TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA



INFLUENCIA DEL MARCADOR TUMORAL CA-125 EN EL PRONÓSTICO DURANTE EL PRIMER AÑO DE PACIENTES INGRESADOS POR INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA Y COMPARACIÓN CON NT-PROBNP.

Jorge Muñoz de Teresa

Tutor clínico: Dr. Casado

Medicina Interna

Tutor metodológico:

Rocío Queipo

Hospital Universitario de Getafe

ÍNDICE

1. Resumen 3
2. Abstract 4
3. Introducción 5
4. Hipótesis y objetivos 8
5. Metodología 10
   5.1 Diseño de estudio 10
   5.2 Ámbito y población de estudio 10
      5.2.1 Criterios de inclusión 10
      5.2.2 Criterios de exclusión 10
   5.3 Cálculo del tamaño muestral 11
   5.4 Selección y definición de variables 12
   5.5 Recogida de datos 13
   5.6 Plan de análisis estadístico 14
6. Aspectos éticos y legales 16
7. Resultados 17
   7.1 Análisis descriptivo 17
   7.2 Análisis bivariante y multivariante 22
8. Discusión 31
   8.1 Discusión 31
   8.2 Limitaciones y sesgos 35
9. Conclusiones 37
10. Bibliografía 38
11. Anexo 40

1 RESUMEN

Introducción. La ICA en países desarrollados es una de las principales causas de ingreso y mortalidad en pacientes mayores de 75 años. Durante los últimos años han emergido numerosos biomarcadores, como el Ca-125, capaces de valorar el pronóstico y la gravedad del paciente, permitiendo optimizar el manejo clínico y la intensidad del tratamiento.

Objetivo principal. Evaluar el valor pronóstico de los niveles de Ca-125 al ingreso como predictor de mortalidad y comparar la supervivencia durante el primer año de seguimiento, tras una hospitalización por insuficiencia cardiaca aguda.

Objetivo secundarios. Analizar si la capacidad pronóstica del Ca-125 se altera al incluir otros marcadores. Comparación de Ca-125 con otros marcadores e inclusión en un modelo predictivo conjunto con troponinas y NT-proBNP. Valorar dependencia renal.

Metodología. Estudio epidemiológico observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico y descriptivo, realizado en pacientes mayores de 18 años diagnosticados de ICA en el Hospital universitario de Getafe entre marzo 2019 y diciembre 2024. Análisis descriptivo, bivariante y multivariante de las variables.

Resultados. Ca-125 determino significativamente la mortalidad a un año ($p = 0,006$) con medianas mayores en pacientes fallecidos (36,9 U/ml) que en pacientes vivos (24,4 U/ml), evidenciando que la dicotomización en dos subgrupos (> 35 U/ml, < 35 U/ml) no es óptimo para detectar riesgo precoz ($p = 0,071$). Ca-125 se alzó como el único predictor de muerte independiente en el modelo multivariante y demostró una neutralidad renal absoluta al no estar asociado con el FGe ($\rho = -0.069; p = 0.315$), al contrario que NT-proBNP ($\rho = -0.428$; $p < 0.001$). Modelo multimarcador demostró una elevada sinergia entre Ca-125, troponinas y NT-proBNP, respaldada por la ausencia de colinealidad estadística entre los predictores.

Conclusiones. Se constató un aumento significativo de la mortalidad a un año en pacientes con mayores niveles de Ca-125. Se determino una mejor capacidad predictiva de mortalidad del Ca-125 como variable cuantitativa sobre cualitativa dicotómica. Se demostró una mayor independencia de los valores de Ca-125 sobre el FGe que el NT-proBNP. Se obtuvo una elevada sinergia del uso del Ca-125 en un modelo predictivo conjunto junto con troponinas y Ca-125.

Palabras clave. ICA, Ca-125. NT-proBNP. Filtrado glomerular. Congestión tisular.

2 ABSTRACT

Introduction. AHF in developed countries is one of the leading causes of hospitalization and mortality in patients over 75 years of age. In recent years, numerous biomarkers have emerged, such as Ca-125, which are capable of assessing patient prognosis and severity, allowing for the optimization of clinical management and treatment intensity.

Main Objective. To evaluate the prognostic value of Ca-125 levels at admission as a predictor of mortality and to compare survival during the first year of follow-up after hospitalization for acute heart failure.

Secondary Objectives. To analyze whether the prognostic capacity of Ca-125 is altered when including other markers. To compare Ca-125 with other biomarkers and include it in a joint predictive model with troponins and NT-proBNP. To assess renal dependence.

Methodology. An observational, retrospective, longitudinal, analytical, and descriptive epidemiological study conducted in patients over 18 years of age diagnosed with AHF at the Getafe University Hospital between March 2019 and December 2024. Descriptive, bivariate, and multivariate analysis of the variables was performed.

Results. Ca-125 significantly determined one-year mortality ($p = 0,006$) with higher medians in deceased patients (36,9 U/ml) than in surviving patients (24,4 U/ml), demonstrating that dichotomization into two subgroups (> 35 U/ml, < 35 U/ml) is not optimal for detecting early risk ($p = 0,071$). Ca-125 emerged as the only independent predictor of death in the multivariate model and demonstrated absolute renal neutrality by not being associated with eGFR ($\rho = -0.069; p = 0.315$), unlike NT-proBNP ($\rho = -0.428$; $p < 0.001$). The multimarker model showed high synergy between Ca-125, troponins, and NT-proBNP, supported by the absence of statistical collinearity between the predictors.

Conclusions. A significant increase in one-year mortality was confirmed in patients with higher Ca-125 levels. A better predictive capacity for mortality was determined for Ca-125 as a quantitative variable rather than a dichotomous qualitative one. Ca-125 values demonstrated greater independence from eGFR compared to NT-proBNP. High synergy was obtained using Ca-125 in a joint predictive model alongside troponins and NT-proBNP.

Keywords. AHF, Ca-125, NT-proBNP, Glomerular filtration rate, Tissue congestion.

3 INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca aguda (ICA) es una de las causas más frecuentes de hospitalización, fundamentalmente en pacientes de edad avanzada, asociándose con una elevada morbilidad, mortalidad y con mayor riesgo de reingreso a corto y medio plazo (1,2). En países desarrollados, como Estados Unidos y Europa, la ICA se postula como una de las principales causas de ingreso hospitalario en pacientes mayores de 75 años. En España, se producen alrededor de veinte mil defunciones anuales por ICA, lo que supone aproximadamente un 5 % de las muertes totales y cerca del 15 % de las muertes de origen cardiovascular. Además, origina de más de cien mil hospitalizaciones anuales. Este volumen asistencial representa un importante gasto sanitario, estimado en torno al 2 % del presupuesto anual destinado a salud (1).

La insuficiencia cardiaca aguda se define como la incapacidad del corazón para mantener un flujo sanguíneo adecuado para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo, incluso a expensas de un aumento de las presiones intracardiacas. Clínicamente, se caracteriza por un inicio rápido de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca que pueden comprometer de forma inmediata la vida del paciente, lo que hace necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes (2).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la ICA presenta una elevada heterogeneidad. Puede manifestarse como un síndrome de bajo gasto cardiaco, secundario a disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo, o como un cuadro de gasto elevado en el que, a pesar de un volumen sistólico normal o aumentado, el aporte circulatorio resulta insuficiente debido a un incremento de las demandas metabólicas. Etiológicamente, la ICA puede aparecer como la primera manifestación de una enfermedad cardiaca o como una descompensación de una insuficiencia cardiaca crónica previamente conocida (2), siendo frecuentes factores precipitantes como infecciones, arritmias, determinados fármacos o el incumplimiento terapéutico.

Las manifestaciones clínicas de la ICA incluyen signos derivados tanto de la hipoperfusión tisular como de la congestión pulmonar y sistémica, reflejando la complejidad del síndrome y su impacto multisistémico (3). Esta diversidad clínica se traduce en un pronóstico variable, condicionado por múltiples factores clínicos y analíticos.

El mecanismo central de las descompensaciones en la ICA es la congestión, definida como el aumento de las presiones de llenado cardiaco por acumulación de líquido en los compartimentos

intra y extravasculares (3). Sin embargo, la cuantificación precisa de esta sobrecarga hídrica sigue siendo un desafío en la práctica diaria, ya que los signos clínicos suelen ser poco específicos.

En este contexto, diversos biomarcadores han demostrado utilidad en el diagnóstico y la estratificación pronóstica de la ICA. Entre los más utilizados se encuentran el NT-proBNP y las troponinas, así como determinadas alteraciones analíticas asociadas a peor evolución clínica, como los trastornos electrolíticos o la disfunción renal. No obstante, su precisión se ve frecuentemente comprometida por factores como la edad, la obesidad y, especialmente, la función renal (4,5), lo que genera la necesidad de identificar biomarcadores que reflejen de forma más directa la congestión tisular.

En los últimos años, ha surgido un interés creciente por el antígeno carbohidrato 125 (CA-125) como biomarcador complementario en la insuficiencia cardiaca. Aunque tradicionalmente se ha asociado al cáncer de ovario (6), actualmente se reconoce su implicación en procesos inflamatorios que afectan a serosas como la pleura, el pericardio y el peritoneo (4, 5). Además, se ha descrito su aumento en situaciones de congestión venosa crónica, asociándose a manifestaciones clínicas frecuentes en la ICA como el derrame pleural, la ascitis y el edema periférico (7, 8).

Su elevación en la ICA depende de dos mecanismos: el estímulo mecánico, derivado del aumento de las presiones de llenado del corazón y de la congestión tisular, que indicen su liberación por las células mesoteliales (9), y un estímulo inflamatorio, mediado por citocinas proinflamatorias (10). Esta doble dimensión, mecánica e inflamatoria, permite que el CA-125 capture aspectos del riesgo clínico que otros biomarcadores, como los péptidos natriuréticos, no reflejan completamente (10).

A diferencia de los péptidos natriuréticos, que valoran principalmente el estrés del miocardio secundario a una sobrecarga de presión o volumen, la elevación del CA-125 se asocia a un perfil congestivo-inflamatorio. Su elevación sugiere afectación sistémica con congestión tisular y una mayor vulnerabilidad clínica (11), aportando un valor diagnóstico y pronóstico complementario en la evaluación integral de la ICA.

A pesar de estos hallazgos, la evidencia disponible presenta limitaciones relevantes. Aunque algunos estudios han sugerido un posible valor pronóstico del CA-125 en la insuficiencia cardiaca, su papel específico en pacientes ingresados por ICA, así como su capacidad para

predecir eventos adversos tras el alta hospitalaria (12, 13), no está completamente establecido. Además, existen pocos estudios que comparen de forma directa su utilidad pronóstica con la de biomarcadores clásicos ampliamente utilizados en la práctica clínica, como el NT-proBNP (14).

