



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

TESIS TESIS TESIS TESIS



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

TESIS:

**“UTILIDAD DEL MARCADOR CA- 125 PARA DIAGNOSTICO DE
CONGESTION SISTEMICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
CARDIACA AGUDA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
DESCOMPENSADA”**

PRESENTA:

**DR. Erick Marlon Avila Gil.
Residente de Cardiología.**

**Protocolo de investigación para obtener el título especialista en
Cardiología**

ASESORES CLINICOS:

**DRA. CINTHYA JUDITH LÓPEZ RAMÍREZ.
DR SAMUEL VARELA ORTIZ.
DR. ANDRES ROBERTO LUGO GUADARRAMA.**

ASESOR METODOLOGICOS:

M.S.P. RAUL ARIAS ULLOA.

APROBADA POR:

**Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo
Comité de Ética del Centenario Hospital Miguel Hidalgo**

Aguascalientes, Aguascalientes, México Marzo 2023

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS



Aguascalientes, Aguascalientes a 07 de diciembre del 2022

Utilidad del marcador ca- 125 para diagnostico de congestion sistematica en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y enfermedad cardiovascular descompensada.

Autorizaciones



Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman Sevilla

Jefe del Departamento de enseñanza e investigación
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

José Tomás Flores Flores

Jefe del Departamento de Cardiología
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Dra. Cinthya Judith López Ramírez

Profesora titular del posgrado en Cardiología clínica
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

M.S.P. Raúl Arias Ulloa

Asesor clínico de tesis
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

c.c.p. Departamento de investigación y posgrado del centro de ciencias de la salud, BUAA.
c.c.p. Archivo personal del residente.



449 9 94 67 20

www.issea.gob.mx

Av Manuel Gómez Morin S/N
Fracc. Alameda, C.P.20259





Aguascalientes
Gente de trabajo y soluciones
El gigante de México
FUNDADO EN 1825. 2025. 2027

Centenario Hospital
Miguel Hidalgo

Aguascalientes, Aguascalientes a 07 de diciembre del 2022

Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman Sevilla
Jefe del Departamento de enseñanza e investigación
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

En respuesta a la petición del médico residente **Erick Marlon Avila Gil**, relacionada a presentar una carta de aceptación a su trabajo de tesis titulado:

Utilidad del marcador ca- 125 para diagnostico de congestion sistematica en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y enfermedad cardiovascular descompensada.

Me es grato informarle que, una vez analizado y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser **aceptado e impreso como trabajo final**.

Sin otro particular por el momento, aprovecho para hacerle llegar un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Cinthya Judith López Ramírez
Asesor clínico de tesis
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

c.c.p. Departamento de Enseñanza e Investigación CHMH.
c.c.p. Departamento de Investigación y posgrado del Centro de ciencias de la salud, BUAA.
c.c.p. Archivo personal residente.



449 9 94 67 20

www.issea.gob.mx

Av Manuel Gómez Morin S/N
Fracc. Alameda, C.P. 20259





CHMH
CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO
Contigo a 100

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/071/22
Aguascalientes; Ags., 07 de Septiembre de 2022

DR. ERICK MARLON AVILA GIL
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 21 de Julio de 2022, sometió a revisión el protocolo con número de registro 2022-R-24, y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

"UTILIDAD DEL MARCADOR CA-125 PARA DIAGNOSTICO DE CONGESTION SISTEMICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA"

Se solicita a los investigadores entregar resumen de resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.
JMAG/cmva*

2022 Año del 160 Aniversario Luctuoso de
Don José María Bocanegra

Avenida Gómez Morín S/N
Col. La Estación, C.P. 20259
Aguascalientes, Ags.
Tel. 449 994 67 20
www.aguascalientes.gob.mx



CHMH
CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO
Contigo al 100

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CEI/071/22

Aguascalientes, Ags., 07 de Septiembre de 2022

DR. ERICK MARLON AVILA GIL
INVESTIGADOR PRINCIPAL

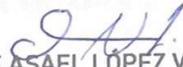
En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 21 de Julio de 2022, sometió a revisión el protocolo con número de registro 2022-R-24, y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

"UTILIDAD DEL MARCADOR CA-125 PARA DIAGNOSTICO DE CONGESTION SISTEMICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA"

Se solicita a los investigadores entregar resumen de resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DR. JAIME ASAEL LÓPEZ VALDEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.
JMAG/cmva*

2022 Año del 160 Aniversario Luctuoso de
Don José María Bocanegra

Avenida Gómez Morin S/N
Col. La Estación, C.P. 20259
Aguascalientes, Ags.
Tel. 449 994 67 20
www.aguascalientes.gob.mx

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores, Dra. Cinthya Judith Lopez Ramirez, DR Samuel Varela Ortiz, DR. Andres Roberto Lugo Y M.S.P. Raul Arias Ulloa por su asesoría, buena disposición y apoyo para la realización de esta tesis. Sin ellos no sería posible presentar esta tesis. Y gracias a su amplio conocimiento en el campo de la investigación y medico fueron los principales pilares en los cuales me apoye para la realización de esta tesis sin ellos esta tarea nunca se hubiera logrado.

A mis compañeros de especialidad que facilitaron la información y estuvieron en la mejor disposición de aportar en la realización de esta tesis con su conocimiento y experiencia en el campo.

Y de antemano a todos los trabajadores de la salud que apoyaron de forma directa o indirecta en la realización de esta tesis, con su ayuda el trabajo se aminoro enormemente.

INDICE GENERAL

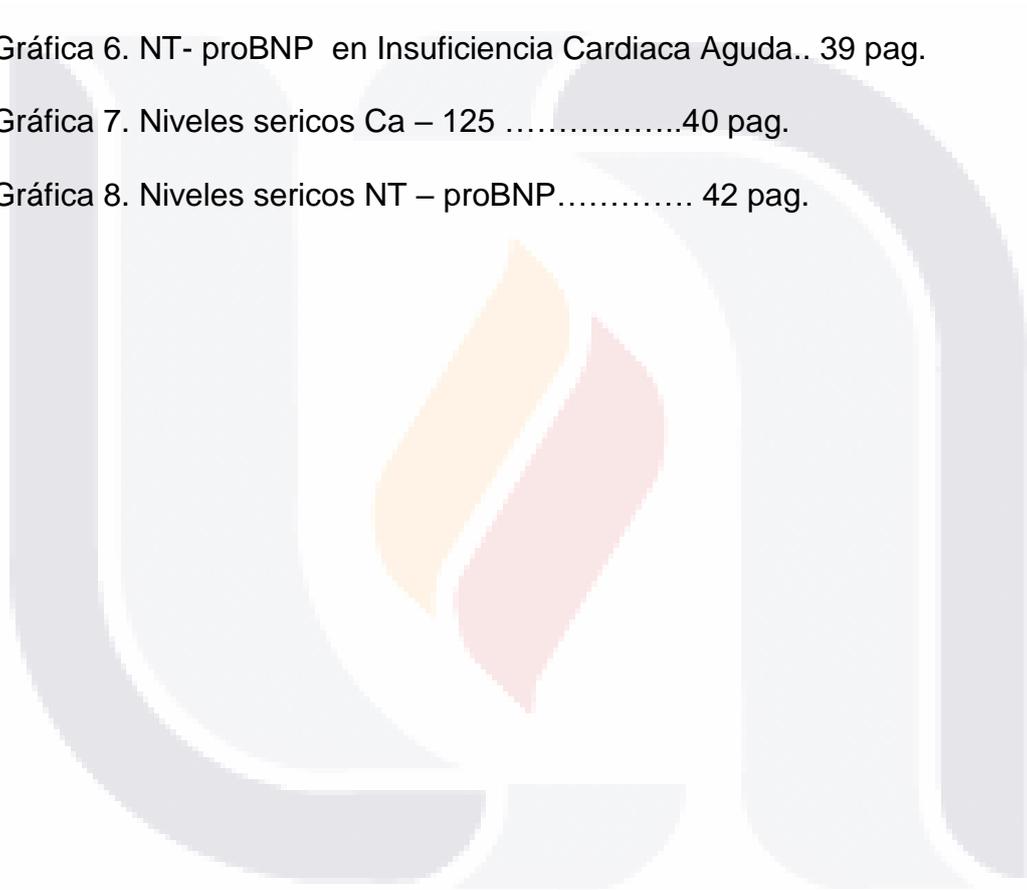
- I. Índice de tablas y Graficas.....3 pag.
- II. Índice de cuadros4 pag.
- III. Índice de Figuras.....5 pag.
- IV. Resumen.....6 pag.
- V. Abstract.....7 pag.
- VI. Introduccion8 pag.
- VII. Planteamiento del Problema.....10 pag.
- VIII. Justificación.....11 pag.
- IX. Aspectos eticos12 pag.
- X. Objetivos..... 13 pag.
 - A. Objetivo General..... 13 pag.
 - B. Objetivos Especificos..... 13 pag.
- XI. Marco Teorico.....15 pag.
- XII. Pregunta de Investigacion.....25 pag.
- XIII. Hipotesis.....25 pag.
- XIV. Metodologia..... 25 pag.
 - A. Universo..... 26 pag.
 - B. Criterios de Inclusión..... 26 pag.
 - C. Criterios de exclusion..... 26 pag.
 - D. Criterios de eliminación..... 27 pag.
 - E. Procedimiento..... 27 pag.
 - F. Recursos.....28 pag.
 - G. Análisis Estadístico 28 pag.
 - H. Definición de variables..... 29 pag.
 - I. Cronograma de actividades... 31 pag.
- XV. Resultados de Intervención.....32 pag.
- XVI. Discusión.....44 pag.

XVII. Conclusiones.....47 pag.
XVIII. Glosario.....48 pag.
XIX. Bibliografía.....49 pag.
XX. Anexos.....54 pag.



INDICE DE TABLAS Y GRAFICAS.

- 1.- Gráfica 1. Genero..... 32 pag.
- 2.- Gráfica 2. Edad..... 33 pag.
- 3.- Gráfica 3. Días de estancia.....34 pag.
- 4.- Gráfica 4. Motivo de egreso34 pag.
- 5.- Gráfica 5. Ca – 125 en Insuficiencia Cardiaca Aguda.. 37 pag,
- 6.- Gráfica 6. NT- proBNP en Insuficiencia Cardiaca Aguda.. 39 pag.
- 7.- Gráfica 7. Niveles sericos Ca – 12540 pag.
- 8.- Gráfica 8. Niveles sericos NT – proBNP..... 42 pag.



INDICE DE FIGURAS Y CUADROS.

- 1.- Cuadro 1 Prueba diagnostica.....22 pag.
- 2.- Cuadro 2. Analisis Ca -125 entre NT – pro BNP..35 pag.
- 3.- Cuadro 3. Parametros de validez diagnostica Ca- 125 entre NT- pro BNP ..36 pag.
- 4.- Cuadro 4. Ca – 125 en Insuficiencia Cardiaca Aguda....37 pag.
- 5.- Cuadro 5. Parametros de validez diagnostica Ca- 125 en Insuficiencia Cardiaca Aguda..... 38 pag.
- 6.- Cuadro 6. NT- proBNP en Insuficiencia Cardiaca Aguda.....38 pag.
- 7.- Cuadro 7. Parametros de validez diagnostica NT – proBNP en Insuficiencia Cardiaca Aguda.....39 pag.
- 8.- Cuadro 8. Prueba T. Ca – 125..... 41 pag.
- 9.- Cuadro 9. Prueba T NT- pro BNP..... 43 pag.

Indice de Figuras:

1.-Figura 1 Ca-125 estructura molecular..... 18 pag.



RESUMEN

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares entre las que destaca Insuficiencia cardiaca, son hoy en día consideradas un problema serio de salud pública y la principal causa de mortalidad a nivel mundial. Se asocian con mayores tasas de morbi-mortalidad, de ahí la necesidad de un abordaje oportuno tanto para su diagnóstico como tratamiento, dentro de el abordaje diagnóstico actualmente se cuenta con nuevos biomarcadores alternos al amino terminal pro-peptido natriuretico cerebral, no inferiores a este mismo como prueba diagnóstica de ingreso y se correlacionen con datos clínicos y hemodinámicos del paciente **Objetivo.** Evaluar si el biomarcador Ca-125 es útil en el diagnóstico de congestión sistémica en pacientes con Enfermedad cardiovascular descompensada.

