

## REC: CardioClinics

[www.reccardioclinics.org](http://www.reccardioclinics.org)

## Artículo original

**Papel de los niveles circulantes del antígeno carbohidrato 125 para identificar al paciente no frágil con IC****Clara Sastre<sup>a</sup>, Ana Martínez<sup>b</sup>, Adora Pérez<sup>a</sup>, Anna Mollar<sup>a,c</sup>, José M. Civera<sup>a</sup>, Adriana Conesa<sup>a</sup>, Amparo Villaescusa<sup>a</sup>, Juan Sanchis<sup>a,c</sup>, Patricia Palau<sup>a</sup>, Gema Miñana<sup>a,c</sup>, Rafael de la Espriella<sup>a</sup> y Julio Núñez<sup>a,c,\*</sup>**<sup>a</sup> Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), Valencia, España<sup>b</sup> Departamento de Epidemiología, Centro Valenciano de Salud Pública, Valencia, España<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 14 de enero de 2023

Aceptado el 3 de marzo de 2023

On-line el 30 de marzo de 2023

## Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca ambulatoria

Biomarcador

CA-125

Fragilidad

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La insuficiencia cardiaca (IC) se relaciona con alta prevalencia de fragilidad. Sin embargo, su evaluación no es rutinaria en la práctica clínica. Por ello, es necesario encontrar herramientas que la evalúen. Los niveles plasmáticos elevados del antígeno carbohidrato 125 (CA-125) se relacionan con mayor riesgo de episodios adversos clínicos en estos pacientes. Este trabajo evaluó la posible relación entre los valores de CA-125 y las categorías de fragilidad en pacientes con IC.

**Métodos:** En este estudio observacional, unicéntrico y prospectivo, junto con las características basales del paciente estable con IC, se evaluó la fragilidad mediante la escala Fried. La capacidad discriminativa del CA-125 para el diagnóstico se evaluó mediante la curva *receiver operating characteristic* (ROC).

**Resultados:** En 277 pacientes ( $74 \pm 10$  años, 42,59% mujeres, 52,70% fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $< 50\%$  y 81,22% grado I-II de la New York Heart Association). Se registraron 61 (22,02%) robustos (Fried = 0), 95 (34,29%) prefrágiles (Fried = 1-2) y 121 (46,68%) frágiles (Fried  $\geq 3$ ). Los valores CA-125 fueron inferiores en robustos (13 U/ml [9-23] frente a 19 U/ml (12-41),  $p = 0,002$ ) y valores  $\leq 10$  U/ml mostraron un valor predictivo negativo del 66% para descartar al prefrágil/frágil. Hubo asociación significativa, positiva no lineal entre CA-125 y la escala Fried ( $p = 0,003$ ). Valores de CA-125  $\leq 10$  U/ml mostraron una elevada probabilidad de presencia de robustez.

**Conclusiones:** Con IC crónica, el CA-125  $\leq 10$  U/ml predijo la presencia de robustez.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Abreviaturas:** CA125, antígeno carbohidrato 125; IGF-1, factor de crecimiento insulínico tipo 1; IC, insuficiencia cardiaca; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [yulnunez@gmail.com](mailto:yulnunez@gmail.com) (J. Núñez).



@icunidad, @yulnunezvill

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2023.03.002>

2605-1532/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Role of plasma carbohydrate antigen 125 to identify nonfrail patients in HF

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Ambulatory heart failure

Biomarker

CA125

Frailty

**Introduction and objectives:** Heart failure (HF) is an age-related syndrome with a high burden of frailty. However, frailty assessment is not regularly performed in clinical practice. Therefore, a clinical tool for frailty assessment is still required. High levels of Plasma carbohydrate antigen 125 (CA125) are related with a higher risk of adverse clinical events. In this study we aimed to evaluate different CA125 values and its association with frailty categories in HF. **Methods:** In this observational, single-center and prospective study, frailty was assessed by Fried score along with the baseline characteristics of the HF stable patient. The discriminative ability of CA125 for predicting frailty status was evaluated by receiver operating characteristic (ROC).

**Results:** In 277 patients ( $74 \pm 10$  years, 42.59% women, 52.70% left ventricular ejection fraction  $< 50\%$  and 81.22% New York Heart Association grade I-II). There were 61 (22.02%) robust (Fried = 0), 95 (34.29%) pre-frail (Fried = 1-2) and 121 (46.68%) frail (Fried  $\geq 3$ ). CA125 values were lower in robust (13 U/mL (9-23) vs 19 U/mL (12-41),  $P = .002$ ) and values  $\leq 10$  U/mL showed a negative predictive value of 66% to rule out the pre-frail/frailty status. Significant, positive, and non-linear association between CA125 and the Fried score ( $P = .003$ ) was found. CA125 values  $\leq 10$  U/mL showed a high probability of the presence of robustness.

**Conclusions:** In a cohort of patients with chronic HF, low values of CA125 ( $< 10$  U/mL) predicted robust patients.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico con una prevalencia elevada y creciente<sup>1</sup>. Además de su elevada morbimortalidad, la IC presenta una elevada prevalencia de fragilidad asociada y esta se relaciona, a su vez, con mayor mortalidad, hospitalización y deterioro de la calidad de vida<sup>2,3</sup>.

