

Antígeno de cáncer 125 (CA325)

Su papel como marcador de la integridad mesotelial y su contribución en el seguimiento de pacientes en programas de diálisis peritoneal

Jorge de J. Cantillo, Julieta P. López · Bogotá D.C.

Objetivos: determinar la concentración y las tasas de aparición del CA 125 en el dializado de pacientes estables en diálisis peritoneal (DP) y su asociación con la duración en tratamiento, episodios previos de peritonitis al inicio del estudio, cesación temporal del tratamiento y parámetros de transporte peritoneal.

Diseño: cohorte concurrente de pacientes en CAPD, ocho meses.

Lugar: Unidad Renal, Clínica San Rafael, Bogotá D.C.

Población: pacientes en tratamiento crónico de DP y libres de peritonitis al momento de la evaluación y durante el mes previo a los estudios. Iniciamos con 66 pacientes y se lograron practicar al menos tres determinaciones a 56 pacientes.

Intervenciones: se determinaron las concentraciones del marcador CA 125 en efluentes peritoneales de cuatro horas. Se calcularon las tasas de aparición para evitar cualquier influencia en el tiempo de permanencia y el volumen de filtración.

Mediciones principales: el CA 125 fue determinado mediante una micropartícula inmunoenzimática comercial usando un anticuerpo monoclonal contra el CA 125.

Resultados: encontramos una correlación negativa pero no significativa entre concentración de CA 125 y duración en tratamiento ($r = -0.228$; $p = 0.066$) y entre tasa de aparición de CA 125 y duración en tratamiento ($r = -0.197$; $p = 0.057$). No hubo correlación entre episodios previos de peritonitis y tasa de aparición del CA 125 ($r = 0.029$; $p = 0.410$), ni entre cesación temporal del tratamiento y tasa de aparición ($r = -0.207$; $p = 0.096$). La relación D/ de creatinina mostró correlación estadísticamente significativa con la concentración de CA 125 ($r = 0.326$; $p = 0.008$) y con la tasa de aparición ($r = 0.366$; $p = 0.003$).

Conclusión: las determinaciones seriadas de niveles de CA 125 pueden ayudar en la identificación temprana de pacientes que muestran respuestas anormales a la DP o sus complicaciones. Una disminución con respecto a valores previos debe alertar al clínico sobre la reducción en la estabilidad mesotelial. Existen diferencias interindividuales en la velocidad de este proceso. (*Acta Med Colomb* 2002; **27**: 421-428).

Palabras clave: CA 125, mesotelio peritoneal, diálisis peritoneal, peritonitis.

Introducción

Los estudios de la estructura de la membrana peritoneal en pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) son limitados. Esto se debe a las dificultades en obtener tejido peritoneal de pacientes en CAPD, excepto durante la inserción o retiro del catéter. Sin embargo, la mayoría de la información de la morfología de la membrana peritoneal ha sido obtenida a partir de estudios que examinan el tejido peritoneal de animales. La morfología del peritoneo ha reportado cambios en pacientes en CAPD: el cubrimiento mesotelial de toda la cavidad abdominal es reactivo, y las células son más cuboides y tienden a perder sus microvellosidades (1).

Los datos acerca de la morfología de las células mesoteliales durante la diálisis peritoneal, han sido descritos posterior a la toma de biopsias peritoneales (2-4). De estos estudios, parece que el mesotelio muestra cambios reactivos cuando es expuesto a soluciones de diálisis peritoneal: las células contienen un retículo endoplásmico rugoso más extenso, más cuerpos lamelares, mientras que las microvellosidades son menos numerosas (2).

Dr. Jorge de J. Cantillo T.: Servicio de Terapia Renal, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Jefe Servicio de Nefrología y Diálisis, Clínica Fundadores, Médicos Asociados; Lic. Julieta P. López C.: Coordinadora Endocrinología y Farmacología, Laboratorio Clínico, Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogotá D.C.

Además, la pérdida de las células mesoteliales ha sido descrita en la fase aguda de la peritonitis, en pacientes en diálisis peritoneal crónica, y en pacientes con esclerosis peritoneal (2-4). Sin embargo, estos resultados estaban basados predominantemente en observaciones de materiales obtenidos de situaciones extremas tales como retiro del catéter por peritonitis refractaria o esclerosis peritoneal. Los datos de cohortes concurrentes de pacientes individuales son escasos. El seguimiento de las células mesoteliales mediante biopsias seriadas proveería información importante en los cambios durante la diálisis peritoneal, pero obviamente esto no es factible.

Los marcadores de la función o de la masa celular mesotelial son medibles en el efluente de pacientes en diálisis peritoneal y pueden ser útiles para el seguimiento *in vivo* del mesotelio durante la diálisis peritoneal. Esta aproximación podría soportar los datos de estudios *in vitro* de las células mesoteliales. Los estudios funcionales de las células mesoteliales cultivadas han mostrado que estas células activamente producen y excretan una gran variedad de sustancias. La contribución de las células mesoteliales a las defensas locales del huésped ha sido descrita extensamente, tanto en situación estable como durante la peritonitis (5-7).

Otras sustancias han mostrado que pueden ser usadas como un reflejo de la masa celular mesotelial, y posiblemente de la función celular mesotelial (8). El antígeno de cáncer CA 125 es una glicoproteína de 220 KD, originalmente usada como marcador tumoral para el seguimiento de pacientes con neoplasias ováricas; ha mostrado que refleja la masa de células mesoteliales siempre y cuando no ocurra lisis de las mismas (9-11). La evidencia obtenida demuestra que el CA 125 del dializado puede ser tenido en cuenta como un marcador de la masa mesotelial o del recambio celular mesotelial en pacientes estables en CAPD (12). Datos acerca de la liberación del CA 125 por células mesoteliales estimuladas *in vitro* son contradictorios (12, 13). Se cree que no pueden ser estimulados a liberar CA 125 después de la formación de una monocapa confluyente.

