁸; dada la baja prevalencia de cáncer de ovario en la población general, una estrategia de detección eficaz no solo debe tener una alta sensibilidad para la enfermedad en estadio temprano (> 75%), sino que también debe tener una especificidad muy alta (99,6%) para evitar más de diez operaciones para cada caso de cáncer de ovario diagnosticado (valor predictivo positivo [VPP] del 10%)⁹.

Se han informado varios métodos de diagnóstico para los tumores anexiales como el ultrasonido abdominal y transvaginal, ultrasonido tridimensional, la ecografía Doppler a color y diversos marcadores tumorales. Sin embargo, ninguno de estos métodos utilizados individualmente ha demostrado un rendimiento significativamente mejor en la detección de tumores malignos de ovario ⁴.

El interés en la detección temprana como método para reducir la mortalidad se desarrolló con el descubrimiento de marcadores tumorales séricos (en particular, CA 125) y con la precisión diagnóstica de la ecografía pélvica ⁹. En la actualidad, el índice de riesgo de malignidad (IRM), el cual es una ecuación de regresión simplificada (obtenida del producto de la puntuación de los resultados del ultrasonido, la puntuación del estado menopáusico y el valor absoluto de los niveles séricos de CA 125 ⁴), es el modelo más utilizado ya que proporciona mejores resultados que como parámetros únicos ¹⁰, pero estudios recientes han mostrado un modelo específico de parámetros de ultrasonido, las "reglas" de ultrasonido derivadas del Grupo Internacional de Análisis de Tumores Ováricos (IOTA), para

tener mayor sensibilidad y especificidad. Las reglas simples han sido validadas externamente recientemente en 1983 mujeres de 19 ultrasonidos centros en 8 países ³.

Este índice de riesgo de malignidad y otras tantas utilizan al marcador tumoral CA-125, siendo el marcador más utilizado en las diferentes escalas de riesgo.

El CA 125, es una glucoproteína de membrana grande que pertenece a la amplia familia de mucinas. Treinta años después de su descubrimiento, el uso de CA 125 sigue siendo recomendado por la FDA para monitorear la respuesta a la terapia en pacientes con cáncer de ovario epitelial y para detectar la enfermedad residual o recurrente en pacientes que se han sometido a terapia de primera línea y se consideraría para una segunda revisión ¹¹. Sin embargo, debido a su limitada especificidad y sensibilidad, el CA 125 por sí solo no puede ser un biomarcador ideal, pues se encuentra elevado en múltiples condiciones como miomatosis, endometriosis, adenomiosis e inclusive en la infección pélvica ³.

El papel del ultrasonido junto con los marcadores tumorales toma vital importancia pues de han destacado estas características ultrasonográficas que elevan la predicción de malignidad de una masa anexial. El ultrasonido transvaginal es significativamente más preciso que el examen clínico para detectar ovarios y definir sus dimensiones ¹². El uso del flujo Doppler combinado con ultrasonido transvaginal y la imagen en 3D pueden mejorar la sensibilidad, particularmente en casos complejos haciendo que el "reconocimiento de patrones" de hallazgos específicos en el ultrasonido reduzcan el número de laparotomías de estadificación "innecesarias" ^{3, 13}.

El Grupo IOTA ha publicado el estudio más grande hasta la fecha que investiga el uso de ultrasonido para diferenciar masas ováricas benignas y malignas desarrollando reglas simples de ultrasonido para ayudar a clasificar las masas como benignas (reglas B) o malignas (reglas M).

Dentro de las reglas B se encuentran: tumor unilocular, componente sólido <7mm, sombra acústica, tumor multilocular liso con diámetro mayor <100 mm y ausencia de flujo vascular. Las reglas M se componen de tumores irregulares sólidos, presencia de ascitis, por lo menos 4 estructuras papilares, tumor sólido multilocular e irregular con diámetro >100 mm y un alto flujo doppler ¹³⁻¹⁵. La presencia de componentes sólidos y flujo vascular parecen ser las características del ultrasonido para las que existe el mayor consenso en cuanto a su especificidad para malignidad ¹⁶.

En manos expertas, estas reglas pueden clasificar correctamente a los tumores ováricos como benignos o malignos en el 78-80% de los casos. Las limitaciones incluyen principalmente masas sólidas benignas, por ejemplo, endometriomas, fibromas, tecomas y otros tumores ováricos raros ^{1, 17}.

En la actualidad el creciente aumento en la incidencia de cáncer de ovario y el poco avance en la reducción de la mortalidad en los últimos 30 años, ha llevado a buscar nuevos índices/escalas diagnósticas que ayuden a aumentar la predicción de cáncer de ovario ^{18,19}.

Un nuevo algoritmo del riesgo de malignidad ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), permite clasificar a las pacientes en la categoría de alto o bajo riesgo de detectar cáncer de ovario durante la cirugía de la masa ovárica. Es un cálculo matemático que utiliza: Los valores séricos de CA-125 y HE4 (U/ml), la edad de la mujer y el estatus menstrual. ²⁰

Además, la identificación de biomarcadores confiables para la detección y estadificación del cáncer y monitoreo continuo durante el tratamiento ha tomado mayor importancia. Se considera que los componentes de la membrana celular desempeñan un papel destacado en las enfermedades neoplásicas. Los biomarcadores de malignidad consisten en una amplia gama de entidades bioquímicas que incluyen ácidos nucleicos, proteínas, azúcares, lípidos y metabolitos pequeños, parámetros citogenéticos y citocinéticos, así como células tumorales completas que se encuentran en el fluido corporal ²¹.

Las glicoproteínas se definen como proteínas con un carbohidrato unido covalentemente a su porción peptídica, tienen funciones múltiples y complejas y se encuentran como enzimas, hormonas, sustancias del grupo sanguíneo y como componentes de membranas células extracelulares.²¹ El ácido siálico es una glicoproteína con un monosacárido de 9 carbonos encontrado en la posición terminal de las cadenas de glicanos ²². Dentro de los diferentes marcadores tumorales en estudio se ha encontrado que la sobreexpresión de ácido siálico salival correlaciona con la inflamación y progresión del cáncer, en el estudio de López-Morales ²³ y col. se informaron altos niveles de ácido siálico en suero en pacientes con cáncer cervicouterino y en otros estudios también se ha encontrado correlación con cáncer de mama ²⁴ y cáncer de ovario ²⁵.

El mecanismo propuesto para altos niveles de ácido siálico podría ser el cambio en la sialización que ocurre antes del desarrollo del cáncer de ovario ²⁵. Los cambios en la sialización ocurren durante los procesos fisiológicos, como el crecimiento y el desarrollo, pero también en numerosas condiciones patológicas. La sialización de la superficie celular esta frecuentemente alterada en las células cancerígenas, resultando en la expresión de antígenos sializados que son marcadores específicos y se asocian con aumento en la agresividad y potencial metastásico del tumor ²⁶.

Se descubrieron en la década de 1970 usando glicopéptidos aislados de fibroblastos transformados por virus, estos cambios de sialización de células cancerígenas se observaron tanto en glicoproteínas como en glicolípidos de la mayoría de los tipos de cáncer ²⁷.