Desde una perspectiva clínica y de salud pública, la identificación de biomarcadores accesibles, económicos y capaces de mejorar la estratificación pronóstica de los pacientes con ICA resulta fundamental para optimizar el seguimiento clínico, reducir la mortalidad y disminuir los reingresos hospitalarios. Este enfoque se alinea con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 (15), orientado a garantizar una vida sana y promover el bienestar en todas las edades, mediante la mejora de la atención a las enfermedades cardiovasculares y la reducción de su carga asistencial.

En este contexto, el objetivo del presente estudio es analizar la asociación entre los niveles de CA-125 y la aparición de eventos adversos, concretamente mortalidad y reingreso hospitalario, en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca aguda, así como comparar su valor pronóstico con el del NT-proBNP.

4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Los pacientes con ICA y niveles séricos elevados de CA-125 presentan una mayor mortalidad y una menor tasa de supervivencia en el primer año tras el alta.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la capacidad diagnóstica y el valor pronóstico del CA-125 al ingreso como predictor del riesgo de mortalidad al año de seguimiento en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Analizar la capacidad discriminativa de los niveles de CA-125 a través del uso de un punto de corte (35 U/ml) y determinar su relevancia clínica frente a la significación estadística.
2. Comparar la distribución de los niveles del biomarcador entre pacientes supervivientes y fallecidos, utilizando Ca-125 como una variable continua para evitar la pérdida de información derivada de la dicotomización.
3. Determinar la precisión diagnóstica del CA-125 a través del análisis de curvas ROC y el Área Bajo la Curva (AUC) para establecer la idoneidad de los puntos de corte.
4. Evaluar si la asociación entre niveles séricos de CA-125 al ingreso y la aparición de eventos adversos (mortalidad) se mantiene tras ajustar por variables demográficas (edad, sexo), parámetros analíticos (hemoglobina, glucosa, creatinina, filtrado glomerular [FGe1], sodio y potasio), biomarcadores cardíacos (NT-proBNP, Troponina) y datos ecocardiográficos (FEVI).
5. Comparar la capacidad pronóstica del CA-125 con la de otros biomarcadores analíticos, como el NT-proBNP y las troponinas, para la predicción de eventos adversos durante el primer año de seguimiento, mediante el análisis de curvas ROC.
6. Determinar el valor incremental de la combinación de estos tres biomarcadores, analizando si el uso conjunto del perfil multimarcador ofrece una mejor estratificación

del riesgo y una precisión predictiva superior a la obtenida mediante el uso aislado de cada marcador por separado.

7. Analizar el impacto del filtrado glomerular en el valor predictivo de mortalidad del CA-125 y determinar su superioridad frente al NT-proBNP en el espectro de la enfermedad renal crónica.

5 METODOLOGÍA

DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio de las siguientes características:

1. Intervención: observacional.
2. Seguimiento: longitudinal.
3. Finalidad: analítico.
4. Temporalidad: retrospectivo.

ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes ingresados por ICA entre marzo 2019 y diciembre 2024, con determinación de CA-125 en las primeras 48 h y seguimiento mínimo de 12 meses.

Este estudio se realizará con pacientes del Hospital Universitario de Getafe, Madrid.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes en edad ≥18 años para el momento del inicio del estudio.
2. Ingreso hospitalario con diagnóstico principal de insuficiencia cardiaca aguda, confirmado por criterios clínicos, analíticos (elevación de NT-proBNP) y/o imagen (ecocardiografía).
3. Determinación de niveles séricos de CA-125 durante las primeras 48 horas del ingreso.
4. Disponibilidad de seguimiento clínico mínimo de 12 meses tras el alta o hasta mortalidad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Presencia de neoplasias activas conocidas, especialmente neoplasias en las que el CA-125 pueda estar elevado (Ovario, endometrio, páncreas, pulmón, etc.).
2. Pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas o infecciones agudas en el momento del ingreso que puedan interferir con los niveles de CA-125.
3. Ascitis, cirrosis hepática o enfermedades peritoneales de causa no cardiaca.
4. Insuficiencia renal terminal (filtrado glomerular <15 ml/min/1.73 m² o en diálisis crónica).
5. Falta de datos clínicos o analíticos necesarios para el análisis, incluyendo niveles de CA-125 o NT-proBNP.
6. Pérdida de seguimiento durante el año posterior al alta o hasta mortalidad.

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

A partir de los resultados publicados en la revista *Congestive Heart Failure*, se estimó el tamaño muestral necesario para este estudio. En dicho artículo, se reporta una diferencia relevante en la tasa de mortalidad en función de los niveles de CA-125. La tasa de mortalidad en pacientes con niveles bajos de CA-125 alcanza el 13,6% frente al 46,3% en aquellos con niveles elevados de CA-125. Considerando una diferencia esperada de 32,7%, un nivel de confianza del 95% y una potencia estadística del 80%, se determinó que se requiere un mínimo de 24 pacientes en cada grupo para alcanzar una potencia estadística adecuada.

SELECCIÓN Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

Las variables principales que se registraron fueron: la mortalidad por cualquier causa durante el periodo de seguimiento (definida de forma dicotómica como vivo o fallecido) y el tiempo hasta el evento o fin de seguimiento, contabilizado en días desde el ingreso por insuficiencia cardíaca aguda (ICA). Como variable de exposición principal, se recogió el nivel sérico de CA-125 al ingreso, tratado tanto como variable cuantitativa continua (U/ml) como cualitativa dicotomizada según el punto de corte estándar de 35 U/ml.

Como variables secundarias se incluyeron otros biomarcadores pronósticos clave medidos al ingreso, destacando el NT-proBNP (pg/ml) y las troponinas (TnI/TnT en ng/ml).

En relación con la gravedad y el perfil clínico-analítico, se detallaron los niveles séricos de hemoglobina, glucemia, creatinina, sodio y potasio. Asimismo, se registró la situación funcional del paciente mediante la clase funcional NYHA(I-IV) y la gravedad de la insuficiencia cardíaca según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), clasificada de forma objetiva como reducida, intermedia o preservada. Los datos ecográficos se completaron con el porcentaje exacto de la FEVI registrado en el informe de ingreso.

También se incluyeron antecedentes personales de relevancia y comorbilidades, tales como la presencia de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, cardiopatía valvular u otras etiologías documentadas en la historia clínica.

Fueron recogidos datos sociodemográficos como la edad y el sexo. Para el análisis de supervivencia, se constataron los días de seguimiento hasta el fallecimiento o la censura del dato. La tabla detallada de variables, con sus definiciones operativas y unidades de medida, se encuentra en el Anexo II.

RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se realizó a partir de una base de datos preexistente, elaborada por los servicios de Medicina Interna y Cardiología del Hospital Universitario de Getafe. El análisis se llevó a cabo utilizando una base de datos que no contiene información personal identificativa de los pacientes.

Se diseñó dos bases de datos diferenciadas para garantizar la confidencialidad de los participantes:

1. Base de datos identificativa:
   Contendrá los datos personales de los pacientes y estará custodiada exclusivamente por el tutor clínico, el Dr. Casado. Esta base no será accesible por el equipo investigador encargado del análisis estadístico.
2. Base de datos seuodonimizada:
   Incluirá únicamente las variables necesarias para el estudio, sin ningún dato que permita la identificación directa de los pacientes. Esta base será la utilizada para la explotación estadística del estudio.

A cada paciente se le asignó un código de caso único para garantizar el anonimato.

La base de datos anonimizada se almacenó y gestionó exclusivamente dentro de los sistemas informáticos del Hospital Universitario de Getafe, sujetos a sus protocolos de seguridad y control. No se trasfirió a dispositivos móviles ni externos. La base de datos se guardará en un servidor seguro.

Sólo se recopilaron y utilizarán datos clínicos estrictamente relacionados con los objetivos del estudio, de acuerdo con los principios de minimización del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD).

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.1. Generalidades y Descriptiva

El análisis se realizó con el programa estadístico Jamovi (v.2.3), estableciendo un nivel de significación estadística de $p < 0,05$ (bilateral). Se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Shapiro-Wilk.

Se llevó a cabo una descripción de la muestra total y estratificada, tanto por el punto de corte clínico del CA-125 (>35 U/ml) como por su distribución en cuartiles. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Las cuantitativas se presentaron como media ± desviación estándar o mediana [rango intercuartílico (RIC)], dependiendo de su normalidad.

3.2. Análisis Bivariante y de Correlación

Para la comparación de grupos, las variables cualitativas se analizaron mediante el test de Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon mediante la t de Student (normales) o el test de U de Mann-Whitney (no normales).

La relación entre biomarcadores (CA-125, NT-proBNP) y otras variables continuas o escalas ordinales (como el FGe) se evaluaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman (ρ), dado el carácter no paramétrico de los marcadores.

3.3. Análisis multivariante de Supervivencia y Pronóstico

El tiempo hasta la aparición de eventos adversos (mortalidad) se estimó mediante el método de Kaplan-Meier, comparando las funciones de supervivencia entre grupos con el test de log-rank.

Para identificar los predictores independientes de mortalidad, se emplearon dos aproximaciones multivariantes complementarias:

1. Regresión de Cox: para analizar el riesgo relativo (Hazard Ratio) en función del tiempo de seguimiento.

2. Regresión Logística Binomial: para evaluar la probabilidad (Odds Ratio) de ocurrencia del evento al finalizar el periodo de estudio, ajustando por factores de confusión (edad, sexo, etiología de la IC, factores analíticos, clínicos y ecográficos).

3.4. Capacidad Discriminativa e Integración de Modelos

La capacidad predictiva del CA-125 como variable continua se evaluó mediante curvas ROC, calculando el Área Bajo la Curva (AUC) con su IC 95%. Además, se comparó la capacidad discriminativa del Ca-125 frente a otros biomarcadores de referencia como NT-proBNP y troponinas.

Se construyó un modelo predictivo combinado mediante regresión logística que integró el CA-125, NT-proBNP y troponinas. La capacidad discriminativa de este modelo se comparó con la de cada biomarcador individual mediante el test de DeLong.

Para garantizar la validez de los modelos multivariantes, se realizó una evaluación de multicolinealidad mediante el Factor de Inflación de la Varianza (VIF) y el índice de tolerancia, aceptándose únicamente modelos con un VIF < 5 para asegurar que cada biomarcador aporta información pronóstica independiente y no redundante.

6 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El proyecto se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. El proyecto se llevó a cabo conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

El protocolo se envió al CEIM del Hospital Universitario de Getafe para su aprobación. Se solicitó al comité de ética la exención de pedir el consentimiento informado por ser un estudio observacional, retrospectivo, y tener riesgo nulo para los sujetos.

