



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

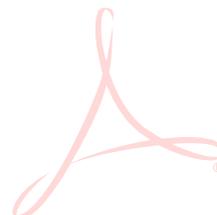
TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Papel del CA125 en la predicción de reingreso
hospitalario y mortalidad en los diferentes
subgrupos de pacientes con insuficiencia cardiaca
de predominio derecho**

Alumno: Guillem Llopis Gisbert

**Tutor: Vicente
Ignacio Arrarte
Esteban**

V
I
C
E
N
T
E



G
N
A
C
I
O



RESUMEN

Introducción: La insuficiencia cardiaca (IC) es un motivo frecuente de ingreso hospitalario con una importante morbimortalidad para el paciente. Se han investigado numerosos biomarcadores con finalidad diagnóstica y pronóstica, siendo el más reciente el CA125 que se ha relacionado con congestión a nivel tisular. Este biomarcador ha sido estudiado en pacientes con IC con FEVI reducida y FEVI preservada, pero no ha sido evaluado en pacientes con IC con predominio de fallo derecho.

Material y métodos: Se realizará el análisis de una cohorte retrospectiva de pacientes que ingresaron en nuestro centro consecutivamente por descompensación de IC por disfunción de ventrículo derecho, a partir de enero de 2018 hasta enero de 2022. Los pacientes se dividirán en subgrupos dependiendo del tipo de fallo del ventrículo derecho. Se recogerán variables demográficas, clínicas, tratamiento farmacológico previo al ingreso, niveles de CA125, NT-proBNP y otros marcadores analíticos, parámetros electrocardiográficos y ecocardiográficos y finalmente se realizará seguimiento durante 1 año para observar los reingresos y la mortalidad. Los datos se analizarán con el software IBM SPSS Statistics 23 utilizándose los test estadísticos habituales.

Plan de trabajo y marco estratégico: El proyecto se desarrollará entre septiembre de 2022 y junio de 2023. En primer lugar, tras realizar una revisión bibliográfica exhaustiva y establecer las hipótesis y objetivos finales del proyecto, será presentado al Comité de Ética de Investigación Clínica de nuestro centro. El equipo presenta experiencia previa en otros trabajos de investigación y se repartirá las funciones de manera equitativa entre sus diferentes integrantes. Consideramos que este trabajo puede ser de gran utilidad para planificar el manejo clínico tras el alta de los pacientes que ingresan por insuficiencia con disfunción de ventrículo derecho, ayudando a la elaboración futura de vías clínicas con la finalidad de reducir los reingresos y la mortalidad de estos pacientes.

Palabras clave

- Insuficiencia cardiaca de predominio derecho
- CA125
- Congestión periférica

ABREVIATURAS

CA125: antígeno carbohidrato 125.

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.

ECG: electrocardiograma.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FAC: *fractional area change* (cambio fraccional de área).

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho.

GPT/ALT: *glutamic pyruvic transaminase* o alanina aminotransferasa.

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

IC: insuficiencia cardiaca.

NT-proBNP: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*.

NYHA: *New York Heart Association*.

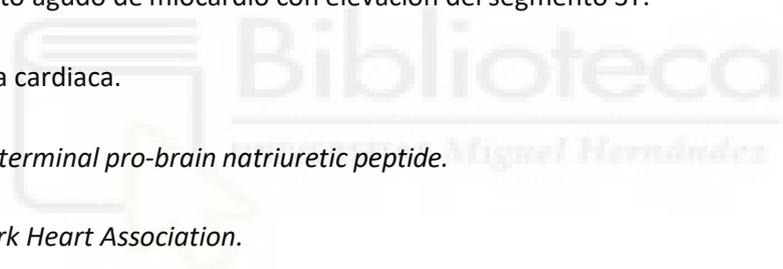
PAPs: presión arterial pulmonar sistólica.

PCP: presión capilar pulmonar.

RMN: resonancia magnética nuclear.

TAPSE: *tricuspid annulus plane systolic excursion*.