La saliva se ha propuesto como un medio alternativo para plasma en el monitoreo de biomarcadores que pueden ser útiles en el diagnóstico de varias enfermedades humanas ²⁸. Se han encontrado más de 2300 proteínas y péptidos en la saliva humana. Las proteínas más abundantes son α -amilasa, albúmina, cistatinas,

histatinas, IgA secretora, lactoferrina, mucinas, lisozimas, proteínas ricas en prolina y transferrina, que en conjunto representan más del 98% de las proteínas salivales totales ²⁶. Un biomarcador importante en la saliva es el ácido siálico, que es un biomarcador sistemático de inflamación sistémica ²⁸.

Las ventajas (muestra no invasiva y fácil de recolectar) del uso de saliva sobre la sangre para la detección de enfermedades y el control de la progresión de la enfermedad han impulsado investigación de biomarcadores para la detección de cáncer ²⁹. Por ejemplo, varios potenciales biomarcadores salivales para la detección de cáncer de mama y pulmón se han informado en los últimos años. Estos hallazgos sugieren que los niveles de al menos algunos componentes salivales podrían cambiar significativamente por la presencia de más de un tipo de cáncer, un hecho que apunta a la necesidad de validar la especificidad de los posibles biomarcadores salivales ²⁶. La expresión de citosinas mediadas por ácido siálico promueven el crecimiento y migración del cáncer de ovario ³⁰.

Se ha demostrado que pequeñas cantidades de ácido siálico en solución acuosa pueden detectarse fácilmente mediante el método alternativo de espectroscopía Raman de superficie mejorada, con un procesamiento simplificado de la muestra de saliva ³¹. En el estudio de Hernández-Arteaga ²⁴, et al se demostró la sensibilidad de este método para distinguir entre pacientes con cáncer de mama y sujetos sanos de control. Mediante la medición de ácido siálico en saliva utilizando espectroscopia de Raman se encontró una sensibilidad del 80% y especificidad del 100% para distinguir entre los casos benignos y los casos de cáncer con un corte de 15.5 mg/dL. Lo que sugiere que el ácido siálico puede ser un biomarcador más útil que el CA-125 para detectar el cáncer de ovario ²⁸.

JUSTIFICACIÓN.

La probabilidad de que una mujer sea sometida a una cirugía por presentar una masa anexial es del 10% por lo que como ginecólogos debemos realizar una adecuada evaluación preoperatoria para lograr un adecuado abordaje quirúrgico ya que existe la posibilidad de malignidad en cualquier tipo de masa anexial la cual requerirá de manejo especializado.

Según la American Cancer Society en este año 2020 alrededor de 21,750 mujeres recibirán el diagnóstico de cáncer de ovario y 13,940 morirán por este diagnóstico y, sin embargo, hasta la fecha no existe un tamizaje para el cáncer de ovario. Más aún alrededor del 80% de estas pacientes se detectarán en etapas avanzadas de esto surge el interés por encontrar nuevas herramientas para el diagnóstico en etapas tempranas, pues la sobrevida a 5 años llega a ser de aproximadamente 94% si se detecta al inicio de la enfermedad.

Hasta el momento la manera de diferenciar benignidad y malignidad en masas anexiales es mediante las características en el ultrasonido transvaginal y el nivel en sangre de CA-125, además de las características propias de cada paciente (edad, comorbilidades, estado menopáusico).

Ha habido mucha investigación sobre el desarrollo de pruebas de detección para el cáncer de ovario, en un estudio previo se observó que las concentraciones en saliva de ácido siálico se elevan de manera significativa en pacientes con cáncer de ovario.

En este estudio se busca encontrar qué otros factores asociados al ácido siálico nos darán la capacidad de detectar malignidad de forma más temprana.



HIPÓTESIS.

La medición del ácido siálico en saliva aumentará la predicción de cáncer de ovario a los factores ya conocidos en pacientes con masas anexiales



OBJETIVOS.

Objetivo general

Evaluar los factores asociados al diagnóstico de cáncer de ovario en pacientes con masas anexiales además del ácido siálico.

Objetivos específicos

Evaluar cuáles pacientes con masas anexiales tienen diagnóstico de cáncer de ovario

Medir el ácido siálico

Determinar: si el tumor es sólido, presencia de ascitis, estructuras papilares, tamaño del tumor, flujo doppler, estado menopáusico, niveles de CA-125

Establecer cuáles factores (edad, comorbilidades, estado menopáusico, características ultrasonográficas, niveles de ácido siálico y CA-125) se asocian al diagnóstico de cáncer de ovario

Objetivos secundarios

Predecir riesgo de enfermedad metastásica

Resecabilidad del tumor

SUJETOS Y MÉTODOS.

Diseño del estudio.

Transversal analítico. Ambispectivo

Metodología.

LUGAR DE REALIZACIÓN

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

CIACyT-UASLP (Coordinación para la Investigación y la Aplicación de la Ciencia y la Tecnología), en el Área CARIEM (Centro de Aplicación de la Radiación Infrarroja, Energías Alternativas y Materiales) en el laboratorio de espectroscopia Raman.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Todas las pacientes con diagnóstico de masas anexiales que requieran de tratamiento quirúrgico con expediente en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en el periodo de tiempo Julio 2017- noviembre 2019. Se utilizará la base de datos de pacientes con diagnóstico de masas anexiales del Dr. Zermeño Nava que también fue usada en la tesis “Medición de la concentración de ácido siálico en pacientes con diagnóstico de masas anexiales: relación entre enfermedad benigna y cáncer de ovario”

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- Inclusión:
 - Diagnóstico ultrasonográficos de masa anexial
 - Sin tratamiento previo
 - Pacientes con diagnóstico ultrasonográfico de masa anexial a quien se le va a reseca la masa quirúrgicamente
 - Cuantificación de Ca-125
 - Mayores de edad
 - Reporte histopatológico

- Exclusión:
 - Enfermedad periodontal diagnosticada



Diagnóstico de enfermedad periodontal

Diagnóstico de cáncer previo

Segundo primario

Embarazadas

- Eliminación
Biopsia no concluyente

VARIABLES EN EL ESTUDIO

- Variable Dependiente: Diagnóstico de masa anexial benigna vs maligna.
- Variable Independiente: ácido siálico, tumor sólido irregular, presencia de ascitis, estructuras papilares, tamaño del tumor, abundante flujo doppler, estado menopáusico, CA-125.
- Variables de Control (confusoras): edad, comorbilidades

Cuadro de Variables:

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Masa anexial	Definir características benignas o malignas	Benigna Maligna	-	Categórica
Independiente				
Ácido siálico salival	Medición por espectroscopia de nanopartículas	0-100	mg/dL	Continua
Tumor sólido irregular	Tumor hiperecogénico en US	Presencia Ausencia	-	Categórica
Presencia de ascitis	Líquido libre en cavidad	Presencia Ausencia	-	Categórica
Estructuras papilares	Protuberancias de tejido que surgen de la cara interna de la lesión	1,2,3,4...	-	Numérica
Tamaño tumor	Medición del tumor	Presencia Ausencia	cm	Continua
Abundante flujo doppler	Apreciación de la vascularización	Presencia Ausencia	-	Categórica
Estado menopáusico	Pre o postmenopáusica	Presencia Ausencia	-	Categórica
CA-125	Medición	0-100	U/ml	Continua
Variables de Control (confusoras)				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Edad	Años	18-100	años	numérica
Comorbilidades	DM, HTC, Hipo/hipertiroidismo			Continua



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

TIPO DE MUESTREO.

