

EDITORIAL

CA-125 en diálisis peritoneal. ¿Marcador de masa, lisis o regeneración mesotelial?

C. Jiménez, C. Díaz, M. A. Bajo, T. Contreras* y R. Selgas

Servicios de Nefrología y Bioquímica*. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

La diálisis peritoneal a largo plazo es posible gracias a la estabilidad funcional y anatómica del peritoneo. El contacto continuo de sus células con los líquidos actualmente en uso para diálisis peritoneal (DP) conlleva cierto grado de agresión crónica. Alguna de las complicaciones agudas infecciosas de la DP supone también agresión y desaparición mesotelial. La necesidad de responder a estas agresiones con una adecuada regeneración celular parece evidente. No es fácil cuantificar *in vivo* el estado basal de la célula mesotelial ni su respuesta regenerativa. El CA-125 ha sido propuesto como marcador de estas funciones. Es propósito de esta revisión exponer el estado de conocimiento científico al respecto.

La célula mesotelial es una célula grande, poligonal, recubierta de microvellosidades, que tapiza la membrana peritoneal, siendo la primera estructura del organismo con la que tiene contacto el líquido de diálisis. Funcionalmente interviene: 1) en el transporte de sustancias, directamente a través de las vesículas de su membrana e indirectamente mediante la regulación de la microcirculación local por la secreción de sustancias vasoactivas; 2) en el sistema de defensa peritoneal de forma pasiva, al formar una barrera mecánica protectora, y de forma activa interviniendo en los mecanismos inflamatorios; 3) se encuentra implicada en el equilibrio coagulación-fibrinólisis, que posiblemente intervenga en la reparación tisular¹.

Con la diálisis peritoneal se ha introducido una nueva forma de yatrogenia sobre la célula mesotelial como consecuencia de la exposición crónica a estímulos exógenos (líquido de diálisis con bajo pH, presencia de lactato, elevada osmolalidad, elevada concentración de glucosa, peritonitis y administración de fármacos) y endógenos (liberación de citoquinas proinflamatorias, menstruación retrógrada, migración transmural). El resultado de esta agresión viene representa-

do por los diferentes grados de fibrosis peritoneal (opacificación peritoneal, síndrome del peritoneo broncado, fibrosis mural y síndrome de peritonitis esclerosante), lo que supone en grado extremo desmesotelización de la membrana peritoneal, modificando el intercambio de sustancias y conduciendo al abandono de la diálisis peritoneal como técnica de diálisis².

El estudio de la célula mesotelial, con objeto de valorar su buen funcionamiento, prevenir su deterioro y actuar precozmente ante indicios de desmesotelización, se puede realizar tanto desde un punto de vista morfológico como funcional a través de sus productos de secreción.

El estudio morfológico se puede realizar mediante la cuantificación, observación y cultivo de las células mesoteliales drenadas en el efluente peritoneal, por un lado, y por otro, mediante la obtención directa de la biopsia del omento¹. Existe dificultad para obtener y procesar muestras de tejido peritoneal, limitado en la mayoría de las ocasiones a la inserción o cambio del catéter. En cuanto al estudio de las células mesoteliales obtenidas en el efluente, no conocemos trabajos que hayan relacionado la masa mesotelial del peritoneo con el recuento de células mesoteliales en el efluente peritoneal.

Esta dificultad en el estudio morfológico ha llevado a la búsqueda de sustancias secretadas por la célula mesotelial tanto en el efluente peritoneal como en el sobrenadante del cultivo que sirvan como marcadores del estado estructural y funcional de la membrana (tabla I). Aunque no existe una sustancia ni un antígeno de membrana específico de la célula mesotelial que sea fácilmente medible, se ha propuesto el antígeno del cáncer-125 (CA-125) como marcador mesotelial³⁻⁵.

CA-125

El CA-125 es una glicoproteína de alto peso molecular (> 200 kD), reconocida por el anticuerpo monoclonal OC 125. Este antígeno es expresado por células mesoteliales, así como por otras células de-

Correspondencia: Dr. R. Selgas.
Servicio de Nefrología.
Hospital La Paz.
P.º de la Castellana, 261.
28046 Madrid.

