



**Universidad del  
Rosario**

CA 125 como marcador de mortalidad en pacientes con falla cardiaca descompensada: Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis.

Autor:

**Paula Andrea Quiroga Ramírez**  
**Angelica María Duque Montaña**

Director

**Dr. Oscar Mauricio Pérez Fernández, MD**  
**Dra. María Juliana Rodríguez, MD**

Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de Medicina interna

Bogotá, D.C. - Colombia

2024

CA 125 como marcador de mortalidad en pacientes con falla cardiaca descompensada: Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis.

Autor

Paula Andrea Quiroga Ramírez

Angelica María Duque Montaña

Tutores

Dr. Oscar Mauricio Pérez Fernández, MD

Dra. María Juliana Rodríguez, MD

Escuela de medicina y ciencias de la salud

Especialización Medicina interna

Universidad del Rosario

Bogotá, D.C. - Colombia

2024

## **Identificación del proyecto**

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Facultad de medicina y ciencias de la salud

Título de la investigación: CA 125 como marcador de mortalidad en pacientes con falla cardiaca descompensada: Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis.

Instituciones participantes: Universidad del Rosario

Tipo de investigación: Revisión sistemática de la literatura

Investigador principal: Paula Andrea Quiroga Ramírez y Angelica María Duque Montaña

Investigadores asociados:

Asesor clínico o temático: Dra. María Juliana Rodríguez

Asesor metodológico: Dr. Oscar Mauricio Pérez Fernández

1	Contenido	
1.	7	
1.1	7	
1.2	<i>Justificación</i>	8
2.	<b>Marco teórico</b>	<b>11</b>
3.	<b>Pregunta de Investigación</b>	<b>14</b>
4.	<b>Objetivos</b>	<b>15</b>
4.1	<i>Objetivo General</i>	15
4.2	<i>Objetivos Específicos</i>	15
5.	<b>Formulación de Hipótesis</b>	<b>16</b>
6.	<b>Metodología</b>	<b>16</b>
6.1	<i>Tipo y diseño del estudio</i>	16
6.2	<i>Población y Muestra</i>	17
6.3	<i>Criterios de Inclusión y exclusión</i>	17
6.3.1	<i>Criterios de inclusión</i>	17
6.3.2	<i>Criterios de exclusión</i>	17
6.4	<i>Tamaño de Muestra</i>	18
6.5	<i>Muestreo</i>	19
6.6	<i>Definición y operacionalización de variables</i>	20
6.6.1	<i>Definiciones:</i>	20
6.6.2	<i>Operacionalización de variables</i>	21
6.7	<i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i>	22
6.8	<i>Plan de procesamiento de muestras biológicas</i>	23
6.9	<i>Plan de análisis de datos</i>	24
7.	<b>Aspectos Éticos</b>	<b>26</b>
7.1	<i>Equipo de Investigación</i>	26
7.2	<i>Categoría de la Investigación</i>	28
7.3	<i>Población sujeta de investigación</i>	28
7.4	<i>Proceso de obtención de consentimiento informado</i>	28
7.5	<i>Uso de datos personales</i>	29
7.6	<i>Riesgos y beneficios</i>	29
7.7	<i>Titularidad de la información</i>	29

7.8	<i>Criterios que se tendrán en cuenta para definir la autoría de los productos de investigación</i>	29
<b>8.</b>	<b>Resultados</b>	<b>30</b>
<b>9.</b>	<b>Discusión</b>	<b>37</b>
<b>10.</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>40</b>
<b>11.</b>	<b>Alcances y Limites de la investigación</b>	<b>41</b>
<b>12.</b>	<b>Administración del Proyecto</b>	<b>42</b>
	<i>8.1 Presupuesto</i>	42
	<i>8.2 Cronograma</i>	42
<b>13.</b>	<b>Referencias</b>	<b>44</b>
<b>14.</b>	<b>Anexos</b>	<b>48</b>

## **Resumen**

**Introducción:** El diagnóstico de insuficiencia cardíaca ha avanzado gracias a nuevos biomarcadores. La congestión, factor fisiopatológico clave en esta enfermedad, predice resultados adversos. El antígeno CA-125 ha surgido como un indicador pronóstico asociado a la adaptación de la terapia de descongestión, proporcionando beneficios en el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca.

**Metodología:** Para evaluar la utilidad del CA-125 como biomarcador pronóstico en mortalidad intrahospitalaria por todas las causas y reingresos, se realizó una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis en PubMed, Scopus, Cochrane, Web of Science y EMBASE. Se emplearon términos MESH heart failure, heart disease, CA-125 antigen, carbohydrate antigen-125 y MUC16, seleccionando estudios en inglés y español entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de julio de 2024. Se incluyeron ensayos clínicos, estudios de cohortes prospectivas o retrospectivas, y casos y controles. El análisis de datos se efectuó con RevMan 5.4.

**Resultados:** Los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y niveles de CA-125 superiores a 35 U/ml presentaron mayor mortalidad RR 2.55 (IC del 95 % 1.70-3.82; I<sup>2</sup> = 80%). Sin embargo los pacientes tratados con terapia diurética guiada por CA-125 no mostraron una reducción significativa en este desenlace RR 0.73 (0.42, 1.12 ; I<sup>2</sup> = 32%).

**Conclusiones:** Niveles de CA-125 >35 U/ml están asociados con mayor mortalidad por todas las causas en insuficiencia cardíaca descompensada, destacando su potencial como herramienta pronóstica.

**Palabras clave:** heart failure, heart disease, CA-125 antigen, carbohydrate antigen-125, MUC16.

## 1. **Introducción**

### 1.1 *Planteamiento del problema*

La falla cardíaca es un conjunto de signos y síntomas que se producen por una disfunción estructural o funcional del corazón que lleva a un aumento de las presiones cardíacas de llenado y su manifestación mediante síntomas típicos como disnea, edema de miembros inferiores o fatiga y signos clínicos dados por ingurgitación yugular o estertores, entre otros. La prevalencia de la enfermedad en Europa es del 1-2% de todos los adultos, aumentando progresivamente con la edad, llegando a ser > 10% en personas mayores de 70 años (1). En Estados Unidos esta enfermedad afecta a 6.5 millones de personas y en Latinoamérica existe menos reporte epidemiológico sin embargo su prevalencia estimada es 1% con una incidencia de 199 casos en 100.000 habitantes por año (2). El registro RECOLFACA es la primera aproximación que se realiza en Colombia sobre el perfil clínico y demográfico de los pacientes con falla cardíaca, en este registro se incluyeron en total 2528 pacientes con falla cardíaca agudamente descompensada, 57.59% eran hombres y la mediana de edad fue 69 años (Q1 = 59; Q3 = 78), la clasificación ACC/AHA más común fue C que correspondía a 2390 pacientes (90.43%) y entre los signos y síntomas más comunes de descompensación clínica se encontraron disnea de esfuerzo (79.34%) y edema de miembros inferiores (41.46%) (3). En todos los registros se ha evidenciado que la falla cardíaca es una condición que genera gran morbilidad y mortalidad además de grandes costos al sistema de salud debido a sus frecuentes complicaciones y hospitalizaciones prolongadas.

A pesar de que se ha postulado la existencia de varios mecanismos fisiológicos compensatorios que buscan mantener una función cardíaca adecuada, estos eventualmente declinan y llevan a un círculo vicioso que conlleva a la congestión (4).

En esta entidad la congestión juega un papel fisiopatológico clave que explica la mayoría de los síntomas y signos que se presentan en estos pacientes, y es un fuerte predictor de resultados clínicos adversos. Sin embargo, la baja precisión de los síntomas y signos clásicos en la clasificación de la congestión ha llevado a buscar un método no invasivo, rentable que permita mejorar la precisión diagnóstica, la estratificación del riesgo, el seguimiento y la orientación terapéutica para impactar en los desenlaces clínicos, los costos y predecir quiénes tienen un alto riesgo de resultados adversos a corto y largo plazo.

Se han estudiado varios biomarcadores, entre estos, los péptidos natriuréticos son los biomarcadores de insuficiencia cardíaca más utilizados, sin embargo El antígeno del cáncer 125 (CA 125) ha surgido recientemente como un posible indicador pronóstico y biomarcador para guiar la terapia descongestiva en pacientes con insuficiencia cardíaca, por esta razón en la siguiente revisión sistemática de la literatura el objeto de estudio son pacientes con falla cardíaca descompensada independientemente de la FEVI en quienes se haya realizado medición de CA 125, comparando aquellos con valores  $> 35$  U/ml y los que cuentan con niveles normales con el fin de evaluar la mortalidad por todas las causas determinando así el valor pronóstico de este biomarcador en la insuficiencia cardíaca aguda (5).

## 1.2 *Justificación*

El comportamiento epidemiológico de la falla cardíaca ha sido analizado para establecer evaluaciones de la carga de la enfermedad, sus implicaciones investigativas y para la formulación de políticas de salud pública, entre otros. En la investigación de Emmons-Bell et al. se encontraron 42 360 estudios relacionados con falla cardíaca publicados, de los cuales usaron 125 para análisis y reportan que la prevalencia de la enfermedad varía del 0,2 % en Hong Kong al 17,7 %, en los Estados Unidos y que la letalidad de la enfermedad osciló entre el 4 % y el 45 % con un promedio del 33 % en general y del 24 % para los estudios en todas las edades adultas.

Estos datos indican con claridad que la prevalencia, la incidencia y la supervivencia de la insuficiencia cardíaca puede variar significativamente entre países y estudios, sin embargo en todos es evidente que es una enfermedad de alta prevalencia entre los adultos mayores con un alto riesgo de muerte al año (6). Se ha sugerido que la incidencia de la falla cardíaca parece estar estabilizada o con tendencia a la disminución, pero la carga de mortalidad y hospitalización sigue sin disminuir a pesar de los importantes esfuerzos para tratar y controlar la enfermedad (7), generando un gran costo para los sistemas de salud (8). Estudios han estimado que el costo médico directo anual total por paciente con falla cardíaca puede llegar a ser de \$887, sin embargo esto podría aumentar conforme peor sea la gravedad de la enfermedad según los criterios de estadificación de la NYHA (9).

Para los Estados Unidos, a partir del análisis de 41 estudios con los que se realizaron comparaciones de costos, se evidenció que la mediana anual de los costos médicos totales para la atención de la insuficiencia cardíaca fue cercana a los \$24 300 USD por cada paciente, siendo las hospitalizaciones específicas por insuficiencia cardíaca las que impulsaron los costos con una mediana cercana a los \$15 880 USD individualmente. siendo los costos mayores para los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida en comparación con los pacientes con fracción de eyección preservada (10). En el contexto de Colombia, el costo mensual promedio del tratamiento ambulatorio de la falla cardíaca es de 304.318 COP, siendo la principal fuente de costos la medicación (11) y para América Latina los registros estimado un costo que excede los 30 mil millones USD en 2015 (12).

La congestión juega un papel muy importante en la fisiopatología de la falla cardiaca, tanto así que la clasificación está dada por la presencia o no de esta. La American Heart Association en la guía para manejo de falla cardiaca la clasifica en 4 estadios (13), donde el estadio C que es el más prevalente, sus síntomas principales están asociados a congestión en más del 50%, es por eso que la detección, monitorización y manejo de la congestión continúa representando un verdadero desafío para el clínico (5).

