



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO  
HOSPITAL GENERAL FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ ISSSTE**

**Asociación de los niveles sericos de CA-125 con gravedad clinica y  
parámetros ecocardiograficos en pacientes con insuficiencia  
cardíaca**

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el título de:

**ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

Presenta:

**DR. MARCELO GOVEA HERNANDEZ**

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. HECTOR EZEQUIEL MARTINEZ FLORES**

Ciudad de México, septiembre 2022.





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AUTORIZACIONES**

**DR. RAYMUNDO CARLOS RAMIREZ VELAZQUEZ**  
**COORDINACION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**  
**H.G. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ**

---

**DR . ISMAEL ANTONIO QUINTAL MEDINA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTENERNA**  
**H.G. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ**

---

**DR. HECTOR EZEQUIEL MARTINEZ FLORES**  
**ASESOR DE TESIS DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA**  
**H.G. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ**

---

**DR. MARCELO GOVEA HERNANDEZ**  
**MEDICO RESIDENTE DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA**  
**H.G. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ**

---

## **AGRADECIMIENTOS**

## **DEDICATORIAS**

## ÍNDICE

<b>Parte</b>	<b>Página</b>
Información general	1
Índice	4
Abreviaturas, siglas y acrónimos	5
Lista de tablas	6
Lista de figuras	7
Resumen	8
Definición del problema	20
Antecedentes	20
Justificación	21
Hipótesis	22
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
Diseño	24
Programa de trabajo	30
Recursos humanos	30
Consideraciones éticas	32
Consideraciones de bioseguridad	32
Resultados	34
Discusión	39
Conclusiones	41
Bibliografía	42
Patrocinadores	43
Autorizaciones	44

## ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<b><i>Siglas</i></b>	<b><i>Descripción</i></b>
<b>BNP</b>	Péptido natriurético cerebral
<b>BNP</b>	Péptido natriurético de tipo B
<b>CA-125</b>	Antígeno sérico de carbohidratos 125
<b>CCS</b>	Puntaje de congestión compuesta
<b>EF</b>	Eyección del ventrículo izquierdo
<b>HFrEF</b>	Presencia de IC con fracción de eyección reducida
<b>IC</b>	Insuficiencia cardíaca
<b>ICA</b>	IC avanzada
<b>ICC</b>	IC congestiva crónica
<b>NP</b>	Péptidos natriuréticos
<b>NYHA</b>	Clasificación funcional de la New York Heart Association
<b>TC</b>	Tomografía computarizada
<b>VCI</b>	La vena cava inferior
<b>VI</b>	Ventrículo izquierdo

## ÍNDICE DE TABLAS

<b><i>Tabla</i></b>	<b><i>Descripción</i></b>	<b><i>Página</i></b>
<b>Tabla 1</b>	Características	34
<b>Tabla 2</b>	Correlación de Pearson de los niveles de CA-125 con parámetros ecocardiográficos	36
<b>Tabla 3</b>	Comparación de las características de los pacientes con insuficiencia cardiaca con CA-125 alto y normal	38

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b><i>Figura</i></b>	<b><i>Descripción</i></b>	<b><i>Página</i></b>
<b>Figura 1</b>	Comparación de los Niveles séricos de CA-125 por categorías de la NYHA. *p<0.05, prueba Kruskal-Wallis	35
<b>Figura 2</b>	Curvas ROC sobre la capacidad del CA-125 para predecir insuficiencia cardiaca clase III/IV de la NYHA	37

## RESUMEN

**Antecedentes.** La insuficiencia cardiaca es un serio problema de salud, que afecta la calidad de vida de los individuos y se asocia con mortalidad temprana. El uso de marcadores que reflejen la severidad de la enfermedad y que permitan el monitoreo de la efectividad del tratamiento es deseable, aunque algunos como el pro-BNP no están disponibles en todos los hospitales, por lo que es necesario contar con marcadores de mayor disponibilidad y menor costo.

**Objetivo.** Evaluar la asociación de los niveles séricos de CA-125 con la gravedad clínica y parámetros ecocardiográficos en pacientes con insuficiencia cardiaca.

**Metodología.** Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico, prospectivo en pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional de la NYHA II-IV con control de su patología en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz ISSSTE de la Ciudad de México. Tras aceptar participar en el estudio, se les realizó una valoración clínica para obtener información de interés y se les realizaron mediciones de las concentraciones séricas de CA-125 y de parámetros electrocardiográficas. Con base en esta información se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo.

**Resultados.** Se incluyeron 55 pacientes con insuficiencia cardiaca de edad media  $66.6 \pm 12.0$  años (56.4% femeninos y 43.6% masculinos). La severidad de la insuficiencia cardiaca fue clase I en 10.9%, clase II en 32.7%, clase III en 41.8% y clase IV en 14.5%. Al comparar los niveles séricos de CA-125 por categorías de la NYHA se encontraron valores de 11.4 (RIQ 9.9-26.2) UI/mL en pacientes con Clase I de la clasificación NYHA, de 18.6 (RIQ 12.1- 26.2) UI/mL en clase II NYHA, de 44.3 (RIQ 28.9- 88.6) UI/mL en clase III NYHA y de 91.7 (RIQ 60.2-118.5) en clase IV NYHA ( $p < 0.001$ ). Para determinar la capacidad del CA-125 para predecir insuficiencia cardiaca clase III/IV de la NYHA, se realizó una curva ROC encontrando un área bajo la curva de 0.863 (IC95% 0.762-0.964,  $p < 0.001$ ). El 100% de los pacientes con CA-125 normal tenían clase funcional I, pero solo el 12.5% de los pacientes con CA-125 normal tuvieron clase funcional IV ( $p < 0.001$ ). Por el contrario la proporción de pacientes con CA-125 alto se incrementó a mayor severidad de la insuficiencia cardiaca ( $p < 0.001$ ). Niveles elevados de CA-125 se asociaron con valores de EDT  $< 125$ , y niveles bajos de CA-125 se asociaron significativamente con valores de EDT  $> 220$  msec ( $p = 0.007$ ).

**Conclusiones.** El CA-125 es un marcador de severidad clínica y se correlaciona significativamente con el tiempo de desaceleración de la onda de llenado ventricular temprano, es decir con disfunción diastólica.

**Palabras clave.** CA-125, insuficiencia cardiaca, gravedad, ecocardiografía.

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

#### **Definición y epidemiología de IC**

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico complejo que resulta de cualquier trastorno cardíaco funcional o estructural, que altera el llenado ventricular o la expulsión de sangre a la circulación para satisfacer las necesidades sistémicas(5). La causa más común de insuficiencia cardíaca es la reducción de la función miocárdica del ventrículo izquierdo; sin embargo, la disfunción del pericardio, miocardio, endocardio, válvulas cardíacas o grandes vasos solos o en combinación también se asocia con IC. Algunos de los principales mecanismos patogénicos que conducen a la IC son el aumento de la sobrecarga hemodinámica, la disfunción relacionada con la isquemia, el remodelado ventricular, la estimulación neuro-humoral excesiva, el ciclo anormal del calcio de los miocitos, la proliferación excesiva o inadecuada de la matriz extracelular, la apoptosis acelerada y las mutaciones genéticas(6,7).

La incidencia de IC se ha mantenido estable durante las últimas décadas, con más de 650,000 nuevos casos de IC diagnosticados anualmente, especialmente en personas mayores de 65 años(8). Cerca del 1% de la población mayor de 40 años presenta IC. Se ha reportado una prevalencia de IC del 2% en países europeos y en Estados Unidos, los estudios en España arrojan cifras del 5%(9). La prevalencia de esta enfermedad se dobla con cada década de edad y se sitúa alrededor del 10% en los mayores de 70 años(10,11). Aunque la supervivencia ha mejorado, las tasas de mortalidad absoluta para los pacientes con IC se mantienen aproximadamente en un 50% dentro de los cinco años posteriores al diagnóstico. La tasa de supervivencia es inversamente proporcional a la gravedad por etapas de la IC(8,12).