Tabla I. Productos secretados por la célula mesotelial *in vitro*.

- Fosfolípidos y esfingolípidos: fosfatidilcolina, esfingomielina, ceramida.
- Productos de glicosilación: colágeno glicosilado.
- Componentes de la matriz extracelular: colágeno, fibronectina, proteoglicanos, ácido hialurónico, elastina.
- Fibrinolíticos y antifibrinolíticos: tPA, PAI-1, PAI-2, protrombina, complejo trombina-antitrombina III, fibrina, PDF, factor tisular.
- CA-125.
- Factor de crecimiento transformante β (TGF β).
- Factor de activación de las plaquetas.
- Citoquinas: IL-1 α , IL-1 β , IL-8, IL-6, MCP-1, RANTES.
- Prostaglandinas: PGI-2, PGE-2.
- Moléculas de adhesión: ICAM-1, VCAM-1.
- Oxido nítrico.

rivadas del epitelio celómico. La vida media es de 4,8 días. A nivel sérico el límite superior en la población sana se ha establecido en 35 KU/L.

Ha sido utilizado principalmente como predictor del curso clínico de pacientes con carcinoma ovárico epitelial no mucinoso, y se considera como factor pronóstico importante en el cáncer de pulmón no microcítico.

CA-125 SERICO

En pacientes sin diálisis se han detectado niveles séricos elevados en situaciones de cirugía intraabdominal, enfermedad pélvica inflamatoria, neoplasias endometriales y pancreáticas, endometriosis, leiomiomas, etapas precoces del embarazo, ovario multiquístico y en ascitis benigna o maligna no relacionadas con el cáncer de ovario. Por otra parte, se ha observado que en situaciones de cirrosis, carcinoma hepatocelular o carcinoma de ovario los niveles séricos de CA-125 eran más elevados cuando estas enfermedades se asociaban con ascitis, lo que sugiere una producción local de CA-125 posiblemente por la célula mesotelial además de la reconocida secreción directa desde el ovario al peritoneo⁶.

Los niveles séricos de los pacientes estables en diálisis peritoneal no difieren de la población normal ni de la población en hemodiálisis. Sin embargo, se pueden mostrar elevados en dos situaciones: la implantación del catéter y tras cirugía intraabdominal⁶. En los casos con una reacción inflamatoria peritoneal, el aumento de CA-125 en el efluente peritoneal no se vio reflejado a nivel sérico, a diferencia de las otras dos situaciones de lisis celular (inserción del catéter y cirugía intraabdominal), lo que sugiere que el «efecto lavado» de la DP evitaría el paso del CA-125 a la circulación sistémica. Por lo expuesto se dedu-

ce que las determinaciones séricas de CA-125 en los pacientes en diálisis peritoneal debe utilizarse sólo en aquellas situaciones que se utilizan en la clínica habitual de los pacientes sin insuficiencia renal.

CA-125 EN EFLUENTE PERITONEAL

Son varios los trabajos que sugieren la utilidad del CA-125 como marcador mesotelial. Pero existen tres situaciones distintas en la biología del mesotelio que pueden condicionar su aparición: producción constante de CA-125 por la célula mesotelial en estado estable (turnover habitual), aumento del turnover mesotelial y lisis mesotelial. Se han publicado dos formas de expresión del CA-125: concentración de CA-125 en el dializado, especificando el tiempo de estancia del líquido de diálisis en el peritoneo, y por otro lado tasa de aparición del CA-125 en el dializado para relativizarlo al tiempo de estancia del líquido en el peritoneo y el volumen del dializado (la tasa de aparición se calcula multiplicando la concentración de CA-125 en el dializado por el volumen de la bolsa en mililitros y dividiendo este resultado por el tiempo de estancia).

CA-125 como marcador de turnover y de regeneración mesotelial

Los escasos trabajos sobre diálisis peritoneal y niveles de CA-125 en el efluente peritoneal le han propuesto como marcador mesotelial³⁻⁶.

