



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

EVALUACIÓN DEL ANTÍGENO CARBOHIDRATADO CA 125 PARA
DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Alumno: Ana Martínez López de Castro

Tutor: María Victoria Moreno Cantó

Curso: 2017-2018



Resumen:

INTRODUCCIÓN: el propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) es el biomarcador que se emplea en la actualidad para el diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca (IC). Recientemente, el antígeno carbohidrato, una glicoproteína de gran peso molecular que está siendo utilizada para la monitorización del cáncer de ovario, ha surgido como un biomarcador potencial en el diagnóstico de esta insuficiencia por su estrecha relación con la sobrecarga de líquidos y la respuesta inflamatoria. Además, su bajo coste y su menor variabilidad biológica suponen a priori, una ventaja frente a la NT-proBNP.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio prospectivo realizado en el periodo comprendido entre noviembre 2017 y febrero de 2018, en el cual se incluyeron 208 pacientes que provienen de la Unidad de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, que padecen IC.

Como grupo control, se han seleccionado 40 pacientes de similares características al grupo de pacientes con IC descartando posibles elevaciones del biomarcador CA 125, así como cualquier incremento de la NT-proBNP.

RESULTADOS: de los 208 pacientes procedentes de la Unidad de Cardiología 35,1% eran mujeres y 64,9% hombres, mientras que en el grupo control 27,5 % y 72,5% respectivamente. La media de edad de los pacientes afectados de IC es ligeramente superior a la media del grupo control (70,21 y 64,60). Al comparar los valores obtenidos de NT-proBNP, CA 125 y de la creatinina entre el grupo control y el grupo de pacientes, obtuvimos un valor de $p < 0,05$ (diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos).

CONCLUSIONES: El CA 125 surge como un nuevo biomarcador para el diagnóstico de pacientes con IC, aportando como ventaja su independencia de la función renal y el bajo costo de la prueba.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, antígeno carbohidrato 125, NT-proBNP, función renal.

English version:

INTRODUCTION: N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) is the biomarker that is currently used for the diagnosis of Heart Failure (HF). Recently, the carbohydrate antigen, a high molecular weight glycoprotein that is being used for the monitoring of ovarian cancer, has emerged as a potential biomarker in the diagnosis of this insufficiency because of its close relationship with fluid overload and the inflammatory response. In addition, its low cost and its lower biological variability suppose, a priori, an advantage over the NT-proBNP.

MATERIAL AND METHODS: This is a prospective study carried out in the period between November 2017 and February 2018, which included 208 patients from the Cardiology Unit of the *University Hospital Virgen de la Arrixaca*, who suffer from HF.

As a control group, 40 patients of similar characteristics were selected from the group of patients with HF discarding possible elevations of the CA 125 biomarker, as well as any increase in NT-proBNP.

RESULTS: Of the 208 patients from the Cardiology Unit, 35.1% were women and 64.9% men, while in the control group, 27.5% and 72.5%, respectively. The mean age of the patients affected with HF is slightly higher than the mean of the control group (70.21 and 64.60). When comparing the values obtained for NT-proBNP, CA 125 and creatinine between the control group and the patient group, we obtained a value of $p < 0.05$ (statistically significant differences between both groups).

CONCLUSIONS: CA 125 emerges as a new biomarker for the diagnosis of patients with HF, providing as an advantage its independence of renal function and the low cost of the test.

Key words: Heart Failure, carbohydrate antigen 125, NT-proBNP, renal function.

Abreviaturas

ANP: Péptido natriurético de tipo A

AP: Atención Primaria

AVC: Accidentes cerebrovasculares

BNP: Péptido natriurético de tipo B

CA 125: Antígeno carbohidrato 125

CNP: Péptido natriurético de tipo C

ECG: Electrocardiograma

ECLIA: Electroquimioluminiscencia

ECV: Enfermedades cardiovasculares

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

IC: Insuficiencia cardiaca

ICA: Insuficiencia cardiaca aguda

ICC: Insuficiencia cardiaca compensada

ICD: Insuficiencia cardiaca descompensada

IECA: Inhibidor del enzima convertidor de angiotensina

IFCC: *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*

NT-proBNP: Péptido aminoterminal del proBNP

NYHA: *New York Heart Association*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Proteína C reactiva

PDB: *Protein Data Bank*

PN: Péptidos natriuréticos

ROC: *Receiver Operating Characteristic*

SL: Sobrecarga de líquidos

SUH: Servicios de urgencias hospitalarios

VI: Ventrículo izquierdo

1. Introducción.....	7
1.1. Insuficiencia cardiaca	7
1.1.1. Definición y tipos	7
1.1.2. Epidemiología	9
1.1.3. Síntomas y signos clínicos	10
1.1.4. Diagnóstico.....	11
1.1.5. Tratamiento	12
1.2. Péptidos natriuréticos.....	13
1.2.1. Definición y tipos	13
1.2.2. Fisiología de los péptidos natriuréticos.....	15
1.2.3. Mecanismo de acción de los péptidos natriuréticos.....	15
1.2.4. Utilidad del BNP en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca.....	16
1.3. Antígeno Carbohidrato 125 (CA 125).....	17
1.3.1. Estructura molecular	17
1.3.2. Utilidad clínica de CA 125.....	18
1.3.3. CA 125 como biomarcador de insuficiencia cardiaca.....	19
2. Hipótesis y objetivos.....	21
3. Materiales y métodos	22
3.1. Diseño del estudio.....	22
3.2. Población de estudio	22
3.2. Obtención y almacenamiento de la muestra.....	24
3.3. Metodología	24
3.4. Estudio económico	25
3.5. Análisis estadístico	26
4. Limitaciones del estudio.....	27
5. Resultados	28
5.1. Características de la población estudiada	28
5.2. Estudio de comparación entre pacientes y grupo control.....	29
5.3. Exactitud diagnóstica de NT-proBNP frente a CA125.....	35
6. Discusión	37
7. Conclusiones	42
8. Bibliografía	43

1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) integran un conjunto de patologías del corazón y de los vasos sanguíneos que, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), son la principal causa de muerte en todo el mundo. Entre ellas, se incluyen la cardiopatía coronaria, la cardiopatía congénita, valvulopatías y arteriopatías, la presión arterial alta y accidentes cerebrovasculares (AVC). La insuficiencia cardíaca (IC) es la etapa final común de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares³.

Entre las causas más importantes de cardiopatía y AVC podrían incluirse una dieta inadecuada, inactividad física, consumo de tabaco y consumo nocivo de alcohol, razones ligadas al desarrollo socioeconómico de la población que modifica la composición de la dieta, los hábitos y el estilo de vida¹. Esto puede dar lugar a hipertensión arterial, hiperglucemia, hiperlipidemia, obesidad y diabetes, lo que se conoce como síndrome metabólico.

Respecto a la mortalidad, la cardiopatía coronaria y los accidentes cerebrovasculares ocuparán en el año 2020, de acuerdo con las previsiones de Murray y López, el segundo y el quinto lugar en el ámbito mundial, respectivamente². Se ha documentado que 17,5 millones de personas murieron por enfermedades cardiovasculares en 2012. Alrededor de un 80% de los infartos de miocardio y de los AVC prematuros son prevenibles y más del 75% de las muertes causadas por ECV se producen en países de ingresos bajos y medios³.

1.1. Insuficiencia cardíaca

1.1.1. Definición y tipos

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (como disnea, inflamación de tobillos y fatiga), que puede ir acompañado de signos (como presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional que producen una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardíacas en reposo o en estrés⁴.

Se produce cuando hay un desequilibrio entre la capacidad del corazón para bombear sangre y las necesidades del organismo, por lo que puede ser consecuencia de cualquier afectación cardiaca que reduzca esa capacidad⁴⁻⁷.

Clínicamente, la clasificación más usada es la propuesta por la New York Heart Association (NYHA), (Asociación Cardiaca de Nueva York) basada en los grados de incapacidad funcional mostrada en la **Tabla 1**.

Clase funcional I	Actividad ordinaria sin síntomas. No hay limitación de la actividad física.
Clase funcional II	El paciente tolera la actividad ordinaria, pero existe una ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos.
Clase funcional III	La actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la ordinaria, está notablemente limitado por la disnea.
Clase funcional IV	El paciente tiene disnea al menor esfuerzo o en reposo y es incapaz de realizar cualquier actividad física.

Tabla 1. Clasificación de la insuficiencia cardiaca según la NYHA4.

La terminología más importante empleada para describir la IC se basa en la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), como nos muestra la **Tabla 2**, que nos indica cómo de fuerte se contrae el ventrículo. Otra clasificación es la de Forrester, basada en signos clínicos y en características hemodinámicas^{5,8}.

FEVI (%)	Grado de disfunción
>50	Corazón normal
50-45	Corazón débil. Disfunción leve.
45-35	Disfunción moderada
<35	Disfunción severa

Tabla 2. Grado de severidad de la disfunción ventricular⁴.

Se emplean varias denominaciones para los tipos de insuficiencia cardiaca, casi siempre en parejas complementarias, en función de la rapidez de instauración de los síntomas, en la región del corazón o en la función del mismo predominantemente afectada, la gravedad de los síntomas o el gasto cardíaco.

1.1.2. Epidemiología

El estilo de vida ha contribuido a que el 1-2% de la población adulta en países desarrollados padezca hoy en día IC y el porcentaje es superior al 10% entre personas de 70 o más años de edad¹². La incidencia, prevalencia y mortalidad de la enfermedad está en aumento.

La IC es un problema sanitario de primer orden en nuestro país, aunque no disponemos de cifras que permitan dimensionar su impacto con exactitud por falta de estudios con diseño apropiado. Frente a una prevalencia de insuficiencia cardiaca del 2% en otros países europeos y en Estados Unidos, los estudios en España arrojan cifras del 5%, probablemente a causa de sus limitaciones metodológicas. La insuficiencia cardiaca consume enormes recursos sanitarios: representa el 3% de todos los ingresos hospitalarios y el 2,5% del coste de la asistencia sanitaria. En 2010, la insuficiencia cardiaca constituyó el 3% del total de defunciones de varones y el 10% de las de mujeres. La tasa de mortalidad por IC ha ido reduciéndose en los últimos años¹³.

En España sólo se han realizado dos estudios sobre prevalencia de la IC de base poblacional: PRICE (Estudio de prevalencia de insuficiencia cardiaca en España) y EPISERVE (Insuficiencia cardiaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas). Los datos del estudio PRICE describen una prevalencia de IC del 6,8%, similar en varones y mujeres. Por edades, la prevalencia fue del 1,3% entre los 45 y los 54 años, del 5,5% entre los 55 y los 64, del 8% entre los 65 y los 75 y del 16,1% entre los mayores de 75 años¹⁴.

En el estudio EPISERVE participaron 507 investigadores, homogéneamente distribuidos por toda España (con excepción de La Rioja), que atendían a pacientes en consultas ambulatorias de atención primaria (AP), cardiología y medicina interna. Se

estudió a un total de 2.534 pacientes (5 cada investigador), y se definió la IC según los criterios de Framingham. La prevalencia encontrada fue del 4,7% ¹⁵.

En la población europea, la ICA constituye la primera causa de hospitalización y de consulta en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) en pacientes mayores de 65 años y se estima una prevalencia de ICA entre 0,4 al 2% ¹⁵. Cuando se desarrolla un shock cardiógeno, la tasa de supervivencia es menor del 15% ⁷.