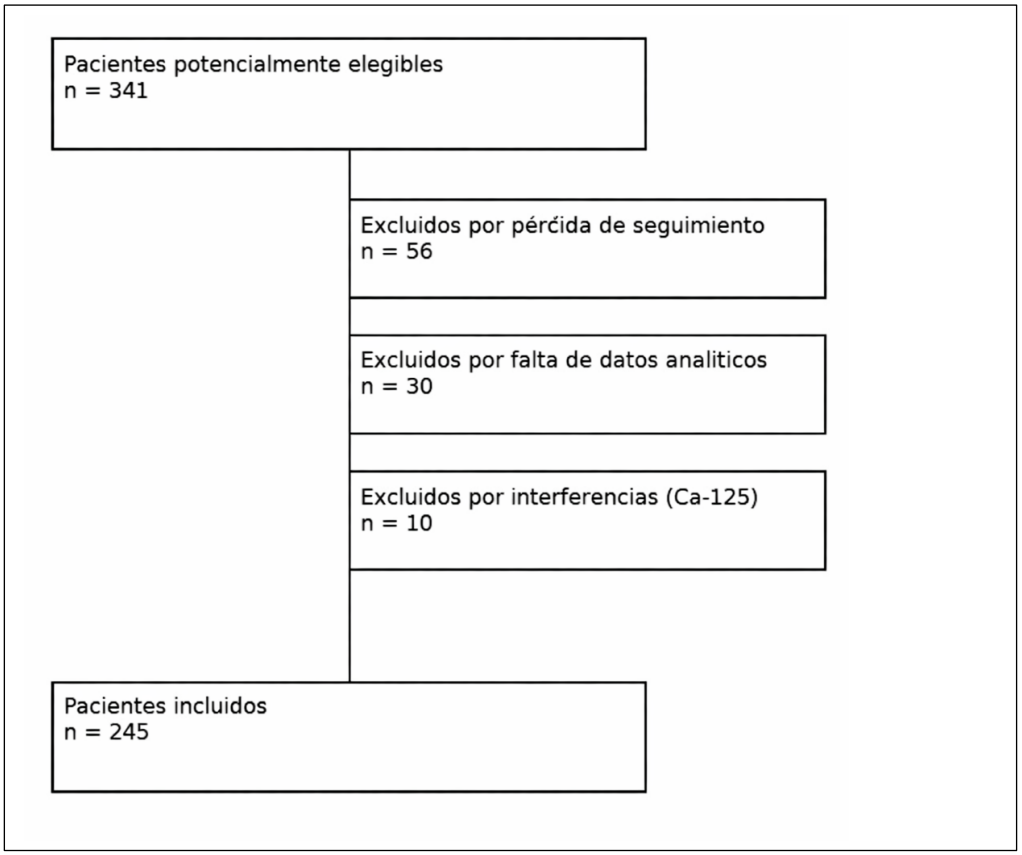
Gemini se ha utilizado como apoyo para la redacción y organización de ideas, no para generar contenido original sin revisión crítica. Su uso se ha declarado de forma transparente.

7 RESULTADOS

Se obtuvieron inicialmente un total de 341 pacientes con IC diagnosticados en el servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Getafe de Madrid, entre marzo del 2019 y diciembre del 2024. Posteriormente se seleccionaron solo aquellos que cumplían los criterios de inclusión/exclusión establecidos previamente: 245.

De los 96 pacientes diagnosticados de IC que abandonaron el estudio, se excluyó a 56 pacientes por pérdida de seguimiento antes de 1 año tras el diagnóstico. Se prescindió de 30 pacientes debido a que no se recogió datos analíticos al diagnóstico fundamentales en el estudio como el Ca-125, NT-proBNP o troponinas. Los 10 pacientes restantes excluidos presentaban patologías que interferían en los valores de Ca-125 (Neoplasias, IR).

Ilustración 1. Diagrama de flujo de la muestra



Características basales de la población según cuartiles de CA-125 al ingreso

La Tabla 1 recoge las características sociodemográficas y etiológicas de la población del estudio estratificada por cuartiles de CA-125 al ingreso. La edad presentó valores similares entre los distintos cuartiles, sin observarse diferencias estadísticamente significativas (p = 0,599).

En relación con el sexo, las mujeres representaron el 53,3% del total de la muestra y los hombres el 46,7%. La distribución por sexo fue comparable entre los cuartiles de CA-125, sin diferencias estadísticamente significativas (p = 0,128). En el cuartil Q1 (< 35 U/ml), el 32,0% correspondió a mujeres y el 29,1% a hombres. En el cuartil Q4 (> 150 U/ml), mujeres y hombres representaron ambos el 2,0% del total.

Respecto a la etiología de la insuficiencia cardiaca, la hipertensión arterial fue la causa más frecuente, presente en el 50,4% del total de la muestra. La distribución de las distintas etiologías según los cuartiles de CA-125 no mostró diferencias estadísticamente significativas (p = 0,298). La cardiopatía isquémica representó el 13,9% del total, la cardiopatía valvular el 2,9%, y la combinación de etiologías el 14,8%, con proporciones similares entre los diferentes niveles del biomarcador.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables analizadas entre los cuartiles de CA-125.

Tabla 1. Características sociodemográficas y comorbilidades.

Variable		Q1 (< 35 U/ml) n: 149 (61,1%)	Q2 (35-75 U/ml) n: 58 (23,8%)	Q3 (75-150 U/ml) n: 27 (11,1%)	Q4 (> 150 U/ml) n: 10 (4%)	p-valor
Edad	81,5 (8,5)	81 (8)	82 (9,5)	80 (9)	78 (10,5)	0.599
Sexo						0.128
Femenino n: 130 (5,3%)	130 (53,3%)	78 (32%)	36 (14,8%)	18 (7,4%)	5 (2,00%)	
Masculino N: 114 (46,7%)	114 (46,7%)	71 (29,1%)	22 (9%)	9 (3,7%)	5 (2,00%)	
Etiología						0.298
HTA n: 123 (50,4%)	123 (50,4%)	79 (32,4%)	31 (12,7%)	10 (4,1%)	3 (1,2%)	
Cardiopatía isquémica n: 34 (13,9%)	34 (13,9%)	20 (8,2%)	9 (3,7%)	5 (2,00%)	0 (0,00%)	
Cardiopatía valvular n: 7 (2,9%)	7 (2,9%)	5 (2,00%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,00%)	
Otra etiología n:44 (18,00%)	44 (18,00%	22 (9,00%)	9 (3,7%)	8 (3,3%)	5 (2,00%)	
Combinación de etiologías n: 36 (14,8%)	36 (14,8%)	23 (9,4%)	8 (3,3%)	3 (1,2%)	2 (0,8%)	

Los datos se presentan como media (Desviación estándar) o mediana (RIC) en función de la normalidad para variables cuantitativas y frecuencia absoluta (porcentaje) para variables cualitativas. Los porcentajes se han calculado sobre el total de la muestra. Q1-Q4 corresponden a los cuartiles de la variable analizada (U/ml). HTA: hipertensión arterial.

Situación clínica y funcional según cuartiles de CA-125 al ingreso

En relación con la situación funcional al ingreso, la mayoría de los pacientes se encontraba en clase III de la NYHA (66,7%), seguida de las clases II (17,7%) e IV (15,2%), con una presencia testimonial de la clase I (0,4%). Se observa un claro patrón de desplazamiento clínico según los niveles de CA-125: mientras que los pacientes con sintomatología leve (NYHA 2) se concentran mayoritariamente en el primer estrato (69,7%), aquellos con insuficiencia cardíaca avanzada (NYHA 4) muestran una mayor dispersión hacia niveles elevados del biomarcador, triplicando su presencia en los estratos superiores en comparación con los casos leves (32,4% vs 6,9%). Este hallazgo consolida al CA-125 como un indicador fiel del deterioro funcional y la congestión biológica.

Respecto a la función sistólica, predomina la FEVI intermedia (81,1%), seguida de la preservada (9,8%) y la reducida (9,0%). Al analizar su distribución por cuartiles de CA-125, se evidencia que la FEVI preservada tiende a concentrarse en niveles normales del biomarcador y

desaparece por completo en el estrato más elevado. En contraste, el peso relativo de la FEVI reducida aumenta progresivamente conforme asciende el biomarcador, pasando de representar el 6,0% en el primer estrato al 30,0% en el estrato superior, lo que vincula las elevaciones extremas de CA-125 con un mayor deterioro de la fracción de eyección.

Tabla 2. Situación clínica y funcional.

Variable	Q1 (< 35 U/ml) n: 149 (61,1%)	Q2 (35-75 U/ml) n: 58 (23,8%)	Q3 (75-150 U/ml) n: 27 (11,1%)	Q4 (> 150 U/ml) n: 10 (4%)	p-valor
NYHA					0,071
NYHA 1 n: 1 (0,4%)	0 (0,00%)	1 (0,4%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
NYHA 2 n: 43 (17,7%)	30 (12,3%)	10 (4,1%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)	
NYHA 3 n: 162 (66,7%)	100 (41,2%)	41 (16,9%)	16 (6,6%)	5 (2,1%)	
NYHA 4 n: 37 (15,2%)	19 (7,8%)	6 (2,5%)	8 (3,3%)	4 (1,6%)	
IC según FEVI					0.135
FEVI reducida n: 22 (9,00%)	9 (3,7%)	6 (2,5%)	4 (1,6%)	3 (1,1%)	
FEVI intermedia n: 198 (81,1%)	123 (50,04%)	48 (19,7%)	20 (8,2%)	7 (2,9%)	
FEVI preservada n: 24 (9,8%)	17 (7,00%)	4 (1,6%)	3 (1,2%)	0 (0,00%)	

Los datos se presentan como media (Desviación estándar) o mediana (RIC) en función de la normalidad para variables cuantitativas y frecuencia absoluta (porcentaje) para variables cualitativas. Los porcentajes se han calculado sobre el total de la muestra. Q1-Q4 corresponden a los cuartiles de la variable analizada (U/ml). FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IC: insuficiencia cardiaca.

Parámetros analíticos según cuartiles de CA-125 al ingreso

El análisis de los biomarcadores de estrés y daño miocárdico reveló una relación directa con la congestión biológica. Los niveles de NT-proBNP mostraron una elevación progresiva desde el primer estrato (3452 pg/ml; RIC: 3398) hasta alcanzar un pico en el tercer cuartil (7339 pg/ml; RIC: 4894), reflejando una mayor sobrecarga de presión ventricular a medida que asciende el CA-125. De manera similar, las troponinas presentaron un incremento gradual hacia los niveles de mayor congestión, con una mediana máxima de 48,0 ng/ml (RIC: 72,9) en el tercer estrato, sugiriendo una correlación positiva entre la congestión sistémica y el daño miocárdico.

