

**Niveles plasmáticos de antígeno carbohidrato 125
en insuficiencia cardiaca.
¿Utilidad en la práctica clínica diaria?**

Dr. Julio Núñez Villota
Hospital Clínico Valencia

Introducción

Marcadores Neurohormonales	
Péptidos natriuréticos cardiacos	Péptidos natriuréticos de tipo B (BNP, NT-proBNP, proBNP) ANP, NT-proANP, proANP de región media Péptidos natriuréticos de tipo C (CNP, NT-proCNP)
Sistema renina-angiotensina-aldosterona	Actividad de renina plasmática (PRA), Angiotensina II, Aldosterona
Sistema nervioso Adrenérgico	Noradrenalina, Adrenalina
Arginina-Vasopresina	AVP, Copeptina
Péptidos derivados de la endotelina	Endotelina 1, endotelina grande Adrenomedulina, proadrenomedulina de región media Urocortinas I, II, III
Marcadores inflamatorios	Proteína C reactiva, Fas (APO-1) Factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) Interleucinas 1, 6 y 18
Marcadores de estrés oxidativo	Lipoproteínas de baja densidad oxidadas Mieloperoxidasa Biopirinas urinarias Isoprostanos urinarios y plasmáticos Malondialdehído plasmático Carbonilproteínas
Marcadores de remodelado de la matriz intersticial	Metaloproteinasas de matriz (MMP) Inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP) Propéptido procolágeno I, Procolágeno III
Marcadores de lesión miocitaria	Troponinas I y T cardiacas Cinasa de cadenas ligeras de miosina I Proteínas fijadoras de ácidos grasos cardiacos Creatincinasa, fracción MB de la creatincinasa Albumina modificada por isquemia
Otros/nuevos marcadores	ST2 Factor de diferenciación del crecimiento 15 Osteoprotegerina Adiponectina Galectina 3 Coenzima Q10

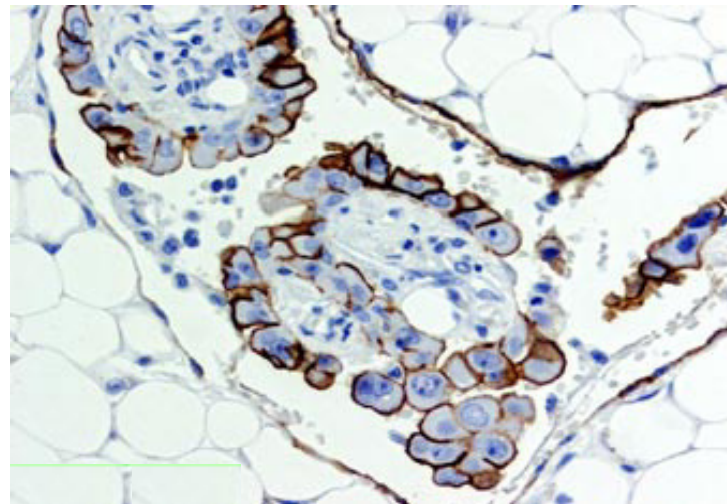
Fases de desarrollo de un marcador de riesgo

Fases de la evaluación de un nuevo marcador de riesgo

- 1. Prueba del concepto (“*proof of concept*”).** ¿Los valores del nuevo marcador difieren entre los sujetos con y sin eventos?
- 2. Validación prospectiva.** ¿El nuevo marcador es capaz de predecir los resultados en una cohorte prospectiva o estudio casos-contrroles?
- 3. Valor añadido.** ¿El nuevo marcador añade información predictiva a la proporcionada por los marcadores de riesgo establecidos?
- 4. Utilidad clínica.** ¿El nuevo marcador modifica la predicción de riesgo lo suficiente como para cambiar el tratamiento recomendado?
- 5. Resultados clínicos.** ¿El uso del nuevo marcador de riesgo mejora los resultados clínicos, especialmente cuando es analizado en un ensayo clínico aleatorizado?
- 6. Coste-efectividad.** ¿El uso del nuevo marcador mejora los resultados clínicos lo suficiente como para justificar los costes adicionales de las pruebas y el tratamiento?

Antígeno Carbohidrato 125

Glicoproteína sintetizada por células epiteliales serosas de estructura extremadamente compleja y alto peso molecular ^{1,2}.



Marcador tumoral utilizado para la monitorización terapéutica del cáncer de ovario ^{3,4}.

1. Davis HM, et al. *Cancer Res.* 1986
2. O'Brien TJ, et al. *Int J Biol Markers.* 1998

3. Kenemans P, et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993
4. Eagle K, et al. *Oncologist.* 1997

¿Por que se eleva el CA125 en pacientes con ICA?

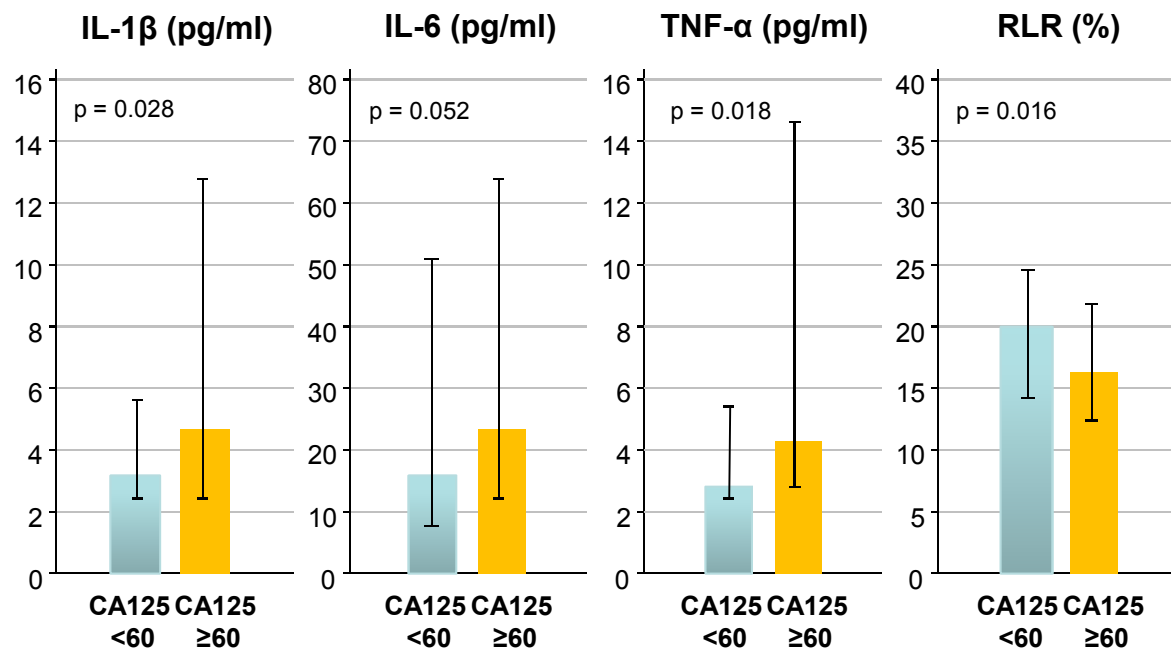
Letters to the Editor

547

CA125 and immunoinflammatory activity in acute heart failure

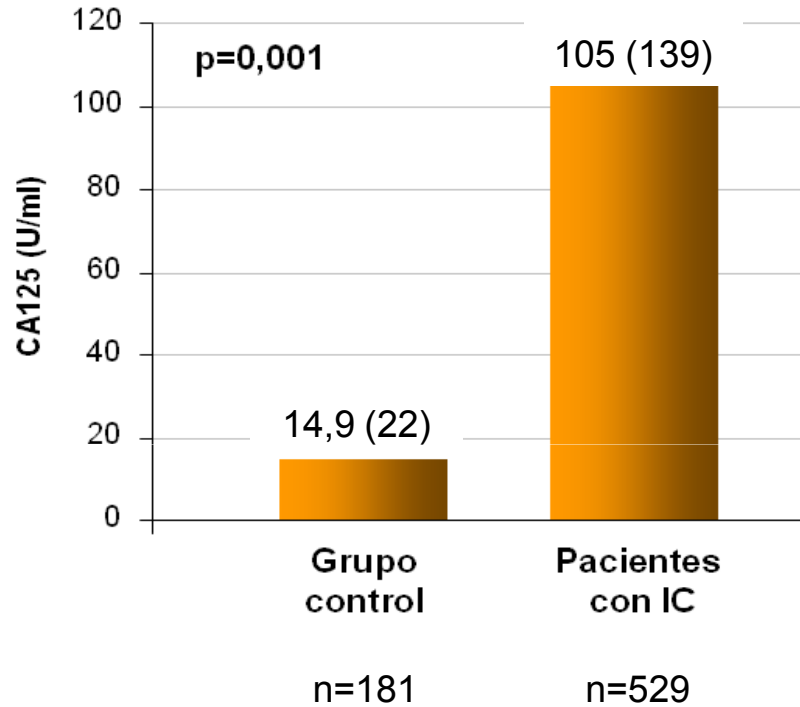
Gema Miñana *, Julio Núñez, Juan Sanchis, Vicent Bodí, Eduardo Núñez, Angel Llàcer

Servicio de Cardiología, Hospital Clínic Universitari, INCLIVA, University of Valencia, Valencia, Spain



n= 132

¿Por que se eleva el CA125 en pacientes con ICA?



	Coeficiente β	p	R ²
Derrame pleural	0,698	<0,001	57,8%
Edemas periféricos	0,335	<0,001	12,9%

La mayoría de episodios de descompensación son debidos a congestion o a redistribución de fluidos mas que bajo gasto cardiaco.



Nuñez J, et al. *Heart*. 2007;93:716-721.