Metodología. Descriptivo. Transversal. Multicéntrico, analizaron 79 pacientes con Insuficiencia Cardiaca y enfermedad cardiovascular descompensada de los cuales se tomó muestra de sangre periférica y se determinó los niveles de Ca 125 y NTproBNP a su ingreso. **Resultados:** Se encontró validez diagnóstica de la prueba Ca – 125 para su uso como parte del diagnóstico de congestión sistémica, donde se encontró con una sensibilidad del 64.151% IC (95%), Especificidad 69.231%, IC (95%), Valor predictivo positivo 80.952%, IC (95%), Valor predictivo negativo 61.54%, IC (95%), se realizó un subanálisis donde se obtuvo que el Ca 125 tiene una sensibilidad 93.33% IC (95%), con una Especificidad del 100%, IC (95%), un Valor predictivo positivo 100%, con un Valor predictivo negativo 91.89%.

Conclusión: El Biomarcador Ca 125 es útil como prueba diagnóstica en congestión tisular comparado con NT – proBNP en pacientes con Enfermedad Cardiovascular descompensada, con una sensibilidad y especificidad baja derivado por una muestra insuficiente de pacientes para lograr mayor valor estadístico, sin embargo en el subanálisis de los resultados se observó que el Ca-125 en pacientes con criterios de Insuficiencia Cardiaca aguda presentó una alta sensibilidad y especificidad así como un mayor valor estadístico en comparación al NT-ProBNP.

Palabras clave: Antígeno Carnohidato – 125, amino terminal pro – peptido natriuretico cerebral, falla cardíaca.

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases, among which heart failure stands out, are today considered a serious public health problem and the main cause of mortality worldwide. They are associated with higher rates of morbidity and mortality, hence the need for an opportune approach both for their diagnosis and treatment. Within the diagnostic approach, there are currently new alternative biomarkers to the amino terminal pro-brain natriuretic peptide, not inferior to this same as a diagnostic test on admission and correlate with clinical and hemodynamic data of the patient. **Objective** To assess whether the Ca-125 biomarker is useful in the diagnosis of systemic congestion in patients and decompensated cardiovascular disease. **Methodology.** Descriptive. transversal. Multicenter, they analyzed 79 patients with heart failure and decompensated cardiovascular disease from whom a peripheral blood sample was taken and the levels of Ca 125 and NTproBNP were determined upon admission. **Results.** Diagnostic validity of the Ca - 125 test was found for its use as part of the diagnosis of systemic congestion, where it was found with a sensitivity of 64.151% CI (95%), Specificity 69.231%, CI (95%), Positive predictive value 80.952 %, IC (95%), Negative predictive value 61.54%, IC (95%), a sub-analysis was carried out where it was found that Ca 125 has a sensitivity of 93.33% IC (95%), with a Specificity of 100%, CI (95%), a 100% positive predictive value, with a 91.89% negative predictive value. **Conclusion:** The Ca 125 Biomarker is useful as a diagnostic test in tissue congestion compared to NT - proBNP in patients with decompensated Cardiovascular Disease, with low sensitivity and specificity derived from an insufficient sample of patients to achieve greater statistical value, however in the subanalysis of the In the results, it was observed that Ca-125 in patients with acute heart failure criteria presented high sensitivity and specificity as well as a higher statistical value compared to NT-ProBNP.

Keywords: *Carbohydrate antigen-125, amino- terminal pro-brain natriuretic peptide, Heart failure.*

INTRODUCCION

La insuficiencia cardiaca descompensada así como el resto de enfermedades cardiovasculares, actualmente se considera la principal causa de morbi-mortalidad a nivel mundial, la cuál conlleva a un gran impacto a nuestro sistema de salud. En nuestro país no contamos con datos reales del impacto no solo en salud también el impacto económico tanto del abordaje diagnóstico, tratamiento, y a su vez pronóstico de los pacientes con Enfermedades Cardiovasculares, no siendo así diferente en otras poblaciones a nivel mundial, se tiene datos de comunidades europeas y estadounidenses, que la insuficiencia cardiaca aguda por sí sola es la principal causa de ingresos hospitalarios y la tercer causa de mortalidad cardiovascular.⁽¹⁾

En las últimas Guías de Insuficiencia Cardiaca avaladas por las sociedades europea y estadounidense, se recomienda el uso de herramientas diagnósticas con el propósito de un diagnóstico oportuno, el cual optimice las estrategias de abordaje diagnóstico y tratamiento en el servicio de urgencias, todo esto con la finalidad de reducir el tiempo de inicio de manejo y clasificar el grado de descompensación de los mismos, con el propósito de impactar en el pronóstico. Actualmente se recomienda el uso de biomarcadores séricos con el objetivo de definir el diagnóstico de Insuficiencia cardiaca congestiva, tales como el uso de péptido natriurético cerebral (BNP) y la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) con un nivel elevado de recomendación.⁽²⁾

En últimas publicaciones de estudios europeos, han incluido el uso del Ca125 como biomarcador de congestión tisular en enfermedades cardiovasculares principalmente Insuficiencia cardiaca aguda del tipo descompensada, cabe mencionar que este biomarcador históricamente ha sido usado como diagnóstico de diversas Enfermedades Oncológicas que involucra células epiteliales, infecciosas e inflamatorias abdominales.⁽³⁾

Se cuenta con varios estudios publicados donde el Ca 125 ha demostrado validez diagnóstica en pacientes que requieren de manejo hospitalario por cuadro de sobrecarga hidrica importante, así como estudios donde se ha comparado el uso de BNP comparado con Ca 125, con fines de prueba diagnostica, predictor de mortalidad, pronostico y respuesta al manejo a largo plazo, los cuales han demostrado resultados estadísticamente significativos, incluso en algunos estudios se demostró superioridad con Ca125 comparado con el estándar de oro bioquimico actual (Pro-BNP) ⁽⁴⁾

Actualmente se ha observado que niveles superiores a > 35 U/ ml, tienen correlación de forma lineal con criterios hemodinamicos y clinicos de congestión sistémica en pacientes con descompensación cardiovascular que acuden al servicio de urgencias, y los cuáles requieren de manejo hospitalario.⁽⁵⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La insuficiencia cardiaca (IC) es un problema de Salud Pública afectando al 2% de la población adulta total. Con una incidencia de más de 600 mil casos nuevos por año en Estados Unidos. Siendo la primer causa en pacientes mayores de 65 años de hospitalizaciones, con un mal pronóstico y sobrevida global de alrededor del 50%. En México no se cuenta con un Registro Nacional confiable que ayude y permita conocer el valor real y la magnitud de esta enfermedad en nuestra población ⁽⁶⁾. Aún así se tiene altas tasas de hospitalización por insuficiencia cardiaca en nuestro medio.

El uso de métodos invasivos como cateterismo cardíaco aumenta el costo intrahospitalario en los sectores públicos y privados, e incrementa el riesgo de complicaciones, por lo cual es de vital importancia contar con herramientas útiles no invasivas tales como biomarcadores que cuenten con validez para el diagnóstico, disponibilidad, bajo costo y, que confiera un valor pronóstico.

De acuerdo a la World Heart Federation, en 2016, en México, las enfermedades cardíacas afectan al 26% de la población a un costo total de \$6.1 mil millones de dólares y ocupan el 4% de todo el gasto en salud. En el foro realizado en el Senado de la República Mexicana con motivo del Día Mundial del Corazón, se señaló que la IC tiene un impacto económico para el sistema de salud de 35 mil millones de pesos anual.

Ante las estadísticas actuales, y ante el gran problema grave de Salud Pública, consideramos que es de vital importancia contar con estrategias diagnósticas viables para un diagnóstico oportuno y que impacte en la morbi-mortalidad de la población, por lo que consideramos de vital importancia contar con herramientas diagnósticas de utilidad, disponibilidad y bajo costo como la medición marcadores bioquímicos, como el Ca-125.

JUSTIFICACIÓN

Magnitud: Conocer la sensibilidad y especificidad, del Ca 125 como biomarcador de insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes en estado de enfermedad cardiovascular descompensada, ya que las enfermedades cardiovasculares se han posicionado en los primeros lugares de causa de mortalidad a nivel mundial. Día tras día se aumentan los casos de pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA) cuya principal complicación es insuficiencia cardíaca crónica (IC) a nivel mundial afecta al 2% de la población mundial y de las principales causas de hospitalización, el Ca 125 es un biomarcador con amplia disponibilidad en nuestro medio, barato, y fácil de determinar que puede ayudar para determinar el diagnóstico objetivo y rápido, con el fin de iniciar el manejo de estos pacientes e incaminarlo con el mismo.

Vulnerabilidad: En el paciente con IC se incluyen factores de riesgo para presentar otra serie de complicaciones a nivel cardiovascular como son la Fibrilación auricular, Eventos vasculares cerebrales, y Síndrome coronario agudo, el diagnosticar la IC precozmente, permite mejorar las estrategias de tratamiento y el impacto en el pronóstico.

Trascendencia: Siendo la IC la principal complicación de SCA, el verdadero reto es la identificación de manera precoz con la finalidad de disminuir las complicaciones potencialmente mortales.

El impacto en el diagnóstico precoz y tratamiento adecuado guiado por los valores del Biomarcador Ca-125, tiene como finalidad evaluar su precisión en el diagnóstico de congestión sistémica en pacientes con IC y su utilidad para guiar la terapéutica y seguimiento a largo plazo, así como el pronóstico, el cual consideramos relevante ya que en los pacientes con IC, es indispensable una estrategia diagnóstica viable para guiar al personal médico para la toma de decisiones.

Factibilidad: El presente trabajo pretende identificar la utilidad del biomarcador Ca-125 para el diagnóstico de IC, en nuestro Hospital se cuenta con el recursos humano, infraestructura recursos materiales, necesarios para su realización y posterior implementación basado en resultados.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo cumple con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica, en cuanto al cuidado que se deberá tener con la seguridad y bienestar de los pacientes se deberá identificar que se respetarán cabalmente los principios contenidos con el Código de Nuremberg, la declaración de Helsinki y su enmiendas, el informe Belmont, el código de Reglamentos Federales de Estados Unidos. Acorde al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud con Reforma el 22 de junio del 2017 el cual entró en vigor el 19 de diciembre del mismo año. Este protocolo se considera según el artículo 17: Investigación con riesgo mínimo, ya que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspecto.

OBJETIVO GENERAL

1.- Evaluar si el biomarcador Ca-125 es util en el diagnóstico de congestión sistémica en pacientes con Insuficiencia cardiaca aguda y Enfermedad cardiovascular descompensada.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.1 Determinar la sensibilidad del Ca 125 como diagnóstico de congestión sistémica en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y enfermedad cardiovascular descompensada.

1.2 Determinar la especificidad del Ca 125 como diagnóstico de congestión sistémica en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y enfermedad cardiovascular descompensada.

1.3 Determinar el valor predictivo positivo del Ca 125 como diagnóstico de congestión sistémica en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y enfermedad cardiovascular descompensada.

1.4 Determinar el valor predictivo negativo del Ca 125 como diagnóstico de congestión sistémica en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y enfermedad cardiovascular descompensada.

1.5 Determinar la razon de verosimilitud positiva del Ca 125 como diagnóstico de congestión sistémica en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y enfermedad cardiovascular descompensada.

1.6 Determinar la razon de verosimilitud negativa del Ca 125 como diagnóstico de congestión sistémica en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y enfermedad cardiovascular descompensada.

1.7 Calcular la exactitud de la prueba diagnóstica.

1.8 Calcular el área bajo la curva ROC que determine los puntos de corte de sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica.

1.9 Dar seguimiento a las rehospitalizaciones en el ultimo mes desde egreso.



MARCO TEORICO

Actualmente la definición de Insuficiencia Cardíaca de acuerdo a el Consenso de las Sociedades Internacionales de Insuficiencia Cardíaca, se define como: "Síndrome clínico dado por anomalía funcional y estructural cardíaca, caracterizado por signos y síntomas típicos, cuyo resultado es un gasto cardiaco reducido y puede o no presentar presiones intracardíacas elevadas en reposo o estrés"⁽²⁾. A su vez se recomienda el uso de biomarcadores con el fin de apoyar el diagnóstico o la exclusión del mismo, dentro de los cuales se encuentra el péptido natriurético cerebral (BNP) y la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) inclusive con el nivel máximo de recomendación ⁽⁷⁾.