## **Fisiopatología de la IC**

Hay dos clases principales de IC: en una existe disfunción sistólica relacionada con engrosamiento miocárdico o disminución en su deformidad (strain)(13,14), en la que se presentan trastornos estructurales que provocan la disminución del volumen de sangre expulsada por latido y del gasto cardíaco. En la otra hay disfunción diastólica relacionada con trastornos de la relajación miocárdica ocasionados por la mayor rigidez del músculo, lo cual lleva al aumento de la presión diastólica final(14). Ambos estados pueden coexistir, pero se estima que casi la mitad de los pacientes con IC tiene la función sistólica conservada y deterioro de la función diastólica(15,16). Los síntomas permiten establecer la clase funcional(14).

Entre los mecanismos fisiopatológicos que se han atribuido o acompañan a la IC se han reportado: fenotipo de estructura y función cardíaca(17,18); anomalías hemodinámicas(19); efectos deletéreos de una excesiva y prolongada activación neurohormonal(20); daño en los miocitos por la elevación de la troponina cardíaca(21); inflamación(22); estrés oxidativo(23); niveles elevados de los péptidos natriuréticos BNP y ANP(8,24,25); anomalías en la función renal(26,27) y desbalance en la función endotelial(28). Todos estos mecanismos provocarán un remodelado negativo y empeorarán la función del ventrículo izquierdo, generando síntomas de IC(8).

## **Manifestaciones clínicas y diagnóstico de IC**

La presentación clínica de la IC comprende síntomas de disnea; ortopnea; disnea paroxística nocturna; fatiga / debilidad / letargo (debido a anomalías relacionadas con la circulación inducidas por IC en los músculos esqueléticos); edema, distensión abdominal y dolor hipocondrial derecho (muy probablemente debido a IC del lado derecho)(29,30).

Debido a los mecanismos compensatorios, las primeras etapas de la IC carecen de signos específicos; sin embargo, las etapas tardías de la IC muestran los siguientes signos: taquicardia; edema del pie; aumento de la presión venosa yugular, ruidos pulmonares anormales (crepitaciones) y Galope S3. Otros signos, como el reflujo hepatoyugular y la ascitis, son menos frecuentes en la IC(25,31). Así mismo, se ha descubierto la disfunción microvascular y la consiguiente disminución del suministro de O<sub>2</sub> o desajuste con el suministro de O<sub>2</sub> frente a la demanda en pacientes con IC(32).

En general, las pruebas diagnósticas para pacientes con sospecha de IC incluyen(33):

- Electrocardiograma: importante para identificar evidencia de infarto de miocardio agudo o previo, isquemia aguda o anomalías del ritmo, como fibrilación auricular.
- Radiografía de tórax: los hallazgos característicos son una relación de ancho cardíaco-torácico superior al 50%, cefalización de los vasos pulmonares, líneas B de Kerley y derrames pleurales.
- Análisis de sangre: troponina cardíaca (T o I), hemograma completo, electrolitos séricos, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, prueba de función hepática y péptido natriurético cerebral (BNP). El nivel de BNP (o NT-proBNP) agrega un mayor valor diagnóstico a la historia y al examen físico que otras pruebas iniciales mencionadas anteriormente.
- Ecocardiograma transtorácico: para determinar la función ventricular y la hemodinámica.

El diagnóstico de IC no aguda se basa en la presencia de síntomas relacionados y la cuantificación posterior de la disfunción cardíaca. Sin embargo, muchos de estos síntomas no son específicos de la IC. Por tanto, en general, los pacientes que presentan signos y / o síntomas de IC deben someterse a un ecocardiograma para confirmar el diagnóstico de IC y determinar la etiología subyacente con el fin de orientar el tratamiento y el manejo. En las guías actuales, los péptidos natriuréticos se recomiendan como un protocolo de cribado inicial alternativo potencialmente capaz de descartar la presencia de IC. Tanto el BNP como el NT-proBNP presentan un valor predictivo positivo cuestionable, pero un valor predictivo

negativo muy alto con respecto a descartar la presencia de IC con fracción de eyección reducida (HFrEF)(34).

### **Estadificación de la IC**

La clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) define cuatro clases funcionales de los pacientes con IC (35–38):

- Clase I: la IC no limita la actividad física; la actividad física ordinaria no causa síntomas.
- Clase II: la IC provoca ligeras limitaciones a la actividad física; los pacientes se sienten cómodos en reposo, pero la actividad física ordinaria produce síntomas de IC.
- Clase III: la IC provoca marcadas limitaciones de la actividad física; los pacientes se sienten cómodos en reposo, pero una actividad inferior a la normal provoca síntomas de insuficiencia cardíaca.
- Clase IV: los pacientes con IC no pueden realizar ninguna actividad física sin síntomas de IC o presentan síntomas en reposo.

### **-Criterios del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA)**

Las etapas ACCF / AHA de la IC enfatizan el desarrollo y la progresión de la enfermedad y se pueden utilizar para describir individuos y poblaciones(38,39):

- A. Con alto riesgo de IC pero sin cardiopatía estructural ni síntomas de IC
- B. Cardiopatía estructural pero sin signos ni síntomas de IC
- C. Cardiopatía estructural con síntomas previos o actuales de IC
- D. IC refractaria que requiere intervenciones especializadas

### **Valoración y parámetros ecocardiográficos en IC**

### **-Uso de ecocardiografía para valoración de pacientes con IC y qué parámetros son importante medir**

La disponibilidad, el costo relativamente bajo y la versatilidad de la ecocardiografía la convierten en el procedimiento de imagen de elección en pacientes en los que la IC no puede descartarse clínicamente(40,41). Este procedimiento información inmediata sobre los volúmenes de la cámara, la función ventricular sistólica y diastólica, el grosor de la pared, la función de la válvula y la hipertensión pulmonar. Esta información es crucial para establecer el diagnóstico y determinar el tratamiento adecuado(42). La ecocardiografía también puede medir el estado hemodinámico y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (EF) (tanto en HFrEF como en la IC con fracción de eyección conservada [HFpEF](43)), los volúmenes y la masa(44).

Ecocardiografía es un término que se utiliza para referirse a todas las técnicas de imagenología de ultrasonido cardíaco, incluida la ecocardiografía bidimensional / tridimensional, el Doppler pulsado y de onda continua, el Doppler de flujo en color, la ecocardiografía de contraste de imagen con Doppler tisular y la imagen de deformación (índices de tensión y deformación). La ecocardiografía transtorácica es el método de elección para evaluar la función sistólica y diastólica del miocardio de los ventrículos izquierdo y derecho(44).

El volumen sistólico y el gasto cardíaco se pueden estimar a partir de la integral de tiempo de velocidad obtenida mediante registros Doppler de ondas de pulso en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, multiplicado por su área (44).

El índice de rendimiento miocárdico (más conocido como índice Tei) es un parámetro Doppler simple que proporciona una evaluación global de la función sistólica y diastólica. Consiste en la relación entre los tiempos de relajación isovolumétrica de la contracción isovolúmica y el tiempo de eyección, parámetros que pueden obtenerse por Doppler. El índice Tei es independiente de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, se aplica a la

disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y derecho, no se basa en supuestos geométricos y es altamente reproducible, aunque los valores normales varían con la edad(44).

### **-Anormalidades ecocardiográficas en el paciente con IC**

En la progresión de la IC, la dilatación ventricular izquierda, su remodelado y la pérdida de la geometría del mismo suelen ser las etapas iniciales antes de la aparición de los síntomas. El aumento de los volúmenes ventriculares y en especial el aumento del volumen de fin de sístole son parámetros indispensables en la evaluación de los pacientes con IC, siendo el hallazgo de un volumen de fin de sístole  $>80$  ml indicador de peor pronóstico(45). El volumen de la aurícula izquierda  $>32$  ml/m<sup>2</sup>, es también un factor pronóstico que indica mayor morbilidad cardiovascular(46). Con respecto a las dimensiones ventriculares, un diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo (VI)  $>7$  cm, se ha visto como marcador de peor pronóstico(47). La presencia de una insuficiencia mitral funcional es un hallazgo habitual en los pacientes con IC(48). La presión diastólica final del VI, las presiones pulmonares, la presión de la aurícula derecha, el gasto cardíaco, el volumen sistólico y la resistencia vascular periférica son algunos de los parámetros hemodinámicos que se pueden estimar a partir del ecocardiograma con Doppler cardíaco y que son de suma utilidad tanto para el diagnóstico como para el manejo terapéutico y el pronóstico de los pacientes con IC(49).