En cuanto a la función renal y el perfil metabólico, se observó una notable estabilidad clínica. Los niveles de creatinina(1,17 a 1,37 mg/dl) y el filtrado glomerular mantuvieron valores

comparables entre estratos, con una paradójica mejoría del filtrado en el cuartil superior (57,0 ml/min/1,73m²). Por su parte, la hemoglobina (mediana global cercana a 12,4 g/dl) y la glucemia (rango 101-109 mg/dl) se mantuvieron homogéneas, indicando que el grado de anemia o el control glucémico no presentan una relación directa con el biomarcador de congestión. Finalmente, el equilibrio hidroelectrolítico mostró una constancia extraordinaria, con medianas de sodio (141-142 mEq/L) y potasio (4,47-4,60 mEq/L) prácticamente idénticas en todos los grupos, lo que confirma que la estratificación por CA-125 es independiente de las alteraciones electrolíticas basales.

Tabla 3. Marcadores analíticos.

Variable	Q1 (< 35 U/ml) n: 149 (61,1%)	Q2 (35-75 U/ml) n: 58 (23,8%)	Q3 (75-150 U/ml) n: 27 (11,1%)	Q4 (> 150 U/ml) n: 10 (4%)	p-valor
NT-proBNP	3452 (3398)	6460 (4676)	7339 (4894)	5781 (7289)	0.001
Troponinas	29,3 (37,6)	40,1 (27,5)	48 (72,9)	31,4 (24,3)	0.300
Hemoglobina	12,4 (2,10)	12,1 (2,90)	12,3 (2,20)	12,9 (1,60)	0.294
Glucemia	109 (39)	108 (46,3)	109 (42)	101 (31,8)	0.814
Creatinina	1,17 (0,620)	1,33 (0,970)	1,37 (0,535)	1,11 (0,235)	0.158
FGe	49,7 (33,6)	44,1 (27,4)	38,4 (28,9)	57,00 (20,9)	0.198
Sodio	141 (4,00)	142 (4,00)	142 (4,00)	141 (3,50)	0.983
Potasio	4,47 (0,720)	4,47 (0,555)	4,58 (1,03)	4,60 (0,860)	0.885

Los datos se presentan como media (Desviación estándar) o mediana (RIC) en función de la normalidad para variables cuantitativas y frecuencia absoluta (porcentaje) para variables cualitativas. Los porcentajes se han calculado sobre el total de la muestra. Q1-Q4 corresponden a los cuartiles de la variable analizada (U/ml). FGe: filtrado glomerular.

Parámetros ecocardiográficos según cuartiles de CA-125 al ingreso

En el análisis de la función sistólica ventricular, la mediana de la FEVI se mantuvo notablemente estable a través de los cuatro estratos de CA-125, oscilando entre el 63,0% (RIC: 13,8) en el primer estrato y el 65,1% (RIC: 4,14) en el cuarto. Esta estabilidad indica que la mayoría de los pacientes presenta insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada, independientemente del nivel de congestión biológica.

Tabla 4. Parámetros ecocardiográficos según cuartiles de CA-125 al ingreso

Variable	Q1 (< 35 U/ml) n: 149 (61,1%)	Q2 (35-75 U/ml) n: 58 (23,8%)	Q3 (75-150 U/ml) n: 27 (11,1%)	Q4 (> 150 U/ml) n: 10 (4%)	p-valor
FEVI	63,00% (13,8)	65,3% (14,9)	61,5 (12,7)	65,1% (4,14)	0.556

Los datos se presentan como media (Desviación estándar) o mediana (RIC) en función de la normalidad para variables cuantitativas y frecuencia absoluta (porcentaje) para variables cualitativas. Los porcentajes se han calculado sobre el total de la muestra. Q1-Q4 corresponden a los cuartiles de la variable analizada (U/ml). FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Incremento del riesgo relativo de mortalidad asociado a la elevación progresiva del CA-125 mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox.

El modelo de riesgos proporcionales de Cox confirmó que el CA-125 al ingreso es un predictor independiente de mortalidad durante el primer año. Aunque el Hazard Ratio (HR) obtenido es de 1,01, su interpretación no debe infravalorarse por parecer cercano a la unidad. Al tratarse de una variable continua, este valor indica que el riesgo aumenta de forma exponencial y no lineal. La relación matemática se define mediante la fórmula:

En términos sencillos: Cada unidad adicional (1 U/ml) de CA-125 incrementa el riesgo de muerte en un 1%. Debido a la naturaleza geométrica de este modelo, el riesgo se acumula; pequeñas variaciones en niveles bajos tienen un impacto clínico menor, pero en niveles elevados, el incremento del riesgo se dispara rápidamente.

Ilustración 2. Estimación del incremento de riesgo de mortalidad según los niveles de Ca-125 (U/ml). Basado en un modelo de regresión de COX, donde cada unidad que se eleva Ca-125 se asocia con un aumento del 1% en el riesgo de mortalidad (HR = 1,01)

Incremento de CA-125 (n unidades)	Cálculo del Riesgo ($1,01^n$)	Incremento del Riesgo Relativo (%)
+10 U/ml	$1,01^{10} = 1,10$	**10%**
+25 U/ml	$1,01^{25} = 1,28$	**28%**
+35 U/ml	$1,01^{35} = 1,41$	**41%**
+50 U/ml	$1,01^{50} = 1,64$	**64%**
+75 U/ml	$1,01^{75} = 2,10$	**110%**
+100 U/ml	$1,01^{100} = 2,70$	**170%**

Análisis de supervivencia

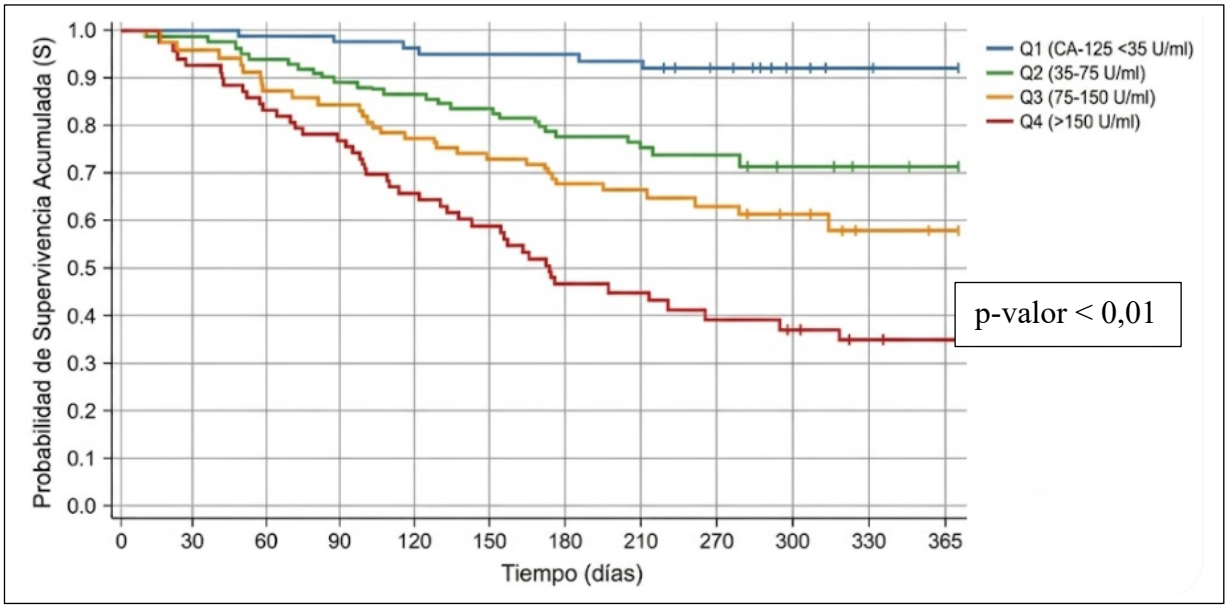
La asociación entre los niveles séricos de CA-125 al ingreso y la mortalidad durante el primer año de seguimiento se evaluó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

En el modelo univariante, el CA-125, analizado como variable continua, mostró una asociación con la mortalidad al año, con un hazard ratio (HR) de **1,01 por cada incremento de 1 U/ml** de CA-125. Los resultados del modelo se presentan en la Ilustración 2.

Asimismo, el análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier mostró diferencias en la probabilidad de supervivencia entre los pacientes estratificados por cuartiles de CA-125. Las curvas de supervivencia según cuartiles no se superpusieron durante el seguimiento,

observándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (**log-rank p < 0,01**) (Ilustración 3).

Ilustración 3. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier según cuartiles de Ca-125 al ingreso. Test long Rank



<u>Objetivo secundarios</u>:

1. Capacidad discriminatoria de los niveles de CA-125 mediante el uso de un punto de corte estándar (35 U/ml) y relevancia clínica frente a la significación estadística.

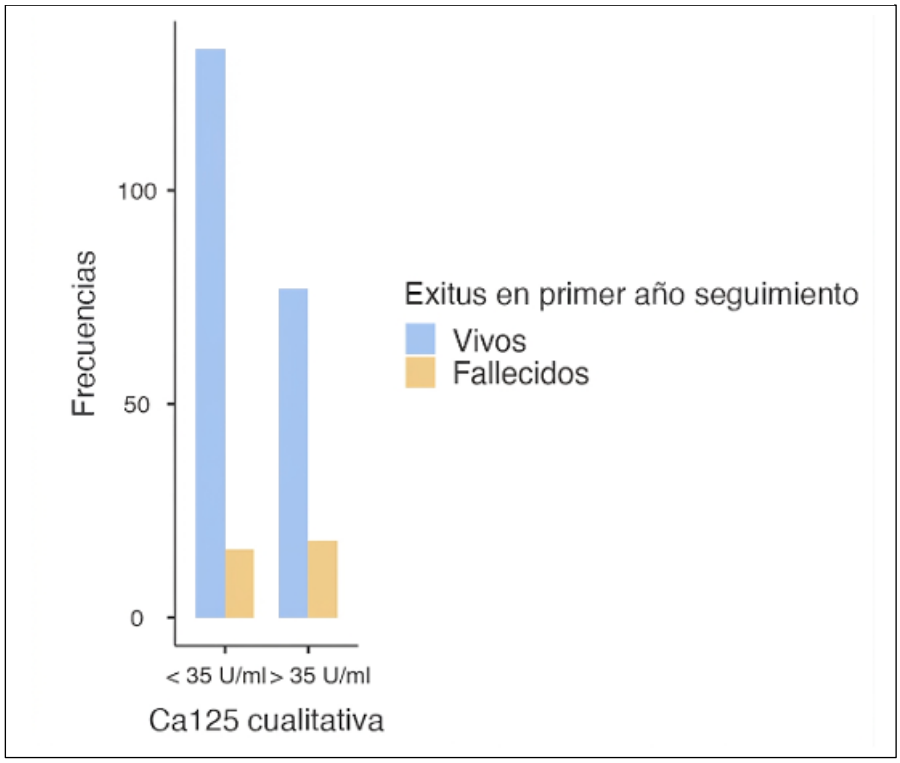
El análisis de la asociación entre los niveles séricos de CA-125 al ingreso y el estatus vital al primer año de seguimiento no mostró diferencias estadísticamente significativas (X^2 = 3,26; P = 0,071), situándose ligeramente por encima del umbral convencional de significación. Sin embargo, a pesar de la ausencia de una asociación estadística formal, se aprecia una tendencia clínica de gran interés en la distribución de los datos. Al observar las tasas de mortalidad por grupos, se objetiva que los pacientes con niveles de CA-125 superiores a 35 U/ml presentaron una mortalidad del 18,9%, una cifra que prácticamente duplica el 10,7% registrado en el grupo con niveles normales.