El termino de Insuficiencia Cardíaca Aguda de acuerdo a las Guías de práctica Clínica se define como: "Aparición de forma gradual y progresión rápida de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, que se presentan de forma grave y que obliga a la búsqueda por parte del paciente a la atención médica, y los cuáles requieren de internamiento hospitalario. La forma de presentación clínica puede ser desde Insuficiencia Cardíaca descompensada la cual corresponde en incidencia del 50-70% de los casos ⁽⁸⁾, Insuficiencia cardíaca derecha aislada, Edema agudo pulmonar, culminando con Choque cardiogénico.

El aumento de volumen no es sinónimo de congestión, ya que ésta se define como líquido acumulado dentro del compartimento extravascular e intravascular resultando en un aumento de las presiones intracardíacas (de llenado). Actualmente existen numerosos métodos para la evaluación de congestión sistémica invasivos y no invasivos, tales como el cateterismo cardíaco derecho, siendo éste, el más específico para la evaluación de la congestión intravascular, así como técnicas no invasivas como la ecografía y ecografía Doppler a nivel portal, hepática y renal ⁽⁹⁾.

La determinación del péptido natriurético (BNP) refleja la función endocrina, secretora y contractil por parte de los cardiomiocitos los cuales se sintetizan en base al aumento de la tensión de la pared (diastólica), por aumento de volumen

o presión del llenado intracardiaco ⁽¹⁰⁾, es importante remarcar que la medición de BNP y NT- proBNP no reflejan únicamente la función sistólica ventricular izquierda, sino también disfunción diastólica del ventriculo derecho, disfunción valvular, arritmias y aumento de presiones pulmonares ⁽¹¹⁾. El resultado de estos biomarcadores, no es concluyente en la valoración de respuesta a tratamiento ni pronostica en grupos especiales de pacientes ya que se ha documentado existe variabilidad de los niveles sericos de BNP entre población sana, condicionada por la presencia de obesidad, género y raza. En pacientes con antecedentes de Enfermedad Pulmonar Crónica Obstructiva (EPOC) en los cuáles de manera fisiopatologica desarrollan hipertensión pulmonar y falla del ventriculo derecho, hay elevación del BNP, por lo que dificulta el diagnóstico de insuficiencia cardíaca agudizada hasta en un tercio de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), asi en pacientes con cierto grado de disfunción renal y tomando en cuenta que el 25% del aclaramiento de BNP está dado por filtrado renal, los niveles de BNP no son en este contexto biomarcador confiable dirigido a IC agudizada, esto argumentado, que tanto la IC y la enfermedad renal crónica (ERC) son las principales condiciones patologicas en las cuáles existe un aumento de concentración de BNP y NT-proBNP en la población ^(11,12,13).

Cabe mencionar que son múltiples las condiciones en las cuáles se obtienen niveles de BNP aumentado sin traducir patologia cardiaca, en este contexto de Insuficiencia Cardiaca aguda, por citar algunos, en presencia de Obesidad Exogena en donde se obtiene Indice de Masa Corporal (IMC) mayor a 30kg/m², la medición de BNP debe considerarse con un umbral de cohorte diagnóstico de hasta un 50%.

En literatura donde se incluyen grupo de pacientes con IC y tratamiento farmacológico a base de Sacubitrilo/Valsartán se demostró que existe efecto sobre la concentración de BNP ya que son eliminados por la neprilisina condicionando un valor no real de acuerdo al estado hemodinámico, a su vez en el grupo de pacientes con arritmias del tipo fibrilación auricular (FA) y flutter auricular se observo una relación directa con niveles mayores de BNP. ⁽¹¹⁾.

Por lo que tomando en cuenta la evidencia actual donde se concluye que son múltiples las condiciones que pueden dar resultados falsos positivos de BNP,

siendo este no concluyente para el diagnóstico de Insuficiencia cardiaca aguda, por lo que se considera que la determinación de BNP para dicho objetivo no es un marcador de poca utilidad para seguimiento y pronóstico en pacientes con IC (14).

El Biomarcador Antígeno Carbohidrato – 125 (Ca-125) se ha utilizado con el fin de establecer el diagnóstico preciso, estratificar el riesgo, dar pronóstico y orientar la terapia. Se trata de una glicoproteína que se sintetiza en las células mesoteliales de pericardio, pleura y peritoneo. La síntesis y liberación de esta glicoproteína por parte de las células mesoteliales ha sido planteado en respuesta al aumento de la presión hidrostática, activación de citocinas y al estrés mecánico (15).

Históricamente este biomarcador, se ha utilizado en el diagnóstico de malignidad por su expresión en células epiteliales en ovario, páncreas, colon, riñón y pulmón. Sin embargo, se ha asociado el aumento en su concentración, en diversas patologías tales como: tuberculosis pulmonar, cirrosis hepática, peritonitis, e inclusive en estados fisiológicos, como el embarazo. Tiene una vida promedio de siete días que puede variar hasta diez días y su valor está estandarizado a niveles menor a 35U/mL, una de sus principales características es que no se modifica por edad, peso o función renal y cuenta con ventajas como: bajo costo, alta disponibilidad en los laboratorios clínicos, fácil medición y un rápido resultado de acuerdo a un método estandarizado. (3) (ver Figura 1).

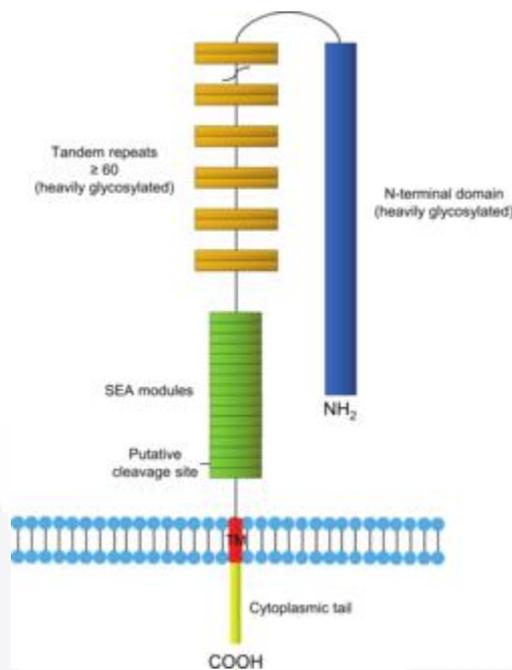


Figura 1. Ca-125 estructura molecular

Entidades patológicas como la enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca crónica en donde la retención hídrica y congestión venosa son características principales dando pie a cambios fisiopatológicos consistentes en aumento de presión intersticial y venosa, activan también, ejes neuro-hormonales e inflamación sistémica ⁽¹⁶⁾.

En el contexto de pacientes con adenocarcinomas que tienen sobreexpresión de mucinas anómala, así como diversas neoplasias, estado de sobrecarga de volumen, ascitis, se ha descrito se tiene poca sensibilidad del biomarcador para el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca aguda ⁽¹⁷⁾.

En individuos sanos los niveles de Ca 125 son < 25 U /ml determinado en 99% de individuos sin patología aparente, y tienden a disminuir en el periodo de la menopausia y en adultos mayores, solo el 1 % de la población presentan valores más elevadas. Cabe mencionar que es habitual encontrar concentraciones elevadas en el primer trimestre del embarazo, en la etapa neonatal, así como mayor concentración sérica en estados patológicos propios del embarazo y en casos de muerte fetal. ⁽⁵⁾

Actualmente se cuenta con amplia información derivada de múltiples publicaciones científicas, sobre el uso de los niveles sericos de CA125 como biomarcador de congestión sistémica en pacientes que cursan con falla cardíaca aguda descompensada, con fines de diagnóstico, predictor de riesgo, respuesta a tratamiento y pronóstico, incluso se ha observado una correlación directa con la clase funcional de acuerdo a la NYHA, donde se observó que en pacientes con clase I NYHA los niveles sericos de CA125 no están aumentados, en Clase funcional II-IV el CA125 está positivo y en concentraciones mayor a 35u/ml, argumentando que de acuerdo a la clasificación clínica estimada por clase funcional, es decir a mayor disnea clínica, mayor concentración sérica de CA125. (16)¹ .

Cabe mencionar que la presencia de este biomarcador, lo podemos encontrar en diversas patologías a nivel cardíaco como Enfermedades del pericardio, tales como: Derrame pericárdico, en el cual fisiopatológicamente existe tensión mecánica a nivel mesotelial, que condiciona la liberación de CA125, en condiciones de derrame pericárdico, a mayor grado de derrame se encontraron niveles más altos de concentraciones de CA125, a su vez también se han relacionado que niveles más aumentados de CA125 son predictor de riesgo en el desarrollo de Fibrilación Auricular. (4)

Una de las principales características positivas es que no se requiere de preparación previa para la obtención de la muestra y no se modifican los resultados de su concentración por diferentes condiciones generales, por lo que la hace una herramienta valiosa no invasiva (18).

También se ha encontrado en pacientes en protocolo de trasplante cardíaco y posterior al mismo, valores cambiantes de Ca-125 a nivel sérico con relación directa en el pronóstico (19).

Existe mucha información acerca de este biomarcador tumoral en enfermedad cardiovascular correlacionado con las clases funcionales⁽²⁰⁾, Existe amplia información científica que avala la utilidad del uso de este Biomarcador tumoral

en enfermedad cardiovascular, con fines diagnóstico, predictor de riesgo, respuesta a tratamiento y pronóstico, asociado a su vez a niveles de BNP ⁽²¹⁾.

En diversos estudios se logró concluir como predictor confiable y sólido en pacientes con Insuficiencia Cardíaca e Insuficiencia Tricúspidea grave donde los niveles de BNP no fueron concluyentes, pero si el CA125 con niveles positivos elevados, dando un valor pronóstico predictivo de mortalidad ⁽²²⁾, independientes de Sexo, edad, enfermedades crónicas degenerativas (DM2), nivel de Creatinina y Hemoglobina.⁽²³⁾ Esto puede deberse a varios factores, tales como la vida media corta de BNP, por lo que no es la herramienta no invasiva más adecuada para valorar estado de volumen, niveles sobrestimados de BNP en Insuficiencia cardíaca avanzada, modificación de acuerdo a la edad, filtrado glomerular, etc.⁽²⁴⁾

Aún así actualmente se publican numerosos artículos en los que destacan algoritmos y mediciones de doble biomarcador de falla cardíaca utilizando BNP en comparación con Ca-125, la fluctuación del Ca-125 con base al tratamiento y a su vida media, refleja una interpretación biológica de cambios sostenidos, constantes de estado de congestión y estado inflamatorio en pacientes descompensados⁽²⁵⁾. Esto se confirma en estudios clínicos encontrando resultados similares en los cuales se concluye que Mucina-16 determina de forma confiable y fisiológica la carga de acumulación y redistribución de líquidos en las semanas siguientes de pacientes en recuperación del estado de descompensación ⁽²⁶⁾.

Los estudios actuales van dirigidos a Insuficiencia cardíaca izquierda, ya que existe poca información hasta el momento, pero con resultados prometedores en Insuficiencia cardíaca derecha ⁽²⁷⁾. De igual manera, se encuentra escasa información pero con resultados positivos en presencia de Derrame pleural y serosos donde se ha observado un aumento de niveles séricos de Mucina- 16 en pacientes que cursan con IC, correlacionándose con la respuesta al tratamiento ⁽²⁸⁾.

Desde otra perspectiva, se han desarrollado estudios en los cuales con base a los niveles de Ca-125, ha sido de utilidad para guiar la terapéutica médica en pacientes con descompensación de IC, de ahí la recomendación actual para su

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

uso en la práctica clínica ⁽²⁹⁾, basando la titulación de los niveles de Ca-125, se ha logrado ajustar la terapia siendo una estrategia activa, con objetivo de disminuir rehospitalización y visitas a salas de urgencias en población de alto riesgo, comparando pacientes con terapia basada en evidencia citada en las guías⁽³⁰⁾. De este punto, parten publicaciones donde se titula la dosis de diurético con base al nivel sérico de Ca-125 y BUN para valorar el beneficio o el riesgo de uso del mismo con resultados estadísticamente significativos ⁽³¹⁾.

