

Artículo original

CA125 como nuevo biomarcador en pacientes con circulación de Fontan



Francisco Buendía Fuentes^{a,b,c,*}, Pablo Jover Pastor^a, Miguel Ángel Arnau Vives^{a,b},
Silvia Lozano Edo^a, María Rodríguez Serrano^a, Jaime Aguero^{a,b}, Ana Osa Sáez^{a,b,c},
Isabel Conde Amiel^d, Victoria Aguilera Sancho-Tello^{d,e}, Luis Martínez-Dolz^{a,b} y Joaquín Rueda Soriano^{a,b,c}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^c Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^d Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, IIS La Fe, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^e Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 14 de febrero de 2022

Aceptado el 17 de mayo de 2022

On-line el 30 de junio de 2022

Palabras clave:

Paliación tipo Fontan

Antígeno carbohidrato 125

Disfunción de la circulación Fontan

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los pacientes con circulación de Fontan (CF) presentan una gran incidencia de complicaciones y ningún biomarcador estratifica el riesgo. El objetivo es analizar la asociación de biomarcadores con un perfil clínico de disfunción de la CF, incluyendo por primera vez el antígeno carbohidrato 125 (CA125), y proponer una estimación del riesgo basada en la combinación de biomarcadores.

Métodos: Estudio transversal de adultos con CF. Se consideró perfil clínico desfavorable el combinado de insuficiencia cardíaca, arritmias auriculares, fístulas venovenosas, enteropatía pierdeproteínas o bronquitis plástica. Se analizaron variables clínicas y analíticas, incluidos CA125, NT-proBNP, función renal y hepática y amplitud de distribución eritrocitaria (ADE). Se realizó un estudio univariado y multivariado de la relación de dichas complicaciones clínicas y curvas ROC para obtener puntos de corte.

Resultados: Se incluyó a 56 pacientes (media de edad, $27,4 \pm 7,8$ años). El 34% tenía un perfil clínico desfavorable, con valores de CA125 significativamente mayores (30,1 frente a 12,6 U/ml; $p = 0,001$). LnCA125 (OR = 5,1; IC95%, 1,2-22), ADE (OR = 1,8; IC95%, 1,1-3,1) y FIB4 (OR = 38; IC95%, 1,7-855) se asociaron con un perfil de disfunción clínica. Los puntos de corte fueron CA125 ≥ 20 U/ml, FIB4 $\geq 0,75$ y ADE $\geq 14,5\%$, y la probabilidad de un perfil clínico desfavorable fue del 81% con 2 o más biomarcadores elevados.

Conclusiones: El aumento de CA125 se asocia con mayor prevalencia de complicaciones en pacientes con CF. Los valores de CA125 ≥ 20 U/ml, FIB4 $\geq 0,75$ y ADE $\geq 14,5\%$ identifican con alta probabilidad fracaso clínico de la CF.

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

CA125: a new biomarker in patients with Fontan circulation

ABSTRACT

Introduction and objectives: Patients with Fontan circulation (FC) have a high incidence of clinical complications. However, no biomarker is able to accurately stratify risk. The aim of this study was to analyze the relationship between biomarkers and clinical complications, including carbohydrate antigen 125 (CA125) for the first time, and to propose a risk estimation based on a combination of biomarkers.

Methods: Cross-sectional study of patients with FC. The clinical endpoint was the combination of heart failure, atrial arrhythmias, veno-venous fistulae, protein-losing enteropathy, or plastic bronchitis. Demographic, clinical, and laboratory variables were analyzed, including CA125, NT-proBNP, renal and liver function, and red cell distribution width (RDW). We performed univariate and multivariate analyses of the relationship between these variables and the composite endpoint. Cutoff values were calculated by ROC curves.

Results: We included 56 patients (27.4 ± 7.8 years). A total of 34% showed the composite endpoint, with significantly higher CA125 levels (30.1 IU/mL vs 12.6 IU/mL; $P = .001$). In the multivariate model, the biomarkers related to the endpoint were LnCA125 (OR, 5.1; 95%CI, 1.2-22), RDW (OR, 1.8; 95%CI, 1.1-3.1), and FIB4 (OR, 38, 95%CI, 1.7-855). The cutoff points were CA125 ≥ 20 U/mL, FIB4 ≥ 0.75 , and RDW $\geq 14.5\%$, and the probability of the occurrence of the endpoint was 81% if ≥ 2 biomarkers were elevated.

Keywords:

Fontan procedure

Antigen CA125

Failing Fontan circulation

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: franciscobuendia@svcardio.org (F. Buendía Fuentes).

@FrBuendia

Conclusions: CA125 elevation is associated with a higher prevalence of complications in patients with Fontan-type circulation. CA125 levels ≥ 20 U/mL, FIB4 ≥ 0.75 and RDW $\geq 14.5\%$ identify with a high probability the clinical failure of FC.

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

Abreviaturas

ADE: amplitud de distribución eritrocitaria
CA125: antígeno carbohidrato 125

INTRODUCCIÓN

La cirugía de Fontan es una técnica paliativa para tratar las cardiopatías congénitas con fisiología univentricular en las que no es posible la reparación biventricular.

La intervención consiste en la derivación de la circulación venosa sistémica directamente a las arterias pulmonares. Esta conexión se puede hacer mediante una comunicación directa de la aurícula derecha hacia las arterias pulmonares (técnica clásica o auriculopulmonar), parte de la aurícula derecha (túnel lateral) o un conducto protésico (conducto extracardiaco). El circuito de Fontan permite una circulación en serie caracterizada por un bajo índice cardíaco y un aumento de la presión venosa central. A largo plazo, estos pacientes tienen alto riesgo de sufrir complicaciones como insuficiencia cardíaca, arritmias, tromboembolias, cianosis por fistulas venovenosas, enteropatía pierdepoteínas, bronquitis plástica, hepatopatía e insuficiencia venosa^{1,2}.

