



**Universidad
de Cartagena**
Fundada en 1827

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**

**VALOR PRONÓSTICO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE CA 125 PARA
DESENLACES CLÍNICOS SIGNIFICATIVOS EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA CARDIACA DESCOMPENSADA AGUDA**

VANESSA TOVAR LLANOS

**CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2021**



**Universidad
de Cartagena**
Fundada en 1827

**VALOR PRONÓSTICO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE CA 125 PARA
DESENLACES CLÍNICOS SIGNIFICATIVOS EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA CARDIACA DESCOMPENSADA AGUDA**

VANESSA TOVAR LLANOS

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Medicina Interna

DIRECTOR

FERNANDO GABRIEL MANZUR JATTIN

Phd, Msc, MD especialista en Cardiología

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA

2021




**Universidad
de Cartagena**
Fundada en 1827

Nota de aceptación

Jurado

Jurado

Jurado

 1827 ¡Siempre a la altura de los tiempos!	UNIVERSIDAD DE CARTAGENA Fundada en 1827		FECHA		
			DD	MM	AAAA
	CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR				2021

1. Presentación del trabajo, (trabajo de grado, investigación o tesis).

Código	Documento de identidad		Apellidos	Nombres	Correo electrónico
	Tipo	Número			
1541700015	CC	1113644676	TOVAR LLANOS	VANESSA	Vanet16@gmail.com
Programa	Especialización en Medicina Interna				
Facultad	Medicina				
Título al que opta	Especialista en Medicina Interna				
Director	Fernando Gabriel Manzur Jattin				
Título de la Obra “Valor pronóstico de los niveles séricos de CA 125 para desenlaces clínicos significativos en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada aguda”					
Palabras Clave Insuficiencia cardíaca descompensada aguda, antígeno carbohidrato 125, CA 125, mortalidad, desenlaces					

2. Autorización de publicación de versión electrónica del trabajo de grado, (trabajo de grado, investigación o tesis).

Con esta autorización hago entrega del trabajo de grado (investigación o tesis) y de sus anexos (si existen), de forma gratuita en forma digital o electrónica (CD-ROM, DVD) y doy plena autorización a la Universidad de Cartagena, de forma indefinida, para que en los términos establecidos en la ley 23 de 1982, la Ley 44 de 1993, leyes y jurisprudencia vigente al respecto, haga la publicación de éste, con fines educativos. Esta autorización, es válida sobre la obra en formato o soporte material, digital, electrónico o virtual, para usos en red, internet, intranet, biblioteca digital o cualquier formato conocido o por conocer.

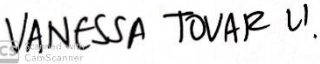
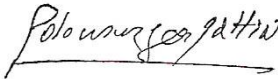
EL AUTOR, expresa que el trabajo de grado (investigación o tesis) objeto de la presente autorización, es original y la elaboró sin quebrantar ni suplantar los derechos de autor de terceros, de tal forma que el Trabajo es de su exclusiva autoría y tiene la titularidad sobre éste. En caso de queja o acción por parte de un tercero referente a los derechos de autor sobre el trabajo de grado en cuestión EL AUTOR, asumirá la responsabilidad total, y saldrá en defensa de los derechos aquí autorizados; para todos los efectos, la Universidad de Cartagena actúa como un tercero de buena fe.

Toda persona que consulte ya sea la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuentes, es decir el título del trabajo, autor y año.

Esta autorización no implica renunciar a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La autorización debe estar respaldada por las firmas de todos los autores del trabajo de grado.

Si autorizo

3. Firmas

 Vanessa Tovar Llanos	 Fernando Gabriel Manzur Jattin
---	--

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios y a mi Ángel en el cielo que me iluminan y ayudan incondicionalmente, a mi familia por su motivación y apoyo en la culminación de esta meta, a mis docentes por su incansable labor de guiarnos hacia el camino de la excelencia, y a mis compañeros y amigos por brindarme una mano de ayuda en los momentos difíciles.

TABLA DE CONTENIDO

Lista de tablas	7
Lista de figuras	8
Abreviaturas	9
Resumen	10
Palabras clave	10
Introducción	12
Materiales y métodos	13
Resultados	16
Discusión	18
Conclusiones	21
Conflicto de intereses	21
Financiación	21
Referencias bibliográficas	22
Tablas	24
Figuras	32

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Variables sociodemográficas de pacientes hospitalizados con diagnóstico de Insuficiencia cardiaca descompensada aguda (ICAD)..	24
Tabla 2. Utilidad del CA-125 en variables relacionadas con ICAD	26
Tabla 3. Variables asociadas con estancia hospitalaria prolongada (>8 días).	29
Tabla 4. Utilidad del CA-125 para predicción de signos de congestión y desenlaces clínicos relevantes en pacientes con ICAD.	31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Gráfico de dispersión entre niveles séricos de CA-125 y FEVI	32
Figura 1. Curva ROC de CA-125 para derrame pleural.....	33

ABREVIATURAS

AUC: área bajo la curva

BNP: péptido natriurético cerebral

CA-125: antígeno carbohidrato 125

DADIS: departamento administrativo distrital de salud

DE: desviación estándar

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IC: insuficiencia cardíaca

ICA: insuficiencia cardíaca aguda

ICAD: insuficiencia cardíaca descompensada aguda

ICC: insuficiencia cardíaca crónica

IMC: índice de masa corporal

IL-6: interleucina 6

NT- proBNP: fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral

RIC: rango intercuantílico

UCI: unidad de cuidado intensivo

VMNI: ventilación mecánica no invasiva

VMI: ventilación mecánica invasiva

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

VALOR PRONÓSTICO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE CA 125 PARA DESENLACES CLÍNICOS SIGNIFICATIVOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA DESCOMPENSADA AGUDA

PROGNOSTIC VALUE OF CA 125 SERUM LEVELS FOR SIGNIFICANT CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE

Vanessa Tovar Llanos (1)
Fernando Manzur Jattin (2)

(1) Estudiante de Posgrado Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena.