La fragilidad es un síndrome multidimensional que disminuye la reserva funcional de manera que el paciente se vuelve más vulnerable ante factores estresantes. Por ello, su presencia incrementa el riesgo de eventos<sup>2,3</sup>. La escala de medición más utilizada para evaluar la fragilidad es el fenotipo de fragilidad Fried, que consta de 5 componentes: 2 son objetivos (fuerza muscular de miembro superior y velocidad de la marcha) y 3 subjetivos (sensación de fatiga, baja actividad física y pérdida referida de peso en el último año). De este modo, la fragilidad se categoriza en 3 grupos: no fragilidad o robustez (0 puntos), prefragilidad (1-2 puntos) y fragilidad ( $\geq 3$ )<sup>4</sup>.

Tanto la fragilidad como la IC comparten nexos fisiopatológicos comunes<sup>3</sup>. La congestión hídrica, inflamación, inmunosupresión y desnutrición son fenómenos fisiopatológicos ligados a la fragilidad y a la IC<sup>3</sup>. En la última década, numerosas publicaciones han puesto de relieve la utilidad clínica de los niveles circulantes del antígeno carbohidrato 125 (CA-125) en pacientes con IC<sup>5</sup>. Sus niveles se asocian a mayor congestión, deterioro funcional e inflamación en IC<sup>5</sup>. De este modo se especula que los niveles de CA-125 podrían ser de ayuda en la identificación del estado de fragilidad (fragilidad-prefragilidad-robustez) en pacientes con IC. Este hecho podría ser de utilidad en la práctica clínica diaria dada la amplia disponibilidad de este biomarcador, su coste reducido y la

ausencia de modificación sustancial por factores de confusión muy prevalentes en pacientes con fragilidad como son la edad, la disfunción renal y el grado de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo<sup>6-9</sup>.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la asociación entre los valores circulantes de CA-125 y su relación con las categorías de fragilidad (fragilidad-prefragilidad-robustez) en pacientes con IC estable.

## Métodos

### Población de estudio y procedimientos

Estudio unicéntrico, prospectivo, observacional en el que se incluyó una cohorte no seleccionada de pacientes con criterios de IC, según las guías de práctica clínica actuales en cada momento<sup>10</sup>. La muestra de estudio se seleccionó de pacientes que acudieron en situación de estabilidad clínica (sin ingresos hospitalarios ni ajustes en la medicación desde la última consulta ambulatoria) a la unidad de IC del servicio de cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia desde enero del 2017 hasta febrero del 2019 y que aceptaron participar. Los pacientes se incluyeron independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como de la edad.

En cada una de las visitas se determinaron los datos demográficos, signos vitales, electrocardiograma, parámetros de laboratorio (incluyendo la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral [tipo B] [NT-proBNP]), valores ecocardiográficos, estado de fragilidad, resultado del cuestionario Minnesota para personas con IC y el tratamiento farmacológico.

**Tabla 1 – Descripción de los componentes del fenotipo de fragilidad propuesto por Fried**

Componentes	Definiciones															
Pérdida de peso no intencionada	Pérdida de peso mayor de entre 3,73 kg y 4,5 kg en el último año (pérdida > 5% del peso corporal del año anterior)															
Agotamiento o fatiga autopercibida	Sensación de cansancio durante todo el tiempo o la mayor parte del tiempo															
Actividad física	Actividad medida en Kcal por semana (Kcal/semana), considerándose criterio en el caso de un consumo < 383 Kcal/semana para los varones o menor de < 270 Kcal/semana en el caso de las mujeres															
Velocidad de la marcha	Velocidad expresada en metros por segundo (m/s) y ajustada al sexo y altura. La distancia acotada para la prueba fueron 4,6 m. Se consideró que se cumplía este criterio de fragilidad en caso de que el tiempo de desplazamiento fuese > 6 s (para una altura > 1,73 cm en varones y > 159 cm en mujeres) o > 7 s (para una altura < 1,73 cm en varones y < 159 cm en mujeres)															
Fuerza muscular	Fuerza de agarre medida con dinamometría, considerándose criterio de fragilidad aquella fuerza < 20% sobre la línea base ajustada por IMC y sexo															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IMC varones (kg)</th> <th>IMC mujeres (kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fuerza muscular (dinamometría miembro superior)</td> <td>IMC ≤ 24 (≤ 29)</td> <td>IMC ≤ 23 (≤ 17)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>IMC 24,1-26 (≤ 30)</td> <td>IMC 23,1-26 (≤ 17,3)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>IMC 26,1-28 (≤ 30)</td> <td>IMC 26,1-29 (≤ 18)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>IMC &gt; 28 (≤ 32)</td> <td>IMC &gt; 29 (≤ 21)</td> </tr> </tbody> </table>		IMC varones (kg)	IMC mujeres (kg)	Fuerza muscular (dinamometría miembro superior)	IMC ≤ 24 (≤ 29)	IMC ≤ 23 (≤ 17)		IMC 24,1-26 (≤ 30)	IMC 23,1-26 (≤ 17,3)		IMC 26,1-28 (≤ 30)	IMC 26,1-29 (≤ 18)		IMC > 28 (≤ 32)	IMC > 29 (≤ 21)
	IMC varones (kg)	IMC mujeres (kg)														
Fuerza muscular (dinamometría miembro superior)	IMC ≤ 24 (≤ 29)	IMC ≤ 23 (≤ 17)														
	IMC 24,1-26 (≤ 30)	IMC 23,1-26 (≤ 17,3)														
	IMC 26,1-28 (≤ 30)	IMC 26,1-29 (≤ 18)														
	IMC > 28 (≤ 32)	IMC > 29 (≤ 21)														