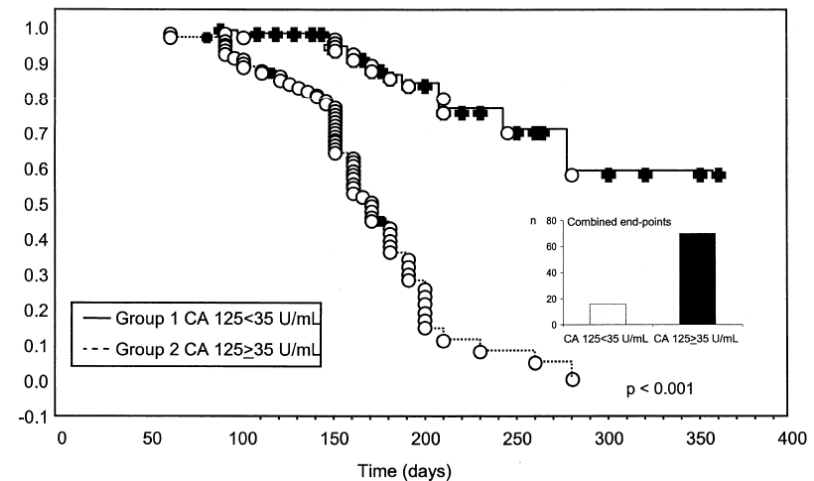
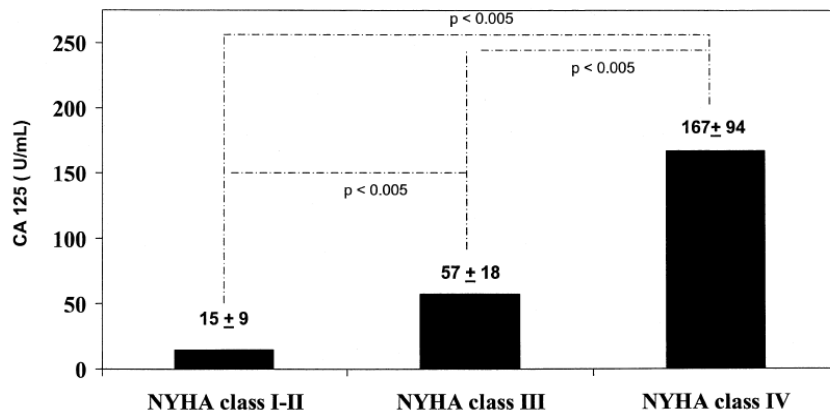
Nuñez J, et al. *Eur Heart J*. 2010;31:1752-63.

Relación con la severidad de la enfermedad

Clase funcional NYHA, hemodinámicos (presión de enclavamiento pulmonar y presión de la aurícula derecha) y ecocardiográficos (tiempo de deceleración de la onda E) relacionados con la gravedad de la enfermedad ¹⁻⁴

Table 3. Multiple Regression Analysis and Simple Correlation Between CA125 and Serum Sodium and Doppler Echocardiographic and Hemodynamic Parameters

	r	p Value
Multiple regression analysis (R)	0.78	0.005
LVEF*	-0.15	NS
LVEDD*	0.11	NS
DT*	-0.63	0.05
E/A ratio	0.60	0.05
RAP*	0.69	0.05
PASP	0.58	0.05
PAWP*	0.66	0.05
Serum sodium	0.18	NS

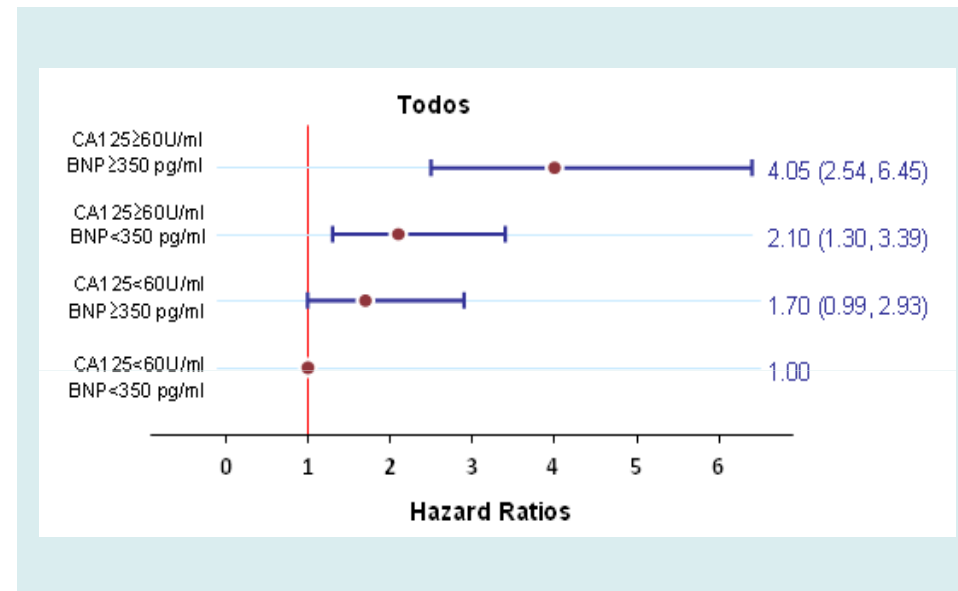
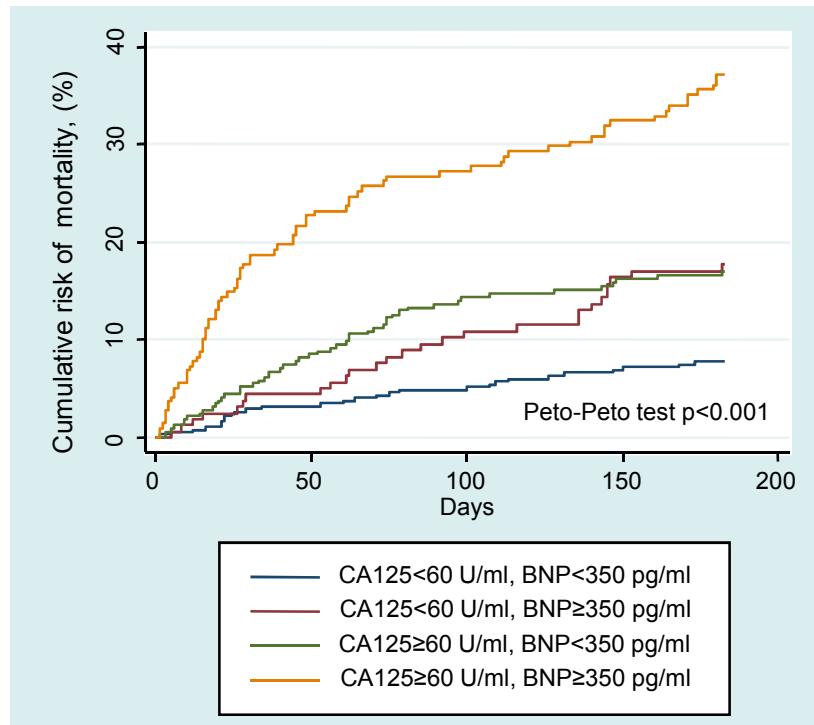


1. Faggiano P, et al. *Eur J Heart Fail.* 2005
2. Bilgin T, et al. *Int J Gynecol Cancer.* 2001
3. Nägele H, et al. *Am Heart J.* 1999
4. D'Aloia A, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2003

Pronóstico

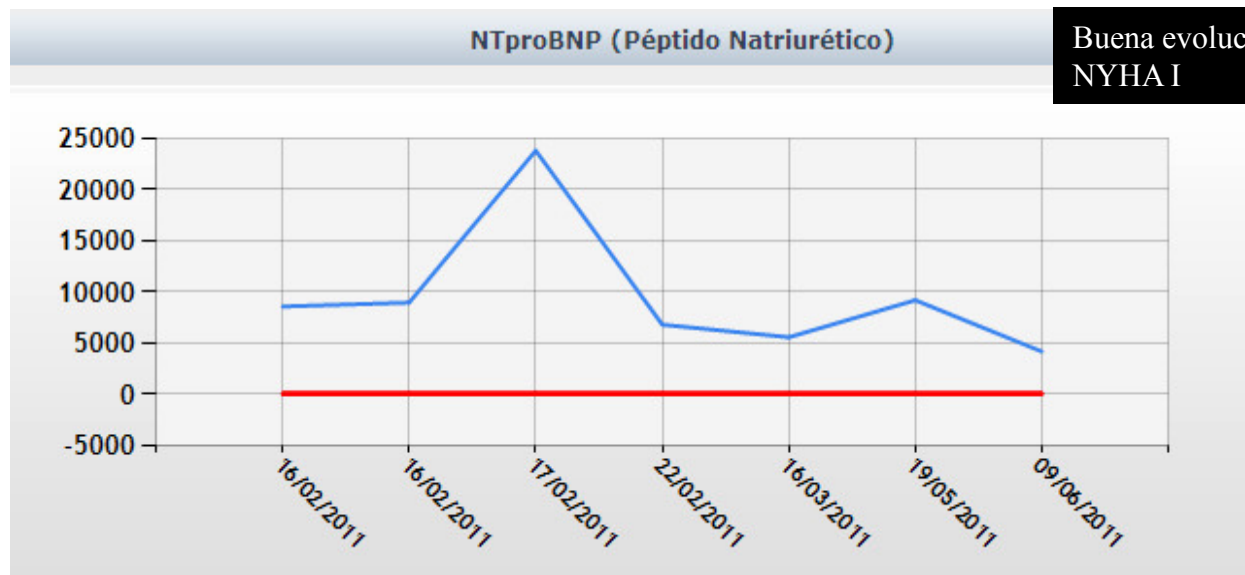
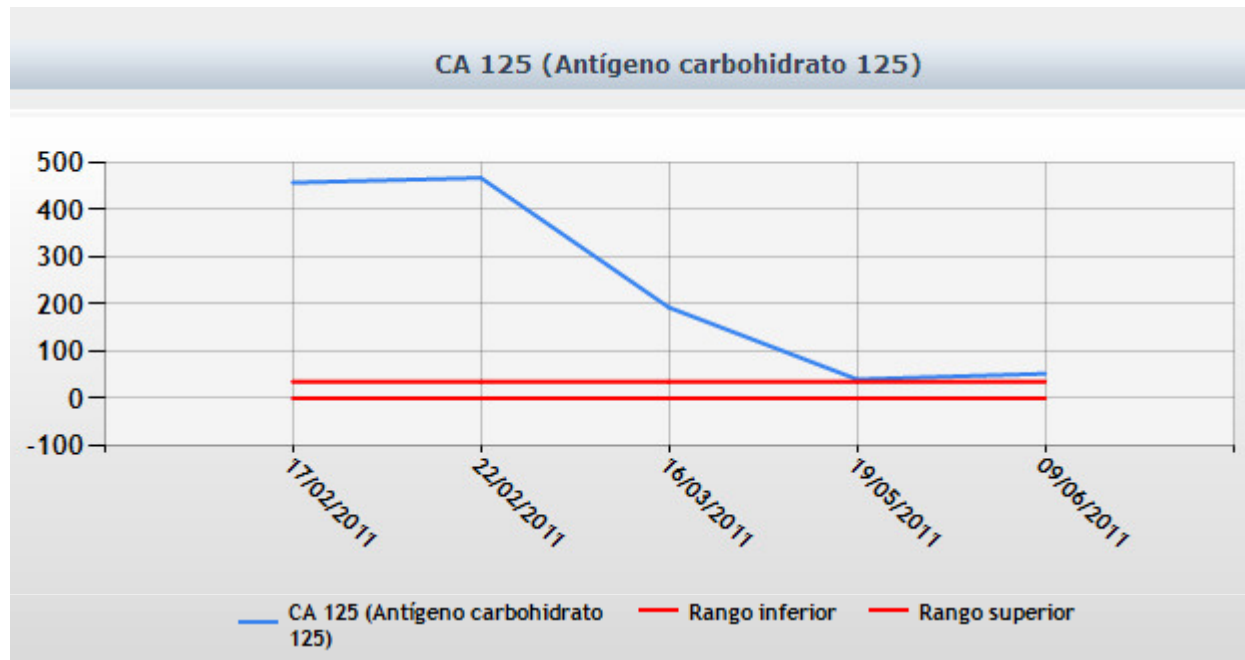
n=1111