Por desgracia, los biomarcadores que se suelen utilizar en pacientes con fisiología biventricular no están tan consolidados en pacientes con paliación tipo Fontan. Varios estudios han evaluado la utilidad de diversos biomarcadores como galectina-3³, endotelina-1⁴, amplitud de distribución eritrocitaria (ADE)⁵, péptido natriurético cerebral (BNP) y fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP)^{6–9} con el fin de monitorizar el seguimiento e identificar a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones.

Recientemente, se ha demostrado la utilidad del biomarcador antígeno carbohidrato 125 (CA125) en pacientes con insuficiencia cardíaca, pues añade una mejor caracterización de los patrones de congestión¹⁰. Puesto que muchas de las complicaciones que sufren los pacientes con circulación de Fontan se deben a un grado importante de congestión venosa sistémica, el CA125 podría ser de especial utilidad en este grupo de pacientes.

El objetivo del presente trabajo es analizar la relación entre los biomarcadores disponibles en la práctica clínica habitual y la aparición de complicaciones clínicas en pacientes con circulación de Fontan, incluyendo por primera vez el análisis de CA125 en este tipo de pacientes. Como objetivo secundario, se propone una estimación del riesgo de fracaso clínico de la circulación de Fontan basada en la combinación de biomarcadores.

MÉTODOS

Población del estudio

Se trata de un estudio transversal y unicéntrico de una cohorte de pacientes consecutivos con circulación de Fontan, con registro prospectivo de las variables en estudio durante el seguimiento ambulatorio en consultas de una unidad de referencia nacional en cardiopatías congénitas del adulto.

Variables analizadas

Se registraron variables demográficas, tipo de cardiopatía congénita, técnica quirúrgica y fecha de realización de la cirugía de Fontan. Se realizó una determinación analítica a todos los pacientes del marcador CA125 (Abbott Alinity, inmunoanálisis de micropartículas quimioluminiscentes, Abbott Laboratories, Estados Unidos), la NT-proBNP (Abbott Alinity, Abbott Laboratories, Estados Unidos) y parámetros de función hepática y renal, perfil férrico y hemograma completo, incluida la ADE. A partir de estos valores, se calcularon los índices de fibrosis hepática FIB4 (fibrosis 4), APRI (*AST to Platelet Ratio Index*) y MELDNa (*Model for End-stage Liver Disease-Na*).

Se determinó la presencia de regurgitación de las válvulas auriculoventriculares y aórtica por ecocardiografía transtorácica y se estimó la función ventricular mediante fracción de eyección ventricular por resonancia magnética cardíaca (realizada como máximo en los 2 años previos). Se clasificó en disfunción grave ante fracción de eyección ventricular $< 35\%$, disfunción moderada con un 35–45% y disfunción leve con un 45–55%.

Se registraron datos sobre la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) y complicaciones clínicas: clínica de insuficiencia cardíaca, arritmias auriculares sostenidas (fibrilación auricular o aleteo auricular), fistulas venovenosas con saturación de oxígeno $\leq 90\%$, enteropatía pierdepoteínas y bronquitis plástica. Por último, se recogió el tratamiento seguido por los pacientes en el momento de la inclusión.

Análisis estadístico

Se definió como evento clínico principal el combinado de los siguientes factores: presencia de insuficiencia cardíaca clínica (definida como disnea con NYHA \geq II clínica congestiva con edemas maleolares, ascitis o tratamiento diurético), arritmias auriculares sostenidas (fibrilación auricular o aleteo auricular), fistulas venovenosas con saturación de oxígeno $\leq 90\%$ en ausencia de fenestración, enteropatía pierdepoteínas o bronquitis plástica. Se consideraron como biomarcadores la NT-proBNP, el CA125, la FIB4, APRI, la ADE, las plaquetas y el filtrado glomerular.

La normalidad de las variables cuantitativas se analizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se expresaron como media \pm desviación típica los valores de las variables con distribución normal y con mediana [intervalo intercuartílico] los de aquellas con distribución no normal.

Se realizó transformación logarítmica de las variables con distribución no normal para optimizar su análisis y la representación gráfica.

Mediante un análisis univariado (prueba de la χ^2 para las variables discretas, prueba de la t de Student para las variables con distribución normal y prueba de la U de Mann-Whitney para las variables con distribución no normal), se estudió la relación de los parámetros clínicos, analíticos y de función ventricular con la presencia del evento combinado. Se consideró significación estadística un valor de $p < 0,05$. Asimismo se valoró la asociación de cada una de las variables analizadas con el evento combinado mediante un modelo de regresión logística bivariado. Con dicho modelo, se analizó gráficamente la relación funcional entre los

biomarcadores que resultaron significativos y la probabilidad de presentar un perfil clínico desfavorable.

Se realizó un análisis multivariado (Forward LR, ajustado por los años desde la cirugía de Fontan) incluyendo las variables con una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en el análisis univariado previo.

En un intento de estimar la probabilidad de presentar un perfil clínico desfavorable, se dicotomizaron las variables continuas elegidas, considerando como punto de corte el valor con mejores sensibilidad y especificidad en la curva ROC. Con dichas variables y puntos de corte, se realizó un segundo modelo logístico multivariado (Forward LR). Se estudió mediante una curva ROC la capacidad de estimación del modelo y se representó la probabilidad de tener un perfil clínico adverso en función de la suma de las variables consideradas.

Consentimiento informado y consideraciones éticas

El estudio se ha realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue valorado y aprobado por el comité ético del hospital (registro 2021-892-1). Los pacientes fueron debidamente informados y firmaron el consentimiento informado antes de su inclusión.

RESULTADOS

Características de los pacientes y eventos clínicos

Como se muestra en la [figura 1](#), de los 66 pacientes con circulación de Fontan asistidos en la unidad de referencia nacional en cardiopatías congénitas del adulto, se incluyó en el análisis a 56 (3 fallecidos, 2 trasplantes cardiacos, 2 pérdidas para el seguimiento y 3 pérdidas en la recogida de muestra).