En más de un estudio se ha asociado la relación directa de Cr y valores de Ca-125 al ingreso, resultando en mejoría al guiar la terapéutica diurética con mismo valor de corte 35 U/mL y Cr 1.4 mg/mL ⁽³²⁾. Existe correlación directa entre la descompensación de la Insuficiencia Cardíaca con Lesión renal aguda, de ahí que se ha observado que la titulación de diurético basado en niveles de Ca125 como guía para la titulación del tratamiento diurético se ha demostrado su utilidad con resultados positivos.

Este padecimiento está estrechamente relacionado al fenómeno de IC con LRA (Lesión Renal Aguda), esto, teniendo resultados adversos, a pesar de que se conoce el tratamiento de esta complicación, el uso de diurético intravenoso, su dosis adecuada continua siendo una incertidumbre, anteriormente visto desde el punto de vista de reducción de gasto cardíaco e hipoperfusión renal, ahora se sabe que juega un papel fundamental en el aumento de la presión intraabdominal e hidrostática de la vena renal en el rol de la LRA ⁽³³⁾, con todo esto es de vital importancia contar con herramientas confiables y reproducibles para valorar el flujo venoso intrarrenal, esto se puede llevar a cabo con la determinación de Ca-125 en pacientes con congestión venosa intrarrenal, debido a esta información, Ca-125 es efectivo como un marcador que guía la terapéutica, en uso de dosis elevadas de diurético y como un claro indicador pronóstico de función renal ^(34,35).

En cuanto a la sensibilidad del marcador, en falla cardíaca derecha, existe una marcada evidencia en Ca-125 con mejores resultados en grupos de cohorte y acompañados de insuficiencia tricuspídea severa, no sólo para valoración de mortalidad con niveles séricos elevados, sino también en pacientes hospitalizados o de reingreso, en pacientes con síndrome cardiorrenal tipo I se puede establecer una hipótesis que el Ca-125 es un marcador sensible y con alta relación clínico-biológico para IC ^(36,37).

Existen problemas al presentar estudios de investigación enfocados en IC como lo son desde su actual definición “ empeoramiento de signos y síntomas hasta propiciar que el

paciente acuda a atención urgente”, dejando fuera a todos los pacientes con IC descompensada que no acuden al hospital; otro contexto importante es la no comprensión de la fisiopatología y de ahí, guiar una terapia individualizada con el fin de un mejor desenlace, de ahí parte la importancia de conocer que pacientes se beneficiarían o no con terapia agresiva, planteamiento reflejado en trabajos actuales de investigación⁽³⁸⁾.

En cuanto al análisis estadístico tenemos Para valorar la validez de una prueba diagnóstica, la condición *sine qua non* es que se compare la prueba con un criterio de referencia o patrón de oro (*gold standard*) que se utiliza como criterio de *verdad*. El esquema más simple para analizar cualquier prueba diagnóstica es el de una tabla en la que se cruzan los posibles resultados (positivo o negativo) de la prueba diagnóstica que se evalúa frente a la “verdad” valorada por el criterio de referencia (es decir, si está presente o ausente).

Para probar la hipótesis de trabajo de la investigación se realizó el análisis estadístico para validar una prueba diagnóstica de acuerdo con la señalado en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Tabla de contingencia que señala la generación de celdas para el análisis estadístico de una prueba diagnóstica.			
Resultado de la prueba de estudio	Estado respecto a la enfermedad según el estándar de referencia		Total
	Presente	Ausente	
Positivo	a = (enfermos con prueba +) o verdaderos positivos	b = (no enfermos con prueba +) o falsos positivos	(a + b) = Total de pacientes con prueba positiva
Negativo	c = (Enfermos con prueba -) o falsos negativos	d = (no enfermos con prueba -) o verdaderos negativos	(c + d) = Total de pacientes con prueba negativa
Total	(a + c) = total de enfermos	(b + d) = total de no enfermos	(a + b + c + d) = Total de pacientes

La sensibilidad muestra la capacidad de la prueba para diagnosticar a los enfermos con prueba positiva; es decir, es la relación de verdaderos positivos entre el total de enfermos, se calcula dividiendo los valores de las casillas $\frac{a}{a+c}$.

La especificidad establece la capacidad de la prueba para diagnosticar a los no enfermos con prueba positiva; es decir, es la relación de verdaderos negativos entre el total de no enfermos, se calcula dividiendo los valores de las casillas $\frac{d}{b+d}$.

El valor predictivo positivo es la probabilidad de que un paciente con la prueba positiva esté realmente enfermo; es decir, es la relación de verdaderos positivos entre el total de pacientes con la prueba positiva, se calcula dividiendo $\frac{a}{a+b}$.

El valor predictivo negativo es la probabilidad de que un paciente con la prueba negativa esté realmente sano, es decir, es la relación de verdaderos negativos entre el total de pacientes con la prueba negativa, se calcula dividiendo $\frac{d}{c+d}$.

El área bajo la curva ROC (Receiving Operating Characteristic) o también conocida como AUC, es un parámetro para evaluar la bondad de una prueba diagnóstica que produce resultados continuos; esta área puede interpretarse como la probabilidad de que, ante un par de individuos, uno enfermo y el otro sano, la prueba los clasifique correctamente, Swets¹ clasifica la exactitud de la prueba del siguiente modo: si el valor del AUC está comprendido entre > 0.5 y ≤ 0.7 la exactitud es baja; entre > 0.7 y ≤ 0.9 se considera regular – alta; y para valores > 0.9 la exactitud de la prueba es alta.

La razón de verosimilitud se define como la razón entre la posibilidad de observar un resultado en los pacientes con la enfermedad en cuestión versus la posibilidad de ese resultado en pacientes sin la patología. El uso de la razón de verosimilitud constituye una herramienta de gran utilidad para la toma de decisiones clínicas frente a la solicitud de alguna prueba diagnóstica, porque son valores inherentes a este e independientes de la prevalencia de la enfermedad. Si bien su cálculo deriva de probabilidades condicionadas en base al teorema de Bayes, se puede estimar en base a parámetros de sensibilidad y especificidad de la siguiente manera:

$$LR+ = \frac{\textit{Tasa de verdaderos positivos}}{\textit{Tasa de falsos positivos}} = \frac{\textit{Sensibilidad}}{1 - \textit{Especificidad}}$$

$$LR^- = \frac{\text{Tasa de falsos negativos}}{\text{Tasa de verdaderos negativos}} = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

Esto refleja la capacidad de un test diagnóstico para cambiar una probabilidad pretest a una nueva probabilidad postest. La aplicabilidad de la razón de verosimilitud es múltiple en la práctica radiológica, ya que es posible utilizarla al analizar pruebas diagnósticas con resultados dicotómicos, en los que solo es posible determinar presencia o ausencia de enfermedad (negativo o positivo), o bien con resultados categóricos, por ejemplo, mediante exámenes que tienen categorías de severidad (leve, moderada o severa).

El impacto de los valores de la razón de verosimilitud positivo y negativo se refleja en el Cuadro 2. Como término general, hay que recordar que una razón de verosimilitud positiva mayor de 10 y una razón de verosimilitud negativa menor de 0.1 indica un cambio relevante en la probabilidad pretest, lo cual determina con alta certeza un cambio de conducta clínica. ((ver cuadro 2).

Cuadro 2. Rangos de valores de razón de verosimilitud y su impacto en utilidad clínica.		
LR +	LR -	Utilidad
> 10	< 0.1	Altamente relevante
> 5 – 10	0.1 – 0.2	Buena
2 – 5	> 0.2 – 0.5	Regular
< 2	> 0.5	Mala

La prevalencia de la enfermedad debe ser entendida como la proporción de enfermos, catalogados por la prueba de referencia, dividido entre todos los pacientes del estudio. La fórmula para calcular la prevalencia es:

$$\text{Prevalencia} = \frac{a+c}{a+b+c+d}$$

Exactitud de la prueba es probabilidad de resultados correctos de la prueba. Se calcula de la manera siguiente:

$$\text{Exactitud} = \frac{\text{Verdaderos positivos} + \text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{Falsos negativos} + \text{Verdaderos negativos} + \text{Falsos positivos}}$$

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es útil el marcador Ca-125, para diagnóstico de Congestión Sistémica en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y Enfermedad cardiovascular descompensada?

HIPÓTESIS

El biomarcador Ca-125 es útil para el diagnóstico de Congestión Sistémica en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y Enfermedad cardiovascular descompensada.

HIPÓTESIS NULA

El biomarcador Ca-125 no es útil para el diagnóstico de Congestión Sistémica en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Aguda y enfermedad cardiovascular descompensada

MÉTODOS

Diseño de la investigación: Descriptivo. Transversal. Multicéntrico.

Universo de estudio: Pacientes hospitalizados en el servicio de Cardiología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags. Pacientes hospitalizados en el servicio de Cardiología del Centro Médico ISSEMYM, Toluca Edo. De México.

Período del estudio: Durante el período de tiempo de inicio 15 de Julio a Octubre 2022.

Tamaño de la muestra: El total de los pacientes hospitalizados que cumplan la definición de Insuficiencia Cardíaca Aguda o enfermedad cardiovascular descompensada con datos de congestión tisular de Cardiología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, así como los pacientes de Cardiología del Centro Médico ISSEMYM.

UNIVERSO:

Pacientes mayores de 18 años que cumplieran con los criterios de inclusión, ingresados a hospitalización durante el período de tiempo definido de inicio julio 2022 y hasta Octubre 2022 que cumpla los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1.10 Pacientes mayores de 18 años, que por su condición de salud son ingresados a el servicio de Urgencias y hospitalizados en el servicio de Cardiología con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca y Enfermedad cardiovascular descompensada.

1. Pacientes adultos mayores de 18 años, hospitalizados con un primer episodio de Insuficiencia cardíaca descompensada.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes adultos con datos de sobrecarga hídrica por mecanismo de desnutrición.
2. Pacientes adultos con datos de edema por procesos obstructivos de drenaje linfático
3. Pacientes embarazadas
4. Pacientes en Edad pediátrica
5. Pacientes con diagnóstico de malignidad establecido o con sospecha del mismo
6. Pacientes con Edema secundario a anafilaxis
7. Pacientes con diagnostico de Angioedema

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con expediente incompleto.

Pacientes hospitalizados en otros servicios que no sean Cardiología.

PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente que ingresa al servicio de urgencias, con datos clínicos de insuficiencia cardíaca aguda y Enfermedad cardiovascular descompensada, valorado por el servicio de urgencias quien realiza interconsulta a nuestro servicio, motivo por el cual se valora de manera inicial, pacientes los cuáles clínicamente con datos clínicos compatibles con datos de congestión vascular y sistémica, se integra el diagnóstico de Insuficiencia cardíaca congestiva o Enfermedad cardiovascular descompensada.

Previo consentimiento informado, se procede a toma de muestra sanguínea, previa asepsia y antisepsia en el sitio de punción se realiza la toma de muestra sanguínea periférica, bajo punción con aguja obteniendo un volumen de 3 a 5 ml que se coloca en tubo al vacío rojo, esta muestra rotulada con datos del paciente y orden impresa de solicitud de muestra, es llevada al servicio de laboratorio del Hospital Miguel Hidalgo y Centro Médico ISSEMYM, donde bajo adecuada manipulación por parte del personal de laboratorio y usando el método inmunológico del tipo quimioluminiscencia ampliada se mide el nivel de biomarcador Ca-125 sérico al ingreso y se reporta por parte del mismo servicio de laboratorio en U/ml.

Se recoge reporte impreso del valor medido de Ca-125. Se realizó la recolección de datos con base a los criterios anteriormente mencionados, durante el período de tiempo establecido.

Posteriormente se realizó la recolección de los datos en formato Excel para realizar el análisis descriptivo y estadístico.

RECURSOS

Se revisaron los censos dentro del sistema informático intrahospitalario de los pacientes ingresados en el servicio de Urgencias, hospitalización Cardiología, Cuidados Intensivos Coronarios incluyendo a los pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca Descompensada, se realizó base de datos donde se registraron los siguientes datos: Género, Edad, Procedencia, Diagnóstico de ingreso, tratamiento.