No probabilístico, por conveniencia.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

De acuerdo con el artículo del Dr. Zermeño Nava et al, *Determination of sialic acid in saliva by means of surface-enhanced Raman spectroscopy as a marker in adnexal mass patients: ovarian cancer vs benign cases* en el que hubo 28.8% de pacientes con diagnóstico de neoplasias malignas se requieren 35 pacientes por cada grado de libertad para un modelo de regresión logística ($10/0.28=35$).

Se utilizó el siguiente modelo: *Cáncer- ácido siálico + Tumor sólido + ascitis + papilas + tamaño + flujo doppler + estado menopáusico + Ca-125 + edad + comorbilidad.*

Por lo que la muestra necesaria es de 350 pacientes.

MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN: No aplica

Se realizó un modelo de regresión logística de acuerdo al siguiente modelo *Cáncer- ácido siálico + Tumor sólido + ascitis + papilas + tamaño + flujo doppler + estado menopáusico + Ca-125 + edad + comorbilidad.* Se realizarán pruebas de bondad de ajuste de acuerdo con la prueba de Hosmer y Lemeshow, se buscará cuál es el mejor modelo con selección hacia atrás de acuerdo con el criterio de información de Aikake. Se evaluará sensibilidad, especificidad y valores predictivos de mejor modelo.



ÉTICA.

Investigación sin riesgo

Investigación con riesgo mínimo

Investigación con riesgo mayor al mínimo

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. -Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mayor, se anexa hoja de consentimiento informado.

El tratamiento y las maniobras diagnósticas no transgreden las normas de la declaración de Helsinki adoptada por la 18a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y hasta la enmendada en la 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. A las Leyes y Códigos de México como el artículo 100 de la Ley General de Salud y el artículo 20 donde señala que se entiende por consentimiento bajo información el acuerdo por escrito mediante el cual el sujeto de investigación, o en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

A los pacientes que decidan colaborar en el estudio y que reúnan los criterios de selección se les dará a conocer por escrito en qué consistirá su participación y se les pedirá que firmen la hoja de consentimiento informado, estando en completa libertad de abandonar el proyecto si así lo deciden, sin que esto determine una disminución de los cuidados de su atención médica. La información se manejará con estricta confidencialidad.

Se anexa carta de aprobación de comité de bioética y consentimiento informado.
(Anexos)

RESULTADOS.

Se obtuvieron los resultados de una base de datos de 135 pacientes con diagnóstico de masa anexial y seguimiento en el hospital central, que cumplían con los criterios de inclusión, en un período de tiempo de julio 2017 a octubre 2017 y de febrero 2018 a noviembre 2019 (**Figura 1**).

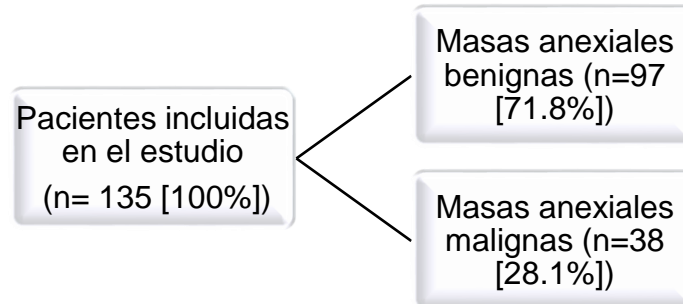


Figura 1. Pacientes analizadas

Se realizó la prueba de Shapiro-Wilk para probar la normalidad, observado que ninguna de las variables de edad, ácido siálico, tamaño del tumor y CA-125 siguen la distribución normal (**Cuadro 1**).

Variable	p1	p2
Edad	2e-04	0.6189
Ácido siálico	0	0.2964
Tamaño del tumor	0	0.0036
CA-125	0	0.0000

Cuadro 1. Prueba de Shapiro–Wilk

Las características demográficas de las pacientes se muestran en la **Cuadro 2**.

Cuadro 2. Características demográficas de las pacientes analizadas

Variable	Mínima	Mediana	Media	Máxima	RIQ
Edad	18	38	40.5	79	22
CA-125	4.7	44	513.74	>10,000	173.7
Ácido siálico	1.013	10.4	13.38	41.6	13.56

Al realizar la comparación de todas las variables estudiadas entre los grupos se encontró una p significativa para los siguientes datos: edad, concentración de ácido siálico, presencia de tumor sólido, ascitis, papilas, flujo doppler, estado menopáusico y la concentración de CA-125. (**Cuadro 3**)

Variable	Masa anexial benigna	Masa anexial maligna	p
Pacientes analizadas	97	38	
Reporte histopatológico de malignidad	0 (0.0)	38 (100.0)	<0.001
Edad, años (median [IQR])	34.0 [27.0, 45.0]	48.5 [41.5, 57.0]	<0.001
Artritis Reumatoide (%)	2 (2.1)	1 (2.6)	0.840
Hipotiroidismo (%)	2 (2.1)	1 (2.6)	0.840
Hipertensión arterial sistémica (%)	10 (10.3)	9 (23.7)	0.044
Diabetes Mellitus tipo 2 = 1 (%)	6 (6.2)	5 (13.2)	0.183
Ácido siálico (median [IQR])	8.3 [3.3, 14.4]	27.3 [16.4, 29.2]	<0.001
Tumor sólido (%)	16 (16.5)	23 (60.5)	<0.001
Ascitis (%)	5 (5.2)	10 (26.3)	<0.001
Papilas (%)			<0.001
0	90 (92.8)	23 (60.5)	
1	4 (4.1)	4 (10.5)	
2	3 (3.1)	9 (23.7)	
3	0 (0.0)	2 (5.3)	
Tamaño del tumor, cm (median [IQR])	8.3 [5.5, 13.0]	10.0 [7.6, 12.8]	0.112
Flujo doppler (%)	9 (9.3)	22 (57.9)	<0.001
Estado premenopáusico (%)	75 (77.3)	14 (36.8)	<0.001
CA-125 (median [IQR])	30.6 [17.0, 73.8]	320.0 [64.0, 2028.0]	<0.001

Cuadro 3. Comparación de variables en ambos grupos

La edad media de las pacientes analizadas fue 40.5 años (18-79), La concentración media de ácido sialico fue 13.38 y la media de CA-125 513.74, con una concentración mínima de 4.7 y máxima mayor a 10,000 lo que su rango es muy amplio.

La presencia de comorbilidades se encontró en 41 pacientes (30.3%), entre ellas las más comunes fueron 20 pacientes con hipertensión arterial (14.8%), y 12 con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (8.8%). En la **Cuadro 4** se realiza la comparación de comorbilidades en ambos grupos de estudio.