U.W.: Unidades de Wood.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
2.1. HIPÓTESIS	8
2.2. OBJETIVOS	8
3. MATERIAL Y MÉTODOS	9
3.1. Diseño	9
3.10. Análisis estadístico.....	14
3.11. Limitaciones del estudio	15
3.2. Lugar.....	9
3.3. Tiempo de ejecución.....	9
3.4. Población	9
3.5. Criterios de inclusión	10
3.6. Criterios de exclusión	10
3.7. Muestreo	10
3.8. Variables del estudio.....	11
3.9. Procedimiento de recogida de datos clínicos y variables.....	13
4. ASPECTOS ÉTICOS	16
5. PLAN DE TRABAJO	16
6. MARCO ESTRATÉGICO	18
6.1. Utilidad y aplicabilidad práctica de los resultados.....	18
6.2. Capacidad del proyecto de aportar información relevante.....	19
6.3. Viabilidad, medios disponibles y presupuesto	19
7. CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFÍA	21

1. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es un motivo frecuente de ingreso hospitalario en todo el planeta, pero especialmente en Europa y España (1). Conlleva importantes consecuencias para el paciente, con una elevada morbimortalidad y pérdida de calidad de vida, y grandes costes para el sistema sanitario (2). Desde hace décadas se han investigado numerosos biomarcadores con finalidad diagnóstica y pronóstica. El más importante de ellos, el NT-proBNP, ha sido ampliamente estudiado y la determinación de niveles elevados se asocia con la aparición de fenómenos adversos como el reingreso hospitalario o la muerte. Además, también se propone su uso para guiar el tratamiento de la congestión en los pacientes hospitalizados, obteniendo mejores resultados en cuanto a pronóstico que basándose sólo en factores clínicos (3).

Hace pocos años se identificó un nuevo y prometedor biomarcador, el antígeno carbohidrato 125 (CA125). Esta sustancia es una glicoproteína soluble de alto peso molecular que se produce de manera natural por células derivadas del epitelio celómico como son las mesoteliales, entre las que se incluyen las células del pericardio, la pleura y el peritoneo. Sin embargo, su producción aumenta por estímulos inflamatorios y hemodinámicos. El CA125 presenta una semivida de 5-7 días. Hasta ahora su determinación se utilizaba para el diagnóstico y control de neoplasias, especialmente la de ovario. Sin embargo, se ha observado que también aumenta su secreción en situaciones de congestión como la producida en la insuficiencia cardíaca. Actualmente, se cree que traduce sobrecarga de volumen, con congestión a nivel tisular (edema intersticial), caracterizada por elevación de presión venosa yugular, dilatación de vena cava inferior, edematización periférica, ascitis, derrame pleural y pericárdico. En contraposición, el NT-proBNP refleja mejor redistribución vascular, con congestión intravascular, manifestada más específicamente con congestión a nivel pulmonar, con aparición de ortopnea, bendopnea, etc (4).

El CA125 presenta un buen número de estudios que evalúan su uso como biomarcador en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada y deprimida, que demuestran que niveles elevados de este biomarcador predicen un curso clínico desfavorable, con reingresos hospitalarios por nuevas descompensaciones y aumento de la mortalidad (5, 6). Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica por fallo de ventrículo derecho presentan generalmente mal pronóstico con un riesgo significativamente alto de descompensaciones y elevada mortalidad (7). No obstante, su

utilidad en pacientes donde predomina la afectación del ventrículo derecho (grupo de patologías con importantes diferencias fisiopatológicas, clínicas y pronósticas) no ha sido estudiada hasta la fecha.

En la revisión bibliográfica existen diferentes menciones a que este biomarcador se eleva en diferentes contextos de disfunción de ventrículo derecho (entendida fundamentalmente como una dilatación del mismo o una reducción en su función sistólica) (8), pero únicamente se encontró un estudio publicado que evalúe este biomarcador de manera específica en pacientes de este perfil (9). El estudio consistió en la determinación de CA125 en pacientes ingresados por reagudización de EPOC y la evaluación ecocardiográfica de los mismos. Dado que los pacientes con EPOC, especialmente aquellos con fenotipo enfisema, presentan frecuentemente deficientes ventanas ultrasónicas, en muchas ocasiones la exploración ecocardiográfica se ve limitada. De este modo, el objetivo del estudio fue determinar si el CA125 de manera aislada podía ser un parámetro predictor de *cor pulmonale*. Se obtuvieron niveles más elevados de CA125 en pacientes con EPOC que en los controles, pero se confirmó la utilidad del biomarcador para identificar a aquellos pacientes con EPOC con disfunción de ventrículo derecho (con una sensibilidad del 89,5% y especificidad del 85,7%). Además, se encontró correlación entre los niveles de CA125 y la PAPs, el TAPSE y la S' del Doppler tisular del anillo tricuspídeo lateral. Más allá de este trabajo no se ha encontrado ningún otro estudio que evalúe el uso de este biomarcador para pacientes con fallo de ventrículo derecho.