Una posible alternativa para lograr detectar tempranamente desenlaces de morbimortalidad en falla cardiaca y cuya intervención permita disminuir la gravedad

y sus costos es la determinación de métodos no invasivos que permitan una aproximación diagnóstica, estratificación de riesgo, seguimiento y pronóstico de una forma precisa. Se han propuesto enfoques basados en biomarcadores tales como la troponina o los péptidos natriuréticos. Sin embargo, recientemente se han estudiado nuevos biomarcadores, como el antígeno CA-125, un marcador bien establecido de cáncer de ovario, que ha sido de utilidad como indicador de pronóstico y una guía para la terapia de descongestión en pacientes con insuficiencia cardíaca.

El CA 125 es una glicoproteína compleja codificada por el gen MUC16 en humanos, que se sintetiza principalmente por células mesoteliales en el pericardio, la pleura o el peritoneo y ha cobrado gran importancia en los últimos años debido a que participa en procesos relacionados con el transporte de líquidos, la inflamación y la reparación de tejidos, demostrando que las concentraciones séricas de CA 125 se correlacionan positivamente con los signos relacionados con la sobrecarga de volumen e identifica a pacientes con alto riesgo de mortalidad y reingreso hospitalario en pacientes con falla cardíaca descompensada (14).

Estudios han demostrado que las concentraciones de CA125 <23 U/ml identificaron un subgrupo de pacientes con bajo riesgo de eventos adversos con un valor predictivo negativo del 98,6 % para la muerte y 96,6 % para desenlaces compuestos durante 30 días posteriores al alta, y la terapia diurética guiada por CA 125 reduce significativamente las rehospitalizaciones hasta en un 51% (15).

Sin embargo no hay recomendaciones claras por parte de las sociedades de cardiología sobre el uso de este biomarcador en el contexto de descompensación de falla cardíaca, debido a la heterogeneidad en los diseños y las poblaciones de los estudios que sustentan su utilidad para predecir desenlaces relevantes de morbimortalidad y su efectividad en la terapia de descongestión guiada. Esta investigación busca determinar la utilidad del CA 125 como biomarcador pronóstico para mortalidad por todas las causas en pacientes con falla cardíaca descompensada.

## 2. Marco Teórico

### *Generalidades*

Falla cardíaca es un síndrome clínico compuesto por signos y síntomas que en su conjunto son característicos de la enfermedad, dentro de los que se encuentran disnea, edema de miembros inferiores, fatiga, ingurgitación yugular o estertores los cuales son el resultado de un deterioro estructural o funcional del corazón llevando a un aumento de las presiones de llenado ventricular. Su clasificación depende del valor de la fracción de eyección (FEVI) caracterizándose en tres grupos: Falla cardíaca con FEVI reducida, levemente reducida y conservada siendo  $< 40\%$ ,  $41 - 49\%$  o  $>50\%$  respectivamente (1).

Esta enfermedad es una de las patologías más prevalentes en el mundo y ha sido de gran interés desde que fue descrita como una “nueva epidemia” en 1997. En Estados Unidos se estima una prevalencia de 6 millones de personas siendo el 1.8% de la población total, aun así, la insuficiencia cardíaca es más frecuente en adultos mayores alcanzando 4.3% del total de las personas entre 65 y 70 años. Sin embargo, estas cifras pueden estar subestimadas debido a que solo representan los individuos que realmente asisten a una atención médica, pudiendo llegar a ser hasta 11.8% en estudios basados en detección sistemática con ecocardiografía (14). La mortalidad hospitalaria oscila entre el 4 y el 10%, llegando a ser hasta 30% 1 año posterior al alta de una hospitalización por descompensación de falla cardíaca. Estos datos son mayores en personas de raza negra no hispanos quienes tienen mayores tasas de hospitalización y complicaciones, siendo así también para los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección reducida que para los que cuentan con una FEVI conservada. El riesgo de hospitalización por IC es 1,5 veces más alto para quienes tienen diagnóstico de diabetes. La fibrilación auricular, un índice de masa corporal elevado, las altas concentraciones de hemoglobina glicada y una tasa de filtrado glomerular baja, son predictores de hospitalización por falla cardíaca (1).

La gran mayoría de los pacientes con falla cardíaca tienen otras comorbilidades dentro de las que se encuentran hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, enfermedad

renal crónica, hipotiroidismo, entre otras, lo cual le confiera a esta enfermedad un espectro aún más complejo y multifactorial. Dentro de las patologías cardiovasculares la insuficiencia cardíaca cuenta con la tasa de hospitalización más alta, así mismo el 20% de estos pacientes es readmitido a una hospitalización a los 30 días. La asociación americana del corazón (AHA) prevé que la prevalencia de la falla cardíaca va a aumentar hasta en un 46% desde el 2012 al 2030 y los costos incrementarán de 307 billones de dólares anuales a 697 billones para el año 2030 (15).

### *Insuficiencia Cardíaca Aguda*

La insuficiencia cardíaca aguda es la aparición rápida o gradual de síntomas y/o signos lo suficientemente graves como para que el paciente busque atención médica urgente, dentro de los cuales se encuentran disnea, ingurgitación yugular, estertores pulmonares, edemas periféricos y fatiga, entre otros. Estos últimos definen el concepto de congestión que es utilizado para guiar la terapia farmacológica de los pacientes. Una vez identificada la falla cardíaca aguda es necesario esclarecer la causa subyacente de esta descompensación, dentro de las que se encuentran hipertensión arterial, arritmias cardíacas, infecciones, tromboembolismo pulmonar, entre otras. El tratamiento de la etiología permitirá la resolución más rápida y definitiva de la congestión. Sin embargo, la piedra angular del manejo de la insuficiencia cardíaca aguda es la terapia diurética (1). La sociedad europea de cardiología en su guía de práctica clínica publicada en el año 2021 establece un esquema para el inicio y titulación de diuréticos en este escenario, sin embargo debido a la naturaleza compleja y multifactorial de la enfermedad en muchas ocasiones se convierte en una terapia empírica, en donde el médico tratante realiza cambios de las dosis según la respuesta clínica del paciente, sin más herramientas que el juicio clínico, lo cual genera gran variabilidad en los desenlaces. Por este motivo existe una necesidad de investigar herramientas clínicas objetivas para guiar la terapia farmacológica y la toma de decisiones de los pacientes con congestión de etiología cardíaca.

Los péptidos natriuréticos son proteínas producidas a nivel auricular en respuesta a una expansión de volumen o sobrecarga de presión. Los niveles elevados de proBNP

o BNP se utilizan para el diagnóstico de falla cardiaca, pero también se han descrito como un biomarcador de la presencia y la severidad del compromiso hemodinámico y estrés cardiaco en la insuficiencia cardiaca aguda, es por esto que los péptidos natriuréticos han mostrado utilidad en el pronóstico y el riesgo de hospitalización de los pacientes con congestión de origen cardiaco, siendo mejor el pronóstico entre menor sea el valor de BNP o proBNP al momento del alta (16). Sin embargo, este biomarcador puede elevarse e

### *Antígeno Carbohidrato 125*

Es una glicoproteína codificada en el gen MUC16 humano, sintetizado principalmente por células mesoteliales del pericardio, pleura o peritoneo. Su función no se conoce completamente, sin embargo se cree que puede tener un papel en la respuesta inmunitaria. Inicialmente descrito en el seguimiento de los pacientes con cáncer de ovario, sin embargo se ha reportado su elevación en otros tipos de neoplasias y patologías no malignas (17). En los últimos años se ha documentado la elevación del CA125 en la falla cardiaca descompensada y su cambio con respecto a la disminución de la sobrecarga hídrica, adicionalmente su elevación se ha correlacionado de manera estrecha con la severidad de la congestión (18).

Dentro de las teorías sobre la relación que existe entre el antígeno carbohidrato 125 y la falla cardiaca se ha postulado la activación de las células mesoteliales en respuesta a el aumento de la presión hidrostática, el estrés mecánico y la producción de citoquinas (17). Existen algunos estudios observacionales en donde se documentó esta relación, particularmente Nuñez et al, reportaron que los niveles altos de CA125 estaban relacionados con mayor riesgo de mortalidad y readmisión por falla cardiaca (19). Un estudio multicéntrico prospectivo con 191 pacientes mostro que el CA125 tuvo una relación independiente con la presencia de edemas periféricos, derrame pleural y diámetros elevados de la vena cava inferior, siendo mayor su capacidad de discriminación de la congestión que el proBNP. Recientemente fue publicado un estudio en la revista ESC Heart Failure por Lourenco et al, realizado con 363 pacientes hospitalizados por falla cardiaca en donde midieron CA125 al ingreso y al alta de los

pacientes con seguimiento de los mismos hasta un año después. Encontraron que ambos valores de antígeno carbohidrato 125 fueron predictores de mortalidad, una disminución del CA 125 predijo una reducción de la mortalidad del 68% a un año. Inclusive este marcador se ha utilizado en ensayos clínicos para guiar la terapia diurética y ha demostrado que en este escenario puede mejorar los desenlaces. Particularmente en pacientes que ingresan con lesión renal, se ha reportado mejorías de la tasa de filtración glomerular y otros parámetros de función renal a las 72 horas de una terapia guiada con el antígeno (20). En resumen el antígeno carbohidrato 125 se ha relacionado de manera directa con desenlaces clínicos en falla cardíaca aguda. La mayoría de estos estudios han sido realizados en el territorio europeo, no hay registros de análisis realizados con población latinoamericana, particularmente colombiana.

### 3. **Pregunta de investigación**

En pacientes con falla cardíaca descompensada ¿Los niveles de CA 125 >35 U/l se asocian con mayor mortalidad por todas las causas?

Tabla 1. Estrategia PICOST

P	Pacientes con falla cardíaca descompensada
I	Medición del CA 125 como marcador de congestión
C	Criterio clínico (edema de miembros inferiores, ingurgitación yugular, edema pulmonar)
O	Mortalidad por todas las causas
S	Ensayos clínicos, aleatorizados, controlados, estudios de cohorte prospectivo o retrospectivo, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de casos y controles
T	No se limitó el tiempo

#### 4. **Objetivos**

##### 4.1 *Objetivo general*

Determinar la utilidad del CA 125 como biomarcador pronóstico para mortalidad por todas las causas en pacientes con falla cardíaca descompensada

##### 4.2 *Objetivos específicos*

1. Establecer la relación entre los niveles de CA 125 con mortalidad por todas las causas en pacientes con falla cardíaca descompensada
2. Identificar la utilidad de la terapia guiada por CA 125 para disminuir mortalidad por todas las causas en pacientes con falla cardíaca descompensada.

## 5. **Formulación de hipótesis**

Los niveles de CA 125 >35 U/ml se asocian con mayor mortalidad por todas las causas en pacientes hospitalizados con falla cardiaca descompensada.

## 6. **Metodología**

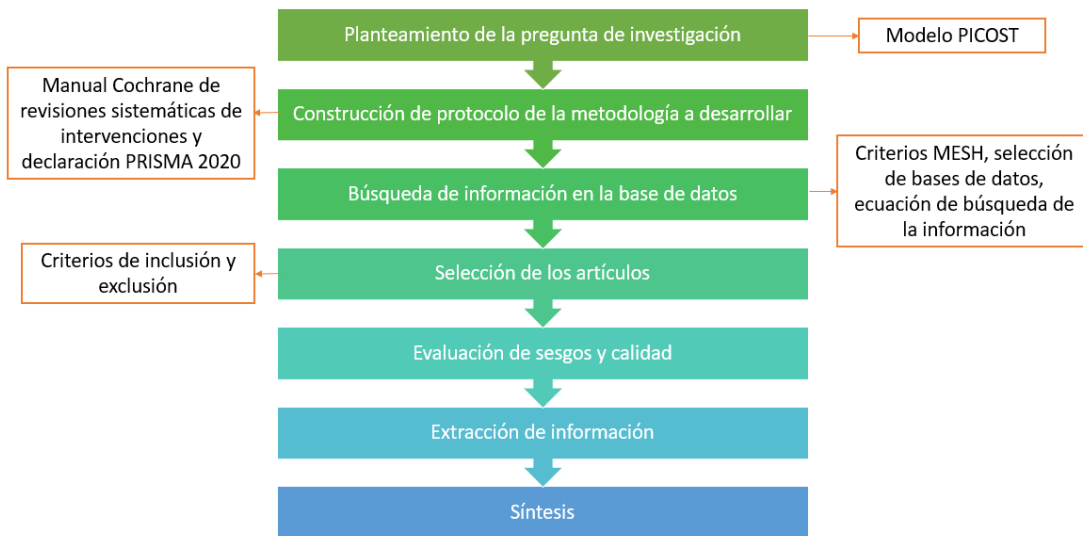
### 6.1 *Tipo y diseño de estudio*

Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis

Esta revisión sistemática fue desarrollada siguiendo las consideraciones metodológicas del Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones y se reportó acorde a la declaración PRISMA 2020 (21).