### **Parámetros bioquímicos y severidad de la IC**

#### **-BNP, pro-BNP**

Los péptidos natriuréticos (NP) se secretan en respuesta al estrés de la pared miocárdica(43). La concentración plasmática de NP se puede utilizar como una prueba de tamizaje para IC, especialmente en el entorno no agudo cuando la ecocardiografía no está disponible de inmediato. Los NP elevados ayudan a establecer un diagnóstico de trabajo

inicial, identificando a aquellos que requieren una mayor investigación cardíaca; los pacientes con valores por debajo del punto de corte para la exclusión de una disfunción cardíaca importante no requieren ecocardiografía. Es poco probable que los pacientes con concentraciones plasmáticas normales de NP tengan IC. El límite superior de la normalidad en el contexto no agudo para el péptido natriurético de tipo B (BNP) es de 35 pg / ml y para el pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) es de 125 pg / ml; en el contexto agudo, deben usarse valores más altos (BNP <100 pg / mL, NT-proBNP <300 pg / mL y péptido natriurético de tipo pro A regional medio [MR-proANP] <120 pmol / L). Los valores de diagnóstico se aplican de manera similar a HFrEF y HFpEF; En promedio, los valores son más bajos para HFpEF que para HFrEF. En los puntos de corte de exclusión mencionados, los valores predictivos negativos son muy similares y altos (0.94-0.98) tanto en el contexto agudo como no agudo, pero los valores predictivos positivos son menores tanto en el contexto no agudo (0.44-0.57) como en el entorno agudo (0.66-0.67). Por tanto, se recomienda el uso de PN para descartar IC, pero no para establecer el diagnóstico(50).

#### **-CA-125**

El antígeno de carbohidratos plasmáticos 125 (CA-125) ha surgido como un posible biomarcador de congestión cardíaca, la cual juega un papel importante en la patogenia de la IC. Los niveles plasmáticos de esta glicoproteína están elevados hasta en un 60 a 70% de los pacientes con IC aguda, y niveles más altos se correlacionaron con la gravedad de la congestión y el pronóstico adverso. Curiosamente, este biomarcador también ha mostrado propiedades prometedoras para monitorizar el curso clínico y guiar la terapia tras un episodio de IC aguda. Por ello, CA-125 se ha postulado como un marcador útil de congestión y estratificación del riesgo en IC(51).

**Estudios originales previos sobre asociación de los niveles sericos de CA-125 con gravedad clinica y parámetros ecocardiograficos en pacientes con IC.**

Algunos estudios previos han evaluado la asociación de los niveles sericos de CA-125 con gravedad clinica y parámetros ecocardiograficos en pacientes con IC

En 2020, Nuñez y cols. (52) evaluaron la asociación entre el CA-125 y el riesgo de resultados clínicos a 1 año en pacientes con empeoramiento de la IC. Los sustitutos de la congestión, como el pro-BNP y el puntaje de congestión compuesta (CCS), emergieron como predictores independientes de CA-125. En los análisis de supervivencia multivariable, un CA-125 más alto se asoció con un mayor riesgo de mortalidad y la combinación de muerte / reingreso por IC ( $p < 0.001$  para ambas comparaciones), incluso después del ajuste para la CCS ( $p < 0.010$  para ambas comparaciones). La adición de CA-125 a la puntuación BIOSTAT condujo a una reclasificación de riesgo significativa para ambos resultados (mejora de la reclasificación neta sin categoría = 0.137 [ $p < 0.001$ ] y 0.104 [ $p = 0.003$ ] respectivamente). Todos los resultados se confirmaron en una cohorte de validación independiente. Este estudio concluye que en pacientes con IC que empeoraba, niveles más altos de CA-125 se asociaron positivamente con parámetros de congestión. Además, CA-125 permaneció asociado de forma independiente con un mayor riesgo de resultados clínicos, incluso más allá de un modelo de riesgo predefinido y sustitutos clínicos de la congestión.

Frigy y cols.(53) presentaron una breve revisión de los principales datos bioquímicos, fisiopatológicos y clínicos vinculados al CA-125, con especial énfasis en su utilidad en 2 pacientes con IC. Caso 1: una mujer de 73 años, ingresó con un gran derrame pericárdico que provocó disnea de reposo y fatiga severa. La exploración física mostró taquicardia, hipotensión y presencia de derrame pleural basal derecho. La ecocardiografía transtorácica reveló una gran cantidad de líquido pericárdico asociado con signos típicos de taponamiento cardíaco. El líquido era hemorrágico, levantándose una posible etiología tumoral. Para establecer la etiología, se inició una evaluación compleja de imágenes y de laboratorio. La tomografía computarizada (TC) toracoabdominal, con angiografía pulmonar, mostró una opacidad difusa no homogénea en el lóbulo inferior derecho y una masa ovárica (tumoral) derecha. La broncoscopia fue negativa y el examen ginecológico reveló un tumor

de ovario derecho de tipo quístico. El panel de marcadores tumorales incluyó la determinación de CA-125, que se encontró muy elevado (247.5 UI / ml). Sin embargo, la resonancia magnética describió solo quistes de ovario derecho, y el CA-125 repetido (a las dos semanas) tuvo valor normal. El nivel muy elevado de CA-125 se interpretó en el contexto de IC congestiva causada por taponamiento cardíaco. Además, la afectación pericárdica podría tener una contribución directa al CA-125 elevado. Caso 2: mujer de 68 años, ingresa por un episodio de IC aguda de predominio derecho, que presenta fatiga severa, marcado aumento de la circunferencia abdominal y edema de tobillo. El examen ecocardiográfico transtorácico de rutina reveló cavidades cardíacas derechas dilatadas e insuficiencia tricuspídea severa con hipertensión pulmonar severa (presión arterial pulmonar sistólica de aproximadamente 120 mmHg). La ecografía abdominal mostró una gran cantidad de ascitis. Para excluir un proceso maligno como sustrato de la colección de líquido abdominal, se realizaron imágenes de TC del abdomen y el tórax, y un cribado de marcadores tumorales, incluido el CA-125. La TC confirmó la gran colección intraabdominal y un derrame pleural derecho. Se encontró que el nivel de CA-125 estaba muy elevado (357.6 UI / ml); sin embargo, el examen ginecológico y la TC abdominal no demostraron la presencia de masa tumoral pélvica. El aumento del nivel de CA-125, basado en los datos clínicos y de imagen, se interpretó en el contexto de la IC derecha severamente descompensada con ascitis y derrame pleural. En los dos casos presentados, el aumento de los niveles de CA-125 se produjo en el contexto de IC congestiva. Es importante mencionar que en las mujeres que se someten a un cribado de tumores de ovario, la IC congestiva comórbida debe tenerse en cuenta cuando se interpretan niveles altos de CA-125.

Mientras que en 2005, Kouris y cols.(54) evaluaron los niveles séricos de CA-125 en pacientes con IC congestiva crónica (ICC) y cualquier correlación con los síntomas clínicos y los índices ecocardiográficos. Se incluyeron 77 pacientes varones. La mediana del valor total de CA-125 fue 22.4 (11.5-48.9) U / ml. Los niveles séricos de CA-125 se relacionaron con la gravedad de la ICC (NYHA clase I: 19.2 (7.2-31) U / ml, NYHA clase II: 17.6 (10-23) U / ml, NYHA clase III: 32 (25-77) U / ml y clase IV de NYHA: 34.3 (18.6-77) U / ml (p <0.04)). Los

pacientes de las clases III y IV de la NYHA tenían valores medios de CA-125 significativamente más altos que los pacientes de la clase II ( $p < 0.005$  y  $p < 0.05$ , respectivamente). Además, los pacientes con congestión de líquidos (congestión pulmonar, edema de tobillo) tenían niveles más altos de CA-125 sérico que los pacientes sin congestión ( $p = 0.002$  y  $p < 0.03$ , respectivamente). Finalmente, los niveles séricos de CA-125 se correlacionaron débilmente con la presión sistólica del ventrículo derecho y la función renal, mientras que no se encontró una correlación significativa entre CA-125 y el tiempo de desaceleración de la onda E en la ecocardiografía Doppler, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, telediastólica del ventrículo izquierdo, de diámetro, función hepática y tratamiento médico prescrito. En este estudio, el CA-125 sérico se asoció con la gravedad clínica de la ICC y los síntomas y signos de congestión de líquidos y, por lo tanto, puede ser una herramienta adicional útil para la evaluación y estadificación clínica de estos pacientes.