Mortalidad a 6 meses



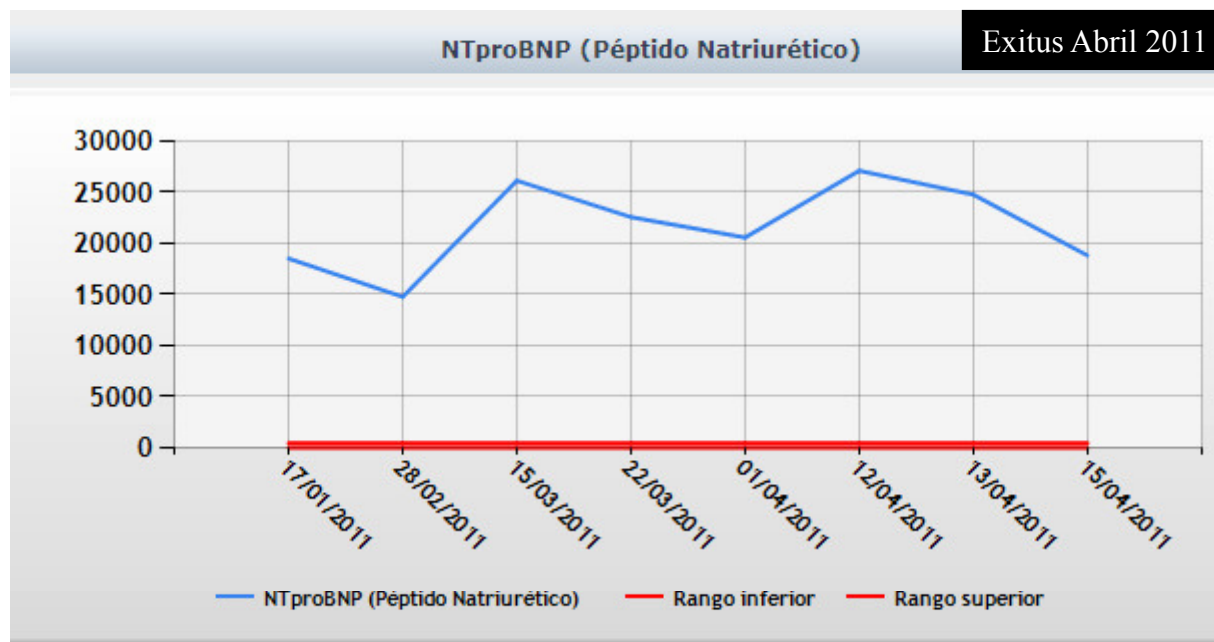
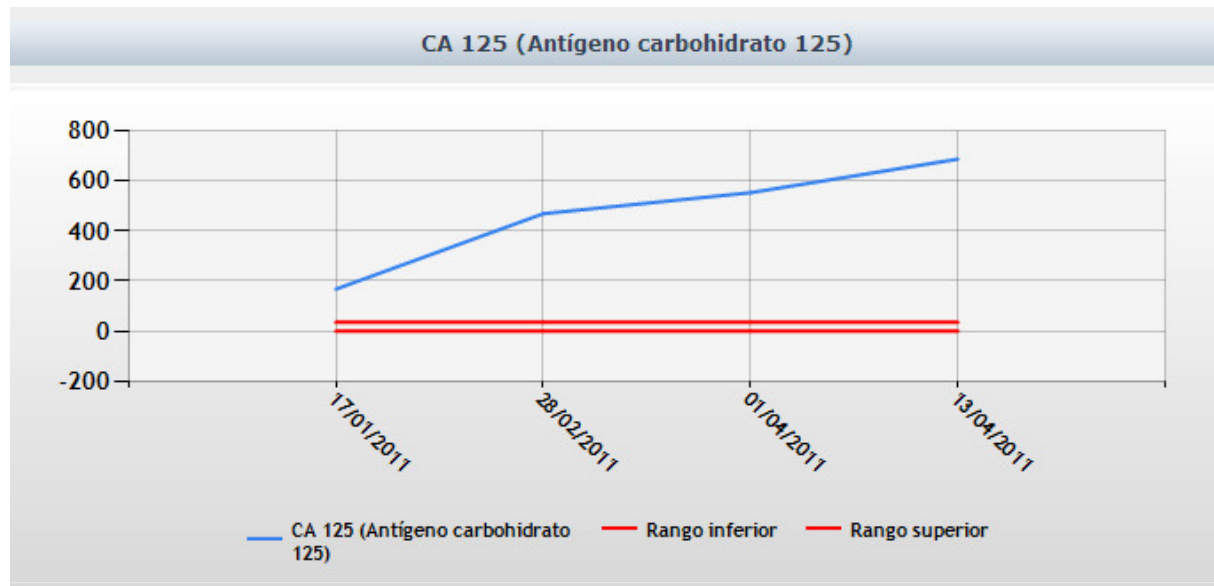
Modelo multivariado ajustado por: edad, sexo, ingreso previo por ICA, categoría de ICA (ADHF vs. otras), PAS al ingreso, FC al ingreso, fibrilación auricular, derrame pleural, FEV1<50%, creatinina sérica, sodio sérico ≤130 mEq/L, BNP y tratamiento con ARAII y betabloqueantes.

Larga vida media (7-12 días)



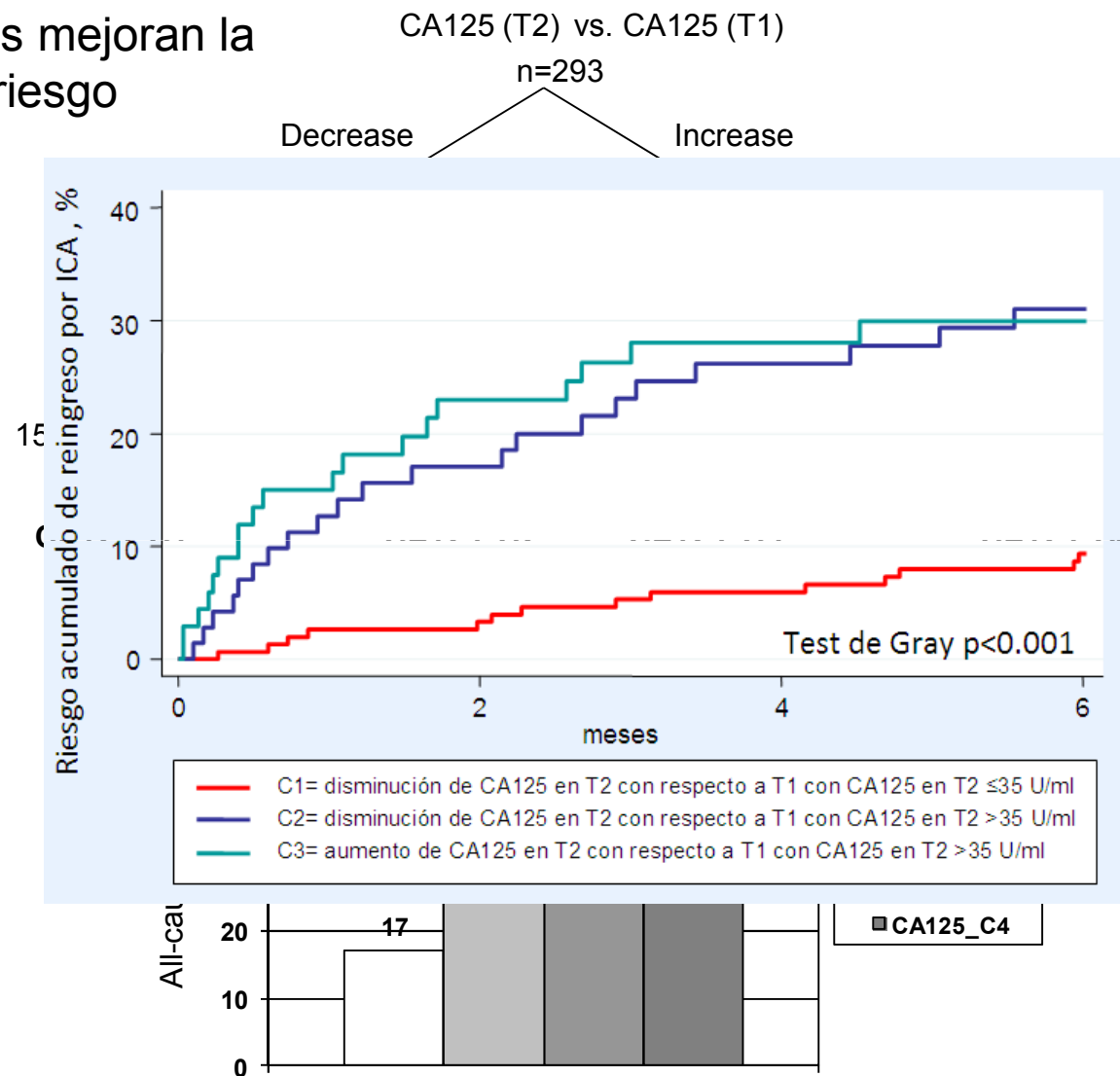
Buena evolución
NYHA I

Larga vida media (7-12 días)