Comorbilidad	Masa anexial benigna	Porcentaje	Masa anexial maligna	Porcentaje
Diabetes Mellitus tipo 2	7	7.21%	5	13.15%
Hipertensión arterial crónica	11	11.34%	9	23.28%
Otras (hipotiroidismo, esquizofrenia, dislipidemia, EPOC, AR)	9	9.27%	6	15.78%

Cuadro 4. Presencia de comorbilidades

En 38 (28.1%) pacientes se reportó malignidad. La edad media de las pacientes con cáncer fue de 49.10 años, las concentraciones medias de ácido siálico y de CA-125 fueron de 23.22 mg/dl y 1587.8 U/ml (**Cuadro 5**). Dada la edad media de 49.1 años en el grupo de malignidad la mayoría de estas pacientes se encuentran en estado postmenopáusico, siendo el 65.5% (**Figura 2**) y en el grupo de benignidad se observó menor rango de edad y mayor porcentaje de mujeres premenopáusicas (77.31%).

Variable	Mínima	Mediana	Media	Máxima	RIQ
Edad	18	48.5	49.10	79	19.5
CA-125	8	320	1587.8	>10,000	1964
Ácido siálico	5.9	27.3	23.22	41.6	12.8

Cuadro 5. Características de pacientes con diagnóstico de cáncer

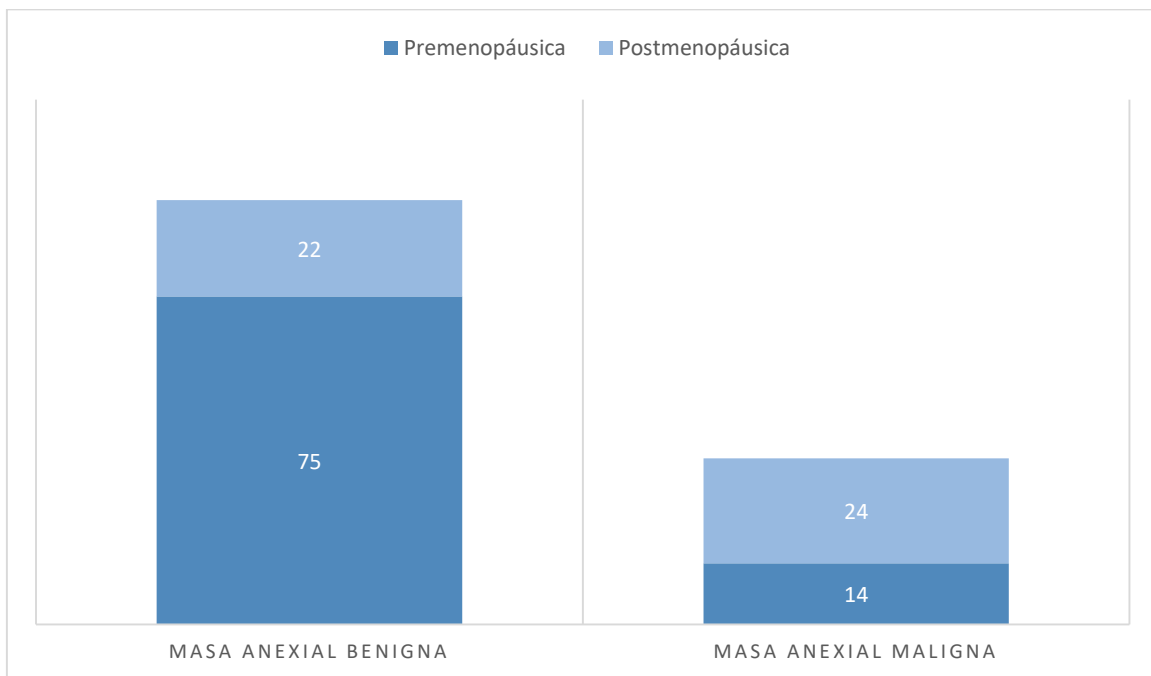


Figura 2. Estado menopáusico

Las características ultrasonográficas más visualizadas en las pacientes con cáncer fueron masa anexial sólida y flujo doppler, las cuales se observan en la siguiente figura:

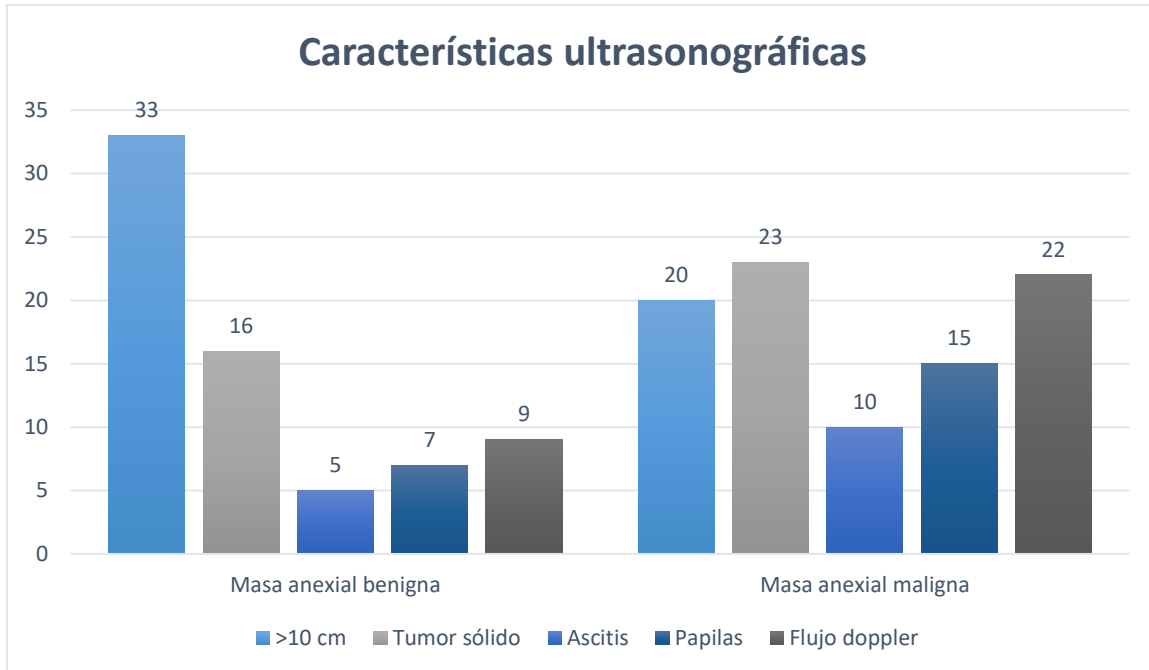


Figura 3. Comparación de las características ultrasonográficas

Al realizar el modelo de regresión logística se encontró que el mejor modelo está dado por la combinación de hipertensión arterial sistémica (OR 6.14), ácido siálico (OR 1.16), flujo doppler (OR17.63) y CA-125 (OR 1.00219), con IC muy amplios dado que aún falta mayor muestra de pacientes. Se realizó el test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow obteniendo un valor de $p=0.6854$.

Variable	Odds ratios	IC	p <0.001
HTA	6.14	1.04-41.50	0.048
Ácido siálico	1.16	1.07-1.28	0.001
Flujo doppler	17.63	3.55-121.65	0.001
CA-125	1.00219	1.0009 a 1.004	0.001

Cuadro 6. Modelo de regresión logística

Para determinar los objetivos secundarios se requiere completar el seguimiento de la muestra completa de 350 pacientes.