Por su parte, Duman y cols.(55) en 2008 evaluaron la relación entre los niveles séricos de CA-125 y los parámetros de la presión de llenado del ventrículo izquierdo (VI) en pacientes con IC avanzada (ICA). Se incluyeron 49 pacientes (edad media  $67 \pm 10$  años) con fracción de eyección del VI (FE)  $\leq 0.35$  y síntomas de IC de clase III o IV de la NYHA. La mediana del valor de CA-125 global fue 44.0 (17.7-140) U / ml. Se encontró CA-125 por encima del valor normal ( $< 35$  U / ml) en 28 de los 49 pacientes (57%). En comparación con los pacientes con niveles normales de CA-125, aquellos con CA-125 elevado tenían una clase NYHA más alta y niveles aumentados de BNP sérico, del área de superficie corporal (LAVI) y de la relación entre la velocidad diastólica temprana del flujo de entrada mitral y la velocidad del anillo (E / e). En el análisis multivariado, los niveles séricos de CA-125 se asociaron significativamente con BNP (coeficiente  $\beta$  estandarizado = 0.58,  $p < 0.001$ ) y LAVI (coeficiente  $\beta$  estandarizado 0.34,  $p < 0.005$ ). El estudio demuestra que los niveles séricos elevados de CA-125 se asocian con un aumento de LAVI en paralelo con un aumento de la activación neurohormonal en pacientes con ICA.

Finalmente, en 2010, Monteiro y cols.(56) evaluaron la asociación entre CA-125 y fracción amino-terminal del péptido natriurético pro-tipo B (NT-proBNP) y parámetros de congestión en pacientes con ICA. Se trató de un estudio observacional multicéntrico prospectivo que incluyó a 191 pacientes hospitalizados por ICA. Se registró la presencia de derrame pleural, edema periférico y diámetro de la vena cava inferior (VCI) durante las primeras 24-48 h después del ingreso y se evaluó su asociación independiente con las concentraciones de CA-125 y la NT-proBNP. La edad media fue de  $73.4 \pm 12$  años, 79 (41.4%) eran mujeres y 127 (66.5%) tenían fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\geq 50\%$ . La mediana de CA-125, NT-proBNP y el diámetro de la VCI fue 58 (22.7-129) U / ml, 3.985 (1.905-9.775) pg / ml y 21 (17-25) mm, respectivamente. El análisis multivariado mostró que CA-125 se asoció positiva e independientemente con la presencia de edema periférico, derrame pleural y niveles elevados de VCI. El NT-proBNP se asoció con derrame pleural y diámetro de la VCI, pero no con edema. La adición de CA-125 aumentó la capacidad discriminadora del modelo basal para identificar edema periférico y derrame pleural, pero no NT-proBNP. El predictor más importante de dilatación de VCI fue CA-125 ( $R^2 = 48.3\%$ ). Los autores concluyeron que, en este estudio, en pacientes con ICA, los niveles séricos de CA-125 se asocian de forma más significativa que el NT-proBNP con un estado de congestión.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El antígeno sérico de carbohidratos 125 (CA-125) es un marcador tumoral, se detectó por primera vez en la línea celular de cáncer de ovario. Estudios posteriores demostraron que normalmente se expresa en la superficie de las células derivadas del epitelio celómico, incluida la pleura, el epicardio, las trompas de Falopio, el endometrio y el endocérnix (1).

La insuficiencia cardiaca es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad tanto en los países industrializados como en los países en desarrollo. Afecta a cerca de 26 millones de pacientes en todo el mundo. Se estima que las enfermedades cardíacas y los accidentes cerebrovasculares serán la principal causa de muerte en 2030 (2).

Dado que el CA-125 se expresa en el epicardio, no es sorprendente que los trastornos cardíacos puedan estar asociados con niveles elevados de CA-125 en sangre. Algunos estudios recientes han demostrado que los niveles séricos de CA125 están elevados en la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular y la cardiopatía isquémica (3). También, se ha sugerido que la concentración de CA-125 se correlaciona con parámetros clínicos, hemodinámicos y ecocardiográficos relacionados con la gravedad de la enfermedad y en pacientes por IC (4).

Además, desde la perspectiva clínica, el CA-125 parece ofrecer información del grado de congestión extravascular presente en la insuficiencia cardiaca y existen aún pocos estudios en donde se evalúe el comportamiento de CA-125 en pacientes con insuficiencia cardiaca, y en pacientes mexicanos ninguno. Por lo que se pretendió realizar el presente estudio, con la siguiente pregunta de investigación.

### **Pregunta de investigación**

¿Se asocian significativamente los niveles séricos de CA-125 con la gravedad clínica y parámetros ecocardiográficos en pacientes con insuficiencia cardiaca?

## JUSTIFICACIÓN

**Magnitud e Impacto:** La incidencia de Insuficiencia Cardíaca es de 650 mil casos por año a nivel mundial, con una mayor frecuencia en adultos mayores de 65 años. Se estima que alrededor del 1% de la población mayor a 40 años presenta IC. Aunque la supervivencia ha mejorado las tasas de mortalidad se mantienen en el 50%.

**Trascendencia:** Realizar este estudio permitió determinar si los niveles séricos de CA-125 se relacionan con la gravedad clínica de la insuficiencia cardíaca, y con los parámetros ecocardiográficos en pacientes con insuficiencia cardíaca. En caso de encontrarse asociados, pudimos contar con un marcador ampliamente disponible en los hospitales de segundo y tercer nivel, que permitió evaluar por un lado la gravedad de la enfermedad, y por otro monitorizar los cambios inducidos por el tratamiento.

**Factibilidad:** Fue factible llevar a cabo el presente proyecto porque, no se requirieron de recursos adicionales a los ya destinados a la atención de los pacientes, sólo se requirió material de papelería y la participación de pacientes, realizar una valoración clínica y mediciones de las concentraciones séricas de CA-125. Además, se tuvo la capacidad técnica para realizarlo y volumen suficiente de pacientes por ser del Hospital General Dr. Fernando Quiroz ISSSTE de la Ciudad de México un Centro Regional de Referencia en donde se atienden pacientes con IC.

**Vulnerabilidad:** Fue posible realizar este estudio porque bastó con incluir pacientes con IC, obtener información clínica de ellos y realizarles mediciones de CA-125 para responder a la pregunta de investigación y los objetivos del proyecto.

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis alterna (H1)**

Los niveles séricos de CA-125 se asocian significativamente con la gravedad clínica y parámetros ecocardiográficos en pacientes con insuficiencia cardíaca.

### **Hipótesis nula (H0)**

Los niveles séricos de CA-125 no se asocian significativamente con la gravedad clínica y parámetros ecocardiográficos en pacientes con insuficiencia cardíaca.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la asociación de los niveles séricos de CA-125 con la gravedad clínica y parámetros ecocardiográficos en pacientes con insuficiencia cardiaca.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Para alcanzar este objetivo general, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

1. Describir las características demográficas y antropométricas de los pacientes.
2. Conocer la etiología de la IC y la clasificación funcional de la NYHA.
3. Comparar los niveles séricos de CA-125 por categorías de la NYHA.
4. Estimar la correlación de los niveles séricos de CA-125 con la FEVI, el diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole, la relación E/A, el EDT y la presión de las arterias pulmonares.

Estimar la capacidad de los niveles séricos de CA-125 para predecir NYHA estadio III y IV.

## METODOLOGÍA

### **Diseño y tipo de estudio.**

Diseño : Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico, prospectivo.

### **Población de estudio.**

Pacientes con un expediente clínico en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz ISSSTE.

### **Universo de trabajo.**

Pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional de la NYHA II-IV con control de su patología en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz ISSSTE de la Ciudad de México.

### **Tiempo de ejecución.**

La ejecución del estudio se realizó del 01 de enero al 31 de marzo del 2022. Se consultaron los expedientes clínicos del servicio de cardiología y de pacientes hospitalizados del periodo comprendido entre el 01 de enero 2022 al 31 de septiembre del 2022.