Al CA-125 se le considera marcador mesotelial porque se ha mostrado una relación directa con el número de células mesoteliales tanto en efluente como en cultivo. Así, *in vitro*, se ha demostrado un aumento exponencial de los niveles de CA-125 hasta que el cultivo de células mesoteliales se hace confluyente, siendo este aumento lineal cuando las células consiguen la confluencia³. *In vivo*, el mismo grupo encontró una correlación directa entre la concentración de CA-125 y el número de células mesotelial en el efluente peritoneal nocturno. En un trabajo posterior observaron que la tasa de aparición de CA-125 se encontraba más aumentada el primer día de un episodio de peritonitis y 4-6 días después, para conseguir unas cifras similares a los controles en los días posteriores⁵. Esto sugiere que el CA-125 representa en el segundo pico observado regeneración mesotelial y en los días estables masa mesotelial. Otro dato a favor de que presente masa mesotelial y los días estables se deriva de la correlación inversa encontrada entre la tasa de aparición de CA-125 y el tiempo en DPCA^{5,7}.

Sin embargo, es difícil asumirlo como un buen marcador de masa/regeneración mesotelial por dos razones:

la primera, derivada del hecho de que *in vitro* el CA-125 se expresa en el 50-80% de las células mesoteliales cultivadas³. Este hallazgo disminuye la eficacia al CA-125 como marcador mesotelial en el conjunto de los pacientes. La hipotética explicación a este hallazgo se deriva de la observación de que el CA-125 se sintetiza en el citoplasma y es transportado a la membrana de la célula mesotelial. Si esto fuera así, las células más jóvenes no lo expresarían y no serían reconocidas por el anticuerpo (asumiendo que es un antígeno de membrana que se adquiere con la madurez celular). En segundo lugar se ha mostrado que la producción de CA-125 es constante para una línea celular, pudiendo ser diferente en los cultivos derivados de células de distintos pacientes o líneas celulares, por lo que dos pacientes distintos podrían tener concentraciones similares de CA-125, si uno tuviera menos células mesoteliales, pero con una producción aumentada de CA-125, y el otro más células mesoteliales con una producción inferior.

Otra dificultad en el estudio del CA-125 supone la variabilidad interpaciente (tabla II). El grupo de Krediet encontró una elevada variabilidad (23%; rango: 5%-43%)³ en un primer trabajo y se confirmó posteriormente al analizarse una muestra heterogénea de 12 pacientes (11 hombres y sólo una mujer) en DPCA libres de peritonitis, en los que se evidenció también variabilidad inter e intrapaciente⁵. Selgas y cols.⁸ confirman la gran variabilidad entre las cifras de CA-125 en efluente peritoneal nocturno de ocho pacientes estudiados con otro propósito ($15,2 \pm 7,1$ U/mL; rango: 6,5-25 U/mL). Durante el estudio no se comprobó correlación entre los niveles de CA-125 en efluente peritoneal nocturno y el número absoluto de células mesoteliales, si bien el número de casos es pequeño. En estos tres trabajos, la muestra de población es heterogénea en cuanto a edad y tiempo en DPCA; por tanto, el hallazgo de heterogeneidad en el CA-125 no debe causar sorpresa. Así, se han encontrado cifras muy homogéneas cuando los pacientes habían permanecido el mismo tiempo (dos años) en DPCA⁹.

En este trabajo, de reciente aparición, se evalúa la

concentración de CA-125 teniendo en cuenta diferentes concentraciones de dextrosa de la solución de diálisis. Resulta interesante ver cómo, aunque sin ser significativo, la tasa de aparición de CA-125 es superior con la solución que contiene como agente osmótico dextrosa al 3,86% frente a dextrosa 1,86% e icodextrina⁹. Lo esperable sería una disminución y no un aumento de CA-125, dado que el mayor y aumentado transporte convectivo de agua provocaría una dilución de la concentración de CA-125. Nos preguntamos si este hecho estaría en relación con una situación de estímulo mesotelial con aumento del turnover habitual o representa lisis mesotelial. Simonsen¹⁰ encontró en cuatro pacientes que la concentración de CA-125 en el EPN era superior cuando éstos utilizaban soluciones más biocompatibles, lo que no está muy de acuerdo con los hallazgos de Pannekeet⁹. En el mismo trabajo⁹ llama la atención que la cuantificación se realizase en efluente de cuatro horas de estancia, a diferencia de otros trabajos del mismo grupo^{3,4} y otros en que se realiza en efluente peritoneal nocturno^{8,10}.

