



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**"Evolución correlacional del CA-125 en pacientes con
síndrome nefrótico en el Hospital Nacional Guillermo
Almenara, EsSalud. 2007-2009"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Nefrología

AUTOR

Edwin Rolando CASTILLO VELARDE

Lima, Perú

2009



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Castillo E. Evolución correlacional del CA-125 en pacientes con síndrome nefrótico en el Hospital Nacional Guillermo Almenara, EsSalud. 2007-2009 [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2009.

CONTENIDO

	Página
TÍTULO	02
RESUMEN	03
INTRODUCCIÓN	04
METODOLOGÍA	14
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	44
RECOMENDACIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
ANEXOS	50

TÍTULO

Evolución correlacional del CA-125 en pacientes con Síndrome Nefrótico en el Hospital Nacional Guillermo Almenara, Essalud, 2007-2009.

RESUMEN

Las glomerulopatías primarias actualmente, constituyen la segunda causa más frecuente de enfermedad renal crónica, manifestándose muchas de ellas clínicamente como síndrome nefrótico. Las manifestaciones y complicaciones de dicho síndrome son variadas, y no se encuentran asociadas a un marcador de riesgo sérico en relación a su severidad o pronóstico. El presente es un estudio cuyo objetivo primario fue establecer la correlación entre el síndrome nefrótico y un marcador sérico, el Ca125. Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo correlacional, en el Hospital Guillermo Almenara entre el 2007-2009. Se reclutaron 19 pacientes según criterios de inclusión y exclusión durante un periodo de estudio de 21 meses. Los resultados principales concluyen que el Ca125 estuvo elevado en el 85% de los pacientes (>35 U/ml). 7 pacientes fueron incluidos como síndrome nefrótico severo (36%), cuya mediana fue de 1501 U/ml. El 85% de estos recibieron terapia de ultrafiltración aislada. En ambos grupos, un nivel sérico de Ca125 >700 U/ml, definió una sensibilidad del 100%, una especificidad del 91%, un valor predictivo positivo del 87% y negativo del 100%. Cada aumento de 100 U/ml de Ca125 se asoció a un O.R. de 1.54 (1.05-2.27). Por lo que constituye un marcador de riesgo cuantitativo exponencial importante relacionado a la severidad del síndrome nefrótico y a sus complicaciones tales como refractoriedad al tratamiento médico del síndrome edematoso y ultrafiltración aislada.

Palabras Claves: Síndrome Nefrótico, Ca125.

INTRODUCCIÓN

El Ca125 es una glicoproteína de 200 KDa (valor normal ≤ 35 U/ml), normalmente expresado en el epitelio celómico durante el desarrollo fetal, que posteriormente recubre las cavidades corporales¹. Se ha inmunolocalizado en el epitelio del páncreas, colon, vejiga, estomago, pulmones, riñones, y en lesiones endometriales. Se encuentra también en fluidos corporales como en la leche, fluido amniótico, fluido peritoneal y pleural, moco cervical y líquido seminal. Se reconoció en 1981, por anticuerpos monoclonales murinos para posteriormente utilizarse como marcador tumoral desde 1983 en el cáncer de ovario. Sin embargo debe considerarse que su elevación ha sido observada en diferentes condiciones fisiológicas y patológicas².

En el cáncer de ovario epitelial no mucinoso, se encuentra elevado frecuentemente con una sensibilidad del 85%¹ y una especificidad del 96%³ cuando supera generalmente los valores >1000 U/ml. Sin embargo se debe considerar que sólo se incrementa en 50% de mujeres con estadio I y su valor predictivo positivo en cáncer de ovario constituye solo de 20%, por lo que no ha demostrado disminuir la mortalidad en aquellos pacientes en quienes se realizó screening con el Ca125⁴, por lo mismo que el EGTM (the European Group on Tumor Markers), el NACB (the National Academy of Clinical Biochemistry) y el ESMO (the European Society of Medical Oncology), no recomiendan su uso actual como screening, pero sí se ha descrito su utilidad en relación al monitoreo de la respuesta al tratamiento⁵.

Existen diferentes procesos en los que también se ha descrito su elevación^{3,6,7,8}, incluyendo otros procesos malignos como tumores de trompa de Falopio, adenocarcinomas cervicales o endometriales y tumores trofoblasticos. En el 29%⁹ de casos, se describe en procesos malignos no ginecológicos como en linfoma no hodgkin con compromiso mesotelial, cáncer de pulmón, páncreas, hígado, y en el 6% de casos se describe en procesos benignos como en el embarazo, menstruación (durante la fase folicular) y endometriosis, en el derrame pleural o en ascitis ya sea asociado a enfermedad hipertensiva hepática por cirrosis, así como en la peritonitis bacteriana espontánea¹⁰ o en la tuberculosa^{11,12}. Se ha descrito también en personas sanas en el 1%³. Su elevación en relación a la función cardiaca, se ha descrito en pacientes con falla

cardiaca descompensada¹³, con reportes de elevaciones de hasta 600 U/ml en estos pacientes⁶. Se ha descrito también reportes asociados a procedimientos quirúrgicos con un aumento del nivel en pacientes sometidos a cirugía abdomino-peritoneal².

Existen diferentes estudios que vinculan la elevación del Ca125 en pacientes con cirrosis hepática^{14,15}, describiendo relaciones proporcionales de aumento de Ca125 con el grado de ascitis¹⁰. Harshad¹¹, también describe un mayor incremento en los pacientes con ascitis cirrótica (720 ± 249 U/ml), en comparación a la cirrosis sin ascitis, pero denotando que en este último grupo también hubo un incremento importante (101 ± 51 U/ml), así también refiere que los niveles elevados de Ca125 no guardaron relación con la etiología de la cirrosis, ni tampoco se relaciona con la distensión de la cavidad peritoneal propia de la ascitis, ya que a su vez, determinó las concentraciones de Ca125 en pacientes con insuficiencia renal crónica antes de iniciar tratamiento con diálisis peritoneal crónica ambulatoria (CAPD), controlando el nivel a las 24 horas y luego de un mes, sin encontrar aumento de los niveles del marcador. Sin embargo existe una relación entre Ca125 y función peritoneal establecida en diferentes estudios.

En comienzo se debe de considerar que a nivel biológico, el ovario, normalmente no constituye una fuente importante de Ca125, ya que no se ha encontrado un incremento luego de su estimulación. De otro modo, sí se ha descrito al peritoneo como una importante fuente de producción de Ca125, habiéndose detectado inmunohistoquímicamente en las células mesoteliales del peritoneo, pleura y pericardio^{2,16}. Zeimet investigó la liberación de Ca125 en líneas celulares de cáncer de ovario en comparación a células mesoteliales peritoneales, encontrando una producción 5 veces mayor en las células mesoteliales¹⁷. Asimismo se ha descrito el rol de la inflamación peritoneal en el incremento de este marcador, para procesos tales como la enfermedad pélvica inflamatoria y la endometriosis. Habiéndose descrito que esta elevación estaría inducida por citoquinas proinflamatorias¹⁶. Se describen además que las células mesoteliales peritoneales secretan activamente IL-1 β , IL-6, IL-8 como respuesta inflamatoria^{18,19}.

Se ha descrito incluso la relación entre Ca125 como marcador de recambio celular mesotelial en relación a la función peritoneal en los pacientes con diálisis peritoneal crónica ambulatoria en el tiempo, en donde se ha descrito, una disminución del nivel de

este marcador, relacionándosele a la disminución de la masa celular peritoneal en el tiempo de estos pacientes^{19,20}. Sin embargo este marcador de turn over celular tiene limitaciones a considerar según es referido en otros estudios.

Habiéndose descrito en la actualidad al Ca125 como marcador inespecífico inflamatorio de la membrana peritoneal, se han realizado estudios a su vez que relacionan su elevación persistente con la malnutrición en pacientes con diálisis peritoneal, describiéndose su aumento asociado a citoquinas proinflamatorias relacionado negativamente con parámetros de nutrición tales como la concentración de albúmina, de hierro sérico, y la masa corporal total. Es de notar entonces que existe una relación entre Ca125, inflamación peritoneal y malnutrición²¹. Estos datos descritos pueden guardar relación con diferentes procesos, entre los cuales tenemos al síndrome nefrótico, el cual cursa también con un cuadro inflamatorio sistémico, asociado a desnutrición secundario a la hipoalbuminemia y proteinuria de estos pacientes.

El síndrome nefrótico constituye una consecuencia clínica del aumento de la permeabilidad de la pared capilar glomerular, que se traduce en una proteinuria de más de 3.5 gr/24 h/1.73 m² sc en adultos o 40 mg/h/m²sc asociado a una hipoalbuminemia y grados variables de hiperlipidemia, lipiduria y edema; constituye entonces una manifestación de enfermedad glomerular renal; la cual puede clasificarse según el riñón se afecte de modo principal (glomerulopatía primaria), o si es que la afección renal forma parte de un trastorno sistémico (glomerulopatía secundaria), esta disquisición debe realizarse considerando que en algunas ocasiones, las glomerulopatías consideradas como primarias, como por ejemplo la glomerulopatía membrana proliferativa tipo 1 y la glomerulopatía membranosa pueden también formar parte de afecciones sistémicas como la púrpura de Schönlein-Henoch, la vasculitis paucimmune, LES y la crioglobulinemia por lo que se debe hacer una correcta evaluación en relación a su secundarismo²².

Entre las glomerulopatías primarias, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria y la membranosa, constituyen las causas mas frecuentes. Siendo la Nefropatía diabética la causa mas frecuente entre las glomerulopatías secundarias en adultos. Entre otras causas secundarias, se tiene la amiloidosis, el LES, y las disproteinemias¹⁹, como el mieloma múltiple, y la glomerulonefritis fibrilar y la inmunotactoide. Entre aquellas que su

manifestación sindrómica principal se asocia a nefrosis, se refiere en orden descendente: la glomerulonefritis de cambios mínimos, la glomerulopatía membranosa, la glomerulosclerosis focal y segmentaria y la membranoproliferativa. La proliferativa aguda difusa y la mesangial constituyen una causa más frecuente de nefritis, que cursan en un mínimo porcentaje con nefrosis como manifestación clínica sindrómica²².

La patogenia de la lesión glomerular, evidencia mecanismos inmunitarios subyacentes a las glomerulopatías primarias, así como también en las lesiones secundarias. Experimentalmente se pueden reproducir las glomerulonefritis por reacciones antígeno-anticuerpo. En más del 70% de los pacientes se encuentran depósitos de inmunoglobulinas en los glomérulos, a menudo asociado a factores del complemento. Las reacciones de inmunidad celular también desempeñan un papel evidente, coincidiendo con los fenómenos antígeno-anticuerpo^{23,24}.

Se han descrito dos clases de lesiones asociadas a los anticuerpos: 1) reacciones con el glomérulo, por antígenos intrínsecos, in situ; o por moléculas que se implantan en el glomérulo que generan reacciones con anticuerpos. 2) lesión debida a complejos antígeno-anticuerpos que se depositan en el glomérulo²⁴.

Es así, que se describe el daño glomerular en dos fases; en la primera fase, aguda, las reacciones inmunes a nivel glomerular, llevan a una activación de mediadores como el complemento, el cual genera factores quimiotácticos que llevan al reclutamiento de leucocitos, así como la activación del complejo C5b-9, el cual daña directamente a las células glomerulares; así como los factores de coagulación que llevan a un depósito de fibrina. Los factores de crecimiento y citoquinas, generan también una injuria glomerular. La segunda fase, crónica, es un complemento de la primera fase, resultado de la respuesta de las células glomerulares a los mediadores descritos, lo cual comprende dos mecanismos: a) la proliferación celular con sobreproducción de oxidantes y proteasas con cambios en el fenotipo. b) la sobreproducción de matriz extracelular que resulta en esclerodermia y daño renal crónico (fibrosis).^{22,25,30} La evolución del daño glomerular, dependerá de la intensidad del desarrollo de estos factores.