Se utilizaron los recursos con los que cuenta la infraestructura del hospital, material didáctico (hojas blancas, lapiceros, etc), apoyo informático (Excel, Word), computadora personal que el investigador administró con sus propios recursos. Programa IBM-SPSS v 25.0

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La base de datos y el análisis estadístico se llevará a cabo mediante el software estadístico MedCalc®, versión 20.114. Se realizará un análisis exploratorio de los datos describiendo las medidas de tendencia central y dispersión aplicables al problema de investigación, así como un análisis gráfico pertinente a las variables en estudio.

Posteriormente, se realizará el análisis estadístico para pruebas diagnósticas utilizando el software descrito en el párrafo anterior, calculando los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y las razones de verosimilitud positiva y negativa, el área bajo la curva ROC y la exactitud de la prueba diagnóstica.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLES DE CARACTERIZACIÓN	DEFINICIÓN	VALOR FINAL	TIPO DE VARIABLE
Género	Condición orgánica, masculino o femenino, de un ser vivo, determinado por el tipo de células germinales.	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa Nominal Dicotómica
Edad	Tiempo que ha vivido una cumplidos.	Años cumplidos	Cuantitativa Razón Continua.
Procedencia	Lugar de procedencia donde se encontraba antes de su ingreso a la toma de muestra	1. Hospital a) CHMH b) ISSEMYM	Cualitativa Nominal Dicotómica.
Diagnóstico de ingreso	Patología por la cual fue internado el paciente al hospital.	1. Cardíaca isquémica. 2. Cardíaca no isquémica.	Categoría Nominal Polinómica.
Tratamiento	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad.	1.- Uso de diurético previo. 2.- Sin uso de diurético previo. 3. Uso de terapia médica óptima.	Cualitativa Nominal politómica
Servicio de egreso	Área de hospitalización a la cual el paciente fue egresado y continuó con su tratamiento.	1. Cardiología terapia 2. Urgencias 3. Piso de cardiología	Cualitativa Nominal Politómica.
Muerte	Cesación o término de la vida.	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal Dicotómica

Insuficiencia cardiaca congestiva descompensada	Llame se descompensación aguda medida por medio de parámetros clínicos: ingurgitación yugular, estertores crepitantes, edema periférico, ascitis, disnea...) bioquímicos (medición de BNP) y ultrasonográficos (Realización de Protocolo BLUE) siendo positivo al menos 2 de 3 parámetros.	1=SI 2=NO	Cualitativa Nominal Dicotómica
Ca-125	biomarcador Antígeno Carbohidrato – 125	1. Valor mayor a 35 U/mL positivo 2. Valor menor a 35 u/ml negativo	Cuantitativa Nominal Dicotómica
BNP	Hormona biomarcador Péptido Natriurético Cerebral.	1. Valor mayor a 300 pg/mL positivo 2. Valor menor a 300 pg/mL negativo	Cuantitativa Nominal Dicotómica
Reingreso a hospitalización	Paciente con nuevo cuadro de descompensación cardiaca que haya sido tratada via hospitalización en los últimos meses.	Durante el protocolo de estudio 1. SI 2. NO	Cualitativo nominal dicotómico

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades/ Fecha	Marzo 2022	Abril 2022	Mayo 2022	Junio 2022	Julio 2022	Agosto 2022	Septiembre 2022	Octubre 2022	Noviembre 2022
Elección del tema	X								
Revisión del tema		X	X						
Elaboración Del protocolo				X	X				
Recolección de Datos		X	X	X	X	X	X	X	
Análisis y Resultados.								X	
Conclusión del estudio								X	
Informe.									X

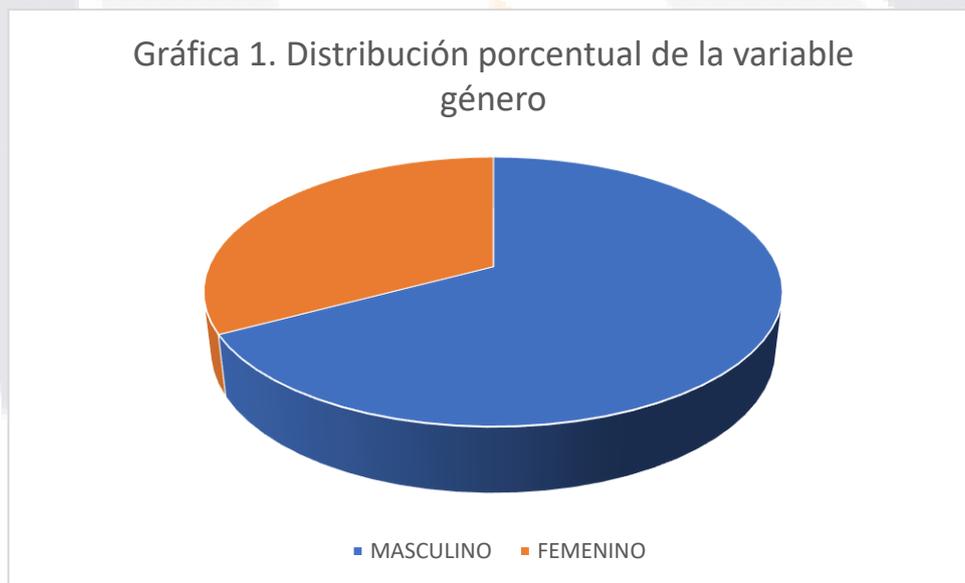
RESULTADOS:

Se recolectaron datos de 79 pacientes provenientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes y del Hospital centro medico de Toluca, Estado de Mexico, perteneciente al Instituto De Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyN) que cumplieron con los criterios de inclusión señalados en el presente documento.

Para el análisis estadístico se utilizó el software MedCalc® versión 20.009 para Windows.

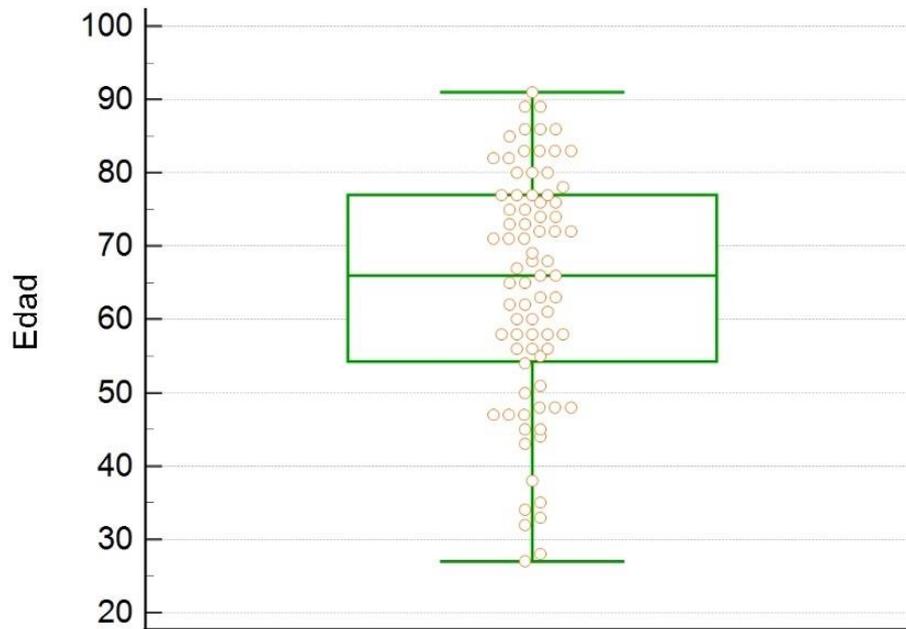
Se realizó un análisis exploratorio de los datos, tanto descriptivo como gráfico, encontrando los siguientes resultados.

Del total de pacientes estudiados, el 67.1% fueron del sexo masculino, el restante 32.9 correspondió al femenino (ver Gráfica 1 de resultados).



Debido a que la variable edad no presentó una distribución normal utilizando la prueba de Shapiro – Wilk, ($W = 0.9625$, $p = .0204$) como se muestra en la gráfica de caja y bigotes correspondiente (Gráfica 2), se utilizó como medida de tendencia central la mediana, que representó un valor de 66 años (IC95% 60.32 a 72.0), con una desviación estándar de 16.07 años. El rango fue de 64 años, oscilando entre 27 y 91 años. El percentil 25 correspondió a un valor de 54.25 años (IC95% 47 a 58), en tanto el percentil 75 fue de 77 años (IC95% 73 a 82). (ver gráfica 2 para desglose de resultados).

Gráfica 2. Distribución de frecuencias de la variable edad.

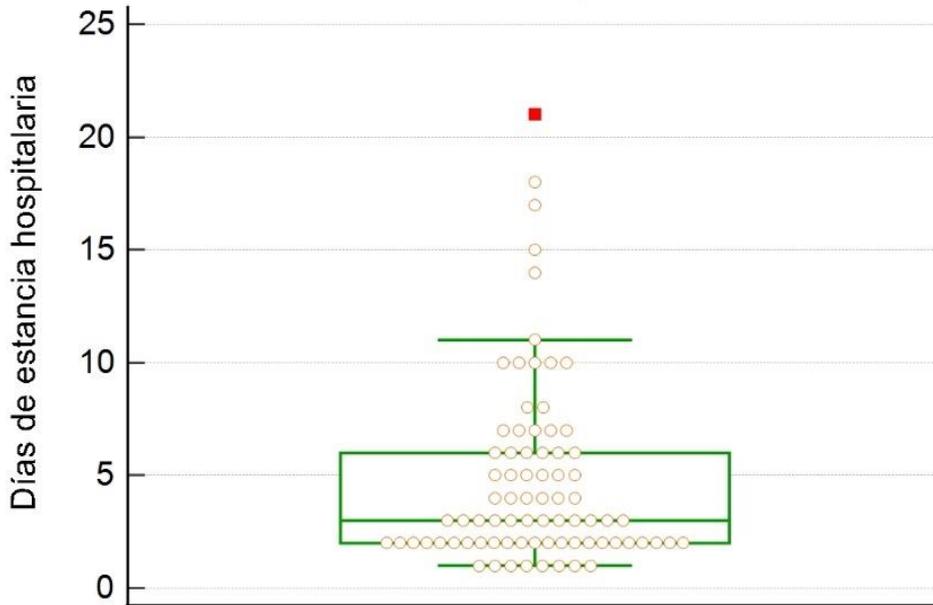


La principal comorbilidad asociada de insuficiencia cardíaca fue la hipertensión arterial sistémica, aunque generalmente estuvo asociada a otra comorbilidad como diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, y otras (en total se presentaron 22 causas de insuficiencia cardíaca).

Las causas de ingreso a hospitalización también fueron muy variadas, la principal causa de internamiento fue el SICA, seguido de otros como valvulopatías agudas y derrame pericárdico diagnósticos, generalmente el primero seguido de alguna otra comorbilidad.

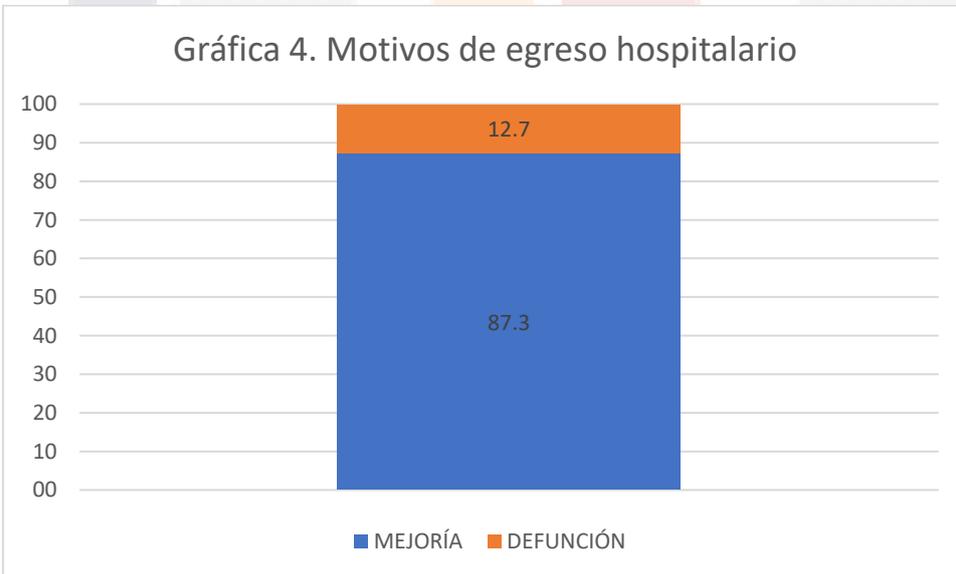
La variable días de estancia hospitalaria presentó una distribución normal (Gráfica 3) al aplicar la prueba de Shapiro – Wilk ($W = 0.7766$, $p < 0.0001$), por lo que se utilizó como medida de tendencia central la mediana, cuyo valor fue de 3 días (IC95% 2.32 a 4.0). el rango varió entre 1 y 21 días, con un valor puntual de 20 días. La desviación estándar fue de 4.14 años. El percentil 25 agrupó datos hasta los 2 días (IC95% 2.0 a 2.0), en tanto el percentil 75 llegó a los 6 años (IC95% 5 a 8). (ver gráfica 3 para desglose de resultados).