Las características generales de los pacientes incluidos se detallan en la [tabla 1](#). La media de edad en el momento de la inclusión era $27,4 \pm 7,8$ años, con una distribución equilibrada entre sexos. Únicamente 5 pacientes (8,9%) eran portadores de Fontan tipo auriculopulmonar. En su gran mayoría mantenían una buena clase funcional (el 69,6% de los pacientes estaban en NYHA I), con una función sistólica ventricular normal o levemente reducida en el 78,5% de los pacientes. En cuanto al tratamiento pautado, 13 pacientes

(23,2%) precisaban diuréticos, 8 (14,3%) recibían tratamiento vasodilatador pulmonar y 16 (28,5%) estaban anticoagulados.

Presentaron al menos 1 de los criterios incluidos en el evento combinado 17 pacientes (30,4%): insuficiencia cardíaca clínica (12 pacientes, 21,4%), arritmias auriculares (6, 10,7%), fistulas venovenosas con saturación de oxígeno $\leq 90\%$ (4, 7,1%) y enteropatía pierdepoteínas (3, 5,4%).

Estudio del antígeno carbohidrato 125 y otros biomarcadores

El biomarcador CA125 mostró una distribución no normal en la cohorte estudiada, con una mediana de 15,4 [8,1-32,7] UI/ml. El valor de CA125 fue significativamente mayor en los pacientes que sufrieron el evento combinado: 30,1 [21,1-57,4] frente a 12,6 [7,9-18,7] UI/ml ($p = 0,001$). La [figura 2A](#) muestra la probabilidad de sufrir el evento combinado en función de la transformación logarítmica de los valores de CA125.

En cuanto al resto de biomarcadores propuestos (NT-proBNP, FIB4, APRI, ADE, plaquetas y filtrado glomerular), todos menos el filtrado glomerular mostraron diferencia estadísticamente significativa en los pacientes que presentaron el evento combinado ([tabla 2](#)). La probabilidad de sufrir el evento según las cifras de NT-proBNP, FIB y ADE se representa en la [figura 2B-D](#).

El tiempo desde la cirugía de Fontan fue mayor en los pacientes que sufrieron el evento ($24,2 \pm 9,1$ frente a $17,9 \pm 6,3$; $p = 0,001$). Los pacientes intervenidos con técnica auriculopulmonar y aquellos con menor fracción de eyección ventricular presentaron mayor prevalencia de complicaciones clínicas, pero no se observaron diferencias significativas según la morfología del ventrículo o el tipo de cardiopatía. Otras variables analizadas, como el estadio funcional y el tratamiento anticoagulante, también mostraron diferencia en la distribución entre los pacientes con el evento combinado y los que no lo sufrieron. No obstante, ambas estaban relacionadas con la definición de evento.

Modelo multivariado

En la [tabla 3](#) se muestra el resultado del análisis multivariado de las variables que alcanzaron diferencia estadísticamente significativa en el análisis univariado, ajustado por los años desde la cirugía de Fontan.

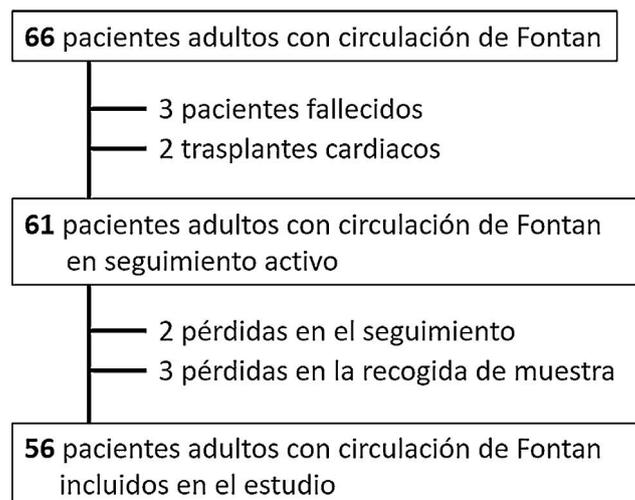


Figura 1. Pacientes incluidos y excluidos en el estudio.

Tabla 1

Características demográficas y clínicas y tratamiento recibido del total de la serie y de los pacientes según su perfil clínico favorable o desfavorable

	Todos (n = 56)	Perfil clínico desfavorable (n = 17)	Perfil clínico favorable (n = 39)	p
Edad (años)	27,4 ± 7,8	32,6 ± 9,6	25,2 ± 5,7	0,004
Tiempo desde cirugía de Fontan (años)	19,9 ± 7,7	24,2 ± 9,1	17,9 ± 6,3	0,001
Mujeres	29 (51,8)	7 (41,2)	22 (56,4)	0,294
Diagnóstico				
Atresia tricuspídea	20 (35,7)	5 (29,4)	15 (38,5)	0,349
Ventrículo izquierdo de doble entrada	8 (14,3)	2 (11,8)	6 (15,4)	
Atresia pulmonar	7 (12,5)	2 (11,8)	5 (12,8)	
Canal AV desbalanceado	4 (7,1)	0	4 (10,3)	
Atresia mitral	3 (5,4)	2 (11,8)	1 (2,6)	
Ventrículo único de morfología indeterminada	4 (7,1)	1 (5,9)	3 (7,7)	
Otros	10 (17,8)	5 (29,4)	5 (12,8)	
Morfología de ventrículo izquierdo	40 (71,4)	11 (64,7)	29 (74,5)	0,334
Tipo de Fontan				
Auriculopulmonar	5 (8,9)	5 (29,4)	0	< 0,001
Túnel lateral	14 (25)	6 (35,3)	8 (20,5)	
Extracardiaco	37 (66,1)	6 (35,3)	31 (79,5)	
Pacientes cianóticos	5 (9)	4 (24)	1 (2,6)	0,028
NYHA				
I	39 (69,6)	4 (23,5)	35 (89,7)	
II	15 (26,8)	11 (64,7)	4 (10,3)	
III-IV	2 (3,6)	2 (11,8)	0	
Tratamiento médico				
IECA/ARA-II	7 (12,5)	4 (23,5)	3 (7,7)	0,099
Bloqueadores beta	11 (19,6)	7 (41,2)	4 (10,3)	0,007
Antiarrítmicos	6 (10,7)	5 (29,4)	1 (2,6)	0,003
Diuréticos	13 (23,2)	8 (47,1)	5 (12,8)	0,005
ARM	10 (17,9)	7 (41,2)	3 (7,7)	0,003
Vasodilatador pulmonar	8 (14,3)	5 (29,4)	3 (7,7)	0,033
Anticoagulación				
Acenocumarol	6 (10,7)	4 (23,5)	2 (5,1)	0,001
Anticoagulante directo	10 (17,8)	6 (35,3)	4 (10,3)	
AAS	40 (71,5)	7 (41,2)	33 (84,6)	
Función ventricular				
Normal-levemente reducida	44 (78,6)	10 (58,8)	34 (87,2)	0,149
Moderadamente reducida	5 (9,4)	2 (11,8)	3 (7,7)	
Gravemente reducida	4 (7,5)	3 (17,6)	1 (2,6)	
Fracción de eyección ventricular (%)	52,1 ± 9,8	46,9 ± 10,1	54,1 ± 9,1	0,015
Insuficiencia de la válvula auriculoventricular moderada-grave	5 (9,4)	3 (17,6)	2 (5,1)	0,065
Insuficiencia aórtica moderada-grave	2 (3,6)	0	2 (5,1)	0,063