La glomérulo esclerosis focal y segmentaria se ha descrito con un aumento en su incidencia en las últimas dos décadas. Histopatológicamente se pueden clasificar hasta 5 variantes morfológicas: Perihiliar, lesión de vértice, colapsante, la celular y la no clasificable; ésta última, la más frecuente se describe con áreas de hialinosis, glomerulomegalia, esclerosis segmentaria de distribución irregular tanto a nivel perihiliar como periférico. La variante perihiliar se ha asocia a obesidad, a cardiopatías congénitas cianóticas, y a nefropatías con disminución del número de nefronas (descrito en nefropatía por reflujo, agenesia renal, displasia o oligomeganefronia). La variante colapsante que presenta con mayor compromiso tubulointerstitial se asocia a HIV y en pacientes usuarios de drogas parenterales (heroína), siendo la que cursa con una proteinuria más grave e insuficiencia renal. Sobre la variante celular, algunos autores la asocian como sinónimo de la colapsante²⁶. Entre otras causas y secundarias a drogas, se describe por el uso de litio y pamidronato, En su patogenia, se describe un aumento en la producción del TGF- β 1 relacionado a la producción de esclerosis en estos pacientes. Clínicamente su grado de proteinuria es variable, pudiendo cursar con proteinuria en rangos no nefróticos, hasta severas (>10 gr/día)^{22,25}

En relación al pronóstico se describe una supervivencia renal reducida en pacientes con proteinuria >10 gr/día, en aquellos con una valor de creatinina >1.3 mg/dl. y a nivel anatomopatológico, aquellos con fibrosis intersticial y atrofia tubular, como se describe en la mayor parte de las glomerulopatías. El valor pronóstico de la hiper celularidad mesangial, aún esta en discusión^{22,25}. En razón a las variantes anatomopatológicas y el curso a largo plazo, algunos autores, creen que no existe asociación, aunque en general se describe que los pacientes con la variante perihiliar presentan una mejor evolución que aquellos con la variante colapsante²⁶.

La glomerulopatía membranosa en un 80 a 95% de casos se describe en mayores de 30 años. Entre las causas asociadas a su secundarismo se describe en enfermedades autoinmunes (LES, tiroiditis autoinmune), infecciosas (hepatitis B, C), fármacos (sales de oro, penicilamina, diclofenaco, captopril), neoplasias que constituyen la causa hasta en un 10% de los casos (asociado a pulmón, mama y colon). En su patogenia, esta glomerulopatía se debe al depósito de inmunocomplejos a nivel subepitelial de los capilares glomerulares. Se desconoce con exactitud la naturaleza del antígeno implicado en estos depósitos, este antígeno nefritogénico puede ser endógeno propio del

glomérulo, o exógeno si se deposita luego en la región subepitelial al que se unen los anticuerpos. Esta formación de inmucomplejos a nivel subepitelial, lleva a la formación del complejo de ataque de la membrana C5b-C9, el cual produce lesiones mediadas por el complemento a las células epiteliales, que se traduce en una proteinuria no selectiva por pérdida en la barrera del tamaño y la carga selectiva. La alteración de la matriz extracelular glomerular con engrosamiento de la MBG, lleva a una disminución del filtrado glomerular por el compromiso glomerular y intersticial, el cual se relaciona con la proteinuria y la sobrecarga tubular proteica, esto lleva a una activación de las células tubulares proximales con la síntesis de factor Nk- β , sobreexpresión de genes pro-inflamatorios como RANTES, osteopontina y la quimicina MCP-1, para el reclutamiento monocito-macrófago; y genes profibrinogénicos como TGF- β y PDGF. Los cuales serán los efectores del depósito de matriz a nivel tubulointersticial. Por lo mismo que la glomerulosclerosis y el progreso a enfermedad renal crónica, estará asociado a la magnitud y duración de la proteinuria²².

Clínicamente se asocia a un síndrome nefrótico de inicio insidioso, cursando el 80% de estos pacientes con una proteinuria mayor de 3 gr/día. La remisión espontánea se describe en el 25% de los casos, la cual puede tardar hasta 48 meses.

En relación a la asociación del Ca125 y la presencia del síndrome nefrótico, se ha reportado su titulación en estos pacientes, en asociación a ascitis, tanto en varones como en mujeres en valores aproximadamente de 275 ± 154 U/ml²⁷. Existe también un reporte en la que se describe una elevación de 109 U/ml en un paciente con glomerulopatía membranosa²⁸. Por otro lado Azmi²⁹, publicó un estudio en el que incluyó a 53 pacientes con ascitis de diferente etiología, que fueron divididos en 4 grupos que incluyó a pacientes con tuberculosis peritoneal, carcinomas, cirrosis y síndrome nefrótico en comparación a un grupo control sin ascitis, malignidad, cirrosis o síndrome nefrótico, concluyendo que la elevación del Ca125 era significativa en los 3 primeros grupos en comparación al grupo control y al síndrome nefrótico, arguyendo que en este último podría darse una excreción urinaria de la glicoproteína, por lo que justificaría su valor cercano a lo normal; para lo cual empero debe de considerarse que Avendaño²⁵ considera que en el síndrome nefrótico desde un punto de vista teórico, no se pierden proteínas mayores de 200 kDa.

Esta descrito que en el síndrome nefrótico existe una depleción de volumen, lo cual traduce una disminución del clearance de creatinina, así como una aumento del BUN, lo cual , empero no se relaciona con el nivel de Ca125, como esta demostrado en el estudio de Menzin³⁰, que concluye que no existe una correlación entre el nivel de Ca125, edad, BUN, nivel sérico de creatinina ni con la hemodiálisis, por constituir una molécula no dializable.

En el tratamiento del síndrome nefrótico, existe un grupo de pacientes que en su forma severa, persiste con edema sintomático, y que en ocasiones se asocia al desarrollo de falla renal aguda, lo cual se desarrolla por el incremento de la presión intersticial, con disminución del filtrado glomerular resultante y un flujo sanguíneo glomerular y tubular disminuido que ocasiona obstrucción tubular. La ultrafiltración aislada se indica en este tipo de pacientes, por cursar con edema refractario al tratamiento diurético, esteroideo y/o inmunosupresor, en donde los reportes existentes demuestran una efectiva remoción de fluido con mejora clínica³¹. La eliminación de líquido reduce la presión hidrostática de la sangre a nivel capilar y aumenta la presión oncótica del plasma, al aumentar su concentración. La disminución de la presión hidrostática intravascular, el incremento de la presión oncótica del plasma y la persistencia de una presión hidrostática elevada en el líquido intersticial, se combinan para facilitar el relleno del espacio vascular por el líquido procedente del espacio intersticial. Es así que se logra una remoción adecuada de fluidos³².

DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE VARIABLES, TÉRMINOS

Ca125: glucoproteína derivada del epitelio celómico, que se encuentra aumentada en procesos malignos como benignos, asociado comúnmente su elevación en el carcinoma epitelial de ovario. (valor normal hasta 35 U/ml).

Síndrome nefrótico: complejo clínico caracterizado por una serie de manifestaciones renales y extrarrenales, que incluye una proteinuria ≥ 3.5 g/1.73 m²sc en 24 h., hipoalbuminemia de ≤ 2.5 g/dl. y hiperlipemia, acompañándose de grados variables de edema, lipiduria.

Tipos de glomerulopatías: Aquellas glomerulopatías descritas mediante su lectura histopatológica en aquellos pacientes a quienes se les practicó biopsia renal. Se incluye: la glomerulopatía de cambios mínimos, la esclerosante focal y segmentaria, membranosa, mesangial, membranoproliferativa y proliferativa difusa extracapilar. Así como el grado de inflamación tubulointersticial.

Síndrome nefrótico severo: se definirá síndrome nefrótico severo, a los pacientes que cumplan los 3 criterios siguientes: 1. proteinuria en rangos nefróticos en >8 gr/24 horas. 2. presencia de anasarca (edema generalizado más compromiso de cavidades). 3. Elevación nitrogenada, con un valor de creatinina $\geq 1.2^{22}$

Síndrome nefrótico no severo: definido como aquel que no cumpla los 3 criterios mencionados en el grupo de severidad.

Síndrome nefrótico con indicación de ultrafiltración aislada: Aquellos pacientes con síndrome nefrótico, que cursan con refractoriedad al tratamiento médico del síndrome edematoso: oliguria (<400 ml/día) persistente a las 24 horas, luego de iniciar el tratamiento médico con dosis diuréticas mayores de 320 mg/24 horas. El tipo de ultrafiltración aislada será intermitente.

Síndrome nefrótico sin indicación de ultrafiltración aislada: Aquellos pacientes con síndrome nefrótico, que no cursan con refractoriedad al tratamiento médico de síndrome edematoso.

Ascitis: presencia de líquido libre en cavidad peritoneal, evaluado según parámetros imagenológicos ecográficos o tomográficos, en la primera evaluación del paciente.

Tipo de tratamiento: Se considera si se indicó o no inmunosupresión, hemodiálisis. Considerando en la inmunosupresión los siguientes esquemas: uso de esteroides más micofenolato mofetil o uso de esteroides más ciclosporina.

Objetivos de la investigación

Objetivo General

1. Determinar la evolución correlacional entre los pacientes con síndrome nefrótico y el Ca125.

Objetivo específico

1. Determinar la asociación entre las características clínico-laboratoriales en relación al diagnóstico del síndrome nefrótico y el nivel de Ca125 sérico.
2. Determinar si existe relación entre el nivel medido de Ca125 sérico y la severidad de los pacientes con síndrome nefrótico.
3. Determinar si existe una relación entre el nivel dosado de Ca125 y el tipo de tratamiento de los pacientes con síndrome nefrótico.
4. Determinar el valor predictivo del Ca125 en relación a los pacientes con síndrome nefrótico a quienes se les indica ultrafiltración aislada.
5. Evaluar si existe una asociación entre la concentración de Ca125 y el tipo de glomerulopatía asociada al síndrome nefrótico.

Justificación del problema

Justificación legal

- Reglamento del Sistema Nacional del Residentado Médico: Artículo 22° y 23°.
- Base Legal: Constitución Política del Perú, Plan Nacional de Desarrollo, Ley General de Salud, Ley Orgánica del Sector Salud, Decreto Ley 584 y su reglamento 00292 SA Título IV Disposiciones Complementarias, Declaración Universal de los Derechos Humanos (artículo 25).

Justificación teórico-científica

El CA-125 constituye un sensible, pero no específico marcador tumoral, especialmente conocido por su uso en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de ovario. Se han descrito diferentes procesos en los que se ha identificado una elevación del mismo marcador, tanto en procesos benignos como en malignos. Se incluye en esta elevación, procesos que cursan con compromiso mesotelial, ya que es conocida fuente de síntesis del Ca125, por lo mismo es descrito en procesos tales ascitis de diversa etiología como por ejemplo secundario a la cirrosis. Sin embargo se ha descrito también su elevación en pacientes que no necesariamente cursan con ascitis, por lo que su incremento no estaría directamente relacionado con el aumento de volumen o distensión peritoneal “peritoneal stretching” que se observa en estos pacientes, sino que podría en relación a la enfermedad subyacente, asociarse a un mecanismo inflamatorio. Es por ello que se describe su elevación asociado a moléculas pro-inflamatorias. Asimismo se ha descrito su elevación en el síndrome nefrótico, proceso en cuya patogenia esta mediada por un proceso inflamatorio inmune-celular. Se había descrito su elevación en pacientes con síndrome nefrótico pero no su comportamiento en su seguimiento, ni su posible rol como marcador asociado de riesgo que es lo que realizó este estudio.

Justificación práctica

Dentro del estudio a descartar secundarismo tumoral asociado al síndrome nefrótico, se incluyen los marcadores tumorales como el Ca125, que se realizó en los pacientes que estuvieron hospitalizados en el servicio de nefrología. El Ca125 fue analizado en el servicio de inmunodiagnóstico con el kit Elecsys Ca125. Roche® y procesado por técnica de electroquimioluminiscencia; considerándose ≤ 35 U/ml como valor normal. Se practicó una biopsia renal en los pacientes del estudio durante su hospitalización en el servicio de nefrología.

METODOLOGÍA

Área de Investigación	:	Área clínica
Sub-área de Investigación	:	Nefrología
Asesor	:	Dr. Edmundo Alva Bravo , Docente de la UNMSM. Asistente del Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Guillermo Almenara, EsSalud.
Duración	:	21 meses

1. Tipo de estudio

Investigación aplicada

2. Diseño de investigación

El diseño corresponde a un estudio prospectivo descriptivo correlacional y analítico observacional a realizarse en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (Lima-Perú) durante el período comprendido entre Agosto 2007 y febrero 2009.

3. Muestra de estudio

Universo de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis y observación

El Universo de estudio

Pacientes con diagnóstico de Síndrome nefrótico del servicio de nefrología del HNGAI durante el período comprendido entre Junio del 2007 y febrero 2009.

La muestra del estudio

Pacientes con diagnóstico de Síndrome nefrótico del servicio de nefrología del HNGAI durante el período comprendido entre Junio del 2007 y febrero 2009. El muestreo será de tipo no probabilístico intencional, sobre la base de los criterios de inclusión y exclusión.

La unidad de análisis

Paciente con diagnóstico Síndrome nefrótico del servicio de nefrología del HNGAI durante el período comprendido entre Junio del 2007 y febrero 2009

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Síndrome nefrótico que ingresa al servicio de nefrología del HNGAI durante el período comprendido entre Junio del 2007 y febrero 2009.
- Pacientes cuya edad comprenda entre los 16 y 85 años.
- Pacientes con diagnóstico de glomerulopatía primaria

Criterios de exclusión:

- Aquellos quienes no se les realizó biopsia renal.
- Carcinoma de cualquier etiología.
- Patología utero-anexial.
- Embarazo.
- Cirrosis hepática.
- Hipertensión portal.
- Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.
- Falla cardíaca descompensada.
- HIV

Recolección de información

Se recogieron los datos de los pacientes que ingresaron al servicio de nefrología durante el periodo de estudio, el instrumento fue una ficha de recolección de datos, considerando los criterios de inclusión e exclusión. La recolección de datos continuó de forma ambulatoria, evaluando los mismos parámetros de la ficha.