Esta tendencia se refuerza al analizar el perfil de los eventos ocurridos durante el seguimiento. El 52,9% de los pacientes que fallecieron pertenecían al grupo con niveles elevados del biomarcador, mientras que esta proporción fue sensiblemente inferior entre los supervivientes, donde solo el 36,7% superaba el valor de referencia. Estos hallazgos sugieren que, aunque el

test estadístico no sea concluyente en esta muestra, existe una relación cualitativa evidente entre la elevación del CA-125 y un peor pronóstico vital al año de seguimiento.

La falta de significación estadística en este análisis podría estar vinculada a una limitación en el poder estadístico de la muestra o, de manera más probable, a un sesgo derivado del uso de un punto de corte genérico. El umbral estándar de 35 U/ml, aunque ampliamente utilizado en la práctica clínica, podría no ser el valor óptimo para discriminar el riesgo en esta cohorte específica. Por ello, ante la clara tendencia observada, resulta necesario realizar un análisis mediante curvas ROC que permita determinar de forma matemática el punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad para predecir la mortalidad en este grupo de pacientes.

Ilustración 4. Representación gráfica de la mortalidad, en función de los niveles de Ca-125, utilizado como una variable cualitativa dicotómica



2. Distribución de los niveles del biomarcador entre pacientes supervivientes y fallecidos, utilizando un enfoque de variable continua

Tras el análisis de los niveles de CA-125 al ingreso en relación con el estatus vital al primer año de seguimiento, se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p = 0,006). Los pacientes que fallecieron durante el primer año presentaron niveles de CA-125 notablemente superiores, con una mediana de 36,9 U/ml, frente a los 24,4 U/ml registrados en el grupo de supervivientes.

Al contrastar estos resultados con el análisis previo basado en el punto de corte clínico habitual de 35 U/ml, se observa una discrepancia relevante. Mientras que el análisis del marcador como variable continua detecta una asociación pronóstica clara, el análisis por grupos (presencia/ausencia de elevación según el estándar) no alcanzó la significación estadística (p = 0,071).

Este fenómeno sugiere que la categorización rígida del biomarcador conlleva una pérdida de sensibilidad diagnóstica en esta muestra. La proximidad de la mediana del grupo de fallecidos (36,9 U/ml) al umbral de normalidad de laboratorio implica que una parte considerable de los eventos adversos ocurre en pacientes con valores considerados "normales" o limítrofes, pero que son biológicamente superiores a los de los supervivientes.

Los datos indican que, en el contexto de la insuficiencia cardíaca aguda, el incremento del riesgo vital se manifiesta en niveles de CA-125 inferiores a los rangos de referencia poblacionales. Por lo tanto, el uso del punto de corte estándar de 35 U/ml podría estar infraestimando el riesgo real de los pacientes.

Se hace necesaria la determinación de un punto de corte óptimo mediante curvas ROC, que permita definir un umbral más sensible y ajustado al perfil específico de riesgo de esta cohorte para mejorar su capacidad predictiva en la práctica clínica.

Ilustración 5. Comparación de niveles de Ca-125 al ingreso según estado vital

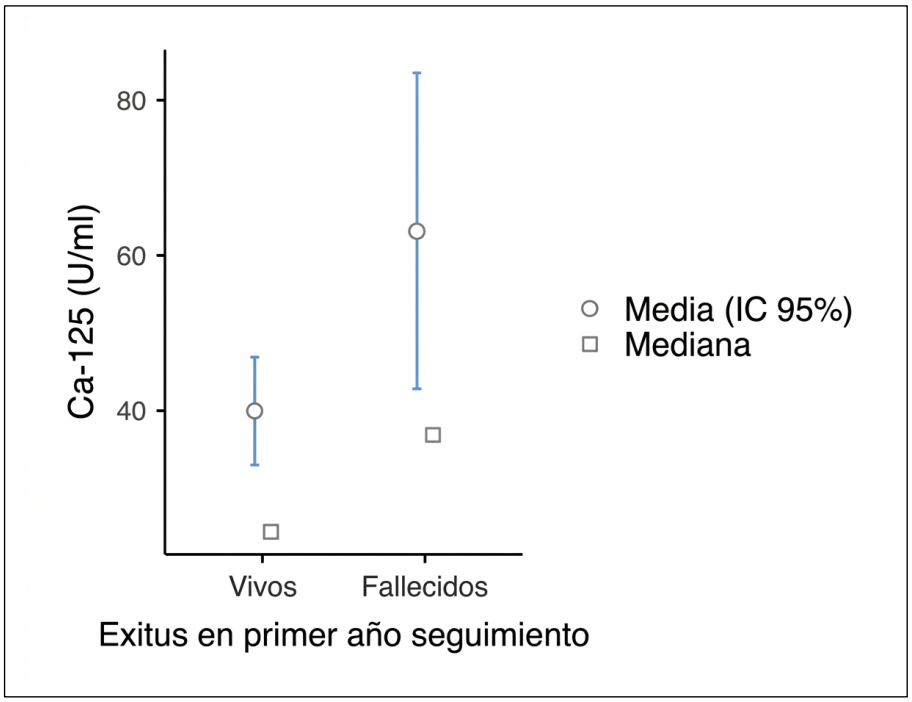


Ilustración 2. Valor pronóstico del Ca-125 al ingreso en pacientes con ICA. Gráfico de dispersión con línea de tendencia que muestra el incremento de la mortalidad (Ajustado por edad) en relación con la concentración de Ca-125 (Aplicación de transformación logarítmica para normalizar la distribución de los datos).

3. Precisión diagnóstica del CA-125 a través del análisis de curvas ROC y el Área Bajo la Curva (AUC) para establecer la idoneidad de los puntos de corte actuales en esta cohorte específica.

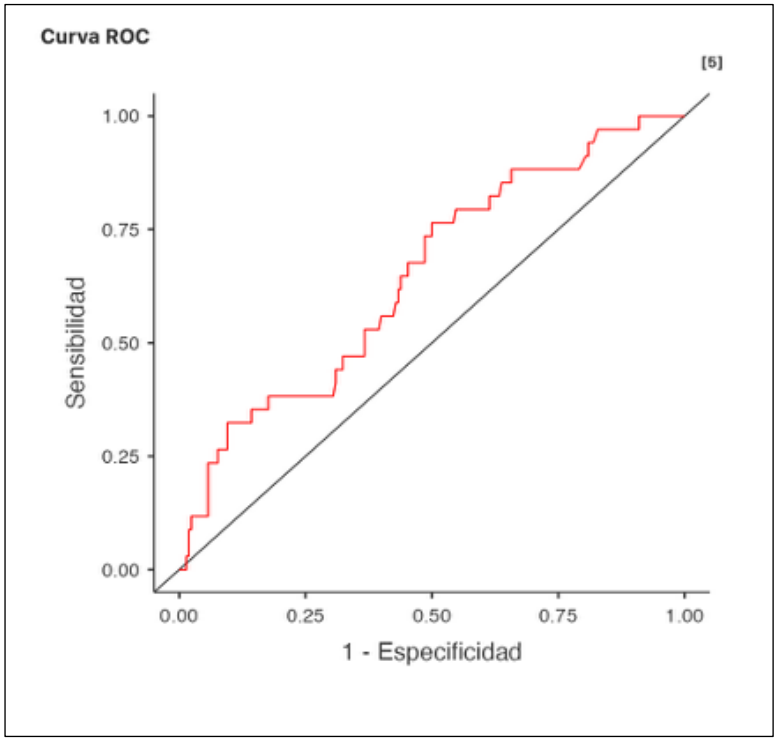
Tras confirmar la asociación entre los niveles séricos de CA-125 al ingreso y la mortalidad durante el primer año de seguimiento, se evaluó la capacidad discriminativa del biomarcador mediante el análisis de la curva ROC.

El área bajo la curva (AUC) obtenida fue de **0,648**. La representación gráfica de la curva ROC no mostró un punto de corte claramente definido que optimizara simultáneamente la sensibilidad y la especificidad.

Asimismo, se observaron diferencias entre los resultados del análisis considerando el CA-125 como variable continua (**p = 0,006**) y como variable dicotómica utilizando el punto de corte de 35 U/ml (**p = 0,071**).

Los resultados del análisis de la curva ROC se presentan en la **Ilustración**.

Ilustración 6. Curva ROC para predicción de mortalidad a un año en función de niveles de Ca-125. La línea roja representa la capacidad discriminativa de mortalidad de Ca-125 al ingreso. El área bajo la curva AUC (0.648) indica una capacidad predictiva significativa (p = 0,006). La línea negra representa el azar (Línea de no discriminación).



4. Asociación entre niveles séricos de CA-125 al ingreso y la aparición de eventos adversos (mortalidad) se mantiene tras ajustar por variables demográficas (edad, sexo), parámetros analíticos (hemoglobina, glucosa, creatinina, filtrado glomerular [FGe1], sodio y potasio), biomarcadores cardíacos (NT-proBNP, Troponina) y datos ecocardiográficos (FEVI).

Para identificar los predictores independientes de mortalidad durante el primer año de seguimiento, se construyó un modelo de regresión logística binomial que incluyó **245 pacientes**. En el modelo multivariante se incorporaron de forma simultánea variables demográficas (edad y sexo), parámetros analíticos (hemoglobina, glucosa, creatinina, filtrado glomerular [FGe1], sodio y potasio), biomarcadores cardiacos (NT-proBNP y troponina) y variables ecocardiográficas (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI]).

Tras el ajuste del modelo, el **CA-125** fue la única variable que mantuvo una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad al año (**p = 0,034**). El resto de las variables incluidas en el modelo no alcanzaron significación estadística, incluyendo el NT-proBNP (**p = 0,933**), la troponina (**p = 0,218**) y la FEVI (**p = 0,234**).

Los resultados del modelo multivariante se presentan en la **Ilustración 8**.