AAS: ácido acetilsalicílico; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; AV: auriculoventricular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

En este modelo, únicamente el LnCA125 (*odds ratio* [OR] = 4,7; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,7-12,8; p = 0,002), la ADE (OR = 1,75; IC95%, 1,13-3,1; p = 0,013) y la FIB4 (OR = 13,9; IC95%, 2,9-65; p = 0,001) mantuvieron su relación con la presencia del evento combinado.

Modelo para identificar un perfil clínico desfavorable basado en biomarcadores

Con base en el resultado del modelo multivariado, se calcularon los puntos de corte con mejores sensibilidad y especificidad para el LnCA125 (≥ 3 , que corresponde a CA125 ≥ 20 U/ml), FIB4 ($\geq 0,75$) y ADE ($\geq 14,5\%$) según las curvas ROC de

cada variable (figura 1 del material adicional). Con dichos puntos de corte, se generó un modelo multivariado (tabla 1 del material adicional) con una buena capacidad para identificar a los pacientes con un perfil clínico adverso (área bajo la curva = 0,91) (figura 3 y figura 4).

Se estimó la probabilidad de un patrón de disfunción clínica de la circulación de Fontan en función de los valores obtenidos por encima del umbral propuesto de los diferentes biomarcadores (LnCA125, FIB4 y ADE). En la figura 5 se observa que los pacientes con los 3 biomarcadores por debajo del punto de corte raramente sufrían el evento combinado (5%), mientras que aquellos con 2 o más biomarcadores por encima del umbral propuesto tenían una probabilidad muy alta (81%) de mostrar un perfil clínico desfavorable.

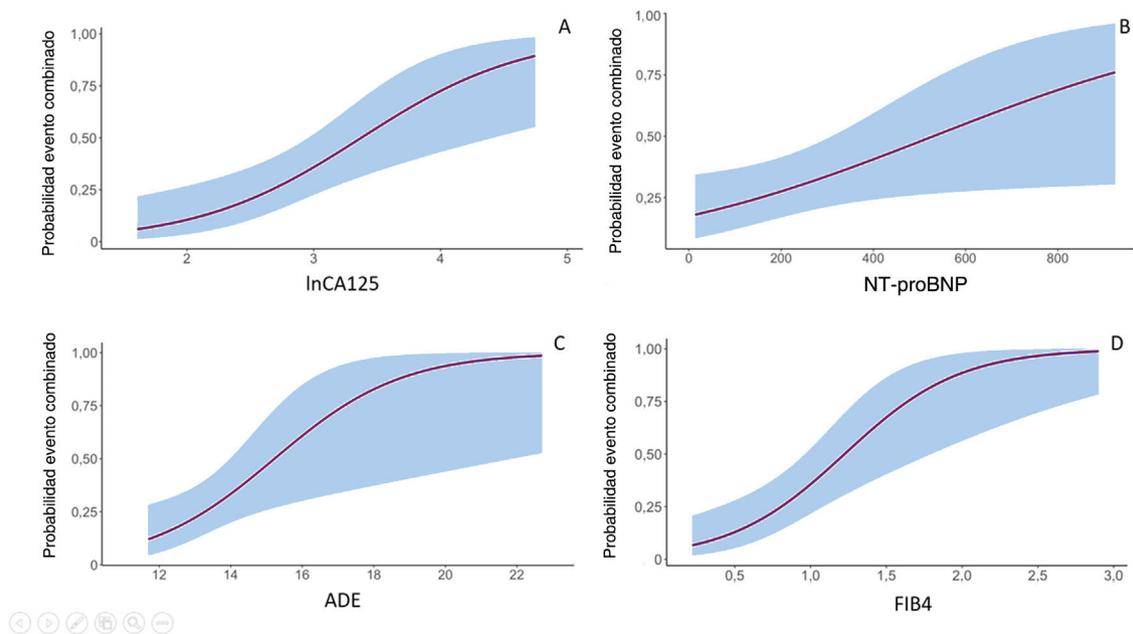


Figura 2. Probabilidad de presentar un perfil clínico desfavorable en función de LnCA125 (A), NT-proBNP (B), ADE (C) y FIB4 (D). ADE: amplitud de distribución eritrocitaria; CA125: antígeno carbohidrato 125; FIB4: fibrosis 4; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.

DISCUSIÓN

El presente trabajo muestra por primera vez que los pacientes adultos con cirugía paliativa de Fontan y complicaciones en su evolución asocian valores más altos de CA125, lo que indica que este biomarcador podría ser útil en la valoración del fracaso de la circulación de Fontan, en la que la congestión venosa es fundamental. Además, se propone una estimación del riesgo de tener este perfil clínico desfavorable basado en 3 biomarcadores de fácil determinación en la práctica clínica (CA125, ADE y FIB4).