DISCUSIÓN.

Una estrategia de detección eficaz para el cáncer de ovario debe cumplir requisitos bastante estrictos. Debido a la baja prevalencia de cáncer de ovario en la población general, se ha estimado que una especificidad del 99,6% y una sensibilidad de más del 75% para la enfermedad en etapa temprana es requerida para lograr un valor predictivo positivo del 10% (diez intervenciones quirúrgicas para cada caso de enfermedad maligna diagnosticada). (9)

La medición de ácido siálico en saliva aumenta la predicción de cáncer de ovario a los factores ya conocidos. En el estudio piloto previo se determinó que un nivel de corte de 15.5 mg/dL de ácido siálico en saliva tenía una sensibilidad del 80% y especificidad del 100% (28), en este estudio de 108 pacientes se encontró que el mejor modelo de predicción de malignidad en pacientes con masas anexiales es la combinación de concentración de ácido siálico (OR 1.16), flujo doppler positivo en el ultrasonido transvaginal (OR 17.63), nivel de CA-125 (OR 1.00219) y la asociación con hipertensión arterial sistémica (OR 6.14).

Las reglas simples IOTA para la discriminación entre masas anexiales benignas y malignas tienen una sensibilidad y especificidad de 92% y 96%, respectivamente, en manos expertas. Estudios han determinado un valor predictivo positivo del 100% para las características de ascitis y papilas, sin embargo, en nuestro estudio solamente 10 pacientes presentaron ascitis y 15 papilas (VPP 26.3%, 53.57%, respectivamente). La característica ultrasonográfica más importante fue flujo doppler con un OR 17.63, VPP 57.8%. Esta discrepancia de resultados podría deberse a que en nuestro hospital los estudios de ultrasonido son realizados por médicos residentes, ya que se ha visto en diferentes series que en manos no expertas se puede dar un diagnóstico erróneo hasta en el 30% de los casos.

Es importante destacar que se encontró que las mujeres posmenopáusicas tienen mayor riesgo de malignidad que las mujeres premenopáusicas y que la edad media



de las mujeres con masas anexiales benignas fue de 34 años mientras que las mujeres con diagnóstico de cáncer fue de 49.1 años.

En este estudio también se encontró que la hipertensión arterial eleva la predicción de malignidad, sin embargo, al no tener la muestra necesaria (350 pacientes) no podemos determinar si esto es solamente debido a que la mayoría de las pacientes en quienes se encontró cáncer de ovario son de mayor edad y por lo tanto con mayor incidencia de presentar hipertensión arterial sistémica o sí en realidad hay una relación directa de la hipertensión sistémica y/o el uso de antihipertensivos con cáncer de ovario. Existen pocos estudios acerca de esta asociación, en los cuales se ha visto que los diuréticos tiazídicos incrementan el riesgo de cáncer de ovario³², por lo que se continuará analizando esta co-relación en el seguimiento del estudio.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

La principal limitación al ser un estudio prospectivo fue lograr alcanzar el número requerido de pacientes, pues debido a que las pacientes se vieron en la necesidad de autofinanciar sus cirugías (por falta de presupuesto en el hospital), se generó diferimiento de sus procedimientos quirúrgicos. Así mismo al ser un estudio prospectivo el financiamiento para realizar la medición de ácido siálico es ajeno a los autores del estudio, por lo que estos resultados dependen del presupuesto, los insumos y el personal otorgados al Laboratorio Nacional de Análisis Físicos, Químicos y Biológicos de la UASLP.

Es necesaria alcanzar la muestra requerida de 350 pacientes para arrojar resultados confiables y poder definir adecuadamente los objetivos secundarios.



CONCLUSIONES.

A partir de estos resultados fue posible realizar una calculadora para predicción de malignidad en base al modelo de regresión logística con las variables hipertensión arterial sistémica, nivel en saliva de ácido siálico, nivel sérico de CA-125 y presencia de flujo doppler a través del ultrasonido transvaginal.

Se proseguirá con el estudio de las pacientes con masas anexiales para llegar a definir si éstas son las mejores variables para predicción de malignidad y definir si el ácido siálico puede ser un criterio de resecabilidad o predicción de enfermedad avanzada.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Rockall, A., Forstner, R., Adnexal diseases, Diseases of the Abdomen and Pelvis, Springer, Cham, 2018;75-84.
2. Biggs, W., Marks, S., Diagnosis and Management of Adnexal Masses. Am Fam Physician, 2016;93(8):676-681
3. Kaloo, Khazali, S., Hoy, D., & Sadoon, S. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women. Green-top Guideline, No.62, RCOG, 2011
4. Torres J.C., Derchain S.F., Faúndes A., Gontijo R.C., Martínez E.Z., Andrade L.A., Risk-of-malignancy index in preoperative evaluation of clinically restricted ovarian cancer. Sao Paulo Med J. 2002;120:72–6
5. Saldova R., Piccard H., Pérez-Garay M., Harvey D. J., Struwe W. B., Galligan M. C., et al, Increase in Sialylation and Branching in the Mouse Serum N-glycome Correlates with Inflammation and Ovarian Tumour Progression. PLoS One, 2013, 8(8), 1–11.
6. Abramowicz, J. S., Timmerman D., Ovarian mass-differentiating benign from malignant: the value of the International Ovarian Tumor Analysis ultrasound rules. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(6), 652–660.
7. Balch, C. Huang, T. H. M., Brown, R., Nephew, K. P., The epigenetics of ovarian cancer drug resistance and resensitization, *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191; 1552–1572
8. Richardson, D. L., The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk, ACOG, 2017
9. Partha M. D., Bast R.C., Early detection of ovarian cancer, 2010, *Biomark Med*, 2(3), 291–303.
10. Díaz, L., Santos, M., Zambrano, B., Omaña, D., Carrocci, A., Tumores de ovario: índices de riesgo de malignidad y modelo ADNEX de IOTA. Opciones diagnósticas sin tecnología Doppler, *Rev Obstet Ginecol Venez*, 2017;77(3):181-195
11. Bottoni, P., Scatena R., The role of CA 125 as tumor marker: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 867:229-244.