Gráfica 3. Distribución de frecuencias de la variable días de estancia hospitalaria.



Una de las variables de mayor interés para el estudio fue el resultado del egreso hospitalario, ya sea que salieron por mejoría o por defunción, el resultado muestra que el 87.3% egresó por mejoría; el otro 12.7%, desafortunadamente lo hizo por defunción. (ver gráfica 4 de resultados).

Gráfica 4. Motivos de egreso hospitalario



El Cuadro 2 muestra los resultados del cruce de las variables de diagnóstico mediante la prueba NT – Probnp (que se utilizó como estándar de oro) y Ca – 125 como test a probar. Los puntos de corte para determinar el diagnóstico de

congestión sistémica fueron de ≥ 1400 para la variable NT – Probnp y de ≥ 35 para Ca – 125.

Cuadro 2. Tabla de contingencia para el análisis de prueba diagnóstica entre las variables NT – Probnp y Ca – 125.

Ca – 125	Diagnóstico NT - Probnp		Total
	Enfermedad Presente	Enfermedad Ausente	
Enfermedad Presente	34	8	42
Enfermedad Ausente	19	18	37
Total	53	26	79

$\chi^2 = 7.707$. G.L. = 1. $p = 0.0055$. *Coefficiente de Contingencia = 0.298*

Como se puede observar en el cuadro anterior, los resultados de la prueba del Ji – cuadrado muestran que la relación entre las dos variables fue significativa por lo que sí procede calcular los valores respectivos para validar la prueba diagnóstica, aunque el valor del coeficiente de contingencia es bajo, pero significativo.

El Cuadro 3 muestra los resultados para determinar la validez diagnóstica de la prueba de Ca – 125 para diagnóstico de congestión sistémica.

Cuadro 3. Parámetros para determinar la validez diagnóstica de la prueba Ca – 125 para diagnóstico de congestión sistémica.

Parámetro	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza al 95%
Sensibilidad	64.151%	49.803% hasta 76.857%
Especificidad	69.231%	48.210% hasta 85.674%
Área bajo la curva ROC	0.667	0.552 hasta 0.769
Razón de verosimilitud positiva	2.085	1.132 hasta 3.840
Razón de verosimilitud negativa	0.518	0.333 hasta 0.806
Prevalencia de la enfermedad	67.089%	55.601% hasta 77.252%
Valor predictivo positivo	80.952%	69.767% hasta 88.671%
Valor predictivo negativo	48.649%	37.846% hasta 59.579%
Exactitud	65.823%	54.290% hasta 76.130%

Como se puede observar en el cuadro anterior, todos los datos muestran que la prueba tiene una utilidad baja, aunque estadísticamente significativa. Estos resultados se pueden deber a un insuficiente tamaño de la muestra, por lo que es recomendable para estudios futuros contar con un tamaño de muestra suficiente.

Se trata de realizar el análisis estratificando los pacientes por tipo de padecimiento del tipo insuficiencia cardiaca aguda en la cual el resultado no fue estadísticamente significativo por tamaño de muestra insuficiente. Los cuales correspondieron al 57% de la muestra total, que cumplían criterios tanto clínicos como bioquímicos de insuficiencia cardiaca aguda.

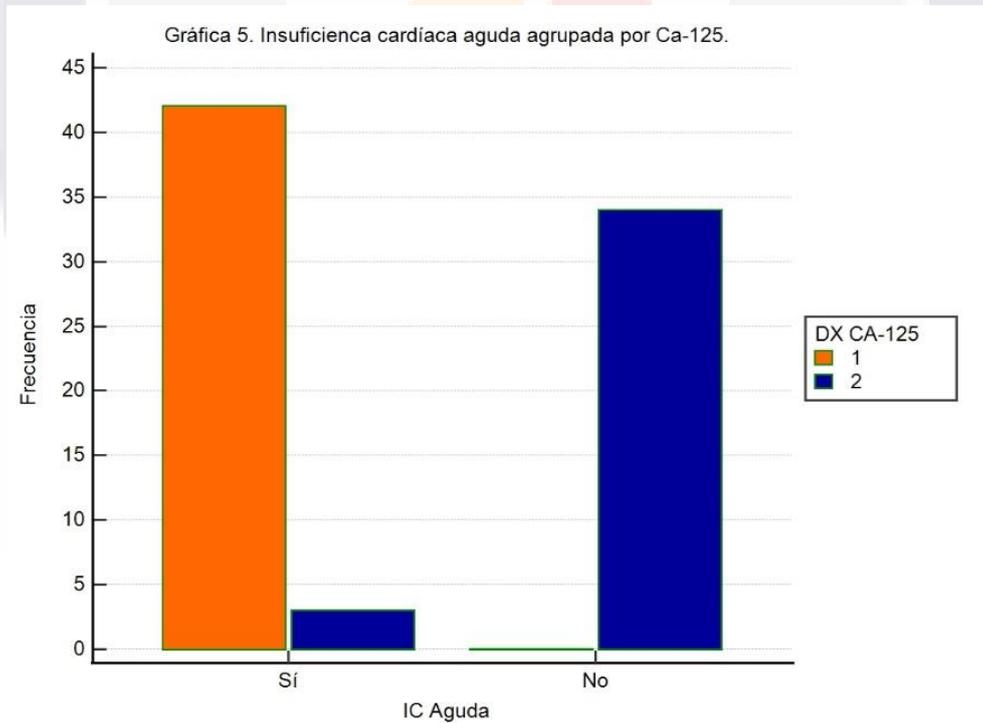
Derivado del análisis para la utilidad del Ca -125 para diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda y este mismo comparado con NT-proBNP de forma individual se obtuvo los siguientes resultados.

En cuanto al prueba de Ca 125 como biomarcador diagnostico se encontro al realizar el siguiente analisis. (ver cuadro 4 y grafica 5 para desglose resultados)

Cuadro 4. Tabla de contingencia para el análisis de prueba diagnóstica Ca – 125 con respecto a insuficiencia cardiaca aguda.

Ca – 125	Insuficiencia Cardiaca Aguda		Total
	Enfermedad Presente	Enfermedad Ausente	
Enfermedad Presente	42	0	42
Enfermedad Ausente	3	34	37
Total	45	34	79

Prueba Exacta de Fisher $p < 0.001$.



Arrojando los siguientes resultados por medio del software estadístico.

En cuanto los parámetros obtenidos como prueba diagnóstica al realizar el análisis estadístico se muestran en el cuadro 5.

Cuadro 5. Parámetros para determinar la validez diagnóstica de la prueba Ca – 125 para diagnóstico de insuficiencia cardiaca.		
Parámetro	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza al 95%
Sensibilidad	93.33%	81.732% hasta 98.603%
Especificidad	100%	89.718% hasta 100%
Área bajo la curva ROC	0.967	0.900 hasta 0.994
Razón de verosimilitud positiva		
Razón de verosimilitud negativa	0.067	0.022 hasta 0.199
Prevalencia de la enfermedad	56.96%	45.329% hasta 68.058%
Valor predictivo positivo	100%	
Valor predictivo negativo	91.89%	79.159% hasta 97.128%
Exactitud	96.20%	89.301% hasta 99.210%

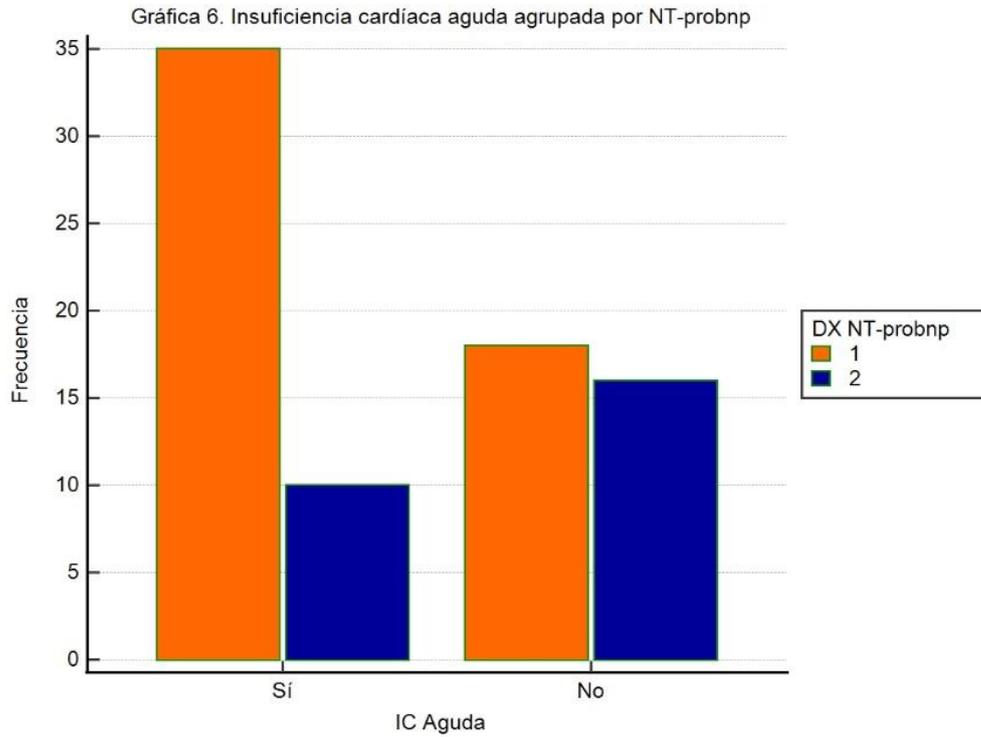
Con estos resultados se puede precisar que se trata de una prueba de alta sensibilidad y especificidad para diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda en el contexto de biomarcador sérico.

Con una área bajo la curva ROC mayor a 0.9 considerando una buena prueba diagnóstica.

En cuanto a la prueba NT-proBNP como biomarcador diagnóstico se encontró al realizar el siguiente análisis. (ver cuadro 6 y gráfica 6 de resultados)

Cuadro 6. Tabla de contingencia para el análisis de prueba diagnóstica NT-proBNP con respecto a insuficiencia cardiaca aguda.			
NT-proBNP	Insuficiencia Cardiaca Aguda		Total
	Enfermedad Presente	Enfermedad Ausente	
Enfermedad Presente	35	18	53
Enfermedad Ausente	10	16	26
Total	45	34	79

$\chi^2 = 5.342$. G.L. = 1. $p = 0.0208$. Coeficiente de Contingencia = 0.252



Arrojando los siguientes resultados por medio del software estadístico. En cuanto los parametros obtenidos como prueba diagnostica al realizar el analisis estadistico se muestran en el cuadro 7.