IMC: índice de masa corporal; Kcal: kilocalorías.

La fragilidad fue evaluada mediante la escala Fried. En esta escala se evalúa al paciente teniendo en cuenta la pérdida de peso no intencionada (medida en kilogramos), el agotamiento o la fatiga autopercibida, la actividad física (medida en kilocalorías por semana), la velocidad de la marcha (medida en metros por segundo) y la fuerza muscular de agarre (medida mediante dinamometría manual). Las definiciones de cada uno de los ítems de la escala se muestran en la [tabla 1](#). En base a los anteriores apartados, se clasifica al paciente en robusto (0 puntos), prefrágil (1-2 puntos) y frágil ( $\geq 3$ ) según puntos de corte establecidos<sup>4</sup> ([tabla 1](#)).

Los parámetros demográficos, clínicos y analíticos, incluyendo el CA-125, se midieron el mismo día de la evaluación de la fragilidad. Los parámetros ecocardiográficos se obtuvieron de la historia clínica en el último año. La medición de CA-125 se realizó mediante inmunoanálisis comercial (Roche Elecsys CA125 assay, Roche Diagnostics, Basilea, Suiza).

#### Declaración ética

El estudio se aprobó por el comité ético del Hospital Clínico Universitario de Valencia de acuerdo con los Principios de la Declaración de Helsinki y todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

#### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o mediana (percentil 25%-percentil 75%), según lo apropiado. Las variables discretas se presentaron como porcentajes. Las diferencias entre las variables basales y las categorías de la escala Fried (robusto, prefrágil y frágil) se evaluaron mediante la prueba de ANOVA o Kruskal-Wallis para variables continuas y el test de la  $\chi^2$  para las variables discretas. Se evaluó el valor predictivo negativo y positivo de diferentes puntos de corte de CA-125 para diferenciar las diferentes categorías de la fragilidad.

La asociación multivariante entre el CA-125 y la escala Fried, evaluada como variable dicotómica (0 frente a  $\geq 1$ ), se evaluó mediante regresión logística. La selección de variables en el modelo multivariante se hizo en base a la plausibilidad biológica independientemente del valor de p. La forma funcional de las variables continuas se evaluó mediante polinomios fraccionados y las variables se transformaron según correspondiese. Finalmente, la contribución de las covariables a la variabilidad del modelo multivariante final se analizó mediante el coeficiente de determinación (R<sup>2</sup>). El modelo multivariante incluyó un conjunto de 12 covariables: edad (años), sexo (varón/mujer), diabetes mellitus tipo 2 (sí/no), dislipemia (sí/no), fumador (sí/no), ingreso previo por IC aguda (sí/no), clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) ( $\geq 3$ ), CA-125 (U/ml), la NT-proBNP (pg/ml), filtrado glomerular mediante la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology) (ml/min/m<sup>2</sup>) y hemoglobina (g/dl). Las estimaciones probabilísticas se expresaron mediante relación de probabilidades (*odds ratio* [OR]). La capacidad discriminativa adicional del modelo final multivariante sin incluir el CA-125 frente al modelo final incluyendo el CA-125 se evaluó mediante comparación de curvas *receiver operating characteristic* (ROC).

#### Resultados

Se incluyó a un total de 277 sujetos con IC estable con una edad media de  $74 \pm 10$  años, de las cuales, 118 (42,6%) fueron mujeres. De esta población, 146 (52,7%) presentaban fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50% y 225 (81,2%) clase I-II de la NYHA. En cuanto al estado de fragilidad, 61 (22,0%) se clasificaron como robustas y 216 (78,0%) como no robustas. Dentro de estas últimas, 95 (34,2%) y 121 (43,7%) se identificaron como prefrágiles y frágiles, respectivamente ([tabla 2](#)).