Pronóstico

Cambios seriados mejoran la estratificación de riesgo



Ventajas logísticas

- Análisis estandarizados
- Amplia disponibilidad
- Precio aceptable



Fases de desarrollo de un marcador de riesgo

Fases de la evaluación de un nuevo marcador de riesgo

- 1. Prueba del concepto (“*proof of concept*”).** ¿Los valores del nuevo marcador difieren entre los sujetos con y sin eventos?
- 2. Validación prospectiva.** ¿El nuevo marcador es capaz de predecir los resultados en una cohorte prospectiva o estudio casos-contrroles?
- 3. Valor añadido.** ¿El nuevo marcador añade información predictiva a la proporcionada por los marcadores de riesgo establecidos?
- 4. Utilidad clínica.** ¿El nuevo marcador modifica la predicción de riesgo lo suficiente como para cambiar el tratamiento recomendado?
- 5. Resultados clínicos.** ¿El uso del nuevo marcador de riesgo mejora los resultados clínicos, especialmente cuando es analizado en un ensayo clínico aleatorizado?
- 6. Coste-efectividad.** ¿El uso del nuevo marcador mejora los resultados clínicos lo suficiente como para justificar los costes adicionales de las pruebas y el tratamiento?

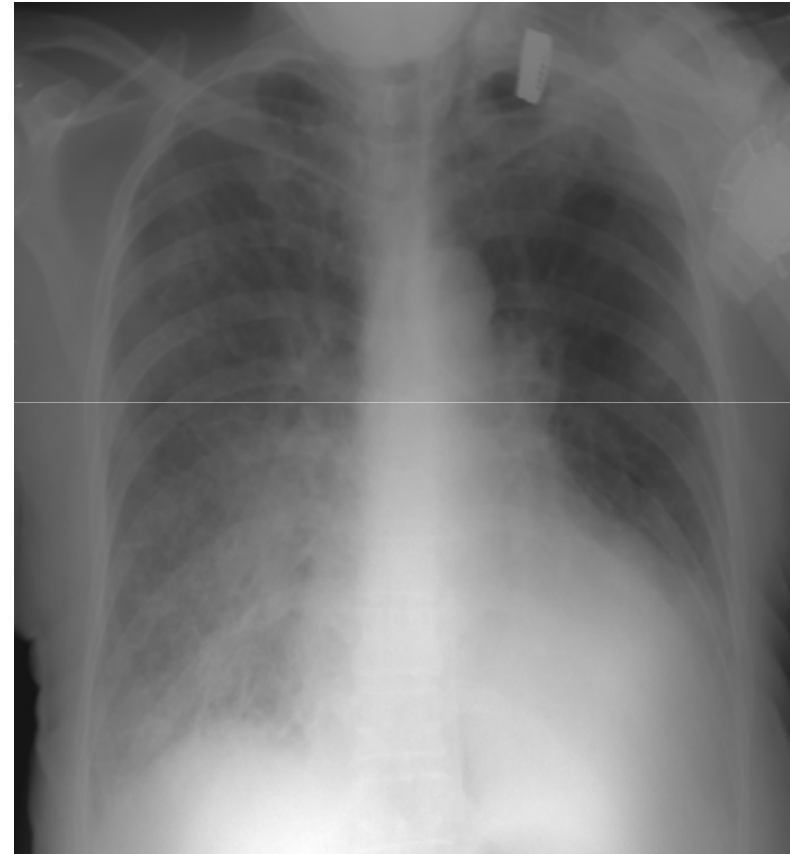


Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine

- Los síntomas y signos ofrecen una sensibilidad y especificada limitada para la identificación y cuantificación de ésta.
- Relacionada con la progresión de la enfermedad

Limitaciones de la radiografía de tórax

- No detecta el 20% de las cardiomegalias por Eco
- Derrame pleural:
 - 67% sensibilidad
 - 70% especificidad
- Peores S y E en Rx de tórax portátil





Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine

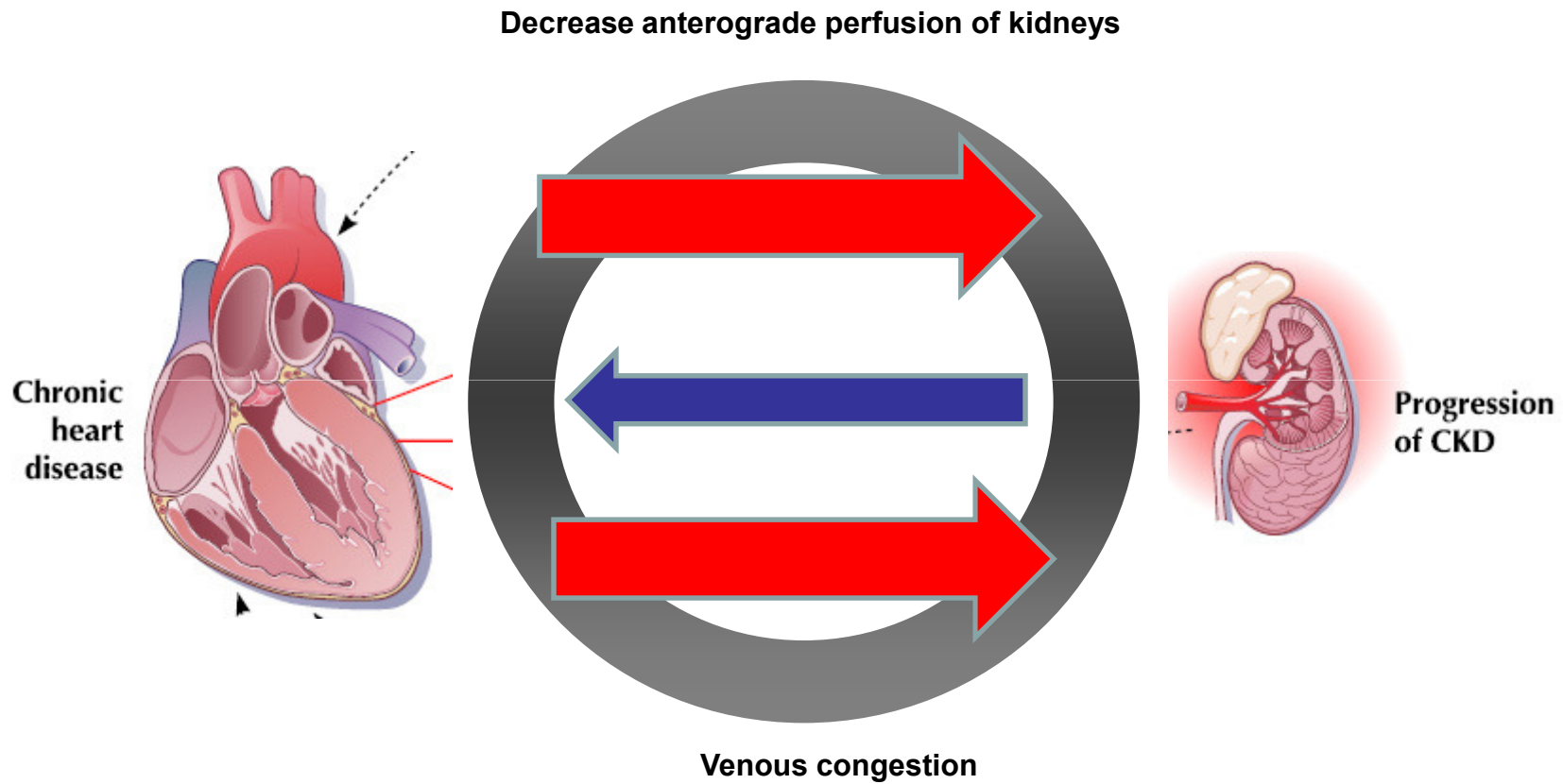
- Relacionada con la progresión de la enfermedad

Síndrome cardiorenal

¿ En la fisiopatología del empeoramiento de la función renal en pacientes con IC, cual de los siguientes factores descartarías?