1.1.3. Síntomas y signos clínicos

La definición actual de la IC se limita a las fases de la enfermedad en que los síntomas clínicos son evidentes. Antes de la manifestación de los síntomas, los pacientes pueden presentar anomalías cardiacas estructurales o funcionales asintomáticas (disfunción sistólica o diastólica del VI), que son precursoras de la IC. La identificación de estas anomalías es importante porque se relacionan con peores resultados, y la instauración de tratamiento en esta fase podría reducir la mortalidad de los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática⁴.

Como muestra la **Tabla 3**, los síntomas clínicos más específicos son la disnea y la ortopnea, que es la dificultad para respirar en posición de decúbito producida por el estancamiento de los líquidos en los alvéolos de los pulmones; la disnea paroxística nocturna es la dificultad respiratoria mientras se está acostado que puede hacer que una persona se despierte repentinamente durante la noche, sintiendo falta de aliento¹⁸. También se produce fatiga debido a que la sangre no llega adecuadamente a los músculos y se provoca una tolerancia disminuida al ejercicio. Otros síntomas menos típicos son la tos nocturna, sibilancias, una sensación de hinchazón y palpitaciones, mareo y confusión por la reducción del flujo sanguíneo¹⁶.

A menudo, los síntomas no son específicos y, por lo tanto, no ayudan a discriminar entre la IC y otros problemas. Algunos signos, como la presión venosa yugular elevada pueden ser más específicos, pero son más difíciles de detectar y menos reproducibles.

Síntomas típicos	Signos específicos
Disnea	Presión venosa yugular elevada
Ortopnea	Reflujo hepatoyugular
Disnea paroxística nocturna	Tercer sonido cardíaco
Tolerancia al ejercicio	Impulsoapical desplazado lateralmente
Fatiga, cansancio	
Inflamación de tobillos	

Tabla 3. Síntomas y signos más comunes de IC.

1.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico actual se basa en la historia clínica, la exploración física y las pruebas complementarias, principalmente la ecocardiografía, además de pruebas respiratorias funcionales para comprobar el origen de la disnea y biomarcadores como es el caso de los péptidos natriuréticos⁵.

Realizar un ecocardiograma es la prueba más útil para establecer el diagnóstico en pacientes con sospecha de IC ya que proporciona información inmediata sobre el volumen, la función sistólica y diastólica del VI, el grosor de la pared, la función valvular y la hipertensión pulmonar, es decir, valoran la morfología y la función miocárdica. El inconveniente que tiene es su baja accesibilidad, con lo que hay que buscar una alternativa más rápida que no provoque un retraso en la petición^{4, 19}.

La adición de la determinación del péptido natriurético de tipo B (BNP) o el péptido aminoterminal del proBNP (NT-proBNP) a la evaluación clínica estándar ha resultado útil para un diagnóstico exacto y eficiente y para el pronóstico de la insuficiencia cardíaca³¹. El uso de BNP o NT-proBNP puede asociarse a una mejora de los resultados clínicos²⁰.

También se realizan otras pruebas para la evaluación inicial del paciente: un hemograma para comprobar el nivel de hemoglobina y el recuento leucocitario, la evaluación del perfil lipídico, una bioquímica general con análisis de glucosa, sodio, potasio, urea y creatinina, TSH y ferritina. Además, una gasometría arterial es útil para evaluar la oxigenación (pO₂), la adecuación respiratoria (pCO₂) y el equilibrio ácido-

base (pH). La proteína C reactiva (PCR) se mide casi siempre ya que sus niveles se encuentran elevados cuando hay inflamación y desempeña un papel en la fisiopatología de la aterosclerosis al activar la cascada inflamatoria y disminuir la síntesis de moléculas antiinflamatorias⁵.

1.1.5. Tratamiento

La insuficiencia cardiaca puede deberse a una enfermedad del propio miocardio (generalmente cardiopatía isquémica) o a factores circulatorios como una sobrecarga de volumen o una sobrecarga de presión (hipertensión pulmonar o arterial). Algunas de las causas se pueden corregir por vía quirúrgica y, en otras, la enfermedad de base y sus síntomas son susceptibles de tratamiento médico¹⁸.

Las medidas no farmacológicas, como la reducción de sal en la dieta son importantes para controlar el estado de insuficiencia cardiaca congestiva y reducir la retención de Na⁺ y H₂O, pero es necesario administrar fármacos para aliviar síntomas como edemas, fatiga y disnea, así como para mejorar el pronóstico^{4, 5, 18, 21}.

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la IC que desarrollan las siguientes acciones complementarias:

-Diuréticos: aumento de natriuresis y control de la retención excesiva de líquidos^{18, 21}.

-Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona: mediante antagonistas de los receptores β-adrenérgicos que inhiben la secreción de renina. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores AT1 inhiben la formación de angiotensina II e inhiben su acción.

-Betabloqueantes: dirigidos contra la activación perjudicial del sistema nervioso simpático. Metoprolol, carvedilol y bisoprolol son estables desde el punto de vista clínico, mejoran los síntomas y la supervivencia¹⁸.

-Inhibición de ADH: la vasopresina se libera de forma inadecuada en la IC y puede estar implicada en la hiponatremia (el riñón no puede excretar agua, pero sigue excretando iones sodio)²¹.

-Relajación del músculo liso vascular: el trinitrato de glicerilo se administra por vía intravenosa para tratar la ICA debido a su efecto venodilatador, por lo que reduce la presión venosa y el trabajo cardíaco.

-Aumento de la fuerza de contracción cardíaca. La digoxina no reduce la mortalidad, pero alivia la sintomatología. Es un fármaco que aumenta la fuerza de contracción del corazón inhibiendo la bomba $\text{ATPase Na}^+/\text{K}^+$ impidiendo su intercambio y aumentando el contenido de Ca^{2+} , a la vez que disminuye la frecuencia cardíaca.

1.2. Péptidos natriuréticos

1.2.1. Definición y tipos

Los péptidos natriuréticos (PN) son un grupo de sustancias peptídicas que poseen propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras, con estructura similar pero genéticamente distintas (**Figura 1**). Hasta el momento se han identificado 4 tipos de péptidos natriuréticos. Los péptidos natriuréticos tipo A (ANP) y tipo B (BNP) son de origen cardíaco, el péptido natriurético tipo C (CNP) es de origen endotelial y el péptido tipo D se ha aislado recientemente en serpientes. Los más útiles desde el punto de vista clínico son el ANP y el BNP²² y constituyen el patrón de referencia con el que se comparan todos los demás marcadores en la IC²³. La elevación de los PN ayuda a establecer un diagnóstico inicial de trabajo para identificar a aquellos pacientes que requieren pruebas cardíacas adicionales.

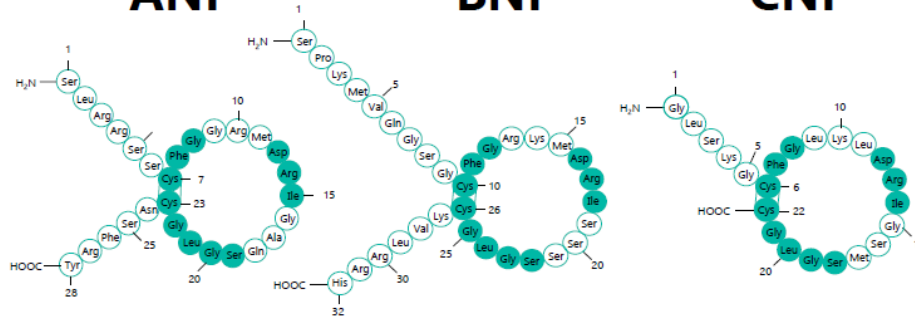


Figura 1. Estructura proteica de los péptidos natriuréticos²⁷.

Péptido natriurético tipo B

El BNP es un péptido de 32 aminoácidos estructuralmente similar al ANP. Contiene una estructura circular compuesta por 17 aminoácidos común a todos los péptidos natriuréticos (**Figura 1**). El BNP es sintetizado como una prohormona, proBNP (108 aminoácidos), el cual es descompuesto por una furina en las moléculas activa (BNP) e inactiva (NT-proBNP) (**Figura 2**).

Tanto el pro-BNP como el BNP y NT-proBNP pueden estar presentes en el miocardio y el plasma. El proceso de descomposición parece que se realiza en el miocardio²⁸⁻³⁰.

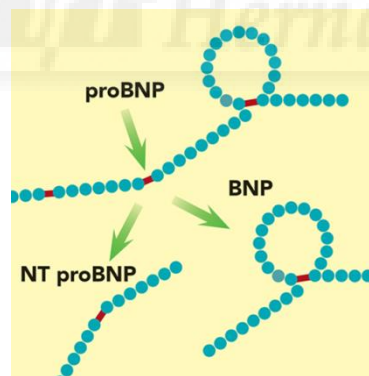


Figura 2. Escisión de la molécula proBNP en BNP y NT proBNP.

El BNP posee una vida media más larga (22 min) y es más estable que el ANP en el plasma^{32, 33}. La vida media del NT-proBNP es de 70 min, unas 15 veces mayor que el BNP.

El NT-proBNP parece ser un marcador más sensible de disfunción ventricular izquierda que el BNP. Aunque el BNP fue descubierto originariamente en el cerebro, las concentraciones de péptido BNP y el ARNm son mayores en las aurículas y en los ventrículos^{34, 35}.

1.2.2. Fisiología de los péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos participan en los fenómenos de adaptación miocárdica que se producen en la IC y poseen un amplio espectro de funciones biológicas: estimulación de la natriuresis y la diuresis; vasodilatación y disminución de la resistencia vascular periférica; inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona con lo que disminuye la reabsorción de sodio y agua e inhibición del sistema simpático. Son básicamente reguladores de la homeostasis cardiovascular, de la secreción de agua y sodio y del mantenimiento de la presión sanguínea³⁷⁻³⁹.

1.2.3. Mecanismo de acción de los péptidos natriuréticos

Existen tres tipos de receptores para los péptidos natriuréticos denominados NPR-A, NPR-B y NPR-C^{37, 40}. El NPR-A es el más abundante en el cerebro, mientras que el NPR-C, que es el receptor más abundante, se encuentra en riñón, endotelio vascular, músculo liso, corazón, glándula adrenal y tejido adiposo.

El ANP y el BNP se unen para ejercer su efecto a NPR-A, que utiliza GMPc como segundo mensajero. La afinidad por NPR-A es mucho mayor en el caso de ANP, lo cual contribuye a explicar sus diferentes vidas medias. El CNP ejerce su efecto a través de NPR-B.

Todos los péptidos natriuréticos se aclaran vía receptor NPR-C, con fenómenos de endocitosis y degeneración en lisosomas, con mayor afinidad por ANP que por BNP. Las endopeptidasas neutras también contribuyen a la degradación de los péptidos natriuréticos^{37, 40}. Estas metaloproteínas de cinc se encuentran en elevada concentración en túbulo proximal renal, endotelio vascular, músculo liso y miocitos cardíacos.

Se desconoce la vía de eliminación de los fragmentos N-terminales aunque, dado su pequeño tamaño molecular, se cree que se filtran por vía renal. Esto es apoyado por

la correlación negativa observada entre las concentraciones de NT-proBNP y el aclaramiento de creatinina⁴⁰. De hecho, la medición de NT-proBNP y NT-proANP en orina podría ser eficaz en el diagnóstico de IC⁴¹.

1.2.4. Utilidad del BNP en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca

Debido a sus funciones biológicas, el ANP y el BNP han sido los péptidos natriuréticos a los que se ha encontrado mayor aplicación para el estudio de la función cardiaca. Hasta el año 2000 se utilizaron ambos péptidos con este fin, hallándose discrepancias en su utilidad clínica. Esto puede ser parcialmente explicado por la naturaleza heterogénea de los grupos estudiados y las diferentes especificidades de los métodos utilizados^{42, 43}.