Los pacientes con mayor puntuación Fried fueron mayores, más frecuentemente mujeres, y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 50%. Del mismo modo, estos mostraron

Tabla 2 – Características basales

	Frágil y prefrágil (216)	Robusto (61)	Total (277)	p valor
<b>Características clínicas</b>				
Edad, años	75 ± 10	70 ± 12	74 ± 10	0,004
Mujer, n (%)	99 (45,8)	19 (31,1)	118 (42,6)	0,042
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30 ± 5	28 ± 4	29 ± 5	0,012
Circunferencia cadera, cm	104 (98-114)	106 (101-115)	106 (100-115)	0,259
Circunferencia cintura, cm	102 (97-111)	107 (101-118)	106 (100-115)	0,017
Hipertensión, n (%)	177 (81,9)	42 (68,9)	219 (79,1)	0,033
Ingreso previo IC, n (%)	121 (56,0)	25 (41,0)	146 (52,7)	0,43
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	106 (49,1)	20 (32,8)	126 (45,5)	0,029
Dislipemia, n (%)	154 (71,3)	36 (59,0)	190 (68,6)	0,085
Fumador, n (%)	57 (26,4)	14 (23,0)	71 (25,6)	0,623
Cardiopatía isquémica, n (%)	100 (46,3)	26 (42,6)	126 (45,5)	0,664
Enfermedad renal, n (%)	109 (50,5)	28 (45,9)	137 (49,5)	0,564
EPOC, n (%)	52 (24,1)	10 (16,4)	62 (22,4)	0,228
Edema, n (%)	63 (29,2)	13 (21,3)	76 (27,4)	0,258
NYHA III-IV, n (%)	46 (21,3)	6 (9,8)	52 (18,8)	0,043
<b>Signos físicos, ecocardiograma, pruebas</b>				
PAS, mmHg	127 ± 18	124 ± 16	126 ± 18	0,110
Frecuencia cardiaca, lpm	73 ± 13	75 ± 16	73 ± 14	0,574
FEVI, %	49 ± 14	44 ± 15	48 ± 15	0,015
ICFec, n (%)	111 (51,4)	20 (32,8)	131 (47,3)	0,013
MLHFQ	21 (21-27)	30 (21-47)	28 (21-45)	<0,001
<b>Analíticas</b>				
Potasio, mmol/l	4.3 (4,0-4,8)	4,5 (4,2-4,9)	4,4 (4,0-4,8)	0,036
Urea, mg/dl	48,0 (40,0-64,0)	62,0 (41,0-93)	60,0 (44,0-90,0)	<0,001
TFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	58.6 (44.4-89.2)	75.3 (58-91.9)	64.1 (45.7-91.5)	0.032
Sodio, mEq/l	142 (140-144)	141 (140-143)	142 (140-143)	0,865
Linfocitos, %	24,4 (17,8-29,9)	24,8 (21,1-31,0)	24,5 (17,8-30,0)	0,446
Hematocritos, %	45 ± 5	42 ± 6	42 ± 6	<0,001
Hemoglobina, g/dl	13,1 (11,8-14,4)	14,6 (13,2-15,8)	13,4 (12,0-14,7)	<0,001
CA-125, U/l	19 (12-41)	13 (9-23)	17 (11-36)	0,001
NT-proBNP, pg/ml	1.802 (810-3.775)	1.128 (455-2.274)	1.612 (699-3.338)	0,004
<b>Tratamiento</b>				
Furosemida, mg	40 (0-8 0)	40 (0-80)	60 (0-80)	<0,001
Diuréticos, n (%)	164 (89,6)	34 (79,1)	198 (87,6)	0,072
ARM, n (%)	100 (46,3)	36 (59,0)	136 (49,1)	0,084
Bloqueadores beta, n (%)	178 (82,4)	56 (91,8)	234 (84,5)	0,107
IECA/ARA-II, n (%)	91 (42,1)	20 (32,8)	111 (40,1)	0,237
INRA, n (%)	39 (18,1)	28 (45,9)	67 (24,2)	<0,001
Inhibidores SGLT2, n (%)	13 (21,3)	17 (17,9)	75 (16,2)	0,045
Sacubitrilo/Valsartán (%)	39 (18,1)	28(45,9)	67(24,2)	<0,001

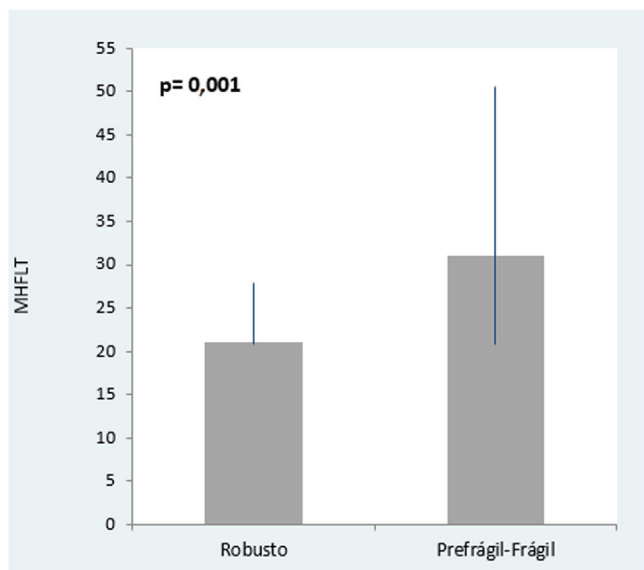
ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores de mineralocorticoides; CA-125: antígeno carbohidrato 125; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; ICFEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; INRA: inhibidor del receptor de angiotensina-nepilisin; Sac/Vals: sacubitrilo/valsartán; lpm: latidos por minuto; MLHFQ: Cuestionario Minnesota para personas con insuficiencia cardiaca; NYHA: New York Heart Association; PAS: presión arterial sistólica; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (tipo B); TGF: tasa de filtrado glomerular.