Ilustración 8. Modelo multivariante.

Predictor	Estimador	EE	Z	p
Constante	–0.85825	9.54156	–0.0899	0.928
Ca125	–0.00677	0.00320	–2.1160	0.034
Nt-ProBNP	3.16e–6	3.77e–5	0.0837	0.933
Troponina	–0.00651	0.00528	–1.2314	0.218
Sexo:				
1 – 0	–0.28156	0.48107	–0.5853	0.558
Edad	–0.03009	0.03539	–0.8502	0.395
FEVI	0.02152	0.01808	1.1904	0.234
Hb	0.17383	0.12928	1.3447	0.179
Glucosa	–0.00464	0.00513	–0.9048	0.366
Creatinina	–0.35481	0.48577	–0.7304	0.465
Fge	–3.97e–4	0.02118	–0.0188	0.985
Na	0.02609	0.05721	0.4561	0.648
K	–0.03224	0.39832	–0.0809	0.935

EE: Error Estándar; Z: Estadístico de Wald; CA-125: Antígeno del Cáncer 125; NT-proBNP: Fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B; FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo; Hb: Hemoglobina; FGe: Filtrado Glomerular estimado; Na: Sodio; K: Potasio.

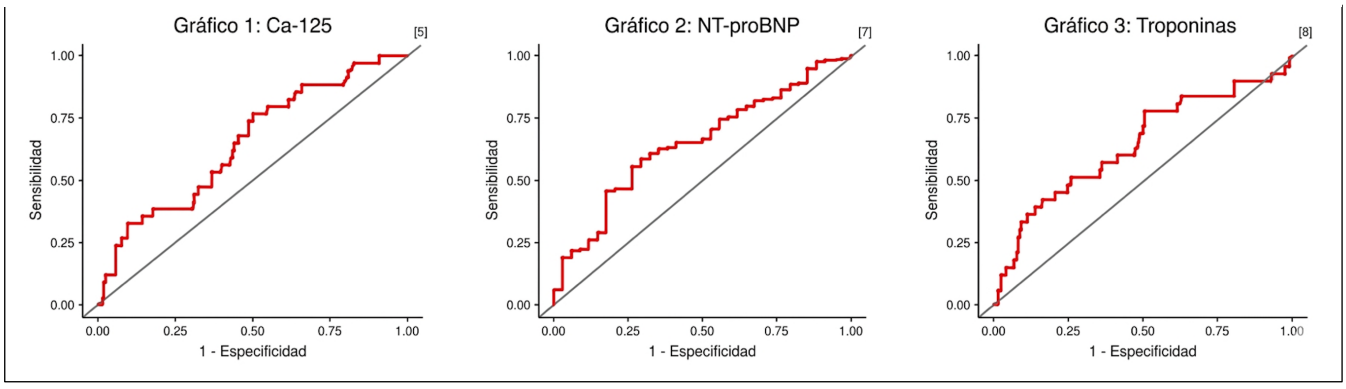
5. Capacidad pronóstica de los niveles séricos de CA-125, NT-proBNP y troponinas de forma independiente para la predicción de mortalidad y eventos adversos durante el primer año de seguimiento.

En la evaluación inicial, tanto el CA-125, NT-proBNP y la Troponina demostraron ser predictores estadísticamente significativos de mortalidad al primer año de seguimiento ($p < 0.05$).

No obstante, su capacidad de discriminación individual, medida a través del área bajo la curva (AUC), se situó en un rango moderado de entre 0.648 y 0.650. Dentro de este análisis, el NT-proBNP se erigió como el predictor individual más potente, alcanzando el valor de AUC más elevado (0.650).

Estos resultados sugieren que, si bien cada biomarcador posee una asociación genuina con el pronóstico del paciente, su uso aislado ofrece una precisión limitada para la toma de decisiones clínicas complejas en el entorno de seguimiento post-ingreso.

Ilustración 8. Comparación de la capacidad predictiva de mortalidad entre Ca-125 (1), NT-proBNP (2), troponinas (3). Curva ROC para predicción de mortalidad a un año.. La línea roja representa la capacidad discriminativa de mortalidad de Ca-125 al ingreso. El área bajo la curva AUC (0.648, 0.650, 0.648) indica una capacidad predictiva significativa (p < 0,05). La línea negra representa el azar (Línea de no discriminación).



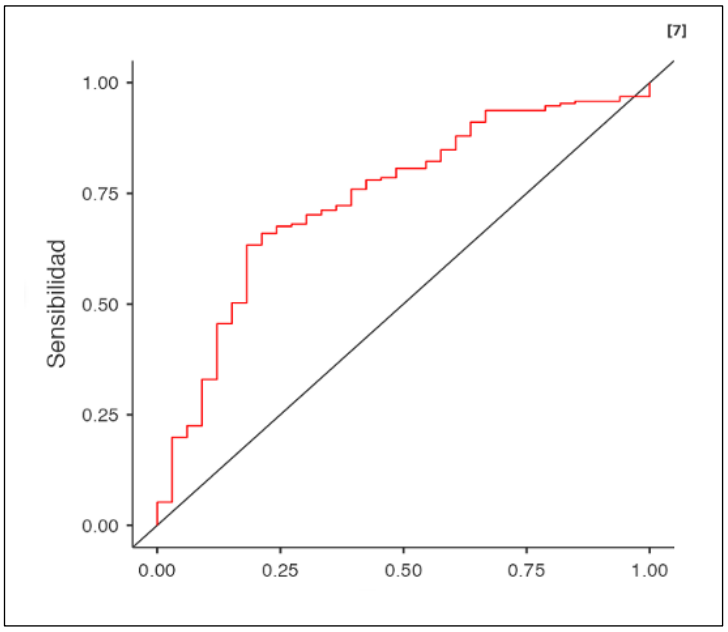
6. Valor incremental de la combinación de estos tres biomarcadores, analizando si el uso conjunto del perfil multimarcador ofrece una estratificación del riesgo y una precisión predictiva superior a la obtenida mediante el uso aislado de cada marcador por separado.

Al integrar los tres biomarcadores, el rendimiento diagnóstico experimentó una mejora sustancial, alcanzando un AUC de 0.740. Esta ganancia en la capacidad de clasificación

indica una sinergia entre los predictores, donde el modelo conjunto captura una mayor variabilidad del riesgo de muerte que cualquier marcador por separado.

El hecho de que las variables pierdan su significancia individual en este paso no invalida el modelo; al contrario, refleja que el peso del pronóstico se distribuye entre los tres ejes biológicos evaluados, optimizando la capacidad de predicción del sistema. Para refrendar la validez de este modelo multivariante y asegurar que la mejora en el AUC es genuina, se realizó un estudio de colinealidad.

Ilustración 3. Curva ROC para determinar mortalidad a un año mediante sistema predictivo conjunto de Ca-125, NT-proBNP y Troponinas



La validación mediante estadísticas de colinealidad evalúa la existencia de redundancia o correlación excesiva entre los predictores, factor que podría sesgar la fiabilidad del modelo. Los resultados confirmaron una excelente independencia diagnóstica, con valores de VIF inferiores a 1.11 y una tolerancia cercana a la unidad. Al alcanzar este objetivo, se demuestra que la mejora del AUC a 0.740 no es un artefacto estadístico por solapamiento de información, sino el resultado de la aportación única y complementaria de cada biomarcador a la estratificación del riesgo.

7. Valor pronóstico del CA-125 varía en función del grado de insuficiencia renal y comparación con NT-proBNP.

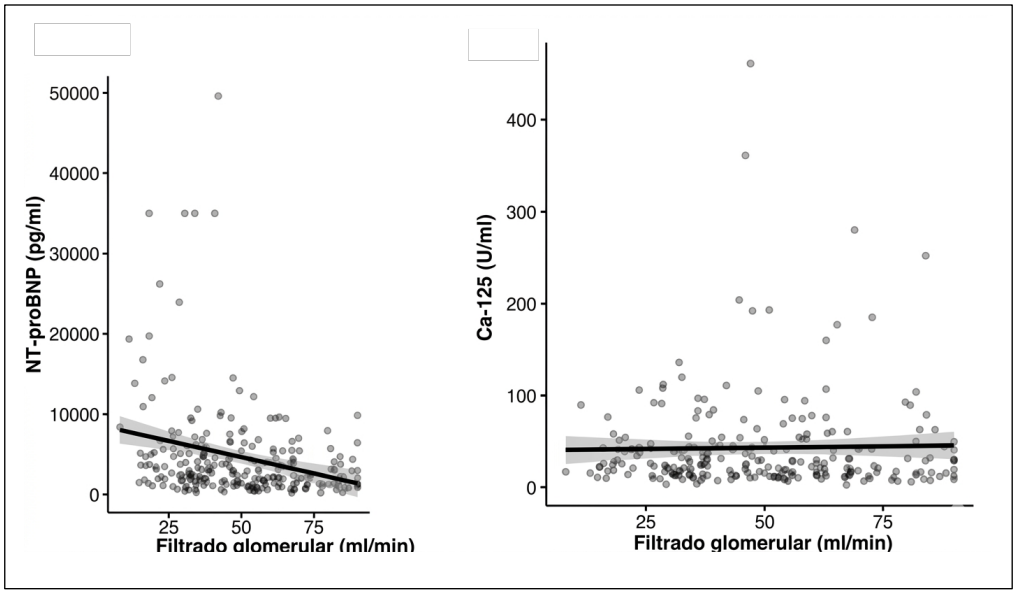
El análisis de la dependencia de los niveles séricos de los biomarcadores respecto a la tasa de filtración glomerular estimada (FGe) mediante el coeficiente de Spearman (ρ) reveló una discrepancia analítica crítica.

Mientras que el NT-proBNP mostró una correlación negativa moderada y altamente significativa con el FGe ($\rho = -0.069; p = 0.315$), el CA-125 no presentó ninguna asociación estadísticamente significativa ($\rho = -0.428$; $p < 0.001$).

Tabla 5. Comparación de la dependencia renal entre los niveles de Ca-125 y NT-proBNP en pacientes ingresados por ICA

Biomarcador	Coeficiente de Spearman (ρ)	Valor p	Interpretación Clínica
CA-125	- 0.069	0.315	**Independencia renal**
NT-proBNP	- 0.428	< 0.001	**Dependencia renal**

Ilustración 4. Evaluación de la dependencia renal de los niveles de los biomarcadores. Comparativa mediante gráfica de dispersión y tendencia lineal de NT-proBNP y Ca-125



8 DISCUSIÓN

La presente investigación subraya el cambio de paradigma en la utilización del CA125, un biomarcador tradicionalmente oncológico que está siendo reutilizado con éxito en la cardiología para mejorar el manejo de la insuficiencia cardiaca aguda (ICA) (1,14). A diferencia de los péptidos natriuréticos (como el NT-proBNP), que reflejan principalmente el estrés parietal y la congestión intravascular, el CA125 emerge como un indicador más preciso de la congestión tisular y la inflamación (3, 4).