(2) MD especialista en Cardiología. Pdh, Msc

RESUMEN

Introducción: La IC descompensada es un síndrome complejo con altas tasas de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. En los últimos años se ha renovado el interés por la búsqueda de biomarcadores que evalúen tanto el diagnóstico, pronóstico y guía de tratamiento. Se desconoce el valor pronóstico del CA-125 en los pacientes hospitalizados con ICAD en nuestro medio.

Objetivos: Establecer el valor pronóstico del CA-125 para desenlaces clínicos significativos en pacientes con diagnóstico de ICAD.

Métodos: Se realizó un estudio observacional prospectivo de corte transversal, realizado en mayores de 18 años con diagnóstico de ICAD ingresados a urgencias de la E.S.E Hospital Universitario del Caribe en la Ciudad de Cartagena, a quienes se les midieron los niveles séricos del CA-125 24 a 48 horas después de su ingreso. El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete Stata 16.0. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$

Resultados: Se incluyeron 51 pacientes, los cuales tuvieron una media de edad de 67,2 años. El 58,8% de los pacientes fueron hombres. La mediana de CA-125 fue de 60,1 ng/ml. La media de cuantificación de la FEVI fue de 36,3%. La FEVI tuvo una relación negativa significativa con los valores de CA-125. La mediana de la cuantificación del CA-125 fue significativamente mayor en los pacientes con derrame pleural con 101 ng/ml. El mejor rendimiento diagnóstico se encontró para derrame pleural con un AUC de 0,88 para un punto de corte de 62 ng/ml. Para la

mortalidad intrahospitalaria, se encontró un AUC de 0,67 para un punto de corte de 65,1 ng/ml. El resto de los desenlaces presentaron una AUC menor al 0,60, excepto ascitis, con un AUC de 0,69 para un punto de corte de 53,8 ng/ml.

Conclusiones: En los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca descompensada aguda, los niveles séricos de CA125 fueron altamente predictivos para la presencia de derrame pleural, con un valor pronóstico significativo para mortalidad intrahospitalaria, con una relación negativa significativa con el grado de disfunción ventricular; este biomarcador podría ser útil para la evaluación funcional de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia cardiaca descompensada aguda, antígeno carbohidrato 125, CA 125, mortalidad, desenlaces clínicos.

ABSTRACT

Introduction: Decompensated HF is a complex syndrome with high mortality and morbidity rates worldwide. In recent years there has been renewed interest in the search for biomarkers that evaluate both the diagnosis, prognosis and treatment guide. The prognostic value of CA-125 in hospitalized patients with ADHD in our setting is unknown.

Objectives: Establish the prognostic value of serum CA 125 levels for significant outcomes in patients with acute decompensated heart failure

Methods: A prospective observational study was conducted in patients over 18 years of age with a diagnosis of ADHD admitted to the emergency room of the ESE Hospital Universitario del Caribe in the City of Cartagena, who had their serum levels of CA-125 measured 24 to 48 hours later. of your income. Statistical analysis was performed using the Stata 16.0 package. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: 51 patients were included, who had a mean age of 67.2 years. The most common age range was 61 and 79 years with 49.0%. 58.8% of the patients were men. The median CA-125 was 60.1 ng / ml. The mean LVEF quantification was 36.3%. LVEF had a significant negative relationship with CA-125 values. It was found that the median quantification of CA-125 was significantly higher in patients with pleural effusion at 101 ng / ml. The best diagnostic performance was found for pleural effusion with an AUC of 0.88 for a cut-off point of 62 ng / ml. For in-hospital mortality, an AUC of 0.67 was found for a cut-off point of 65.1 ng / ml. The rest of

the outcomes presented an AUC of less than 0.60, except ascites, with an AUC of 0.69 for a cut-off point of 53.8 ng / ml.

Conclusions: In patients diagnosed with acute decompensated heart failure, serum CA125 levels were highly predictive for the presence of pleural effusion, with a significant prognostic value for in-hospital mortality, with a significant negative relationship with the degree of ventricular dysfunction; this biomarker could be useful for the functional evaluation of these patients.

KEYWORDS: Acute decompensated heart failure, carbohydrate antigen 125, CA 125, mortality, clinics outcomes

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) constituye un problema de salud pública a nivel mundial, con una prevalencia que se sitúa en el 1-2% de la población adulta en países desarrollados y aumenta a más del 10% en las personas de 70 o más años de edad (1), se estima que en todo el mundo existen 23 millones de personas con insuficiencia cardiaca y en Colombia la prevalencia estimada de insuficiencia cardiaca es de 2.3% (2). La IC se caracteriza por frecuentes y repetidos episodios de descompensación, secundarios principalmente a sobrecarga de fluidos, que condicionan una elevada morbimortalidad y un elevado consumo de recursos asistenciales (3); existe un gran interés en la búsqueda de nuevos biomarcadores que nos ayuden en el abordaje de este síndrome, fundamentalmente en el ámbito del diagnóstico, pronóstico, monitorización y como guía terapéutica (4).

Varios estudios han concluido que, en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, los niveles del antígeno carbohidrato 125 (CA 125) están significativamente elevados (5, 6, 7) y que un incremento en dichos valores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad (8,9). En cuanto a la insuficiencia cardiaca aguda (ICA), la evidencia acumulada ha posicionado al antígeno carbohidrato CA 125 como un marcador confiable de congestión e inflamación y se ha asociado como un marcador independiente de mortalidad cardiovascular y por todas las causas (10). Un meta-análisis reciente donde se incluyeron 8401 sujetos con insuficiencia cardiaca aguda, con un seguimiento medio de 13 meses, se encontró que los altos niveles de CA125 se asociaron con un aumento del 68% en la mortalidad por todas las causas y con un aumento del 77% en los reingresos relacionados con la insuficiencia cardíaca; los niveles de CA125 fueron más altos en pacientes con síntomas y signos de sobrecarga de fluidos en comparación con aquellos sin ellos, con una diferencia

media de 54.8 U/ml, concluyendo así que los altos niveles de CA125 están asociados con síntomas de insuficiencia cardíaca aguda, reingresos hospitalarios relacionados con insuficiencia cardíaca y mortalidad por todas las causas (11).