El interés del presente manuscrito radica en que pretende analizar el uso del CA125 como predictor de reingreso hospitalario y mortalidad de manera específica en pacientes con insuficiencia cardíaca de predominio derecho.

2.1. HIPÓTESIS

La elevación de CA125 es factor predictor de reingreso hospitalario por nueva descompensación de insuficiencia cardíaca y mortalidad en pacientes con fallo de ventrículo derecho.

2.2. OBJETIVOS

El **objetivo principal** del estudio es evaluar la capacidad predictiva de reingreso hospitalario y mortalidad del biomarcador emergente CA125 en pacientes con insuficiencia cardíaca con predominio de fallo de ventrículo derecho.

Objetivos secundarios:

- Analizar la asociación entre los niveles de CA125 y otros biomarcadores (como NT-proBNP y ferritina) con el riesgo de reingreso hospitalario y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca por fallo de ventrículo derecho.
- Determinar el comportamiento de estos biomarcadores en los diferentes subgrupos de pacientes con disfunción ventricular derecha.
- Establecer diferentes perfiles de pacientes según su pronóstico.
- Generar una vía para la creación de protocolos de seguimiento clínico específicos para los pacientes con perfiles alto riesgo de nuevas descompensaciones y muerte, de modo que se puedan generar herramientas que prevengan o reduzcan la gravedad de dichos eventos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño

El estudio consistirá en el análisis de una cohorte retrospectiva de los pacientes que ingresan en sala de hospitalización por descompensación de insuficiencia cardiaca por fallo de ventrículo derecho. Se seleccionarán los pacientes a partir de enero de 2018, ya que ese fue el año en el que se extendió el uso del CA125 en la Comunidad Valenciana para la evaluación de la congestión, hasta enero de 2022.

3.2. Lugar

El estudio será unicéntrico, realizándose en el Hospital General Universitario de Valencia. Se seleccionarán los pacientes que hayan ingresado en sala de hospitalización de Cardiología, ya sea desde urgencias, remitidos desde consultas externas o que procedan de la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares (UCIC).

3.3. Tiempo de ejecución

Los pacientes incluidos abarcarán el periodo de 4 años, desde enero de 2018 hasta enero de 2022. Como se ha indicado, en este centro hospitalario fue en 2018 el año en el que se estandarizó la determinación de CA125 en la práctica clínica del equipo asistencial, siendo incluido en los perfiles de solicitud de análisis de laboratorio para pacientes con insuficiencia cardiaca. Se dejará de incluir pacientes en enero de 2022, completando 4 años para poder asegurar alcanzar el tamaño muestral requerido, al ser este grupo de patologías menos frecuente que la insuficiencia cardiaca por fallo sistólico o diastólico de ventrículo izquierdo. A todos los pacientes se les realizará seguimiento durante 1 año.

3.4. Población

La población a estudio serán los pacientes con insuficiencia cardiaca de predominio derecho del departamento de salud que corresponde al Hospital General Universitario de Valencia y que requieran ingreso hospitalario durante el periodo de tiempo de ejecución, momento a partir del cual serán incluidos en el estudio.

3.5. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión son:

- Hombres o mujeres mayores de 18 años.
- Pacientes que pertenezcan al departamento de salud del Hospital General Universitario de Valencia.
- Pacientes que ingresen por insuficiencia cardiaca descompensada.
- Pacientes diagnosticados de fallo de ventrículo derecho mediante ecocardiografía o resonancia magnética nuclear cardiaca. Dicho fallo consistirá en dilatación de ventrículo derecho o disminución de su función sistólica (TAPSE < 17 mm, S' del Doppler tisular del anillo tricuspídeo < 9,5 cm/s, cambio fraccional de área < 35 %, FEVD < 40%).