Técnica y procedimiento

El seguimiento del paciente se realizó en aquellos en los que hubo elevación del Ca125 sérico (analizado en el servicio de inmunodiagnóstico. kit Elecsys Ca125. Roche®. Técnica de electroquimioiluminiscencia. Valor normal: ≤ 35 U/ml). Los controles de exámenes de laboratorio (consignados en la ficha de recolección de datos) se realizaron con periodos de una vez por mes. Se discontinuó el seguimiento en caso de normalización del Ca125, o si el paciente abandonaba el estudio.

En relación al cumplimiento del objetivo 2 y 4, para el análisis estadístico se consideró lo siguiente: se definió el nivel de Ca125 de análisis según un test de sensibilidad y especificidad. Luego del análisis correlacional se consideró al grupo afecto como aquel que tenía síndrome nefrótico para el objetivo 2, o que recibió terapia de ultrafiltración aislada para el objetivo 4. Se definieron estos parámetros en el primer mes de estudio y por única vez. Como grupo control se incluyeron a los pacientes sin síndrome nefrótico severo para el objetivo 2 o quienes no recibieron ultrafiltración aislada para el objetivo 4. De la misma forma se determinó en el primer mes de estudio y por única vez.

Aspectos éticos

El sometimiento del paciente en este trabajo de investigación a exámenes de laboratorio y a un examen físico se mantiene dentro de los estatutos legales de correspondencia. Los participantes de este trabajo tuvieron plena garantía que todo procedimiento médico se realizó con el fin de ayudar a mejorar su condición actual de paciente. Se contó con el consentimiento informado correspondiente en los pacientes en estudio.

Procesamiento y análisis de datos

Para el análisis estadístico los datos se registraron en la hoja de cálculo del programa *SPSS 16.0*. Como prueba de asociación estadística entre las variables cuantitativas (nivel de Ca125 y resto de variables), se utilizó el test no paramétrico de Rho Spearman. Para las variables categóricas (cualitativas) y su correlación con el Ca125, se aplicó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

El presente es un estudio prospectivo, descriptivo correlacional entre Ca125 y síndrome nefrótico, no probabilístico intencional, realizado entre junio del 2007 y febrero del 2009. Durante dicho periodo se reclutaron 28 pacientes, de los cuales fueron excluidos 9 según criterios de exclusión (3 no tuvieron biopsia renal, y en los 6 restantes se identificó una causa de glomerulopatía secundaria: mieloma múltiple: 01, lupus: 01, diabetes mellitas: 03, HIV: 01).

El presente estudio consideraba dentro de uno de sus objetivos específicos la correlación entre las características clínico-laboratoriales y Ca125, lo cual dependía de que el paciente al momento del ingreso al estudio tuviera un valor de Ca125 por encima del rango normal (>35 U/ml) para poder continuar su seguimiento y evolución. De 19 pacientes estudiados, 4 tuvieron el valor de Ca125 en rangos normales, en ellos se recogieron sus datos al momento del ingreso del estudio y se paso a analizar otros objetivos específicos; los 15 pacientes restantes, se sometieron a seguimiento para su evaluación correlacional, lo cual fue representado por el 84% de la muestra.

El objetivo específico 1, estableció la relación entre características clínico-laboratoriales y Ca125. Se analizaron los resultados obtenidos en el momento del ingreso del estudio, como los obtenidos en aquellos pacientes que fueron sometidos a seguimiento. En la tabla número 1 se aprecia las características basales de los pacientes al ingreso del estudio y la correlación entre las variables de estudio. Como prueba de asociación estadística entre las variables cuantitativas (nivel de Ca125 y resto de variables), se utilizó el test no paramétrico de Rho Spearman. Para las variables categóricas (cualitativas) y su correlación con el Ca125, se aplicó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, que se puede apreciar en la tabla número 2. La correlación entre el nivel de Ca125 con los resultados obtenidos en el seguimiento de los pacientes se puede observar en la tabla número 3.

Sobre los resultados del objetivo 1, no se observó diferencia significativa en las variables clínicas entre sexo, edema y Ca125 ($p:0.726$ y 0.063 respectivamente). El 52% de la muestra estuvo constituida por una población etárea entre 50 y 69 años, el 36% entre 40 y 50 años y el 12% entre 16 a 30 años. El síndrome nefrótico en la definición

de términos, como fue consignado, contempla la triada de proteinuria nefrótica, hipoalbuminemia y hiperlipemia, con grados variables de edema. Sólo 2 pacientes con síndrome nefrótico, no tuvieron edema y tenían una correlación con una mediana de Ca125 en valores normales (27 U/ml), a diferencia del grupo que tenía edema, cuya mediana de Ca125 fue de 500 U/ml, sin embargo no existió diferencia significativa entre ambos grupos por el número de pacientes.

Tabla N° 1. Resultados del grupo al momento del ingreso del estudio (promedio) y su correlación con el Ca125 (para variables cuantitativas).

Variable	Al ingreso del estudio	Coefficiente de correlación con Ca125*	P
Número de pacientes	19		
Edad (años)	45	0.4	0.056
Sexo M/F	13/6		
Ca125 (U/ml)	685		
Volumen urinario (normal/oliguria/anuria)	7/12/0		
Edema (si/no)	17/2		
Ascitis (si/no)	7/12		
Albúmina (gr/dl)	1.9	-0.8	<0.001
Colesterol total (mg/dl)	460	0.6	0.001
Triglicéridos (mg/dl)	449	0.3	0.207
Creatinina (mg/dl)	2.36	0.5	0.012
Urea (mg/dl)	79	0.2	0.256
Proteinuria (mg./24 horas)	12 412	0.2	0.314
VSG (mm/h)	100	0.3	0.340
Tipo de glomerulopatía			
GEFS	11		
Membranosa	7		
Mesangial	1		
Tipo de Tratamiento (farmacológico)			
No Tto inmunosupresor	7		
PDN + MMF	10		
PDN + CsA	2		

* Por cálculo de coeficiente de correlación de Rho Spearman. Para variables cuantitativas

Si hubo diferencia significativa entre el nivel de Ca125 y el volumen urinario (p: 0.004), relacionando la oliguria con una mediana de Ca125 de 700. Estos resultados se relacionan indirectamente con el objetivo 4, en donde se evalúa la indicación de ultrafiltración aislada como consecuencia de refractoriedad al tratamiento diurético.

Tabla N° 2. Resultados del grupo que relaciona variables categóricas, clínicas (cualitativas) con el nivel de Ca125

Variable clínica	Número	Ca125 (U/ml)**	IQR (Rango intercuantil)	P
Sexo				0.726
Masculino	13	578	54-1382	
Femenino	6	202	39-1385	
Volumen urinario				0.004
Normal	7	45	34-203	
Oliguria	12	797	411-1561	
Edema				0.063
No	2	27	8-45	
Si	17	578	59-1382	
Ascitis				0.001
Si	7	1501	727-1779	
No	12	59	35-329	

** Mediana de Ca125

Tabla N° 3. Resultados del grupo sometido a seguimiento y su correlación con el Ca125.

	Coefficiente de correlación con Ca125**	P
Número de pacientes	15	
Albúmina (gr/dl)	-0.8	<0.001
Colesterol total (mg/dl)	0.4	<0.001
Triglicéridos (mg/dl)	0.2	0.025
Creatinina (mg/dl)	0.1	0.229
Urea (mg/dl)	0.2	0.047
Proteinuria (mg./24 horas)	0.2	0.050
VSG (mm/h)	-0.02	0.892

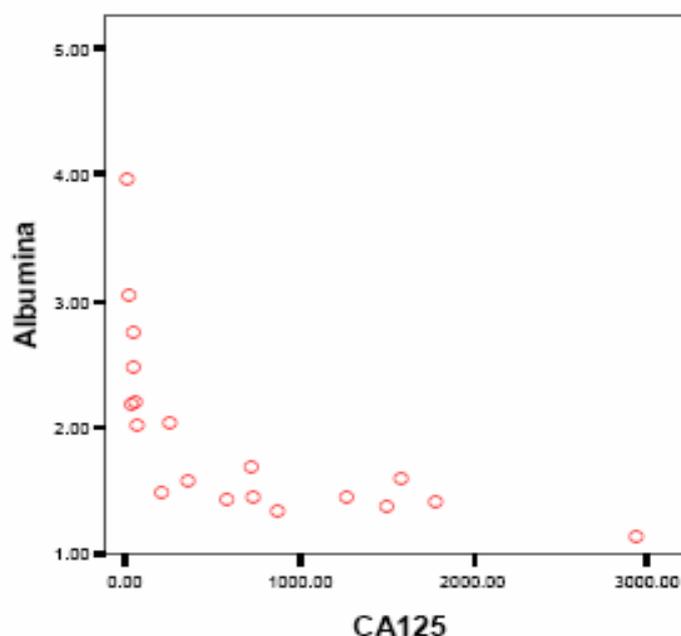
** De aquellos pacientes que se sometieron al seguimiento (tuvieron niveles de Ca125 elevados al momento del ingreso del estudio).

Se reportó diferencia significativa entre el nivel de Ca125 y presencia de ascitis (p: 0.001), la mediana obtenida fue de 1500 U/ml en el grupo de pacientes con ascitis, esta relación también se corresponde con el objetivo 2, que establece el grado de severidad con el nivel de Ca125, donde dicha severidad, según los criterios consignados, contempla la presencia de anasarca, es decir la presencia de edema generalizado mas compromiso de cavidades (presencia de líquido en tercer espacio).

En relación a las variables cuantitativas y Ca125, el nivel de albúmina plasmática y el de Ca125 muestra un coeficiente de correlación de Rho Spearman inverso importante, con nivel significativo. Esta relación se evidencia tanto al momento del ingreso al estudio como en su correlación evolutiva, como lo muestran los gráficos 1 y 2 (gráficos scatterplot), o en la tabla 3 de seguimiento evolutivo.

Hubo también diferencia significativa entre variables cuantitativas, la diferencia entre Ca125 con el nivel sérico de creatinina plasmática y colesterol sérico. Sin embargo sólo con el colesterol sérico se pudo apreciar una correlación tanto en el momento del ingreso al estudio como en el seguimiento evolutivo, pero no con la creatinina sérica.

Gráfico número 1. Relación entre Ca125 (U/ml) y albúmina plasmática (gr/dl) al momento del ingreso del estudio. Nótese que el nivel de albúmina plasmática aumenta cuando el valor de Ca125 es más bajo.



El nivel de proteinuria no tuvo diferencia significativa con el Ca125 en el momento de ingreso al estudio del paciente, si se describió cuando se analizó la correlación en su seguimiento evolutivo, aunque con una correlación de Rho de Spearman de 0.2, como se puede apreciar en el grafico número 3 y 4.

Gráfico número 2. Relación entre Ca125 (U/ml) y albúmina plasmática (gr/dl) en el seguimiento evolutivo. Nótese que a mayor concentración de Ca125 existe una menor concentración de albúmina plasmática.

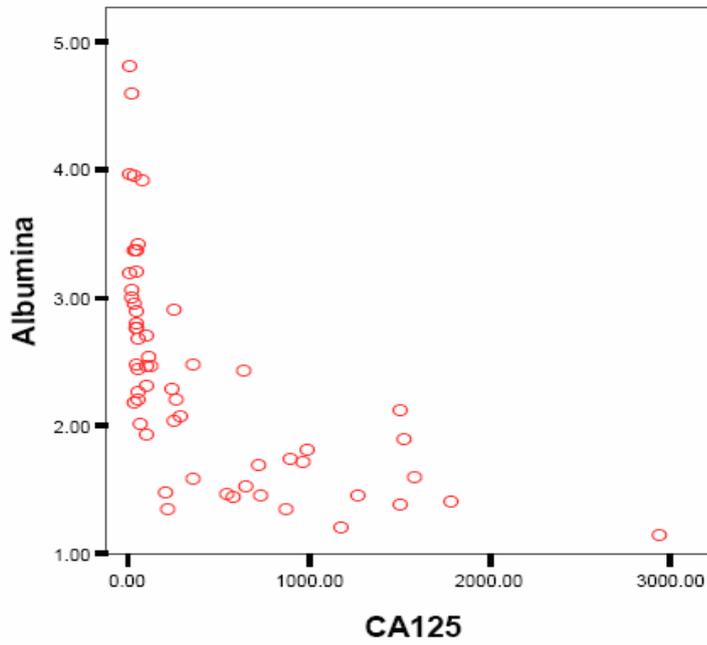


Gráfico número 3. Relación entre el nivel de Ca125 y proteinuria en el momento del ingreso al estudio. No se aprecia una relación positiva entre ambas variables.