valores más elevados de NT-proBNP y menores de hemoglobina, potasio y función renal. A mayor puntuación Fried, los pacientes también presentaron valores más altos de la puntuación del Minnesota Heart Failure Living Test (fig. 1). Se observó una tendencia estadística al observar índices de masa corporal más elevados y mayor prevalencia de diabetes tipo 2 en prefrágiles y frágiles. Las características basales estratificadas en robusto frente a no robusto se presentan la tabla 1. En resumen, aquellos pacientes robustos fueron en su mayoría más jóvenes, más frecuentemente varones, con menos ingresos previos por IC, mayoritariamente con fracción de eyección

del ventrículo izquierdo conservada, con mayores niveles de hemoglobina y mejor capacidad funcional (NYHA I-II). Con respecto al tratamiento, los sujetos robustos se trataron más frecuentemente con sacubitrilo/valsartán.

### Antígeno carbohidrato 125 y fragilidad

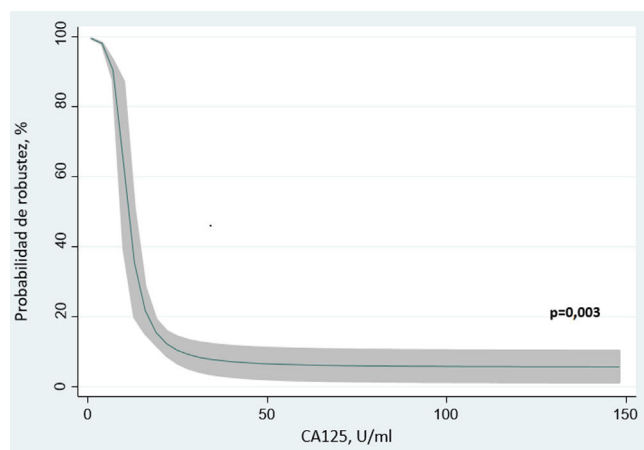
Se observó un incremento progresivo en los valores de CA-125 desde pacientes con puntuaciones más bajas a altas de la escala Fried. De hecho, la mediana de CA-125 fue de 13 U/ml (9-23) en el grupo de pacientes robustos, 18 U/ml (12-43) en



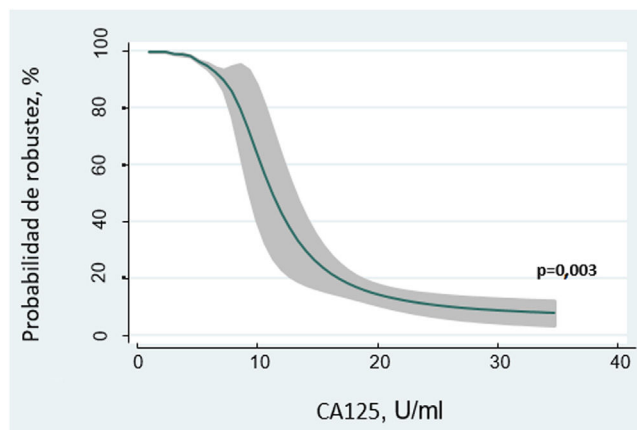
**Figura 1 – Comparación de la puntuación de fragilidad con la puntuación del Minnesota Heart Failure Living Test (MHFLT): a mayor puntuación en el cuestionario de fragilidad, mayor puntuación en el MHFLT por lo que peor calidad de vida.**

prefrágiles y 19 U/ml (12-38) en frágiles ( $p=0,006$ ). La máxima y significativa diferencia se observó entre robustos frente a no robustos (13 U/ml [9-23] frente a 19 [12-41],  $p=0,002$ ), sin encontrarse diferencias entre frágiles y prefrágiles ( $p=0,984$ ). Un punto de corte de  $CA-125 \leq 10$  U/ml mostró un valor predictivo negativo del 66% para descartar pre o fragilidad en esta población. Por el contrario, valores de CA-125 mayores 10 U/ml mostraron un valor predictivo positivo del 81,7% para la diagnosticar pre o fragilidad.

El análisis multivariante reveló que el CA-125 mostró una asociación estadísticamente significativa, positiva y no lineal con la escala Fried, como se aprecia en la figura 2. Valores más



**Figura 2 – Probabilidad de ser robusto según el valor de antígeno carbohidrato 125 (CA-125) circulante. Incremento exponencial de la probabilidad de robustez a partir de cifras inferiores a 20 U/ml. Pacientes con valores de CA-125  $\leq 10$  U/ml tienen mayor probabilidad de ser robustos.**