Curiosamente, este biomarcador también ha mostrado propiedades prometedoras para monitorizar el curso clínico y guiar la terapia tras un episodio de ICA, el estudio CHANCE-HF (10), realizado en 380 pacientes dados de alta por ICA y CA125 alto, encontró que la terapia guiada por CA125 fue superior al estándar de atención en términos de reducción del riesgo de combinado de muerte al año o readmisiones por insuficiencia cardíaca aguda (10, 12). Hay que destacar según este último hallazgo, que una historia de hospitalización es en sí misma un predictor independiente de la mortalidad a largo plazo, por lo tanto, las medidas para reducir la hospitalización son probablemente beneficiosas en esta población, además que reducirán significativamente los costes asociados; evaluar el estado de congestión en estos pacientes implica una combinación de factores tanto clínicos como paraclínicos, resaltando que la resolución de este estado y la reducción de la congestión residual impactarían favorablemente en los reingresos por descompensación y por consiguiente también en la mortalidad (13). En este sentido y ante la ausencia de estudios que establezcan la relación de este biomarcador con los desenlaces adversos durante la hospitalización por un episodio de descompensación en nuestro medio, el objetivo de esta investigación, es establecer el valor pronóstico de los niveles séricos de CA 125 para desenlaces clínicos significativos en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca descompensada aguda, en una institución de tercer nivel en la Ciudad de Cartagena.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio y población: Se realizó un estudio observacional prospectivo de corte transversal, en 51 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca descompensada aguda, que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Universitario del Caribe en la Ciudad de Cartagena, desde Enero a Junio del 2021, para establecer el valor pronóstico de los niveles séricos del CA 125 para desenlaces clínicos significativos como el tiempo de estancia hospitalaria, mortalidad intrahospitalaria, la presencia de derrame pleural, ascitis y derrame pericárdico, además de desenlaces adversos como el ingreso a unidad de cuidado intensivo, requerimiento de soporte vasopresor e inotrópico, ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y ventilación mecánica invasiva (VMI). La ICAD fue diagnosticada por internistas de acuerdo con la definición propuesta por las guías

que operan actualmente. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de ICAD y que aceptaron la participación en el estudio mediante el diligenciamiento del consentimiento informado. No se incluyeron pacientes embarazadas, personas que tuviesen diagnóstico de una enfermedad neoplásica maligna, pacientes con patología ginecológica o alguna patología que pudiese afectar los niveles séricos del CA 125 como el síndrome nefrótico, cirrosis y enfermedad renal crónica grado 5. Los datos para el análisis fueron tomados de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, se obtuvieron datos relacionados con las variables sociodemográficas como el género, la edad, datos clínicos como presencia de comorbilidades, etiología de la insuficiencia cardíaca, hospitalizaciones previas, requerimiento de unidad de cuidado intensivo y si hubo deceso; datos paraclínicos como los niveles séricos del fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP). Se evaluó la presencia de derrame pleural mediante la revisión de radiografía de tórax, la presencia de ascitis mediante la descripción del examen físico o revisión de la ecografía de abdomen total y la presencia de derrame pericárdico y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante ecocardiograma doppler bidimensional. La medición de los niveles de CA 125 se realizó una vez se hizo el diagnóstico de ICAD, 24 a 48 horas desde el ingreso, usando una técnica de quimioluminiscencia enzimática con analizador Sistemas Immulite Siemens, el punto de corte para denominar rango de normalidad en este estudio fue de hasta 35 U/ml. Durante la hospitalización los sujetos tuvieron un seguimiento hasta el egreso. Una vez obtenido los datos se aplicó el instrumento de recolección de información que contenía las diferentes variables del estudio. El comité de ética institucional aprobó presente estudio, como una investigación de un riesgo mínimo, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección social de Colombia, los pacientes dieron su consentimiento informado para participar y el protocolo se ajustó a los principios descritos en la Declaración de Helsinki de 1975.

Análisis estadístico:

Se incluyeron variables sociodemográficas y clínicas relacionadas con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca con descompensación aguda, FEVI medida por ecocardiograma doppler bidimensional durante la estancia hospitalaria, así como desenlaces relacionados con sobrecarga hídrica y desenlaces adversos incluyendo ingreso a UCI, requerimiento de VMNI, VMI, soporte vasopresor, soporte inotrópico y estancia hospitalaria, así como la cuantificación del CA-125 al ingreso. La descripción de las variables cualitativas se realizó utilizando frecuencias absolutas y relativas, mientras que la descripción de las variables cuantitativas se realizó utilizando medidas de dispersión central, dependiendo de la distribución de la variable calculada a través de la prueba de Shapiro Wilk. De acuerdo con los

desenlaces medidos, se calcularon diferencias en las mediciones del CA-125 de acuerdo con la presencia o no del desenlace utilizando la prueba T de Student para variables cuantitativas con distribución paramétrica y la prueba de rangos de Wilcoxon para variables con distribución no paramétrica. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de Chi cuadrado. La correlación entre variables cuantitativas y la medición de CA-125 fue determinada utilizando la prueba de correlación de Spearman. Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

Para determinar el punto de corte con mejor desempeño diagnóstico para la identificación de variables relacionadas con sobrecarga hídrica (derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico) y los desenlaces adversos relacionados con la hospitalización se utilizó el índice de Youden para escoger el punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad. Adicionalmente, el área bajo la curva fue realizada a través de una regresión logística y se realizaron los cálculos respectivos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Los análisis se realizaron utilizando el paquete Stata 16,0.