1. La utilización de IECAs/ ARAII o antialdosterónicos
2. La excesiva pérdida de agua y sodio inducida por dosis altas diureticos de asa
3. La congestión venosa
4. La hipotensión arterial
5. No descarto ninguno

Congestión. Síndrome cardiorenal



Volume Status and Diuretic Therapy in Systolic Heart Failure and the Detection of Early Abnormalities in Renal and Tubular Function

Kevin Damman, MD, PhD,* Marie J. Ng Kam Chuen, MD,§ Robert J. MacFadyen, MD, PhD,§ Gregory Y. H. Lip, MD,§ David Gaze, PhD,†|| Paul O. Collinson, MD,†|| Hans L. Hillege, MD, PhD,*†|| Wim van Oeveren, PhD,‡ Adriaan A. Voors, MD, PhD,* Dirk J. van Veldhuisen, MD, PhD*

Groningen, the Netherlands; and Birmingham and London, United Kingdom

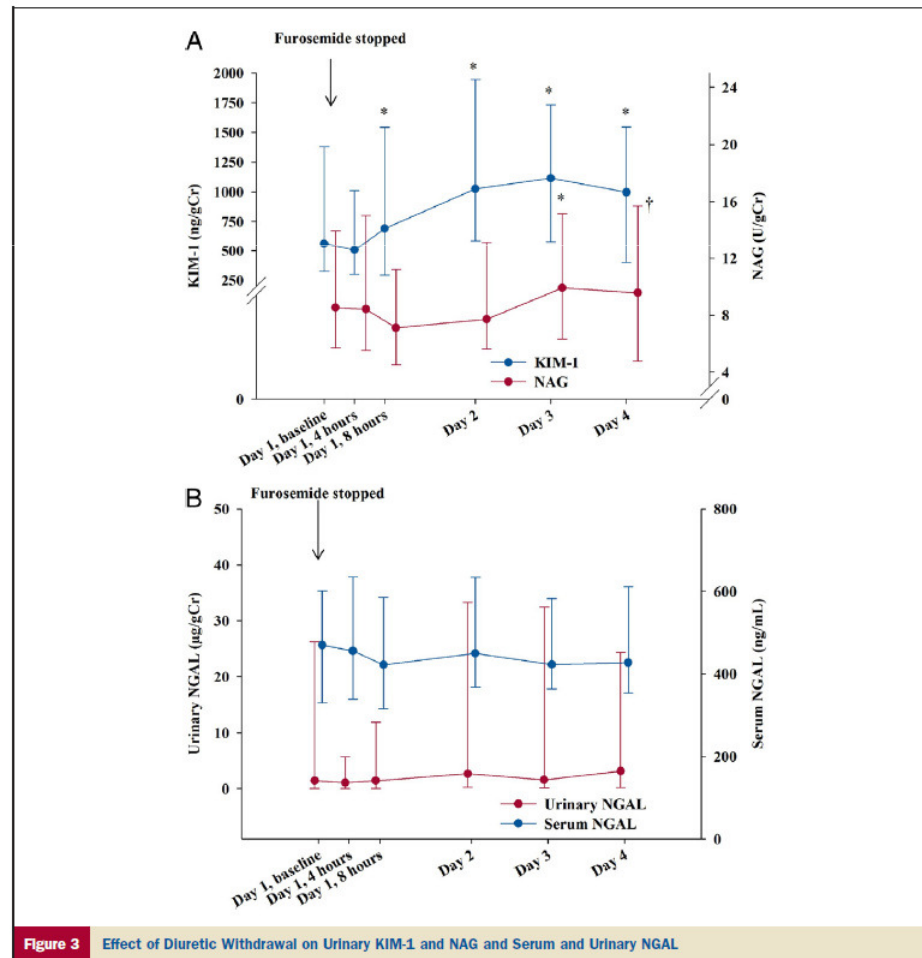


Figure 3 Effect of Diuretic Withdrawal on Urinary KIM-1 and NAG and Serum and Urinary NGAL

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012

11.15 Kidney dysfunction and cardiorenal syndrome

The GFR is reduced in most patients with HF, especially if advanced, and renal function is a powerful independent predictor of prognosis in HF. Renin–angiotensin–aldosterone blockers (ACE inhibitors, renin inhibitors, ARBs, and MRAs) frequently cause a fall in GFR, although any reduction is usually small and should not lead to treatment discontinuation unless marked (see *Web Table 11*). Conversely, an immediate and large fall in GFR should raise the suspicion of renal artery stenosis. Sodium and water depletion (due to the excessive diuresis or fluid loss due to vomiting or diarrhoea) and hypotension are well recognized causes of renal dysfunction, but less well known is that volume overload, right heart failure, and renal venous congestion may also cause renal dysfunction. Other causes of kidney dysfunction

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012

Recommendations for the treatment of patients with acute heart failure

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Patients with pulmonary congestion/oedema without shock			
An i.v. loop diuretic is recommended to improve breathlessness and relieve congestion. Symptoms, urine output, renal function, and electrolytes should be monitored regularly during use of i.v. diuretic.	I	B	213



Asumiendo que los niveles plasmáticos de CA125 son un marcador asociado a el grado de congestión sistémica, sugerimos que su determinación podría tener algun papel en la optimización del tratamiento diurético en pacientes con IC

Caso 1

Varón de 69 años

Obesidad, HTA con mal control, dislipemia,
DM tipo 2

Mal cumplimentador

IC (ingreso previo por ICA). Clase funcional
NYHA II/IV basal.

MCP dilatada no isquémica. FEVI=40%,
Coronarias sin estenosis significativas.
Función renal normal

Acude por presentar disnea de reposo
intensa súbita nocturna

Tratamiento previo:

Torasemida 10 mg x 1

Enalapril 5 mg x 1

Bisoprolol 5 mg x 1



Caso 1

Exploración física:

SatO₂ (FiO₂ 21%): 91%, 20 rpm

TA 160/100 mmHg, FC 100 lpm

AC: Ruidos rítmicos, soplo sistólico mitral II/VI

AP: Murmullo vesicular conservado.
Crepitantes bibasales

Edemas en mmii ++/++++ con fóvea

No ingurgitación yugular

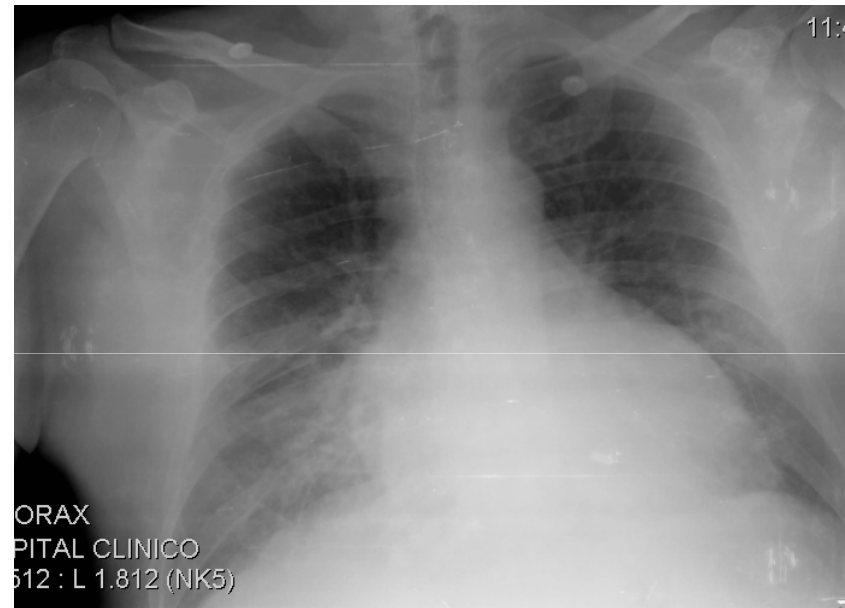
ECG:

Taquicardia sinusal 110 lpm.