Este estudio se concibió desde 7 elementos importantes: Planteamiento de la pregunta de investigación, Construcción de protocolo de la metodología a desarrollar, búsqueda de información en la base de datos, selección de los artículos, evaluación de sesgos y calidad, extracción de información, y síntesis. Estos serán desarrollados en los siguientes ítems

Imagen 1. Representación esquemática de la metodología de esta investigación.



## 6.2 Población y muestra

No aplica

## 6.3 Criterios de inclusión y exclusión

### 6.3.1 Criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos aleatorizados, controlados, estudios de cohorte prospectivo o retrospectivo, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de casos y controles.
- Estudios con pacientes mayores de 18 años.
- Se incluyen artículos en idioma inglés y español.
- Estudios en donde se evalúa mortalidad por todas las causas en pacientes hospitalizados con falla cardíaca descompensada en quienes tienen medición de CA 125.
- Artículos publicados entre 1 de enero del 2000 y 31 de julio del 2024.

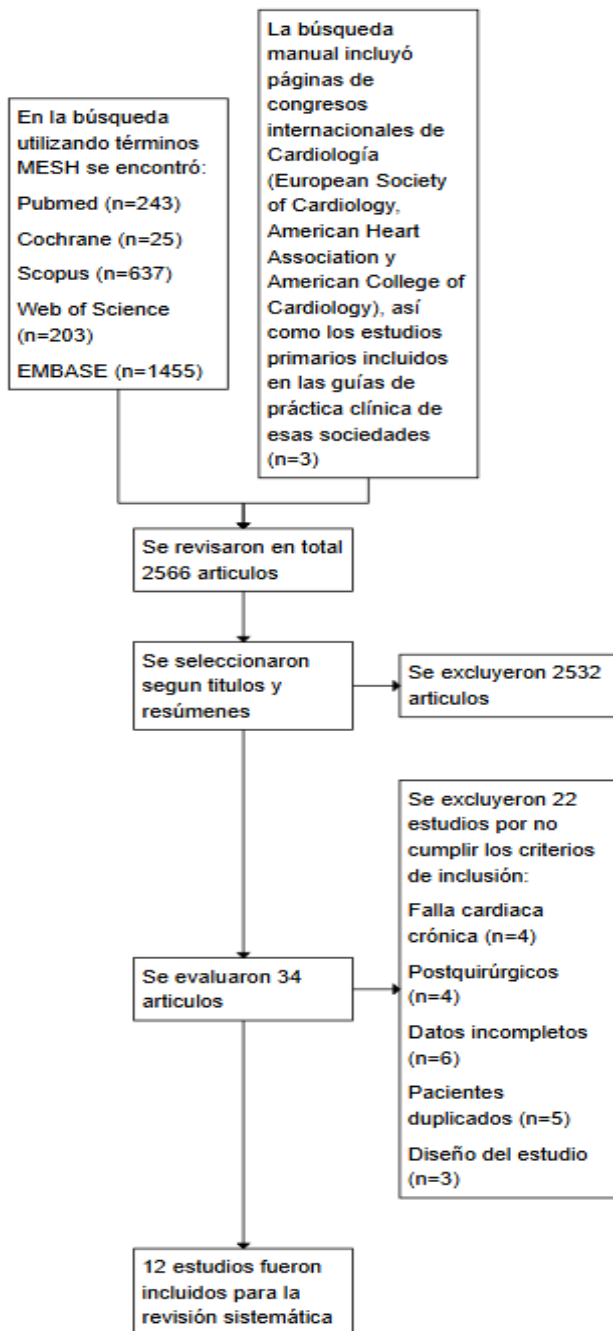
### 6.3.2 Criterios de exclusión:

- Reportes de casos, serie de casos y protocolos.
- Estudios en donde se incluyan pacientes con falla cardíaca crónica, postquirúrgicos o con pacientes duplicados en otros estudios.
- Pacientes en entorno extrahospitalario.
- Estudios con datos incompletos como número de pacientes con el desenlace estudiado, niveles de CA 125, entre otros.

#### *Tamaño de muestra*

Se realizó una revisión inicial de títulos y abstracts, se incluyeron 2566 artículos de los cuales se descartaron 2532 artículos por no ser apropiados con los criterios de inclusión establecidos, recuperando 34 artículos para revisión del texto completo de los cuales se excluyeron 22 debido a que eran análisis de pacientes con falla cardíaca crónica, postquirúrgicos, con pacientes duplicados en otros estudios o por datos faltantes, seleccionando finalmente 12 artículos para extracción de datos.

Los artículos que se incluyeron en el estudio son trabajos terminados.



#### 6.4 Muestreo

No aplica

## 6.5 *Definición y operacionalización de variables*

### 6.5.1 *Definiciones:*

- Falla cardiaca: síndrome clínico complejo con síntomas y signos que resultan de cualquier deterioro estructural o funcional del llenado ventricular o la eyección de sangre.
- Falla cardiaca descompensada: aparición rápida o gradual de síntomas y/o signos de insuficiencia cardíaca, lo suficientemente graves como para que el paciente busque atención médica urgente, lo que lleva a un ingreso hospitalario no planificado o una visita al servicio de urgencias.
- FEVI conservada: fracción de eyección mayor a 50%.
- FEVI reducida: fracción de eyección menor del 40%.
- Mortalidad por todas las causas: muertes ocurridas por causas cardiovascular o no en los pacientes en estudio.
- CA 125: Antígeno del cáncer 125.
- Terapia guiada por Ca125: terapia diurética ajustada según los niveles de ca 125.

### 6.5.2 *Operacionalización de variables*

Parámetro primario evaluado: Mortalidad por todas las causas

Parámetros secundarios: no se revisaron

En la última década se han publicado varios estudios que muestran un aumento de los niveles séricos de CA 125 en pacientes con disfunción ventricular izquierda y sobretodo en aquellos con congestión en falla cardiaca descompensada, marcando una pauta para el seguimiento de este biomarcador como guía del manejo diurético y como pronóstico. Es por eso que el parámetro primario evaluado fue un desenlace duro como es mortalidad, que es el parámetro que se evalúa en los estudios donde se miden los

niveles de CA 125 como marcador de congestión y que se encuentra respaldado en guías como la de la sociedad Europea de Cardiología del 2021 que indican que la medición de CA 125 pueden ayudar a adaptar el tratamiento y se puede utilizar como un marcador de congestión al igual que en proBNP.

Otras variables que se tomaron de los estudios son edad, género, tipo de falla cardiaca clasificada según la FEVI y enfermedad renal. Estas variables se tomaron debido a que son los factores pronósticos evaluados en los estudios de CA 125 como biomarcador pronóstico en paciente con falla cardiaca descompensada, el punto de corte para definir elevado fue  $>35$  U/ml

*Tabla 2. Operacionalización de variables*

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidades o categorías</b>
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa	Continua	Años
Género	Sexo	Cualitativa	Nominal	Masculino/ Femenino
Hipertensión arterial	Comorbilidad	Cualitativa	Nominal	Si / No
Diabetes	Comorbilidad	Cualitativa	Nominal	Si / No
Enfermedad coronaria	Comorbilidad	Cualitativa	Nominal	Si / No
Fibrilación Auricular	Comorbilidad	Cualitativa	Nominal	Si / No
Índice de masa corporal	Medición de dimensión del paciente	Cuantitativa	Continua	Metro cuadrado
Enfermedad renal crónica	Comorbilidad	Cualitativa	Nominal	Si / No
Tipo de falla cardiaca	Valoración de la fracción de eyección	Cuantitativa	Continua	Reducida <40%/ Conservada >40%
Mortalidad intrahospitalaria	Cantidad de pacientes fallecidos	Cuantitativa	Nominal	Si/ No
CA 125	Primer valor de CA125 desde el momento del diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Elevado >35 U/ml

## 6.6 *Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos*

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus, Cochrane, Web of Science y EMBASE. Se utilizaron palabras clave mediante los términos MESH (Medical Subject Headings): ((heart failure) OR (heart disease)) AND (((CA-125 antigen) OR (carbohydrate antigen-125)) OR (MUC16)) encontrando 243 artículos en

Pubmed, 25 en Cochrane, 637 en scopus, 203 en Web of Science y 1455 en EMBASE. Se consultaron páginas web de registros de ensayos clínicos como ClinicalTrials, la búsqueda manual incluyó páginas de congresos internacionales de Cardiología como el de la European Society of Cardiology, American Heart Association y American College of Cardiology, así como los estudios primarios incluidos en las guías de práctica clínica de esas sociedades. Se incluyeron estudios en inglés y español desde el 1 de enero del 2000 al 31 de julio del 2024. Fueron aceptados ensayos clínicos, estudios de cohorte prospectivo o retrospectivo y estudios de casos y controles, realizados en pacientes hospitalizados con diagnóstico de falla cardiaca aguda con FEVI reducida y preservada en quienes se midieron valores de CA 125 sérico y se describiera el desenlace de interés (mortalidad por todas las causas).

Tabla 3. Forma de Búsqueda de información según base de datos

Base de datos	Ecuación de búsqueda
Pubmed	Términos MESH (Medical Subject Headings): ((heart failure) OR (heart disease)) AND (((CA-125 antigen) OR (carbohydrate antigen-125)) OR (MUC16))
Scopus	Términos MESH (Medical Subject Headings): ((heart failure) OR (heart disease)) AND (((CA-125 antigen) OR (carbohydrate antigen-125)) OR (MUC16))
Web of Science	Términos MESH (Medical Subject Headings): ((heart failure) OR (heart disease)) AND (((CA-125 antigen) OR (carbohydrate antigen-125)) OR (MUC16))
Cochrane	Términos MESH (Medical Subject Headings): ((heart failure) OR (heart disease)) AND (((CA-125 antigen) OR (carbohydrate antigen-125)) OR (MUC16))
EMBASE	Términos MESH (Medical Subject Headings): ((heart failure) OR (heart disease)) AND (((CA-125 antigen) OR (carbohydrate antigen-125)) OR (MUC16))

## 6.7 Plan de procesamiento de muestras biológicas

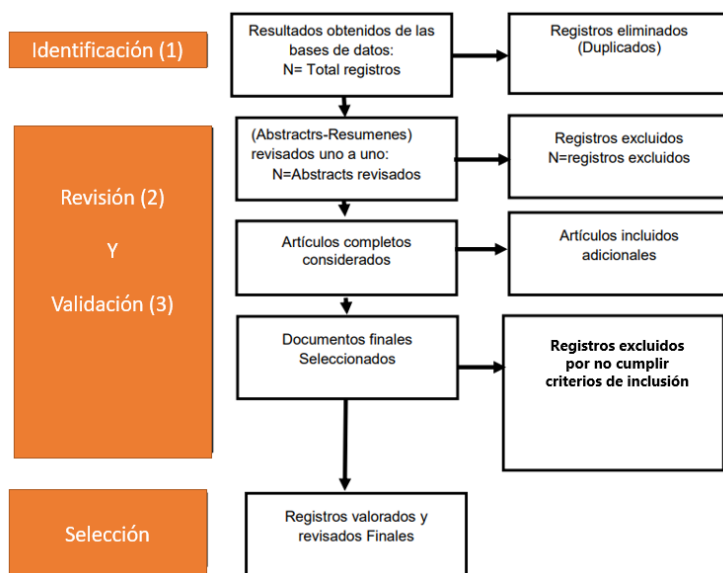
No aplica

## 6.8 Plan análisis de datos

### Recopilación de datos, análisis y resultados

Dos autores (A y P) examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes. Los estudios pertinentes se revisaron en texto completo, en la imagen 2 se esquematiza la fase de selección de los artículos según guía PRISMA. Utilizando un formulario de registro estandarizado se extrajeron datos que incluían: autores, año de publicación, país, tamaño de la muestra, edad promedio, clasificación de la falla cardiaca según la FEVI, intervención en el grupo experimental y en el grupo control, tiempo de seguimiento, punto de corte del CA 125, resultados analizados, herramientas utilizadas y conclusiones.