Recientemente el Comité para la Estandarización de Marcadores de Daño Cardíaco de la IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) ha publicado una serie de recomendaciones tendentes a mejorar la calidad de los análisis para péptidos natriuréticos de tipo B⁴⁴.

La medición en plasma de la concentración de BNP ha sido propuesta como un buen método para hacer el cribado de la insuficiencia ventricular izquierda por su elevado valor predictivo negativo: valores por debajo del valor discriminante establecido de BNP pueden excluir la posibilidad de disfunción ventricular izquierda en un paciente con disnea⁴⁵. Así, las concentraciones séricas de BNP se han correlacionado con la gravedad de la IC según la clasificación de la NYHA^{46, 47}. La medida de BNP puede utilizarse como ayuda en el diagnóstico para diferenciar la disnea de origen cardíaco de otras causas de disnea en un Servicio de urgencias y se sugiere que el BNP es un buen marcador de exclusión de diagnóstico de IC en pacientes con disnea⁴⁸.

Valores de NT-proBNP menores a 125 pg/ml y de BNP menores a 35 pg/ml diagnostican que la IC es improbable. Para resultados mayores o iguales a esos valores es necesario realizar una ecocardiografía que podrá confirmar la insuficiencia cardiaca. En pacientes con valores de PN normales y sospecha de ICA, este diagnóstico es improbable (umbrales: BNP < 100 pg/ml, NT-pro-BNP < 300 pg/ml)⁴.

1.3. Antígeno Carbohidrato 125 (CA 125)

1.3.1. Estructura molecular

El marcador tumoral CA125 (también llamado MUC16), es una glicoproteína codificada por el gen *MUC16* en el cromosoma 19, concretamente en 19p13.2, muy compleja y de alto peso molecular. Para caracterizarla bioquímicamente fue clonada por Lloyd y O'Brien⁴⁹.

Respecto a la base de los datos de secuenciación, el CA 125 es extremadamente grande, posee unos 22.152 aminoácidos con aproximadamente 12.000 aminoácidos de la pesada región N-terminal O-glicosilada, una región de repetición en tándem que comprende aproximadamente 60 repeticiones de 156 aminoácidos cada una, un dominio transmembrana y una cola citoplasmática de 32 aminoácidos. Alberga 56 dominios SEA (erizo de mar, enterocinasa y agrina), la cantidad más alta entre todas las mucinas y cada dominio SEA constituye una parte principal (aminoácidos 1-128) de cada repetición en tándem.

En la **Figura 3** se muestra la estructura del dominio SEA de la proteína hipotética murina homóloga a la mucina humana 16 resuelta por RMN cuyo código es 1IVZ obtenida del Protein Data Bank (PDB).

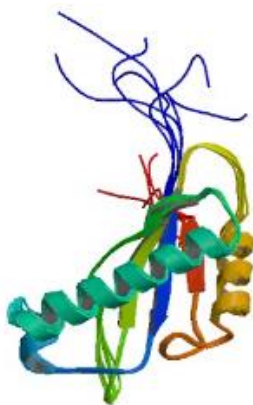


Figura 3. Estructura del dominio SEA del CA 125 (molécula MUC16 de *Mus musculus*).

Se prevé que el antígeno carbohidratado 125 sufra escisión en el penúltimo y/o último dominio SEA y se cree que el (los) evento(s) de fosforilación en el dominio de la cola citoplásmica son determinantes críticos de su escisión. Este desconocimiento se debe al enorme tamaño y complejidad de esta proteína y la falta de recursos técnicos apropiados (tales como anticuerpos para varias regiones de la molécula)⁴⁹.

1.3.2. Utilidad clínica de CA 125

El CA 125 es una glucoproteína que se sintetiza en los epitelios derivados de la cavidad celómica y por tanto no es un antígeno específicamente tumoral; así, puede estar elevado tanto en procesos benignos como malignos del tejido donde se origina. La expresión de CA125 se eleva en el 85% de cáncer seroso, el 65% de endometrioides, el 40% claras, el 36% de indiferenciado y el 12% de cáncer de ovario mucinoso.

En cuanto a las patologías benignas, la causa más importante de los resultados falsos positivos de CA125 es la endometriosis. En aproximadamente dos tercios de los pacientes con quistes endometrióticos los niveles de CA125 exceden el rango normal⁵⁰. Así mismo, se han descrito aumentos en pacientes con otras enfermedades ginecológicas como miomas del útero, tumores ováricos benignos y muchas enfermedades no ginecológicas, por ejemplo, cirrosis hepática, defectos congénitos del corazón o durante el embarazo. En la **Figura 4**, se muestran los tejidos que expresan CA125 en mayor

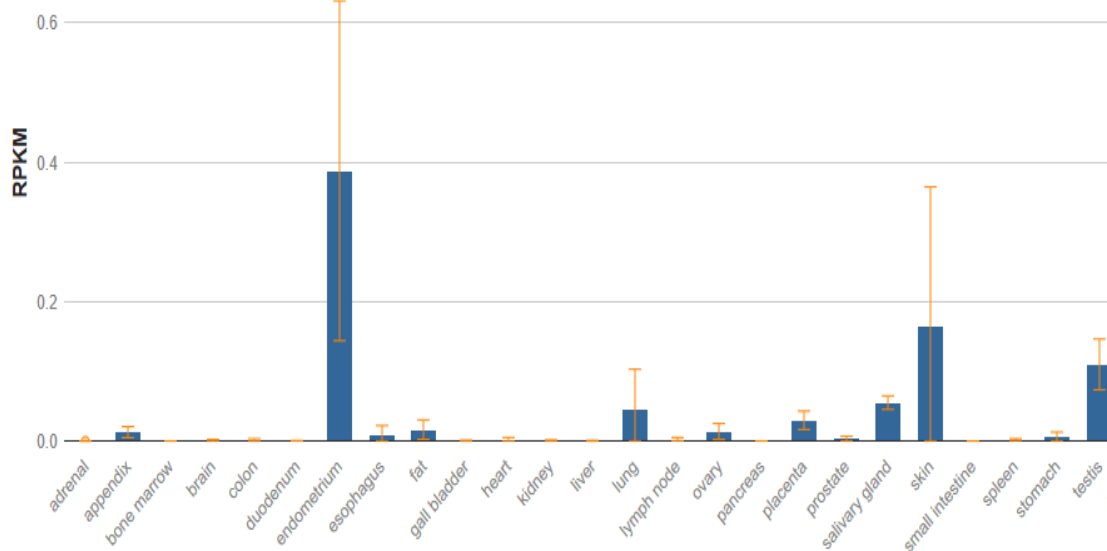


Figura 4. Tejidos específicos en los que se encuentra MUC16. Obtenida de Gen database en el NCBI cuyo número de identificación es 94025.

Fundamentalmente se solicita el análisis de CA125 en pacientes que necesitan un diagnóstico, pronóstico o seguimiento del cáncer de ovario puesto que hasta un 90% de los tumores de ovario son epiteliales y, de estos, los más frecuentes son los de tipo seroso. La recurrencia de la enfermedad se asocia en el 85% de los casos con un aumento del marcador tumoral⁵¹. Su límite superior de valor normal se establece en 35 U/ml.

CA 125 también debe ser considerado para la toma de decisiones clínicas para los pacientes que no son secretores de CA 19-9 en el adenocarcinoma pancreático. Los paneles de biomarcadores de suero pueden alcanzar niveles de sensibilidad, especificidad y precisión general que es improbable que sean igualados por cualquier biomarcador⁵².

1.3.3. CA 125 como biomarcador de insuficiencia cardiaca

En los últimos años se ha relacionado al CA 125 como un marcador de IC. La sobrecarga de líquidos (SL) es una característica clave de la patogenia de la IC, pero su gravedad y su distribución difieren notablemente de un paciente a otro. Tradicionalmente, la SL se ha evaluado por signos y síntomas a pesar de que la exactitud en su identificación es escasa y, otros métodos de diagnóstico como la

radiografía de tórax, los péptidos natriuréticos o la ecocardiografía, han dado malos resultados en la cuantificación de la gravedad de la SL⁵³. El CA 125 ha surgido como un marcador de esta sobrecarga y el estado inflamatorio, con alta correlación con la elevación de citocinas proinflamatorias y neurohormonas en la IC.

Después de un episodio de Insuficiencia cardiaca aguda (ICA), los valores basales elevados de este biomarcador se relacionan con los resultados adversos, convirtiéndose en una herramienta potencial como guía para el tratamiento⁵⁴ debido a que ha mostrado estar asociado con parámetros clínicos, hemodinámicos y ecocardiográficos⁵⁵.

Recientes estudios concluyen que una terapia guiada de CA 125 en pacientes con IC con el objetivo de mantener los niveles de CA 125 por debajo de 35 U/ml se asocia con un riesgo reducido de resultados adversos a 1 año, reduciéndose también la tasa de rehospitalizaciones⁵⁴.

Su amplia disponibilidad, mediciones estandarizadas y su bajo coste (unos 2 euros cada análisis) ofrecen ventajas para su rápida implementación en el tratamiento rutinario de insuficiencia cardiaca. Además, los niveles plasmáticos de CA125 no están significativamente influenciados por el sexo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la función renal. La larga vida media de este biomarcador (7-12 días) podría proporcionar información clínica y fisiopatológica útil de las semanas anteriores de manera similar a la hemoglobina glicosilada en la diabetes.

2. Hipótesis y objetivos

Nuestra hipótesis es que el CA 125 se presenta como un posible nuevo biomarcador eficiente de la gravedad de la insuficiencia cardiaca, con un importante valor diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Por ello nos planteamos como objetivo principal del estudio:

- Comparar el biomarcador CA 125 con respecto al ya instaurado en el diagnóstico y seguimiento de la IC (NT-proBNP) sin que disminuya la sensibilidad ni especificidad.

Con respecto a objetivos específicos:

1. Determinar y constatar si los niveles plasmáticos de NT-proBNP y CA 125 se ven influenciados por distintas variables epidemiológicas como son la edad y el sexo, dividiendo para ello a los individuos del estudio en diferentes subgrupos ($>$ o $<$ de 70 años y si son hombre o mujer).

2. Evaluar cómo influye una variable clínica como es la función renal, medida por la creatinina plasmática, en la concentración de NT-proBNP y CA125 dividiendo a los individuos del estudio dependiendo de si poseen niveles de creatinina mayor o menor de 1.4 mg/dL.

3. Materiales y métodos

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo realizado en el periodo comprendido entre Febrero 2018 y Mayo de 2018, en el cual se incluyeron 208 pacientes que provienen de la Unidad de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), con edades comprendidas entre 18 y 94 años y que padecen insuficiencia cardiaca.

Como grupo control, se han seleccionado 40 pacientes de similares características al grupo de pacientes con Insuficiencia Cardiaca, descartando posibles elevaciones benignas o no del biomarcador CA 125, así como cualquier patología cardiaca que pudiera causar un incremento de la proBNP. Presentan edades comprendidas entre 18 y 90 años y así se obtiene una concentración de referencia al medir las concentraciones séricas de NT-proBNP, CA 125 y creatinina.

3.2. Población de estudio

La población de estudio se obtuvo mediante una búsqueda en el sistema informático de los pacientes procedentes del Servicio de Cardiología a los que se les había hecho una analítica con la determinación de NT-proBNP, así como la búsqueda de analíticas de pacientes procedentes de Atención Primaria (grupo control).