3.6. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión son:

- Pacientes con disfunción ventricular izquierda sistólica grave (FEVI < 35%), ya que en este perfil de pacientes ya ha sido demostrado el uso de estos biomarcadores.
- Pacientes con disfunción ventricular izquierda sistólica moderada (FEVI < 45%) cuando la clínica predominante sea por congestión pulmonar demostrada mediante exploración clínica junto a pruebas de imagen.
- Pacientes con valvulopatía izquierda no corregida.
- Diagnóstico previo o actual de patologías que asocian niveles elevados de CA125 de manera independiente (en general cualquier neoplasia): enfermedades y neoplasias ginecológicas (especialmente de ovario y mama), enfermedades y neoplasias del tubo digestivo y aparato hepatobiliar (sobre todo hepatocarcinoma y hepatopatías) y neoplasia de pulmón.
- Pacientes que hayan perdido el seguimiento en consultas externas y no se pueda determinar su evolución tras el ingreso.
- Pacientes cuya esperanza de vida sea menor a 1 año.

3.7. Muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Para realizar el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa Epidat 4.2. Considerando como evento final la mortalidad tras 1 año se realizó una estimación de la proporción de pacientes en los que se producirá dicho evento al cabo de ese periodo. Para ello, se estableció un nivel de confianza

del 95% y una precisión del 5%. Se revisó la literatura científica para establecer la proporción esperada y poder efectuar el cálculo, encontrando una gran heterogeneidad dependiendo del propio estudio y de las diferentes causas de disfunción de ventrículo derecho, seleccionando finalmente como promedio un 30%. Se obtuvo como resultado un tamaño muestral objetivo de 323 pacientes.

3.8. Variables del estudio

Se registrarán variables basales y variables objetivo. En cuanto a las primeras serán:

1. Variables demográficas:
 - Edad (años): cuantitativa.
 - Sexo (hombre o mujer): cualitativa.
 - Índice de masa corporal (Kg/m^2): cuantitativa.
2. Antecedentes:
 - Hipertensión arterial (sí o no): cualitativa.
 - Hipercolesterolemia (sí o no): cualitativa.
 - Diabetes mellitus (no insulino-dependiente, insulino-dependiente o no diabético): cualitativa.
 - Tabaquismo (no fumador, fumador, exfumador): cualitativa.
 - Abuso de alcohol (sí o no): cualitativa.
 - Cardiopatía isquémica (síndrome coronario crónico, IAMSEST o IAMCEST): cualitativa.
 - Revascularización (quirúrgica, percutánea o no): cualitativa.
 - Enfermedad valvular corregida (aórtica, mitral o no): cualitativa.
 - Fibrilación auricular (paroxística, permanente o no): cualitativa.
 - Portador de marcapasos (sí o no): cualitativa.
 - EPOC (sí, sí portador de oxigenoterapia domiciliaria o no): cualitativa.
 - Neumopatía intersticial (sí o no): cualitativa.
 - Enfermedad renal crónica (estadios 2, 3a, 3b o 4): cualitativa.
 - Accidente cerebrovascular (sí o no): cualitativa.
 - Vasculopatía periférica (sí o no): cualitativa.
2. Tratamiento previo:
 - Diuréticos (tipos y dosis): cualitativa.
 - Fármacos modificadores de pronóstico en IC-FEVI reducida: cualitativa.

3. Situación clínica al ingreso:
 - Presentación (disnea, congestión, síncope): cualitativa.
 - Grado de disnea según la NYHA (I, II, III o IV): cualitativa.
 - Grado de congestión en miembros inferiores (maleolar, tibial, rodillas o raíz de miembros): cualitativa.
 - Grado de congestión a nivel abdominal (edema de pared, ascitis): cualitativa.
 - Derrame pleural (unilateral o bilateral y grado): cualitativa.
3. ECG al ingreso:
 - Ritmo sinusal o fibrilación auricular: cualitativa.
 - Duración QRS (ms): cuantitativa.
 - Bloqueo de rama (derecha, izquierdo o no): cualitativa.
4. ETT en el ingreso:
 - FEVI (%): cuantitativa.
 - TAPSE (mm): cuantitativa.
 - S' VD (cm/s): cuantitativa.
 - FAC (%): cuantitativa.
 - PAPs (mmHg): cuantitativa.
 - Insuficiencia tricuspídea (leve, moderada, grave, torrencial, libre): cualitativa.
 - Derrame pericárdico (ausente, leve, moderado o grave): cualitativa.
5. CardioRMN más reciente:
 - FEVI (%): cuantitativa.
 - FEVD (%): cuantitativa.
6. Cateterismo cardiaco derecho:
 - PAPm (mmHg):
 - PCP (mmHg):
 - Resistencias vasculares pulmonares (U.W.)