Imagen 2. Fase de selección de los artículos según guía PRISMA



Fuente (21)

Análisis estadístico

Se utilizó un modelo de efectos aleatorios debido a la variabilidad entre estudios. El software RevMan 5.4 (22) se usó para el análisis estadístico de los datos. Se utilizó el riesgo relativo (RR) para el cálculo del tamaño del efecto, el IC del 95% representó el resultado. La heterogeneidad se evaluó utilizando la prueba  $\chi^2$ , y el software RevMan calcula el valor de chi cuadrado mediante la Q de Cochran.. Si no había heterogeneidad clínica ( $P > 0,1$ ,  $I^2 < 50\%$ ).

Tabla 4. Resumen protocolo de investigación fundamentado en guía PRISMA

Elemento del Protocolo de investigación	Descripción
Objetivos de investigación	<p><b>Objetivo general</b> Determinar la utilidad del CA 125 como biomarcador pronóstico para mortalidad por todas las causas en pacientes con falla cardiaca descompensada</p> <p><b>Objetivos específicos</b> Establecer la relación entre los niveles de CA 125 con mortalidad por todas las causas en pacientes con falla cardiaca descompensada</p> <p>Identificar la utilidad de la terapia guiada por CA 125 para disminuir mortalidad por todas las causas en pacientes con falla cardiaca descompensada.</p>
Pregunta de investigación	En pacientes con falla cardiaca descompensada ¿Los niveles de CA 125 >35 U/l se asocian con mayor mortalidad por todas las causas?
Validación de pregunta de investigación	<p>P: Pacientes con falla cardiaca descompensada I: Medición del CA 125 como marcador de congestión C: Criterio clínico (edema de miembros inferiores, ingurgitación yugular, edema pulmonar) O: Mortalidad por todas las causas S: Ensayos clínicos, aleatorizados, controlados, estudios de cohorte prospectivo o retrospectivo, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de casos y controles T: No se limitó el tiempo</p>
Equipo de trabajo	Paula Andrea Quiroga Ramirez, Angelica María Duque Montaña, Maria Juliana Rodriguez, Oscar Perez Fernandez

Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ensayos clínicos aleatorizados, controlados, estudios de cohorte prospectivo o retrospectivo, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de casos y controles.</li> <li>● Estudios con pacientes mayores de 18 años.</li> <li>● Se incluyen artículos en idioma inglés y español.</li> <li>● Estudios en donde se evalúa mortalidad por todas las causas en pacientes hospitalizados con falla cardiaca descompensada en quienes tienen medición de CA 125.</li> <li>● Artículos publicados entre 1 de enero del 2000 y 31 de julio del 2024.</li> </ul>
Bases de datos	PubMed, Scopus, Cochrane, Web of Science y EMBASE
Descripción del proceso	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Planteamiento de la pregunta de investigación</li> <li>● Construcción de protocolo de la metodología a desarrollar</li> <li>● Búsqueda de información en la base de datos</li> <li>● Selección de los artículos</li> <li>● Evaluación de sesgos y calidad</li> <li>● Extracción de información</li> <li>● Síntesis</li> </ul>

## 7. Aspectos éticos

### 7.1 *Equipo de investigación*

Paula Andrea Quiroga Ramírez

Médico general egresada de la Universidad Militar Nueva Granada, actualmente cursando estudios de posgrado de medicina interna en la Universidad del Rosario.

Como experiencia laboral fue médico de consulta prioritaria en Allianz, también trabajó en urgencias en la Clínica Colombia y en la unidad de cuidados intensivos de la IPS Proseguir.

Cuenta con publicaciones relacionadas con temas de medicina interna y cardiología, ha participado como ponente en la presentación de posters en semilleros de investigación de la Universidad Militar Nueva Granada, como ponente en el congreso

de medicina interna de la Universidad Javeriana y como ponente en el congreso nacional de Residentes de Medicina interna de ACMI 2024

En este proyecto se desempeña como investigadora principal, realizando actividades relacionadas con el diseño del protocolo, aplicación del consentimiento, búsqueda de bibliografía, recolección y análisis de datos, redacción de productos de investigación y sometimiento a publicación.

Angelica María Duque Montaña

Médico general egresada de la Universidad del Rosario, actualmente cursando estudios de posgrado en esta misma institución.

Como experiencia laboral fue médico general en el área de hospitalización con énfasis en Medicina Interna, haciendo parte de unidades de cuidado intermedio y neurología.

Cuenta con publicaciones en la revista de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, ha participado como ponente en la presentación de posters en conjunto con el hospital de Mederi y la Universidad del Rosario.

En este proyecto se desempeña como investigadora principal, realizando actividades relacionadas con el diseño del protocolo, búsqueda de bibliografía, recolección y análisis de datos, redacción de productos de investigación.

Oscar Mauricio Pérez Fernández

Especialista en Cardiología de la Universidad el Bosque, Especialista en Medicina interna y Epidemiología de la Universidad del Rosario.

Actualmente es Cardiólogo en La Cardio - Fundación Cardioinfantil.

Tiene experiencia laboral como Médico Internista del Hospital Universitario Mayor Mederi y Clínica Palermo, donde también fue profesor por méritos académicos en la Universidad del Rosario y profesor Clínico en la Universidad de la Sabana.

Es autor de artículos nacionales e internacionales en el campo de la Medicina Interna y Cardiología, de capítulos de libros en el campo de Cardiología, Medicina Interna, asesor y evaluador de tesis de especialidades médico quirúrgicas de la Universidad del Rosario.

En este trabajo se va a desempeñar como asesor metodológico, realizando actividades relacionadas con el diseño del protocolo, análisis de datos e interpretación de resultados.

María Juliana Rodríguez

Actualmente se desempeña como jefe del departamento de falla cardiaca y trasplante de la Fundación Cardioinfantil, es especialista en cardiología clínica y cuenta con entrenamiento en falla cardiaca y trasplante cardiaco, experiencia laboral como miembro del grupo de falla cardiaca básica y avanzada de la Fundación Cardiovascular de Colombia, cardióloga clínica Instituto del Corazón de Bucaramanga.

Obtuvo reconocimiento al Joven investigador 2009 Niza Francia, European Heart Failure Society certified, Poster awarded 2019 Grecia y Filadelfia.

## 7.2 *Categoría de la investigación*

De acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social de Colombia, con base en el artículo 11 de la misma esta investigación esta catalogada como investigación sin riesgo.

## 7.3 *Población sujeta de investigación*

No aplica

## 7.4 *Proceso de obtención de consentimiento informado*

No se requiere de consentimiento informado acorde a lo establecido en el párrafo del artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social de Colombia.

#### 7.5 *Uso de datos personales*

Conforme a las normas establecidas internacionalmente en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial actualizada en el 2013 el estudio: preserva la confidencialidad de la información de las personas ya que el manejo de datos es exclusivo por los investigadores, sin incluir en la base de datos nombres u otros datos personales. La presente investigación, con base a su fundamentación metodológica, no requirió ningún tipo de recolección de información, muestreo o testeo, o incluso recolección de información particular de las personas.

#### 7.6 *Riesgos y Beneficios*

No aplica

#### 7.7 *Titularidad de la información*

No aplica

#### 7.8 *Criterios que se tendrá en cuenta para definir la autoría de los productos de investigación*

Los autores son definidos si cumplen los 4 criterios propuestos por la ICMJE (international committee of medical journal editors) que son:

- Contribuciones sustanciales a la concepción o diseño del trabajo, adquisición, análisis o interpretación de datos para el trabajo.

- Redactar el trabajo o revisarlo críticamente para contenido intelectual importante.
- Aprobación final de la versión a publicar
- Acuerdo para ser responsable de todos los aspectos del trabajo para garantizar que las preguntas relacionadas con la precisión o integridad de cualquier parte del trabajo se investiguen y resuelvan adecuadamente

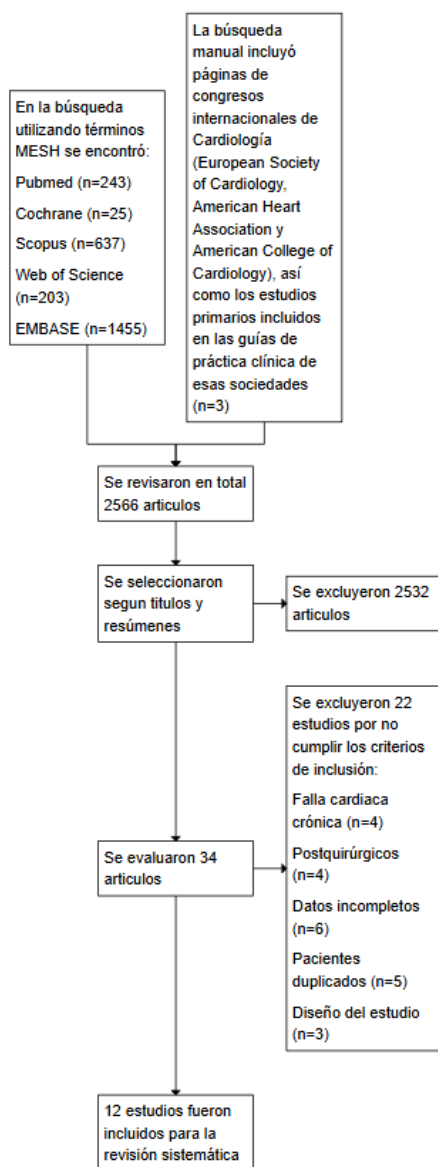
## 8. Resultados

### *Selección de estudios*

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus, Cochrane, Web of Science y EMBASE. Se utilizaron palabras clave mediante los términos MESH (Medical Subject Headings): ((heart failure) OR (heart disease)) AND (((CA-125 antigen) OR (carbohydrate antigen-125)) OR (MUC16)) encontrando 243 artículos en Pubmed, 25 en Cochrane, 637 en scopus, 203 en Web of Science y 1455 en EMBASE. Se consultaron páginas web de registros de ensayos clínicos como ClinicalTrials, la búsqueda manual incluyó páginas de congresos internacionales de Cardiología como el de la European Society of Cardiology, American Heart Association y American College of Cardiology, así como los estudios primarios incluidos en las guías de práctica clínica de esas sociedades. Se incluyeron estudios en inglés y español desde el 1 de enero del 2000 al 31 de julio del 2024. Fueron aceptados ensayos clínicos, estudios de cohorte prospectivo o retrospectivo y estudios de casos y controles, realizados en pacientes hospitalizados con diagnóstico de falla cardiaca aguda con FEVI reducida y preservada en quienes se midieron valores de CA 125 sérico y se describiera el desenlace de interés (mortalidad intrahospitalaria por todas las causas). Se realizó una revisión inicial de títulos y abstracts, se incluyeron 2566 artículos de los cuales se descartaron 2532 artículos por no ser apropiados con los criterios de inclusión establecidos, recuperando 34 artículos para revisión del texto completo de los cuales se excluyeron 22 debido a que eran análisis de pacientes con falla cardiaca crónica, postquirúrgicos, con pacientes duplicados en otros estudios o por datos faltantes, seleccionando finalmente 12 artículos para extracción de datos (Imagen 3).