Criterio de Inclusión

Los pacientes del grupo con IC fueron seleccionados teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Aquellos con diagnóstico de IC y que se les solicitó analítica NT-proBNP procedente del Servicio de Cardiología en el periodo comprendido entre Febrero y Mayo de 2018.
- Paciente de los que teníamos disponibles los datos demográficos (edad y sexo).

- Pacientes en los que teníamos el valor de la creatinina con el fin de valorar la función renal.
- Pacientes sin patología ginecológica benigna o no que pueda causar elevación del CA 125.

Los pacientes incluidos en el grupo control, cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con analítica procedente de primaria en el periodo comprendido entre Febrero de 2018 y Mayo 2018.
- Aquellos de los que disponíamos de sus datos demográficos (edad y sexo).
- Pacientes con resultado de creatinina en su analítica.
- Pacientes sin patología cardíaca ni ginecológica que pueda causar una elevación de los biomarcadores a estudio (CA 125 y NT-proBNP).

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio:

- A los pacientes en los que se consideró que en su historia clínica faltaba algún dato demográfico relevante.
- Pacientes sin resultado de creatinina que nos permita valorar la función renal.
- Pacientes del grupo control con patología cardíaca o ginecológica que puedan causar elevación de NT-proBNP y CA 125.

- Aquellos pacientes del grupo de IC con alguna patología de origen ginecológico que pudiera causar un aumento de las concentraciones del CA 125.

3.2. Obtención y almacenamiento de la muestra

La recogida de las muestras fue realizada por el personal de enfermería (en tubos de heparina de litio). Una vez extraída la muestra, se envió al laboratorio, donde se centrifugó a 2500 r.p.m. durante 10 minutos obteniendo el plasma para su análisis. A estas muestras se les midieron los niveles de NT-proBNP y creatinina de forma rutinaria.

El Personal del laboratorio de Análisis Clínicos almacenó las muestras de plasma de los pacientes seleccionados a lo largo de la semana en una cámara refrigerada a 4°C, recogiendo los datos necesarios para su correcta identificación (número de petición, número de historia, edad y sexo).

Cada viernes se rescataban las muestras almacenadas y se realizaban alícuotas en tubos más pequeños, congelándose a -80°C. Estas alícuotas se guardaron en varias cajas numeradas para posteriormente descongelarse una por una y determinar los niveles del biomarcador CA 125.

3.3. Metodología

Los diferentes parámetros bioquímicos medidos en plasma se analizaron en un autoanalizador Cobas 8.100 de Roche Diagnostics® con reactivos de esa misma casa comercial, de acuerdo a las instrucciones del fabricante, y habiendo comprobado previamente que las técnicas de medida empleadas se encontraban perfectamente calibradas y controladas. Las metodologías empleadas fueron:

Nt-proBNP: test inmunológico in vitro de tipo sándwich para la determinación cuantitativa de NT-proBNP en suero y plasma humanos. Es un inmunoensayo (ECLIA) de electroquimioluminiscencia.

CA 125: test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de los determinantes reactivos del anticuerpo OC 125 en suero y plasma humanos. Es un inmunoensayo (ECLIA) de eletroquimioluminiscencia.

Creatinina: test in vitro para la determinación cuantitativa en suero, plasma y orina humanos. Es una prueba cinética colorimétrica que se basa en el método de Jaffé. La creatinina forma un complejo amarillo-naranja con el picrato en una solución alcalina. La concentración de creatinina es proporcional a la tasa de formación del colorante.

3.4. Estudio económico

El precio de la determinación de NT-proBNP en el laboratorio donde se han realizado las determinaciones se estima en unos 20 euros mientras que es de unos 2 euros para el CA125. Los gastos derivados del estudio hasta el momento así como los posteriores se muestran en la **Tabla 4.**

En nuestro estudio, las determinaciones de NT-proBNP en el grupo de pacientes procedentes del Servicio de Cardiología (208), no han supuesto un gasto adicional ya que son determinaciones incluidas en la analítica de revisión rutinaria. Por el contrario sí se añadió como un gasto adicional el análisis del CA 125.

En el grupo control (40 pacientes), los gastos se atribuyen a la ampliación de la analítica procedente del centro de salud, la determinación de ambos parámetros (CA 125 y NT-proBNP).

En un futuro, sería de gran interés y aplicabilidad, en el grupo de pacientes ya diagnosticados procedentes del Servicio de Cardiología, realizar un seguimiento de los niveles de CA 125 a lo largo de al menos dos años, realizando ambas determinaciones separadas de un periodo de tiempo de 6 meses. De esta manera podríamos estudiar la capacidad pronóstica y la potencia de nuestro biomarcador a estudio, en el seguimiento de la IC.

Con el fin de dar difusión a nuestro trabajo, los resultados obtenidos serán presentados en el próximo congreso europeo de laboratorio (EuroMedLab 2019) que se celebrará en Barcelona, se desglosan en la siguiente tabla los gastos derivados.

GASTOS	
Determinaciones analíticas del estudio hasta el momento	Grupo control: 880 euros Grupo pacientes: 416 euros
Derivados de futuras determinaciones analíticas	Grupo pacientes: 1664 euros
Relacionados con asistencia a Congreso.	Inscripción congreso: 500 euros Alojamiento: 250 euros Viaje: 200 euros

Tabla 4. Desglose de gastos del estudio y futuros gastos.

3.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS 15.0 (LEAD Technologies Inc, Chicago, EEUU) y el nivel de significado estadístico establecido fue de $p < 0.05$. Se comprobó la distribución normal de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Los datos cuantitativos están representados media y desviación estándar (DE) puesto que estaban distribuidos normalmente.

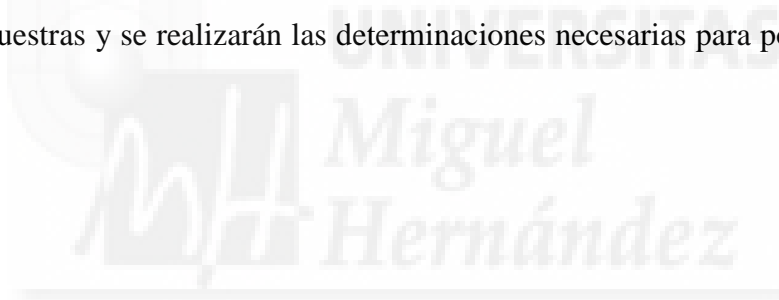
Para el estudio de comparación de medias utilizamos la T de Student. Asimismo se realizan curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para poder estudiar la exactitud diagnóstica de los diferentes marcadores, así como el mejor punto de corte, para conseguir la sensibilidad y especificidad más adecuadas.

4. Limitaciones del estudio

- Recogida de datos. Existen diversos tipos de Insuficiencia Cardíaca. Se precisa de un conocimiento en profundidad de el tipo de patología del para evitar las posibles pérdidas de información. En estudios posteriores convendría hacer un estudio más exhaustivo tratando de realizar subgrupos dentro del grupo de pacientes.

- Respecto al grupo control, se podría haber ampliado el grupo de pacientes pero dado el elevado coste de la determinación de NT-proBNP reclutamos un grupo suficiente que resultara representativo de dicha población.

- Limitación de tiempo. Los datos se recogieron durante 4 meses, por lo que no hemos podido ver la capacidad pronóstica ni en el seguimiento de la enfermedad. Puesto que estos pacientes acudirán a posteriores revisiones y se les realizará analíticas, se recogerán muestras y se realizarán las determinaciones necesarias para poder completar el estudio.



5. Resultados

5.1. Características de la población estudiada

El estudio se ha realizado sobre un total de 208 pacientes procedentes de la Unidad de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca diagnosticados con insuficiencia cardiaca, de los cuales 73 eran mujeres y 135 eran hombres, representado un 35,1% y un 64,9% del total, respectivamente.

Para el grupo control se seleccionaron 40 individuos sin riesgos cardíacos, ni enfermedades ginecológicas o no ginecológicas que puedan aumentar los niveles NT-proBNP o CA 125, síntomas ni historial médico conocidos de los que 11 eran mujeres (27,5 %), mientras que 29 eran hombres (72,5%).

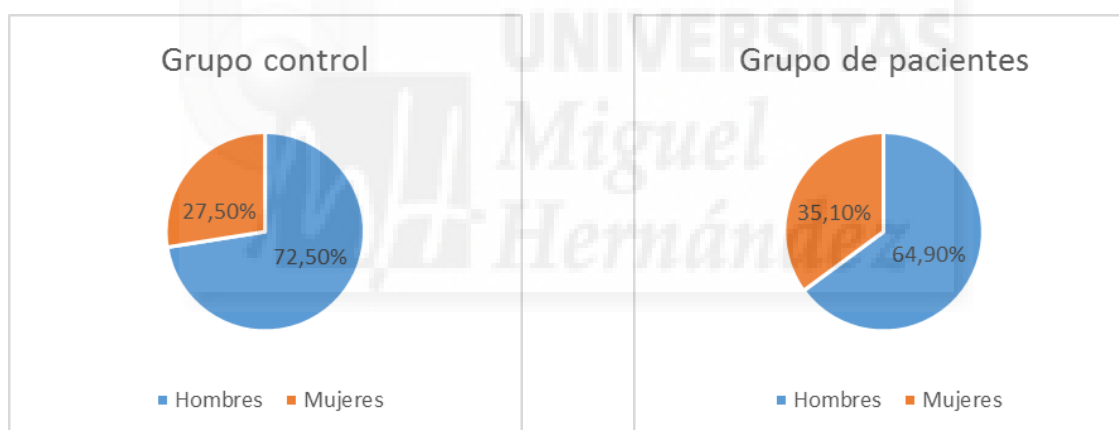


Figura 5. Sexo de los individuos del estudio y porcentajes.

Los intervalos de edad de ambos grupos, así como los resultados de los parámetros bioquímicos analizados, se muestran en la **Tabla 5**. En ella, se puede observar que, como cabía esperar, los valores de ambos biomarcadores son considerablemente mayores en el grupo de pacientes. La media de edad de los pacientes afectados de IC es ligeramente superior a la media del grupo control (70.21 y 64.60 respectivamente)

	Grupo control	Grupo de pacientes
Edad (años)	64.60 ± 18.42	70.21 ± 13.54
NT-proBNP (pg/mL)	48.07 ± 37.19	4521.70 ± 7308.70
CA 125 (U/mL)	15.17 ± 11.68	55.92 ± 84.76
Creatinina (mg/dL)	0.66 ± 0.11	1.43 ± 0.87

Tabla 5. Resultados de media y desviación típica de los parámetros determinados.

5.2. Estudio de comparación entre pacientes y grupo control

Se compararon los valores obtenidos de ambos biomarcadores, NT-proBNP y CA 125, y de la creatinina entre el grupo control y el grupo de pacientes para comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre esos grupos. Se utilizó para ello el valor *p*, que ha sido arbitrariamente aceptado por consenso y, en clínica, se admite un valor de referencia de 0.05. Que se obtengan resultados mayores a este representa que la asociación entre los valores que estamos estudiando no es por el azar con una seguridad del 95%. Los resultados se encuentran en la siguiente tabla:

	Grupo control	Grupo de pacientes	<i>P</i>
NT-proBNP (pg/mL)	48.07 ± 37.19	4521.70 ± 7308.70	<0.001
CA 125 (U/mL)	15.17 ± 11.68	55.92 ± 84.76	0.003
Creatinina (mg/dL)	0.66 ± 0.11	1.43 ± 0.87	<0.001

Tabla 6. Comparación entre ambos grupos.