La finalidad debe ser identificar fácilmente en forma factible y recomendable medidas del "status" de la membrana peritoneal que puedan ser predictivas de falla de la membrana u otras complicaciones. Aunque el PET (prueba para determinar las características del transporte de la membrana peritoneal de cada persona), es un resultado funcional de la membrana peritoneal y posee valor clínico al determinar el transporte de solutos, no es lo suficientemente exacto para determinar cambios estructurales de la membrana peritoneal. No hay forma aceptada de monitorizar la estructura de la membrana peritoneal durante el curso del tratamiento de diálisis; tampoco, al presente, existe un registro de datos de marcadores que pueda proporcionarnos la historia natural de las alteraciones de la membrana; no son específicos ni proporcionan evidencia de procesos biológicos definidos. El método ideal para monitorizar cambios de la estructura de la membrana peritoneal debería ser

la biopsia prospectiva (una opción impráctica). La radiología es una opción, pero puede ser aplicada solo en estadios tardíos de fibrosis peritoneal, la mejor opción actual debe ser identificar un marcador soluble, presente en el efluente peritoneal (para lo cual hay acceso fácil y continuo en todos los pacientes), que se correlacione estrechamente con cambios en la estructura y pueda ser entonces comparado con cambios en la función. Así, de este modo, podremos predecir (basados en cambios de valores normales) aquellos pacientes que probablemente desarrollarán problemas con la adecuación de diálisis y/o ultrafiltración. Además, aquellos pacientes que desarrollarán fibrosis progresiva pueden ser detectados en un estadio temprano, y así prescribir medidas para prevenir o retardar el daño progresivo (12).

Una de las ventajas significativas de la diálisis peritoneal es que proporciona un fácil acceso al efluente de diálisis en que pueden ser evaluados varios parámetros. Medidas (de niveles de mediadores y componentes celulares) en efluente drenado han proporcionado las bases para nuestro entendimiento de los procesos de inflamación peritoneal *in vivo* (13, 14).

El fácil acceso al fluido peritoneal se ha convertido en una propuesta atractiva para la medición de niveles de marcadores, lo cual puede ser indicativo de cambios en la función de la membrana o sus partes constitutivas. Varios marcadores bioquímicos han sido cuantificados en pacientes en diálisis peritoneal en varios momentos durante el tratamiento. Infortunadamente, y a pesar de la potencial promisoriosa importancia de esta cuantificación, muchos de los datos hasta aquí generados han sido basados en estudios de corte transversal y en números pequeños de pacientes. Esto ha producido resultados conflictivos en diferentes centros en cuanto a la relación entre marcadores y tiempo en diálisis peritoneal, ej.: CA 125 (15). Hay claramente una necesidad de diseños de cohorte concurrente de pacientes en CAPD para investigar CA 125 y otros marcadores en pacientes individuales para definir la variabilidad y así la utilidad de estos tests. Solamente cuando tales datos estén disponibles podremos definitivamente relacionar estos marcadores estructurales con cambios clínicos en la función peritoneal y así establecerlos o refutarlos.

El presente estudio corresponde a la primera investigación médica nunca antes practicada ni reportada en Colombia en este campo, en relación con el seguimiento en pacientes individuales con insuficiencia renal en programas crónicos de diálisis peritoneal. Los investigadores intentamos responder los interrogantes concernientes a la relación entre CA 125 y diálisis peritoneal, a través de un estudio de cohorte concurrente en el que el CA 125 fue seguido por ocho meses en un grupo grande de pacientes. La influencia de diferentes complicaciones intercurrentes de la diálisis peritoneal sobre el mesotelio fue estudiada. Es este el primer informe latinoamericano y uno de los que cuenta con mayor casuística a nivel mundial.

Material y métodos

Diseño. Estudio de cohorte concurrente de pacientes en CAPD, ocho meses.

Lugar. Unidad de Nefrología, Servicio de Terapia Renal, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá D.C., Colombia.

Criterio de inclusión. Pacientes en tratamiento crónico de diálisis peritoneal, libres de peritonitis en el momento de la evaluación y durante el mes previo a los estudios, previo consentimiento informado.

Tiempo de seguimiento. Ocho meses (junio de 2000 a febrero de 2001).

Iniciamos el seguimiento con 66 pacientes para la primera evaluación, el segundo análisis se logró practicar a 62 pacientes y tres observaciones (mínimo número de determinaciones) a 56 pacientes. El intervalo de tiempo entre las determinaciones fue al menos de cuatro meses. Esto resultó en un total de 180 estudios.

Se determinaron las concentraciones del marcador CA 125 en efluentes peritoneales de cuatro horas (es decir, que la solución de diálisis peritoneal haya permanecido cuatro horas en la cavidad peritoneal del paciente y luego drenada). Las tasas de aparición del marcador fueron calculadas para evitar cualquier influencia en el tiempo de permanencia y el volumen de filtración. La concentración de glucosa de la solución de diálisis fue de 1.36% (Dianeal al 1.5% - Laboratorios Baxter, Cali, Colombia) en todos los casos.