Realizamos la evaluación de elegibilidad de forma independiente. Esto fue realizado por 2 investigadores y los desacuerdos se resolvieron por consenso, No se requirió aprobación ética.

Imagen 3. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda en bases de datos y selección de estudios que evalúan la relación entre los niveles del CA 125 y mortalidad por todas las causas en pacientes con falla cardiaca descompensada



*Características de los estudios*

De los 12 artículos que ingresaron para la extracción de datos, dos son ensayos clínicos aleatorizados (23, 24) y 10 cohortes prospectivas (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34), para un total de 6628 pacientes. La tabla 4. resume las características de los estudios incluidos. El punto de corte promedio de CA 125 fue 35 U/ml, en la mayoría de los estudios se incluyeron pacientes con falla cardiaca con FEVI preservada y reducida, la edad promedio fue de 72 años y una media de seguimiento fue alrededor de 16 meses.

Tabla 5. Extracción de datos.

Referencia	Estudio, año	Tipo de estudio	Número de pacientes	Objetivo de estudio	Resultados	Comentarios
<a href="https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.06.007">doi.org/10.1016/j.jchf.2016.06.007</a>	Núñez, 2016	Ensayo Clínico aleatorizado	380	Valor pronóstico de terapia guiada por CA 125 en desenlace compuesto de mortalidad y rehospitalización vs terapia estándar	La estrategia CA125 resultó en una reducción significativa del criterio de valoración principal (66 eventos frente a 84 eventos; p 0,017); HR: 0,49; IC del 95 %: 0,28 a 0,82; p 0,008). En el grupo guiado con CA125, hubo 31 pacientes que murieron lo que representa el 16.6% del grupo. Esto se compara con 35 pacientes (18.1%) en el grupo de atención estándar, sin diferencias significativas entre los dos grupos (p = 0.689)	La estrategia CA125 fue superior a la habitual en términos de reducción del riesgo compuesto de muerte en un año o reingreso por AHF. Este efecto se debió principalmente a la reducción significativa de la tasa de rehospitalizaciones
<a href="https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.07.041">doi: 10.1016/j.amjmed.2019.07.041</a>	Núñez, 2019	Ensayo Clínico aleatorizado	160	Valor pronóstico de terapia guiada por CA 125 vs terapia estándar en términos de función renal	La terapia guiada por CA125 se asoció con reducciones significativas en eventos clínicos adversos, como la muerte o la rehospitalización por insuficiencia cardíaca a los 30 días	El primer evento es compuesto de muerte o rehospitalización a los 30 días y el segundo es mejora en la función renal a los 30 días
<a href="https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq142">Doi: 10.1093/eurheartj/ehq142</a>	Núñez, 2010	Cohorte prospectiva	1111	Valor pronóstico de CA 125 y NTproBNP en mortalidad a 6	El CA125 agregó valor pronóstico más allá de la información proporcionada por el BNP y, por lo tanto, su combinación permite	

				meses y falla cardiaca	una mejor estratificación del riesgo a 6 meses	
<b>doi:</b> <b>10.1371/journal.pone.0122360</b>	Núñez, 2015	Cohorte prospectiva	264	Asociación entre la Gal-3 plasmática con la mortalidad y el riesgo de rehospitalizaciones entre niveles altos y bajos de CA125	Gal-3 se asoció con un mayor riesgo de mortalidad a largo plazo y rehospitalizaciones, pero sólo en pacientes con CA125 > 67 U/ml	
<b>doi:</b> <b>10.1111/j.1751-7133.2009.00110.x</b>	Ibrahim, 2010	Cohorte prospectiva	174	Nivel de CA125 como marcador pronóstico en afroamericanos con falla cardiaca	Los niveles de CA125 >35 U/mL predecían la mortalidad por todas las causas a los 40 meses (cociente de riesgos instantáneos ajustado, 2,53; intervalo de confianza, 1,40–4,59; P = 0,002).	Este estudio se hizo solo con pacientes afroamericanos El grupo control es muertes en el grupo de ca125 < 35 UI/ml
<b>doi.org/10.1016/j.medcli.2021.09.032</b>	Llacer, 2021	Cohorte prospectiva	359	Nivel de CA125 como marcador pronóstico en > 70 años y cFEVI	Tras un análisis multivariado, el valor de CA125 se asoció de forma casi lineal y positiva a un mayor riesgo de mortalidad (p = 0,009)	
<b>doi:</b> <b>10.1002/ehf2.13758</b>	Lourenco, 2022	Cohorte retrospectiva	363	Nivel de CA125 como marcador pronóstico	Tanto el CA-125 al ingreso como al alta predijeron la mortalidad, una disminución del CA-125 predijo una reducción del 68% del riesgo de muerte a 1 año solo en pacientes con estancia > 10 días	
<b>doi:</b> <b>10.1038/s41598-022-05328-2</b>	Miñana, 2022	Cohorte prospectiva	2369	Nivel de CA125 como marcador pronóstico en falla cardiaca con cFEVI	Tras un ajuste multivariable, el CA125 se asoció de forma positiva y no lineal con el riesgo de readmisión acumulada por ICA (p < 0,001).	20 muertes por 100 pacientes año en los grupos Q1, Q2 y Q3.
<b>doi:</b> <b>10.1080/00015385.2020.1769347.</b>	Chen, 2021	Cohorte prospectiva	213	Valor pronóstico de CA 125 y NTproBNP en falla cardiaca	El análisis de regresión multivariante de COX mostró que CA125 es un predictor independiente de muerte por cualquier causa	

					al año en pacientes con ICA (HR=3.05, 95%CI: 1.50–6.20, p=0.002)	
<b>gbvh</b>	Núñez 2012	Cohorte prospectiva	293	Valor pronóstico de CA 125 y NTproBNP en mortalidad y falla cardiaca	El cambio de CA125 (aumento con respecto al basal resultó en la mejor combinación de marcadores para predecir la mortalidad por todas las causas	
<b>doi: 10.3904/kjim.2017.313</b>	Yoon, 2018	Cohorte prospectiva	413	Valor pronostico del CA125 y NTProBNP a largo plazo	CA-125 fue un factor independiente asociado con la mortalidad por todas las causas en pacientes con ICA. La combinación de CA-125 con NT-proBNP mejoró significativamente la predicción de mortalidad	
<b>doi: 10.1136/hrt.2006.096016.</b>	Núñez, 2007	Cohorte prospectiva	529	Nivel de CA125 como marcador pronóstico de mortalidad en falla cardiaca	Los niveles séricos de CA125 obtenidos en pacientes ingresados con diagnóstico de IC aguda demostraron ser un predictor independiente de mortalidad hasta el seguimiento de 6 meses	Grupo intervención: abarca los grupos de cuartil 2,3 y 4 con CA125> 35 UI/ml)

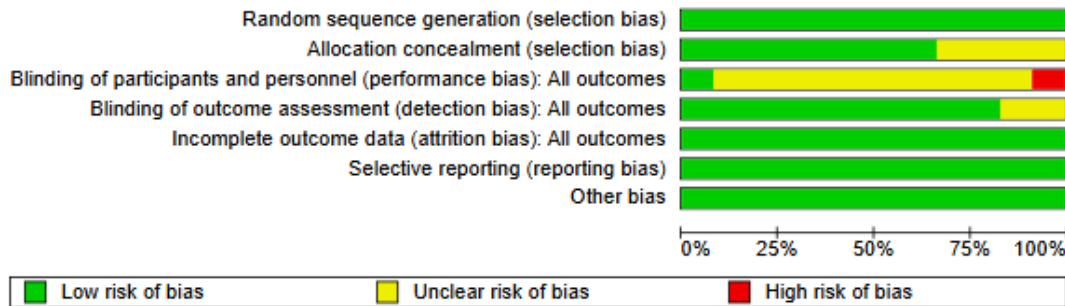
### *Riesgo de sesgos*

Dos revisores independientes (A y P) calcularon el tamaño de los efectos con las 12 publicaciones seleccionadas, evaluaron el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos (23, 24) utilizando la herramienta Cochrane revisada de riesgo de sesgo para ensayos aleatorizados (RoB 2.0) (35). La herramienta RoB 2.0 evalúa cinco dominios: 1. proceso de aleatorización, 2. desviaciones de las intervenciones previstas, 3. datos de resultados faltantes, 4. medición de resultados y 5. selección del resultado informado. El RoB de cada dominio se determinó utilizando un algoritmo basado en preguntas de señalización, lo que resultó en juicios de "Bajo" o "Alto" o "Algunas preocupaciones". Los hallazgos de la evaluación de calidad se presentan utilizando una herramienta de

visualización en el Material complementario. Para las cohortes prospectivas (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34) se utilizó la herramienta ROBINS-I (36) con el fin de evaluar la calidad de los estudios incluidos en cuanto a sesgo de selección, sesgo de realización, sesgo de detección, sesgo de deserción, sesgo de notificación, sesgo de contaminación y otros sesgos. Se asignó "riesgo bajo", "riesgo alto" o "riesgo incierto" para cada criterio (anexo 4).

Imagen 4. Clasificación del riesgo de sesgo.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chen 2021	+	?	?	?	+	+	+
Ibrahim 2010	+	+	-	+	+	+	+
Llacer 2021	+	?	?	+	+	+	+
Lourenco 2022	+	+	?	+	+	+	+
Miñana 2022	+	+	?	+	+	+	+
Nuñez 2007	+	?	?	+	+	+	+
Nuñez 2010	+	+	?	+	+	+	+
Nuñez 2012	+	+	?	+	+	+	+
Nuñez 2015	+	+	?	+	+	+	+
Núñez 2016	+	+	?	+	+	+	+
Nuñez 2019	+	+	+	+	+	+	+
Yoon 2018	+	?	?	?	+	+	+

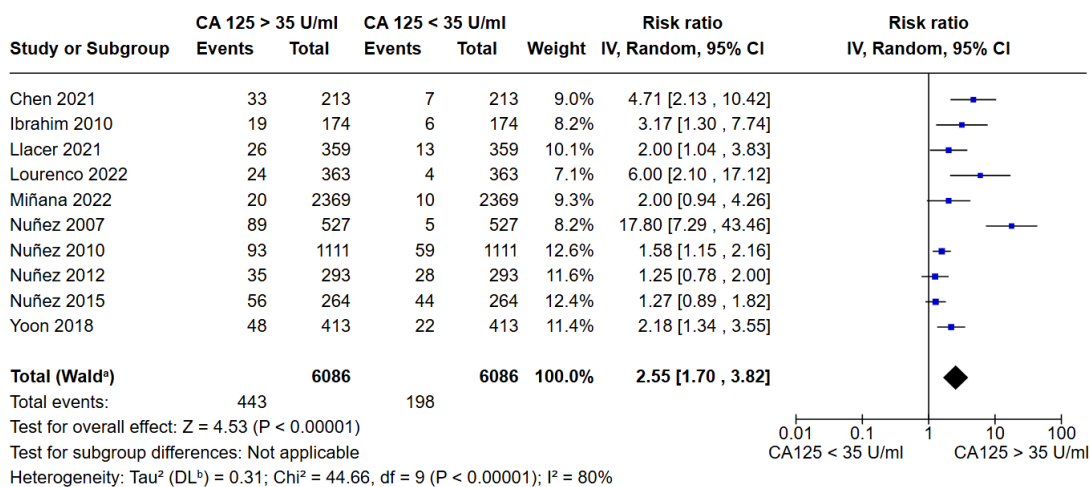


Se calculó el coeficiente de kappa de Cohen (37) con resultado 0.55, lo que indica un acuerdo moderado entre los evaluadores (Anexo 3).