Como el valor de p es inferior a 0.05, se puede decir que tenemos diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que se pueden distinguir los pacientes sanos de los enfermos en el estudio de ambos biomarcadores y de la creatinina.

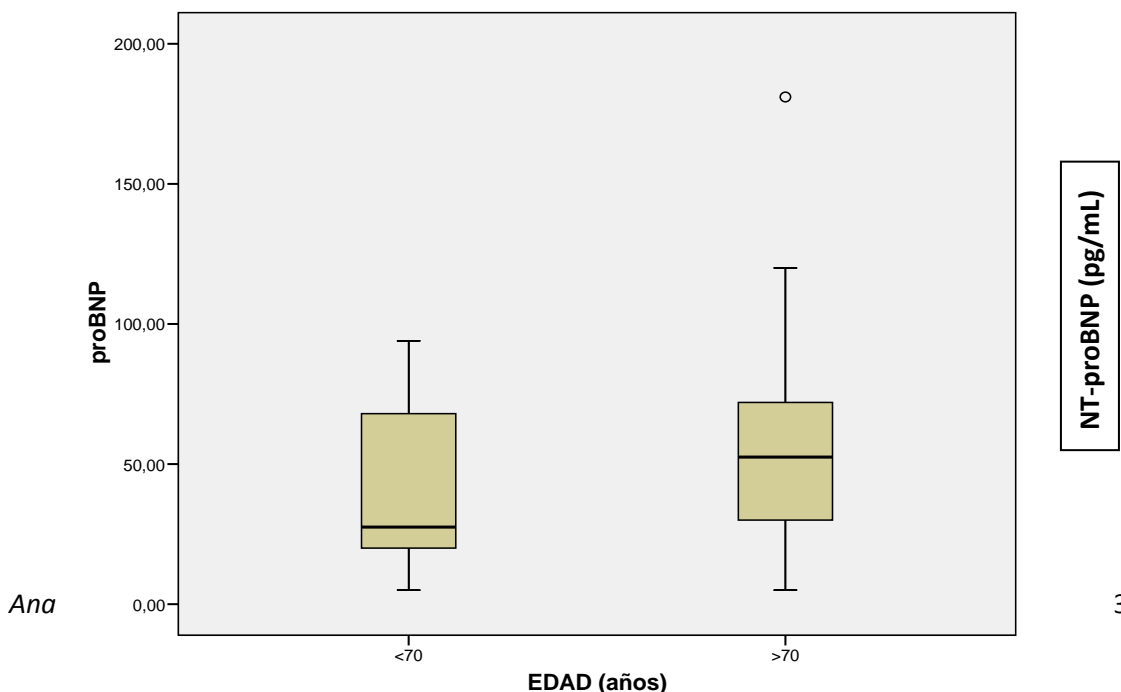
A continuación, se separaron tanto los individuos del grupo control como los del grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca en dos subgrupos, dependiendo si la edad era mayor o menor a 70 años (**Figura 6**). Se compararon los datos de los dos biomarcadores y los resultados se muestran en la **Tabla 7** para el grupo control y en la **Tabla 8** para el grupo de pacientes.

	<70 años	>70 años	P
NT-proBNP (pg/mL)	39.45 ± 28,16	58.61 ± 44.48	0.106
CA 125 (U/mL)	15.72 ± 13,57	14.50 ± 9.18	0.746

Tabla 7. Valores medios de los dos biomarcadores en el grupo control según la edad.

	<70 años	>70 años	P
NT-proBNP (pg/mL)	4871.55 ± 15736.20	6323,72 ± 12194,33	0.451
CA 125 (U/mL)	61.65 ± 108.64	55.66 ± 68.96	0.627

Tabla 8. Valores medios de los dos biomarcadores en el grupo de pacientes según la edad.



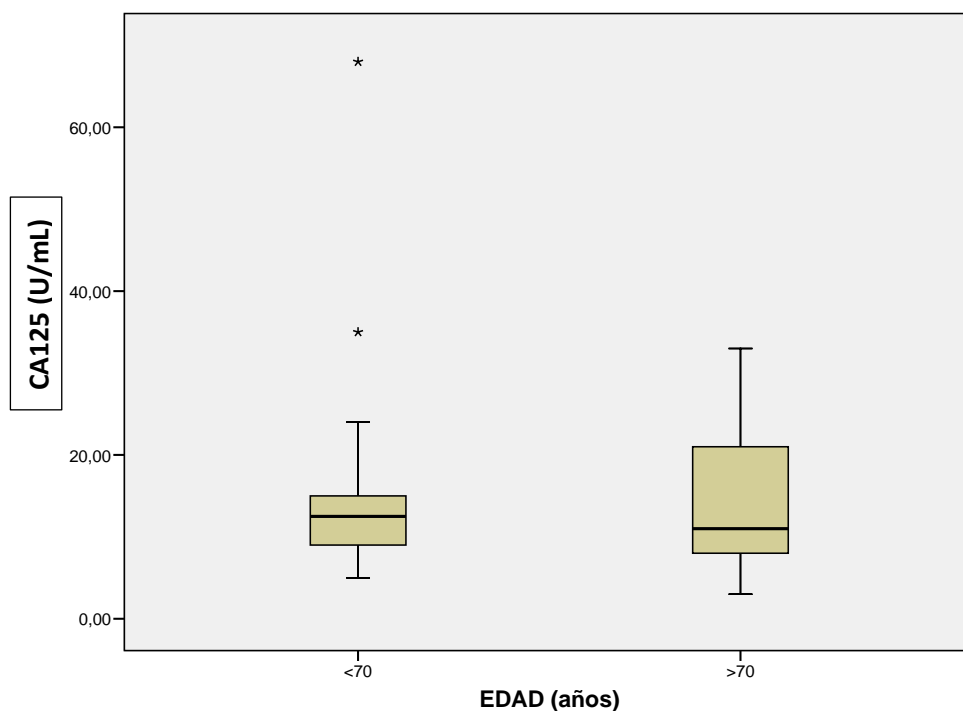


Figura 6. Distribución de los biomarcadores del estudio (NT-proBNP y CA 125) en el grupo control según la edad.

Como se ha obtenido un valor de p mayor de 0.05 en todos los casos, se observa que no aparecen diferencias significativas entre ellos, con lo que se puede asumir que la edad de los pacientes no supone un sesgo para nuestro estudio.

De igual modo que se ha actuado para la edad, se separan el grupo control y el grupo de pacientes en dos subgrupos. Se estudiaron los valores de los biomarcadores en ambos grupos, observándose los resultados en la **Tabla 9** para el grupo control y en la **Tabla 10** para el grupo de pacientes.

Respecto a los resultados obtenidos para el marcador NT-proBNP, se puede observar que el valor medio obtenido en la mujer es superior al del hombre en el caso del grupo control, mientras que ocurre lo contrario en el grupo de pacientes. Respecto a los valores de CA 125, en el grupo control el valor medio obtenido en el hombre es ligeramente superior al de la mujer (16.62 U/mL frente a 11.36 U/mL), mientras que en el grupo de pacientes es prácticamente el mismo.

	Hombre	Mujer	<i>P</i>
NT-proBNP (pg/mL)	45.069 ± 36.87	56.00 ± 38.61	0.414
CA 125 (U/mL)	16.62 ± 13.12	11.36 ± 5.25	0.208

Tabla 9. Valores medios de los dos biomarcadores separando el grupo control según el sexo.

	Hombre	Mujer	<i>P</i>
NT-proBNP (pg/mL)	6646.72 ± 16421.10	3863.10 ± 6430.43	0.165
CA 125 (U/mL)	58.33 ± 87.84	58.2466 ± 90.30	0.995

Tabla 10. Valores medios de los dos biomarcadores separando el grupo de pacientes según el sexo.

Los resultados del valor *p* vuelven a ser mayores que 0.05, con lo que no se obtienen diferencias significativas al analizar NT-proBNP y CA 125 en ambos subgrupos. Se puede asumir que los valores de ambos biomarcadores tanto en individuos sanos como en individuos con insuficiencia cardiaca no dependen de la edad ni del sexo.

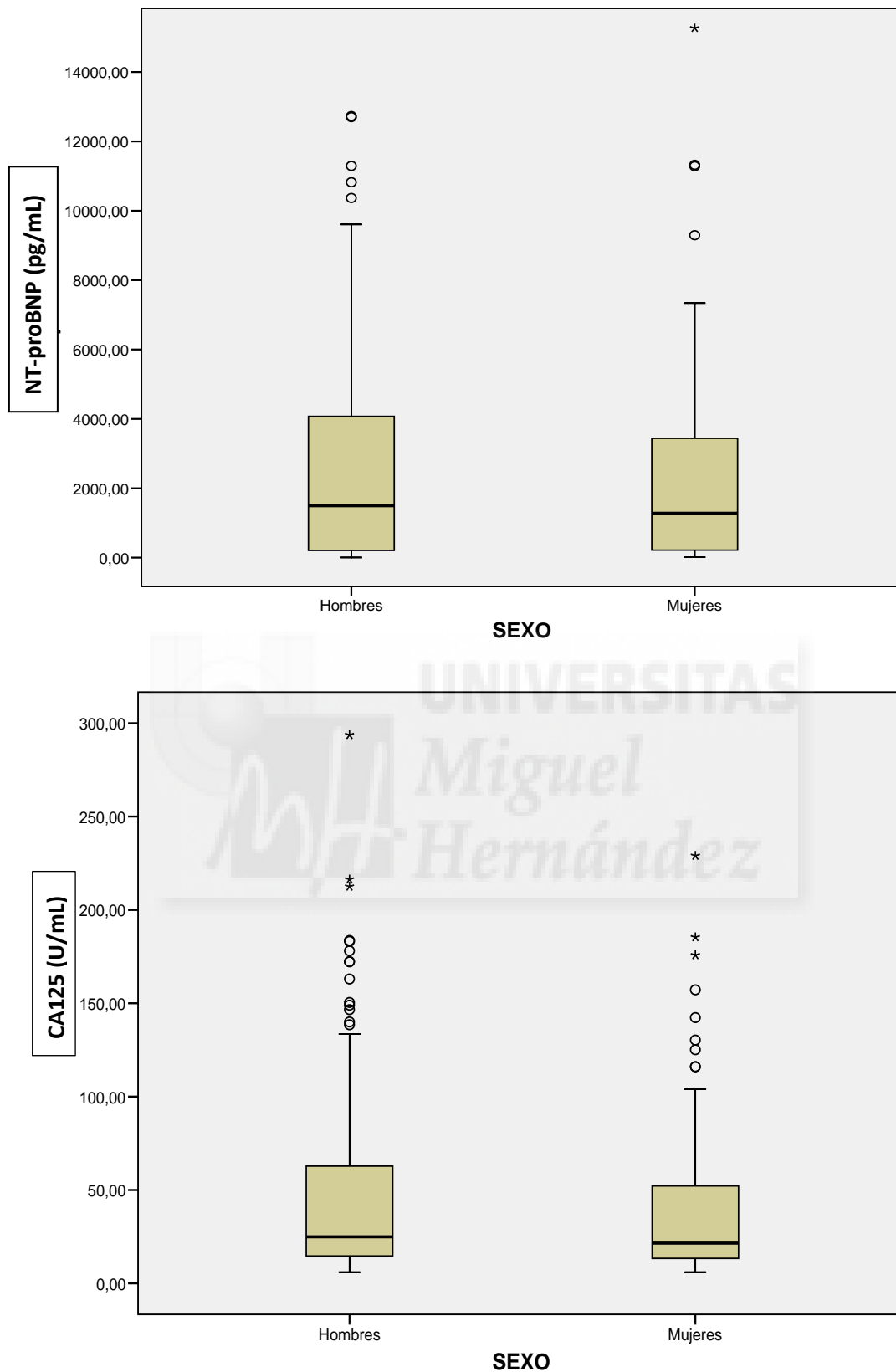


Figura 7. Distribución de los dos biomarcadores utilizados en el estudio (NT-proBNP y CA 125) en el grupo de pacientes según el sexo.