### **Esquema de selección:**

#### **- Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años.
- De ambos sexos.
- Con insuficiencia cardiaca clase funcional de la NYHA II-IV
- Que lleven el control de su patología en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz ISSSTE de la Ciudad de México.
- Que aceptaron su participación mediante firma de carta de consentimiento informado.

#### **- Criterios de exclusión**

- Pacientes con antecedente o que padezcan patologías que alteren los niveles de CA-125 incluyendo endometrioso, enfermedad hepática, enfermedad inflamatoria pélvica, embarazo, fibromas uterinos y patologías tumorales pélvicas.

#### **- Criterios de eliminacion**

- Pacientes con información requerida incompleta al final del estudio.

### **Tipo de muestreo:**

**No probabilístico:** se realizó un muestreo por conveniencia consecutivo, de acuerdo a los criterios de selección.

## **Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra**

El tamaño de muestra fue calculado con la formula de correlaciones, esperando un coeficiente de correlación de Pearson de 0.300 entre los niveles de CA-125 y parámetros ultrasonográficos, con un poder de 80% y un nivel de confianza de 0.95.

$$n = [(Z\alpha + Z\beta) / C]^2 + 3$$

Donde,

$Z\alpha$  es el valor de puntuación Z a  $\alpha=1.96$

$Z\beta$  es el valor de puntuación Z a  $\beta=0.842$

$r$ =coeficiente de correlación esperado entre niveles de CA-125 y parámetros ultrasonográficos.

$$n=85$$

### **Muestreo**

Se realizó un muestreo no probabilístico, intencional.

## Descripción operacional de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición
<b>Edad</b>	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión en el estudio	Tiempo de vida del paciente al inicio del protocolo	Años
<b>Sexo</b>	Variable genética y biológica que divide a las personas en hombre y mujer	Sexo del paciente registrado en el expediente	Femenino Masculino
<b>IMC</b>	Indicador del grado de adiposidad de un individuo, que se estima dividiendo el peso(m)/talla <sup>2</sup>	Valor de IMC registrado en el expediente o calculado a partir del peso y la talla.	Kg/m <sup>2</sup>
<b>Clasificación de la NYHA</b>	Método utilizado para la clasificación funcional de pacientes con insuficiencia cardiaca	<p>Clasificación del paciente en base a la NYHA, en donde:</p> <p>Clase I: No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.</p> <p>Clase II: Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.</p> <p>Clase III: Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.</p> <p>Clase IV: Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin discomfort. Los</p>	Clase I Clase II Clase III Clase IV

		síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.	
<b>Etiología</b>	Estudio o búsqueda de la causa u origen de una enfermedad	Etiología de la insuficiencia cardíaca del paciente registrada en el expediente	Cardiopatía isquémica Miocardiopatía dilatada Fibrilación/Flutter auricular Insuficiencia valvular Estenosis valvular HAS Alteraciones del ritmo Otra
<b>FEVI</b>	Es la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, sangre expulsada con cada latido	Fracción de expulsión del paciente obtenida del ecocardiograma o del expediente.	%
<b>Diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole</b>	Medidas resumen obtenidas para el diámetro del ventrículo	Medida del ventrículo al final de la diástole mediante ecocardiografía.	mm
<b>Creatinina sérica</b>	Producto de desecho proveniente de los músculos presente en la sangre	Últimos valores de creatinina sérica del paciente.	mg/dL
<b>E/A</b>	Relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular	Relación E/A del paciente medido en cm/seg, en donde: > 1 es Leve < 1 es relajación lenta 1-2 es pseudonormal > 2 es restrictivo	> 1 < 1 1-2 > 2
<b>EDT</b>	Tiempo de desaceleración de la onda de llenado ventricular temprano	Tiempo EDT del paciente medida en milisegundos, en donde: < 220 es leve > 220 es relajación lenta 150-200 es pseudonormal < 150 es restrictivo	< 220 > 220 150-200 < 150

<b>Insuficiencia mitral</b>	Afección en la que la válvula mitral del corazón no cierra bien, lo que hace que la sangre regrese al corazón.	Si el paciente presenta insuficiencia mitral según lo registrado en el expediente o en el resultado del estudio ecocardiográfico.	Sí No
<b>Insuficiencia tricuspídea</b>	Afección en la que la válvula que se encuentra entre las dos cavidades cardíacas derechas no se cierra correctamente.	Si el paciente presenta insuficiencia tricuspídea registrada en el expediente o en el resultado del estudio ecocardiográfico.	Sí No
<b>PAP</b>	Medición de la presión en las arterias pulmonares mediante ecocardiografía	Medición indirecta de la presión de las arterias pulmonares del paciente medidas por estudio ecocardiográfico.	mmHg
<b>CA-125</b>	Medición de una proteína en sangre que se utiliza como marcador presente en varias patologías	Cuantificación del CA-125 en el paciente, en una muestra de sangre periférica.	U/ml

## **Técnicas y procedimiento empleados:**

1. Este estudio fue sometido a revisión por los Comités de Bioética en Investigación e Investigación del Hospital General Dr. Fernando Quiroz ISSSTE de la Ciudad de México.
2. Tras su aprobación se invitó a participar a pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos con insuficiencia cardiaca clase funcional de la NYHA II-IV que lleven el control de su patología en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz ISSSTE de la Ciudad de México y cumplieron con el resto de los criterios de selección. Si aceptaron participar debieron firmar consentimiento informado para poder participar en el presente estudio.
3. Una vez aceptaron su participación se realizaron mediciones de las concentraciones séricas de CA-125 y se realizaron las siguientes mediciones ecocardiográficas: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, presión sistólica de la arteria pulmonar, gradiente sistólico, E/e', presión de aurícula derecha, disfunción sistólica y disfunción diastólica.
4. También se capturó información clínica de interés como: edad, sexo, IMC, comorbilidades, etapa clínica y etiología de la IC (cardiomiopatía dilatada, enfermedad coronaria, enfermedad hipertensiva).
5. Finalmente, los datos fueron capturados en SPSS y se realizó el análisis estadístico para obtener resultados y realizar una tesis de especialidad

## **Procesamiento y análisis estadístico**

Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS v.25 para Mac, en el cual se realizó estadística descriptiva e inferencial.

La estadística descriptiva consistió en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales.

Como pruebas inferenciales se utilizaron la prueba ANOVA para determinar si hubo diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones séricas de CA-125 por categorías de la NYHA.

También, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la correlación de los niveles séricos de CA-125 y parámetros ecocardiográficos. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Este trabajo de investigación se llevó a cabo de acuerdo al marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como **con riesgo mínimo**, dado que se trata de un estudio en el cual se realizaron a los pacientes procedimientos diagnósticos de rutina que incluyen realización de ecocardiograma y la toma de una muestra de sangre periférica.

También, el estudio se apegó a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Río de Janeiro (2014).

El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación al Comité Local de Bioética e Investigación. Se hizo uso correcto de los datos y se mantuvo absoluta confidencialidad de los mismos. Se requirió de firma de carta de consentimiento informado por parte del paciente, para poder participar en el estudio.

## **RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

Recursos humanos: el autor y el asesor de tesis.

Recursos financieros: propios del autor de la tesis.

Recursos materiales: Laptop personal, hoja de recolección de datos en formato impreso y papelería diversa. Expediente clínico y electrónico.

## **CONFLICTOS DE INTERÈS Y FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

La papelería fue proporcionada por los investigadores y no se requirió inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearon los recursos con los que se cuenta actualmente.