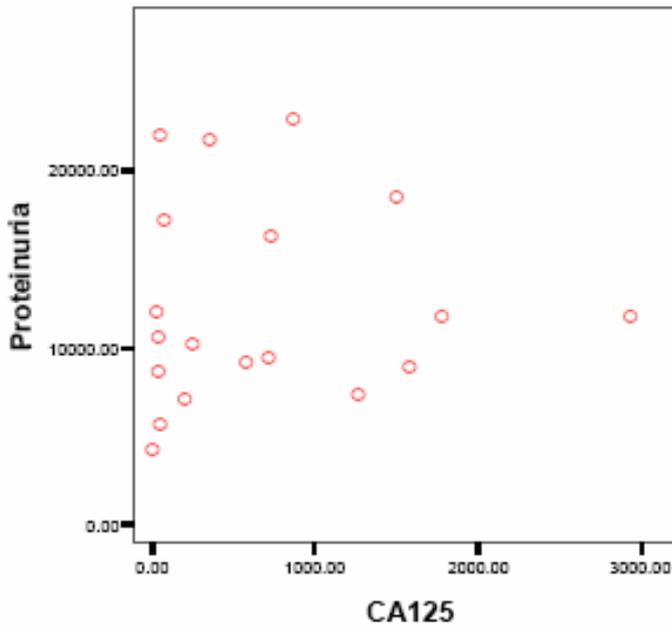
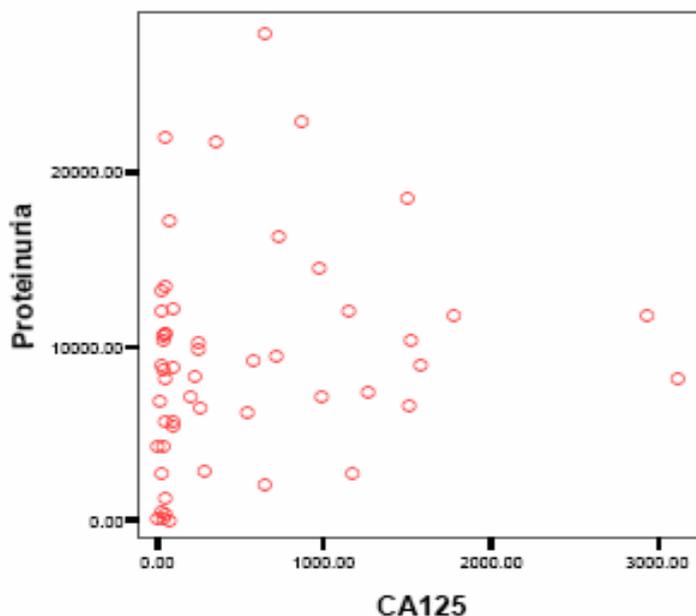


Gráfico número 4. Relación entre el nivel de Ca125 y proteinuria en el seguimiento evolutivo. Si bien existe un nivel de correlación positivo, el valor r.s. fue de 0.2.



El valor de VSG es importante en razón a su rol inflamatorio, en este estudio no se demostró una correlación con el nivel de Ca125 tanto en el momento del ingreso al estudio como en su seguimiento evolutivo, en donde incluso tuvo una correlación negativa.

El objetivo número 2, relacionó el nivel de Ca125 como valor predictivo de severidad en los pacientes con síndrome nefrótico. Se establecieron los criterios de severidad como esta referido en la definición de términos con los datos obtenidos al ingreso al estudio, al mismo tiempo que se determinó el nivel de Ca125 para evaluar su rol como factor de riesgo. Esto definió dos grupos de estudio: el grupo afectado (con diagnóstico de síndrome nefrótico severo), y el grupo no afectado como grupo control (sin dicho diagnóstico), a evaluar en ambos el factor de riesgo potencial (Ca125). El tipo de estudio fue caso y control. El 36% de los pacientes con síndrome nefrótico fueron incluidos como severos. En el gráfico número 5 se puede observar ambos grupos de pacientes como los niveles de Ca125 encontrados durante el estudio, donde se observa una mayor concentración de Ca125 en el grupo con síndrome nefrótico severo como también en la tabla número 4. Los niveles obtenidos en el grupo con síndrome nefrótico severo fluctuaron entre 69 U/ml hasta 3121 U/ml, descritos en una paciente (90 veces el valor normal).

Gráfico N° 5. Asociación entre Ca125 (U/ml) y síndrome nefrótico severo. La mediana en el grupo afectado (con síndrome nefrótico severo) fue de 1501 U/ml.

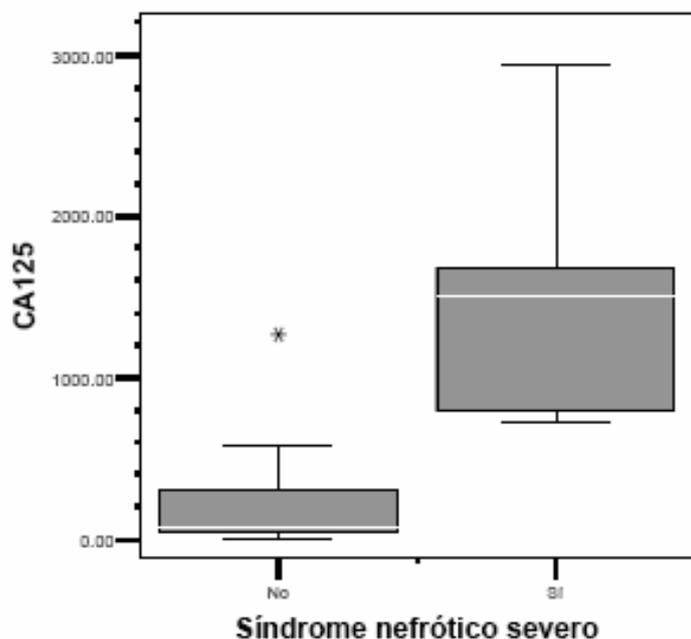


Tabla N° 4. Asociación estadística entre Ca125 (U/ml) como mediana, media y síndrome nefrótico severo

Síndrome nefrótico severo	Número	Mediana	RIQ (rango intercuantil)	Media	D.S.
No	12	59	35 – 329	243	364
Si	7	1501	727 – 1779	1444	789
Total	19	356		686	356

P: 0.001

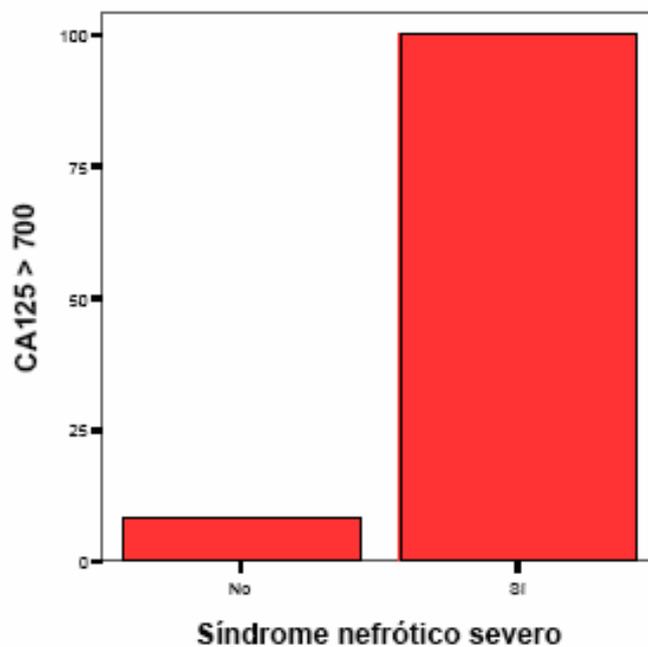
En razón a todos los valores obtenidos de Ca125 en el estudio, se determinó el valor de mayor sensibilidad y especificidad relacionado a los pacientes con síndrome nefrótico severo, como se puede apreciar en la tabla número 5, en donde se observa, que con un corte de 700 se obtiene una sensibilidad del 100% con una especificidad del 91%.

En el gráfico de barras número 6 se puede observar porcentualmente la diferencia entre ambos grupos de pacientes, con y sin síndrome nefrótico severo asociado al Ca125 con un valor mayor o igual de 700 U/ml.

Tabla N° 5. Cuadro de sensibilidades y especificidades de Ca125

Positive if Greater Than or Equal To(a)	Sensitivity	1 - Specificity
7.9000	1.000	1.000
15.9500	1.000	.917
28.5000	1.000	.833
36.5000	1.000	.750
42.2000	1.000	.667
47.6500	1.000	.583
59.4500	1.000	.500
136.0000	1.000	.417
226.2500	1.000	.333
302.7500	1.000	.250
467.3000	1.000	.167
648.8000	1.000	.083
723.0000	.857	.083
797.5000	.714	.083
1066.0000	.571	.083
1382.5000	.571	.000
1541.0000	.429	.000
1680.0000	.286	.000
2359.0000	.143	.000
2940.0000	.000	.000

Gráfico N° 6. Asociación porcentual entre síndrome nefrótico severo y el Ca125 con un corte de mayor o igual a 700 U/ml.



El análisis estadístico del nivel de Ca125 en 700 como factor de riesgo potencial asociado a síndrome nefrótico severo (resultado verdadero positivo), para estudio de caso y control, se aprecia en la tabla número 6 de 2x2. Se observa que de todos los pacientes incluidos en el grupo como síndrome nefrótico severo, ninguno tuvo Ca125 en valores menores de 700. Por lo mismo que no se pudo calcular el riesgo relativo. El cociente de probabilidad positivo se estimó en 12, la Odds Ratio en 8 con un IC (1.279-50.04). Se analizó además que cada incremento en 100 U/ml de Ca125 se asociaba a un O.R. de 1.54 (1.05-2.27).

El cálculo del valor predictivo positivo (VPP) considerando el valor verdadero positivo de Ca125 en mayor o igual de 700 U/ml (pacientes con síndrome nefrótico severo), fue de 87%, y el VPN de 100%. Por lo mismo representa un factor predictivo y de asociación importante.

Tabla N° 6. Asociación estadística entre síndrome nefrótico severo y Ca125, con un corte de nivel sérico en 700.

Variable	Ca125 > 700		Total
	No	Si	
Síndrome nefrótico severo			
No	11	1	12
Si	0	7	7
Total	11	8	19

P: < 0.001

La relación entre el nivel de Ca125 y los pacientes que recibieron ultrafiltración aislada se reportó en el objetivo número 4. Se realizó un estudio caso y control, que definió como grupo afectado aquellos que recibieron terapia de ultrafiltración aislada y como grupo control, aquellos que no. El gráfico número 7 muestra que existió una mayor concentración de Ca125 en aquellos pacientes del grupo que recibieron ultrafiltración aislada, en quienes la mediana fue de 1501 como se muestra en la tabla número 7.

Gráfico N° 7. Relación entre Ca125 total (U/ml) y aquellos pacientes a quienes se les indicó o no terapia de ultrafiltración aislada.