RESULTADOS

Se incluyeron 51 pacientes, los cuales tuvieron una media de edad de 67,2 (DE 14,4) años. El rango de edad más común entre los pacientes incluidos fue entre 61 y 79 años con un 49,0% (n=25). El 58,8% (n=30) de los pacientes fueron hombres. El nivel de escolaridad más frecuente fue el de primaria incompleta con un 37,3% (n=19), así como el estado civil más frecuente fue el de casado con un 43,1% (n=22). La mayoría de los pacientes incluidos refirieron residencia urbana con un 86,7% (n=44) y el régimen de salud más frecuente fue el subsidiado con un 66,7% (n=34) (**Tabla 1**).

La descripción de las variables clínicas se encuentra en la **Tabla 2**. La media de cuantificación de la FEVI fue de 36,3% (DE 8,9). La FEVI tuvo una relación negativa significativa con los valores de CA-125 ($p < 0,001$, coeficiente de correlación = -0,629). La **Figura 1** muestra gráfico de dispersión entre la FEVI y el CA-125. En la evaluación de los signos de congestión, el derrame pleural fue el más frecuentemente encontrado con un 58,8% (n=30), seguido de derrame pericárdico con un 27,5% (n=14) y ascitis con un 19,6% (n=10). No se observó congestión cuantificada como severa en ninguno de los casos. Se encontró que la mediana de la cuantificación del CA-125 fue significativamente mayor en los pacientes con derrame pleural con 101 ng/ml (RIC 60,1 – 150,5), mientras que en aquellos que no presentaron este desenlace fue de 21 ng/ml (RIC 15 – 45). No se encontraron diferencias significativas en los valores de CA-125 para ascitis ni derrame

pericárdico. Para los desenlaces adversos relacionados con la hospitalización, el 63,3% (n=32) de los pacientes requirieron ingreso a UCI, de los cuales el 90,6% (n=29) fueron por causas relacionadas con la descompensación de la ICC. El 60,8% (n=29) de los pacientes requirieron ventilación mecánica, un 50,3% (n=26) necesitaron ventilación mecánica no invasiva y el 80,4% (n=41) demandaron ventilación mecánica invasiva. El 23,5% (n=12) requirió soporte vasopresor y el 27,5% (n=14) requirieron soporte inotrópico. La mediana de estancia hospitalaria fue de 8 días (RIC 5-13). No se encontraron correlaciones entre la estancia hospitalaria y los valores de CA-125 ($p=0,208$, coeficiente de correlación= 0,1537). Teniendo en cuenta la mediana de estancia hospitalaria, se definió como estancia hospitalaria prolongada a la mayor a 8 días, el 58,8% (n=30) de los pacientes presentaron este desenlace. El 9,8% (n=5) de los sujetos fallecieron durante la hospitalización. La mediana de CA-125 fue mayor entre los pacientes que ingresaron a UCI, los que requirieron VM (incluyendo VMI y VMNI) y en los pacientes que presentaron mortalidad intrahospitalaria, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas para los valores de CA-125 entre los que presentaron el desenlace y los que no.

En la **Tabla 3** se realiza la descripción de las variables relacionadas con antecedentes clínicos, clasificación de la descompensación de la IC según Stevenson, FEVI y variables relacionadas con sobrecarga hídrica y la presentación de estancia hospitalaria prolongada. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial y fibrilación auricular con un 70,6% (n=36) para ambos casos. La etiología más frecuente de la IC fue la hipertensiva con un 52,9% (n=27). La mediana de IMC fue de 22,8 kg/m² (RIC 21,1 – 24,9), con la mayoría de los pacientes clasificados dentro de rangos de peso normal (74,5%, n=38). El 41,2% (n=21) de los pacientes no reportaron antecedente de hospitalización. La descompensación de la ICC fue clasificada según los parámetros de Stevenson. La clasificación más frecuente fue el tipo B con un 70,6% (n=36). De acuerdo con la FEVI, el 64,7% (n=33) fue reducida. La mediana de CA-125 fue de 60,1 ng/ml (RIC 22,6 – 121). Se encontró que los pacientes con hipertensión arterial y otras comorbilidades fueron más frecuentes en los pacientes con estancia hospitalaria mayor a 8 días. Así mismo, se encontraron diferencias en la distribución de la clasificación de la descompensación de IC según Stevenson.

En la **Tabla 4** se muestran los parámetros de rendimiento diagnóstico del CA-125 para signos de congestión y desenlaces asociados con la hospitalización. El mejor rendimiento diagnóstico se encontró para derrame pleural con un AUC de 0,88 para un punto de corte de 62 ng/ml (**Figura 2**). Para la mortalidad intrahospitalaria, se encontró un AUC de 0,67 para un punto de corte de 65,1 ng/ml (**Figura 3**). El resto

de los desenlaces presentaron una AUC menor al 0,60, excepto ascitis, con un AUC de 0,69 para un punto de corte de 53,8 ng/ml.

DISCUSIÓN

El presente estudio de pacientes con ICAD, demostró que el CA-125 tiene un buen rendimiento diagnóstico para la presencia de derrame pleural con un punto de corte de 62 ng/ml, resultado similar reportado por una cohorte de pacientes con ICA en la cual encontraron que el CA-125 adicionaba información pronóstica a la proporcionada por el BNP, en la cual se evidenció una correlación coherente entre los valores del CA-125 y la presencia de derrames serosos con un mejor rendimiento para la predicción de derrame pleural (14); igualmente en un meta-análisis publicado recientemente en pacientes con ICA, reportó que, los niveles de CA-125 son más altos en aquellos pacientes con presencia de derrame pleural (11). En los pacientes con IC crónica (ICC) también se ha evidenciado una relación positiva entre los valores de CA-125 y la presencia de derrame pleural, como lo demostró un estudio de casos y controles, encontraron que los pacientes con ICC y derrame pleural presentaban concentraciones de CA 125 hasta 3 veces superiores al grupo de pacientes con ICC sin derrame pleural, y hasta 12 veces por encima en los pacientes del grupo control sin ICC (23).