## RESULTADOS

### Características clínicas de los pacientes con insuficiencia cardiaca

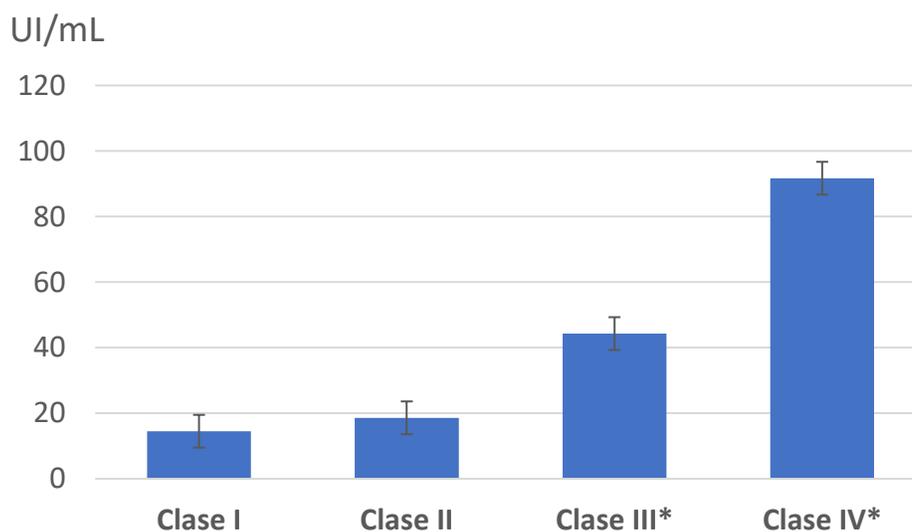
En este estudio se incluyeron un total de 55 pacientes con insuficiencia cardiaca de edad media  $66.6 \pm 12.0$  años (rango 36-90 años), de los cuales el 56.4% eran femeninos (n=31) y el 43.6% masculinos (n=24). Su IMC medio fue  $32.0 \pm 6.1$  Kg/m<sup>2</sup> [ Tabla 1].

Características	
Característica	Valores
Edad (años)	66.6±12.0
<b>Sexo</b>	
Femenino	56.4(31)
Masculino	43.6(24)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	32.0±6.1
<b>Etiología de la insuficiencia cardiaca</b>	
Hipertensión arterial	34.5(19)
Cardiopatía isquémica	21.8(12)
Valvulopatía	9.1(5)
Fibrilación auricular	9.1(5)
Síndrome de apnea obstructiva del sueño	5.5(3)
Otra	20.0(11)
<b>Clasificación</b>	
Clase I	10.9(6)
Clase II	32.7(18)
Clase III	41.8(23)
Clase IV	14.5 (8)
Creatinina (mg/dL)	1.3±0.7

En cuanto a la etiología de la insuficiencia cardiaca, la mas común fue la hipertensión arterial sistémica (34.5%), seguida de la cardiopatía isquémica (21.8%), de las valvulopatías (9.1%), de la fibrilación auricular (9.1%) y del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). La severidad de la insuficiencia cardiaca fue clase I en 10.9%, clase II en 32.7%, clase III en 41.8% y clase IV en 14.5% [Tabla 1].

### Niveles séricos de CA-125 por categorías de la NYHA

Al comparar los niveles séricos de CA-125 por categorías de la NYHA se encontraron valores de 11.4(RIQ 9.9-26.2) UI/mL en pacientes con Clase I de la clasificación NYHA, de 18.6(RIQ 12.1- 26.2) UI/mL en clase II NYHA, de 44.3(RIQ 28.9- 88.6) UI/mL en clase III NYHA y de 91.7(RIQ 60.2-118.5) en clase IV NYHA (p<0.001, Kruskal-Wallis) [Figura1].



**Figura 1.** Comparación de los Niveles séricos de CA-125 por categorías de la NYHA. \*p<0.05, prueba Kruskal-Wallis.

### Correlación de los niveles séricos de CA-125 con FEVI y parámetros ecocardiográficos

Enseguida, se estimó la correlación de los niveles séricos de CA-125 con la FEVI y parámetros ecocardiográficos sin encontrar correlación significativa entre los niveles séricos de CA-125 y parámetros ecocardiográficos. Únicamente el E/A y el EDT se correlacionaron positivamente ( $r=0.526$ ,  $p<0.05$ ) [Tabla 2].

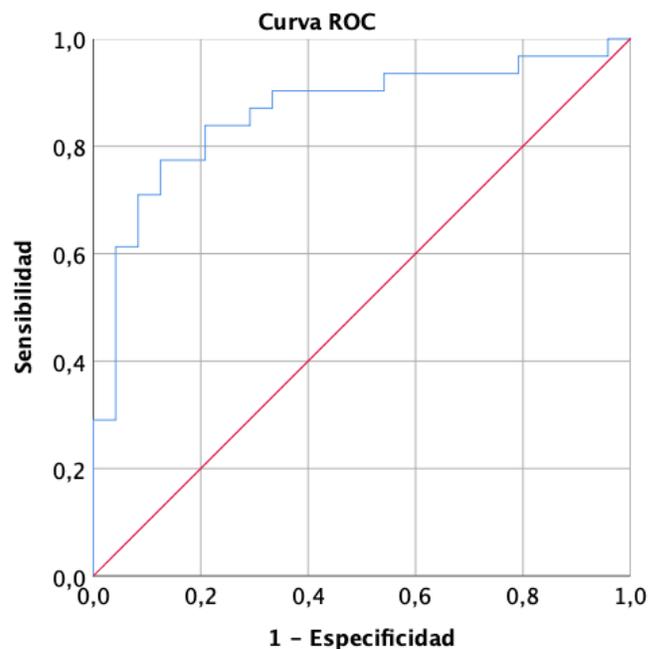
**Tabla 2. Correlación de Pearson de los niveles de CA-125 con parámetros ecocardiográficos**

	CA-125	FEVI	Diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole	E/A	EDT	PAP
CA-125	1	0.061	0.313	-0.219	-0.264	0.196
FEVI	0.061	1	0.097	-0.067	0.244	0.239
Diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole	0.313	0.097	1	-0.165	-0.34	0.147
E/A	-0.219	-0.067	-0.165	1	.526*	0.398
EDT	-0.264	0.244	-0.34	.526*	1	0.245
PAP	0.196	0.239	0.147	0.398	0.245	1

### Capacidad del CA-125 para predecir insuficiencia cardiaca clase III/IV

Para determinar la capacidad del CA-125 para predecir insuficiencia cardiaca clase III/IV de la NYHA, se realizó una curva ROC encontrando un área bajo la curva de 0.863

(IC95% 0.762-0.964,  $p<0.001$ ) [Figura 2].



**Figura 2.** Curvas ROC sobre la capacidad del CA-125 para predecir insuficiencia cardiaca clase III/IV de la NYHA.

### **Comparación de las características de los pacientes con insuficiencia cardiaca con CA-125 alto y normal**

Finalmente, comparamos las características de los pacientes con insuficiencia cardiaca con CA-125 alto y normal para identificar características clínicas y ecocardiográficas asociadas encontrando que, el 100% de los pacientes con CA-125 normal tenían clase funcional I, pero solo el 12.5% de los pacientes con CA-125 normal tuvieron clase funcional IV ( $p < 0.001$ ). Por el contrario la proporción de pacientes con CA-125 alto se incrementó a mayor severidad de la insuficiencia cardiaca ( $p < 0.001$ ) [Tabla 3]. Por otro lado, niveles elevados de CA-125 se asociaron con valores de EDT  $< 125$ , y niveles bajos de CA-125 se asociaron significativamente con valores de EDT  $> 220$  mseg.

**Tabla 3. Comparación de las características de los pacientes con insuficiencia cardíaca con CA-125 alto y normal**

Variable	CA-125 alto n= 26	CA-125 Normal n=29	Valor de P
Edad	63.6±10.8	69.2±12.5	0.085
Mujer	14(45.2)	17 (54.8)	0.725
IMC	31(28.7,33.2)	31(28.5,36)	0.661
<b>Clase Funcional NYHA</b>			
I	0(0)	6 (100)	<b>&lt; 0.001</b>
II	3 (16.7)	15 (83.3)	
III	16(69.6)	7 (30.4)	
IV	7 (87.5)	1(12.5)	
<b>Etiología</b>			
Cardiopatía isquémica	6 (50)	6 (50)	0.501
HAS	8 (42.1)	11(57.9)	
FA	1 (20)	4(80)	
SAOS	2( 66.7)	1 ( 33.3)	
Valvulopatía	4 (80)	1(20)	
Otro	5 (45.5)	6 (54.5)	
FEVI %	53.3±12.5	56.3±10.2	0.342
Diámetro del Ventrículo Izquierdo	46.6 + 7.7	43.2±6.6	0.087
Creatinina	1.2(0.8,1.5)	1.0 (0.6,2.2)	0.516
<b>E/A</b>			
<1	13(44.8)	16(55.2)	0.614
1 y 2	13 ( 59.1)	9 ( 40.9)	
>2	0 ( 0 )	4 (100)	
<b>EDT</b>			
<150	8 (80)	2(20)	<b>0.007</b>
150 a 220	14 (48.3)	15(51.7)	
>220	4 (25)	12 (75)	
PAP	37.5 (35,44.2)	38(34,42)	0.691

## DISCUSIÓN

La insuficiencia cardiaca es un serio problema de salud en el mundo y México pues afecta a 20 de cada 1000 adultos y en mayores de 65 años se incrementa su prevalencia a >100 casos por 1000 individuos(57). Por ello, el estudio de esta patología es importante. En este estudio, evaluamos la asociación de los niveles séricos de CA-125 con la gravedad clínica y parámetros ecocardiográficos en pacientes con insuficiencia cardiaca. A continuación, analizamos los principales hallazgos.