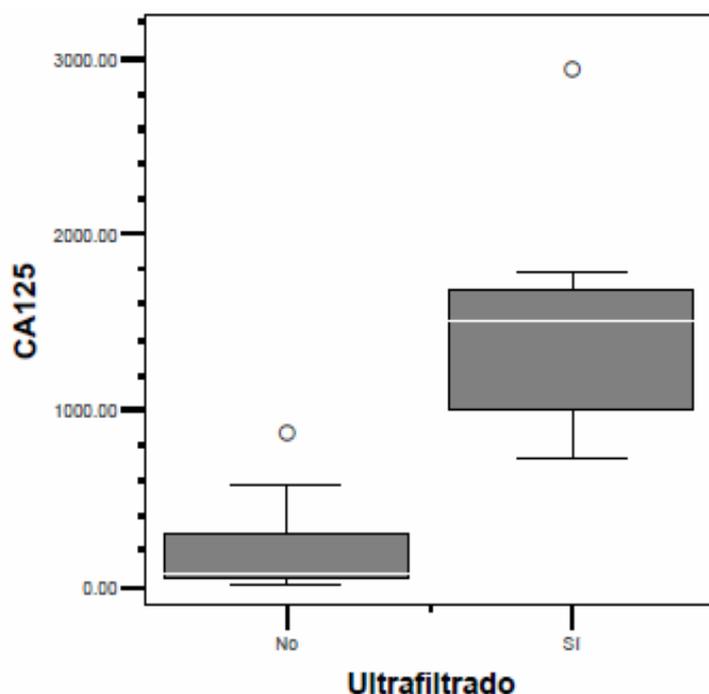


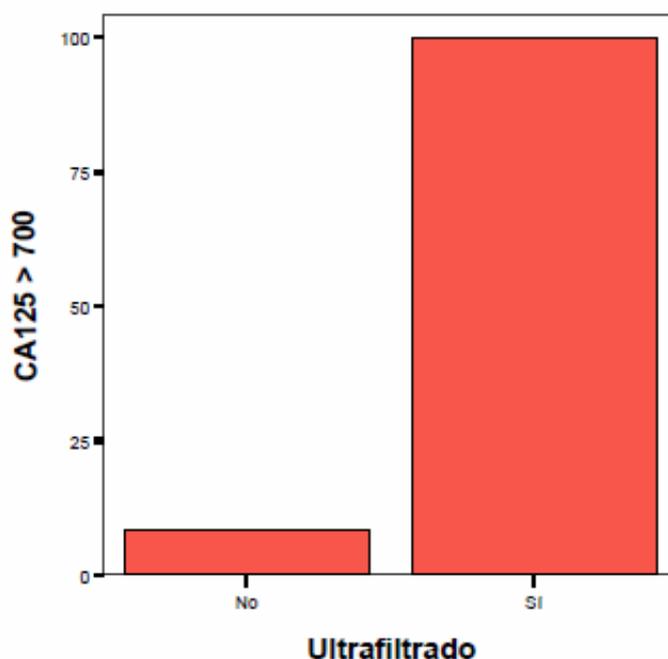
Tabla N° 7. Asociación entre el nivel sérico de Ca125 (U/ml) como mediana, media y pacientes con indicación o no de terapia de ultrafiltración aislada

Ultrafiltración aislada	N	Mediana de Ca125	RIQ	Media	D.S.
No	12	59	35 – 329	210	269
Si	7	1501	727 – 1779	1501	754
Total	19	356		686	802

P: 0.001

Se estableció la sensibilidad y especificidad del Ca125 en relación a los pacientes que recibieron ultrafiltración aislada, encontrándose que aquellos con un corte de 700 había una sensibilidad del 100% y una especificidad del 91%, de la misma forma que el cuadro de sensibilidades y especificidades en la tabla número 5, guardando correlación con los resultados encontrados en los pacientes con síndrome nefrótico severo. Se debe de considerar que el 85% de los pacientes con síndrome nefrótico severo recibieron terapia de ultrafiltración aislada. Hubo un caso de un paciente que no se incluyó como síndrome nefrótico severo, pero curso con $Ca125 > 700$ U/ml (1264) y que si recibió ultrafiltración aislada. En el gráfico de barras número 8 se muestra una asociación del 100% entre los pacientes con ultrafiltración aislada con un nivel de corte de Ca125 en > 700 U/ml.

Gráfico N° 8. Asociación entre la terapia de ultrafiltración aislada y el nivel sérico de Ca125 con un corte en > 700 U/ml.



El análisis estadístico de la asociación considerando el nivel de Ca125 en >700 U/ml, se muestra en la tabla número 8 de 2x2. Ningún paciente que fue sometido a terapia de ultrafiltración aislada tuvo valores de Ca125 <700 U/ml, por lo que no se pudo calcular el RR. El cociente de probabilidad positivo se estimó en 12, el O.R. en 8 (1.279 – 50.040). Cada incremento en 100 U/ml de Ca125 se asociaba a un O.R. de 1.54 (1.05-2.27). El VPP fue del 87% y el VPN del 100%. Por lo mismo que representa un factor de asociación y predictivo importante para dicha terapia.

Tabla N° 8. Asociación estadística entre la terapia de ultrafiltración aislada y nivel sérico de Ca125 en >700 U/ml.

Variable	Ca125 > 700		Total
	No	Si	
Ultrafiltración aislada			
No	11	1	12
Si	0	7	7
Total	11	8	19

P: 0.001

De los pacientes que recibieron terapia de ultrafiltración asilada, el 29% (2 pacientes) recibieron sólo terapia de ultrafiltración aislada y el 71% (5 pacientes) paso a terapia de hemodiálisis. En ambos grupos se describió una curva decreciente de Ca125 en el

tiempo. Sin embargo mostraron como diferencia, que los pacientes que recibieron únicamente ultrafiltración, fueron tratados temporalmente de esta forma, en cambio los que pasaron a recibir terapia de hemodiálisis continuaron recibiendo esa terapia hasta el término del estudio.

Uno de los criterios para considerar al síndrome nefrótico severo fue que el nivel de proteinuria superara los 8 gr/24 horas, lo cual se asoció en algunos pacientes que recibieron la terapia de ultrafiltración aislada. Se analizó el riesgo y predicción que proporcionaría dicho nivel de proteinuria severa en relación a la ultrafiltración aislada. Los resultados se muestran en la tabla número 9, de ella se deslinda que a ese nivel, la proteinuria tuvo una baja sensibilidad y especificidad: 85.7% y 27% respectivamente, con un VPP del 40% y un VPN del 75%., un cociente de probabilidad positivo de 1.14 y una OR: 2.0 (CI95%: 0.166-24.069). Por ello en comparación con el Ca125, constituye un marcador inespecífico, sin poder predictivo. El gráfico número 9 muestra la curva que tuvo la proteinuria entre los pacientes que fueron sometidos a ultrafiltración aislada o hemodiálisis versus los que no, en relación al nivel sérico de Ca125, que como se apreció no fue lineal ni uniforme.

Tabla N° 9. Relación entre nivel de proteinuria severa (>8 gr/24 horas) con indicación de ultrafiltración aislada.

Proteinuria >8 gr/24 horas	Ultrafiltración aislada		Total
	No	Si	
No	3	1	4
Si	9	6	15
Total	12	7	19

P: 1.000

El tipo de tratamiento de los pacientes con síndrome nefrótico en relación con el nivel sérico de Ca125 se evaluó en el objetivo número 3. El tratamiento estuvo en relación a la glomerulopatía primaria encontrada orientado a un tratamiento inmunosupresor que fue referido en la definición de términos. El tipo de tratamiento también consideraba a la terapia hemodialítica y a la ultrafiltración aislada, esta última se analizó como un objetivo aparte (número 4). En la tabla número 10 se puede evaluar la mediana del Ca125 con el tipo de tratamiento inmunosupresor. El gráfico número 10, muestra la asociación entre el nivel total de Ca125 y el tipo de tratamiento inmunosupresor. En

estas observaciones se describe una mayor concentración de Ca125, en el grupo tratado con prednisona más ciclosporina. (p: 0.005)

Gráfico N° 9. Curva del nivel promedio de proteinuria de todos los pacientes en el tiempo. La línea superior refleja el grupo que no recibió ultrafiltración aislada ni hemodiálisis y la línea inferior, refleja el grupo que recibió ultrafiltración aislada y/o hemodiálisis

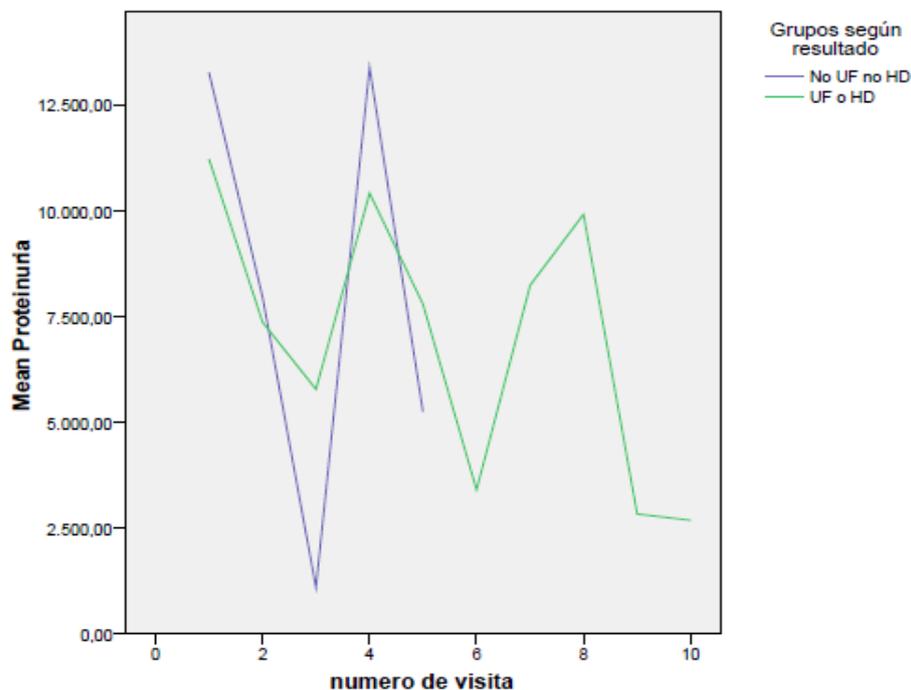


Tabla N° 10. Relación entre el tipo de tratamiento inmunosupresor y mediana de CA125 (U/ml).

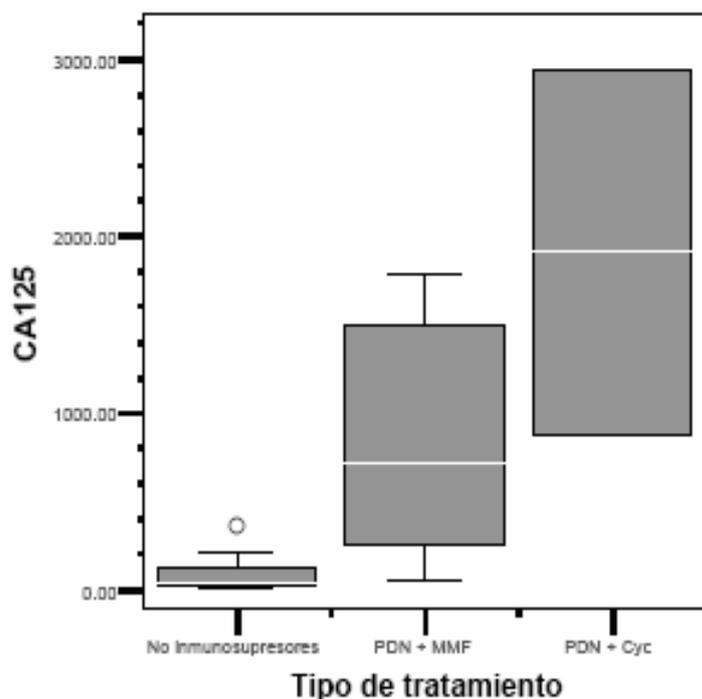
Tipo de tratamiento	Número	Mediana	RIQ
No inmunosupresor	7	39	23 – 203
PDN + MMF*	10	723	204 – 1521
PDN + CsA**	2	1903	868 – 2939
Total	19	356	

*Prednisona mas nicofenolato mofetil

** Prednisona mas ciclosporina

P: 0.005

Gráfico N° 10. Asociación entre los tipos de tratamiento inmunosupresor y el nivel total de Ca125. Nótese que en el grupo de pacientes tratados con prednisona mas ciclosporina existía una mayor concentración de Ca125 (mediana de 1903).



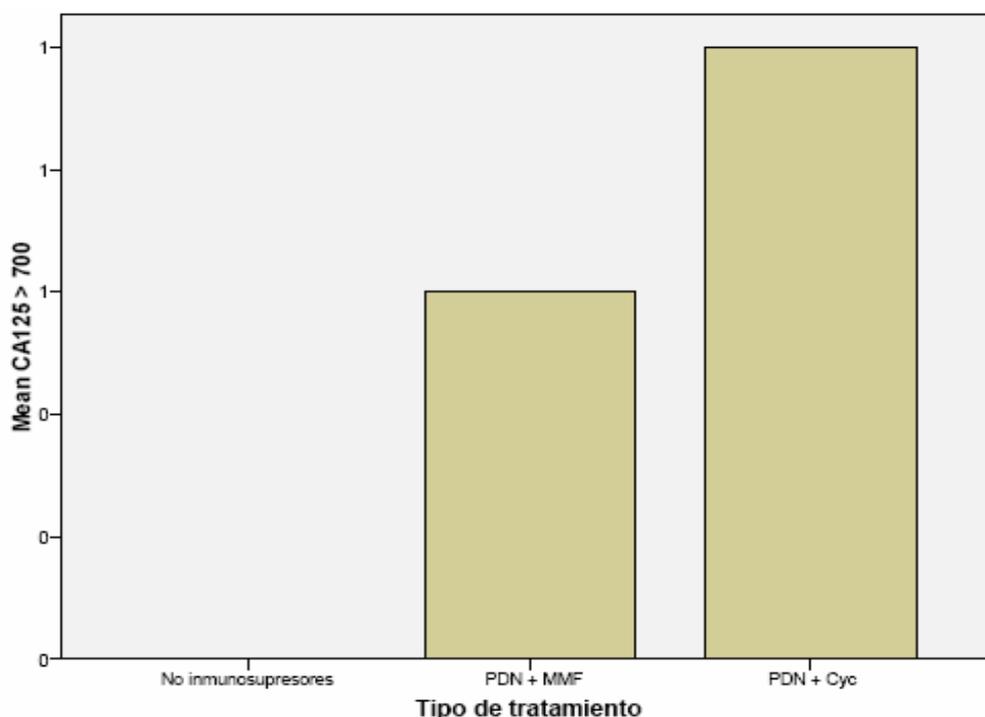
Se analizó el tipo de tratamiento inmunosupresor, con el nivel de Ca125 considerado de riesgo para síndrome nefrótico severo (mayor o igual de 700 U/ml). En la tabla número 11 se observa la distribución entre los diferentes tipos de tratamiento inmunosupresor asociado a dicho nivel sérico. Todos los pacientes con un nivel > 700 U/ml tuvieron algún tipo de tratamiento inmunosupresor, empero la concentración era mucho mayor en el grupo tratado con prednisona y ciclosporina, como se aprecia en el gráfico de barras número 11.