Eventos clínicos

Los pacientes con circulación de Fontan presentan un patrón hemodinámico singular caracterizado por la derivación de la circulación venosa sistémica directamente a las arterias pulmonares, sin un ventrículo subpulmonar funcional, lo que conlleva un menor gasto cardíaco y una presión venosa central alta. El fracaso de la circulación de Fontan se puede presentar ante distintas situaciones patológicas que causen disfunción del ventrículo único o aumento de la presión venosa sistémica. En este contexto, la expresión clínica de la disfunción de la circulación de Fontan se

Tabla 2

Parámetros analíticos de toda la serie y según perfil clínico

	Todos (n = 56)	Perfil clínico desfavorable (n = 17)	Perfil clínico favorable (n = 39)	p
Creatinina (mg/dl)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,919
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)	108,8 ± 16,2	102,8 ± 14,7	109,9 ± 16,8	0,409
Hemoglobina (g/dl)	15,7 ± 1,8	15,1 ± 2,6	15,9 ± 1,3	0,174
Plaquetas (× 10 ⁹)	186,1 ± 72,3	141,1 ± 52,5	205,7 ± 71,4	0,001
GOT/AST (U/l)	24,8 ± 6,4	24,7 ± 6,4	24,8 ± 6,5	0,978
GPT/ALT (U/l)	26,8 ± 11,6	25,9 ± 11,2	27,2 ± 11,9	0,705
Hierro (μg/dl)	86,4 ± 46,4	91,4 ± 73,7	84,3 ± 28,8	0,615
Índice de saturación de transferrina (%)	24,4 ± 13,9	29,9 ± 21,6	22,1 ± 8,6	0,079
Ferritina (ng/ml)	90,4 ± 106,6	85,5 ± 84,3	92,6 ± 116,5	0,834
RDW (%)	13,8 ± 2,3	15,3 ± 3,5	13,1 ± 0,8	0,02
MELD Na	6,6 ± 4,2	8,4 ± 5,4	5,9 ± 3,6	0,123
FIB4	0,9 ± 0,5	1,3 ± 0,6	0,7 ± 0,3	0,002
APRI	0,4 ± 0,17	0,5 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,002
NT-proBNP (pg/ml)	205,7 ± 215,8	306,3 ± 239,8	164,5 ± 193,5	0,047
CA125 (U/ml)	20,3 ± 19,1	33,2 ± 27,2	14,7 ± 10,4	0,001

ALT: alanina aminotransferasa; APRI: *Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index*; AST: aspartato aminotransferasa; GPT: enzima transaminasa glutámico pirúvica; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral. Los valores expresan media ± desviación estándar.

Tabla 3

Resultado del análisis univariado y del modelo multivariado ajustado por los años desde la cirugía de Fontan

	Univariado		Multivariado	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
lnCA125	4,7 (1,7-12,8)	0,002	5,1 (1,2-22)	0,03
NT-proBNP (pg/ml)	1,0 (1-1,006)	0,035	—	—
FE (%)	0,92 (0,8-0,99)	0,023	—	—
FIB-4	13,9 (2,9-65)	0,001	38 (1,7-855)	0,02
Plaquetas ($\times 10^9$)	0,98 (0,96-0,99)	0,002	—	—
MELDNa	1,15 (0,99-1,34)	0,07	—	—
Hemoglobina (g/dl)	0,75 (0,55-1,05)	0,09	—	—
ARPI	245 (5-11.795)	0,005	—	—
ADE (%)	1,75 (1,13-2,74)	0,013	1,8 (1,1-3,1)	0,03
Años desde cirugía de Fontan	1,12 (1,03-1,23)	0,008	1,02 (0,87-1,19)	0,8

ADE: amplitud de distribución eritrocitaria; ARPI: *aspartate aminotransferase to platelet ratio index*; FE: fracción de eyección; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; OR: *odds ratio*.

puede manifestar de formas muy diversas, como insuficiencia cardíaca, arritmias, cianosis por fístulas venovenosas, enteropatía pierdepoteínas y bronquitis plástica.

En nuestra serie, el 30% de los pacientes presentan clínica compatible con fracaso de la circulación de Fontan, similar a lo reportado en series contemporáneas^{3,11}. También las características clínicas son muy parecidas a las registradas en nuestra población, con medias de edad en torno a 25 años, morfología del ventrículo único predominantemente izquierda y buena clase funcional, con NYHA I en el 70% de los casos. Sin embargo, nuestra serie presenta una menor incidencia de taquiarritmia auricular (el 11 frente al 20%), lo que probablemente se explique por la menor

prevalencia de intervenciones de tipo auriculopulmonar (menos del 10% de nuestros pacientes).

Biomarcadores: estratificación de riesgo

Dadas la alta incidencia de complicaciones y la gran variabilidad y complejidad de las manifestaciones fisiopatológicas derivadas del fracaso de la circulación de Fontan, el seguimiento de estos pacientes representa uno de los mayores retos asistenciales de las unidades de cardiopatías congénitas del adulto. En la última guía europea sobre cardiopatías congénitas¹², se ha disminuido el umbral para la realización de cateterismo cardíaco ante la presencia de complicaciones evolutivas, pero no se lo considera como prueba diagnóstica sistemática para pacientes estables. En este sentido, en los últimos años se han estudiado multitud de biomarcadores en estos pacientes, con el objetivo de obtener información diagnóstica y pronóstica del modo menos invasivo posible^{13–18}, pero los resultados han sido muy variados y no existe ningún marcador recomendado para la monitorización de estos pacientes.

En nuestro trabajo, la trombocitopenia, los valores elevados de NT-proBNP, ADE y CA125 y las escalas de fibrosis hepática FIB4 y APRI se asociaron con un peor perfil clínico, pero solo la ADE, el CA125 y la FIB4 aumentados se asociaron con disfunción de la circulación de Fontan en el modelo multivariado.