Las variables objetivo serán:

1. Analítica al ingreso:
 - Hemoglobina (g/dL): cuantitativa.
 - Plaquetas (unidad por $10^9/L$): cuantitativa.

- Urea (mg/dL): cuantitativa.
 - Creatinina (mg/dL): cuantitativa.
 - Bilirrubina total (mg/dL): cuantitativa.
 - GPT (UI/L): cuantitativa.
 - Ferritina (ng/mL): cuantitativa.
 - NT-proBNP (pg/mL): cuantitativa.
 - CA125 (U/mL): cuantitativa.
2. Tratamiento al alta:
- Diuréticos (tipos y dosis): cualitativa.
 - Fármacos modificadores de pronóstico en IC-FEVI reducida: cualitativa.
3. Nueva descompensación por insuficiencia cardiaca:
- Necesidad de aumento de tratamiento diurético (de asa x1.5, x2, x3, asociación con otro diurético): cualitativa.
 - Necesidad de sesión en hospital de día de diurético intravenoso (sí, sí asociado a salino hipertónico o no): cualitativa.
 - Necesidad de inicio de diálisis intraperitoneal (sí o no): cualitativa.
 - Necesidad de ingreso hospitalario (sí o no): cualitativa.
 - Tiempo hasta la descompensación (días): cuantitativa.
4. Muerte:
- Tiempo hasta la muerte.

3.9. Procedimiento de recogida de datos clínicos y variables

Como se ha indicado, los pacientes incluidos serán los que ingresen por insuficiencia cardiaca de predominio derecho en el Hospital General Universitario de Valencia en el periodo de enero de 2018 a enero de 2022.

Se identificará a los pacientes a través de la Unidad de Documentación Clínica y Admisión, que proporcionará el registro de los ingresos en dicho periodo. Los datos se recogerán a partir de la historia clínica electrónica a través del programa informático propio del centro.

Los pacientes incluidos que no cumplan ningún criterio de exclusión se dividirán en subgrupos dependiendo de la causa o tipo de fallo del ventrículo derecho, con la finalidad de descartar la existencia de diferencias entre ellos. Los subgrupos serán similares a los dispuestos por la clasificación de hipertensión pulmonar (excluyendo aquellos con IC por

fallo sistólico o diastólico de ventrículo izquierdo): hipertensión arterial pulmonar y cardiopatías congénitas, valvulopatías izquierdas corregidas, miocardiopatías evolucionadas, tromboembolismo pulmonar y secundaria a neumopatías. En estos pacientes se recogerán las variables basales antes expuestas: demográficas (edad, sexo), así como factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad), hábitos tóxicos, antecedentes de cardiopatías (cardiopatía isquémica, enfermedad valvular, arritmias y miocardiopatías) y otras patologías de interés (EPOC, enfermedad renal crónica, arteriopatía periférica e ictus). Se registrarán la situación clínica al ingreso en cuanto a disnea, congestión y presencia de derrame pleural. También se registrarán parámetros electrocardiográficos y ecocardiográficos determinados durante la estancia hospitalaria. Adicionalmente, si se ha realizado cardioRMN o cateterismo cardiaco derecho se registrarán los resultados más relevantes. Además, se registrará el tratamiento farmacológico previo al ingreso hospitalario, prestando especial atención a los diuréticos y a los fármacos que han demostrado mejorar el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI deprimida.

Las variables principales serán los niveles de CA125, NT-proBNP y otros marcadores analíticos de significación en insuficiencia cardíaca (hemoglobina, creatinina, ferritina...) al ingreso. Se registrará el tratamiento al alta hospitalaria y posteriormente se observará durante el seguimiento la aparición de nuevas descompensaciones de insuficiencia cardíaca o si se ha producido la muerte del paciente.

3.10. Análisis estadístico

Inicialmente se realizará un análisis descriptivo de todos los pacientes incluidos en el estudio. El software estadístico utilizado será el *IBM SPSS Statistics 24*. La información será presentada de manera estructurada en una tabla, que será explicativa de las variables que hemos definido como basales. Las variables cualitativas se mostrarán como números absolutos junto a sus porcentajes entre paréntesis. Para las variables cuantitativas, en primer lugar se realizarán pruebas convencionales para determinar si siguen una distribución normal (p.e. la prueba de Kolmogorov-Smirnov). Aquellas variables que sigan una distribución normal se expresarán con la media \pm la desviación típica; las variables que no sigan una distribución normal se expresarán con la mediana junto al rango intercuartílico.