Tabla N° 11. Distribución de los pacientes con diferentes tipos de inmunosupresión en relación a un nivel sérico de Ca125 mayor de 700 U/ml.

Ca125>700	Tipo de tratamiento			Total
	No tratamiento inmunosupresor	PDN + MMF	PDN + CsA	
No	7	4	0	11
Si	0	6	2	8
Total	7	10	2	19

P: no calculable

Gráfico N° 11. Nivel sérico de Ca125 mayor de 700 en relación a los diferentes tipos de tratamiento. Nótese que con este nivel sérico no hubo ningún paciente que no recibiera tratamiento inmunosupresor.



En relación a la terapia hemodialítica, 6 pacientes recibieron esta terapia con una mediana de Ca125 de 1114 como se aprecia en la tabla número 12. La mayoría de pacientes que recibieron terapia de hemodiálisis, fueron precedidos por terapia de ultrafiltración aislada (71%) y sólo 1 paciente tuvo indicación primaria de hemodiálisis. Se realizó un análisis en relación a la asociación y riesgo de Ca125 con cada tipo de tratamiento, definiendo tres grupos: aquellos que recibieron ultrafiltración más hemodiálisis, aquellos que recibieron hemodiálisis sin ultrafiltración y ambos grupos comparados a uno de control que no recibió hemodiálisis. Se consideró que los grupos que recibieron terapia de hemodiálisis, tuvieran por lo menos dos muestras séricas de Ca125 previas y que en los tres grupos se evaluara el promedio de Ca125 en forma homogénea en relación al tiempo de seguimiento, por lo que se consideró en forma uniforme 3 meses. 8 pacientes fueron incluidos en el grupo de no hemodiálisis (de los 13 pacientes que no recibieron hemodiálisis, se incluyeron solo quienes fueron sometidos a seguimiento). Hubo 3 pacientes en el grupo de ultrafiltración mas hemodiálisis (de los 06 pacientes que recibieron hemodiálisis, dos recibieron esta terapia en el primer mes, y no tuvieron controles de Ca125 previos y uno no recibió ultrafiltración previa, por lo que fueron excluidos); sólo un paciente estuvo en el grupo

de hemodiálisis sin ultrafiltración previa. Los resultados se observan en la tabla número 12 y 13. Estos resultados considerando el H.R., muestran que si bien la asociación de Ca125 aumenta el riesgo del grupo que recibe ultrafiltración y hemodiálisis en relación con el que no hemodializa, éste no es significativo. La asociación entre Ca125 con HD sin UF, muestra más bien menor riesgo, pero tampoco es significativo. Estos resultados no concluyentes estuvieron en relación al reducido número de pacientes para poder realizar esta subdivisión analítica.

En el tiempo se observó una tendencia en la disminución de la concentración de Ca125 en los siguientes meses de iniciar la terapia de hemodiálisis, empero todos los pacientes continuaron recibiendo esta terapia en forma indefinida hasta el término del seguimiento del estudio. La curva decreciente de Ca125 se puede observar en el gráfico número 12, que también incluye pacientes en ultrafiltración aislada. Se observó un mayor seguimiento en meses, del grupo de pacientes que recibieron ultrafiltración o hemodiálisis, por ser la población que por tener generalmente un nivel de Ca125 más elevado, fue sometida a seguimiento.

Tabla N° 12. Relación entre terapia de hemodiálisis y nivel sérico de Ca125 (U/ml).

Hemodiálisis	N	Mediana	RIQ
No	13	203	36 – 723
Si	6	1114	550 – 1630
Total	19	356	

P: 0.066

Tabla N° 13. Resultados entre 3 grupos de pacientes en relación a la terapia de hemodiálisis en asociación al nivel sérico de Ca125 y Hazard Ratio (H.R.).

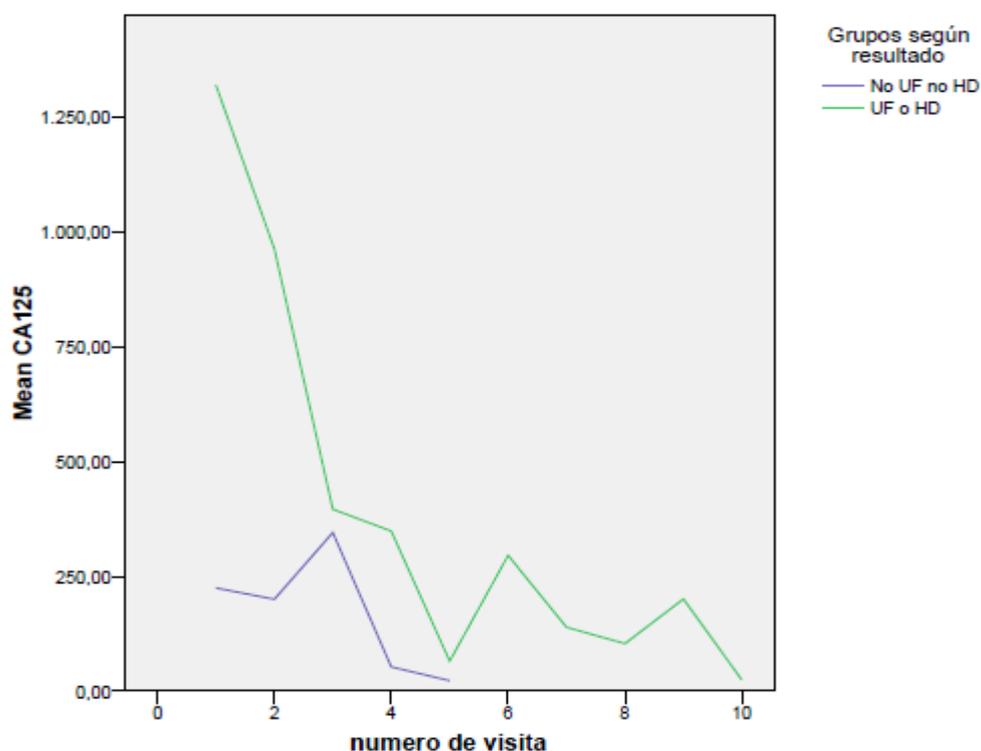
Grupo	N	Mediana	RIQ
No HD	8	166	82 – 612
HD y UF	3	1237	1122 – 1268
HD y no UF	1	44	
Total	12	280	

P: 0.022

Grupo	H.R.	IC
No HD	1*	
HD y UF	1.006	0.997-1.015
HD y no UF	0.986	0.939-1.035

*grupo control, asignado a la unidad

Gráfico N° 12. Nivel sérico promedio de Ca125 de todos los pacientes en el tiempo de seguimiento cuya curva fue decreciente. La línea superior muestra al grupo que recibió UF y/o HD y la línea inferior muestra al grupo que no recibió ni terapia de UF ni de HD. En algunos pacientes el seguimiento se extendió hasta por 10 meses.



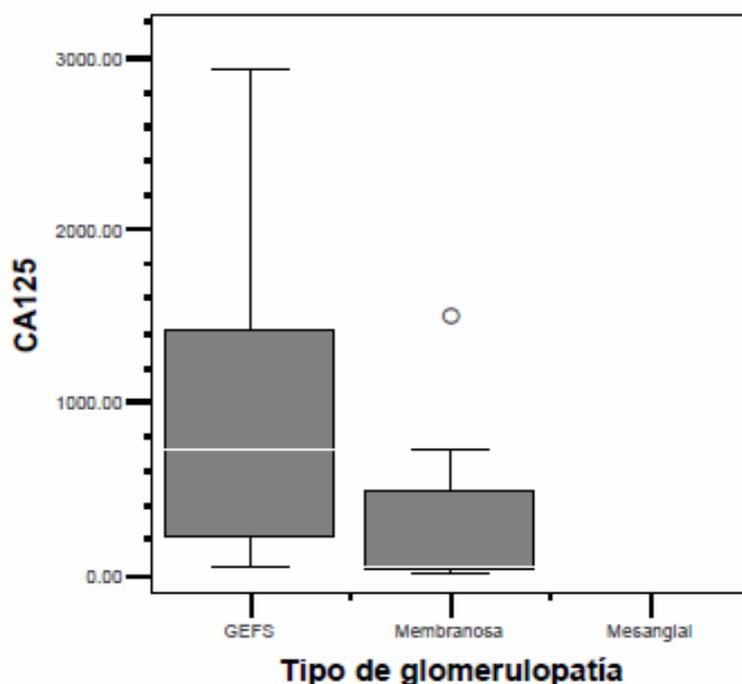
El objetivo número 5 evaluó la relación entre el nivel de Ca125 y la glomerulopatía encontrada en dichos pacientes. La proporción de pacientes con las diversas glomerulopatías y la mediana de Ca125 se muestra en la tabla número 14. Existió un mayor número de pacientes con el diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, y en estos hubo una mayor concentración de Ca125, como también se muestra en el gráfico de barras número 13. No se identificaron casos de glomerulopatía de cambios mínimos, membranoproliferativa ni proliferativa difusa extracapilar.

Tabla N° 14. Relación entre el nivel sérico total de Ca125 (U/ml) y el tipo de glomerulopatía encontrada en los pacientes con síndrome nefrótico.

Tipo de glomerulopatía	N	Mediana de Ca125	RIQ
GEFS	11	719	69 – 1581
Membranosa	7	39	23 – 727
Mesangial	1	203	
Total	19	356	

P: 0.052

Gráfico N° 13. Relación entre el nivel sérico total de Ca125 (U/ml) y el tipo de glomerulopatía encontrada en los pacientes con síndrome nefrótico.



Sólo el grupo de pacientes con GEFS tuvo una mediana >700 U/ml. Como ya se ha demostrado en los objetivos previos, es a este nivel en el que hay relación directa con el síndrome nefrótico severo y la terapia de ultrafiltración aislada, por lo que mismo que ha sido en estos pacientes con esta glomerulopatía de los que se obtuvieron los datos para dichos objetivos de estudio. Si bien hubieron 7 pacientes con glomerulopatía membranosa, su mediana de Ca125 (U/ml) fue de 39 y su media de 368; de ese grupo dos pacientes tuvieron un nivel Ca125 en más de 700 U/ml. (40%). En los pacientes con GEFS (N:11), 6 tuvieron un nivel de Ca125 en más de 700 U/ml (54%).

Se analizaron también los hallazgos encontrados en la biopsia renal orientado al grado de inflamación tubulointersticial, describiendo el grado de fibrosis intersticial y el de atrofia tubular. En la tabla número 15 se muestra la asociación entre Ca125 y atrofia tubular. No hubo casos de pacientes con atrofia tubular moderada o severa, y no se describió una mayor concentración de Ca125 con un mayor grado de atrofia tubular (leve).

Tabla N° 15. Asociación entre Ca125 (U/ml) y grado de atrofia tubular encontrado en la biopsia renal.

Atrofia tubular	N	Mediana de Ca125	RIQ
No	16	648	54 – 1441
Leve	3	23	8 – 356
Total	19	356	

P: 0.057

El grado de fibrosis intersticial y su asociación con el nivel sérico de Ca125 se muestra en la tabla número 16. La mayoría de pacientes no tuvieron fibrosis intersticial. No hubo ningún caso que tuviera fibrosis intersticial severa. Sólo hubo dos casos de pacientes con fibrosis intersticial leve y moderada, y en ellos la concentración sérica de Ca125 fue de 23 y 45 U/ml.

Tabla N° 16. Asociación entre Ca125 (U/ml) y grado de fibrosis intersticial encontrado en la biopsia renal.