Primero, el perfil clínico de los pacientes coincide con lo esperado para pacientes con insuficiencia cardiaca pues, la edad media es superior a 65 años, con una afectación similar por sexo lo que coincide con lo reportado en otros estudios, como el estudio Framingham en donde el riesgo estimado de por vida para insuficiencia cardiaca fue similar en hombres y mujeres(58). Por otro lado, la etiología de la insuficiencia cardiaca es similar a la de otros reportes de la literatura pues la hipertensión, la enfermedad arterial coronaria y las valvulopatías son las causas mas frecuentemente identificadas(59). Aunque, en la literatura se ha reportado que la cardiopatía isquémica es la causa mas frecuente seguida por patologías ho isquémicas como la hipertensión y las valvulopatías, a diferencia de nuestro estudio en donde la hipertensión y las valvulopatías fueron las causas mas frecuentes de insuficiencia cardiaca superando a la enfermedad arterial coronaria(60).

Segundo, en cuanto a la severidad de la insuficiencia cardiaca, poco mas de la mitad tuvieron clases funcionales III y IV de la NYHA, que indica que la distribución es distinta en nuestros pacientes que en otros reportes, ya que Sánchez y cols. reportaron una serie de pacientes con mayor proporción de individuos clase I y II (88.2%) que clase III y IV (11.8%)(61). En otro estudio, Castaño y cols. reportaron mayor proporción de pacientes con clases funcionales I y II (63.5%) que III y IV (36.5%). Por lo que, la clase funcional de la insuficiencia cardiaca de nuestros pacientes muestra una distribución distinta a la de otros reportes de la literatura(62).

Tercero, al comparar los niveles séricos de CA-125 por severidad de la insuficiencia cardiaca, encontramos mayores valores a mayor categoría de la NYHA, sugiriendo que el CA-125 es un buen biomarcador de severidad de la insuficiencia cardiaca. Además, al estimar el área bajo la curva (AUC) en el análisis de curvas ROC encontramos un valor de 0.863 para la predicción de insuficiencia cardiaca III/IV, reforzando así el valor predictor del CA-125 de la severidad de esta enfermedad. Así mismo, encontramos mayor proporción de pacientes con una clasificación NYHA clase III y IV en los pacientes con niveles elevados de CA-125 que en pacientes con niveles normales de CA-125. Estos hallazgos, en su conjunto indican que el CA-125 es un marcador de severidad de insuficiencia cardiaca y coinciden con lo reportado en la literatura. Kouris y cols. encontraron que los niveles séricos de CA-125 se relacionaron con la gravedad de la ICC, siendo mayores los niveles a mayor severidad, de manera similar a lo encontrado en nuestro estudio; específicamente, reportaron que los pacientes de las clases III y IV de la NYHA tenían valores medios de CA-125 significativamente más altos que los pacientes de la clase II, lo cual es similar a nuestros hallazgos(54). Duman y cols. encontraron valores altos de CA-125 en pacientes con categorías más altas de insuficiencia cardiaca, y una correlación de los valores de CA-125 con los de BNP, confirmando así que el CA-125 es un marcador de severidad de manera similar a lo encontrado por nosotros (55).

Cuarto, encontramos que niveles elevados de CA-125 se asociaron con valores de EDT menores a 150 mseg, es decir con un patrón restrictivo y disfunción diastólica. El patrón de llenado restrictivo se relaciona con la presencia de síntomas congestivos avanzados, con una elevada mortalidad cardiaca y se caracteriza por una relación E/A >2 y una EDT <150 milisegundos(63). Otros estudios como el realizado por Nuñez y cols. han encontrado que niveles más altos de CA-125 se asocian positivamente con parámetros de congestión(41). Frigy y cols. encontraron en una serie de casos que el aumento de los niveles de CA-125 se

produjo en el contexto de IC congestiva(2). Kouris y cols. evaluaron pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva encontrando que el CA-125 sérico se asoció con la gravedad clínica de la ICC y los síntomas y signos de congestión de líquidos (42).

Por tanto, los niveles de CA-125 se correlacionan con parámetros clínicos, hemodinámicos y ecocardiográficos relacionados con la gravedad de la enfermedad.

Finalmente, aunque en nuestro estudio no fue un objetivo evaluar determinar el valor pronóstico del CA-125, otros estudios también han reportaron utilidad de este marcador como predictor de desenlaces adversos como insuficiencia cardiaca aguda, readmisión hospitalaria y mortalidad(64–66). Por lo que, el uso del CA-125 podría emplearse de rutina en la valoración de pacientes con insuficiencia cardiaca, en especial porque además es sensible al cambio de volumen y a la terapia con diuréticos de acuerdo con reportes recientes.

## **CONCLUSION**

El CA-125 es un marcador asociado con la severidad de la insuficiencia cardiaca y con parámetros ecocardiográficos de disfunción miocárdica, por lo que su uso en la valoración y seguimiento es recomendado en el paciente con insuficiencia cardiaca.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hou Christien Li K, Gong M, Li G, Baranchuk A, Liu T, S Wong MC, et al. Cancer antigen-125 and outcomes in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Asia*. 2018;10:11044.
2. Frigy A, Belényi B, Kirchmaier Á, Fekete N, Szabó IA. Elevated CA-125 as Humoral Biomarker of Congestive Heart Failure: Illustrative Cases and a Short Review of Literature. *Case Rep Cardiol*. 2020 May;2020:1–5.
3. Llàcer P, Bayés-Genís A, Núñez J. Carbohydrate antigen 125 in heart failure. New era in the monitoring and control of treatment. *Med Clin (Barc)*. 2019 Apr;152(7):266–73.
4. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, ter Maaten JM, Miñana G, Barallat J, et al. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIOSTAT-CHF Study Subanalysis. *JACC Heart Fail*. 2020 May;8(5):386–97.
5. Malik A, Brito D, Chhabra L. Congestive Heart Failure. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/>.
6. Inamdar AA, Inamdar AC. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *J Clin Med*. 2016 Jun;5(7):62.
7. Dassanayaka S, Jones SP. Recent Developments in Heart Failure. *Circ Res*. 2015 Sep;117(7):e58–63.
8. Malik A, Brito D, Chhabra L. Congestive Heart Failure. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/>.
9. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(8):649–56.
10. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(2):163–70.
11. Echeverri-Rico JV, Aceves-Millán R, Amezcua-Gómez L, Ixcamparij-Rosales CH, Ruiz-Rivero A, Torres A, et al. Insuficiencia cardíaca trascendencia y utilidad de la evaluación ecocardiografica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(2):188–91.
12. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(2):163–70.
13. Watanabe T, Iwai-Takano M, Oikawa M, Yamaki T, Yaoita H, Maruyama Y. Optimal Noninvasive Assessment of Diastolic Heart Failure in Patients with Atrial Fibrillation: Comparison of Tissue Doppler Echocardiography, Left Atrium Size, and Brain Natriuretic Peptide. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(6):689–96.
14. Echeverri-Rico JV, Aceves-Millán R, Amezcua-Gómez L, Ixcamparij-Rosales CH, Ruiz-Rivero A, Torres A, et al. Insuficiencia cardíaca trascendencia y utilidad de la evaluación ecocardiografica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(2):188–91.
15. A SJ, Wilson Tang WH, Borowski AG, Wilson Tong MS, Porter T, G. MM, et al. Right Atrial Volume Index in Chronic Systolic Heart Failure and Prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 May;2(5):527–34.

16. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(19):1411–20.
17. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ V, Swedberg K, Yusuf S, et al. Influence of Ejection Fraction on Cardiovascular Outcomes in a Broad Spectrum of Heart Failure Patients. *Circulation*. 2005 Dec;112(24):3738–44.
18. Tribouilloy C, Rusinaru D, Leborgne L, Mahjoub H, Szymanski C, Houpe D, et al. In-hospital mortality and prognostic factors in patients admitted for new-onset heart failure with preserved or reduced ejection fraction: a prospective observational study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101(4):226–34.
19. Coordinators\* TEI and ES. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization EffectivenessThe ESCAPE Trial. *JAMA*. 2005 Oct;294(13):1625–33.
20. Braunwald E, Bristow MR. Congestive Heart Failure: Fifty Years of Progress. *Circulation*. 2000 Nov;102(suppl\_4):iv-14-iv-23.
21. Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: Cardiac troponin T. *Am Heart J*. 1999;138(1):95–9.
22. Marti CN, Georgiopoulou V V, Kalogeropoulos AP. Acute heart failure: patient characteristics and pathophysiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2013 Dec;10(4):427–33.
23. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol*. 2003/12/23. 2004 Mar;555(Pt 3):589–606.
24. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J*. 2003 Oct;24(19):1710–8.
25. Marti CN, Georgiopoulou V V, Kalogeropoulos AP. Acute heart failure: patient characteristics and pathophysiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2013 Dec;10(4):427–33.
26. Schrier RW. Blood Urea Nitrogen and Serum Creatinine. *Circ Heart Fail*. 2008 May;1(1):2–5.
27. Kazory A. Emergence of Blood Urea Nitrogen as a Biomarker of Neurohormonal Activation in Heart Failure. *American Journal of Cardiology*. 2010 Sep;106(5):694–700.
28. Bauersachs J, Widder JD. Endothelial dysfunction in heart failure. *Pharmacological reports*. 2008;60(1):119.
29. Watson RD, Gibbs CR, Lip GY. ABC of heart failure. Clinical features and complications. *BMJ*. 2000 Jan;320(7229):236–9.
30. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147–239.
31. America HFS of. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010 Jun;16(6):e1–2.
32. Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011/11/18. 2012 Mar;302(5):H1050–63.
33. Malik A, Brito D, Chhabra L. Congestive Heart Failure. *StatPearls [Internet]*; 2021.

34. Modin D, Andersen DM, Biering-Sørensen T. Echo and heart failure: when do people need an echo, and when do they need natriuretic peptides? *Echo Res Pract.* 2018/04/24. 2018 Jun;5(2):R65–79.
35. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston: Little & Brown; 1994.
36. M. MT, L. JJ, A. AL, Khadijah B, Javed B, L. DL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb;77(6):772–810.
37. Inamdar AA, Inamdar AC. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *J Clin Med.* 2016 Jun;5(7):62.
38. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147–239.
39. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):e1–90.
40. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(5):381–96.
41. Marwick TH. The Role of Echocardiography in Heart Failure. *Journal of Nuclear Medicine.* 2015 Jun;56(Supplement 4):31S LP-38S.
42. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of. *Eur Heart J.* 2016 Jul;37(27):2129–200.
43. Modin D, Andersen DM, Biering-Sørensen T. Echo and heart failure: when do people need an echo, and when do they need natriuretic peptides? *Echo Res Pract.* 2018/04/24. 2018 Jun;5(2):R65–79.
44. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(5):381–96.
45. Remme WJ. The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation Trial (CARMEN)—Rationale and Design. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15(1):69–77.
46. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, et al. Usefulness of Left Atrial Volume in Predicting First Congestive Heart Failure in Patients  $\geq 65$  Years of Age With Well-Preserved Left Ventricular Systolic Function. *Am J Cardiol.* 2005;96(6):832–6.
47. Louie HW, Laks H, Milgater E, Drinkwater DC, Hamilton MA, Brunken RC, et al. Ischemic cardiomyopathy. Criteria for coronary revascularization and cardiac transplantation. *Circulation.* 1991;84(5 Suppl):III290-5.

48. Bichara VM, Tazar J, Ventura HO. El ecocardiograma como herramienta para el diagnóstico y la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca. *Insuficiencia cardíaca*. 2010;5(2):51–8.
49. Bichara VM, Tazar J, Ventura HO. El ecocardiograma como herramienta para el diagnóstico y la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca. *Insuficiencia cardíaca*. 2010;5(2):51–8.
50. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of. *Eur Heart J*. 2016 Jul;37(27):2129–200.
51. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, Ter Maaten JM, Miñana G, Barallat J, et al. Clinical role of CA125 in worsening heart failure: a BIOSTAT-CHF study subanalysis. *Heart Fail*. 2020;8(5):386–97.
52. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, Ter Maaten JM, Miñana G, Barallat J, et al. Clinical role of CA125 in worsening heart failure: a BIOSTAT-CHF study subanalysis. *Heart Fail*. 2020;8(5):386–97.
53. Frigy A, Belényi B, Kirchmaier Á, Fekete N, Szabó IA. Elevated CA-125 as Humoral Biomarker of Congestive Heart Failure: Illustrative Cases and a Short Review of Literature. *Case Rep Cardiol*. 2020 May;2020:1–5.
54. Kouris NT, Zacharos ID, Kontogianni DD, Goranitou GS, Sifaki MD, Grassos HE, et al. The significance of CA125 levels in patients with chronic congestive heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters. *Eur J Heart Fail*. 2005 Mar;7(2):199–203.
55. Duman D, Palit F, Simsek E, Bilgehan K. Serum carbohydrate antigen 125 levels in advanced heart failure: Relation to B-type natriuretic peptide and left atrial volume. *Eur J Heart Fail*. 2008 Jun;10(6):556–9.
56. Monteiro S, franco F, Costa S, Monteiro P, Vieira H, Coelho L, et al. Prognostic value of CA125 in advanced heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2010;140(1):115–8.
57. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* [Internet]. 2000 May 1 [cited 2022 Sep 8];83(5):596–602. Available from: <https://heart.bmj.com/content/83/5/596>
58. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM, et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Dec 14 [cited 2022 Sep 8];40(47):3859–3868c. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/47/3859/5652224>
59. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Sep 8];11(1):263. Available from: [/pmc/articles/PMC7944197/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/344197/)
60. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 Sep 8];93(9):1137. Available from: [/pmc/articles/PMC1955040/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1955040/)
61. Sánchez-Ropero EM, Vera-Giraldo CY, Navas-Ríos CM, Ortiz-Rangel SD, Rodríguez-Guevara C, Vargas-Montoya DM, et al. Validation of a questionnaire for Measuring functional capacity in patients with heart failure in Colombia. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2018 Nov 1;25(6):356–65.

62. Jaime Castaño Castrillón J, Fernando Giraldo J, Darío Herrera H, Jaramillo Jiménez J, Miguel Noreñavillada J, Restrepo M, et al. Caracterización de pacientes con insuficiencia cardíaca en el primer nivel de atención de la ciudad de Manizales (Colombia) 2005-2008. *Archivos de Medicina (Manizales)* [Internet]. 2010 Dec 30 [cited 2022 Sep 8];10(2):127–38. Available from: <https://revistasum.umanizales.edu.co/ojs/index.php/archivosmedicina/article/view/1292>
63. Jorge García M. [Diagnosis and therapeutic guidance of diastolic heart failure]. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2003 Jan [cited 2022 Sep 8];56(4):396–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12689575/>
64. Pacho C, Domingo M, Núñez R, Lupón J, Núñez J, Barallat J, et al. Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients. *BMC Geriatr* [Internet]. 2018 May 9 [cited 2022 Sep 8];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29743019/>
65. Yoon JY, Yang DH, Cho HJ, Kim NK, Kim CY, Son J, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in combination with N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute decompensated heart failure. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 8];34(4):811–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30616330/>
66. Llàcer P, Bayés-Genís A, Núñez J. Carbohydrate antigen 125 in heart failure. New era in the monitoring and control of treatment. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2019 Apr 5 [cited 2022 Sep 8];152(7):266–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30442374/>