### Mortalidad

En pacientes con falla cardiaca descompensada los niveles de CA 125 >35 U/ml presentaban un RR 2.55 (IC del 95 % 1.70- 3.82; I2 = 80%) para mortalidad por todas las causas (Imagen 5), en comparación con la atención habitual que hace referencia al manejo guiado por los síntomas y signos de congestión sistémica y siguiendo las pautas en las recomendaciones de las guías actuales.

Imagen 5. Forest plot de mortalidad por todas las causas en pacientes con falla cardiaca descompensada que tenían CA 125 elevado en comparación del grupo control

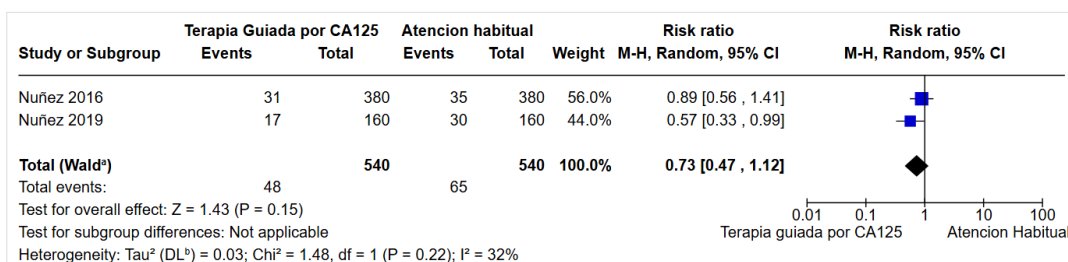


### Terapia diurética guiada por ca 125

Para determinar el efecto de la terapia guiada por CA 125 para disminuir mortalidad por todas las causas en pacientes con falla cardiaca descompensada, se incluyeron dos

ensayos clínicos aleatorizados cuyo análisis mostró que no hubo una reducción significativa en mortalidad RR 0.73 (0.42, 1,12 ; I2 = 32%) (Imagen 6).

Imagen 6. Forest plot de mortalidad por todas las causas en pacientes con falla cardiaca descompensada que tenían terapia diurética guiada por CA 125 en comparación con el grupo control



## 9. Discusión

La congestión es un componente central en la definición de falla cardiaca, es inducida y perpetuada por un desequilibrio entre los ejes neurohormonales con acciones opuestas, donde la acumulación y redistribución de líquidos no solo está involucrada en esta entidad sino también en la progresión del daño orgánico. La gravedad heterogénea y la distribución orgánica de la sobrecarga de líquidos, además de la baja precisión de los síntomas y signos clínicos ha llevado al estudio de biomarcadores de congestión (38) y una atención especial al Ca 125 como marcador de congestión no solo intravascular sino tisular, por lo que se ha estudiado como un posible indicador pronóstico y biomarcador para guiar la terapia descongestiva en pacientes con insuficiencia cardíaca (5). Es por esto que se realizó esta revisión sistemática con el fin de evaluar la utilidad del CA 125 como biomarcador pronóstico de mortalidad en pacientes con falla cardiaca descompensada, evidenciando que los niveles de CA 125 >35 U/ml predicen un aumento en la mortalidad, sin embargo, la terapia diurética guiada por este biomarcador no logró demostrar una reducción significativa en este mismo desenlace.

Ka Hou Christien Li et al. demostró en su metaanálisis que los niveles altos de CA 125 se asociaron con un aumento del 68% en la mortalidad por todas las causas (8 estudios, HR: 1,68, IC del 95% 1,36 a 2,07;  $p < 0,0001$ ;  $I^2 : 74\%$ ) y un aumento en el número de reingresos hospitalarios relacionados con insuficiencia cardiaca como otro de los posibles desenlaces desfavorables asociados con altos niveles de este biomarcador (39). En el metaanálisis de Zhuang et al. en donde de 23 estudios analizados sólo 4 se relacionaron con falla cardiaca descompensada, describieron que los niveles séricos de CA 125 aumentaron significativamente en pacientes con insuficiencia cardíaca en comparación con controles sanos (diferencia de medias estandarizada de 1,49 U/ml,  $P < 0,001$ ) y la fluctuación del CA 125 estuvo estrechamente asociada con los parámetros ecocardiográficos de congestión (40). Si bien dentro de sus desenlaces no describen mortalidad, los niveles de CA125 se relacionaron con gravedad de los síntomas y mayor compromiso de la fracción de eyección los cuales son marcadores que impactan en dicho desenlace.

Uno de los estudios con mayor cantidad de pacientes incluidos en nuestro análisis fue realizado por Nuñez et al. Con 1111 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en quienes se midió CA 125 y BNP posterior a la instauración del tratamiento, encontrando una tasa acumulada de mortalidad mayor para los grupos con CA 125 elevado siendo más la diferencia cuando coexiste elevación de BNP, el valor P para la tendencia fue  $<0,001$ , promoviendo al CA125 como un marcador que agrega valor pronóstico más allá de la información proporcionada por el BNP y, por lo tanto, su combinación permite una mejor estratificación del riesgo (25), lo cual tiene relación y es congruente con lo reportado en nuestra revisión. Así como este, en los últimos años se han publicado una serie de estudios con el objetivo de medir los desenlaces negativos asociados con este biomarcador, sin embargo existe un número reducido de revisiones sistemáticas de la literatura que realicen una comparación y análisis de los mismos y son pocos los metaanálisis que evalúan desenlaces clínicos del uso de CA 125 en congestión, y menos los que evalúan los pacientes con falla cardiaca descompensada.

Los niveles plasmáticos de CA125 han demostrado consistentemente estar relacionados con síntomas o signos de sobrecarga de líquidos y los cambios a lo largo del tiempo de este biomarcador han demostrado ser congruentes con el estado clínico y el pronóstico, lo que sugiere su utilidad para el seguimiento de la enfermedad (41, 42, 43). Dentro de los ensayos clínicos más recientes Núñez J, et al demostró que la terapia guiada por CA125 en pacientes con falla cardiaca descompensada, principalmente modificando el tratamiento diurético, fue superior a la terapia convencional en la reducción del criterio de valoración principal de muerte por todas las causas y reingreso por IC en el seguimiento de 1 año, sin embargo cuando analizaron las variables de forma individual no había diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desenlace de mortalidad pero sí con el número de reingresos, hallazgos consistentes con nuestros resultados (22).

Con respecto a la heterogeneidad evidenciada en los estudios observacionales incluidos en el metaanálisis, en cuanto a la parte clínica hay mayor proporción de hombres en todos los estudios, en la mayoría la edad promedio era similar, a excepción de Ibrahim, et. al quienes reportaron un grupo más joven con un promedio de 55 años, la causa de cardiopatía variaba entre isquémica, valvular e hipertensiva y la FEVI era variable unos estudios con pacientes con FEVI preservada y otros con reducida, en el Anexo 1 y 2 se muestra todas las variables clínicas que se extrajeron de los artículos analizados. En cuanto a la parte metodológica existen diferencias importantes con respecto al tiempo de toma de CA 125, medición adicional de BNP, manejo concomitante diurético e incluso puntos de corte de CA 125 así como tiempo de seguimiento. Con respecto a la heterogeneidad estadística no se presentan diferencias significativas en los estudios.

A pesar de esta heterogeneidad mencionada existe un beneficio a favor de utilizar este biomarcador como una herramienta de predicción principalmente de mortalidad, pero también posiblemente de otros desenlaces negativos como reingresos o lesión renal aguda. Con base en los hallazgos presentados, el CA 125 podría desempeñar un papel crucial en el pronóstico de los pacientes con falla cardiaca descompensada. Es necesario centrarse en realizar estudios con protocolos estandarizados y reproducibles

para poder generar una recomendación fuerte a favor de utilizar el CA125 como un marcador diagnóstico, pronóstico y terapéutico.

Se esperan resultados de ensayos clínicos en curso utilizando el CA 125 como guía para el tratamiento de descongestión con diuréticos (44), así como el estudio de otros biomarcadores que nos ayuden a determinar el fenotipo de congestión (intravascular o extravascular), tales como la adrenomedulina biológicamente activa, el CD146, el ST2 soluble, la endotelina-1, entre otros. Hasta ahora la correlación con el grado de congestión es moderada y faltan más ensayos clínicos que determinen su utilidad en el escenario de falla cardíaca descompensada (45).

### *Limitaciones*

En nuestra revisión sistemática se encontró un alto grado de heterogeneidad entre los estudios. La razón está en las diferencias en los diseños de los estudios, la metodología, la variabilidad en los puntos de corte del biomarcador, que se utilizaron diferentes kits disponibles comercialmente con diferentes rangos de referencia para determinar los niveles de CA 125, el tiempo de toma del biomarcador, la medición adicional de BNP y el manejo concomitante diurético. Finalmente esta revisión no discriminó los resultados por subgrupos debido a que no se tenían los datos completos para este análisis.

A futuro es necesario realizar estudios controlados, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, y de alta calidad, realizar investigaciones multirregionales y multiétnicas, además de tener en cuenta cuidadosamente las comorbilidades como posibles factores de confusión para definir mejor la relación entre CA125, la descompensación cardíaca aguda y su importancia como pronóstico de mortalidad y otros desenlaces clínicos de relevancia.

## 10. Conclusiones

Los pacientes con falla cardiaca descompensada que tienen niveles de CA 125 >35 U/ml tienen mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con los que tienen niveles por debajo de este punto de corte. Sin embargo, la terapia diurética guiada por CA 125 no demuestra una disminución estadísticamente significativa en mortalidad en comparación con la atención habitual. Se deben interpretar con precaución estos resultados debido a la alta heterogeneidad en el diseño de los estudios y la poca evidencia en ensayos clínicos controlados que puedan limitar los factores de confusión.

## 11. Alcances y límites de la investigación

### Alcances

Se logró demostrar la relación de los niveles de CA 125 elevados con el riesgo de mortalidad en pacientes con falla cardiaca descompensada, usando un biomarcador rápido y accesible, que oportunamente permite discriminar a los pacientes de alto riesgo que requieren una terapia médica más agresiva.

### Límites

Durante la búsqueda sistemática se encontró limitación en la cantidad de ensayos clínicos que evaluaran los desenlaces que se plantearon en la pregunta de investigación.

En los estudios que se incluyeron no hay población latina, por lo cual se dificulta extrapolar los resultados a nuestra población y requiere de más estudios para poder definir su utilidad en nuestra práctica clínica.

En la mayoría de los estudios solo se reporta un único valor de niveles de CA 125 por lo cual no se podrá evaluar el comportamiento dinámico de este biomarcador durante el desarrollo de la enfermedad y la presentación de los desenlaces a estudio.