Las tasas de aparición fueron calculadas multiplicando la concentración del CA 125 en el dializado por el volumen de la bolsa (en ml), y dividiendo el resultado entre el tiempo (minutos) que dura el líquido en la cavidad. Así se obtuvieron unidades por minuto del dializado intraabdominal, corregidas al área de superficie corporal (1.73m^2). Con esta estrategia, una aparición lineal del marcador en el dializado se normalizó en unidades de tiempo. Las tasas de aparición en pacientes que llevaban más de cuatro años en programa de diálisis peritoneal y pacientes tratados por menos de cuatro años fueron comparadas.

Los análisis de tendencias se desarrollaron en forma individual.

Ensayos. El CA 125 fue determinado mediante una micropartícula inmunoenzimática comercial usando un anticuerpo monoclonal contra el CA 125 (Abbott Laboratories, Alemania), validados para mediciones en el dializado. Se determinó el rango de medida.

Para la determinación del CA 125 usamos de 0.3 a 1 ml del volumen drenado.

Se empleó el mismo método como se determina en suero.

Los estándares que utilizamos fueron: 15 U/L, 50 U/L, 125 U/L, 375 U/L, 600U/L y un blanco. Abbott tiene tres estándares y controles; L, M, y H

Los números de los kits son:

- A. 7 A 89 - 22 para los reactivos
- A. 9 C 22 - 10 para los controles

A. 9 C 22 - 01 para calibrador

A. 7 A 89 - 40 para el modo uno

Los valores séricos normales son: $< 35 \text{ U / mL}$.

Métodos estadísticos. Las sustancias en el efluente peritoneal fueron todas expresadas como tasas de aparición. Esto hace posible compensar las diferencias entre el tiempo de volumen drenado y el que está intraperitoneal. Las tasas de aparición fueron calculadas multiplicando la concentración del CA 125 en el dializado por el volumen total de la bolsa (medido en ml) y dividiendo el resultado entre el tiempo (en minutos) que dura adentro el líquido. Así se obtuvieron unidades/min (U/min) en el dializado intraabdominal y posteriormente corregidas a área de superficie corporal ($1,73\text{m}^2$). Con este acercamiento, se asumió en el tiempo una aparición lineal de los marcadores en el dializado. En la descripción de los pacientes se utilizaron proporciones, medidas descriptivas y de dispersión según el tipo de variable cualitativa o cuantitativa.

Para la comparación de los valores de medianas de la concentración y la tasa de CA 125 se utilizó el test de Freidman (cuando más de dos muestras relacionadas son de interés como en este caso, que son mediciones repetidas en diferentes momentos en el tiempo, el procedimiento no paramétrico es el ANOVA de dos vías por rangos o test de Freidman, el término dos vías se refiere a: 1) los niveles del factor -CA 125- y 2) las ocasiones repetidas en las cuales los sujetos fueron observados) (16). Para la comparación de la concentración y la tasa de CA 125 en los pacientes en relación con el tiempo en tratamiento (diálisis peritoneal) menor y mayor de cuatro años, se utilizó la prueba de Mann-Whitney para cada una de las observaciones.

Las correlaciones entre las variables numéricas se evaluaron a través del test de Pearson y las de las variables numéricas con variables ordinales a través del test de Spearman. El valor de significancia utilizado fue < 0.05 .

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 9,0.

Resultados

Descriptivo

La investigación se inició con predominio del sexo femenino ($n=37$; 56,1%). Veintisiete pacientes habían presentado episodios de peritonitis previos al inicio de la investigación ($n=27$; 40,9%) y 65 pacientes estaban en la modalidad de CAPD al comenzar la evaluación ($n=65$; 98,5%). La duración de la diálisis peritoneal varió de 10.63 a 164.90 meses.

En la Tabla 1 se muestran los eventos que ocurrieron a 29 pacientes durante el seguimiento.

Seguimiento

La mediana de la concentración de CA 125 en el dializado fue de 10.50 U/mL, rango de 1.87 a 61.25 U/mL y para la tasa de aparición de 109,84 U/min/ 1.73 m^2 con un rango de 14.71 a 503.71 U/min/ $1,73\text{m}^2$. Encontramos una correlación negativa baja pero no significa-

Tabla 1. Eventos ocurridos a 29 pacientes durante el seguimiento.

Evento	No.	%
Transferencia de hemodiálisis		
- Falla de membrana	3	4,5
- Peritonitis refractaria	3	4,5
Muerte	4	6,1
Peritonitis durante el seguimiento	11	16,6
Trasplantados	2	3,0
Mejoría de la función renal residual	2	3,0
Cesación temporal de la diálisis peritoneal	4	6,1

tiva ($r = -0,228$; $p = 0,066$) entre las concentraciones de CA 125 y la duración del tratamiento de diálisis peritoneal (Figura 1). Sin embargo, cuando el comportamiento de las concentraciones y las tasas de aparición del CA 125 fue evaluado en los tres pacientes que fueron transferidos a hemodiálisis por falla de membrana, sus valores permanecieron persistentemente bajos.

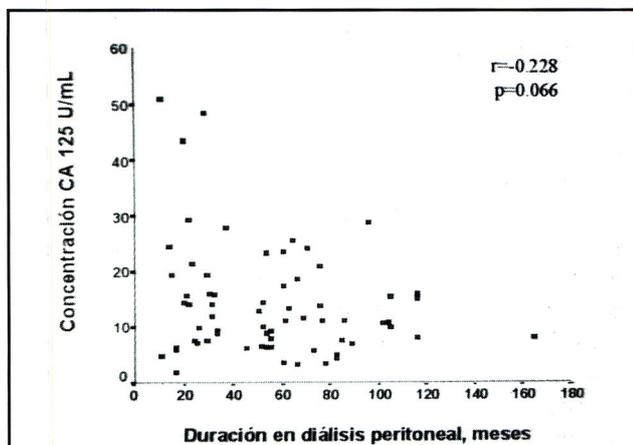


Figura 1. Correlación entre los niveles de CA125 en dializado y la duración en diálisis peritoneal.