Fibrosis intersticial	N	Mediana de Ca125	RIQ
No	17	578	59 – 1382
Leve	1	23	
Moderada	1	45	
Total	19	356	

P: 0.210

DISCUSIÓN

El presente estudio analizó los resultados encontrados entre el nivel sérico de Ca125 y el síndrome nefrótico; a evaluar su relación con: las características clínico-laboratoriales, con el valor predictivo de severidad, con el valor predictivo de ultrafiltración aislada, con el tipo de tratamiento y con el tipo de glomerulopatía. Se realizó un estudio prospectivo correlacional, que demuestra la utilidad del uso de Ca125 sérico en su asociación con el síndrome nefrótico como marcador de riesgo, a considerar gravedad y complicaciones. Los principales aportes de este estudio recaen en la asociación entre el nivel sérico de Ca125 con la severidad del síndrome nefrótico, así como su valor predictivo en la terapia de ultrafiltración aislada, usada en caso de refractoriedad al tratamiento médico.

Sobre las asociaciones clínico-laboratoriales del objetivo número 1; es importante mencionar los hallazgos en relación a la edad, ascitis, creatinina y proteinuria. No se puede extraer alguna asociación entre edad y nivel sérico de Ca125, pues el grupo etáreo no fue heterogéneo (el 52% tuvo mas de 50 años), esto en relación a la edad de presentación propia de la enfermedad durante la adultez, por lo que tampoco es posible extender asociaciones que relacionen edad y Ca125, en los pacientes con síndrome nefrótico severo.

Otra variable estudiada fue la ascitis, cuya asociación es conocida junto con el Ca125. Se conoce que el Ca125 es una molécula producida por células mesoteliales y que se encuentra elevado, como esta ampliamente descrito, en procesos que cursen con ascitis tales como cirrosis hepática, falla cardiaca, u otros procesos como tuberculosis peritoneal, procesos malignos como adenocarcinomas, o hasta fisiológicos como la gestación. Si bien se ha descrito también su asociación con el síndrome nefrótico, no se encuentra publicado en la literatura reportes de niveles séricos tan elevados como en este estudio, que tuvo un promedio de 685 U/ml y en los pacientes con síndrome nefrótico severo una mediana de 1501 U/ml, que fueron los pacientes a quienes se encontró ascitis. Considerando que como criterio conceptual de severidad estaba incluida la anasarca, la cual compromete también cavidades corporales, se podría asociar un mecanismo patogénico común. Se ha hipotetizado que la producción de Ca125 por células mesoteliales podría relacionarse con el aumento de presión

intraabdominal “peritoneal stretching”, lo cual contrasta con los resultados obtenidos en estudios de pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria, por ello su aumento estaría más relacionado al mecanismo que lo asocia a un proceso inflamatorio, como ocurre en los pacientes con síndrome nefrótico, que desarrollan una glomerulopatía bajo mecanismos netamente inflamatorios. En este estudio el 84% de pacientes con síndrome nefrótico tuvieron un nivel sérico de Ca125 por encima de su valor normal (>35 U/ml), y el 100% lo tuvo cuando tuvieron síndrome nefrótico severo, en el que se deduce un mecanismo inflamatorio aún mayor, donde incluso se registraron valores de hasta 3121 U/ml. Llama la atención que no se describiera una correlación directamente proporcional entre la VSG con el nivel sérico de Ca125, sin embargo los resultados no tuvieron diferencia significativa (P: 0.892).

Se describió una correlación entre el nivel de creatinina sérica y Ca125 en el momento del ingreso al estudio pero no en su seguimiento evolutivo. Esto estuvo en razón a que los pacientes con síndrome nefrótico que ingresaron al estudio, fueron pacientes hospitalizados, muchos de ellos descompensados y por ello, algunos con síndrome nefrótico severo, que incluía como criterio diagnóstico un nivel de creatinina mayor o igual a 1.2 mg/dl (referido en la definición de términos). Es por esta razón que en el momento del ingreso se correlaciona el nivel sérico de Ca125 con el de creatinina sérica (correlación Rho de Spearman: 0.6, P:0.012), pero no en su seguimiento (correlación r.s. 0.1, P:0.229), donde se describió una tendencia de la disminución de Ca125, y no necesariamente de creatinina, que debió afectarse por otras variables como el ingreso de pacientes a hemodiálisis.

No se evidenció una correlación claramente positiva entre el nivel de proteinuria y Ca125 (No hubo correlación en el análisis basal, y la correlación r.s. fue de sólo 0.2 en el seguimiento evolutivo). Si bien se consignó en el estudio como criterio de severidad de síndrome nefrótico aquella proteinuria que supere los 8 gr/24 h, y el síndrome nefrótico severo sí está demostrado que se asocia directamente con el Ca125; el valor de proteinuria como valor único, no tiene significancia en relación a su asociación con el Ca125, como tampoco posee valor de asociación o de predicción importante para complicaciones tales como la inclusión de pacientes a terapia de ultrafiltración aislada, como sí lo demuestra el Ca125. Una proteinuria >8gr/24 horas posee en relación a la ultrafiltración aislada: una sensibilidad 85%, especificidad 25%, VPP 40%, VPN 75%,

por lo que pese a ser de un nivel de severidad no demuestra un valor predictivo de riesgo.

En los pacientes que requirieron terapias de ultrafiltración aislada y/o hemodiálisis, se observó una disminución de la concentración sérica de Ca125 en el tiempo, pero que no se observó en relación a la proteinuria y su posible depuración, ya que los valores de proteinuria severa se perpetuaron en muchos pacientes. Por ello no habría una relación inversa entre proteinuria y Ca125, tal como se propuso en un estudio, en donde los pacientes con síndrome nefrótico, tuvieron una menor concentración de Ca125 sérico en comparación a otros grupos de pacientes, arguyendo que tendrían una mayor excreción urinaria de esta glicoproteína. Este estudio no demuestra alguna relación inversa, y además considerando que la molécula de Ca125 es una glicoproteína de 200 KDa, entonces no se podría depurar, ya que en los pacientes con síndrome nefrótico no se pierden proteínas mayores a 200 KDa. Por lo que los aumentos o disminuciones de su concentración se relacionan a mecanismos de mayor o menor producción. Un aumento del Ca125 se podría relacionar a un factor de más agudeza descompensante que lo relacionado a la proteinuria.

La asociación directa entre el nivel sérico de Ca125 y síndrome nefrótico severo se demostró en el objetivo número 2. Se estableció un nivel sérico de 700 U/ml, que se asoció con una sensibilidad de 100%, una especificidad del 91%, un valor predictivo positivo de 87% y un valor predictivo negativo del 100% (ningún paciente que tuvo un Ca125 <700 U/ml tuvo síndrome nefrótico severo). Los pacientes que tuvieron un Ca125 >700 U/ml, tuvieron 12 veces más de riesgo de desarrollar síndrome nefrótico severo versus aquellos que no lo tuvieron (cociente de probabilidad: 12). Asimismo, cada incremento sérico de Ca125, aumentaba el riesgo de síndrome nefrótico severo en 54% (cada aumento en 100 U/ml, incrementó en forma significativa el O.R. en 1.54 (1.05-2.27)). El Ca125 se constituye así en un marcador sérico que permite evaluar la severidad del síndrome nefrótico en forma independiente a los criterios conocidos (proteinuria mayor o igual a 8gr/24 horas, anasarca, creatinina sérica > 1.2 mg/dl.) lo que permite un mejor reconocimiento del grado de compromiso de la enfermedad, lo cual siempre se asociará al tipo de juicio terapéutico.

No todos los pacientes que tuvieron síndrome nefrótico severo, fueron a ultrafiltración aislada, pero sí la mayoría (85%), por lo que hubo una correlación importante en sus resultados. El criterio de inclusión para la terapia de ultrafiltración aislada se basó en la refractoriedad al tratamiento médico del síndrome edematoso en el síndrome nefrótico, es decir, cuando no respondía a dosis diuréticas de 320 mg/día, dicha terapia se desarrollaba en forma escalonada a evaluar dosis respuesta. Es conocido que desde inicio de la terapia existe una resistencia diurética parcial en estos pacientes, sin embargo no se suelen administrar dosis plenas o infusiones diuréticas continuas desde un inicio, por las complicaciones propias de ese tipo de manejo tales como hipokalemia o trombosis venosa. Existe también una refractoriedad descrita con el uso prolongado de diuréticos. Es así que en este tipo de pacientes por mecanismos inflamatorios que incluyen edema intrarrenal, es que reciben una terapia de ultrafiltración aislada, que si bien incluye también complicaciones, permite un control hídrico en forma óptima, así como evita las complicaciones propias del tratamiento diurético. La asociación entre Ca125 sérico con un valor estudiado en 700 U/ml en pacientes sometidos a ultrafiltración aislada quedó demostrada con una alta sensibilidad y especificidad de 100 y 91% respectivamente, constituyendo un marcador predictivo importante en aquellos pacientes que recibirán este tipo de terapia, con un VPP 87% y VPN 100%, por lo que ningún paciente que recibió ultrafiltración aislada, tuvo Ca125 <700 U/ml. Si bien existe una asociación importante entre síndrome nefrótico severo y ultrafiltración aislada, no hubieron suficientes pacientes para analizar el impacto del Ca125 >700 U/ml en pacientes sin síndrome nefrótico severo, habiéndose descrito sólo un paciente con esas características y que recibió ultrafiltración aislada. Aún así realizar esta evaluación constituye un aporte para poder definir el tipo de terapia en relación al síndrome edematoso a utilizar en los pacientes con diagnóstico inicial de síndrome nefrótico.

No se pueden realizar comparaciones entre los diferentes tipos de tratamiento inmunosupresor, por la falta de homogeneidad en los grupos. Es de considerar, la cantidad de pacientes y la no randomización del tipo tratamiento para fines de estudio. Es así que el número de pacientes que recibió prednisona más micofenolato fue de 10, y el que recibió prednisona más ciclosporina fue de 2. Tampoco fue propósito de estudio evaluar el impacto del tratamiento en relación a la mejoría de la glomerulopatía de cada paciente, ya que el estudio terminó el seguimiento de los pacientes en forma transversal. Realizar un seguimiento de respuesta terapéutico, habría requerido por lo menos un

seguimiento prospectivo de seis meses, a partir del término de inclusión de pacientes, ya que se requiere evaluar la respuesta terapéutica relacionada al nivel de proteinuria, esto sin considerar otras variables de respuesta como una biopsia de control para evaluar parámetros histopatológicos. Considerando el tiempo de estudio propuesto, y la presentación de la enfermedad con los criterios de inclusión y exclusión rigurosos descritos, es que se diseñó este estudio para otros fines, que requería previamente la demostración de la correlación directa del Ca125 con la enfermedad.

El mayor grupo de pacientes relacionados a hemodiálisis estuvo previamente en ultrafiltración; en quienes se observó una tendencia en la disminución de la concentración de Ca125 en los siguientes meses de iniciar la terapia de hemodiálisis, si bien el Ca125 no es una molécula dializable. Esta curva decreciente podría asociarse por haberse superado un periodo inflamatorio agudo descompensado. De los pacientes que tuvieron terapia de ultrafiltración el 29% recibió sólo terapia de ultrafiltración y el 71% paso a terapia de hemodiálisis. En ambos grupos se describió una curva decreciente de Ca125, con la diferencia que los pacientes que recibieron únicamente ultrafiltración, fueron tratados temporalmente de esta forma, en cambio los que pasaron a recibir terapia de hemodiálisis continuaron recibiendo esta terapia. Es así que existe una asociación entre aumento y disminución de Ca125 en relación estricta a ingreso y término de ultrafiltración aislada, mas no en el grupo de hemodiálisis. Sin embargo si hubo asociación entre el nivel de Ca125 y hemodiálisis al inicio del estudio, para lo cual hay que considerar, que de estos el 71% venia recibiendo ultrafiltración aislada, por lo que estaría imbricado el mecanismo inflamatorio agudo al inicio del estudio. Se realizó un análisis del impacto de Ca125 y terapia única de hemodiálisis sin embargo si bien no se encontró asociación significativa (H.R.), la muestra fue muy reducida de este grupo para deslindar conclusiones.

Estos pacientes que fueron incluidos en la terapia de hemodiálisis, tuvieron como diagnóstico histopatológico, una glomeruloesclerosis focal y segmentaria, en relación a los hallazgos, no se evidenció un grado de fibrosis intersticial ni atrofia tubular severa que pueda asociarse a su evolución, ni ninguna variante asociada a mal pronostico, lo que haría suponer que existiría otros fenómenos probablemente moleculares que justifiquen dicha evolución.

Sobre los hallazgos histopatológicos, no se puede concluir que no exista correlación entre mayor grado de atrofia tubular y concentración sérica de Ca125, ya que no se describieron grupos de pacientes con atrofia tubular moderada a severa. Ni tampoco entre el nivel sérico de Ca125 y mayor grado de fibrosis intersticial, ya que sólo se describieron 2 pacientes (10%) con estos hallazgos.