Uno de los puntos más relevantes del trabajo es el estudio del CA125. Aunque este marcador se ha empleado clásicamente para la monitorización y estratificación del riesgo en el cáncer de ovario, recientemente se ha relacionado con la insuficiencia cardíaca, fundamentalmente con la congestión¹⁹. No obstante, el estudio de este biomarcador en el campo de las cardiopatías congénitas ha sido muy escaso. En las cardiopatías congénitas con *shunt* izquierda-derecha se ha observado que valores altos de CA125 podrían servir para predecir la aparición de hipertensión pulmonar (HTP) e insuficiencia cardíaca en el seguimiento^{20,21}. Aunque el mecanismo fisiopatológico está por definir, una de las teorías más plausibles apunta a que su eliminación al torrente sanguíneo procedería de la activación de las células mesoteliales localizadas fundamentalmente en pleura, pericardio y peritoneo en respuesta a la combinación de estímulos mecánicos (aumento de la presión venosa) e

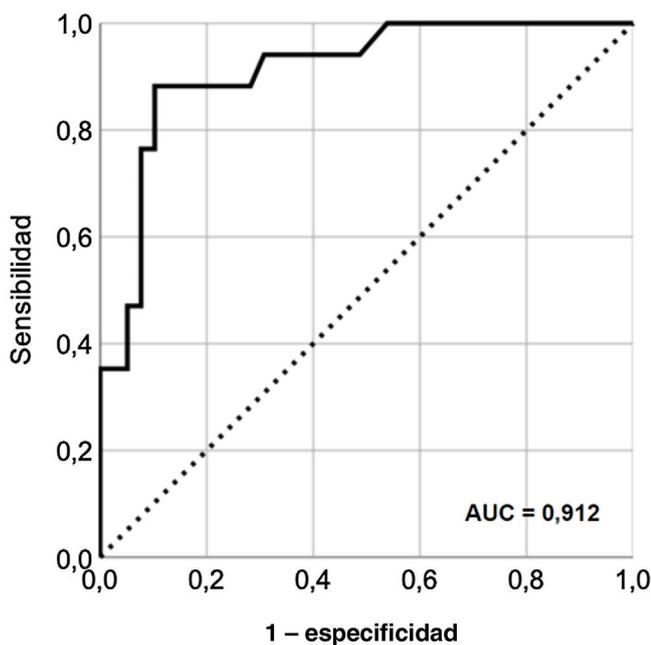


Figura 3. Curva ROC que muestra la capacidad de identificar la presencia de perfil clínico desfavorable utilizando conjuntamente lnCA125, FIB4 y ADE. ADE: amplitud de distribución eritrocitaria; CA125: antígeno carbohidrato 125; FIB4: fibrosis 4.

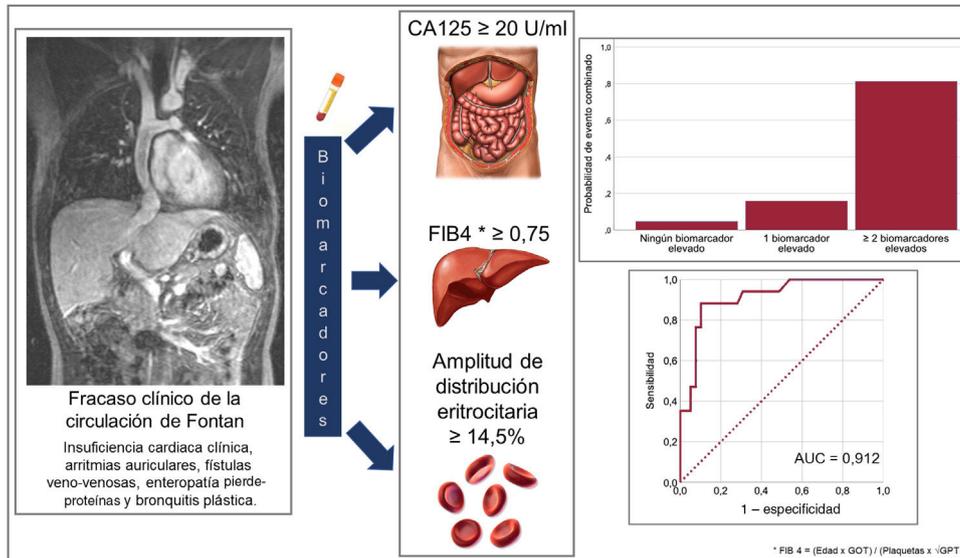


Figura 4. Figura central. Los biomarcadores CA125 ≥ 20 U/ml, FIB4 $\geq 0,75$ y ADE $\geq 14,5\%$ se asociaron con un perfil clínico desfavorable en pacientes con cirugía de Fontan. ADE: amplitud de distribución eritrocitaria; CA125: antígeno carbohidrato 125; FIB4: fibrosis 4.

inflamatorios¹⁹. Por lo tanto, y dado que muchas de las complicaciones asociadas con la circulación de Fontan se deben al incremento de la presión venosa sistémica y la congestión secundaria, resulta de gran interés realizar estudios que permitan la validación de este biomarcador como parámetro indirecto de congestión y confirmar su valor pronóstico. Un aspecto que debatir sería el punto de corte que podría predecir las complicaciones. En la mayoría de los laboratorios se emplea como punto de corte 35 U/ml, pero este valor se ha utilizado fundamentalmente en el contexto de las oncopatías. En nuestro estudio, el punto de corte fue 20 U/ml, muy similar al reportado en un estudio reciente²² en el que un valor < 23 U/ml

identificaba un subgrupo de pacientes con bajo riesgo de muerte o rehospitalización tras el alta de un ingreso por insuficiencia cardíaca.