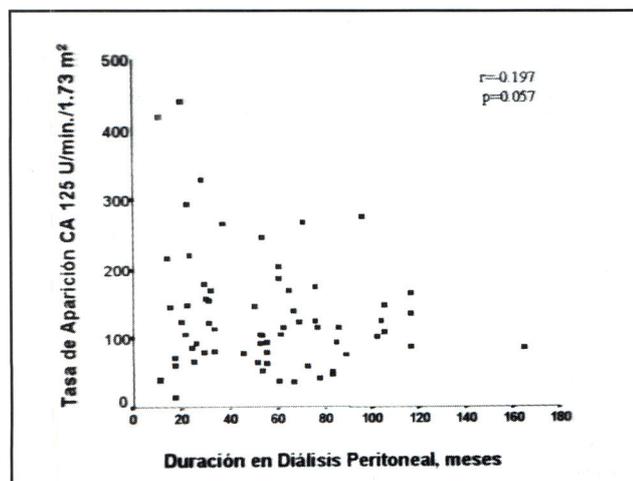


Figura 2. Correlación entre la tasa de aparición corregida de CA125 y la duración en diálisis peritoneal.

También hallamos una correlación negativa baja pero no significativa ($r = -0.197$; $p = 0.057$) entre las tasas de aparición de CA 125 y la duración del tratamiento de diálisis peritoneal (Figura 2).

No encontramos correlación ($r = 0.029$; $p = 0.410$) entre los episodios previos de peritonitis al inicio del estudio y las tasas de aparición de CA 125 durante el seguimiento (Figura 3).

En cuatro pacientes se presentó cesación temporal de la diálisis peritoneal. En uno de ellos (cuatro meses) por peritonitis refractaria, otros dos por complicaciones mecánicas de la diálisis peritoneal (hernia de la pared abdominal y escape de líquido de diálisis dos y tres meses respectivamente) y otro por falla de ultrafiltración. Sin embargo, no encontramos correlación ($r = -0.207$; $p = 0.096$) entre las tasas de aparición de CA 125 y la cesación temporal del tratamiento.

La relación D/P de creatinina mostró correlación baja estadísticamente significativa con la concentración de CA 125 en el dializado ($r = 0.326$; $p = 0.008$) (Figura 4).

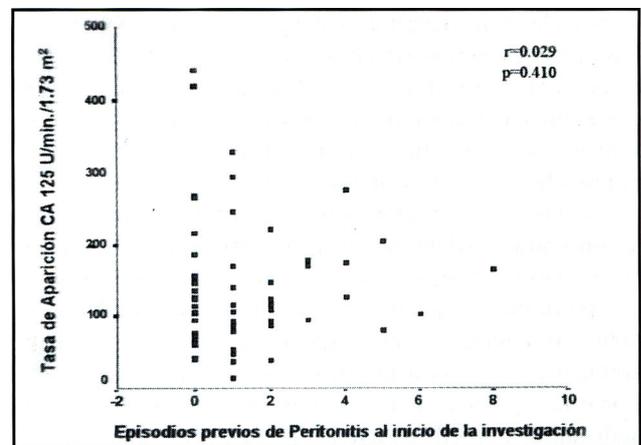


Figura 3. Correlación entre la tasa de aparición corregida de CA125 y los episodios previos de peritonitis.

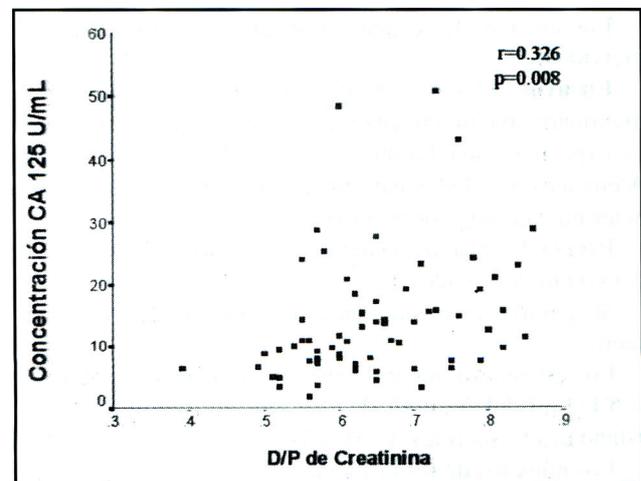


Figura 4. Correlación entre las concentraciones de CA125 en el dializado y el D/P de creatinina.

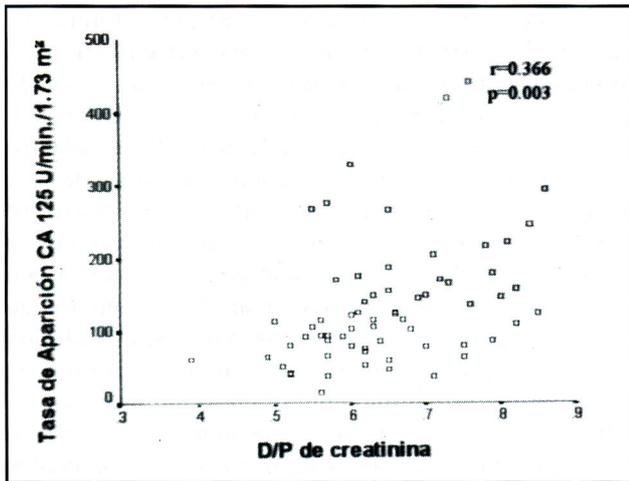


Figura 5. Correlación entre la tasa de aparición corregida de CA125 en el dializado y el D/P de creatinina.