No se dispone de una evidencia clara que explique el mecanismo fisiopatológico de la sobrecarga hídrica en la elevación del CA.125 pero, debido a la concordancia con estos hallazgos en diferentes estudios, podría ser explicado por la elevación de las presiones hidrostáticas en el periodo de descompensación de la IC, que genera una activación mesotelial, tejido que sintetiza este antígeno carbohidrato 125, reflejando elevación en sus niveles séricos (15); sin embargo, el mecanismo subyacente para la producción y secreción del antígeno CA-125 sigue sin estar establecido, en la medida en que, tradicionalmente este biomarcador es producido a partir de células cancerosas y sus valores se utilizan para el seguimiento de los pacientes con cáncer de ovario (16), no obstante, la mayoría de informes coinciden en que el CA-125 es producido por células mesoteliales normales del peritoneo, pleura y pericardio cuando son estimuladas por las citocinas secretadas por células cancerosas (17), existen reportes afirmando que, los niveles de CA-125 son más elevados en pacientes con cáncer asociado a afectación de las serosas, por ejemplo, presencia de derrame pleural (15). En el contexto de la IC y adicional al mecanismo fisiopatológico propuesto previamente, estudios han demostrado que en los pacientes con disfunción cardíaca hay una marcada elevación de los niveles plasmáticos de Interleucina 6 (IL-6) quien podría desempeñar un papel importante en la activación de las células productoras del CA-125 (19). Cabe remarcar que, debido a la larga vida media del CA125, la cual es de alrededor de 12 días, sus

valores nos traducen el estado de congestión hídrica días previos al ingreso debido a un episodio de descompensación aguda en la IC (24).

Este estudio también reportó un buen rendimiento del CA-125 para la predicción de mortalidad intrahospitalaria, hallazgo que es concordante con numerosos estudios que informan que el valor del CA-125 es un marcador independiente de mortalidad en ICA (10,20,21). Reforzando estos hallazgos, un meta-análisis publicado recientemente (11), registró que los niveles altos de CA-125 se asociaron con un aumento del 68% en la mortalidad.

En cuanto a las características sociodemográficas, el promedio de edad fue de 67,2 años, edad menor a lo reportado por los registros internacionales, el promedio de edad para el registro americano ADHERE (22) fue de 75 años y para la encuesta europea (23) fue de 69.9 años, estas diferencias se podrían explicar por la presencia de pacientes con etiologías de la IC diferentes a la cardiopatía isquémica, como son la cardiopatía valvular, toxica y periparto. El 58.8% de la población estaba conformada por hombres, este hallazgo es similar al encontrado por la encuesta europea (23) y dista de lo encontrado por el registro ADHERE (22), donde el 52% de los pacientes eran de sexo femenino, reforzando lo reportado en la literatura y teniendo en cuenta que el 64.7% de los pacientes tenían un FEVI menor al 40%, se podría enunciar que la IC en las mujeres es una enfermedad predominantemente con FEVI preservada.

Otro hallazgo importante en el presente estudio, fue que se encontró una relación negativa significativa de la FEVI con los valores de CA-125, resultados similares reportados en un estudio de cohorte retrospectiva de 150 pacientes tanto con ICA e ICC, evidenciaron que los valores de CA-125 se correlacionaba negativamente con la fracción de eyección y positivamente con la presión de la arteria pulmonar sistólica y presencia de derrame pericárdico (25); este último hallazgo es discordante en lo encontrado en el presente estudio donde no se encontró una relación significativa con los valores del CA-125 y la presencia de derrame pericárdico, esto podría ser explicado por el método en el cual se evalúa la presencia de este signo como lo es el ecocardiograma transtoracico, que podría tener variación inter observador y afecte el número de pacientes con este hallazgo.

Como se mencionó anteriormente, múltiples estudios (12, 18) han informado que el CA-125 tiene un valor pronostico aditivo a los péptidos natriuréticos los cuales son los biomarcadores tradicionales en IC que se utilizan tanto para el diagnóstico como pronóstico, sin embargo, en este estudio ningún paciente contaba con la medición sérica de estos, motivo por el cual, no fue posible establecer esta relación.

La mediana de CA-125 fue mayor en los pacientes que ingresaron a UCI, los que requirieron VM (incluyendo VMI y VMNI) y en los pacientes que presentaron mortalidad intrahospitalaria, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas para los valores de CA-125 entre los que presentaron el desenlace y los que no.

Dentro de las fortalezas de este estudio, se encuentra que es un estudio exploratorio, el primero en su tipo realizado en Colombia, que logra posicionar al CA-125 como marcador pronóstico para la predicción diagnóstica de derrame pleural, mortalidad hospitalaria y que se relaciona negativamente con los valores de la FEVI en los pacientes con ICAD, en la Ciudad de Cartagena, aunado a otras características inherentes de este biomarcador como una medición estandarizada, está ampliamente disponible, ser de bajo costo y se encuentra dentro del plan básico de salud en Colombia.

En cuanto a implicaciones derivadas de los resultados del presente estudio, se podría destacar que, el CA-125 puede usarse para guiar el manejo médico, por ejemplo, prescribiendo dosis más altas de diuréticos para aquellos pacientes con niveles séricos más elevados, logrando un manejo óptimo en estos pacientes, disminuyendo los signos de congestión residual, ya que esta última se relaciona directamente con re hospitalizaciones que se traducen en una mayor mortalidad. Respecto a este último punto, un estudio confirmó esta hipótesis, el estudio CHANCE-HF cuyo objetivo era evaluar el efecto pronóstico de la terapia médica guiada por el CA-125 versus la atención estándar después de una hospitalización por ICA, evidenció que la estrategia usando el CA-125 fue superior para reducir el riesgo combinado de muerte al año o ingreso por ICA y este efecto se debió principalmente a la reducción significativa de la tasa de re hospitalización. (10). En cuanto al hallazgo sobre la predicción de mortalidad, tal comportamiento abre una vía para su incorporación en puntajes de congestión multiparamétricos para un mejor abordaje de riesgo en esta población.

Una de las limitantes del presente estudio, es que es un estudio de un solo centro en pacientes con diagnóstico de ICAD, por lo tanto, estos resultados no se aplican a pacientes con IC crónica; así mismo el número pequeño de sujetos estudiados es otra limitante.