1. Análisis de Supervivencia: El Gradiente de Riesgo Precoz

Un hallazgo de alto impacto clínico es la separación temprana y mantenida de las curvas de Kaplan-Meier. Mientras que los pacientes en el primer cuartil (< 35 U/ml) presentan una supervivencia superior al **90%**, aquellos en el estrato superior (> 150 U/ml) experimentan un pronóstico sombrío con una supervivencia estimada de apenas el **35%** al año (14).

Este gradiente de riesgo coincide con los hallazgos de **Núñez et al.** y **Santas et al.**, quienes describen que el CA-125 no solo predice la mortalidad a largo plazo, sino que es especialmente sensible para identificar el riesgo de reingreso y muerte en los primeros meses tras el alta. La literatura refuerza que niveles elevados reflejan una **fragilidad biológica extrema** vinculada a la congestión sistémica persistente (9, 12, 14).

2. El CA-125 como predictor independiente dominante (Efecto Eclipse)

En el modelo de regresión logística multivariante, el CA-125 fue el **único** biomarcador que mantuvo su significación estadística independiente (p = 0,034) tras ajustar por 12 variables, incluyendo edad, función renal, FEVI y otros marcadores analíticos (14).

Un hallazgo capital de nuestro estudio es el desplazamiento del valor pronóstico de variables, como el NT-proBNP y la FEVI, al introducir el CA-125 en el modelo multivariante. Este fenómeno, que podemos denominar **efecto eclipse**, se explica porque el CA-125 alcanza significación estadística (p: 0,034) mientras que el NT-proBNP la pierde (p: 0,933) debido a su mayor capacidad para representar el estado biológico real del paciente (14).

La razón de esta dominancia reside en que el CA-125 actúa como un **integrador de daño multisistémico**: mientras que el NT-proBNP es un indicador específico de tensión en la pared del corazón, el CA-125 es un marcador de **congestión orgánica total e inflamación**. En la insuficiencia cardíaca avanzada, la muerte no suele ocurrir solo por el fallo del corazón (medido por la FEVI o el NT-proBNP), sino por la cascada de eventos que la congestión provoca fuera del corazón: el edema de órganos vitales, el derrame de serosas y la activación de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 (11, 12, 14).

Estudios como el subanálisis de **BIOSTAT-CHF** confirman esta jerarquía, señalando que el CA-125 añade un valor incremental porque "absorbe" la varianza estadística que antes se le asignaba al estrés miocárdico. Al ser un marcador con una cinética más estable y menos influenciado por la función renal, el CA-125 logra capturar la **gravedad clínica final** de forma más robusta. Por lo tanto, el CA-125 no es solo un marcador más, sino que se posiciona como la variable más significativa porque resume el fracaso de la homeostasis sistémica, eclipsando a parámetros que solo miden el daño localizado en el miocardio (14).

3. El punto de corte

Uno de los aportes más críticos de nuestro estudio es el hallazgo de que el CA-125, analizado como variable continua, es un predictor de mortalidad significativamente más robusto ($p = 0,006$) que cuando se utiliza el punto de corte estándar de 35 U/ml ($p = 0,071$).
Esta discrepancia tiene una explicación clínica profunda; en nuestra cohorte, la mediana de los pacientes fallecidos fue de 36,9 U/ml, un valor excesivamente cercano al límite de la normalidad. Esto sugiere que el umbral de 35 U/ml, heredado de la oncología de los años 80 (6), podría ser demasiado elevado para detectar el riesgo precoz en pacientes con ICA. Al utilizar un umbral fijo, muchos pacientes con un perfil de riesgo biológico elevado quedan ocultos bajo la etiqueta de normalidad.

En comparación, autores como Revuelta López (13) proponen incluso un punto de corte más bajo de 23 U/ml para identificar pacientes de bajo riesgo. Por otro lado, estudios como el de Marcín González y Cerrutti emplean niveles mucho más altos (> 60, >100 U/ml) para definir la congestión severa (7, 8). Nuestra morfología de la curva ROC, marcadamente escalonada y sin un vértice claro, nos permite concluir que la relación entre el marcador y el riesgo es gradual y exponencial, no binaria (16, 17), lo que justifica tratar al CA-125 como una variable cuantitativa para no perder información biológica vital.

4. Neutralidad Renal

Un hallazgo fundamental de nuestro trabajo, que nos diferencia de la literatura clásica sobre el NT-proBNP, es la independencia analítica del CA-125 respecto a la función renal. Hemos demostrado que el CA-125 no presenta una asociación estadísticamente significativa con el filtrado glomerular (ρ = -0,069; p = 0,315), mientras que el NT-proBNP muestra una dependencia moderada y altamente significativa (ρ = -0,428; p < 0,001).

Esta neutralidad renal es una ventaja competitiva clave. En pacientes con insuficiencia renal, el NT-proBNP suele presentar elevaciones debido a un fallo en su eliminación, lo que confunde al clínico. El CA-125, al ser una glicoproteína de alto peso molecular sintetizada localmente por las células mesoteliales en respuesta a la presión hidrostática, no depende del aclaramiento renal (4,5), consolidándose como un marcador puro de congestión sistémica. Esto coincide con lo planteado por el estudio IMPROVE-HF, que destaca su utilidad en el subgrupo de pacientes con síndrome cardiorrenal (18, 19, 20), donde existe más incertidumbre terapéutica.

5. El Fenotipo Congestivo-Inflamatorio

Uno de los puntos clave de nuestra investigación es la sólida correlación entre los niveles de CA-125 y la severidad clínica del paciente. Nuestros resultados revelan que el 32,4% de los pacientes en clase funcional NYHA IV presentaban niveles de CA-125 superiores a 75 U/ml. Este desplazamiento ascendente del marcador conforme empeora la situación clínica coincide con lo reportado por Marcín González (8), quien describió que hasta el 90% de los pacientes con niveles de "congestión severa" (>100 U/ml) se encuentran en situación de ortopnea o disnea de mínimos esfuerzos (NYHA IV).

Fisiopatológicamente, el CA-125 no es un espectador pasivo, sino un marcador que integra:

1. Estímulo mecánico (Congestión): el aumento de las presiones intracardiacas genera una elevación de la presión hidrostática capilar que deriva en una trasudación de líquido hacia los espacios intersticiales y cavidades serosas. Este fenómeno ejerce una tensión mecánica sobre el mesotelio, favoreciendo la síntesis de CA-125. Mientras que el NT-proBNP presenta una liberación pulsátil (9, 21, 22) supeditada a los cambios de presión intracardiaca, el CA-125 actúa como un biomarcador de la congestión tisular, ofreciendo una ventana diagnóstica más amplia para evaluar la sobrecarga hídrica extravascular (4,17).

2. El Eje Inflamatorio (Citocinas): El CA-125 está íntimamente ligado a la activación inmunológica. La liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-6 potencia su expresión (10). Como sugiere Revuelta López, esta glicoproteína podría incluso participar activamente en procesos de fibrosis (13) y remodelado tisular, lo que indicaría que el paciente no solo está congestionado, sino biológicamente inflamado (11).

Esto explica por qué, en nuestro análisis, el CA-125 aporta un valor pronóstico tan robusto: mientras que otros marcadores clásicos solo evalúan una parte del problema (el riñón, el sodio o el estiramiento del ventrículo), el CA-125 valora el estado de agresión que sufren las serosas y el sistema inflamatorio. Es esta visión integral la que justifica que, en modelos multivariantes, el CA-125 mantenga su fuerza predictiva por encima de variables tradicionalmente consideradas más potentes (11).

6. Sinergia en el Modelo Multimarcador

Nuestra investigación demuestra que la combinación de CA-125, NT-proBNP y troponinas mejora sustancialmente la precisión predictiva, alcanzando un AUC de 0,740. Esta sinergia ocurre porque cada biomarcador evalúa una dimensión distinta: el estrés parietal (NT-proBNP), el daño miocárdico (Troponina) y la congestión tisular/inflamación (CA-125) (18, 20, 23, 24).

La validación mediante estadísticas de colinealidad (VIF < 1,11) confirma que estos marcadores no son redundantes, sino complementarios. Estos datos apoyan los hallazgos del subanálisis de BIOSTAT-CHF, que reafirma que el CA-125 añade información pronóstica independiente a los modelos de riesgo tradicionales y a los péptidos natriuréticos (2, 12, 25).

LIMITACIONES Y SESGOS

Diseño y Validez Externa

En primer lugar, se trata de un estudio de carácter retrospectivo y unicéntrico, realizado exclusivamente en el Hospital General Universitario de Getafe. Esta naturaleza implica que los resultados podrían estar influenciados por protocolos locales de manejo clínico y por las características demográficas específicas de nuestra población, lo que podría limitar la validez externa y la generalización de los hallazgos a otros centros o contextos geográficos.

Asimismo, al depender de la revisión de historias clínicas, existe un potencial sesgo de información derivado de la calidad de los registros originales o de la pérdida de pacientes por falta de datos en variables críticas como los niveles de biomarcadores al ingreso.

Tamaño Muestral y Potencia Estadística

Aunque la muestra analizada (n = 245) es representativa para un estudio de estas características, el uso de modelos de regresión logística multivariante con múltiples variables independientes (Ca125, NT-proBNP, troponinas, edad, sexo y comorbilidades) podría aproximarse al límite de la potencia estadística. Esto conlleva un riesgo teórico de sobreajuste del modelo, si bien se ha intentado mitigar mediante el control estricto de la colinealidad.

Inespecificidad y Cinética de los Biomarcadores

Es importante destacar la inespecificidad biológica del Ca125. Aunque su elevación en insuficiencia cardiaca se asocia a la congestión y al estiramiento de las células mesoteliales, este marcador puede elevarse también en procesos inflamatorios pleurales, patología ginecológica o neoplasias. Ante la imposibilidad de excluir activamente todas estas condiciones en un diseño retrospectivo, no se puede descartar la existencia de confusión residual.

Además, existe un sesgo inherente a la cinética de los biomarcadores. El NT-proBNP posee una vida media corta y una respuesta rápida al tratamiento diurético, mientras que el Ca125 presenta una vida media prolongada (aproximadamente una semana). La determinación en un único punto temporal (al ingreso) no permite capturar las variaciones dinámicas de estos marcadores durante la hospitalización.

Metodología Estadística

Finalmente, el uso de la regresión logística binomial para el análisis de eventos adversos supone una limitación frente a modelos de supervivencia como la regresión de Cox, ya que la logística no discrimina el tiempo hasta el evento. No obstante, esta limitación se ha compensado parcialmente mediante el análisis del Ca125 como variable continua en las curvas ROC, evitando la pérdida de información que supone la dicotomización diagnóstica, y mediante el uso del test de DeLong para la comparación de la capacidad discriminativa entre los diferentes modelos predictivos.