Por tanto, de los escasos trabajos realizados, podríamos asumir que el CA-125 puede servir como marcador de regeneración/masa mesotelial, en un paciente individual, clínicamente estable y nunca como medida aislada. Registrando la tendencia de los niveles intraperitoneales en el tiempo, la desaparición de los niveles de CA-125 puede ser un marcador de desmesotelización persistente⁹. Sería interesante conocer cómo evoluciona la concentración de CA-125 antes y después de un período de descanso peritoneal en los pacientes con desmesotelización crónica¹¹, a diferencia de la situación inflamatoria aguda duradera, referida en el artículo de Pannekeet⁹.

CA-125 como marcador de lisis mesotelial

En los cultivos celulares del estudio de Visser se evidenció que el CA-125, además de proliferación, era un marcador de lisis celular, puesto que la con-

Tabla II. Concentración de CA-125 en efluente peritoneal de pacientes estables en DPCA.

| Referencia | CA-125 en efluente peritoneal | | Tiempo de permanencia | Número de pacientes | Número de determinaciones |
|------------------------------|-------------------------------|----------|-----------------------|---------------------|---------------------------|
| | Media (U/mL) | Rango | | | |
| Koomen ⁴ | 18 | 5,2-76 | EPN | 14 | 24 |
| Visser ³ | ? | 5-35 | EPN | 12 | 12 |
| Bastani ⁶ | $21 \pm 2,5$ | ? | ? | 12 | 12 |
| Pannekeet ⁷ | 17 | 1,5-54,1 | 4 horas | 67 | 67 |
| Pannekeet ⁵ | 24,5 | 10-54 | ? | 10 | ? |
| Selgas ⁸ | $15,2 \pm 7,1$ | 6,5-25 | EPN | 8 | 8 |
| Simonsen ¹⁰ | ? | < 15-43 | 4 horas | 4 | 8 |
| Pannekeet ⁹ | 13,8 | 1,1-96,5 | 4 horas | 31 | 131 |

EPN: efluente peritoneal nocturno.

centración de CA-125 aumentaba cuando se lisaban las células mesoteliales³. *In vivo*, Bastani⁶ observó diferencia significativa entre las concentraciones de CA-125 en el efluente peritoneal de 12 pacientes estables ($21 \pm 2,5$ U/mL) frente a siete pacientes en los que la muestra de efluente fue recogida con líquido turbio ($69,1 \pm 14,2$ U/mL). Un aumento de la tasa de aparición de CA-125 también fue observado por Pannekeet el día del episodio de peritonitis⁵. Este hecho está de acuerdo con lo observado «*in vitro*» por Visser y cols.³, lo que indica que efectivamente debe representar lisis mesotelial en este contexto clínico.

En situación de inflamación peritoneal, el aumento de CA-125 podría ser consecuencia de activación y no de lisis mesotelial. El CA-125 no parece ser un marcador de activación celular por la ausencia de aumento de los niveles de CA-125 (sí de IL-6 e IL-8) cuando al cultivo confluyente de células mesoteliales se le incubaba con citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 β y TNF α), o con TGF β (estimulante de cultivos celulares)³, aunque Zeillemaker con otra metodología, aporta resultados discrepantes¹². Selgas y cols.⁸ encontraron en tres de ocho pacientes en los que se administró GM-CSF un aumento de la concentración de CA-125 en efluente tres veces superior al nivel basal. Estos tres pacientes fueron los que presentaron una respuesta cuantitativa celular más importante, con un predominio del número de neutrófilos sobre el de macrófagos (a diferencia de los otros cinco pacientes, en los que predominaron los macrófagos). En los tres pacientes se descartó la existencia de un fenómeno similar a la peritonitis infecciosa desde un punto de vista morfológico, niveles de citoquinas y microbiológico. El aumento de CA-125 en estos tres pacientes pudo estar condicionado por activación mesotelial (se observó un aumento de IL-6, aunque no de IL-8, citoquinas secretadas tras activación mesotelial), aumento del turnover mesotelial (se observaron mayor número de células mesoteliales en el efluente de estos pacientes) o lisis mesotelial (menos probable, porque las células mesoteliales y los neutrófilos en el efluente de estos pacientes se encontraban morfológicamente indemnes).