También encontramos correlación baja estadísticamente significativa entre la relación D/P creatinina y la tasa de aparición de CA 125 ($r=0.366$; $p=0.003$) (Figura 5).

Discusión

El estudio *in vivo* del mesotelio, ha sido posible por el descubrimiento del antígeno de cáncer 125 (CA 125) como marcador de la masa celular mesotelial o del recambio celular en pacientes estables (10,11). Usado originalmente como marcador tumoral para carcinomas oválicos no mucosos (17), los estudios posteriores usando el anticuerpo monoclonal OC 125 contra el CA 125 (18), mostraron que esta glicoproteína de 220 KD no solo fue expresada por neoplasias ováricas, sino que también estuvo presente en células mesoteliales tanto de tejido peritoneal como pleural. Posteriormente fue encontrado en células mesoteliales en efluente peritoneal (líquido drenado) de pacientes en diálisis peritoneal (10), y demostrado para ser expresado a una tasa constante *in vitro* por monocapas de células mesoteliales confluentes, sin ningún efecto de estimulación con interleuquina - 1, factor de necrosis tumoral, o interferón (11). Esto implica que el CA 125 en efluente peritoneal posiblemente pueda ser usado para estudiar los cambios informados en células mesoteliales en pacientes en diálisis peritoneal.

Niveles de CA 125 en efluente peritoneal

El nivel de CA 125 es probablemente un resultado de múltiples interacciones y debe ser interpretado con cuidado.

El nivel de CA 125 ha sido propuesto como un marcador de masa mesotelial, en parte relacionado con parámetros funcionales peritoneales (10, 11, 15). Los datos son parcialmente controversiales, y el rango amplio de valores hace adoptar actitudes clínicas muy difíciles. El peso molecular alto del CA 125 (220 kD) y los valores séricos del marcador descritos en pacientes de diálisis peritoneal (< 35 U/mL) hacen que la transferencia de CA 125 desde el capilar sanguíneo peritoneal sea muy improbable (10).

¿Qué hace que la concentración de CA 125 en el efluente se relacione con el pronóstico? Krediet et al (19) observó que los pacientes con esclerosis peritoneal mostraban niveles extremadamente bajos de CA 125 en efluente peritoneal. Con relación a la falla de membrana tipo I (un proceso menos agresivo), tres de nuestros pacientes de estudio que fueron transferidos a hemodiálisis con este diagnóstico, presentaban concentraciones de CA 125 y tasas de aparición persistentemente bajas. Un cierto grado de demesotelialización puede estar representado por estos bajos niveles.

Estas características nos permiten sugerir que niveles bajos del marcador peritoneal, (especialmente con una disminución con respecto a valores normales previos, asociados con pérdida de la ultrafiltración), representan un estado peritoneal anormal que puede beneficiarse de "descanso peritoneal" (20). Los datos concernientes a pacientes que salieron del programa de diálisis peritoneal pueden reflejar una situación similar. Sin embargo, en nuestra investigación solo fueron tres pacientes, y esto nos impide conclusiones más fuertes. Estas características, y en lo que concierne en cuanto a los rangos amplios, puntualizan la necesidad de que cada paciente sirva como un control personal, y el requerimiento para determinaciones seriadas (15).

Duración en diálisis peritoneal: su relación con la concentración y las tasas de aparición de CA 125

Se espera que, varios años después del comienzo de la diálisis peritoneal, las células mesoteliales en el peritoneo disminuyan en número (2, 21). Pannekeet, et al describieron una disminución en CA 125 peritoneal a través del tiempo en diálisis peritoneal (15, 22), al igual que Cappelli, et al (23) y Passadakis P et al (24); sin embargo, Lai, et al (25), Jiménez C, et al (26), Kawanishi, et al (27) y nuestro grupo de investigación no confirman esta tendencia. Nosotros encontramos una correlación negativa pero no significativa. Varios grados de expresión del CA 125 por las células mesoteliales pueden ser las razones (11), y la variabilidad en la población de células mesoteliales entre pacientes puede también explicar estas diferencias (28). Usar un punto de análisis para evaluar niveles de CA 125 en grupos de pacientes es difícil, porque la tasa de recambio de la célula mesotelial varía de un individuo a otro. Por tanto, los niveles de CA 125 deben ser seriamente evaluados en pacientes individuales.

Episodios previos de peritonitis y tasas de aparición del CA 125

Los episodios de peritonitis severa o repetitiva han sido asociados con daño peritoneal importante, incluyendo un proceso de demesotelialización (29). Nuestros datos no confirman una relación entre estos antecedentes (peritonitis previas al inicio de la investigación) y niveles actuales de CA 125. Nuestra conclusión coincide con los resultados de Jiménez C., et al (26), Passadakis P., et al (24), Pannekeet MM., et al (15, 22) y Lai KN, et al (25). Un estudio reciente

acerca de los efectos de la inflamación peritoneal sobre los marcadores peritoneales mostró que las concentraciones de CA 125 en el dializado después de recuperación de peritonitis fueron similares a la de los pacientes estables en CAPD (1). Por otro lado, se encontró una correlación inversa entre la incidencia de peritonitis y el número de células mesoteliales en el efluente de la diálisis peritoneal: los pacientes con una incidencia alta de peritonitis tenían un número bajo de células mesoteliales en sus efluentes (30). La ausencia de correlación entre CA 125 en el dializado y peritonitis sugiere que el daño que ocurre a la membrana peritoneal es reversible y no lleva a denudación permanente de la membrana peritoneal. Esto fue encontrado en un estudio previo, en el cual las tasas de aparición de marcadores de tejido peritoneal fueron seguidas en el efluente de pacientes en CAPD durante el curso de peritonitis. El daño peritoneal fue seguido de curación peritoneal completa en todos los episodios y no fueron encontrados signos de daño persistente al mesotelio o estroma submesotelial dos semanas después de la recuperación (31). Estos hallazgos fueron consistentes con estudios morfológicos previos, en los cuales fue descrita la remodelación completa después de la recuperación de peritonitis (20, 32).