Estos datos se mostrarán de manera general para todos los pacientes incluidos y también subdivididos por los 5 subgrupos establecidos en base a la causa del fallo del ventrículo derecho (hipertensión arterial pulmonar y cardiopatías congénitas, valvulopatías izquierdas corregidas, miocardiopatías evolucionadas, tromboembolismo pulmonar y secundaria a neumopatías), realizando los test estadísticos oportunos (test de Xhi cuadrado, ANOVA, Kruskal-Wallis...) para identificar si existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

A continuación, se realizará un análisis bivariado para comparar las variables objetivo en el grupo de pacientes con reingresos y muerte tras 1 año de seguimiento frente al grupo de pacientes que permanezcan vivos sin nuevos ingresos. Se establecerá un valor de α de 0,05, obteniéndose la *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza (establecidos al 95%). Posteriormente, se realizará un análisis multivariado con las variables de interés, obteniendo con ello las *odds ratio* ajustadas.

Finalmente, en base a los cuartiles de los valores de CA125 se estudiará el tiempo de supervivencia, libre de muerte o reingresos por insuficiencia cardiaca, realizando un análisis de Kaplan-Meier, con el test log-rank para determinar su nivel de significación.

3.11. Limitaciones del estudio

La primera limitación del estudio se basa en el hecho de tratarse de un estudio retrospectivo. Esto genera la posibilidad de que existan potencialmente múltiples sesgos. Además, dado que el estudio abarcará un período de cuatro años para asegurar un adecuado tamaño muestral, son esperables diferencias sensibles en cuanto a los cuidados y el tratamiento recibido por los pacientes del principio y del final del periodo.

A esto hay que sumar la irrupción en España de la pandemia por la COVID-19 a partir de marzo de 2020, lo que generó la pérdida en el seguimiento clínico de muchos pacientes y la reducción de los recursos destinados al tratamiento de otras patologías que no fueran la COVID-19. La pérdida de seguimiento de los pacientes puede ocasionar la exclusión del estudio de pacientes que inicialmente fueran seleccionados por cumplir los criterios de inclusión. En cuanto a la reducción de recursos terapéuticos su magnitud y efectos son muy difíciles de predecir.

Por otra parte, se trata de un estudio unicéntrico, por lo que los datos extraídos del estudio pueden extrapolarse a la población general de manera limitada.

Por último, mencionar que la población incluida en el estudio puede presentar características muy diferentes en función de la causa que haya producido el fallo de ventrículo derecho. Se tratará de controlar este factor realizando un análisis de los subgrupos de pacientes según la causa, sin embargo, a pesar de ello estas patologías comprenden mecanismos fisiopatogénicos, idiosincrasias y hasta tratamientos farmacológicos diferentes.

4. ASPECTOS ÉTICOS

Previo al inicio del estudio se solicitará la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Se respetará la Ley de Protección de datos personales, preservando y garantizando la confidencialidad de los mismos.

Además, se elaborará un documento de consentimiento informado para que los pacientes autoricen el uso de sus datos clínicos con fines de investigación clínica.

5. PLAN DE TRABAJO

5.1. Etapas del desarrollo del proyecto

El proyecto se desarrollará siguiendo el siguiente cronograma:

- Septiembre de 2022: Inicio del proyecto. Revisión bibliográfica, establecimiento de hipótesis y objetivos.
- Octubre de 2022: Elaboración del protocolo del proyecto.
- Noviembre de 2022: Presentación del proyecto al Comité de Ética de Investigación Clínica del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.
- Diciembre de 2022: Selección de los pacientes que formarán parte del estudio.
Firma de consentimientos informados.

- Enero a marzo de 2023: recogida estructurada de datos a partir de las historias clínicas.
- Abril y mayo de 2023: Análisis estadístico de los datos.
- Mayo y junio de 2023: Redacción de manuscritos para remisión para publicación en congresos y revistas científicas.
- Finales de junio de 2023: Fin del proyecto.

Una vez finalizado el proyecto, se abrirán nuevas líneas de investigación que continúen en base a los resultados obtenidos en este trabajo.