Finalmente, se ha separado el grupo de pacientes dependiendo de su función renal, considerando un primer grupo con la creatinina ≤ 1.4 mg/dL y un segundo grupo con creatinina mayor a dichas cifra. Esta operación no se realiza en el grupo control, pues todos presentan valores por debajo de 1.4 mg/dL. Se estudiaron los valores de los biomarcadores en ambos grupos, observándose los resultados en la **Tabla 11** y en la **Figura 8**.

	Creatinina ≤ 1.4 mg/dL	Creatinina >1.4 mg/dL	<i>P</i>
NT-proBNP (pg/mL)	2355,15 \pm 5307,10	10488,92 \pm 21101,23	<0.001
CA125 (U/mL)	48,91 \pm 85,31	57,33 \pm 76,63	0.462

Tabla 11. Valores medios de los dos biomarcadores separando el grupo de pacientes según la función renal.

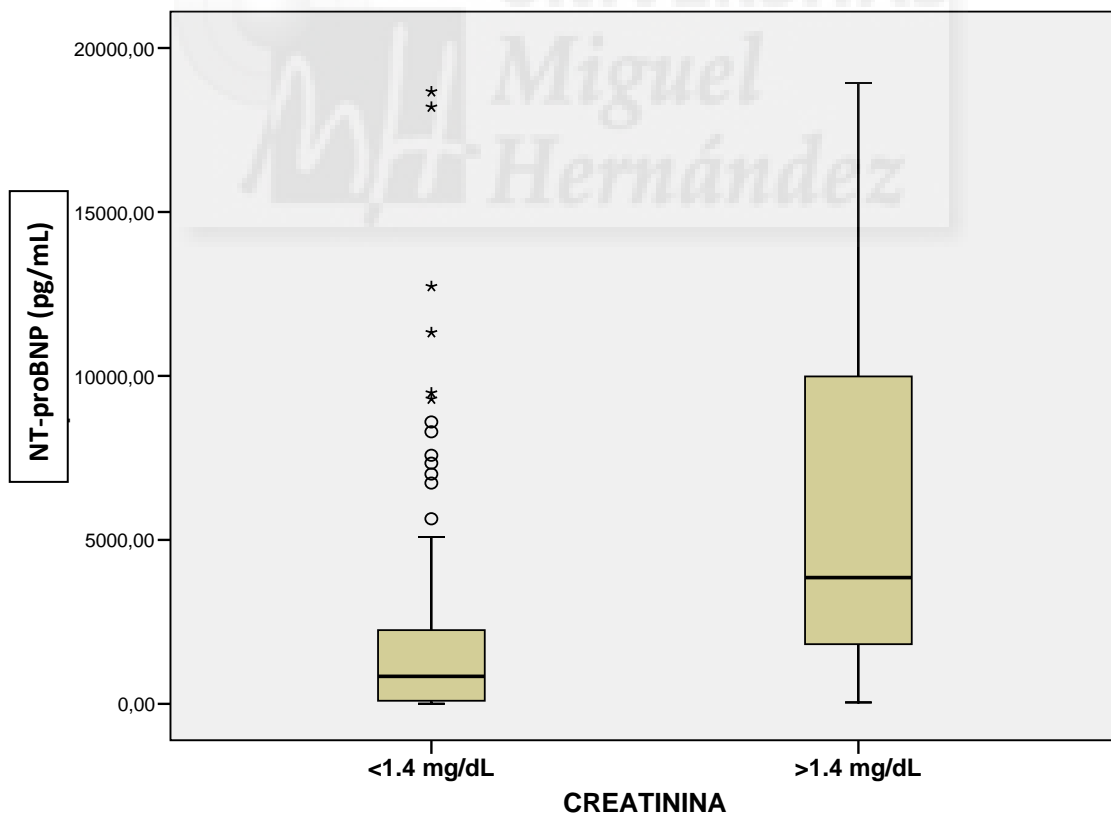


Figura 8. Distribución de los valores de NT-proBNP según los niveles de creatinina.

5.3. Exactitud diagnóstica de NT-proBNP frente a CA 125

Para la elección entre dos pruebas diagnósticas distintas se recurre a las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), en el ámbito sanitario también denominadas curvas de rendimiento diagnóstico, ya que es una medida global e independiente del punto de corte y muestran una representación gráfica de la tasa de éxito (sensibilidad) frente a la tasa de falsa alarma (1 - especificidad) cuando solo hay dos resultados posibles; en el presente estudio, individuo sano o individuo enfermo. Dicha elección se realiza mediante la comparación del área bajo la curva (AUC) de ambas pruebas, que posee un valor comprendido entre 0,5 y 1, donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0,5 es una prueba sin capacidad discriminadora diagnóstica. Siempre se elige la prueba diagnóstica que presente un mayor área bajo la curva ya que estamos ante un método diagnóstico con más probabilidades de discernir entre enfermedad y no enfermedad⁵⁶.

Swets clasifica la exactitud de la prueba del siguiente modo: si el valor del área está comprendido entre 0.5 y 0.7, la exactitud es baja, si está comprendido entre 0.7 y 0.9 la exactitud es regular-alta y si es superior a 0.9 la exactitud de la prueba es alta⁵⁷. Tras realizar el estudio de las curvas ROC en el presente estudio, se obtuvo la gráfica que observamos en la **Figura 9**.

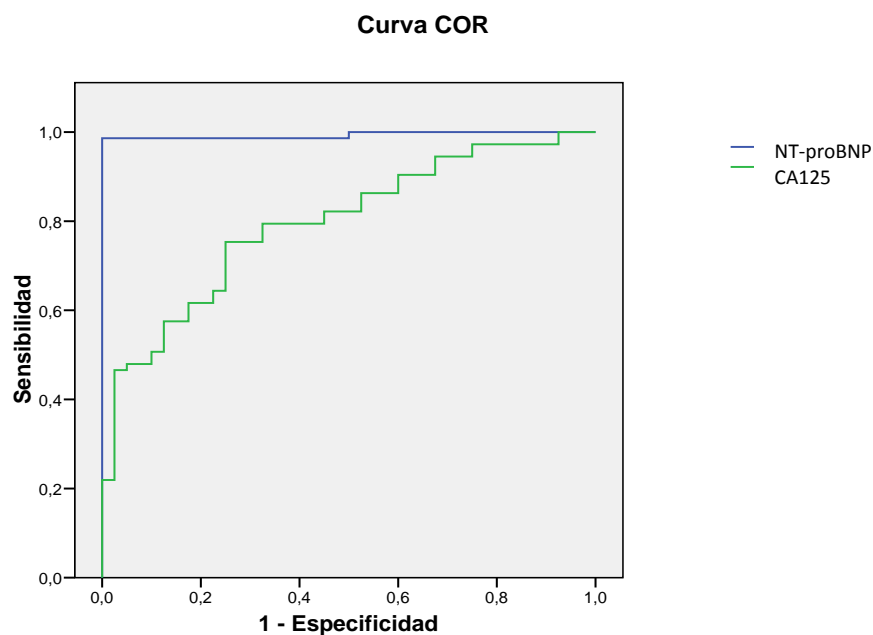


Figura 9. Curvas ROC para NT-proBNP y CA125.

El estudio de la variable dependiente NT-proBNP mediante curva ROC aporta un área bajo la curva de 0,984 (significación asintótica $p < 0,001$). Este área puede interpretarse como la probabilidad de que ante un par de individuos, uno enfermo y el otro sano, la prueba los clasifique correctamente. El punto de corte que tiene máxima sensibilidad y especificidad se establece en 124.5 pg/mL, con una sensibilidad de 0.947 (94.7%) y un valor de 1- especificidad de 0.025 (especificidad del 97.5%).

Por otro lado, el estudio de la variable dependiente CA 125 aporta un área bajo la curva de 0.771 (significación asintótica $p < 0,001$). El punto de corte se establece en este caso en 15.13 U/mL, con una sensibilidad de 0.721 (72.1%) y un valor de 1- especificidad de 0.25 (especificidad del 75%).

Considerando los pacientes con valores de creatinina mayores a 1.4 mg/dL, se realizó una nueva curva ROC, mostrada en la **Figura 10**, obteniéndose un nuevo punto de corte de 310 pg/mL para el NT-proBNP, con una sensibilidad y especificidad de 98,6% y 100%, respectivamente.

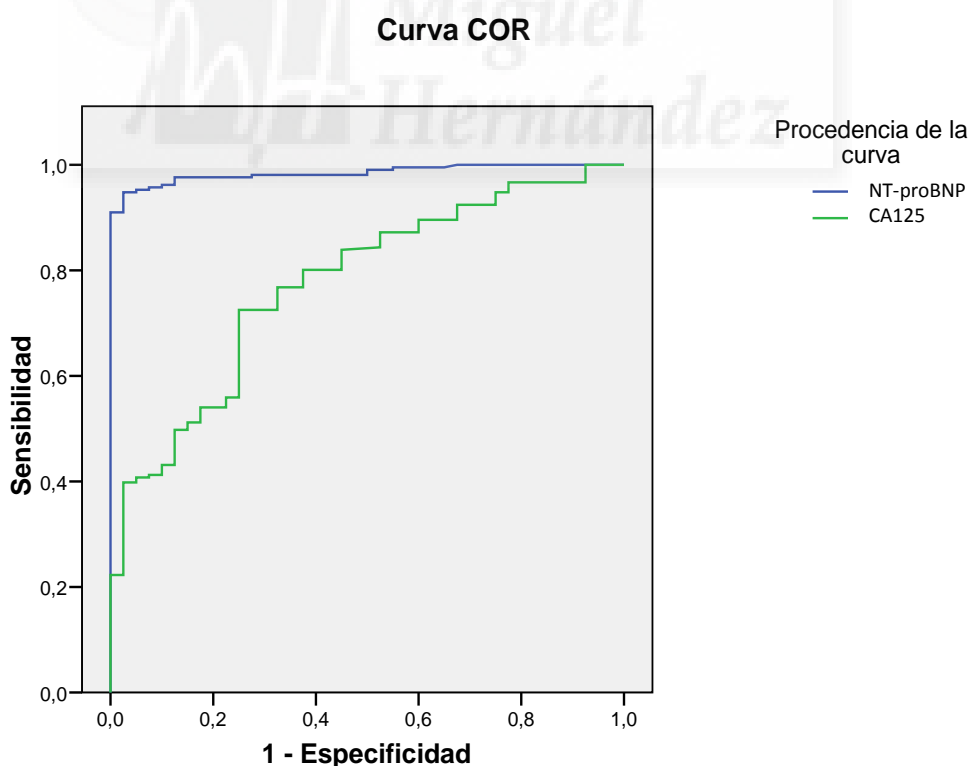


Figura 10. Curvas ROC para NT-proBNP y CA 125 considerando los valores de creatinina mayores a 1.4 mg/dL.