Cuadro 7. Parámetros para determinar la validez diagnóstica de la prueba NT-proBNP para diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

Parámetro	Estimación Puntual	Intervalo de Confianza al 95%
Sensibilidad	77.78%	62.911% hasta 88.795%
Especificidad	47.059%	29.779% hasta 64.871%
Área bajo la curva ROC	0.624	0.508 hasta 0.731
Razón de verosimilitud positiva	1.469	1.032 hasta 2.092
Razón de verosimilitud negativa	0.472	0.246 hasta 0.907
Prevalencia de la enfermedad	56.96%	45.329% hasta 68.058%
Valor predictivo positivo	66.04%	57.729 hasta 73.464
Valor predictivo negativo	61.54%	45.447% hasta 75.447%
Exactitud	64.56%	52.987% hasta 74.999%

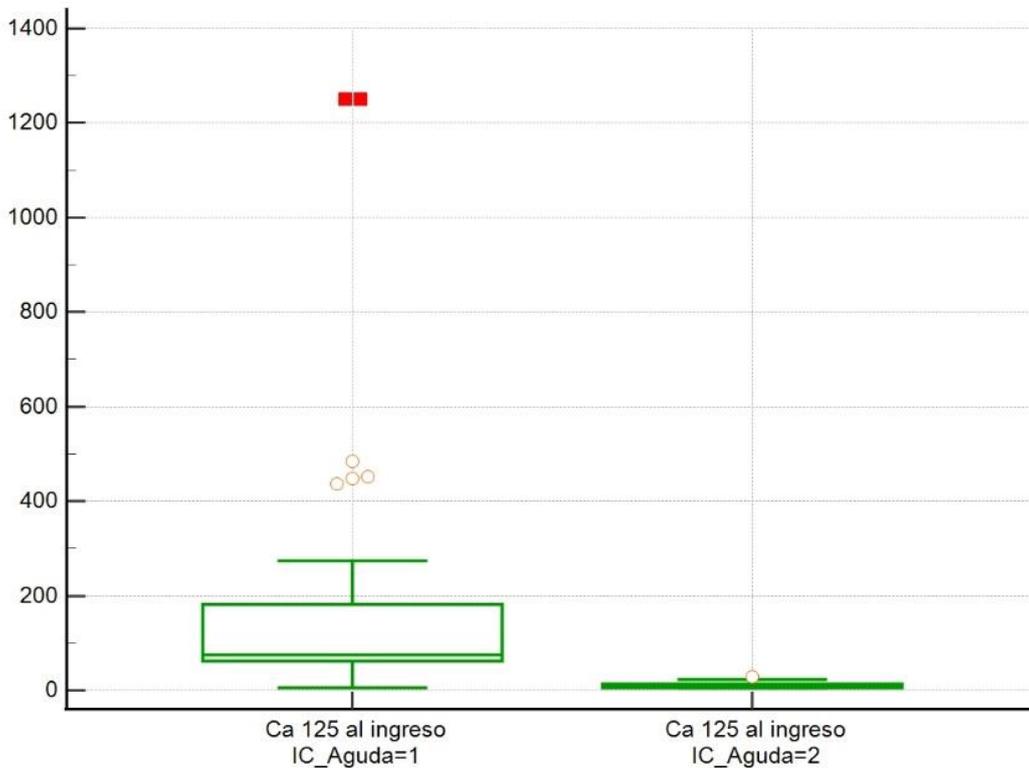
Con estos resultados se puede precisar que se trata de una prueba de buena sensibilidad pero baja especificidad para diagnostico de insuficiencia cardiaca aguda en el contexto de biomarcador serico.

Con un área bajo la curva ROC mayor a 0.6 comprendido entre > 0.5 y ≤ 0.7 la exactitud es baja.

Se determino prueba paramétricas y no parametricas con el fin de determinar si existia diferencia estadística significativa entre los parametros de niveles sericos de ambos biomarcadores con respecto a si se cursa con insuficiencia cardiaca aguda o no, y se analizaron de forma individual. En cuanto a diferencia de los niveles sericos de Ca 125 de acuerdo a presencia de Insuficiencia cardiaca o no. (ver grafica 7)

Encontrando los siguientes resultados:

Grafica 7. Niveles sericos de Ca 125 con y sin insuficiencia cardiaca aguda.



Prueba paramétrica de t de Student considerando:

Muestras independientes

Varianzas desiguales

Aplicando el Teorema del Límite Central.

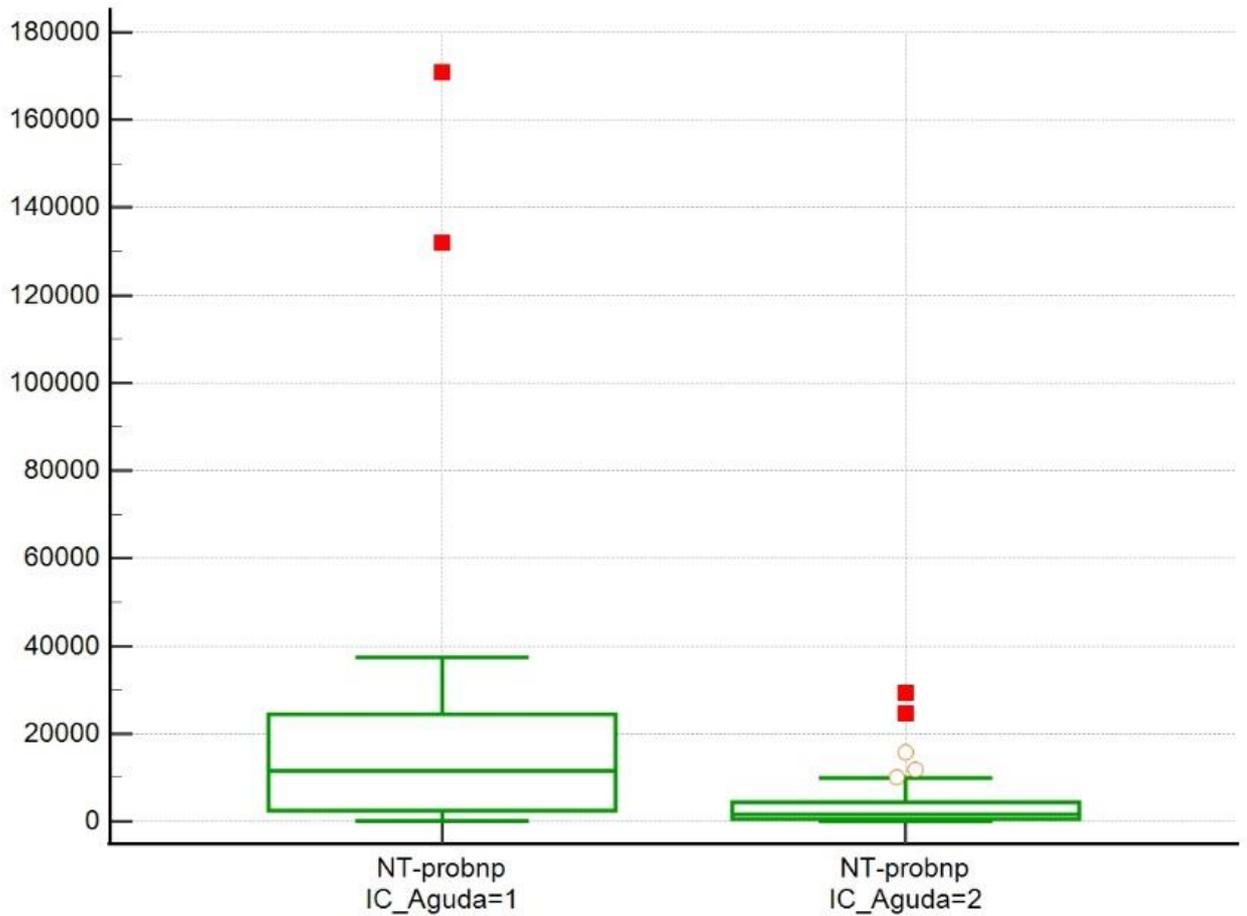
Ver cuadro 8.

Cuadro 8.

Prueba T de muestras independientes		
Muestra 1		
Variable	Ca_125_al_ingreso Ca 125 al ingreso	
Filtro	IC_Aguda=1	
Muestra 2		
Variable	Ca_125_al_ingreso Ca 125 al ingreso	
Filtro	IC_Aguda=2	
	Muestra 1	Muestra 2
Tamaño muestral	45	34
Media aritmética	178.3822	10.0765
IC del 95 % para la media	99.6606 a 257.1039	8.0366 a 12.1163
Varianza	68658.1660	34.1782
Desviación típica	262.0270	5.8462
Error típico de la media	39.0607	1.0026
Prueba F para varianzas iguales	P < 0.001	
Prueba de Welch (asumiendo varianzas desiguales)		
Diferencia	-168.3058	
Error típico	39.0735	
IC del 95 % de la diferencia	-247.0533 a -89.5582	
Estadística de prueba t(d)	-4.307	
Grados de libertad (GL)	44.1	
Probabilidad bilateral	P = 0.0001	
Residuos		
Prueba de Shapiro-Wilk para la distribución normal	W=0.5066 rechazar Normalidad (P<0.0001)	

En cuanto a diferencia estadísticamente significativa de los niveles sericos de NT-proBNP de acuerdo a presencia de Insuficiencia cardiaca o no. (ver Grafica 8).

Grafica 8. Niveles sericos de NT-proBNP con y sin insuficiencia cardiaca aguda.



Prueba paramétrica de t de Student considerando:

Muestras independientes

Varianzas desiguales

Aplicando el Teorema del Límite Central.

Ver cuadro 9.

Cuadro 9.

Prueba T de muestras independientes		
Muestra 1		
Variable	NT_probnp NT-probnp	
Filtro	IC_Aguda=1	
Muestra 2		
Variable	NT_probnp NT-probnp	
Filtro	IC_Aguda=2	
	Muestra 1	Muestra 2
Tamaño muestral	45	34
Media aritmética	19598.9111	4479.9412
IC del 95 % para la media	10194.3766 a 29003.4457	2075.4064 a 6884.4760
Varianza	979892864.4465	47491855.2086
Desviación típica	31303.2405	6891.4335
Error típico de la media	4666.4116	1181.8711
Prueba F para varianzas iguales	P < 0.001	
Prueba de Welch (asumiendo varianzas desiguales)		
Diferencia	-15118.9699	
Error típico	4813.7528	
IC del 95 % de la diferencia	-24787.6770 a -5450.2628	
Estadística de prueba t(d)	-3.141	
Grados de libertad (GL)	49.6	
Probabilidad bilateral	P = 0.0028	
Residuos		
Prueba de Shapiro-Wilk para la distribución normal	W=0.5317 rechazar Normalidad (P<0.0001)	

DISCUSIÓN

Se realizó un estudio Multicentrico, transversal y descriptivo en el cuál se recolectaron datos de 79 pacientes provenientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes y del Hospital centro medico de Toluca, Estado de Mexico, perteneciente al Instituto De Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyN) que cumplieron con los criterios de inclusión señalados en el presente documento.

Con base en los resultados obtenidos se encontró validez diagnóstica de la prueba Ca – 125 para su uso como parte del diagnóstico de congestión sistémica, donde se encontró con una sensibilidad del 64.151% IC (95%) 49.803% hasta 76.857%, Especificidad 69.231%, IC (95%) 48.210% hasta 85.674%, Valor predictivo positivo 80.952%, IC (95%) 69.767% hasta 88.671%, Valor predictivo negativo 61.54%, IC (95%) 79.159% hasta 97.128%, software MedCalc® versión 20.009 para Windows el cual se ha utilizado en estudios referenciados en este protocolo⁽¹⁶⁾ en el cual posterior a realizar el analisis estadístico, nos dio como resultado que es útil sin embargo con una baja sensibilidad y especificidad, derivado por una muestra insuficiente.

En nuestro estudio se obtuvo que del total de pacientes estudiados, el 67.1% fueron del sexo masculino, y el 32.9% correspondió al sexo femenino, clara diferecia en lo publicado por Julio Nuñez y cols ^(28, 25), en donde se manejan grupos de genero similares.

Con respecto a la edad se utilizó como medida de tendencia central la mediana, que representó un valor de 66 años (IC95% 60.32 a 72.0), con una desviación estándar de 16.07 años siendo una poblacion mas joven con respecto a lo publicado en estudio de julio Nuñez y cols ⁽²⁵⁾

Una variable de interes en el estudio fue el motivo de egreso hospitalario durante el tiempo de realizacion del estudio, el resultado muestra que el 87.3% egresó por mejoría; y el 12.7% por defunción, un indice mayor que en la informacion consultada y publicada por Nuñez y cols ⁽²⁴⁾ pero menor en estudios de seguimiento a 6 meses o mayor que fue de 16% como lo publicado por por

Nuñez y cols ⁽²⁸⁾ y similar a lo publicado por Davison y cols ⁽³⁸⁾ sin embargo con mayor seguimiento en estos estudios.