**Figura 3 – Probabilidad de ser robusto con el antígeno carbohidrato 125 (CA-125)  $> 20$  U/ml. Valores por encima de  $> 20$  U/ml muestran probabilidades mayores de Fried  $> 1$  (prefrágiles o frágiles).**

altos de CA-125 incrementaron el riesgo de puntuaciones de Fried más altos. Por el contrario, se identificó un incremento exponencial de la probabilidad de robustez a partir de cifras inferiores a 20 U/ml. De este modo, aquellos pacientes con valores de CA-125  $\leq 10$  U/ml (21,3% de la muestra) mostraron probabilidades de ser robustos por encima del 80% (fig. 1). De hecho, aquellos sujetos con CA-125  $\leq 10$  U/ml presentaron el triple de probabilidad de ser robusto frente a aquellos con valores superiores (OR=3,03, intervalo de confianza del 95%, 1,39-6,61;  $p=0,005$ ). Por el contrario, valores por encima de  $> 20$  U/ml mostraron probabilidades de Fried  $> 1$  (prefrágiles o frágiles) mayores del 80% (fig. 3). La capacidad discriminativa del modelo multivariante para predecir robustez mejoró estadísticamente con la incorporación del CA-125 al modelo multivariante (área bajo la curva ROC=0,82 frente a 0,77,  $p=0,021$ ). De hecho, el CA-125 fue la variable más importante que explica la variabilidad del modelo multivariante predictor de robustez ( $R^2=85,6\%$ ).

## Discusión

Los resultados obtenidos en este trabajo sugieren que los niveles circulantes de CA-125 podrían ser una herramienta de utilidad para poder discriminar el estado de fragilidad de los pacientes con IC. Más concretamente, niveles de CA-125  $\leq 10$  U/ml podrían ayudar a identificar un paciente robusto con IC estable.

### Utilidad de la evaluación de la fragilidad en insuficiencia cardíaca

La fragilidad ha mostrado tener una estrecha relación con los pacientes con enfermedad cardiovascular<sup>11</sup>. Esta asociación se considera bidireccional, de manera que, por un lado, los pacientes frágiles tienen un riesgo más elevado de presentar enfermedad cardiovascular con un inicio más precoz (especialmente IC)<sup>11</sup> y, por otro lado, los pacientes con enfermedad cardíaca (clínica o subclínica) tienen mayor riesgo de

encontrarse dentro del grupo de paciente prefrágil o frágil<sup>12</sup>. En general, durante el seguimiento del paciente, la presencia de fragilidad y otros síndromes geriátricos, se asocia con un peor pronóstico en todos los escenarios clínicos, ya sea en el paciente agudo, como en el paciente crónico<sup>5,12-18</sup>.

La prevalencia de la fragilidad en pacientes con IC oscila entre el 15 y el 74% según distintas series, siendo superior al 50% en los pacientes de edad avanzada, especialmente en aquellos con comorbilidades y enfermedades crónicas, como la IC<sup>2</sup>.

El fenotipo de fragilidad propuesto por Fried et al. ha sido, hasta el momento, el más utilizado en la evaluación de la fragilidad en el paciente cardiovascular<sup>4</sup>. No obstante, en la práctica clínica diaria, la evaluación de la fragilidad mediante cuestionarios (ya sea con la escala Fried u otro tipo de herramientas) no se realiza de manera sistemática<sup>4</sup>. Se especula que este hecho es así por 2 razones principales: a) sobrecarga asistencial y limitada disponibilidad de tiempo para calcular la fragilidad con esta escala, y b) percepción de poca utilidad clínica, especialmente porque la fragilidad no se contempla habitualmente como objetivo terapéutico.

De esta manera, parece pertinente evaluar métodos alternativos como el análisis de biomarcadores que nos permitan *a priori* seleccionar pacientes con elevada probabilidad de prefragilidad o robustez para así aumentar la eficiencia en la evaluación del estatus de fragilidad.

El análisis de este biomarcador tiene ciertas características logísticas que lo hacen atractivo para su incorporación en práctica clínica: a) medición estandarizada y ampliamente disponible, y b) coste reducido.

### **Papel de los biomarcadores circulantes en la evaluación de la fragilidad en insuficiencia cardiaca**

La desregulación fisiológica que envuelve a los pacientes frágiles con enfermedad cardiovascular es multifactorial y multisistémica. Por ejemplo, en el síndrome coronario agudo, la fragilidad se asocia con alteraciones inflamatorias, inmunodepresión, desnutrición y otras alteraciones endocrinometabólicas<sup>19</sup>. Sanchis et al. mostraron, mediante un estudio en 342 pacientes con síndrome coronario agudo, que los enfermos frágiles tenían valores aumentados de creatinina, dímero-D, NT-proBNP y cistatina C, y valores bajos de hemoglobina, dehidroepiandrosterona, vitamina D, albúmina y zinc<sup>19</sup>.

Además, algunos de los biomarcadores estudiados se asociaron a fragilidad estableciendo un punto de corte predictivo que permite discriminar al paciente frágil de manera independiente. Concretamente, en este estudio, la hemoglobina  $\leq 12,5$  g/dl, la vitamina D  $\leq 9$  ng/ml y la cistatina-C  $\geq 1,2$  mg/l eran indicadores de fragilidad<sup>20</sup>.

En este mismo contexto, el factor de diferenciación de crecimiento 15 resulta alterado cuando existe senescencia celular y estado geriátrico. De hecho, esta molécula establece su punto de corte en 2.432 pg/ml<sup>20</sup>. Sin embargo, la asociación de los anteriores marcadores circulantes y el estado de fragilidad en pacientes con IC no ha sido confirmada.