CONCLUSIONES

- Un valor de Ca125 >700 U/ml es un marcador de riesgo asociado al síndrome nefrótico severo, de alta sensibilidad y especificidad
- Un valor de Ca125 >700 U/ml es un marcador predictivo de los pacientes con síndrome nefrótico, que serán sometidos a ultrafiltración aislada, con un valor predictivo y negativo alto.
- El Ca125 es un marcador inflamatorio agudo, que se relaciona a procesos descompensados del síndrome nefrótico. No se relaciona en su cronicidad.
- Un valor de Ca125 >700 U/ml es un marcador de riesgo de complicaciones como ultrafiltración aislada, mejor que la proteinuria severa.
- El Ca125 representa un marcador de riesgo altamente sensible, pudiéndose reportar una elevación de hasta 90 veces su valor normal.

RECOMENDACIONES

- Es importante ampliar el análisis del Ca125 como marcador de riesgo predictivo sobre la ultrafiltración aislada independiente al síndrome nefrótico severo. En este estudio se describió sólo un paciente con niveles de Ca125 que superaban los 700 U/ml que no tenía síndrome nefrótico severo, pero que si recibió ultrafiltración aislada. Para superar esto, en un próximo estudio, se podría ampliar el criterio de inclusión para los pacientes con síndrome nefrótico provenientes de consultorio externo, esto permitiría que en la muestra exista un mayor número de pacientes sin criterios de severidad, y que eventualmente (ya que el VPP de síndrome nefrótico severo con $\text{Ca125} > 700 \text{ U/ml}$ es del 87%) reciban terapia de ultrafiltración aislada, así se permitiría analizar el impacto en el riesgo predictivo de ultrafiltración aislada sin considerar el síndrome nefrótico severo.
- Un mayor número de pacientes reclutados, también permitiría realizar un análisis en relación a los pacientes que reciben terapia de hemodiálisis. Como se describió en el estudio, no fue posible realizar conclusiones en relación al impacto que tiene el Ca125 sobre los pacientes que recibieron únicamente hemodiálisis (sin ultrafiltración), versus los pacientes que recibieron ultrafiltración más hemodiálisis. Para obtener una mayor muestra, además de ampliar el periodo de estudio a 5 años, se podría considerar también a los pacientes a quienes no se les practicó biopsia renal.
- Como no existen criterios normados estrictos en relación al tipo de tratamiento a iniciar en los pacientes con síndrome nefrótico, se podría a la vez randomizar a los pacientes para tratarse con ciclosporina versus micofenolato, lo cual requiere también de una mayor muestra, así como un seguimiento de por lo menos 6 meses luego de que termine la inclusión de pacientes. De esta forma se analizará retrospectivamente el impacto que tuvo el nivel sérico de Ca125 sobre la evolución y el tipo de tratamiento
- Evaluar el comportamiento del Ca125 en el síndrome nefrótico relacionado a glomerulopatías secundarias tales como la diabetes mellitus o lupus eritematoso sistémico.
- Relacionar el Ca125 en su rol inflamatorio agudo con otros reactantes tales como el PCR, procalcitonina, IL1, IL6, FNT α .

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grez L. Perkins, M.D. Evan D. Slater M.D. **Serum Tumor Markers.** American Family Physician 2003; 68(6): 1075-82
2. M. Epiney, C. Bertossa. A. Weil. **CA125 production by the peritoneum: in- vitro and in-vivo studies.** Human Reproduction 2000; 15(6): 1261-65
3. Jacques Wallach, MD. **Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio.** 4ª edición. Ed. Masson, Barcelona, 2003. pag: 180,184,1182-83.
4. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, **Screening for ovarian cancer: a pilot randomized controlled trial.** Lancet 1999;353:1207-10.
5. Sturgeon C. **Practice Guidelines for tumor marker use in the clinic.** Clinical Chemistry 2002 48;8 : 1151-59 3.
6. C. Miralles, MD, Ph.D., M. Orea, MD. **Cancer Antigen 125 asociated with multiple benign and malignant pathologies.** Annals of Surgical Oncology 2003; 10(2):150-54
7. P. Kenemans, G. Bon. **Multicenter technical and clinical evaluation of a fully automated enzyme immunoassay for CA 125.** Clinical Chemistry 1992; 38 (8):1466-71.
8. Kerstin Sjövall, M.D., Ph.D., Bo Nilsson. **The Significance of Serum CA 125 Elevation in Malignant and Nonmalignant Diseases.** Gynecologic Oncology 2002; 85:175-78.
9. Alper Sevinc, Celalettin Camci. **How to Interpret Serum CA 125 levels in Patients with Serosal Involvement? A Clinical Dilemma.** Oncology 2003; 65:1-6

10. Türker Kemer, Murat ormen, **Diagnostic Usefulness of carbohydrate Antigen-125 in Cancerous and Nocancerous Peritoneal Effusions.** Tokohu J. Exp Med, 2005; 205:11-18
11. A. Yilmaz, F. Ece. **The value of Ca125 in the evaluation of tuberculosis activity.** Respiratory Medicine 2001;95: 666-69.
12. M.R. Mas, B Cömert. **CA-125; a new marker for diagnosis and follow-up of patients with tuberculous peritonitis.** Digest Liver Dis 2000;32:595-97.
13. Nagele, Herbert MD; Bahio. **CA 125 and its relation to cardiac function.** Am Heart J 1999; 137(6):1044-49.
14. Wen- Bin Xiao, Yu Lan Liu. **Elevation of serum and ascites cancer antigen 125 leves in patients with liver cirrhosis.** Journal of Gastroenterology and Hepatology; 2003 (18): 1315-16
15. Harshad Devarbhavi, MD; Dorothy Kaese, RN. **Cancer Antigen 125 in patients with Chronic Liver Disease.** Mayo Clin Proc 2002; 77:538-41.
16. A.M. Zeillemaker, H.A. Verbrugh. **Ca 125 secretion by peritoneal mesothelial cells.** J Clin Pathol 1994; 47: 263-65.
17. Zeimet AG, Marth C. **Human peritoneal mesothelial cells are more potent than ovarian cancer cells in producing tumor marker CA-125.** Gynecol Oncol 1996;3:384-9.
18. V. Yao, C. Platell. **Peritoneal mesothelial cells produce inflammatory related cytokines.** 2004;74: 997-1002.
19. A. Rodrigues, M. Martins. **Evaluation of effluent markers cancer antigen 125, VEGF, IL-6: Relationship with peritoneal transport.** Advances in Peritoneal Dialysis 2004; 20: 8-12

20. N. Topley, D. Michael. **CA125: Holy Grail or a Poisoned Chalice.** Nephron Clinical Practice 2005; 100: c52-c54
21. A. E. Grzegorzewska, M. Mlot. **Serum levels of cancer antigen 125 and interleukin-15 in relation to the nutrition status of peritoneal dialysis patients.** Advances in Peritoneal Dialysis 2004; 20: 185-
22. Brenner y Rector. **El Riñón. Tratado de Nefrología.** 7º edición. Ed. Elsevier, Madrid, 2005. Capítulo N° 28. Pag:1293-1380
23. Michael P. Madaio, MD; J. T. Harrington. **The Diagnosis of Glomerular Diseases.** Arch Intern Med. 2001; 161: 25-34.
24. Robbins. **Patología estructural y funcional.** 6º edición. Ed. Mc Graw Hill, Madrid, 2000. Capítulo N° 21, pag: 982-991
25. L. Hernando Avendaño. **Nefrología Clínica.** 2ºedición. Ed. Médica Panamericana, Madrid, 2003. Capítulo N° 7.4, pag: 277-87
26. Micky J. Chun, Stephen M. Korbort. **Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: Presentation, Prognosis, and Response to Therapy of the Histologic Variants.** J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2169-2177D.
27. Sevinc A. **Elevated serum CA-125 leves in patients with nephrotic syndrome-induced ascites.** Anticancer Research 2000; 20(2B): 1201-3
28. J. Ara, J. Pascual. **Nefropatía membranosa con niveles séricos elevados de Ca125.** Nefrología 1996; 16(6): 562-564.
29. Azmi M., Ghanavati M, Keramati MR, **Serum and ascitic fluid Ca125 level in patients with ascitis.** Indian J Gastroenterology 2007; 26:45-46 189.
30. Andrew W. Menzin, Sydney Kobrin, M.D. **The Effect of Renal Function on Serum Levels of CA 125.** Gynecologic Oncology 1995; 58:375-77.

31. Andrew Daevenport. **Ultrafiltration In Diuretic-Resistant Volume Overload in Nephrotic Syndrome and Patients with Ascites due To Chronic Liver Disease.** Cardiology 2001; 96:190-95.

32. Allen R. Nissenson. **Manual de diálisis.** 4º edición. Ed. Elsevier, Barcelona, 2009. Capítulo N° 25, pag: 393 – 404.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente :
Número de historia clínica :
Número de seguro social :

Fecha				
Sexo	M / F			
Edad				
Volumen urinario Anuria/oliguria/normal				
Edema	SI/NO			
Síndrome nefrótico severo	SI/NO			

Datos laboratoriales

Fecha				
Albúmina (g/dl)				
Creatinina (mg/dl)				
Urea (mg/dl)				
Colesterol total (mg/dl)				
Triglicéridos (mg/dl)				
Diagnostico de ascitis				
Nivel de proteinuria (mg/24 horas)				
VSG (mm/hora)				
Nivel de Ca125 (U/ml)				
Tipo de glomerulopatía				

Fecha				
Recibió ultrafiltración aislada	SI/NO			
Tratamiento de hemodialisis	SI/NO			
Tipo de tratamiento				

NOTA: El Tipo de tratamiento se define como: prednisona mas micofenolato (**A**).
 prednisona más ciclosporina (**B**)

Número de HC:

FORMATO DE CONSENTIMIENTO

TÍTULO: Evolución correlacional del CA-125 en pacientes con Síndrome Nefrótico en el Hospital Nacional Guillermo Almenara, Essalud.

Se desarrollara el presente estudio en relación al síndrome nefrótico. Por ese motivo, se invita su participación para poder realizar el mismo. Usted evaluara su participación o no

Tómese el tiempo necesario para evaluar su decisión. Lea lo que aparece a continuación y consulte con el médico responsable del estudio sobre cualquier duda que pueda tener.

¿Por qué se está realizando el estudio?

Observacionalmente se ha descrito la elevación de un marcador sérico (Ca 125) en los pacientes con síndrome nefrótico. Esta asociación generalmente se ha vinculado con la evolución de la enfermedad, su severidad y su respuesta al tratamiento. Este estudio ha realizar busca establecer y documentar dicha asociación, para permitir conocer mejor como es que evoluciona en esta enfermedad

¿Quiénes deben participar?

Todos los pacientes con diagnóstico Síndrome nefrótico que ingresan al servicio de Nefrología del hospital Almenara y que acudan a sus controles mensuales entre los meses de junio del 2007 y febrero del 2009, hasta la normalización del marcador en su organismo.

¿Qué me pedirán que haga?

En las muestras de sangre que se solicitan normalmente en el estudio inicial del síndrome nefrótico o en el caso de los controles mensuales, se evaluará además el nivel sérico del Ca125 por lo que es importante que acuda a sus controles con su medico tratante y a la vez se le entregará la orden del examen restante para que se incluya dentro de los exámenes que se piden regularmente. La entrega de esta orden estará a cargo del Dr. Castillo Velarde, Edwin. Se realizará la entrega de esta orden en forma mensual hasta la normalización de este marcador en su organismo o hasta el fin del estudio.

¿Qué beneficio puedo esperar?

Se podrá determinar si la elevación del marcador Ca125 estuvo o no relacionado con su enfermedad, con su pronostico y la respuesta a su tratamiento. Los datos a la vez se analizaran para poder sacar conclusiones en relación a como es que se comporta y evoluciona este marcador en los pacientes con síndrome nefrótico. Se le informará sobre sus resultados, cada vez que se cuente con ellos.

¿La información que será recolectada será confidencial?

Si los resultados del estudio son publicados, su identidad permanecerá en el anonimato. Con fines prácticos, el médico investigador proporcionará la información de una manera que no lo identifique a usted directamente, utilizando las iniciales de su nombre y apellidos, y número de historia clínica.

¿A quién debo consultar si tengo preguntas?

Para cualquier duda sobre este estudio, el Dr. Castillo Velarde, Edwin, es el responsable para poder dar informe sobre el mismo.

¿Puedo rehusarme a participar del estudio?

Su participación en el estudio es voluntaria. Usted puede no participar del mismo sin que por ello se altere la relación médico-paciente ni se produzca perjuicio en su tratamiento. Usted recibirá una copia firmada de este formato de consentimiento.

He leído y comprendido este formato de consentimiento. Han respondido todas mis preguntas. Por tanto, me ofrezco de voluntario para participar de este estudio.

Lima.....de.....del 2008

Firma del Voluntario

Firma del Testigo

Teléfono:

Firma del Médico Investigador