6. Discusión

La insuficiencia cardiaca es una de las enfermedades cardiovasculares con mayor prevalencia a nivel mundial. Anualmente se registran más de 1 millón de ingresos al año en EE.UU. y Europa por lo que cualquier estrategia destinada a mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes es siempre bien recibida⁵⁸.

El péptido natriurético cerebral (BNP) es una hormona natriurética descubierta inicialmente en el cerebro, pero liberada en el corazón sobre todo en los ventrículos. La escisión de la prohormona (proBNP) produce el BNP biológicamente activo de 32 aminoácidos y una porción biológicamente inerte de 76 aminoácidos y con una vida media más corta, que es la N-terminal pro-BNP (NT-proBNP). Ambas sustancias se utilizan en la valoración diagnóstica y pronóstica de la insuficiencia cardiaca y de otras condiciones clínicas⁵⁹.

En el presente trabajo se ha estudiado una población de 208 pacientes de la Región de Murcia con insuficiencia cardiaca procedentes del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca a los que se midieron niveles de NT-proBNP y CA 125 como marcadores de dicha patología.

El grupo de población con insuficiencia cardiaca de nuestro estudio resulta mayoritariamente masculina (64,9% frente a 35,1% mujeres). Son cifras similares a otros estudios como los de *Nuñez et al*⁵⁴ (42.8% mujeres frente a 57.2% hombres), *Duman et al*⁶³ (24% mujeres, 73% hombres) o *Masson et al*⁶⁴ (20% mujeres frente a 80% hombres).

En otros trabajos, sin embargo, la proporción es contraria, como el caso de *D'Aloia et al*⁶⁵ (57% mujeres frente a 43% hombres) o el grupo de *Verdu et al*⁶⁶ (65.5% mujeres y 34.5% hombres). Realmente, esto corrobora que hay datos contradictorios sobre la incidencia de IC en nuestro entorno. En nuestro país, la insuficiencia cardiaca es un problema sanitario de primer orden, aunque no disponemos de cifras que permitan dimensionar su impacto con exactitud por falta de estudios con diseño apropiado. Los datos del estudio *PRICE*¹⁴, por ejemplo, describen una prevalencia de IC del 6,8%, similar en varones y mujeres.

La edad media de nuestro grupo de población es de 70.21 ± 13.54 años. Son datos epidemiológicos en línea con la literatura al respecto^{53-55, 67, 68}. La edad a la que aparece la IC es cada vez más elevada⁶⁹. Se conoce que tanto la incidencia como la prevalencia del síndrome se duplican cada década a partir de los 45 años¹⁴, que la edad del primer episodio ha aumentado unos 15 años en las cuatro últimas décadas y que un 70% de los ingresos son de pacientes mayores de 70 años⁷⁰.

La determinación de NT-proBNP dio como resultado para nuestra población una media elevada de 4521.70 ± 7308.70 pg/mL mientras que fue de 48.07 ± 37.19 pg/mL para los controles. Estos valores coinciden con el grupo de trabajo de *Nuñez et al*^{54, 67} aunque son superiores a los descritos por otros autores como *Masson et al*⁶⁴ o *Verdu et al*⁶⁶. Una posible justificación de estas diferencias podría ser los diferentes criterios de inclusión, muy específicos en cada trabajo, ya que algunos incluyen pacientes que vienen de atención primaria, otros ya derivados de otras patologías cardiacas y por supuesto, la limitación que supone la recogida de apenas 208 pacientes cuando estos otros estudios incluyen una muestra poblacional muchísimo más elevada. La media de nuestro grupo control, sin embargo, presenta valores algo inferiores a lo que encontramos en la literatura^{66, 71}. Estos resultados nos llevan a plantearnos la necesidad de continuar el estudio para darle mayor potencia estadística y corroborar los datos. Éste ha sido un estudio piloto que pretendo continuar.

Por su parte, el CA 125 dio como resultado una cifra media de 55.92 ± 84.76 U/mL para los pacientes y de 15.17 ± 11.68 U/mL para los controles. Esto coincide totalmente con los resultados obtenidos por el grupo de *Nuñez et al*^{55, 67, 68} y otros autores como *Duman et al*⁶³ o *D'Aloia et al*⁶⁵.

Respecto al grupo control, encontramos menos datos en la literatura, aunque coincidimos nuevamente con los resultados obtenidos por el grupo de *Nuñez et al*^{72, 73}.

Al estudiar la influencia de la edad y el sexo en nuestros resultados, obtuvimos valores de $p > 0,05$ señalando la independencia de los niveles de los biomarcadores con respecto al sexo y a la edad. Respecto al sexo, coincidimos con autores como Sánchez-Marteles y su grupo⁷⁴, *Januzzi et al*⁷⁵, *Quiroga et al*⁷⁶ o *Nuñez et al*⁷⁷, tanto para el CA 125 como la NT-proBNP.

Si analizamos la edad, la bibliografía muestra resultados similares a nuestro estudio respecto al CA 125, mostrando su independencia y corroborando lo obtenido en nuestro trabajo^{52,53}. Sin embargo, respecto al NT-proBNP, no coincide con la mayoría de la literatura revisada⁷⁴. Es muy probable que nuevamente encontremos la limitación del número de pacientes evaluados en nuestro estudio, considerablemente menor al de otros grupos de trabajo.

Como ya es sabido, para que una prueba diagnóstica sea ideal debe tener una sensibilidad y una especificidad elevada, lo que nos permitirá clasificar a los pacientes en un diagnóstico fiable, además de ser barata y no ser una prueba invasiva. La sensibilidad mide la proporción de enfermos que son identificados correctamente por una prueba, mientras que la especificidad mide la probabilidad de clasificar de forma adecuada a un individuo sano.

Se han dibujado curvas ROC para nuestras variables NT-proBNP y CA 125 a fin de valorar niveles de sensibilidad y especificidad de ambas pruebas diagnósticas. Las curvas ROC denotan una muy buena calidad como prueba diagnóstica para la NT-proBNP, (con un valor de 0.984), como ya ha sido documentado por el grupo de *Kanno et al*⁷⁸ con un valor de 0.93, por *Verdu et al*⁶⁶ y por *Toufan et al*⁷⁹ con un valor de 0.94, mientras que para el CA 125 (con un valor de 0.771) se obtienen valores mucho más discretos, encontrando en la literatura resultados similares a los nuestros. *Nuñez et al*⁸⁰ obtuvieron un AUC con un valor de 0.76 y *Ordu et al*⁸¹ un valor de 0.784.

Las guías de práctica clínica identificadas^{4, 82, 83} recomiendan la solicitud de BNP o de NT-proBNP en los pacientes con síntomas y con incertidumbre en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. La determinación de los niveles de BNP o de NT-pro-BNP permitirán excluir el diagnóstico (y evitará la necesidad de realizar una ecocardiografía). La guía inglesa de NICE⁸² y una guía canadiense⁸⁴ coinciden en determinar como puntos de corte para poder excluir el diagnóstico 300 pg/ml para la NT-proBNP. Nuestros datos, con un valor de punto de corte de 124.5 pg/mL son inferiores, si bien, coinciden totalmente con el obtenido en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología⁴ que, establece como límite, en situaciones clínicas no urgentes, los niveles de 125 pg/ml de NT-proBNP para descartar el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Para ello, el resultado debe servir para la exclusión de IC, teniendo las

concentraciones inferiores a esos puntos de corte, un valor predictivo negativo del 96 al 99%.

Para el caso del CA 125, el punto de corte que se obtiene para el mejor par sensibilidad y especificidad en nuestro estudio es de 15.13 U/mL, inferior al obtenido por el grupo de trabajo de *Nuñez et al*^{53, 54, 67}, *Duman et al*⁶³ o *D'Aloia et al*⁶⁵, coincidentes en un punto de corte de 35 U/mL, que es el punto de corte habitual en la práctica clínica. Esta diferencia podría deberse al pequeño tamaño muestral en nuestro grupo control cuyos integrantes presentaron niveles de CA 125 inusualmente bajos.

Según los datos obtenidos en nuestro trabajo, al separar los pacientes en dos grupos, dependiendo de su función renal (determinada por su valor de creatinina), se observa que los niveles de NT-proBNP presentan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, lo que concuerda con lo descrito en otros trabajos en los que se observa que sus concentraciones plasmáticas se triplican en aquellos pacientes con un aclaramiento renal inferior a 60 ml/min⁸⁵.

Así, aunque estudios recientes han demostrado la utilidad del NT-proBNP tanto para fines diagnósticos como pronósticos, hay que modificar adecuadamente los puntos de corte^{76, 86, 87} en el caso de insuficiencia renal.

Este hecho se ha comprobado en nuestro trabajo cuando hemos realizado una nueva curva ROC considerando únicamente a los pacientes con valores de creatinina superiores a 1,4 mg/dL y, efectivamente, comprobamos que el punto de corte obtenido se incrementa hasta un valor de 310 pg/dL.

En cuanto a la concentración sérica de CA 125, está directamente relacionada con la gravedad de la enfermedad independientemente de la función renal⁵⁵, dato que también se obtiene en nuestros resultados. Por ello, se ha comprobado la utilidad de este biomarcador para guiar el tratamiento diurético en pacientes con síndrome cardiorrenal⁶⁷.

Según recoge ampliamente la literatura, los marcadores CA 125 y NT-proBNP están sustancialmente elevados en insuficiencia cardiaca y reflejan estrechamente la

función cardiaca. Son los mejores marcadores en la evaluación de la eficacia de la terapia a corto plazo. NT-proBNP tiene mayor capacidad como prueba diagnóstica, pero CA 125 es más barato, presenta menor variabilidad y es más útil en pacientes con insuficiencia renal. Nuestros datos no presentan una buena exactitud diagnóstica para el CA 125, por lo que, está claro que a pesar de las ventajas que supone, no puede sustituir al NTproBNP como un buen marcador de insuficiencia cardiaca. Será necesario continuar nuestro trabajo ampliando el número de individuos y perfilando bien criterios de inclusión con lo que seguramente obtendremos mejores resultados en cuanto a la exactitud diagnóstica para CA 125 en un futuro.



7. Conclusiones

Las conclusiones principales obtenidas de nuestro trabajo son:

1. Las curvas ROC, muestran que NT-proBNP tiene mayor potencial que CA 125 para diagnosticar la enfermedad, pero los niveles de CA 125 son significativamente elevados en pacientes con IC, por lo que es un biomarcador eficiente de la gravedad de la enfermedad y tiene un valor adicional a las pruebas ya existentes dado su carácter no invasivo, repetible y más barato que otras determinaciones.
2. No se han obtenido diferencias significativas al analizar los valores de NT-proBNP y CA 125 en los distintos subgrupos respecto a la edad y al sexo. Por ello, se puede asumir que los valores de ambos biomarcadores no dependen de la edad ni del sexo.
3. Los resultados obtenidos indican que el CA 125 es un biomarcador independiente de la función renal, suponiendo una ventaja clara respecto al NT-proBNP en aquellos pacientes que presentan insuficiencia cardiaca y renal.