5.2. Experiencia del equipo investigador

Investigador principal: Guillem Llopis Gisbert, MIR de Cardiología en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Investigadores colaboradores:

- Josep Lluís Melero Ferrer, adjunto especialista en Cardiología en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.
- Francisco Ridocci Soriano, adjunto especialista y coordinador clínico del Servicio de Cardiología en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.
- Julián Abdala Lizarraga, adjunto especialista en Cardiología en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.
- Miguel Ángel Moruno Benita, MIR de Cardiología en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Todos los integrantes del equipo investigador tienen amplia experiencia clínica en el manejo y tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Además, todos ellos tienen experiencia en la realización de estudios clínicos de diversa índole, incluyendo la participación en ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos. Por ello, cuentan con publicaciones previas en revistas indexadas.

5.3. Distribución de tareas del equipo investigador

El investigador principal será el coordinador del proyecto de investigación. Supervisará la consecución de los objetivos y el desarrollo del proyecto según el cronograma. Realizará la búsqueda bibliográfica inicial y elaborará el borrador del proyecto. Evaluará los datos obtenidos y realizará el análisis estadístico con el apoyo de personal de la fundación de investigación del centro. Finalmente, será el principal redactor del manuscrito final que se elabore para ser remitido para publicación a las revistas científicas seleccionadas.

El investigador colaborador Josep Lluís Melero Ferrer será el encargado de seleccionar los pacientes que formarán parte del estudio, evaluando el cumplimiento de los criterios de inclusión y descartando aquellos que cumplan algún criterio de exclusión. Además, ayudará en el análisis estadístico de los datos obtenidos.

El investigador colaborador Francisco Ridocci Soriano supervisará el cumplimiento de todos los requerimientos éticos del proyecto, informando y solicitando la firma de los consentimientos cuando sean oportunos. Además, será el encargado de realizar los trámites requeridos por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro.

Los investigadores colaboradores Julián Abdala Lizarraga y Miguel Ángel Moruno Benita serán los principales encargados en la obtención o recogida de los datos a partir de las historias clínicas de los pacientes incluidos, elaborando una base de datos depurada apta para el análisis estadístico.

6. MARCO ESTRATÉGICO

6.1. Utilidad y aplicabilidad práctica de los resultados

Como se ha comentado, la insuficiencia cardiaca es un frecuente motivo de ingreso hospitalario con una importante morbilidad y mortalidad asociada. En pacientes en los que se producen descompensaciones, el reingreso hospitalario en meses sucesivos es frecuente y está asociado a un empeoramiento del pronóstico (10). Por ello, existe un importante esfuerzo investigador en la búsqueda de predictores que permitan conocer qué pacientes tienen mayor riesgo de nuevas descompensaciones. Entre estos predictores, por su facilidad y rapidez en la determinación, es notable el papel de los biomarcadores analíticos. El CA125 ha demostrado aportar valor pronóstico sobreañadido al establecido NT-proBNP en pacientes

con insuficiencia cardiaca de ventrículo izquierdo, tanto por fallo sistólico (con FEVI reducida) como por fallo diastólico (FEVI conservada). Este estudio se plantea relevante ya que pretende responder a la cuestión de si también puede ser útil en pacientes con fallo de ventrículo derecho. Este es un grupo de pacientes en general de mal pronóstico, que sin embargo es poco comprendido debido a la heterogeneidad de sus causas clínicas, pero para las que en muchos casos existen tratamientos específicos. Si el CA125 se confirma como útil será una herramienta más que permita identificar a los grupos de pacientes con mayor riesgo. De esta manera, se podrán mejorar las vías y protocolos clínicos en este grupo de pacientes a nivel ambulatorio, potencialmente evitando reingresos e idealmente mejorando su pronóstico.

6.2. Capacidad del proyecto de aportar información relevante

Ya que en la actualidad no se ha estudiado el papel del CA125 en pacientes con fallo predominante de ventrículo derecho, los resultados de este estudio son potencialmente muy relevantes. Sin embargo, dado que existen varios tipos de causas de disfunción de ventrículo derecho, los pacientes con estas patologías presentan características clínicas muy diferentes, incluyendo un curso de la enfermedad distinto, con diferentes perfiles pronósticos y tratamientos específicos. Esto puede suponer una limitación importante para el proyecto, sin embargo el planteamiento inicial es exploratorio, de manera que se pueda utilizar información preliminar que mejore el manejo clínico global de estos pacientes. Posteriormente, se podrá plantear nuevos estudios más dirigidos a determinados grupos de pacientes, mejorando el diseño de dichos estudios al estar basados en los resultados aportados por este trabajo.