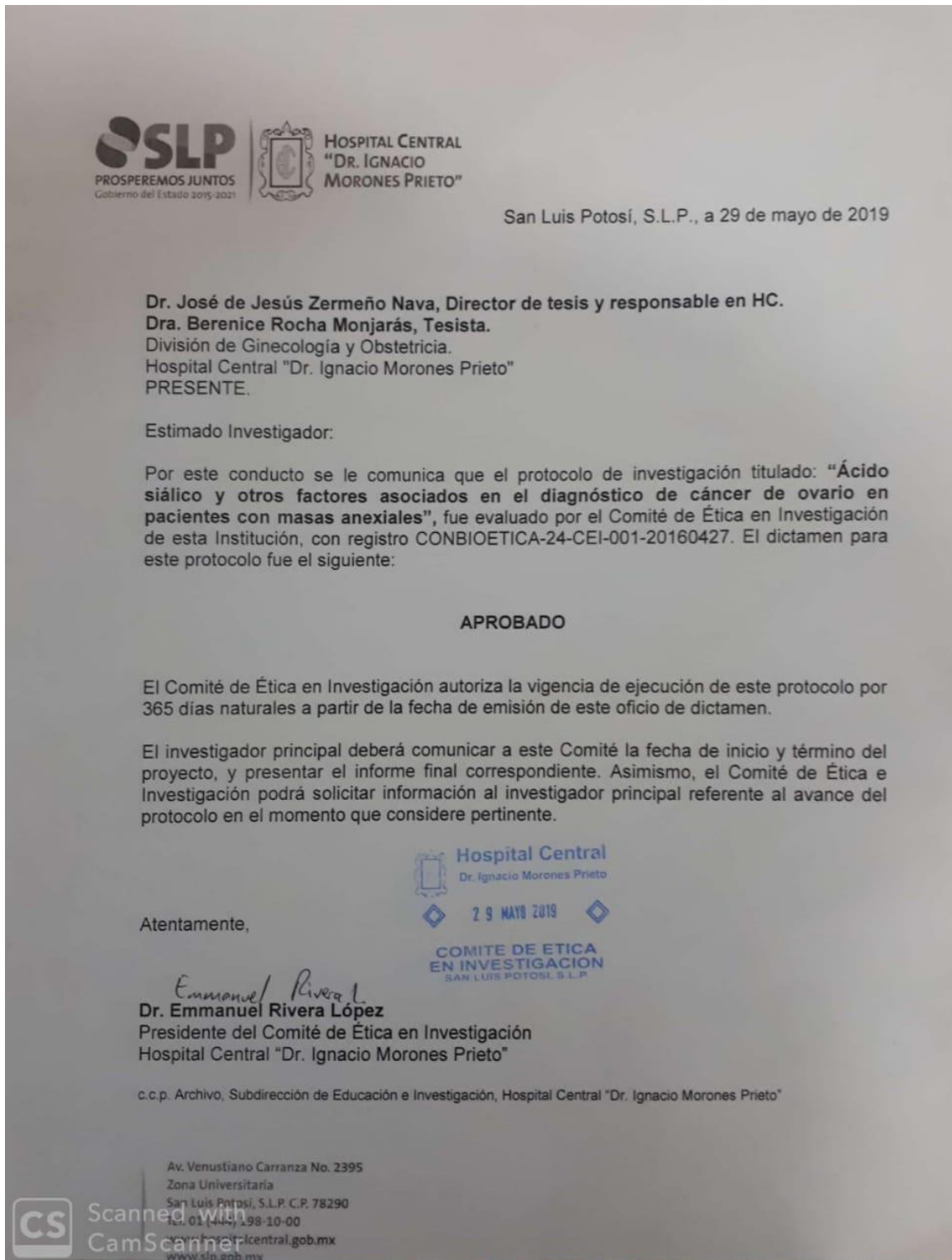
12. Ueland FR., De Priest P., De Simone C., Pavlik E. J., Lele S. M., Kryscio R. J., et al, The accuracy of examination under anesthesia and transvaginal sonography in evaluating ovarian size. *Gynecol Oncol* 2005;99:400–3.
13. Buy, J., Ghossain, M., Hugol, D., Hassen, K., Sciote, C., Truc, J. B., Characterization of adnexal masses: combination of color Doppler and conventional sonography compared with spectral Doppler analysis alone and conventional sonography alone, *Am J of roentgenology*, 1996;166(2):385-393.
14. Timmerman D., Valentin L., Bourne T. H., Collins W. P., Verrelst H., Vergote, I., Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:500–5.
15. Timmerman D., Testa A. C., Bourne T., Ferrazzi E., Ameye L., Konstantinovic M. L., et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the IOTA Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:8794–801.
16. Suh-Burgmann, E., Kinney, W. The value of ultrasound monitoring of adnexal masses for early detection of ovarian cancer. *Frontiers in oncology*, 6, 25
17. Timmerman D., Testa A. C., Bourne T., Ameye L., Jurkovic D., Van Holsbeke C., et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:681–90
18. Moore R.G., Miller M. C., Disilvestro P., Landrum L. M., Gajewski W., Ball J. J., et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011;118:280–8
19. Lycke, M., Kristjansdottir, B., Sundfeldt, K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. *Gynecologic oncology*, 2018;151(1):159-165.
20. Wang, Q., Wu, Y., Zhang, H., Yang, K., Tong, Y., Chen, L., Guan, S. Clinical Value of Serum HE4, CA125, CA72-4, and ROMA Index for Diagnosis of



- Ovarian Cancer and Prediction of Postoperative Recurrence. *Clinical laboratory*, 2019;65(4).
21. Thakkar, V., Patel, P., Prajapati, N., Kaur, R., & Nandave, M. Serum levels of glycoproteins are elevated in patients with ovarian Cancer. *Indian J Clin Biochem*, 2014;29(3):345-350.
 22. Taniguchi, N., Endo T., Hart G. W., Seeberger P. H., Wong C. H. *Glycoscience: Biology and medicine*. 2015, 1–1569.
 23. López-Morales, D., Reyes-Leyva, J., Santos-López, G., Zenteno, E., & Vallejo-Ruiz, V. Increased expression of sialic acid in cervical biopsies with squamous intraepithelial lesions. *Diagnostic pathology*, 2010;5(1):74.
 24. Hernández-Arteaga A, Zermeño Nava JJ, Kolosovas-Machuca ES, Velázquez-Salazar JJ, Vinogradova E, José-Yacamán M, Navarro-Contreras HR. Diagnosis of Breast Cancer Using Surface-Enhanced Raman Spectroscopy to detect Sialic Acid Concentrations in Human Saliva. *Nano Res*. 2017;10(36):62–70
 25. Ghosh, S., Sialic acids: Biomarkers in endocrinal cancers. *Glycoconjugate Journal*, 2015, 32(3–4), 79–85.
 26. Cheng, Y.-S. L., Rees, T., Wright, J. A review of research on salivary biomarkers for oral cancer detection. *Clinical and Translational Medicine*, 2014, 3(1), 3.
 27. Koç L., Rees T., Wright, J., Salivary sialic acid and cancer. *J Marmara University Dental Faculty*, 1996, 2(2–3), 523–526.
 28. Zermeño J. D. J. Martínez M. U., Ramírez A. L., Hernández A. C., García M. G., Hernández A., Navarro, H. R., Determination of sialic acid in saliva by means of surface-enhanced Raman spectroscopy as a marker in adnexal mass patients: ovarian cancer vs benign cases, *Journal of Ovarian Research*, 2018, 11:61.
 29. Hernández A. C., Zermeño J. D. J., Kolosovas E. S., Velázquez J. J., Vinogradova E., José M., et al. Diagnosis of breast cancer by analysis of sialic acid concentrations in human saliva by surface-enhanced Raman

- spectroscopy of silver nanoparticles. *Nano Research*, 2017, 10(11), 3662–3670.
30. Gupta, R., Yang Q., Dogra S. K., Wajapeyee N. Serine hydroxymethyl transferase 1 stimulates pro-oncogenic cytokine expression through sialic acid to promote ovarian cancer tumor growth and progression. *Oncogene*, 2017, 36(28), 4014
31. Feng S, Huang S, Lin D, Chen G, Xu Y, Li Y, Huang Z, Pan J, Chen R, Zeng H. Surface-Enhanced Raman Spectroscopy of Saliva Proteins for the Noninvasive Differentiation of Benign and Malignant Breast Tumors. *Int J of Nanomed*. 2015;10:537–47
32. Huang, T, Poole, E, Eliassen, A, Okereke, O, Kubzansky, L, Sood, A. K. Hypertension, use of antihypertensive medications, and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J cancer*, 2016, 139(2), 291-299.