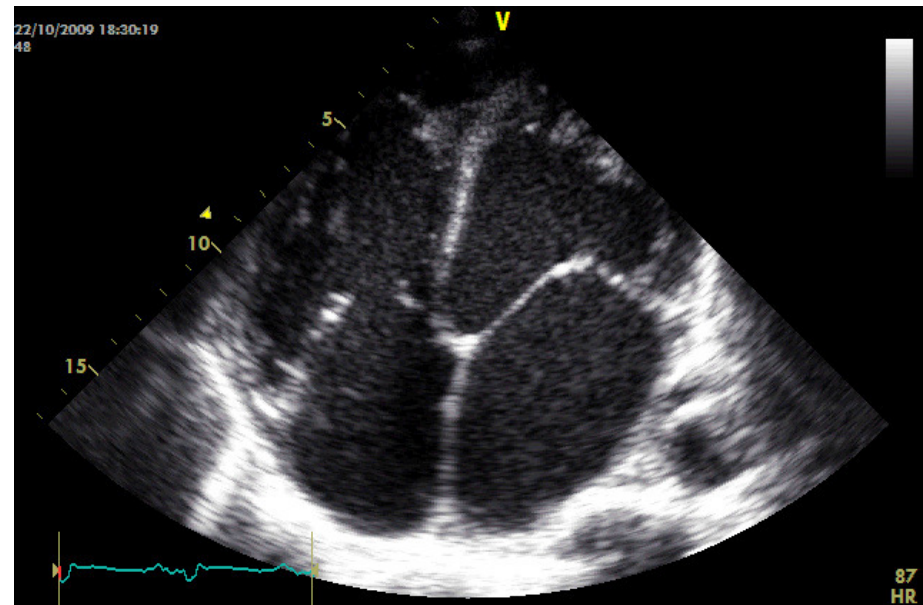
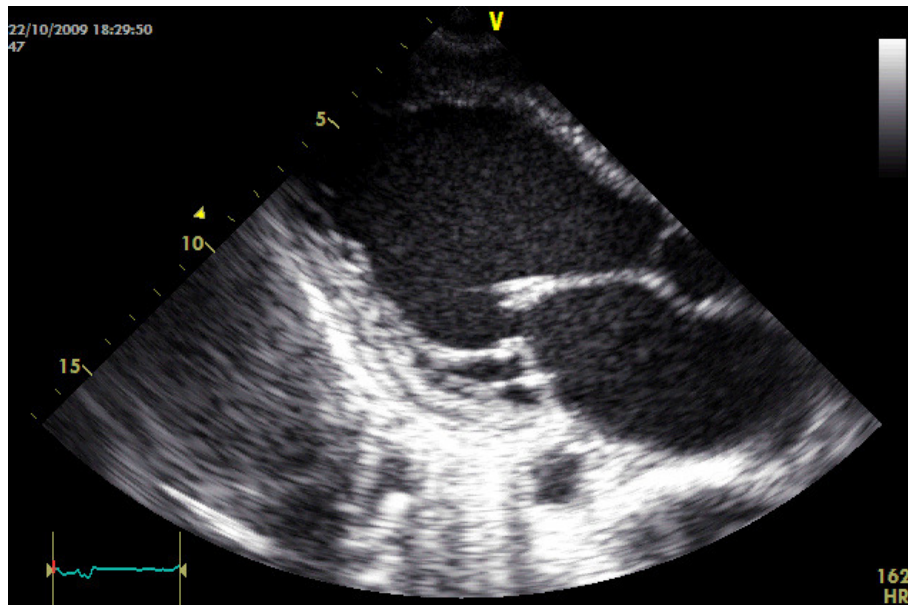
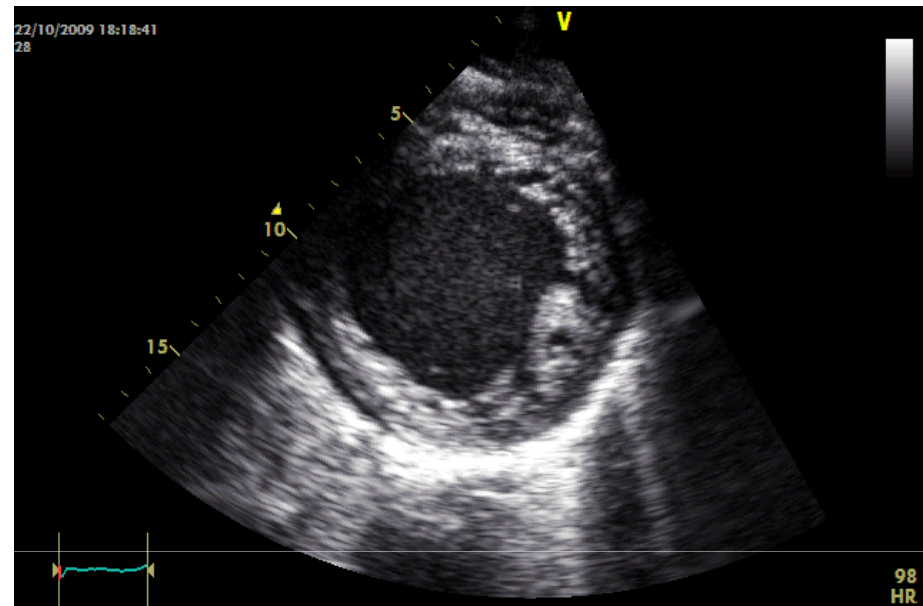
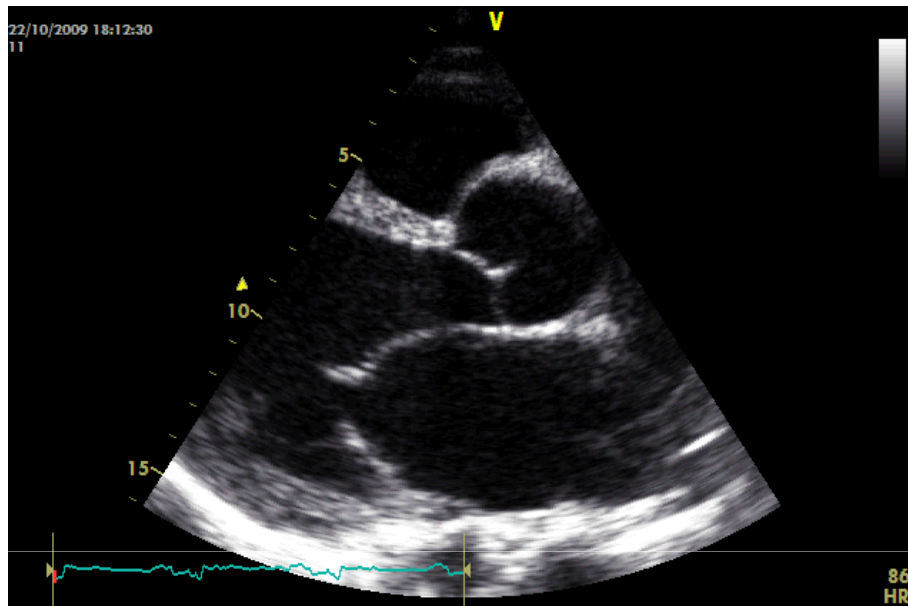
Analítica:

Cr 1,41 mg/dl, Urea 75 mg/dl

NTproBNP: 1923 pg/ml



Caso 1



Caso 1

Se instauro tratamiento depletivo (80 mg Furosemida iv.) y vasodilatador (NTG iv.) con buena respuesta clínica y diurética inicial (1000 ml en 8 horas).

¿Mantenemos los betabloqueantes?

¿IECAS?

¿Añadimos antagonistas de la aldosterona?

¿Con que dosis de diuréticos lo ingresamos?

Caso 1

Día 0

Se ingresa con:

Bisoprolol 5 mg

Enalapril 5 mg/vo/dia

Espironolactona 25 mg/dia

120 mg de furosemida/iv/dia

NTG iv.

Caso 1

Día 2

48 horas después el paciente refiere encontrarse más cansado, mejor de su disnea pero se constata diuresis 1000 ml/día

TA 100/60

Analítica:

Cr 3.1 mg/dl, Urea 142 mg/dl, K 5.8 mEq/L

NTproBNP 2286 pg/ml

CA125= 25 U/ml (**NORMAL**)

Caso 1

¿Que hacemos?

- A. ¿Disminuir diuréticos de asa?
- B. ¿Retirar espironolactona y enalapril?

Caso 1

Se disminuye furosemida 40 mg vo dia

Se administra suero salino 42 ml/hora

Se retira IECA y espironolactona.

Caso 1

Mejoría lenta de función renal.

7 días después Cr 2,1 mg/dl, urea 112 mg/dl

Al alta día 18

Cr 1.6 mg/dl, Urea 65, K 4.7 mEq/L

Tratamiento al alta:

Torasemida 10 mg/dia

Enalapril 2.5 mg/dia

Bisoprolol 5 mg/vo/dia

Caso 2

Varón de 81 años

HTA, dislipemia, DM tipo 2, extabaquismo

Cardiopatía isquémica crónica: IAMCEST anterior 1995 (Oclusión crónica). IAMSEST 2007 (STENT ACD media)

Depresión severa FEVI (35%). Aneurisma apical.

Clase funcional NYHA II-III/IV basal.

Consulta por aumento de su disnea basal hasta hacerse de mínimos esfuerzos, con ortopnea y edematización.

Tratamiento previo:

Furosemida 40 mg x 1

Valsartan 80 mg x 1

Nebivolol 5 mg x 2

Eplerenona 25 mg x 1

AAS 100 mg

Atorvastatina 40 mg x 1



Caso 2

Exploración física:

SatO2 (FiO2 21%): 96%

TA 110/70 mmHg, FC 65 lpm

AC: Ruidos rítmicos, soplo sistólico mitral II/VI

AP: Murmullo vesicular conservado.
Crepitantes bibasales

Edemas en mmii +++/++++ con fóvea

Ingurgitación yugular

ECG:

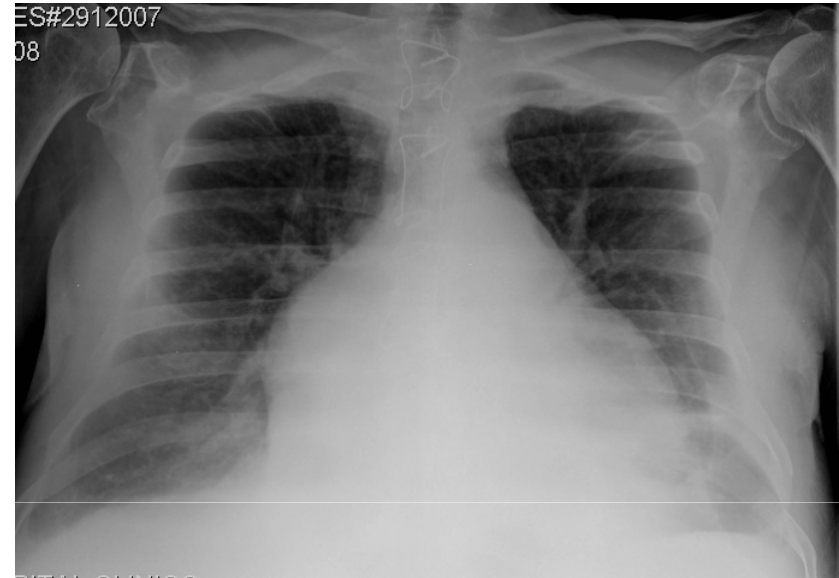
RS a 90 lpm, necrosis anterior.