Aunque los biomarcadores más consolidados y utilizados en el campo de la insuficiencia cardíaca son los péptidos natriuréticos y en nuestros pacientes se observa una asociación entre valores altos de NT-proBNP y complicaciones clínicas, este marcador no mantiene una buena capacidad para discriminar el evento combinado en el modelo multivariado. Esto concuerda con los resultados dispares observados en otros trabajos^{7,23}. Los péptidos natriuréticos reflejan sobre todo situaciones de disfunción ventricular, con aumento del estrés de la pared en relación

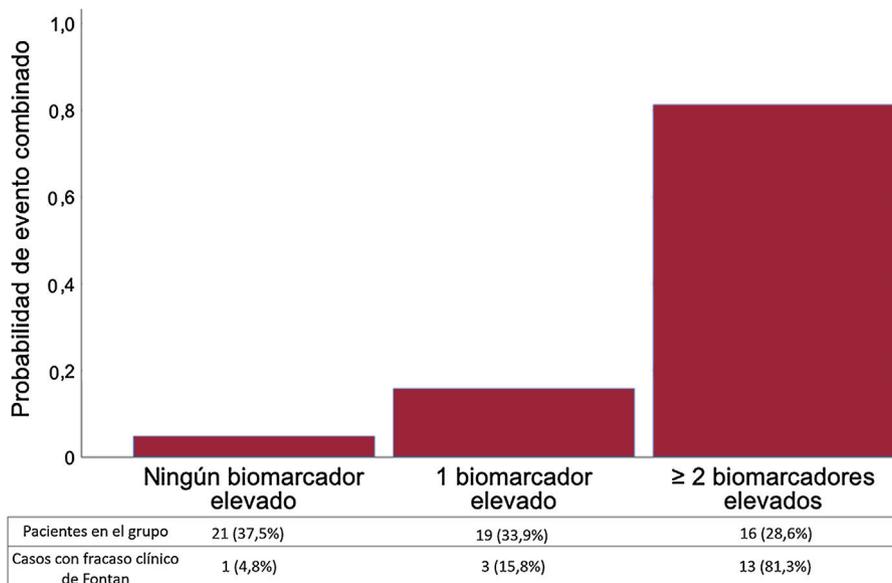


Figura 5. Probabilidad de presentar un perfil clínico desfavorable en función del número de biomarcadores (CA125, ADE y FIB4) alterados. ADE: amplitud de distribución eritrocitaria; CA125: antígeno carbohidrato 125; FIB4: fibrosis 4.

con sobrecarga de presión y volumen. Esta respuesta fisiopatológica es menos frecuente en los pacientes con circulación de Fontan, que por definición tienen una precarga sensiblemente disminuida.

La ADE evalúa la variación de tamaño entre los glóbulos rojos (anisocitosis). Es un parámetro incluido habitualmente en el hemograma y su valor normal está entre el 11 y el 14%. Valores superiores al 14% se han asociado con mayor mortalidad en la insuficiencia cardiaca²⁴. La elevación de este biomarcador se correlaciona fundamentalmente con situaciones carenciales y procesos inflamatorios²⁵, factores que incrementan la incidencia de complicaciones y mortalidad¹³ en estos pacientes.

En pacientes con circulación de Fontan, se ha descrito⁵ que valores de ADE > 14,5% se correlacionan de manera independiente con una mayor presión venosa central y menor índice cardiaco. En nuestro estudio, el punto de corte a partir del cual se evidenciaba un mayor número de complicaciones clínicas correspondía también con cifras > 14,5%.

La enfermedad hepática es una complicación reconocida y con frecuencia la primera de las manifestaciones del fracaso del Fontan. El incremento de la presión venosa sistémica causa congestión de la circulación venosa esplácnica y trastornos en la circulación linfática. Todo esto conlleva desde congestión hepática a fibrosis progresiva con hipertensión portal y cirrosis hepática²⁶.

En su valoración tienen gran importancia los parámetros analíticos. Las elevaciones de GGT y fosfatasas alcalinas son las anomalías más frecuentes, aunque no se han asociado con un estado de fibrosis o bajo gasto cardiaco. La trombocitopenia es un hallazgo frecuente en situaciones de hiperplenismo debido a hipertensión portal o incremento de la presión venosa central. En nuestro estudio se asocia también con mayor riesgo de eventos. En los pacientes con enfermedad hepática avanzada, la escala MELD es de una utilidad pronóstica muy relevante. No obstante, en los pacientes con circulación de Fontan que reciben tratamiento anticoagulante con frecuencia, esta escala pierde su utilidad. En nuestro estudio se ha analizado la escala MELD-Na, y no se ha observado asociación con mayor riesgo de eventos.

Aunque se ha reconocido el uso de las escalas FIB4 y APRI como marcadores de fibrosis y enfermedad hepática avanzada en esta población²⁷, no se han observado diferencias al comparar las cifras con las biopsias hepáticas²⁸. Estos resultados se pueden explicar por el uso en ambas escalas de puntos de corte muy altos, extrapolando los resultados que se objetivan en hepatopatías de otras causas. Los pacientes con circulación de Fontan son mucho más jóvenes y con una fisiopatología diferente. Además, en ambas escalas se utiliza el número de plaquetas y estas pueden estar disminuidas por otras causas, como la cianosis crónica. En nuestro estudio ambos marcadores se asocian con peor evolución clínica y la FIB4 se muestra como un biomarcador con gran valor predictivo, pero utilizando un punto de corte > 0,75, sensiblemente menor que los valores > 1,45²⁹ descritos en pacientes con enfermedad hepática no asociada con circulación de Fontan.

Modelo multivariado para la estratificación del riesgo

Por último, uno de los puntos novedosos del artículo es el uso conjunto de 3 biomarcadores (CA125, FIB4 y ADE) con una gran capacidad para discriminar la aparición del evento combinado. En este sentido, los pacientes con los 3 biomarcadores por debajo del umbral propuesto se podrían catalogar como en bajo riesgo, mientras que los pacientes con 2 o 3 biomarcadores elevados tienen una gran probabilidad de sufrir una de las complicaciones

clínicas descritas en el estudio. Sería muy interesante evaluar la utilidad de este modelo en futuros estudios multicéntricos, prospectivos y relacionados con eventos clínicos y variables hemodinámicas.

Limitaciones

El trabajo presenta varias limitaciones. Por una parte, las inherentes a un estudio transversal, en el que las determinaciones de los biomarcadores se obtienen en un momento puntual sin valorar las variaciones evolutivas y sin realizar un seguimiento de los casos que muestre complicaciones como el trasplante o la muerte. El evento combinado es clínico, y aunque la definición de insuficiencia cardiaca en estos pacientes es controvertida, se ha asociado con mal pronóstico en publicaciones previas³⁰. Además, el tamaño muestral es escaso, aunque se trata de un número considerable para este tipo de dolencia recogida en un solo centro.