ANEXOS.

Anexo 1. Carta de aprobación del Comité de Bioética



  **HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"**
Gobierno del Estado 2015-2021

San Luis Potosí, S.L.P., a 29 de mayo de 2019

**Dr. José de Jesús Zermeño Nava, Director de tesis y responsable en HC.
Dra. Berenice Rocha Monjarás, Tesista.**
División de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
PRESENTE.

Estimado Investigador:

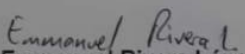
Por este conducto se le comunica que el protocolo de investigación titulado: "**Ácido siálico y otros factores asociados en el diagnóstico de cáncer de ovario en pacientes con masas anexiales**", fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427. El dictamen para este protocolo fue el siguiente:

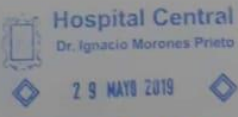
APROBADO


El Comité de Ética en Investigación autoriza la vigencia de ejecución de este protocolo por 365 días naturales a partir de la fecha de emisión de este oficio de dictamen.

El investigador principal deberá comunicar a este Comité la fecha de inicio y término del proyecto, y presentar el informe final correspondiente. Asimismo, el Comité de Ética e Investigación podrá solicitar información al investigador principal referente al avance del protocolo en el momento que considere pertinente.

Atentamente,

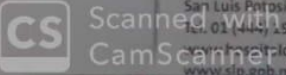

Dr. Emmanuel Rivera López
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"


Hospital Central
Dr. Ignacio Morones Prieto
29 MAYO 2019


**COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION**
SAN LUIS POTOSI, S.L.P.

c.c.p. Archivo, Subdirección de Educación e Investigación, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Av. Venustiano Carranza No. 2395
Zona Universitaria
San Luis Potosí, S.L.P. C.P. 78290
Tel. 01 (44) 198-10-00
www.hospitalcentral.gob.mx
www.slp.gob.mx



Anexo 2. Carta de aprobación del Comité de Investigación

  HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 29 de mayo de 2019

Dr. José de Jesús Zermeño Nava, Investigador principal
Dra. Berenice Rocha Monjarás, Tesista
PRESENTE.-

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado "**Ácido siálico y otros factores asociados en el diagnóstico de cáncer de ovario en pacientes con masas anexiales**", fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

APROBADO

El número de registro es **44-19**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

La vigencia de ejecución de este protocolo es por 1 año a partir de la fecha de emisión de este oficio, de igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe técnico final.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente


Dra. Ma. Del Pilar Forseda Leal
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.C.P. Archivo

Av. Venustiano Carranza No. 2395
Zona Universitaria
San Luis Potosí, S.L.P. C.P. 78290
Tel. 01 (444) 198-10-00
www.hospitalcentral.gob.mx





Anexo 3. Carta de consentimiento informado

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE
HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PACIENTE ADULTO

TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
Ácido siálico y otros factores asociados en el diagnóstico de cáncer de ovario en pacientes con masas anexiales	
Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO
_____	___/___/___ - ___/___/___
INVESTIGADOR PRINCIPAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. José de Jesús Zermeño Nava	Departamento Ginecología y Obstetricia Facultad De Medicina Universidad Autónoma de San Luis Potosí
INVESTIGADOR RESPONSABLE EN EL HOSPITAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR RESPOSABLE
Dra. Berenice Rocha Monjarás	Departamento de Ginecología y Obstetricia Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
FECHA DE LA PRESENTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	

El Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto está realizando la investigación antes mencionada, con el objetivo de evaluar los factores asociados al diagnóstico de cáncer de ovario en pacientes con masas anexiales además del ácido siálico. Este estudio se realizará en las instalaciones del hospital antes mencionado.

Información para el paciente

Usted ha sido invitada a participar en este estudio porque fue diagnosticada con masa anexial y será intervenida quirúrgicamente para realizar estudio histopatológico definitivo de la masa anexial y con ello descartar cáncer de ovario. La finalidad de este estudio es realizar la concentración de ácido siálico salival y evaluar que otros factores elevan la predicción de cáncer de ovario y así realizar un nuevo modelo para elevar la predicción cáncer de ovario en etapas tempranas.

Procedimientos a los que se someterá la paciente

Su participación en este estudio de investigación es completamente voluntaria y si



usted acepta participar, le pediremos que lea cuidadosamente el presente documento de consentimiento informado y que haga todas las preguntas necesarias al médico investigador responsable, el **Dra. Berenice Rocha Monjarás**, para que pueda resolver sus dudas. Cuando ya no tenga alguna duda con respecto a lo que se hará en este estudio, le pediremos que firme su aceptación de participar al final de este documento, y le pediremos nos proporcione información general como su nombre, su edad, peso, estatura; y de sus antecedentes heredo familiares y gineco-obstétricos, se revisarán datos de sus ultrasonidos realizados, así como resultado de CA-125, además le pediremos que realizar aseo bucal y posterior a esto acumular saliva en la boca durante unos segundos para después depositar 1-1.5ml de saliva en el vial de plástico que realizará la **Dra. Berenice Rocha Monjarás** en el área de Hospitalización de Ginecología y Obstetricia de éste hospital.

Beneficios para la paciente:

Usted no recibirá un beneficio directo o inmediato cuando se realice esta medición. Sin embargo, estará colaborando con el área de investigación del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Este estudio busca una forma diferente para poder detectar de manera más temprana el cáncer de ovario.

Beneficios para la sociedad:

Este estudio de investigación ayudará a poder establecer una nueva manera de complementar el diagnóstico temprano del cáncer de ovario.

Potenciales riesgos para la paciente:

Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos. Si alguna de las preguntas la hicieran sentir incómoda, tiene el derecho de no responderla. El personal que realiza el estudio está altamente capacitado. En el remoto caso de que existiera algún daño secundario generado por la investigación, es necesario hacerlo saber para qué ocurran las medidas pertinentes.

Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio y se le entregará una copia del presente documento de consentimiento informado.

Confidencialidad:

La información personal y médica obtenida de usted en este estudio es de carácter confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto para analizar y complementar los resultados obtenidos y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Si usted así lo decide, los investigadores responsables de este estudio le podrán informar a su médico tratante que usted ha aceptado participar en este estudio, para que la información que se obtenga sea incluida en su expediente clínico. Con esta



finalidad, le pediremos que indique al final de este documento si está o no de acuerdo en lo anterior

Los resultados de este estudio podrán ser publicados con fines científicos en revistas especiales dirigidas al personal médico, de enfermería químicos. También los resultados de este estudio podrán ser presentados en reuniones científicas en las que se discuten los nuevos hallazgos que se han obtenido de este y otros estudios relacionados con la salud y el tratamiento de pacientes con su mismo diagnóstico. Los datos clínicos de todas las participantes se presentarán de forma anónima y de tal manera que usted o cualquiera de las pacientes que participen en este estudio no podrán ser identificadas.

De acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí, sus datos personales no podrán tratarse, transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento, a menos que sea estrictamente necesario para el ejercicio y cumplimiento de las atribuciones y obligaciones expresamente previstas en las normas que regulan la actuación de los investigadores responsables del estudio; se dé cumplimiento a un mandato legal; sea necesarios por razones de seguridad pública, orden público, salud pública o salvaguarda de derechos de terceros.

Cualquier otro uso que se requiera para el uso de sus datos o análisis o manejo de sus muestras y/o resultados de los análisis que se describen en este documento, deberá ser informado y solicitado con la debida justificación al Comité de Ética en Investigación de este Hospital, quien determinará la pertinencia de la solicitud y en su caso, autorizará un uso diferente para sus datos, muestras y/o productos derivados de sus muestras y/o resultados. Siempre en apego a los lineamientos y normas legislativos nacionales e internacionales y en beneficio y protección de la integridad de los actores participantes.

Existen instituciones u organismos mexicanos como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS), la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación (CEI) de este hospital, que se encargan de vigilar el buen manejo de los datos personales y médicos que usted y los demás pacientes han autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones u organismos pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio, la revisión de los procedimientos que se realizan con su información y con sus mediciones, con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener acceso a esta información que ha sido previamente asignada con un código de identificación, cuando así lo requieran.

Participación o retiro:



Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria y usted ha sido invitada a participar debido a las características de su enfermedad, es decir, de los síntomas y resultados de la revisión que realizó su médico y de los análisis y/o estudios que se le han realizado.

Usted está en la libertad de negarse a participar en este estudio de investigación; pero si decide participar, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, usted puede revocar o anular el consentimiento que ahora firma. Su decisión de participar o no, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su enfermedad. Si decide terminar su participación en este estudio, deberá comunicarlo a la **Dra. Berenice Rocha Monjarás** quien le proporcionarán un documento (formato) muy sencillo en el que usted pondrá algunos de sus datos e indicará que ya no desea participar en el estudio. Su decisión de participar o no, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su enfermedad.

Se le entregará copia de este consentimiento informado donde se incluyen los datos del responsable de este estudio y del Comité de Ética en investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Consideraciones Éticas:

Este estudio se considera de bajo riesgo debido a que los investigadores responsables de este estudio no tomarán decisiones referentes a su tratamiento y únicamente le solicitarán nos autorice a realizar la toma de 1.5 ml de saliva para determinar posteriormente la concentración de ácido siálico y revisar resultados de ultrasonido y CA-125.

Se le entregará una copia de este consentimiento informado, firmada por el investigador responsable donde se incluyen sus datos de contacto y los datos del Comité de Ética en Investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Compromiso de respuesta a preguntas y dudas:

Para realizar cualquier pregunta, duda o aclaración sobre este el estudio, usted puede comunicarse con:

Dr. José de Jesús Zermeño Nava

Departamento de Ginecología y obstetricia
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel. (52-444) 8 34 27 01, Ext. 1710
e-mail: drzermenonava@gmail.com

Dra. Berenice Rocha Monjarás



Departamento de Ginecología y obstetricia
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel. 4443065585

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:

Dr. Emmanuel Rivera López
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel (52-444) 8 34 27 01, Ext. 1710

Aceptación del documento de Consentimiento Informado

Si usted desea participar de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me ha dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y me han explicado los riesgos y beneficios de participar en lenguaje claro.
2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar mi participación en este estudio en cualquier momento sin afectar mi derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación a mi participación en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico relacionado con mi salud. He respondido todas las preguntas en relación a mi salud en forma precisa y verdadera.
5. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento.
6. Acepto participar en este estudio de manera voluntaria sin que me haya presionado u obligado. Entiendo que mi negación a participar o la discontinuación de mi participación en cualquier momento, no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tengo derecho.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados con fines académicos como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica



clínica, pero que en todo momento se utilizará un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de mis datos.

8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar, conservará mi privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio.

9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia de este documento de consentimiento informado.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio “**Ácido siálico y otros factores asociados en el diagnóstico de cáncer de ovario en pacientes con masas anexiales**”, de manera libre y voluntaria.



Autorización para informar a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que mis resultados sean incluidos en mi expediente clínico.

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen a su médico tratante, la Dra. Berenice Rocha Monjarás, que ha aceptado participar en este estudio con el número de registro _____ ante el CEI de este hospital y para que los resultados obtenidos de la medición de ácido siálico sea incluido en su expediente clínico para que puedan ser utilizados como referencia para su tratamiento por su médico tratante. Marque con una X su respuesta:

___ Sí, doy mi autorización a los investigadores para que informen a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan mis resultados en mi expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

___ No doy mi autorización a los investigadores para que informen a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan mis resultados en mi expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio de investigación denominado **“Ácido siálico y otros factores asociados en el diagnóstico de cáncer de ovario en pacientes con masas anexiales”**, de manera libre y voluntaria.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL PACIENTE
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	PARENTESCO



DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1	

NOMBRE DEL TESTIGO 1		FIRMA DEL TESTIGO 1	
FECHA		PARENTESCO	
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1			

NOMBRE DEL TESTIGO 2		FIRMA DEL TESTIGO 2	
FECHA		PARENTESCO	
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 2			

<hr style="width: 20%; margin: 0 auto;"/> (nombre y firma de quien obtiene el consentimiento informado)	
INVESTIGADOR PARTICIPANTE EN EL PROTOCO	



<p>Dr. José de Jesús Zermeño Nava</p>	<p>Dra. Berenice Rocha Monjarás</p>
<p>INVESTIGADOR PRINCIPAL RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN ADSCRIPCIÓN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA FACULTAD DE MEDICINA, U.A.S.L.P. CÉDULA PROFESIONAL 5658499</p>	<p>INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EN EL HOSPITAL ADSCRIPCIÓN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA FACULTAD DE MEDICINA, U.A.S.L.P. CÉDULA PROFESIONAL 9241143</p>



REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto al Investigador Principal, el Dr. José de Jesús Zermeño Nava que es mi voluntad revocar el consentimiento informado que he aceptado el día _____, para participar en el protocolo de Investigación titulado “**Ácido siálico y otros factores asociados en el diagnóstico de cáncer de ovario en pacientes con masas anexiales**”

Es mi derecho solicitar que mis datos clínicos y personales, así como los resultados de las pruebas que me han realizado hasta el momento sean eliminadas de esta investigación y ya no sean incluidas en los resultados finales y los reportes o publicaciones que se generarán de este estudio de investigación.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DEL PACIENTE
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 2	FIRMA DEL TESTIGO 2
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

Dr. José de Jesús Zermeño Nava INVESTIGADOR PRINCIPAL RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN ADSCRIPCIÓN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA FACULTAD DE MEDICINA, U.A.S.L.P. CÉDULA PROFESIONAL 5658499