6.3. Viabilidad, medios disponibles y presupuesto

El proyecto no tiene ningún impedimento logístico para su realización. Los pacientes que se van a incluir están registrados informáticamente ya que ya habrán presentado un ingreso hospitalario. El equipo investigador ejerce profesionalmente en el centro hospitalario donde se va a realizar el estudio y por tanto, no requerirá asignar un presupuesto específico con el concepto de gastos de personal porque no se contratará a personal extra dedicado.

Una vez el proyecto sea aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y los pacientes hayan autorizado al uso de sus datos, el equipo tendrá a su alcance toda la información necesaria para iniciar su explotación, ya que podrá utilizar los equipos informáticos y la infraestructura del hospital, por lo que tampoco requerirá de presupuesto específico.

En cuanto a la parte del tratamiento de los datos obtenidos, se reservará una parte del presupuesto a los honorarios por el asesoramiento del estadístico de la fundación de investigación. Se incluye en ello la licencia de software para el uso del programa SPSS Statistics. No se requerirá la adquisición de ningún bien extra.

Finalmente, una vez concluida la elaboración de manuscritos, la otra parte de gastos previstos incluirá la asistencia a congresos para la presentación pública de los resultados del trabajo.

7. CONCLUSIONES

Los pacientes con insuficiencia cardiaca de predominio derecho presentan una importante morbimortalidad asociada. Si se confirma la hipótesis del proyecto, el CA125 será un biomarcador más que se determine a todos los pacientes antes de ser dados de alta de un ingreso por descompensación de insuficiencia cardiaca con predominio de fallo de ventrículo derecho. Esto permitirá planificar una atención específica a los grupos de mayor riesgo, que se beneficien de un seguimiento clínico más estrecho y un manejo específico para seleccionar tratamientos guiados.

Sin embargo, como se ha explicado existen limitaciones importantes en el diseño de este trabajo por las propias características de los pacientes con esta patología. No obstante, los resultados de este trabajo podrán servir de base para la elaboración de nuevos estudios que evalúen el uso de este biomarcador en subgrupos específicos. Esto podría permitir en el futuro la elaboración de nuevos protocolos y vías clínicas, incluyendo la creación de consultas monográficas específicas que realicen el seguimiento de estos pacientes, con la finalidad última de reducir reingresos y mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute Heart Failure: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2015;68(3):245-
2. Núñez J, Núñez E, Bayés-Genís A, Fonarow G, Miñana G, Bodí V et al. Long-term serial kinetics of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute heart failure. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016;6(8):685-696.
3. de la Espriella R, Santas E, Zegri Reiriz I, Górriz J, Cobo Marcos M, Núñez J. Cuantificación y tratamiento de la congestión en insuficiencia cardíaca: una visión clínica y fisiopatológica. *Nefrología*. 2022;42(2):145-162.
4. Núñez J, Miñana G, Núñez E, Chorro F, Bodí V, Sanchis J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2013;19(5):575-584.
5. Miñana G, de la Espriella R, Palau P, Llácer P, Núñez E, Santas E et al. Carbohydrate antigen 125 and risk of heart failure readmissions in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Scientific Reports*. 2022;12(1).
6. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, ter Maaten J, Miñana G, Barallat J et al. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2020;8(5):386-397.
7. Santas E, Palau P, Guazzi M, de la Espriella R, Miñana G, Sanchis J et al. Usefulness of Right Ventricular to Pulmonary Circulation Coupling as an Indicator of Risk for Recurrent Admissions in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2019;124(4):567-572.
8. Marechal F, Berthiot G, Deltour G. Serum levels of CA-50, CA-19.9, CA-125, CA-15.3, enolase and carcino-embryonic antigen in non neoplastic diseases of the lung. *Anticancer Res*. 1988;8: 677–680.
9. Yilmaz M, Zorlu A, Dogan O, Karahan O, Tandogan I, Akkurt I. Role of CA-125 in Identification of Right Ventricular Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Cardiology*. 2011;34(4):244-248.

10. Santas E, Valero E, Mollar A, García-Blas S, Palau P, Miñana G et al. Burden of Recurrent Hospitalizations Following an Admission for Acute Heart Failure: Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2017;70(4):239-246.

Signature:

Email: guillem.llopis@goumh.umh.es