9 CONCLUSIONES

La estratificación mediante CA-125 revela un gradiente de riesgo precoz y divergente, donde niveles superiores a 150 U/ml identifican a pacientes con una fragilidad biológica extrema y una supervivencia anual de apenas el 35%.

El CA-125 actúa como un predictor independiente dominante que eclipsa el valor pronóstico del NT-proBNP y la FEVI, al integrar en una sola variable la severidad de la congestión orgánica y la activación inflamatoria sistémica.

El uso del CA-125 como variable cuantitativa continua es superior al punto de corte estándar de 35 U/ml, al capturar el riesgo gradual y evitar la pérdida de información biológica.

El CA-125, a diferencia del NT-proBNP, no presenta asociación con el filtrado glomerular, consolidándose como un marcador de congestión fiable en presencia de insuficiencia renal.

Los niveles de CA-125 muestran una correlación directa con la clase funcional NYHA, con una transición marcada hacia valores superiores a 75 U/ml en pacientes con mayor sintomatología (NYHA IV).

La integración combinada de CA-125, NT-proBNP y troponinas optimiza la capacidad predictiva del modelo, alcanzando un AUC de 0,740.

El CA-125 se comporta como un marcador específico de congestión, manteniéndose independiente del perfil metabólico (glucemia, sodio y potasio) y de la función orgánica general.

10 BIBLIOGRAFÍA

1. González-Calle A, Martín-García A, et al. CA125 como biomarcador de congestión en la insuficiencia cardiaca. Rev Esp Cardiol. 2020.
2. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Novartis. Protocolo de manejo de la insuficiencia cardiaca crónica: planificación estructurada ambulatoria.
3. De la Espriella R, Santas E, et al. Cuantificación y tratamiento de la congestión en insuficiencia cardíaca: una visión clínica y fisiopatológica. Nefrología. 2022;42(2):145-162.
4. Miñana G, Núñez J, et al. Antígeno carbohidrato 125 en insuficiencia cardiaca. Nueva era en biomarcadores. Med Clin (Barc). 2019;152(7):273-280.
5. Güler A, Geçmen Ç, et al. Comparación entre CA125 y NT-proBNP para evaluar la congestión en insuficiencia cardiaca aguda. Biomark Med. 2020;14(14):1287-1294.
6. Rivas-Lasarte M, et al. Utilidad del CA125 y NT-proBNP para evaluar la congestión en insuficiencia cardiaca crónica; subestudio del registro nacional CARDIOREN. Rev Esp Cardiol. 2021.
7. Martínez-Sellés M, et al. Relación entre los biomarcadores NT-proBNP y CA125 en pacientes con insuficiencia cardiaca. Rev Clin Esp. 2020.
8. Díez-Villanueva P, González-Mansilla A, et al. Cuantificación y tratamiento de la congestión en insuficiencia cardíaca. Nefrología. 2021;41(5):506-515.
9. Pérez-Calvo JI, et al. Aplicaciones clínicas del CA125 en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. REC Cardiol Clin. 2023;58(1):25-32.
10. Benítez Once LL, et al. Precisión diagnóstica de los niveles de CA-125 con la ultrasonografía para predecir cáncer de ovario. Univ, Cienc y Tec. 2019.
11. Cerrutti LM, Tabaniello M, et al. Antígeno carbohidrato 125 en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda. Anuario (Fund Dr JR Villavicencio). 2026;33.
12. Gruson D, Menghoun N, et al. La reutilización de biomarcadores para otros fines: oportunidades y dificultades en el cambiante campo de la medicina de laboratorio. Adv Lab Med. 2025.
13. Marcín González GA, et al. Utilidad del CA-125 como marcador de severidad en insuficiencia cardiaca aguda. Ciencia Latina Rev Cient Multidisc. 2026;10(1).
14. Miñana Escrivá G. Marcador tumoral antígeno carbohidrato 125 como marcador biológico en la insuficiencia cardiaca [Tesis Doctoral]. Valencia: UV; 2012.

15. Revuelta López E. CA125: un biomarcador de doble dimensión que integra congestión e inflamación en la insuficiencia cardiaca.
16. Riba Porquet F. Antígeno carbohidrato 125 como biomarcador en insuficiencia cardiaca. Madrid: SEMEG.
17. Llopis Gisbert G. Papel del CA125 en la predicción de reingreso hospitalario y mortalidad [TFM]. Elche: UMH; 2022.
18. Núñez J, Llàcer P, et al. Punto de corte óptimo del CA125 para la estratificación del riesgo en insuficiencia cardiaca aguda. Rev Esp Cardiol. 2021;74(9):749-756.
19. Calabuig G, Núñez J, et al. CA 125 como marcador pronóstico en insuficiencia cardiaca. Rev Esp Cardiol. 2020.
20. De la Espriella R, Núñez J, et al. Estratificación del riesgo basada en CA125 para el guiado del tratamiento diurético en insuficiencia cardíaca aguda: resultados del ensayo clínico aleatorizado. Eur Heart J. 2023;44(12):1050-1062.
21. García-Blas S, Miñana G, et al. Mediciones seriadas de antígeno carbohidrato 125 tras un ingreso por ICA. Med Clin (Barc). 2012;139(10):432-437.
22. Santas E, Palau P, et al. Evolución temporal de los niveles de CA125 tras el alta por insuficiencia cardíaca aguda y riesgo de reingreso. Rev Esp Cardiol. 2022;75(4):320-328.
23. Revuelta López E. CA125, del cáncer de ovario a la insuficiencia cardiaca. Nuevo punto de corte óptimo para la identificación de pacientes con bajo riesgo tras ingreso por ICA.
24. Villanueva-Fernández E, et al. Valor pronóstico del CA125 en pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada. Med Clin (Barc). 2024;162(2):55-61.
25. Núñez J, de la Espriella R, et al. Antigeno carbohidrato 125 como biomarcador de congestión en la insuficiencia cardiaca: de la fisiopatología a la práctica clínica. JACC: Heart Failure. 2021;9(3):210-225.

11 ANEXOS

ANEXO 1 RESOLUCIÓN POSITIVA DEL CEIM

Hospital Universitario de Getafe
SaludMadrid

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que este Comité en su reunión del día martes, 10 de febrero de 2026 (A02/26) ha evaluado la documentación presentada por D. Jorge Muñoz de Teresa, correspondiente al Trabajo fin de Grado titulado: **"Influencia del marcador tumoral CA-125 en el pronóstico durante el primer año de pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca aguda y comparación con NT-PROBNP".**

- **Protocolo:** *Sin versión*

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Por ello, este Comité emite **Informe Favorable** sobre la realización de dicho Trabajo fin de Grado a, D. Jorge Muñoz de Teresa, alumno del Grado de Medicina de la Universidad Europea de Madrid, como Investigador Principal y cuyo tutor es el Dr. Jesús Manuel Casado Cerrada, del Servicio de Medicina Interna de nuestro centro.

ANEXO 2 TABLA DE VARIABLES

1. Variables principales (resultados)

Variable	Tipo de variable	Unidades / Categorías	Definición operativa
Mortalidad por cualquier causa	Cualitativa dicotómica	Vivo / Fallecido	Estado vital del paciente durante el periodo de seguimiento.
Tiempo hasta el fallecimiento o fin de seguimiento	Cuantitativa continua	Días	Tiempo desde el ingreso por insuficiencia cardiaca agudizada (ICA) hasta el fallecimiento o hasta el final del seguimiento en pacientes vivos.

2. Variable de exposición principal

Variable	Tipo de variable	Unidades / Categorías	Definición operativa
CA-125 al ingreso	Cuantitativa continua	U/ml	Nivel sérico de CA-125 medido al ingreso por ICA.

3. Variables clínicas, analíticas y ecográficas

3.1. Marcadores analíticos

Variable	Tipo de variable	Unidades	Definición operativa
CA-125 al ingreso	Cuantitativa continua	U/ml	Nivel sérico de CA-125 medido al ingreso por ICA.
CA-125 al ingreso (dicotomizada)	Cualitativa dicotómica	≤ 35 U/ml / > 35 U/ml	Clasificación de los pacientes según niveles de CA-125 medidos al ingreso por ICA, utilizando el punto de corte de 35 U/ml.
NT-proBNP al ingreso	Cuantitativa continua	pg/ml	Nivel sérico de NT-proBNP al ingreso por ICA.
Troponinas (TnI/TnT) al ingreso	Cuantitativa continua	ng/ml	Nivel sérico de troponinas al ingreso por ICA.
Hemoglobina al ingreso	Cuantitativa continua	g/dl	Nivel sérico de hemoglobina al ingreso por ICA.
Glucemia al ingreso	Cuantitativa continua	mg/dl	Nivel sérico de glucosa al ingreso por ICA.
Creatinina	Cuantitativa continua	mg(dl	Nivel sérico de creatinina al ingreso por ICA.
Sodio	Cuantitativa continua	mEq/L	Nivel sérico de sodio al ingreso por ICA.
Potasio	Cuantitativa continua	mEq/L	Nivel sérico de potasio al ingreso por ICA.

3.2. Situación clínica y funcional

Variable	Tipo de variable	Categorías	Definición operativa
Clase funcional NYHA al ingreso	Cualitativa ordinal	I – IV	Clase funcional según la escala NYHA al ingreso.
IC según la FEVI	Cualitativa ordinal	0-2	IC-FEVI reducida: 0, IC-FEVI intermedia: 1, IC-FEVI preservada: 2.

3.3. Marcadores ecográficos

Variable	Tipo de variable	Categorías	Definición operativa
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) al ingreso	Cuantitativa continua	%	% de volumen sistólico del ventrículo izquierdo eyectado en sístole al ingreso..

4. Variables demográficas y comorbilidades (basales)

Variable	Tipo de variable	Unidades / Categorías	Definición operativa
Edad	Cuantitativa continua	Años	Edad del paciente en el momento del ingreso por ICA.
Sexo	Cualitativa dicotómica	Hombre / Mujer	Sexo registrado en la historia clínica.
Cardiopatía isquémica	Cualitativa dicotómica	Presente / Ausente	Antecedente de cardiopatía isquémica documentado.
Hipertensión arterial	Cualitativa dicotómica	Presente / Ausente	Diagnóstico previo de HTA según historia clínica o criterios clínicos.
Cardiopatía valvular	Cualitativa dicotómica	Presente / Ausente	Antecedentes de cardiopatía valvular.
Otra etiología	Cualitativa dicotómica	Presente / Ausente	Etiología distinta de CI, HTA o cardiopatía valvular.