En IC se ha barajado la posible relación entre diversos biomarcadores (NT-proBNP, norepinefrina, dihidroxifenilglicol,

factor de necrosis tumoral soluble alfa receptor-1, adiponectina, insulina, glucosa, factor de crecimiento similar a la insulina-1 y miostatina) con la fragilidad<sup>21</sup>. Sin embargo, los resultados son escasos y en su mayoría neutros. Denfeld et al. evaluaron la relación de dichos biomarcadores con el estado de fragilidad en 113 pacientes con IC ambulatoria. Únicamente valores bajos de adiponectina, factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y miostatina se asociaron significativamente con el estado de fragilidad<sup>21</sup>. Además, al estratificar por sexo, los 2 últimos resultaron significativos en varones, pero no en mujeres<sup>22</sup>. Por lo tanto, hasta el momento no se ha establecido un biomarcador circulante que permita definir el grado de fragilidad en pacientes con IC.

### **Antígeno carbohidrato 125 y fragilidad en insuficiencia cardiaca: fisiopatología**

La relación sugerida entre el CA-125 como marcador de fragilidad se sustenta sobre supuestos fisiopatológicos sólidos. En primer lugar, ambos están relacionados con la inflamación<sup>9</sup>. Por ejemplo, Miñana et al. mostraron valores elevados de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ]), interleucina-6 e interleucina-10 y se asociaron con valores elevados de CA-125 en 132 pacientes con IC aguda<sup>23</sup>. En IC, los niveles circulantes de CA-125 se muestran fuertemente ligados al estado de sobrecarga hídrica de los pacientes, fenómeno responsable de la mayoría de los síntomas y signos de la enfermedad, declive funcional y de las frecuentes descompensaciones<sup>8</sup>. Así pues, postulamos que el CA-125 sería un parámetro subrogado de la inflamación y congestión hídrica de los pacientes con IC, hecho que parece que plausiblemente estarían relacionados con el grado de fragilidad.

Por último, y desde un punto de vista clínico, se debe destacar que las medidas seriadas de CA-125 han mostrado ser muy útiles para monitorizar el estado clínico y riesgo de los pacientes con IC<sup>5</sup>. Además, 2 ensayos clínicos avalan la utilidad de este biomarcador para adecuar la intensidad del tratamiento diurético en pacientes con IC (CHANCE-HF e IMPROVE-HF)<sup>24,25</sup>. De este modo, y en base a los presentes resultados, postulamos que este marcador podría también ser de utilidad para monitorizar la evolución del grado de fragilidad de pacientes con IC. Futuros trabajos deberán confirmar esta hipótesis.

### **Limitaciones**

Primero, debido al carácter observacional de este estudio, cabe la posibilidad de que exista un sesgo de selección o un efecto de confusión residual como consecuencia de las covariables desconocidas o no evaluadas. Segundo, al tratarse de un estudio realizado en un solo centro, se debe tener precaución a la hora de extrapolar los resultados y las conclusiones a otras poblaciones. Tercero, en el presente trabajo no se han evaluado nuevos marcadores emergentes de fragilidad, por lo que no se ha podido hacer una comparación formal con estos. Cuarto, el incluir en este trabajo solo pacientes con IC estable no permite dilucidar la utilidad de este parámetro en otras situaciones clínicas. Por último, el presente trabajo no puede desvelar

las razones fisiopatológicas que explican la asociación aquí sugerida.

## Conclusiones

En este estudio a través de una cohorte de pacientes ambulatorios con IC crónica, se ha detectado que valores bajos de CA 125 (< 10 U/ml) ayudan a descartar al paciente frágil o prefrágil. El CA-125 parece ser un biomarcador de utilidad para predecir la robustez de un paciente con IC de manera específica, sensible y económica. Este hecho podría suponer una innovadora y beneficiosa alternativa para estimar el grado de fragilidad de manera sencilla y ampliamente disponible.

### ¿Qué se sabe del tema?

Hasta el momento, identificar al paciente frágil en la consulta ambulatoria de IC se ha establecido como una necesidad para la optimización del seguimiento. Sin embargo, no se está llevando a cabo. Esto puede deberse al método empleado para evaluar la fragilidad del paciente. Se trata de un cuestionario largo y subjetivo que se realiza a todos los pacientes sin distinción previa. Al haber tantos pacientes, se pierde tiempo en aquellos que realmente no lo necesitan por ser robustos y termina por no realizarse en aquellos que realmente lo necesitan.

### ¿Qué novedades aporta?

En este estudio a través de una cohorte de pacientes ambulatorios con IC crónica, se ha detectado que valores bajos de CA-125 (< 10 U/ml) ayudan a descartar al paciente robusto. De tal manera que, el CA-125 parece ser un biomarcador de utilidad para disminuir el número de pacientes que realmente se beneficiarían de ser evaluados mediante la escala Fried. El CA-125, además de que su análisis es económico para el sistema de salud, parece predecir la robustez de un paciente con IC de manera específica y sensible. Este hecho podría suponer una innovadora y beneficiosa alternativa para optimizar la evaluación del grado de fragilidad de manera sencilla. Además, se encuentra ampliamente disponible.