CONCLUSIONES

En los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca descompensada aguda, los niveles séricos de CA125 fueron altamente predictivos para la presencia de derrame pleural, con un valor pronóstico significativo para mortalidad intrahospitalaria, con una relación negativa significativa con el grado de disfunción ventricular; este biomarcador podría ser útil para la evaluación funcional de estos pacientes.

Se necesitan más estudios para confirmar el papel del CA-125 como marcador de congestión y desentrañar el papel de esta glicoproteína en la fisiopatología de los síndromes de insuficiencia cardíaca aguda.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN

Recursos propios de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez, E. Introducción, epidemiología de la falla cardiaca e historia de las clínicas de falla cardiaca en Colombia. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(S1):6-12.
2. Braunwald, E. Heart failure. *JACC: Heart Failure*, 2018; Vol. 1, pp. 1–20.
3. Pau Llàcer, Antoni Bayés-Genís, Julio Núñez. Antígeno carbohidrato 125 en insuficiencia cardiaca. Nueva era en la monitorización y control del tratamiento. *Medicina Clínica*. 2019; Volume 152 (7): 266-273.
4. Núñez J, Miñana G, Núñez E, Chorro FJ, Bodí V, Sanchis J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014 Sep;19(5):575-84
5. Nägele H, Bahlo M, Klapdor R, Rödiger W. Fluctuations of tumor markers in heart failure patients pre and post heart transplantation. *Anticancer Res* 1999; 19 (4A):2531-4.
6. Duman C, Ercan E, Tengiz I, Bozdemir H, Ercan HE, Nalbantgil I. Elevated CA 125 levels in mitral stenotic patients with heart failure. *Cardiology* 2003; 100:7-10.
7. Turk HM, Pekdemir H, Buyukberber S, et al. Serum CA 125 levels in patients with chronic heart failure and accompanying pleural fluid. *Tumour Biol* 2003; 24:172-5.
8. Duffy MJ. Evidence for the clinical use of tumour markers. *Ann Clin. Biochem* 2004; 41:370-77.
9. Braybrook C. Elevated levels of tumor markers in heart failure patients. *Nat Clin Pract Cardiovasc* 2005; 2:437-8.
10. Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, et al. Carbohydrate Antigen-125-Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study. *JACC Heart Fail*. 2016;4(11):833–843.
11. Li KHC, Gong M, Li G, et al. Cancer antigen-125 and outcomes in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Asia*. 2018;10(2): e011044
12. Julio Núñez, Antoni Bayés-Genís, Elena Revuelta-López, Jozine M. ter Maaten, Gema Miñana, Jaume Barallat, Adriana Cserkóová, Vicent Bodí, Agustín Fernández-Cisnal, Eduardo Núñez, Juan Sanchis, Chim Lang, Leong L. Ng, Marco Metra, Adriaan A. Voors. *JACC Heart Fail*. 2020;S2213-1779.
13. Núñez J., Núñez E., Bayés-Genís A., et al. "Long-term serial kinetics of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute heart failure". *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:685-696.

14. Nunez J, Sanchis J, Bodi V, Fonarow GC, Nunez E, Bertomeu-Gonzalez V, et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1752–63.
15. Núñez J, Minana G, González M, Garcia-Ramón R, Sanchis J, Bodí V, et al. Antigen carbohydrate 125 in heart failure: not just a surrogate for serosal effusions? *Int J Cardiol*. 2011;146:473–4.
16. Scholler N, Urban N. CA 125 in ovarian cancer. *Biomark Med*. 2007;1:513–23.
17. Kosar F, Aksoy Y, Ozguntekin G, Ozerol I, Varol E. Relationship between cytokines and tumour markers in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:270–4.
18. Jang SY, Yang DH, Kim CY, Kim NG, Bae MH, Lee JH, et al. Prognostic value of CA-125 in combination with N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;18:247.
19. Kubonishi I, Bandobashi K, Murata N, et al: High serum levels of CA125 and interleukin-6 in a patient with Ki-1 lymphoma. *Br J Haematol* 1997; 98: 450-452.
20. Núñez J, Rabinovich GA, Sandino J, Mainar L, Palau P, Santas E, et al. Prognostic value of the interaction between galectin-3 and antigen carbohydrate 125 in acute heart failure. *PLoS One*. 2015;10(4.):10-101.
21. . Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 2007; 153(6): 1021-8.
22. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. Euro Heart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27(22): 2725-36.
23. Turk HM, Pekdemir H, Buyukberber S, Sevinc A, Camci C, Kocabas R, et al. Serum ca125 levels in patients with chronic heart failure and accompanying pleural fluid. *Tumour Biol*. 2003;24:172–5.
24. Llàcer P, Gallardo MÁ, Palau P, Moreno MC, Castillo C, Fernández C, de la Espriella R, Mollar A, Santas E, Miñana G, Manzano L, Bayés-Genís A, Núñez J. Comparison between CA125 and NT-proBNP for evaluating congestion in acute heart failure. *Med Clin (Barc)*. 2021 Jun 25;156(12):589-594.

25. Yilmaz MB, Zorlu A, Tandogan I. Plasma CA-125 level is related to both sides of the heart: A retrospective analysis. *Int J Cardiol.* 2011;149:80–2.

Tabla 1. Variables sociodemográficas de pacientes hospitalizados con diagnóstico de Insuficiencia cardiaca descompensada aguda (ICAD).