Analítica:

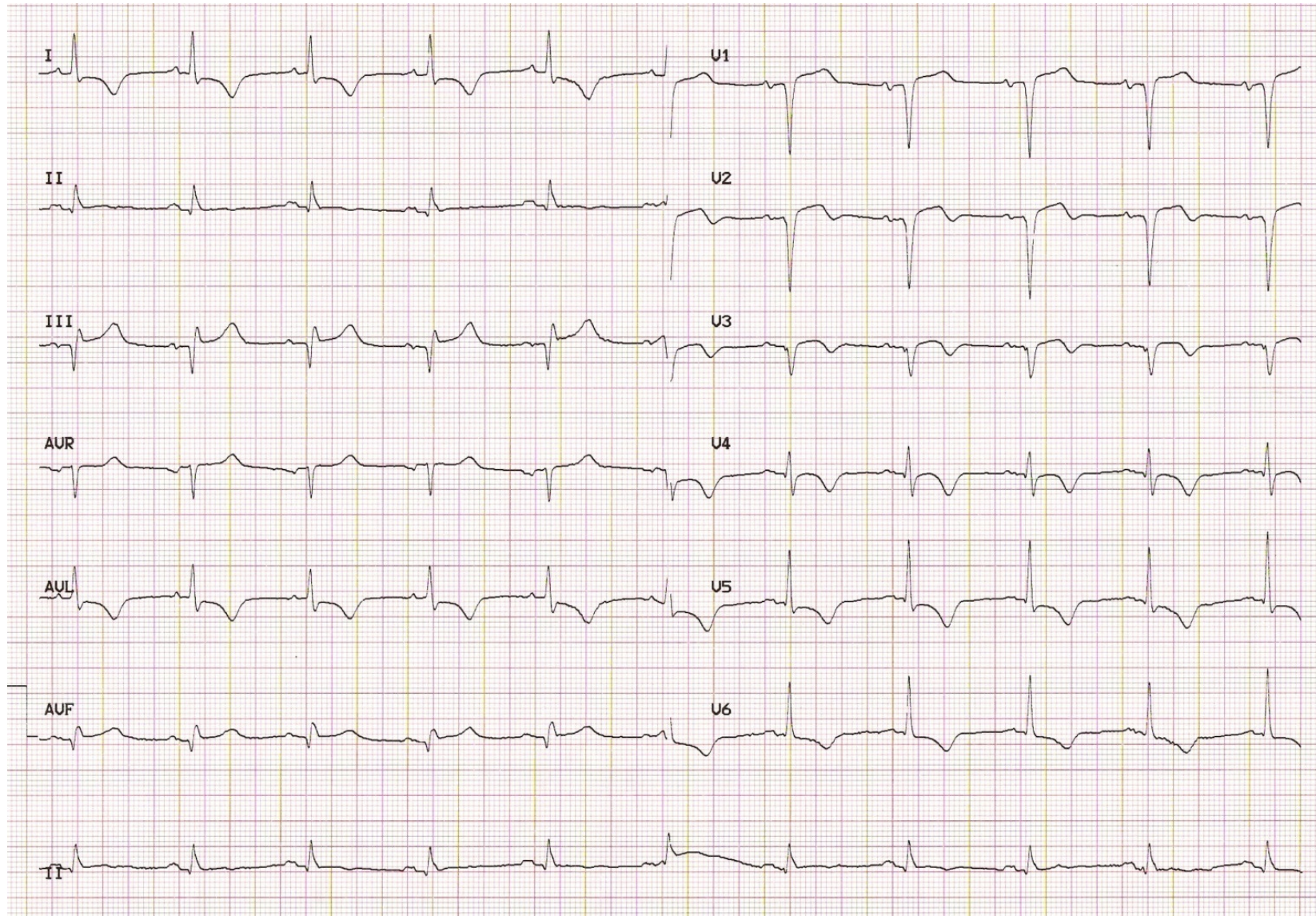
Cr 1,78 mg/dl, **Urea 124 mg/dl**

NTproBNP: 12300 pg/ml

CA125: 320 U/ml



Caso 2



Caso 2

¿Mantenemos los betabloqueantes?

¿Mantenemos ARA II?

¿Mantenemos Eplerenona?

¿Con que dosis de diuréticos lo ingresamos?

Caso 2

Día 0

Se mantienen betabloqueantes

Se mantiene valsartan 80 mg/vo/dia

Se retira eplerenona 25 mg/dia

240 mg de furosemida/iv/dia

Día 3

72 horas después el paciente presenta buena evolución clínica con mejoría de las cifras de función renal.

Se disminuye dosis de diuréticos progresivamente hasta 160 mg/vo/día

Analítica:

Cr 1.55 mg/dl, Urea 97 mg/dl

NTproBNP 6850 pg/ml

Día 7

Analítica al alta:

Cr 1.28 mg/dl, Urea 72 mg/dl

Tratamiento al alta:

Furosemida 40 mg 2-2-0

Valsartan 80 mg x 1

Nebivolol 5 mg x 2

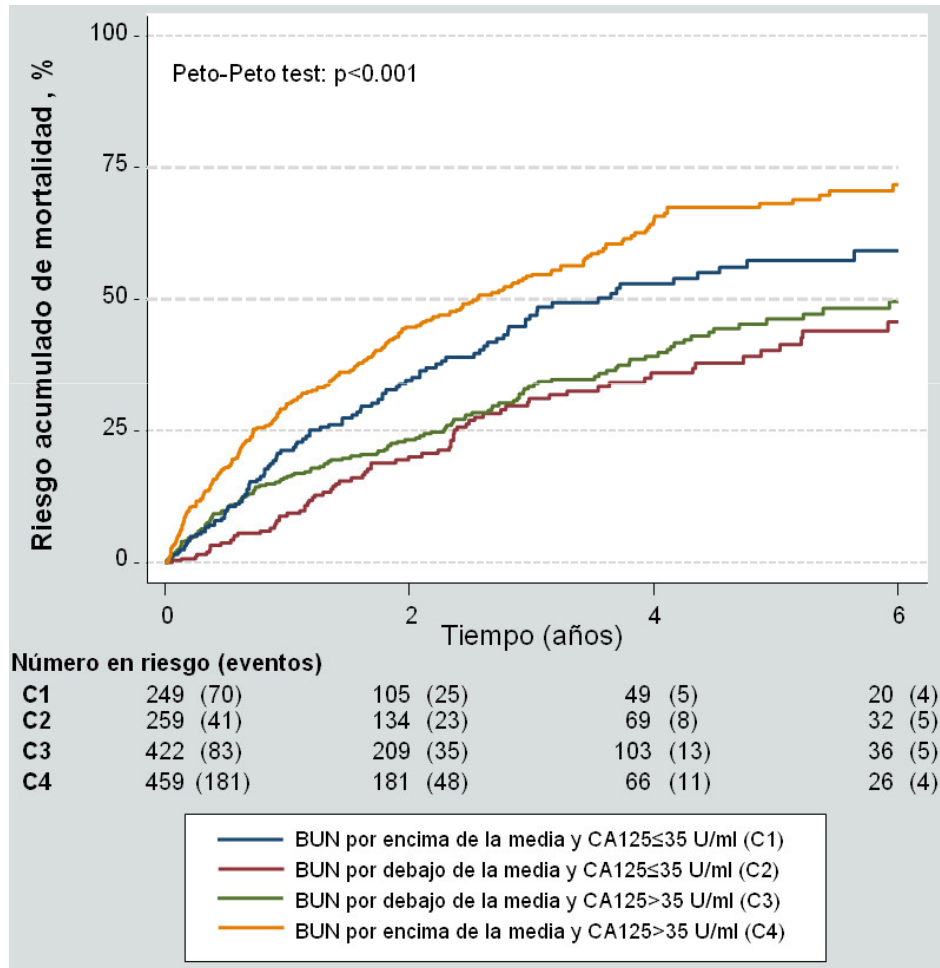
Eplerenona 25 mg x 1

AAS 100 mg

Atorvastatina 40 mg x 1

Implicaciones terapéuticas. Utilización de diuréticos

n=1389



Mediana de seguimiento 21 meses

561 (40,4%) Muertes

404 (72%) Muerte cardiovascular

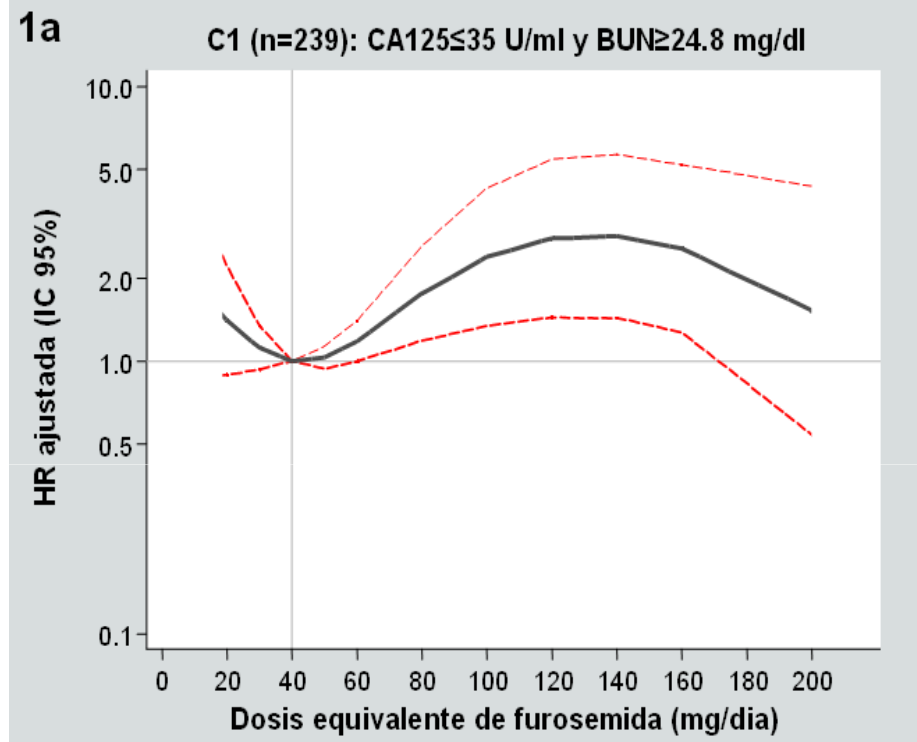
Asociación independiente entre HDLD
(DEF >120 mg/día) y mortalidad total.