El estudio no incluirá la comparación del BNP/ProBNP y el CA125 como marcadores pronósticos para definir la superioridad de cualquiera de estos.

## 12. Administración del proyecto

### 1.1. 8.1 Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
	\$ 0,00	\$ 0,00
	\$ 0,00	\$ 0,00
	\$ 0,00	\$ 0,00
	\$ 0,00	\$ 0,00
TOTAL	\$ 0,00	\$ 0,00

### 1.2. 8.2 Cronograma

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Realización de Protocolo de Investigación																								
Sometimiento del protocolo al comité técnico científico y de ética																								
Piloto de formatos de																								



### 13. Referencias

1. McDonagh, T., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R., Baumbach, A., Bohm, M., Burri, H., Butler, J., Celutkiene, J., Chioncel, O., Cleland, J., Coats A. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*.
2. Ciapponi, A., Alcaraz, A., Calderón, M., Matta, M., Chaparro, M., Soto, N., Bardach, A. (2016). Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. *Revista Española de Cardiología*.
3. Gómez-Mesa, J. E. Saldarriaga-Giraldo, C. I. Echeverría-Correa, L. E. Luna-Bonilla, P. (2021, 28 mayo). Registro colombiano de falla cardiaca (RECOLFACA): resultados. *Rev Colomb Cardiol*. <https://scc.org.co/wp-content/uploads/2018/10/Registro-colombiano-de-falla-cardiaca-RECOLFACA-resultados.pdf>
4. Tigabe Tekle, M., Bekalu, A. F., & Tefera, Y. G. (2022). Length of hospital stay and associated factors among heart failure patients admitted to the University Hospital in Northwest Ethiopia. *PloS one*, 17(7), e0270809. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270809>
5. Arrigo, M., Jessup, M., Mullens, W., Reza, N., Shah, A., Sliwa, K., Mebazaa, A. (2021). Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*
6. Emmons-Bell, S., Johnson, C., & Roth, G. (2022). Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review. *Heart (British Cardiac Society)*, heartjnl-2021-320131. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320131>
7. Roger V. L. (2021). Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circulation research*, 128(10), 1421–1434. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318172>
8. Çavuşoğlu, Y., Altay, H., Aras, D., Çelik, A., Ertaş, F. S., Kılıçaslan, B., Nalbantgil, S., Temizhan, A., Ural, D., Yıldırım Türk, Ö., & Yılmaz, M. B. (2022). Cost-of-disease of Heart Failure in Turkey: A Delphi Panel-based Analysis of Direct and Indirect Costs. *Balkan medical journal*, 39(4), 282–289. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2022-3-97>
9. Lesyuk, W., Kriza, C., & Kolominsky-Rabas, P. (2018). Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC cardiovascular disorders*, 18(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0815-3>
10. Urbich, M., Globe, G., Pantiri, K., Heisen, M., Bennison, C., Wirtz, H. S., & Di Tanna, G. L. (2020). A Systematic Review of Medical Costs Associated with Heart Failure in the USA (2014-2020). *PharmacoEconomics*, 38(11), 1219–1236. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00952-0>
11. Tamayo-Fuquen, D. C., Rodríguez, V. A., Rojas, M. X., Rincón, M., Franco, C., Ibarra, M. T., & Dennis, R. J. (2013). Costos ambulatorios y hospitalarios de la falla cardíaca en dos hospitales de Bogotá. *Acta Médica Colombiana*, 38(4), 208-212. <https://doi.org/10.36104/amc.2013.20511> World Heart Federation, 2016

12. World Heart Federation (2016). El costo de las enfermedades cardiacas en América Latina supera los \$ 30 mil millones de dólares. World Congress of Cardiology & Cardiovascular Health. Mexico. <https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/2017/05/spanish-press-release.pdf>
13. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e1033. Erratum in: *Circulation*. 2022 Sep 27;146(13):e185. PMID: 35363499.
14. Kumric M, Kurir TT, Bozic J, Glavas D, Saric T, Marcelius B, D'Amario D, Borovac JA. Carbohydrate Antigen 125: A Biomarker at the Crossroads of Congestion and Inflammation in Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2021 Jun 12;7:e19. doi: 10.15420/cfr.2021.22. PMID: 34950509; PMCID: PMC8674624.
15. Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, Bosch MJ, Merlos P, García-Blas S, Montagud V, Bodí V, Bertomeu-Martínez V, Pedrosa V, Mendizábal A, Cordero A, Gallego J, Palau P, Miñana G, Santas E, Morell S, Llàcer A, Chorro FJ, Sanchis J, Fácila L; CHANCE-HF Investigators. Carbohydrate Antigen-125-Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study. *JACC Heart Fail*. 2016 Nov;4(11):833-843. doi: 10.1016/j.jchf.2016.06.007. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27522630.
16. Nuñez J, Del la Espriella R, Miñana G, Santas E, Llacer P, Nuñez E, Palau P, Bodi V. *European Journal of Heart Failure*. Antigen carbohydrate125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. 2021.
17. Núñez J, Miñana G, Núñez E, Chorro FJ, Bodí V, Sanchis J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014
18. Nuñez J, Bayes A, Revuelta E. The American College of Cardiology Foundation. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure A BIOSTAT-CHF Study Subanalysis. 2020
19. Lourenco P, Cunha F, Elias C, Fernandes C, Barroso I, Guimaraes J, Bettencourt P. *ESC Heart Failure*. CA-125 variation in acute heart failure: a single-centre analysis. 2022.
20. Nuñez J, Llacer P, Garcia-blas S, Bonanad C, Ventura S, Nuñez J, Sanchez R. *American Journal of Medicine*. CA125-Guided Diuretic Treatment Versus Usual Care in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction. 2020
21. Page, Matthew J et al. "The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews." *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 372 n71. 29 Mar. 2021, doi:10.1136/bmj.n71

22. The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan 2024) [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 30]. Available from: <https://revman.cochrane.org/>
23. Núñez, J., Llàcer, P., Bertomeu-González, V., Bosch, M. J., Merlos, P., García-Blas, S., Montagud, V., Bodí, V., Bertomeu-Martínez, V., Pedrosa, V., Mendizábal, A., Cordero, A., Gallego, J., Palau, P., Miñana, G., Santas, E., Morell, S., Llàcer, A., Chorro, F. J., ... Morell, S. (2016). Carbohydrate Antigen-125–Guided Therapy in Acute Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, 4(11), 833–843. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.06.007>
24. Núñez, J., Llàcer, P., García-Blas, S., Bonanad, C., Ventura, S., Núñez, J. M., Sánchez, R., Fàcil, L., de la Espriella, R., Vaquer, J. M., Cordero, A., Roqué, M., Chamorro, C., Bodí, V., Valero, E., Santas, E., Moreno, M. del C., Miñana, G., Carratalá, A., ... Bayés-Genís, A. (2020). CA125-Guided Diuretic Treatment Versus Usual Care in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction. *The American Journal of Medicine*, 133(3), 370-380.e4. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.07.041>
25. Núñez, J., Rabinovich, G. A., Sandino, J., Mainar, L., Palau, P., Santas, E., Villanueva, M. P., Núñez, E., Bodí, V., Chorro, F. J., Miñana, G., & Sanchis, J. (2015). Prognostic Value of the Interaction between Galectin-3 and Antigen Carbohydrate 125 in Acute Heart Failure. *PLOS ONE*, 10(4), e0122360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122360>
26. Núñez, J., Sanchis, J., Bodí, V., Fonarow, G. C., Núñez, E., Bertomeu-González, V., Miñana, G., Consuegra, L., Bosch, M. J., Carratalá, A., Chorro, F. J., & Llàcer, A. (2010). Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *European Heart Journal*, 31(14), 1752–1763. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq142>
27. Mansour, I. N., Napan, S., Tarek Alahdab, M., & Stamos, T. D. (2010). Carbohydrate Antigen 125 Predicts Long-Term Mortality in African American Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Congestive Heart Failure*, 16(1), 15–20. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2009.00110.x>
28. Llàcer, P., Núñez, J., Manzano, L., Cepeda Rodrigo, J. M., Salamanca Bautista, P., Guzmán García, M., Trullàs Vila, J. C., Quirós López, R., López Reboiro, M. L., & Montero-Pérez-Barquero, M. (2022). Antígeno carbohidrato 125 (CA125) como marcador pronóstico en ancianos con insuficiencia cardíaca aguda y fracción de eyección preservada. *Medicina Clínica*, 159(4), 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.09.032>
29. Lourenço, P., Cunha, F. M., Elias, C., Fernandes, C., Barroso, I., Guimarães, J. T., & Bettencourt, P. (2022). CA-125 variation in acute heart failure: a single-centre analysis. *ESC Heart Failure*, 9(2), 1018–1026. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13758>
30. Miñana, G., de la Espriella, R., Palau, P., Llàcer, P., Núñez, E., Santas, E., Valero, E., Lorenzo, M., Núñez, G., Bodí, V., Heredia, R., Sanchis, J., Bayés-Genís, A., Chorro, F. J., & Núñez, J. (2022). Carbohydrate antigen 125 and risk of heart failure readmissions in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Scientific Reports*, 12(1), 1344. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05328-2>

31. Chen, X., Wu, M., Xu, K., Huang, M., & Zhuo, X. (2021). Prognostic value of carbohydrate antigen 125 combined with N-terminal pro B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Acta Cardiologica*, 76(1), 87–92. <https://doi.org/10.1080/00015385.2020.1769347>
32. Núñez, J., Núñez, E., Sanchis, J., Bodí, V., Fonarow, G. C., Miñana, G., Palau, P., Bertomeu-González, V., Carratalá, A., Mainar, L., Chorro, F. J., & Llàcer, A. (2012). Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *International Journal of Cardiology*, 159(1), 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.02.001>
33. Yoon, J. Y., Yang, D. H., Cho, H. J., Kim, N. K., Kim, C.-Y., Son, J., Roh, J.-H., Jang, S. Y., Bae, M. H., Lee, J. H., Park, H. S., Cho, Y., & Chae, S. C. (2019). Serum levels of carbohydrate antigen 125 in combination with N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute decompensated heart failure. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 34(4), 811–818. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.313>
34. Nunez, J., Nunez, E., Consuegra, L., Sanchis, J., Bodi, V., Martinez-Brotons, A., Bertomeu-Gonzalez, V., Robles, R., Bosch, M. J., Facila, L., Darmofal, H., & Llacer, A. (2007). Carbohydrate antigen 125: an emerging prognostic risk factor in acute heart failure? *Heart*, 93(6), 716–721. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.096016>
35. The Cochrane Collaboration. (2020). Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (ROB2). <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
36. The Cochrane Collaboration. (n.d.). Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I). Retrieved November 30, 2024, from <https://methods.cochrane.org/bias/risk-bias-non-randomized-studies-interventions>
37. Cohen, J. (1960). A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement*, 20, 37-46.
38. Núñez, J., de la Espriella, R., Rossignol, P., Voors, A. A., Mullens, W., Metra, M., Chioncel, O., Januzzi, J. L., Mueller, C., Richards, A. M., de Boer, R. A., Thum, T., Arfsten, H., González, A., Abdelhamid, M., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Gal, T. Ben, Biegus, J., ... Bayes-Genis, A. (2022). Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 24(10), 1751–1766. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2664>
39. Li, K. H. C., Gong, M., Li, G., Baranchuk, A., Liu, T., Wong, M. C. S., Jesuthasan, A., Lai, R. W. C., Lai, J. C. L., Lee, A. P. W., Bayés-Genis, A., de la Espriella, R., Sanchis, J., Wu, W. K. K., Tse, G., & Nuñez, J. (2018). Cancer antigen-125 and outcomes in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Asia*, 10(2), e011044. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2018-011044>