Variable	N (%)
Edad, media (DE)	67,2 (14,4)
Rangos de edad	
Entre 18 – 40 años	3 (5,9)
Entre 41 – 60 años	14 (27,5)
Entre 61 – 79 años	25 (49,0)
Mayor o igual a 80 años	9 (17,7)
Sexo	
Masculino	30 (58,8)
Femenino	21 (41,2)
Escolaridad	
Analfabeta	2 (3,9)
Primaria incompleta	19 (37,3)
Primaria completa	13 (25,5)
Secundaria incompleta	9 (17,7)
Secundaria completa	5 (15,7)
Estudios superiores	0 (0,0)
Estado civil	
Casado	22 (43,1)
Soltero	9 (17,7)
Unión libre	5 (9,8)
Viudo	12 (23,5)
Separado	3 (5,8)

Residencia	
Rural	7 (13,7)
Urbana	44 (86,3)
Estrato	
1	24 (47,1)
2	23 (45,1)
3	4 (7,8)
Régimen de salud	
Subsidiado	34 (66,7)
Contributivo	10 (19,6)
DADIS	7 (13,7)

Tabla 2. Utilidad del CA-125 en variables relacionadas con ICAD.

Variable	Total	Con desenlace	Sin el desenlace	p
FEVI, media (DE)	36,3 (DE 8,9)	-	-	<0,001†
Clasificación según FEVI				
Preservada	3 (5,9)	20,5 (14 – 167)		
Rango medio	15 (29,4)	26,7 (15 – 35)		
Reducida	33 (64,7)	99 (47,4 – 141,3)		
Signos de congestión				
Derrame pleural	30 (58,8)	101 (60,1 – 150,5)	21 (15 – 45)	<0,001
Leve	20 (66,7)	96,7 (45 – 144,3)	-	-
Moderado	10 (33,3)	120,7 (67 – 151)	-	-
Severo	-	-	-	-
Ascitis	10 (19,6)	101,2 (63,1 – 141,3)	45 (21 – 102)	0,056
Leve	8 (80,0)	101,2 (61,6)	-	-
Moderado	2 (20,0)	118,6 (99 – 138,1)	-	-
Severo	-	-	-	-
Derrame pericárdico	14 (27,5)	96,6 (40 – 120,4)	47,1 (21 – 121)	0,286
Leve	12 (85,7)	78,8 (35,5 – 102,2)	-	-
Moderado	12 (14,3)	150,5 (150,5 – 150,5)	-	-
Severo	-	-	-	-
Desenlaces adversos en la hospitalización				
Ingreso a UCI	32 (62,3)	63,1 (28 – 125,5)	45 (22,6 – 102,3)	0,501

Causa del ingreso a UCI					
Relacionada con ICC	29 (90,6)	63 (35 – 121)	-	-	
Otras	3 (9,4)	67 (14 – 199)	-	-	
Ventilación mecánica	31 (60,8)	63 (21 – 121)	46,2 (24,7 – 118,5)	0,664	
VMNI	26 (50,3)	63,1 (35 – 121)	45 (22,6 – 99)	0,497	
VMI	41 (80,4)	46,1 (20,5 – 102)	61 (31 – 121)	0,545	
Soporte vasopresor	12 (23,5)	46,2 (30,3 – 125,2)	61 (22,6 – 121)	0,991	
Soporte inotrópico	14 (27,5)	53,8 (21 – 120,4)	61 (26,7 – 121)	0,673	
Estancia hospitalaria	8 (5 – 13)	-	-	0,208‡	
Estancia hospitalaria mayor a 8 días	30 (58,8)	45 (26,7 – 100)	63,1 (21 – 138,1)	0,343	
Mortalidad intrahospitalaria	5 (9,8)	102,3 (67 – 171)	47,4 (22,6 – 120,4)	0,205	

†Calculado con correlación de Pearson

‡Calculado con correlación de Spearman

Tabla 3. Variables asociadas con estancia hospitalaria prolongada (>8 días).

Variable	Total	Mayor a 8 días	Menor o igual a 8 días	p
Comorbilidades				
EPOC	18 (35,3)	9 (50,0)	9 (50,0)	0,344
ERC	25 (49,0)	16 (64,0)	9 (36,0)	0,461
Enfermedad coronaria	15 (29,4)	10 (66,7)	5 (33,3)	0,463
Anemia	10 (19,6)	7 (70,0)	3 (30,0)	0,423
Diabetes	21 (41,2)	13 (61,9)	8 (38,1)	0,708
Fibrilación auricular	36 (70,6)	17 (68,0)	8 (32,0)	0,192
Hipertensión arterial	36 (70,6)	18 (50,0)	18 (50,0)	0,047*
Otra	21 (41,2)	16 (76,2)	5 (23,8)	0,035*
Etiología de la IC				0,235
Hipertensiva	27 (52,9)	13 (43,3)	14 (66,7)	
Isquémica	10 (19,6)	6 (20,0)	4 (19,1)	
Valvular	3 (5,8)	3 (10,0)	0 (0,0)	
Otras/desconocida	11 (21,6)	8 (26,7)	3 (14,3)	
IMC	22,8 (21,1 – 24,9)	– 22,9 (21,2 – 27,6)	22,6 (21,1 – 24,2)	0,155
Clasificación según IMC				
Bajo peso	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	
Peso normal	38 (74,5)	20 (66,7)	18 (85,7)	
Sobrepeso	8 (15,7)	6 (20,0)	2 (9,5)	
Obesidad	4(7,9)	4 (13,3)	0 (0,0)	

Antecedentes de hospitalización				0,184
0	21 (41,2)	10 (33,3)	11 (52,4)	
1 a 3	16 (31,4)	9 (30,0)	7 (33,3)	
>3	14 (27,5)	11 (26,7)	3 (14,3)	
Clasificación según Stevenson				0,005*
A	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
B	36 (70,6)	16 (53,3)	20 (95,2)	
C	9 (17,7)	8 (26,7)	1 (4,8)	
L	6 (11,8)	6 (20,0)	0 (0,0)	
FEVI	38 (30 – 42)	35 (30 – 41)	40 (30 – 42)	0,689
Clasificación según FEVI				0,100
Preservada	3 (5,9)	3 (10,0)	0 (0,0)	
Rango medio	15 (29,4)	6 (20,0)	9 (42,9)	
Reducida	33 (64,7)	21 (70,0)	12 (57,1)	
CA-125	60,1 (22,6 – 121)	63,1 (21 – 138,1)	45 (26,7 – 100)	0,343
Derrame pleural	30 (58,8)	20 (66,7)	10 (33,3)	0,174
Ascitis	10 (19,6)	7 (70,0)	3 (30,0)	0,423
Derrame pericárdico	14 (27,5)	10 (71,4)	4 (28,6)	0,261

Tabla 4. Utilidad del CA-125 para predicción de signos de congestión y desenlaces adversos en pacientes con ICAD.