Extrapolando estos datos al modelo *in vivo*, se podría inferir que el aumento de CA-125 que se observa en un episodio agudo de peritonitis, con líquido turbio, no obedece a un mecanismo de respuesta inflamatoria directamente, y, por el contrario, sería debido fundamentalmente a lisis celular.

En las revisiones analizadas quedan, no obstante, amplias cuestiones por resolver, quizá porque el propósito de los estudios revisados era otro. Debemos tener mesura en la evaluación de las conclusiones que se deducen de estos trabajos, puesto que son heterogéneos en sus métodos y pacientes, con número limitado de casos de la muestra y realización

de cortes transversales. Nuestra opinión es que aún faltan estudios que definan la utilidad de este inespecífico pero posible marcador de masa/regeneración/lisis endotelial.

En la actualidad, y debido al insuficiente conocimiento que se tiene del microambiente peritoneal en general y de la célula mesotelial en particular, es necesario continuar el estudio de este marcador para definir su valor como marcador de regeneración vs lisis mesotelial. Probablemente requiera ser determinado junto a otros marcadores de lisis para ganar especificidad (por ejemplo, LDH), y por otra parte investigar su relación con la regeneración mesotelial tras descansos peritoneales, peritoneo a muy largo plazo y su relación con los nuevos líquidos (aminoácidos, poliglucosa y bicarbonato).

BIBLIOGRAFIA

1. Nagy JA: Peritoneal membrane morphology and function. *Kidney Int* 50 (Suppl. 56): S2-S11, 1996.
2. Dobbie J: Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 12: 14-27, 1992.
3. 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 peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 10: 64-69, 1995.
4. 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* 14:132-136, 1994.
5. Pannekeet MM, Zemel D, Koomen CG, Struijk DG, Krediet RT: Dialysate markers of peritoneal tissue during peritonitis and in stable patients. *Perit Dial Int* 15: 217-225, 1995.
6. Bastani B, Chu N: Serum CA-125 level in end-stage disease patients maintained on chronic peritoneal dialysis or hemodialysis: The effect on continuous of peritoneal fluid, peritonitis and peritoneal catheter implantation. *Am J Nephrol* 15: 468-472, 1995.
7. Pannekeet MM, Koomen GCM, Struijk DG, Krediet RT: Dialysate CA-125 in stable patients: no relation with transport parameters. *Clinical Nephrology* 44: 248-254, 1995.
8. Selgas R, Fernández de Castro M, Jiménez C, Cárcamo C, Contreras, Bajo MA, Vara F, Corbí A: Immunomodulation of peritoneal macrophages by Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) in humans. *Kidney International*. Vol 50, pp. 2070-2078, 1996.
9. Pannekeet MM, Hiralall JK, Struijk DG, Krediet RT: Longitudinal follow-up of CA-125 in peritoneal effluent. *Kidney Int* 51: 888-893, 1997.
10. Simonsen O, Wieslander A, Landgren C, Rippe B: Less infusion pain and elevated level of cancer antigen 125 by the use of a new and more biocompatible PD fluid. *Advances in Peritoneal Dialysis* 12: 156-160, 1996.
11. De Alvaro F, Castro MJ, Dapena F, Bajo MA, Fernández-Reyes MJ, Romero JR, Jiménez C, Miranda B, Selgas R: Peritoneal resting is beneficial in peritoneal hiperpermeability and ultrafiltration failure. *Advances in Peritoneal Dialysis*. Vol 9, pp. 56-61, 1993.
12. Zeillemaker AM, Verbrugh HA, Hoyneck van Papendrecht AAGM, Leguit P: CA-125 secretion by mesothelial cells. *J Clin Pathol* 47: 263-265, 1994.