Referente a la estancia hospitalaria utilizando como medida de tendencia central la mediana, cuyo valor fue de 3 días (IC95% 2.32 a 4.0). el rango varió entre 1 y 21 días siendo significativamente menor Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes con respecto al Hospital centro medico de Toluca, Estado de Mexico Instituto De Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyN).

No se logro determinar terapia guiada y pronostico en este estudio en base a niveles de Ca 125 como en las publicaciones revisadas de Nuñez y cols ⁽³⁰⁾. Al tratarse de un estudio de prueba diagnostica, y no de un estudio de seguimiento a mediano y largo plazo.

De acuerdo a los datos obtenidos, se realizó un subanálisis donde se analizó la utilidad diagnostica de ambos biomarcadores dirigido solo a insuficiencia cardiaca aguda, se obtuvo que el Ca 125 tiene una sensibilidad 93.33% IC (95%) 81.732% hasta 98.603%, con una Especificidad del 100%, IC (95%) 89.718% hasta 100%, un Valor predictivo positivo 100%, con un Valor predictivo negativo 91.89%, IC (95%) 79.159% hasta 97.128%, estos resultados estadisticamente significativos se compararon con la prueba de NT-proBNP para diagnóstico de Insuficiencia cardiaca aguda con una sensibilidad 77.78% IC (95%) 62.911% hasta 88.795%, una Especificidad 47.059%, IC (95%) 29.779% hasta 64.871%, Valor predictivo positivo 66.04%, IC (95%) 57.729 hasta 73.464, Valor predictivo negativo 61.54%, IC (95%) 45.447% hasta 75.447% con una mayor sensibilidad y especificidad para el CA 125 como prueba diagnostica para insuficiencia cardiaca congestiva que se relaciona con publicaciones como las de Ordu S y cols ⁽²³⁾ sin embargo los valores obtenidos en este estudio son mayores que los valores de referencia descritos en diferentes publicaciones sobreestimando el Ca 125 y subestimando el NT-proBNP, esto derivado de la muestra reducida de pacientes en nuestro estudio.

Cabe mencionar que nuestros resultados concuerdan con lo descrito en la literatura, diversos estudios como lo publicado por otros autores Soler M y cols

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

⁽²²⁾ que se relaciona como una buena prueba diagnóstica y con una sensibilidad y especificidad significativa para el diagnóstico de Insuficiencia cardíaca descompensada asociada a Enfermedades cardiovasculares.

A su vez se logró determinar si existía diferencia significativa con respecto a niveles séricos de ambos biomarcadores y el estado de volumen, se realizó un análisis por separado en el grupo de pacientes con datos de congestión sistémica relacionada a Insuficiencia cardíaca aguda, donde se concluye que ambos biomarcadores, fueron estadísticamente significativos tanto por pruebas paramétricas como no paramétrica, logrando observar que los niveles altos de Ca125 y ProBNP se correlacionaba con el estado de volumen de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca aguda, estos resultados apoyan lo ya descrito en la literatura ^(39, 17).

CONCLUSION:

En base a los resultados obtenidos en este estudio se encontró que al comparar el Ca 125 como marcador útil en el diagnóstico de congestión tisular con ProBNP biomarcador actualmente recomendado en las últimas guías internacionales como marcador bioquímico para el diagnóstico de Congestión sistémica en Enfermedad cardíaca descompensada encontramos que en este estudio, el biomarcador Ca125 es una prueba útil como biomarcador para el diagnóstico de Insuficiencia cardíaca aguda, sin embargo en nuestro estudio al no tener una muestra suficiente no se logró demostrar una sensibilidad y especificidad estadísticamente significativa.

El subanálisis realizado del biomarcador Ca 125 como prueba diagnóstica para insuficiencia cardíaca Aguda encontramos en este estudio que se trata de una prueba con una alta sensibilidad y especificidad estadísticamente significativa, así como una mejor prueba diagnóstica en comparación con el NT-proBNP.

Se necesita una mayor muestra de pacientes y un seguimiento a largo plazo para confirmar los resultados estadísticos obtenidos en este estudio.

GLOSARIO:

- BNP..... Péptido Natriurético Cerebral.
- NT-proBNP.....Fragmento amino-terminal Pro Péptido Natriurético Cerebral.
- IC.....Insuficiencia Cardiaca.
- Ca – 125.....Carbohidrato Antígeno 125.
- VD.....Ventriculo Derecho.
- NP..... Péptido Natriurético.
- EPOC.....Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- FA.....Fibrilación Auricular.
- ERC.....Enfermedad Renal Crónica.
- MUC 16.....Mucina 16.
- IT.....Insuficiencia Tricuspidea.
- DM.....Diabetes Mellitus.
- Cr.....Creatinina.
- BUN.....Nitrógeno Ureico en Sangre.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Vizzardì E, D'Aloia A, Curnis A, Dei Cas L. Carbohydrate antigen 125: a new biomarker in heart failure. *Cardiol Rev.* 2013 Jan-Feb;21(1):23-6.
- 2.- Bozkurt B, Coats AJ. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021 Mar 1:S1071-9164(21)00050-6.
- 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 5;152(7):266-273.
- 4.- Falcão F, de Oliveira FRA, da Silva MCFC, Sobral Filho DC. Carbohydrate antigen 125: a promising tool for risk stratification in heart diseases. *Biomark Med.* 2018 Apr;12(4):367-381.
- 5.- Bachmann KN, Gupta DK, Xu M, Brittain E, Farber-Eger E, Arora P, Collins S, Wells QS, Wang TJ. Unexpectedly Low Natriuretic Peptide Levels in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2021 Mar;9(3):192-200.
- 6.- Magaña SJA, Cigarroa LJÁ, Chávez MA, et al. First Mexican statement in Heart Failure. *Cardiovasc Metab Sci.* 2021;32(Suppl: 1):8-85.
- 7.- ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail.* 2022 May;28(5):e1-e167.
- 8.- McDonagh TA, Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.

9.- de la Espriella R, Quantification and Treatment of Congestion in Heart Failure: A Clinical and Pathophysiological Overview. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021 Jul 18:S0211-6995(21)00114-4.

10.- Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Nov;17(11):698-717.

11.- Mueller C, McDonald K; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jun;21(6):715-731.

12.- Meijers WC, Bayes-Genis A. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2021 Oct;23(10):1610-1632.

13.- Bachmann KN, Gupta DK, Xu M, Brittain E, Farber-Eger E, Arora P, Collins S, Wells QS, Wang TJ. Unexpectedly Low Natriuretic Peptide Levels in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2021 Mar;9(3):192-200.

14.- Stienen S, Bhatt A, Ferreira JP, Vaduganathan M, Januzzi J, Adams K, Tardif JC, Rossignol P, Zannad F. Bias in natriuretic peptide-guided heart failure trials: time to improve guideline adherence using alternative approaches. *Heart Fail Rev*. 2021 Jan;26(1):11-21.

15.- Núñez J, de la Espriella R. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *Eur J Heart Fail*. 2021 Sep;23(9):1445-1457.

16.- Colombo PC, Onat D, Harxhi A, Demmer RT, Hayashi Y, Jelic S, LeJemtel TH, Bucciarelli L, Kechschull M, Papapanou P, Uriel N, Schmidt AM, Sabbah HN, Jorde UP. Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation. *Eur Heart J*. 2014 Feb;35(7):448-54.

17.- Bottoni P, Scatena R. The Role of CA 125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:229-44.

18.- Nägele H, Bahlo M, Klapdor R, Schaeperkoetter D, Rödiger W. CA 125 and its relation to cardiac function. *Am Heart J.* 1999 Jun;137(6):1044-9.

19.- Miñana G, Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Núñez E, Llàcer A. CA125 and immunoinflammatory activity in acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2010 Dec 3;145(3):547-8.

20.- D'Aloia A, Faggiano P. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2003 May 21;41(10):1805-11.

21.- Wu HB, Shao K. Research progress of CA125 and BDNF in serum of patients with acute myocardial infarction for predicting acute heart failure. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;75(1):99-106.

22.- Soler M, Miñana G, Santas E, Núñez E, de la Espriella R, Valero E, Bodí V, Chorro FJ, Fernández-Cisnal A, D'Ascoli G, Marti-Cervera J, Sanchis J, Bayes-Genís A, Núñez J. CA125 outperforms NT-proBNP in acute heart failure with severe tricuspid regurgitation. *Int J Cardiol.* 2020 Jun 1;308:54-59.

23.- Ordu S, Ozhan H, Alemdar R, Aydin M, Caglar O, Yuksel H, Kandis H. Carbohydrate antigen-125 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels: compared in heart-failure prognostication. *Tex Heart Inst J.* 2012;39(1):30-5.

24.- Núñez J, Núñez E, Bayés-Genís A. 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 Dec;6(8):685-696.

25.- Núñez J, Núñez E, Sanchis J. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2012 Aug 9;159(1):21-8.

26.- Núñez J, Sanchis J. 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 Jul;31(14):1752-63.

27.- 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 May 19;149(1):80-2.

28.- Núñez J, Núñez E, Consuegra L, Sanchis J, Bodí V, Martínez-Brotons A, Bertomeu-González V, Robles R, Bosch MJ, Fácila L, Darmofal H, Llàcer A. Carbohydrate antigen 125: an emerging prognostic risk factor in acute heart failure? *Heart.* 2007 Jun;93(6):716-21.

29.- Núñez J, Bayés-Genís A. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIostat-CHF Study Subanalysis. *JACC Heart Fail.* 2020 May;8(5):386-397.

30.- Núñez J, Llàcer P. CHANCE-HF Investigators. Carbohydrate Antigen-125-Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study. *JACC Heart Fail.* 2016 Nov;4(11):833-843.

31.- Núñez J, Núñez E. Differential mortality association of loop diuretic dosage according to blood urea nitrogen and carbohydrate antigen 125 following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012 Sep;14(9):974-84.

32.- Núñez J, Llàcer P. Antigen carbohydrate 125 and creatinine on admission for prediction of renal function response following loop diuretic administration in acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2014 Jul 1;174(3):516-23.

33.- Núñez J, Llàcer P, García-Blas S. CA125-Guided Diuretic Treatment Versus Usual Care in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction. *Am J Med.* 2020 Mar;133(3):370-380.e4.

34.- Núñez-Marín G. CA125 but not NT-proBNP predicts the presence of a congestive intrarenal venous flow in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2021 Jun 30;10(5):475-483.

35.- 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.

36.- Llàcer P, Gallardo MÁ, Palau P. Comparison between CA125 and NT-proBNP for evaluating congestion in acute heart failure. *Med Clin (Barc).* 2021 Jun 25;156(12):589-594.

37.- García-Blas S, Bonanad C, Llàcer P. Diuretic Strategies in Acute Heart Failure and Renal Dysfunction: Conventional vs Carbohydrate Antigen 125-guided Strategy. *Clinical Trial Design. Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017 Dec;70(12):1067-1073.

38.- Davison BA, Senger S. Is acute heart failure a distinctive disorder? An analysis from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jan;23(1):43-57.

39.- Mitter SS, Pinney SP. Advances in the Management of Acute Decompensated Heart Failure. *Med Clin North Am.* 2020 Jul;104(4):601-614.

40.- Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240: 1285-1293.

ANEXOS.
ANEXO A.

IDENTIFICADOR DE LOS AUTORES

Dra. Cinthya Judith López Ramírez

Especialista en cardiología avalada por el consejo mexicano de Cardiología.
Profesora Titular de la especialidad de Cardiología en Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Aguascalientes, Aguascalientes.

M.S.P. Raul Arias Ulloa.

Profesor Investigador "C" adscrito al Departamento de Cultura Física y Salud Pública, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Dr Samuel Varela Ortiz.

Especialista en cardiología avalada por el consejo mexicano de Cardiología.
Alta especialidad en Medicina nuclear por instituto nacional de Cardiología.
Adscrito de Cardiología en Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Aguascalientes, Aguascalientes.

Dr. Andrés Roberto Lugo Guadarrama.

Médico especialista en medicina Interna avalado por el consejo mexicano de Medicina Interna.

Médico especialista en Cardiología avalado por el consejo mexicano de Cardiología.

Médico adscrito del Centro Médico ISSEMYM.

Dr. Erick Marlon Avila Gil.

Medicina Interna

Residente de Tercer Año de Cardiología. Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Aguascalientes, Aguascalientes.