Variable	Punto de corte	AUC	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Derrame pleural	62	0,88 (0,78 – 0,98)	0,73 (0,54 – 0,87)	0,90 (0,69 – 0,98)	0,91 (0,73 – 0,98)	0,70 (0,49 – 0,86)
Ascitis	53,8	0,69 (0,50 – 0,88)	0,90 (0,55 – 0,99)	0,59 (0,42 – 0,73)	0,38 (0,18 – 0,59)	0,96 (0,76 – 0,99)
Derrame pericárdico	53,8	0,59 (0,43 – 0,76)	0,71 (0,42 – 0,91)	0,51 (0,39 – 0,72)	0,38 (0,20 – 0,59)	0,84 (0,64 – 0,95)
Ingreso a UCI	37,5	0,55 (0,38 – 0,72)	0,72 (0,53 – 0,86)	0,47 (0,24 – 0,71)	0,69 (0,51 – 0,84)	0,50 (0,26 – 0,73)
Ventilación mecánica	37,5	0,54 (0,36 – 0,71)	0,71 (0,52 – 0,86)	0,45 (0,23 – 0,68)	0,67 (0,48 – 0,82)	0,50 (0,26 – 0,74)
Soporte vasopresor	37,5	0,49 (0,30 – 0,69)	0,75 (0,43 – 0,94)	0,38 (0,23 – 0,55)	0,27 (0,13 – 0,46)	0,83 (0,59 – 0,96)
Soporte inotrópico	37,5	0,54 (0,36 – 0,70)	0,71 (0,42 – 0,92)	0,38 (0,22 – 0,55)	0,30 (0,16 – 0,49)	0,78 (0,52 – 0,93)
Estancia hospitalaria	111,4	0,58 (0,41 – 0,74)	0,37 (0,20 – 0,56)	0,86 (0,64 – 0,97)	0,79 (0,49 – 0,95)	0,49 (0,31 – 0,66)
Mortalidad intrahospitalaria	65,1	0,67 (0,34 – 0,99)	0,80 (0,28 – 0,99)	0,63 (0,48 – 0,77)	0,19 (0,05 – 0,42)	0,97 (0,83 – 0,99)

Figura 1. Gráfico de dispersión entre niveles séricos de CA-125 y FEVI

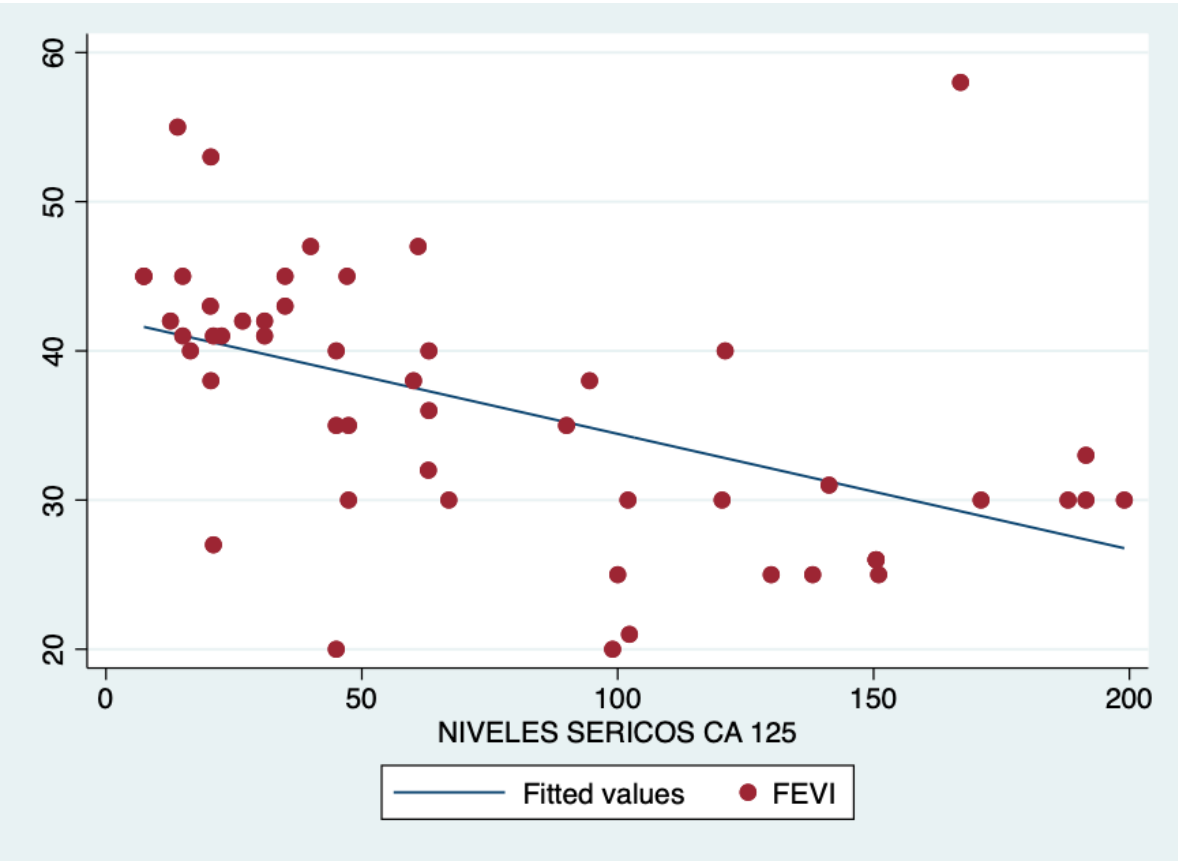


Figura 2. Curva ROC de CA-125 para derrame pleural