40. Zhuang, J., Faggiano, P., Li, Q., Pradelli, D., Med, V., Peng, W., Zuo, M., & Xu, Y. (2014). Insights into the clinical implications of carbohydrate antigen 125 as a biomarker of heart failure. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 15(12), 864–872. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000051>
41. Brann, A., Selko, S., Krauspe, E., & Shah, K. (2024). Biomarkers of Hemodynamic Congestion in Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*, 21(6), 541–553. <https://doi.org/10.1007/s11897-024-00684-8>
42. Yilmaz, M. B., Nikolaou, M., & Cohen Solal, A. (2011). Tumour biomarkers in heart failure: is there a role for CA-125? *European Journal of Heart Failure*, 13(6), 579–583. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr022>
43. Diaz-Arocutipa, C., Saucedo-Chinchay, J., & Mamas, M. A. (2023). Prognostic role of CA-125 in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology*, 46(10), 1129–1136. <https://doi.org/10.1002/clc.24064>
44. García-Blas, S., Bonanad, C., Llàcer, P., Ventura, S., Núñez, J. M., Sánchez, R., Chamorro, C., Fácila, L., de la Espriella, R., Vaquer, J. M., Cordero, A., Roqué, M., Ortiz, V., Racugno, P., Bodí, V., Valero, E., Santas, E., Moreno, M. del C., Miñana, G., ... Núñez, J. (2017). Diuretic Strategies in Acute Heart Failure and Renal Dysfunction: Conventional vs Carbohydrate Antigen 125-guided Strategy. *Clinical Trial Design. Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 70(12), 1067–1073. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.02.028>
45. Antoniou, M., Jorgensen, A. L., & Kolamunnage-Dona, R. (2016). Biomarker-Guided Adaptive Trial Designs in Phase II and Phase III: A Methodological Review. *PLOS ONE*, 11(2), e0149803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149803>

## 14. Anexos

### *Anexo 1. Extracción de datos*

Estudio, año	Tipo de estudio	Número de pacientes	Promedio de edad	Tipo de Falla cardiaca	Promedio de FEVI	Punto de corte CA125	Tiempo de seguimiento	Objetivo de estudio	Resultados	Comentarios
Núñez, 2016	Ensayo Clínico aleatorizado	380	73	rFEVI y cFEVI	< 50%	> 35 U/ml	12 meses	Valor pronostico de terapia guiada por CA 125 en descenso compuesto de mortalidad y rehospitalización vs terapia estándar	La estrategia CA125 resultó en una reducción significativa del criterio de valoración principal (66 eventos frente a 84 eventos; p 0,017); HR: 0,49; IC del 95 %: 0,28 a 0,82; p 0,008). En el grupo guiado con CA125, hubo 31 pacientes que murieron lo que representa el 16.6% del grupo.	La estrategia CA125 fue superior a la habitual en términos de reducción del riesgo compuesto de muerte en un año o reingreso por AHF. Este efecto se debió principalmente a la reducción significativa de la tasa de rehospitalizaciones

<b>Núñez, 2019</b>	Ensayo Clínico aleatorizado	160	78	rFEVI y cFEVI	47%	> 35 UI/ml	30 días	Valor pronóstico de terapia guiada por CA 125 vs terapia estándar en términos de función renal	Esto se compara con 35 pacientes (18.1%) en el grupo de atención estándar, sin diferencias significativas entre los dos grupos (p = 0.689) La terapia guiada por CA125 se asoció con reducciones significativas en eventos clínicos adversos, como la muerte o la rehospitalización por insuficiencia cardíaca a los 30 días	El primer evento es compuesto de muerte o rehospitalización a los 30 días y el segundo es mejora en la función renal a los 30 días
<b>Núñez, 2010</b>	Cohorte prospectivo	1111	74	rFEVI y cFEVI	42%	60 UI/ml	6 meses	Valor pronóstico de CA 125 y NTproBNP en mortalidad a 6 meses y falla cardíaca	El CA125 agregó valor pronóstico más allá de la información proporcionada por el BNP y, por lo tanto, su combinación permite una mejor estratificación del riesgo a 6 meses	
<b>Núñez, 2015</b>	Cohorte prospectivo	264	75	rFEVI y cFEVI	42%	67 UI/ml	2 años	Asociación entre la Gal-3 plasmática con la mortalidad y el riesgo de rehospitalizaciones entre niveles altos y bajos de CA125	Gal-3 se asoció con un mayor riesgo de mortalidad a largo plazo y rehospitalizaciones, pero sólo en pacientes con CA125 > 67 UI/ml	
<b>Ibrahim, 2010</b>	Cohorte prospectivo	174	55	rFEVI y cFEVI	No reportan	35 UI/ml	40 meses	Nivel de CA125 como marcador pronóstico en afroamericanos con falla cardíaca	Los niveles de CA125 >35 U/mL predecían la mortalidad por todas las causas a los 40 meses (cociente de riesgos instantáneos ajustado, 2,53; intervalo de confianza, 1,40–4,59; P = 0,002).	Este estudio se hizo solo con pacientes afroamericanos El grupo control es muertes en el grupo de ca125 < 35 UI/ml
<b>Llacer, 2021</b>	Cohorte prospectivo	359	81	cFEVI	60%	35 UI/ml	12 meses	Nivel de CA125 como marcador pronóstico en > 70 años y cFEVI	Tras un análisis multivariado, el valor de CA125 se asoció de forma casi lineal y positiva a un mayor riesgo de mortalidad (p = 0,009)	
<b>Lourenco, 2022</b>	Cohorte retrospectivo	363	75	rFEVI y cFEVI	No reportan	35 UI/ml	12 meses	Nivel de CA125 como marcador pronóstico	Tanto el CA-125 al ingreso como al alta predijeron la mortalidad, una disminución del CA-125 predijo una reducción del 68% del riesgo de muerte a 1 año solo	

									en pacientes con estancia > 10 días	
<b>Miñana, 2022</b>	Cohorte prospectivo	2369	76	cFEVI	62%	> 35 U/ml	Mediana de 2,2 años	Nivel de CA125 como marcador pronóstico en falla cardiaca con cFEVI	Tras un ajuste multivariable, el CA125 se asoció de forma positiva y no lineal con el riesgo de readmisión acumulada por ICA (p < 0,001).	20 muertes por 100 pacientes año en los grupos Q1, Q2 y Q3.
<b>Chen, 2021</b>	Cohorte prospectivo	213	70	rFEVI y cFEVI	50%	47.6 UI/ml	12 meses	Valor pronóstico de CA 125 y NTproBNP en falla cardiaca	El análisis de regresión multivariante de COX mostró que CA125 es un predictor independiente de muerte por cualquier causa al año en pacientes con ICA (HR=3.05, 95%CI: 1.50-6.20, p=0.002)	
<b>Núñez 2012</b>	Cohorte prospectivo	293	71	rFEVI y cFEVI	48%	> 35 U/ml	18 meses	Valor pronóstico de CA 125 y NTproBNP en mortalidad y falla cardiaca	El cambio de CA125 (aumento con respecto al basal resultó en la mejor combinación de marcadores para predecir la mortalidad por todas las causas CA-125 fue un factor independiente asociado con la mortalidad por todas las causas en pacientes con ICA. La combinación de CA-125 con NT-proBNP mejoró significativamente la predicción de mortalidad	
<b>Yoon, 2018</b>	Cohorte prospectivo	413	67	rFEVI y cFEVI	40%	54.5 UI/ml	24 meses	Valor pronostico del CA125 y NTProBNP a largo plazo		
<b>Núñez, 2007</b>	Cohorte prospectivo	529	73	rFEVI y cFEVI	No reportan	35 UI/ml	6 meses	Nivel de CA125 como marcador pronostico de mortalidad en falla cardiaca	Los niveles séricos de CA125 obtenidos en pacientes ingresados con diagnóstico de IC aguda demostraron ser un predictor independiente de mortalidad hasta el seguimiento de 6 meses	Grupo intervencion: abarca los grupo de cuartil 2,3 y 4 con CA125> 35 UI/ml)

## Anexo 2.. Variables de asociación y pronóstico.

Estudio, año	Promedio de edad	Número de Hombres	Enfermedad Estructural	Punto de corte de CA125	Coexistencia Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial	Mortalidad Grupo de intervención	Mortalidad Grupo Control
Núñez, 2016	73 años	212	No reportan	35 U/ml	Si	66	84
Núñez, 2019	78 años	107	No reportan	35 U/ml	Si	27	38
Núñez, 2010	74 años	545	Isquémica, hipertensiva, taquicardiomiopatía, idiopática, valvular	60 U/ml	Si	93	59
Núñez, 2015	72 años	145	Isquémica y valvular	67 U/ml	Si	56	44
Ibrahim, 2010	55 años	106	Reportan únicamente el porcentaje de isquémica	35 U/ml	Si	19	6
Llacer, 2021	81 años	103	Reportan únicamente el porcentaje de isquémica	35 U/ml	Si	26	13
Lourenco, 2022	75 años	187	isquémica, hipertensiva, taquicardiomiopatía, idiopática, valvular	35 U/ml	Si	24	4
Miñana, 2022	76 años	926	Isquémica y valvular	35 U/ml	Si	20	10
Chen, 2021	70 años	114	Reportan únicamente el porcentaje de isquémica	47.5 U/ml	Si	33	7
Núñez, 2012	71 años	149	Isquémica y valvular	35 U/ml	Si	35	28

Yoon, 2018	67 años	214	Reportan únicamente el porcentaje de isquémica	35{ U/ml	Si	48	22
Núñez, 2007	73 años	248	Isquémica y valvular	35 U/ml	Si	89	5

### Anexo 3. Coeficiente de kappa de Cohen

Estudios	A	P
Núñez J 2007	Con algún sesgo	Con algún sesgo
Núñez J 2010	Con algún sesgo	Con algún sesgo
Núñez J 2012	Con algún sesgo	Con algún sesgo
Núñez J 2015	Con algún sesgo	Con algún sesgo
Núñez J, 2016	Con algún sesgo	Con algún sesgo
Núñez J 2019	Bajo	Bajo
Ibrahim 2010	Bajo	Bajo
Llàcer 2021	Con algún sesgo	Con algún sesgo
Lourenço 2022	Con algún sesgo	Con algún sesgo
Miñana 2022	Con algún sesgo	Con algún sesgo
Chen 2021	Baja	Con algún sesgo
Yoon 2018	Con algún sesgo	Con algún sesgo

### Tabla de concordancia entre evaluadores

	Bajo	Con algún sesgo	Total
Bajo	2	1	3
Con algún sesgo	1	8	9
Total	3	9	12

1. PoPo: Proporción de veces que los evaluadores estuvieron de acuerdo.

$$P_o = \frac{(2 + 8)}{12} = \frac{10}{12} = 0.833$$

2. PePe: Proporción de veces que se esperaría que los evaluadores estuvieran de acuerdo por azar.

$$P_e = \left( \frac{3}{12} \cdot \frac{3}{12} \right) + \left( \frac{9}{12} \cdot \frac{9}{12} \right) = \left( \frac{1}{4} \cdot \frac{1}{4} \right) + \left( \frac{3}{4} \cdot \frac{3}{4} \right) = \frac{1}{16} + \frac{9}{16} = \frac{10}{16} = 0.625$$

3. Fórmula para el coeficiente de kappa:

$$\kappa = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e} = \frac{0.833 - 0.625}{1 - 0.625} = \frac{0.208}{0.375} \approx 0.555$$