CA 125 y cesación temporal de la diálisis peritoneal

Durante el seguimiento de nuestra investigación, cuatro pacientes presentaron cesación temporal de la diálisis peritoneal por diversas razones previamente descritas. Llama la atención que en dos de estos casos, el nivel de CA 125 en el dializado y las tasas de aparición del marcador se elevaron en forma dramática después del "descanso peritoneal", en tanto que en los dos casos restantes, estos parámetros disminuyeron levemente. Estos hallazgos están en contraposición con el seguimiento de Pannekeet et al (15), que encontraron la cesación temporal de la diálisis peritoneal como un evento causante de disminución aguda de la masa celular mesotelial en dos pacientes, que para ellos fue un hallazgo de confusión, ya que el "descanso peritoneal" fue propuesto en el pasado como un método del tratamiento para la falla de membrana peritoneal (33, 34).

CA 125 y parámetros de transporte peritoneal (D/P de creatinina)

Nuestra investigación encontró una correlación positiva significativa entre los niveles de CA 125 y las tasas de aparición con parámetros de transporte peritoneal (D/P de creatinina). Estos resultados coinciden con la conclusión de Lai KN, et al (25) y Fuscholler A, et al (32); sin embargo, Pannekeet, et al (22), Passadakis P, et al (24), Jiménez C, et al (26) y Kawanishi H, et al (27) no confirman esta tendencia.

Resultados de estudios animales por Verger, et al (35) sugirieron que las capas de células mesoteliales durante la diálisis peritoneal están involucradas en el transporte peritoneal. Esto fue apoyado por el hallazgo de que en

células mesoteliales cultivadas, el mesotelio forma una monocapa polarizada con una resistencia eléctrica a través de la cual retarda el paso de albúmina (36). Además, existe un gradiente apical a basolateral para interleukina - 8 (37). En teoría, si la monocapa de célula mesotelial contribuye con un papel significativo en el transporte peritoneal, la desaparición de la capa mesotelial con reemplazo por fibroblastos (como en algunos episodios de peritonitis) puede resultar en reducción del transporte peritoneal. Tanto Betjes et al (30) como Lai et al (25) encontraron un conteo más bajo de células mesoteliales en el dializado efluente de pacientes con episodios previos de peritonitis, reflejando una pérdida de células mesoteliales totales. Esto refleja que la peritonitis lleva a pérdida de la superficie peritoneal debido a reemplazo del mesotelio por fibroblastos (10, 38). Igualmente, si el CA 125 en efecto es un buen marcador de volumen de la masa mesotelial, la desaparición de la capa mesotelial puede estar asociada con una disminución en el nivel de CA 125 en el dializado efluente. Estos corolarios sugerirían una reducción de los niveles de CA 125 en el dializado efluente en paralelo con una disminución en el transporte peritoneal. En conclusión, en pacientes con desaparición de la capa mesotelial, la medición de CA 125 puede reflejar el cambio en las propiedades de transporte peritoneal.

Este es el primer estudio en Colombia que evalúa el comportamiento del antígeno de cáncer 125 (CA 125) como marcador de la masa celular mesotelial o de recambio celular en pacientes estables en diálisis peritoneal y la influencia de diferentes complicaciones de la diálisis peritoneal sobre el mesotelio. Los estudios de CA 125 son limitados a nivel mundial. Existe diferencia en las conclusiones de los pocos trabajos publicados. Específicamente, nuestros resultados sugieren que los niveles bajos del marcador peritoneal (especialmente con una disminución con respecto a valores normales previos, asociados con pérdida de la ultrafiltración) representan un estado peritoneal anormal que debe alertar al clínico de que la estabilidad mesotelial puede estar menguada y que existen diferencias interindividuales en la velocidad de este proceso. La evaluación de los niveles de CA 125 en grupos de pacientes es difícil, porque la tasa de recambio de la célula mesotelial varía de individuo a individuo. Por tanto, los niveles de CA 125 deben ser evaluados de forma seriada en pacientes individuales. Nuestros datos no confirmaron una relación entre episodios previos de peritonitis y niveles actuales de CA 125. Una reducción de CA 125 en el dializado efluente puede reflejar un cambio en las propiedades de transporte peritoneal.

Summary

Aim: to determine concentration and rates of appearance of the CA 125 in the dialysate of stable patients in Peritoneal Dialysis (PD) and their association to duration of treatment, previous episodes of peritonitis, temporary

ceasing of the treatment and parameters of peritoneal transport.

Design: longitudinal pursuit, 8 months.

Location: Renal Unit, Clinica San Rafael, Bogotá D.C.

Patients: 66 subjects in chronic treatment with PD and free of peritonitis at the moment of evaluation and during one month previous to the studies. It was possible to practice three determinations to 56 patients.

Interventions: concentrations of the marker CA 125 were determined in peritoneal effluents of 4 hr. Appearance rates were calculated to avoid any influence in the time of permanency and the filtration volume.

The CA 125 was determined by means of an immune enzymatic commercial microparticle using a monoclonal antibody against the CA 125.