HR= 1.23 (1.01-1.50)

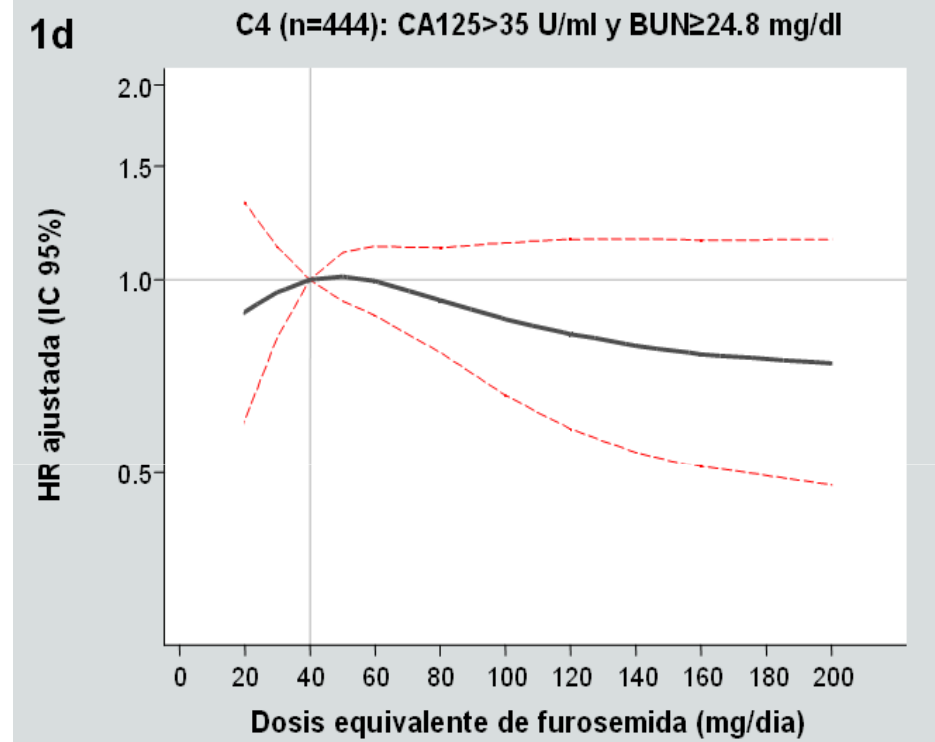
Asociación no homogénea entre las categorías
de CA125 y BUN

(p para interacción <0.001)

Tratamiento con altas dosis de diuréticos



239 pacientes (17,2 %)



444 pacientes (32 %)

Modelo multivariante de Cox ajustado por: edad, sexo, obesidad, ingreso previo por ICA, clase funcional de la NYHA, HTA, DM, historia de infarto de miocardio, demencia, PAS, FC, FEVI < 50%, fibrilación auricular, creatinina, hiponatremia, anemia, BNP, PCRas y tratamiento con betabloqueantes, ACO, estatinas y IECA.

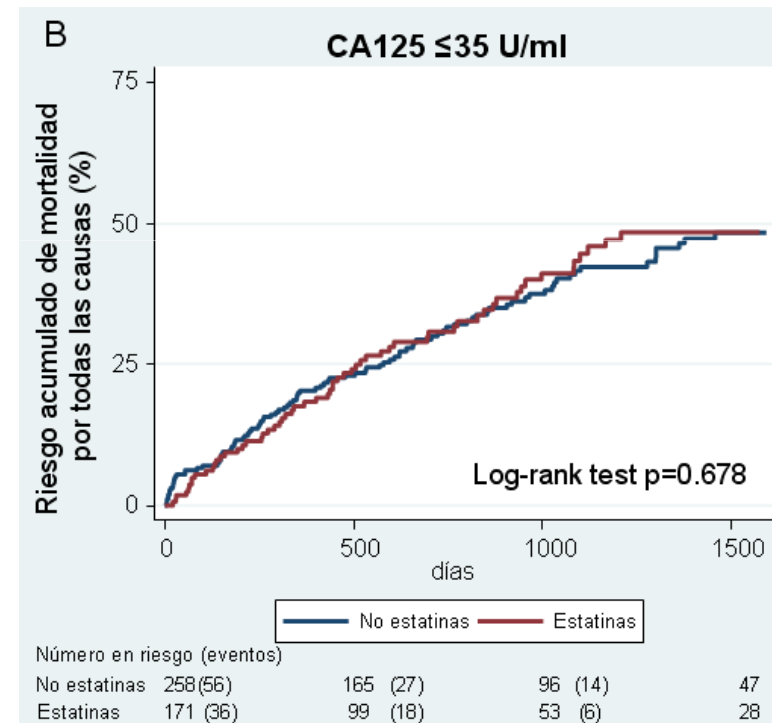
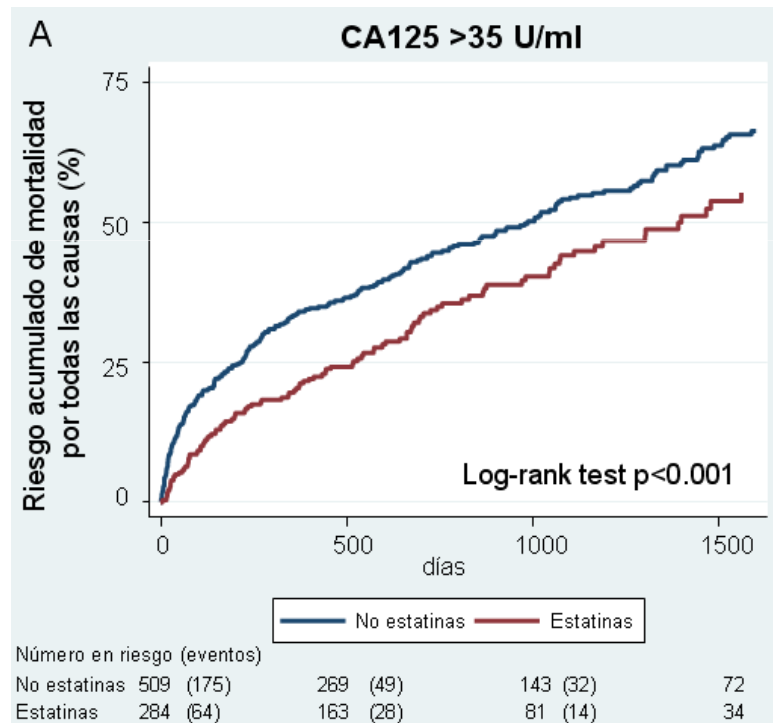
Implicaciones terapéuticas. Tratamiento con estatinas

Indicación de estatinas en IC (Guías ESC):

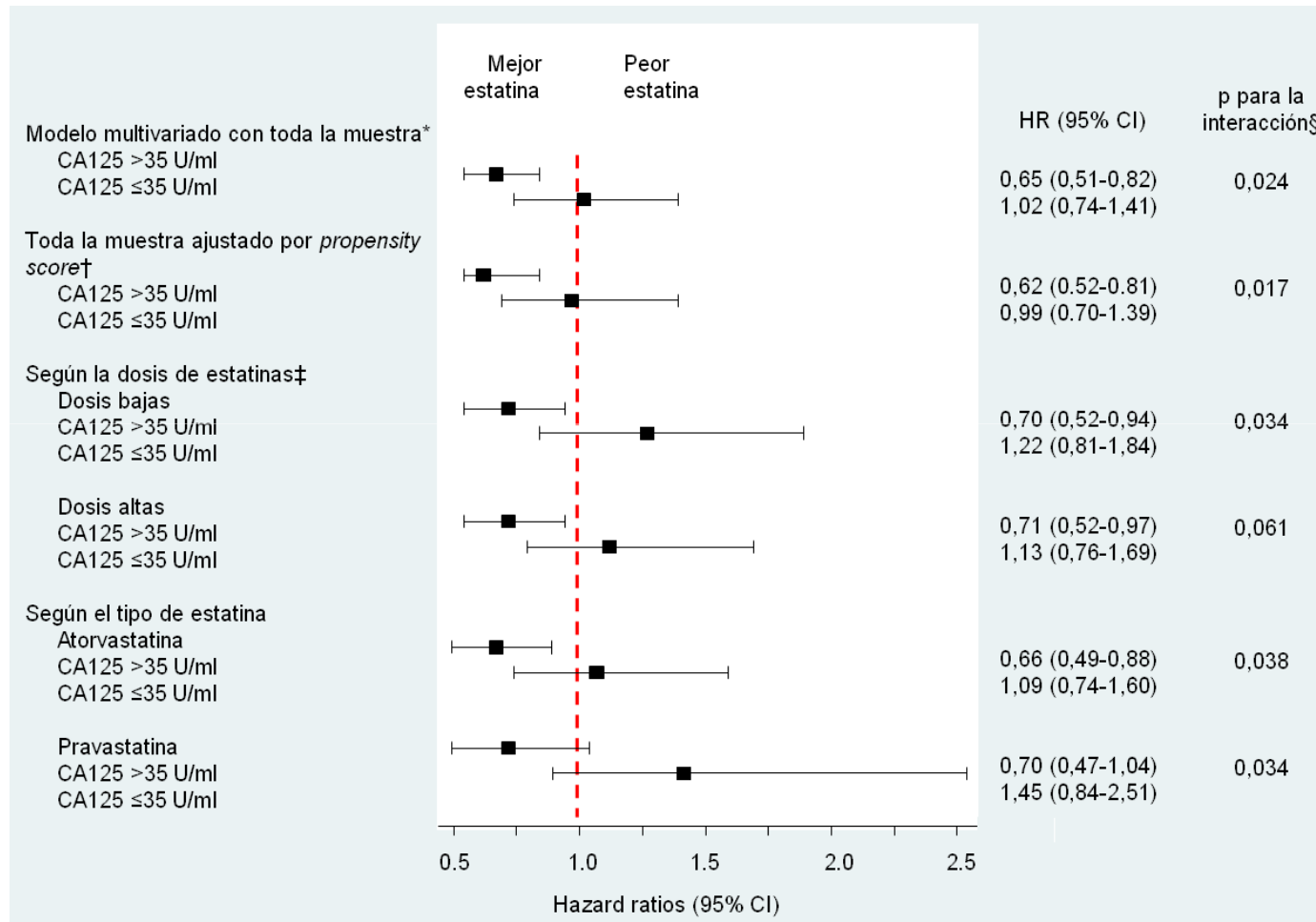
Grado de recomendación IIb, nivel de evidencia B

Para reducir la tasa de hospitalizaciones de causa cardiovascular

n=1222 (mediana de seguimiento de 20 meses)



Implicaciones terapéuticas. Tratamiento con estatinas



Longitudinal observed trajectories of lnCA125