8. **Bibliografía**

1. Balaguer Vintro I. [Control and prevention of cardiovascular disease around the world]. Rev Esp Cardiol. 57. Spain2004. p. 487-94.
2. Murray CHJL, López AD. The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard: Harvard School of Public Health on behalf of the WHO and the World Bank, 1996.
3. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. Nota descriptiva. 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>. [Consulta: 02/06/2018].
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V et al. Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016 Aug;18(8):891-975.
5. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. Rev Esp Cardiol. 2005;58(4):389-429.
6. Fácila Rubio L. 2015. Insuficiencia cardíaca. Fundación española del corazón. Disponible en: <http://www.fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/insuficiencia-cardiaca.html>. [Consulta: 02/06/2018].
7. Guyton A. C., Hall J. E. Insuficiencia cardíaca. En: Guyton A. C., Hall J. E. Tratado de Fisiología médica. 9ª ed. Madrid: Mc Graw Hill-Interamericana; 2011. p. 287-298.
8. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1977;39(2):137-45.
9. Fuentes R., Gómez Pérez A., Gutiérrez Díez A., Jiménez Mazuecos J., Cambroner E., López Neyra I. et al. Disnea aguda. En: New Green Book. Diagnóstico y Tratamiento médico. Grupo científico DTM. Madrid: Marbán; 2015. p. 12-47.

10. Zarco P. Insuficiencia circulatoria central. En: Carmena R., Dalmay M., Foz M. Bases de la medicina interna. Etiología, fisiopatología y Semiología. Tomo I. 6ª ed. Barcelona: Ediciones Toray, S.A.; 1987. p. 704-726.
11. González Hernández A., Alegre Martínez E., Monreal Marquiegui I., Mugueta Uriaque C., Restituto Aranguibel P., Varo Cenarruzabeitia N. Enfermedad cardíaca. En: González Hernández A. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 2ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 211-218.
12. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000;83(5):596-602.
13. Sayago-Silva I, Garcia-Lopez F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(8):649-56.
14. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez N, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-9.
15. González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Bertomeu Martínez V, Conthe Gutiérrez P, Santiago Nocito A, Zsolt Fradera I. Insuficiencia cardiaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas. Estudio EPISERVE. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61:611-9.
16. Llorens P, Marín-Sánchez FJ, González-Armengol JJ, Herrero P, Jacob J, Álvarez AB et al. Perfil clínico del paciente con insuficiencia cardiaca aguda atendido en los servicios de urgencias: Datos preliminares del Estudio EAHFE. *Emergencias* 2008; 20: 154-163
17. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodriguez M. [Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies]. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(16):606-12.
18. Braunwald E. Enfermedades del corazón. Insuficiencia cardíaca. En: Braunwald E., Fauci A. S., Kasper D. L. Hauser S. L., Longo D. L., Jameson J. L. Harrison, Principios de medicina interna. Tomo I. 15ª ed. Madrid: McGraw-Hill-INTERAMERICANA DE ESPAÑA, S. A. U. 2001. p. 1552-1562.
19. Kim HN1, Januzzi JL Jr. Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure. *Circulation*. 2011; 123: 2015-2019.

20. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:379-85.
21. Rang H., Ritter J., Flower R. Henderson G. Rang y Dale. *Farmacología*. 8ª ed. Barcelona: Elsevier Health Sciences Spain – T; 2016.
22. Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;6(F):15-26 - Vol. 6 Núm.Supl.F DOI: 10.1157/13091622.
23. Mallicka A, Januzzi Jr JL. Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(6):514–525.
24. Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med*. 1994;235:561-76.
25. Hall C, Aaberge L, Stokke O. In vitro stability of N-terminal proatrial natriuretic factor in unfrozen samples: an important prerequisite for its use as a biochemical parameter of atrial pressure in clinical routine. *Circulation*. 1995;91:911-2.
26. Davidson NC, Coutie WJ, Struthers AD. N-terminal proatrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are stable for up to 6 hours in whole blood in vitro. *Circulation*. 1995;91:1276-7.
27. Bhalla V, Willis S, Maisel AS. B-type natriuretic peptide: the level and the drug-partners in the diagnosis of congestive heart failure. *Congest Heart Fail*. 2004;10(1 Suppl 1):3-27.
28. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (ProBNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;214:1175-83.
29. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47:287-96.
30. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39:571-88.
31. Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Oremus M, McKelvie R, Balion C, Brown JA, Ali U, Bustamam A, Sohel N, Raina P. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014 Aug;19(4):439-51. [[Resumen](#)](Consultado 2 de Junio 2018).

32. Murdoch DR, Byrne J, Farmer R, Morton JJ. Disparity between studies of the stability of BNP in blood: comparison of endogenous and exogenous peptide. *Heart*. 1999;81:212-3.
33. McNairy M, Gardetto N, Clopton P, García A, Krishnaswamy P, Kazanegra R et al. Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: implications for outpatient monitoring with B-type natriuretic peptide. *Am Heart J*. 2002;143:406-11.
34. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, Shirakami G, Arai H, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res*. 1991;69:491-500.
35. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994;90:95-203.
36. Kalra PR, Clague JR, Bolger AP, Anker SD, Poole-Wilson PA, Struthers AD, et al. Myocardial production of C-type natriuretic peptides in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:571-3.
37. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59(suppl 230):432-42.
38. Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999;134:437-44.
39. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571:88.
40. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004;109:261-8.
41. Ng LL, Geeranavar S, Jennings SC, Loke IW, O'Brien RJ. Diagnosis of heart failure urins urinary natriuretic peptides. *Clin Sci* 2004;106:129-33.
42. Clerico A, Emdin N. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: A review. *Clin Chem* 2004;50:30-50.
43. Clerico A, Del Rey S, Giannessi D. Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and related peptides) in

clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods. *Clin Chem* 2000;46(10):1529-34.

44. Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, Mair J, Wu AH, Tate J, et al. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. *Clin Chem* 2005;51:486-93.

45. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC, Francis GS et al. BNP Consensus Panel: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring and therapeutic roles of natriuretic peptides y cardiovascular diseases. *CHF* 2004;10(5 suppl 3):1-30.

46. Maeda K, Takayoshi T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135:825-32.

47. Clerico A, Lervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in patients with different degrees for heart failure. *J Endocrinol Invest* 1998;21:170-9.

48. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.

49. Das S, Batra SK. Understanding the Unique Attributes of MUC16 (CA125): Potential Implications in Targeted Therapy. *Cancer Res.* 2015;75(22):4669-74.

50. Nowak M, Janas L, Stachowiak G, Stetkiewicz T, Wilczynski JR. Current clinical application of serum biomarkers to detect ovarian cancer. *Prz Menopauzalny.* 2015;14(4):254-9.

51. Swords DS, Firpo MA, Scaife CL, Mulvihill SJ. Biomarkers in pancreatic adenocarcinoma: current perspectives. *Onco Targets Ther.* 2016;9:7459-67. ulvihill SJ. Biomarkers in pancreatic adenocarcinoma: current perspectives. *Onco Targets Ther.* 2016;9:7459-67.

52. Nunez J, Merlos P, Facila L, Llacer P, Bosch MJ, Bertomeu-Martinez V, et al. Prognostic effect of carbohydrate antigen 125-guided therapy in patients recently discharged for acute heart failure (CHANCE-HF). Study design. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(2):121-8.

53. Nunez J, Llacer P, Bertomeu-Gonzalez V, Bosch MJ, Merlos P, Garcia-Blas S, et al. Carbohydrate Antigen-125-Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study. *JACC Heart Fail.* 2016;4(11):833-43.
54. Nunez J, Sanchis J, Bodi V, Fonarow GC, Nunez E, Bertomeu-Gonzalez V, et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31(14):1752-63.
55. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem.* 1993;39(4):561-77.
56. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science.* 1988;240(4857):1285-93.
57. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr; 63(12):1123–33.
58. Colucci WS, Chen HH. Natriuretic peptide measurement in heart failure. This topic last updated: Mar 14, 2016. In: Uptodate, Charles J Lockwood (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.
59. Nagele H, Bahlo M, Klapdor R, Schaeperkoetter D, Rodiger W. CA 125 and its relation to cardiac function. *Am Heart J.* 1999;137(6):1044-9.
60. Nagele H, Bahlo M, Klapdor R, Rodiger W. Tumor marker determination after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(10):957-62.
61. Miñana G, Palau P, Nuñez J, et al. The tumor marker CA 125 and heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63: 1213-1214.
62. Duman D, Palit F, Simsek E, Bilgehan K. Serum carbohydrate antigen 125 levels in advanced heart failure: relation to B-type natriuretic peptide and left atrial volume. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(6):556-9.
63. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem.* 2006;52(8):1528-38.
64. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, et al. 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;41(10):1805-11.

65. Verdu JM, Comin-Colet J, Domingo M, Lupon J, Gomez M, Molina L, et al. Rapid point-of-care NT-proBNP optimal cut-off point for heart failure diagnosis in primary care. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(7):613-9.
66. Nunez J, Llacer P, Nunez E, Ventura S, Bonanad C, Bodi V, et al. 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;174(3):516-23.
67. Nunez J, Nunez E, Minana G, Bodi V, Fonarow GC, Bertomeu-Gonzalez V, et al. 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;14(9):974-84.
68. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69:233-4 - Vol. 69 Núm.02 DOI: 10.1016/j.recesp.2015.10.020. Insuficiencia cardiaca y edad. José Manuel Ribera Casado a, Francisco Javier Martín Sánchez.
69. Llorens P, Escoda R, Miró O, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, et al. Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles: registro EAHFE (Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments). *Emergencias*. 2015;27: 11-22.
70. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):537-41.
71. Nunez J, Sanchis J, Nunez E, Fonarow GC, Bodi V, Bertomeu-Gonzalez V, et al. [Benefits of statin therapy based on plasma carbohydrate antigen 125 values following an admission for acute heart failure]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(12):1100-8.
72. Nunez J, Nunez E, Consuegra L, Sanchis J, Bodi V, Martinez-Brotons A, et al. Carbohydrate antigen 125: an emerging prognostic risk factor in acute heart failure? *Heart*. 2007;93(6):716-21.
73. Sanchez-Marteles M, Cecilio-Irazola A, Vano-Sanchis D, Nuviala-Mateo R, Serrano-Martinez S, Perez-Calvo JJ. [NT-proBNP in chronic obstructive pulmonary disease patients]. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32(2):235-41.
74. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in

acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27(3):330-7.

75. Quiroga B, Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verde E, Verdalles U, Yuste C, et al. [Cardiac markers in different degrees of chronic kidney disease: influence of inflammation and previous heart disease]. *Med Clin (Barc).* 2012;139(3):98-102.

76. Nunez J, Minana G, Nunez E, Chorro FJ, Bodi V, Sanchis J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2014;19(5):575-84.

77. Kanno N, Hori Y, Hidaka Y, Chikazawa S, Kanai K, Hoshi F, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with right-sided congestive heart failure. *J Vet Med Sci.* 2016;78(4):535-42.

78. Toufan M, Namdar H, Abbasnezhad M, Habibzadeh A, Esmaeili H, Yaraghi S, et al. Diagnostic Values of Plasma, Fresh and Frozen Urine NT-proBNP in Heart Failure Patients. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2014;6(2):111-5.

79. Nunez J, Nunez E, Bayes-Genis A, Fonarow GC, Minana G, Bodi 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. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016.

80. Ordu S, Ozhan H, Alemdar R, Aydin M, Caglar O, Yuksel H, et al. 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.

81. National Clinical Guideline Centre. Acute heart failure: diagnosing and managing acute heart failure in adults. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014 Oct. [Consulta: 17/02/2017].

82. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct 15;62(16):e147-239.

83. Chronic Heart Failure - Diagnosis and Management. British Columbia Guidelines. Octubre 2015.

- 84.** Morales Rull J. L. Valor pronóstico de NT-proBNP y cistatina plasmáticos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica agudizada. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2012. 179 p.
- 85.** Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):91-7.
- 86.** Bruch C, Fischer C, Sindermann J, Stypmann J, Breithardt G, Gradaus R. Comparison of the prognostic usefulness of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients with heart failure with versus without chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008;102:469–474.