Results: a negative but not significant correlation among concentration of CA 125 and duration in treatment ($r = -0.228$; $\rho = 0.066$) and among rate of appearance of CA 125 and duration in treatment ($r = -0.197$; $\rho = 0.057$) was found. There was neither correlation between previous episodes of peritonitis and rate of appearance of the CA 125 ($r = 0.029$; $\rho = 0.410$), nor between temporary ceasing of the treatment and appearance rate ($r = -0.207$; $\rho = 0.096$). For the relationship D/P creatinine, ρ showed statistically significant correlation with the concentration of CA 125 ($r = 0.326$; $\rho = 0.008$) and with the appearance rate ($r = 0.366$; $\rho = 0.003$).

Conclusion: serial determination of levels of CA 125 can help in the early identification of the patients who show abnormal answers to the PD or their complications. A decrease with regard to previous values should alert the clinician on the decreasing of the mesothelial stability. There exist individual differences in the speed of this process.

Key-words: CA125, peritoneal mesothelium, peritoneal dialysis, peritonitis

Agradecimientos

Los autores quieren expresar su agradecimiento al Dr. Dirk G. Struijk de la Unidad Renal del Academic Medical Center, de la Universidad de Amsterdam, Holanda, y miembro del grupo de investigación del Dr. Raymond T. Krediet por sus recomendaciones técnicas y metodológicas del presente estudio, como también a la Dra. Consuelo Rivera - Jefe del Laboratorio Clínico del HUCSR por su colaboración en la prestación del equipo técnico para el análisis de las muestras; a la Dra. Liliانا M. López R., bacterióloga, por el apoyo técnico que nos brindó en el momento en que requerimos de su servicio. Al Departamento de Diagnóstico de Abbott Laboratories S.A. de Bogotá D.C., Colombia, por la donación de los kits para los análisis de muestras; a la señora Katia Martínez del mismo laboratorio, por el interés de que los kits siempre llegasen a tiempo; a la enfermera jefe de diálisis peritoneal Ana Mercedes Fernández y a las auxiliares de enfermería Ileana Guzmán C., y Patricia Morales C, quienes colaboraron con la toma de muestras. Al coordinador de enfermería Humberto Moreno Espitia, por su paciencia en la recolección de la información y codificación, todos de la Unidad Renal del HUCSR (Servicio de Terapia Renal); a la Dra. Teresa Martínez, epidemióloga del Instituto Nacional de Cancerología por el análisis estadístico; al ingeniero Jaime Muñoz por la elaboración de gráficas y tablas. Finalmente los autores quieren también agradecer a la señora Dirleyla González Alvarez por su colaboración en el manuscrito del presente estudio.

Referencias

1. Pannekeet MM, Zemel D, Koomen GCM, Struijk DG, Krediet RT. Dialysate markers of peritoneal tissue during peritonitis and in stable CAPD. *Perit Dial Int* 1995; **15**: 217-225.
2. Dobbie JW, Anderson JD, Hind C. Long term effects of peritoneal dialysis on peritoneal morphology. *Perit Dial Int* 1994; **14**(Suppl 3): S 16 - S 20.
3. Dobbie JW, Lloyd JK, Gall CA. Categorization of ultrastructural changes in peritoneal mesothelium, stroma and blood vessels in uremia and CAPD patients. In: Khanna R, Nolph KD, Prowant BF, Twardowski ZJ, Oreopoulos D.G. eds. *Advances in peritoneal dialysis*. Toronto: *Peritoneal Dialysis Bulletin* 1990; **6**:3-12.
4. Gotloib L, Shostack A, Bar-Sheila P, Cohen R. Continuous mesothelial injury and regeneration during long term peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1987; **7**: 148-155.
5. Topley N, Williams JD. Role of peritoneal membrane in the control of inflammation in the peritoneal cavity. *Kidney Int* 1994; **46** (suppl 48):S 71-S 78.
6. Topley N. The host's initial response to peritoneal infection: The pivotal role of the mesothelial cell. *Perit Dial Int* 1995; **15**: 116-117.
7. Topley N, Mackenzie R, Jorres A, Coles GA, Davies M, Williams JD. Cytokine networks in continuous ambulatory peritoneal dialysis: Interactions of resident cells during inflammation in the peritoneal cavity. *Perit Dial Int* 1993; **13**(Suppl 1): S 282-S 285
8. Krediet RT, Pannekeet MM, Zemel D, Koomen GCM, Struijk DG, Hoek FS. Markers of peritoneal membrane status. *Perit Dial Int* 1996; **16** (Suppl 1): S: 42-S 49.
9. Kabawat SE, Bast RC, Weih WR, Knapp RC, Rolvin RB. Immunopathologic characterisation of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid and clear cell types. *Am J Clin Pathol* 1983; **79**:98-104.
10. Koomen GCM, Betjes MGH, Zemel D, Krediet RT, Hoek FJ. Cancer antigen 125 is locally produced in the peritoneal cavity during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1994; **14**: 132-136.
11. Visser CE, Brouwer-Steenbergen JJE, Betjes MGH, Koomen GCM, Beelen RHJ, Krediet RT. Cancer antigen 125: a bulk marker for the mesothelial mass in stable CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; **10**: 64-69.
12. Coles GA, Williams JD, Topley N. Peritoneal inflammation and long - term changes in peritoneal structure and function. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R, and Nolph K.D., eds. *Textbook of Peritoneal Dialysis*. 2ND Edition Great Britain: Kluwer Academic Publishers; 2000 P. 573.
13. Brauner A, Hylander B, Wretling B. Interleukin - 6 and Interleukin - 8 in dialysate and serum from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1993; **22**:430-435.
14. Zemel D, Imholz ALT, de Wart DR, et al. The appearance of tumor necrosis factor μ and soluble TNF - receptors I and II in peritoneal effluent during stable and infectious CAPD. *Kidney Int* 1994; **46**: 1422-1430.
15. Ho-dac- Pannekeet MM, Hiralal JK, Struijk DG, Krediet RT. Longitudinal follow up of CA 125 in peritoneal effluent. *Kidney Int* 1997; **51**: 888-893.
16. Dawson-Saunders T, Trapp R. Basic and Clinical Biostatistics Second edition, Lange Medical Book, pp 139.
17. Bast RC JR, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; **309**: 883-887.
18. Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of coelomic - epithelium - related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. *Int J Gynecol Pathol* 1983; **2**: 275-285.
19. Krediet RT, Pannekeet MM, Stegeman G, et al. Markers of peritoneal tissue in stable CAP patients and patients with sclerosing peritonitis (Abstract). *Perit Dial Int* 1995; **15** (Suppl 2): S43.
20. De Alvaro R, Castro MJ, Dapena F, et al. Peritoneal resting is beneficial in peritoneal hiperpermeability and ultrafiltration failure. In: Khanna R, Nolph KD, Prowant BF, Twardowski ZJ, Oreopoulos DG, eds. *Advances in peritoneal dialysis*. Toronto: *Peritoneal Dialysis Publications* 1993; **9**: 56 - 61.
21. Pollock CA, Ibels LS, Eckstein RP, Graham JC, Cateson RJ, Mahony JF, et al. Peritoneal morphology on maintenance dialysis. *Am J Nephrol* 1989; **9**: 198-204.
22. Pannekeet MM, Koumen GCM, Struijk DG, Krediet RT. Dialysate CA 125 in stable patients: No relation with transport parameters. *Clin Nephrol* 1995; **44**: 248-254.
23. Cappelli G, Bandiani G, Cancarini G, et al. Low concentrations of glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids and their impact on biocompatibility parameters: prospective cross - over study with a three - compartment bag. In : Khanna R, ed. *Advances in peritoneal dialysis*. Toronto: *Peritoneal Dialysis Publications* 1995; **15**: 238-242.
24. Passadakis P, Panagoutsos S, Thodis E, et al. Evaluation of changes in Serum and dialysate levels of cancer antigen 125 in stable continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. In: Khanna R. ed. *Advances in Peritoneal Dialysis Publications* 1999; **15**: 40-44.