## Financiación

Este trabajo fue apoyado en parte por subvenciones de CIBERCV (Madrid, Spain) [becas números 16/11/00420 y 16/11/00403]; FEDER (Madrid, Spain), Instituto Carlos III (Madrid, Spain) [becas números FI12/00467 y PIE15/00013].

## Contribución de los autores

J. Núñez, C. Sastre, A. Martínez, A. Pérez, A. Mollar, R. de la Espriella, J.M. Civera, A. Conesa, A. Villaescusa, J. Sanchis, P. Palau, G. Miñana: contribución a la concepción y diseño del

estudio, análisis e interpretación de los datos, a la redacción del artículo y a hacer una revisión crítica de su contenido intelectual. Han dado la aprobación final a la versión que se publicará. Han asumido responsabilidades sobre todos los aspectos del artículo e investigado y resuelto cualquier cuestión relacionada con la exactitud y veracidad de cualquier parte del trabajo.

## Conflicto de intereses

Los autores no tienen otros fondos, relaciones financieras o conflictos de intereses que revelar en relación con este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1342-1356.
2. Jiménez-Méndez C, Díez-Villanueva P, Bonanad C, et al. Frailty and prognosis of older patients with chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:1011-1019.
3. Pandey A, Kitzman D, Reeves G. Frailty is intertwined with heart failure: Mechanisms, prevalence, prognosis, assessment, and management. *JACC Heart Fail*. 2019;7:1001-1011.
4. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-M157.
5. Núñez J, de la Espriella R, Miñana G, et al. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: A narrative review. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1445-1457.
6. Llàcer P, Núñez J, Manzano L, et al. Carbohydrate antigen 125 (CA125) as a prognostic marker in the elderly with acute heart failure and preserved ejection fraction. *Med Clin (Barc)*. 2022;159:167-170.
7. Miñana G, de la Espriella R, Palau P, et al. Carbohydrate antigen 125 and risk of heart failure readmissions in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2022;12:1-10.
8. De la Espriella R, Bayés-Genís A, Llàcer P, et al. Prognostic value of NT-proBNP and CA125 across glomerular filtration rate categories in acute heart failure. *Eur J Intern Med*. 2022;95:67-73.
9. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, et al. Clinical role of CA125 in worsening heart failure: A BIostat-CHF Study Subanalysis. *JACC Heart Fail*. 2020;8:386-397.
10. Ponikowski A, del G, de TP, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1167, e1-1167.e85.
11. Veronese N, Cereda E, Stubbs B, et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. *Ageing Res Rev*. 2017;35:63-73.
12. Chivite D, Formiga F, Corbella X, et al. Basal functional status predicts one-year mortality after a heart failure hospitalization in elderly patients — The RICA prospective study. *Int J Cardiol*. 2018;254:182-188.
13. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, et al. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;236:283-289.
14. Díez-Villanueva P, Arizá-Solé A, Vidán MT, et al. Recommendations of the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology for the Assessment of Frailty

- in Elderly Patients With Heart Disease. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:63-71.
15. Martín-Sánchez FJ, Marino-Genicio R, Rodríguez-Adrada E, et al. El manejo de la insuficiencia cardiaca aguda en los servicios de urgencias hospitalarios españoles en función de la edad. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:715-720.
  16. Vidán MT, Blaya-Novakova V, Sánchez E, et al. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:869-875.
  17. Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, et al. Punto de corte óptimo del antígeno carbohidrato 125 para la identificación de pacientes con bajo riesgo tras un ingreso por insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2021;75:316-324.
  18. Martín Sánchez FJ, Rodríguez E, Vidán Astiz MT, et al. Impacto de las variables geriátricas en la mortalidad a 30 días de los ancianos atendidos por insuficiencia cardiaca aguda. *Emergencias*. 2018;30:149-155.
  19. Sanchis J, Núñez E, Ruiz V, et al. Usefulness of clinical data and biomarkers for the identification of frailty after acute coronary syndromes. *Can J Cardiol*. 2015;31:1462-1468.
  20. Sanchis J, Ruiz V, Bonanad C, et al. Growth differentiation factor 15 and geriatric conditions in acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2019;290:15-20.
  21. Denfeld QE, Purnell JQ, Lee CS, et al. Candidate biomarkers of physical frailty in heart failure: an exploratory cross-sectional study. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2023;22:149-157.
  22. Chew J, Tay L, Lim JP, et al. Serum myostatin and IGF-1 as gender-specific biomarkers of frailty and low muscle mass in community-dwelling older adults. *J Nutr Health Aging*. 2019;23:979-986.
  23. Miñana G, Núñez J, Sanchis J, et al. CA125 and immunoinflammatory activity in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2010;145:547-548.
  24. Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, et al. Carbohydrate Antigen-125-Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A randomized study. *JACC Heart Fail*. 2016;4:833-843.
  25. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices. *Circulation*. 2010;122:585-596.