25. **Lai KN, Lai KB, Szeto CC, Ho KK, Poon P, Lam CW, et al.** Dialysate cell population and cancer antigen 125 in stable continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: Their relationship with transport parameters. *Am J Kidney Dis* 1997; **29**: 699-705.
26. **Jiménez C, Díaz C, Seigas R, et al.** Peritoneal Kinetics of Cancer Antigen 125 in Peritoneal Dialysis Patients: The Relationship with Peritoneal Outcome. In: Khanna R. ed. *Advances in Peritoneal Dialysis Publications* 1999; **15**: 36-39.
27. **Kawanishi H, Moriishi M, Harada Y, et al.** Necessity of correcting cancer antigen 125 appearance rates by body surface area. In: Khanna R. ed. *Advances in Peritoneal Dialysis Publications* 2000; **16**: 22-25.
28. **Fernandez de Castro M, Selgas R, Jiménez C, Auxiliadora Bajo M, Martínez V, Romero JR, et al.** Cell populations present in the nocturnal peritoneal effluent of patients on CAPD and their relationship with peritoneal function and incidence of peritonitis. *Perit Dial Int* 1994; **14**: 265-270.
29. **Dobbie J.** Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992; **12**: 14-27.
30. **Betjes MGH, Bos HJ, Krediet RT, Arisz L.** The mesothelial cells in CAPD effluent and their relation to peritonitis incidence. *Perit Dial Int* 1991; **11**: 22-26.
31. **Di Paolo N, Sacchi G, De Mia M, Gagiotti E, Capotondo L, Rossi P, et al.** Morphology of the peritoneal membrane during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1986; **44**: 204-211.
32. **Fussholer A, Grabensee , Plum J.** CA 125 in the effluent of chronic Peritoneal Dialysis (PD) Patients: Relation to Transport Parameters, Peritonitis, PD Duration, and Regime. *Perit Dial Int* 2000; **20**: S7.
33. **Mactier RA.** Investigation an management of ultrafiltration failure in CAPD. *Adv Perit Dial* 1991 ; **7**: 57-62.
34. **De Alvaro F, Castro MJ, Dapeana F, Bajo MA, Fernandez-Reyes MJ, Romero JR, et al.** Peritoneal resting is beneficial in peritoneal hiperpermeability and ultrafiltration failure. *Adv Perit Dial* 1993; **9**: 56-61.
35. **Verger C, Luger A, Moore HL, Nolph KD.** Acute changes in peritoneal morphology and transport properties in infectious peritonitis and mechanical injury. *Kidney Int* 1983; **23**: 823-831.
36. **Davenport A, Topley N, Williams JD.** Control of polymorphonuclear leukocyte migration across human peritoneal mesothelial cell monolayers. *Nephrol Dial Transplant* 1994; **9**: 1018. (Abstract).
37. **Davenport A, Topley N, Williams JD.** Neutrophil transmigration across human peritoneal mesothelial cell monolayers in both ICAM - 1 and IL - 8 dependent. *J Am Soc Nephrol* 1994; **5**: 712. (Abstract).
38. **Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI.** Longitudinal change in peritoneal kinetics: The effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; **11**: 498-506.