En el análisis multivariado no se incluyó la técnica de Fontan realizada debido a que en nuestro centro la derivación auriculo-pulmonar está escasamente representada. No obstante, el modelo se ajustó por los años transcurridos desde la intervención de Fontan, variable que todos los estudios asocian con una mayor incidencia de eventos.

Por último, y dado el pequeño tamaño muestral, el modelo predictivo se ha construido sobre la totalidad de los datos y no se ha probado en una muestra de validación. Sería recomendable realizar un estudio multicéntrico que permitiera disponer en un futuro próximo de mayor cantidad de datos y establecer una muestra de entrenamiento y otra de validación.

CONCLUSIONES

En los pacientes adultos con corazón univentricular y paliados con técnica de Fontan, la elevación de CA125 se asocia con mayor prevalencia de complicaciones clínicas.

Los pacientes con cifras de CA125 ≥ 20 U/ml, FIB4 $\geq 0,75$ y ADE $\geq 14,5\%$ presentan una probabilidad muy alta de fracaso de la circulación de Fontan. Este modelo deberá validarse en futuros estudios prospectivos y en relación con variables hemodinámicas y aparición de eventos clínicos.

FINANCIACIÓN

El trabajo no ha precisado ninguna fuente de financiación.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores han contribuido a la realización del presente trabajo. F. Buendía Fuentes y J. Rueda Soriano contribuyeron especialmente en la idea inicial y el protocolo del estudio, además de redactar y supervisar el artículo. P. Jover Pastor y S. Lozano Edo contribuyeron en la redacción del proyecto para el comité ético y en la recogida de datos. M.A. Arnau Vives realizó el análisis estadístico del artículo. M. Rodríguez Serrano, J. Aguero y A. Osa Sáez contribuyeron en la redacción y la corrección del artículo. I. Conde Amiel y V. Aguilera Sancho-Tello asesoran sobre las variables por analizar y contribuyeron a la corrección del artículo. L. Martínez Dolz supervisó y corrigió el artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los pacientes con fisiología univentricular paliados con técnica de Fontan presentan un elevado riesgo de complicaciones clínicas.
- Los biomarcadores que se suele utilizar en pacientes con fisiología biventricular no están tan consolidados en pacientes con paliación tipo Fontan.
- El CA125 ha demostrado su utilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca añadiendo una mejor caracterización de los patrones de congestión.
- En pacientes con circulación tipo Fontan, sería muy útil disponer de medios no invasivos que aportaran información diagnóstica y pronóstica.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El presente trabajo identifica por primera vez el CA125 como un biomarcador útil en pacientes con paliación tipo Fontan.
- Se propone una estimación del riesgo basado en 3 biomarcadores de fácil determinación en la práctica clínica (CA125, ADE y FIB4) para identificar a los pacientes con perfil clínico desfavorable.
- Se presentan unos puntos de corte para estos 3 biomarcadores (CA125 \geq 20 U/ml, FIB4 \geq 0,75 y ADE \geq 14,5%) que permiten una correcta caracterización del riesgo de complicación clínica.
- Se propone este modelo para una validación externa en futuros estudios prospectivos y multicéntricos.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.05.010>

BIBLIOGRAFÍA

- Gewillig M. The Fontan circulation. *Heart*. 2005;91:839–846.
- Russell IA, Rouine-Rapp K, Stratmann G, Miller-Hance WC. Congenital heart disease in the adult: a review with internet-accessible transesophageal echocardiographic images. *Anesth Analg*. 2006;102:694–723.
- Opatowsky AR, Baraona F, Owumi J, et al. Galectin-3 is elevated and associated with adverse outcomes in patients with single-ventricle Fontan circulation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002706.
- Inai K. Biomarkers for heart failure and prognostic prediction in patients with Fontan circulation. *Pediatr Int*. 2021;64:e14983.
- Kojima T, Yasuhara J, Kumamoto T, et al. Usefulness of the red blood cell distribution width to predict heart failure in patients with a Fontan circulation. *Am J Cardiol*. 2015;116:965–968.
- Atz AM, Zak V, Breitbart RE, et al. Factors associated with serum brain natriuretic peptide levels after the Fontan procedure. *Congenit Heart Dis*. 2011;6:313–321.
- Heck PB, Müller J, Weber R, Hager A. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide levels in different types of Fontan circulation. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:644–649.
- Wolff D, Van Melle JP, Willems TP, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide serum levels reflect attrition of the Fontan circulation. *Cardiol Young*. 2020;30:753–760.
- Wolff D, Ebels T, Van Melle JP. N-terminal pro brain natriuretic hormone in Fontan patients: Heart failure or circulatory failure? *Eur J Heart Fail*. 2013;15:602–603.
- Núñez-Marín G, de la Espriella R, Santas E, et al. CA125 but not NT-proBNP predicts the presence of a congestive intrarenal venous flow in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10:475–483.
- Dennis M, Zannino D, du Plessis K, et al. Clinical outcomes in adolescents and adults after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1009–1017.
- Baumgartner H, de Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42:563–645.
- Saraf A, De Staercke C, Everitt I, et al. Biomarker profile in stable Fontan patients. *Int J Cardiol*. 2020;305:56–62.
- van den Bosch E, Bossers SSM, Kamphuis VP, et al. Associations between blood biomarkers, cardiac function, and adverse outcome in a young Fontan cohort. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:1–12.
- Zaidi AN, White L, Holt R, et al. Correlation of serum biomarkers in adults with single ventricles with strain and strain rate using 2 D speckle tracking. *Congenit Heart Dis*. 2013;8:255–265.
- Schumacher KR, Goldberg DJ. Biomarkers and the Fontan circulation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002926.
- Meyer SL, Wolff D, Ridderbos FJS, et al. GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) is associated with hospitalization and mortality in patients with a Fontan circulation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015521.
- Marino BS, Goldberg DJ, Dorfman AL, et al. Abnormalities in serum biomarkers correlate with lower cardiac index in the Fontan population. *Cardiol Young*. 2017;27:59–68.
- 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.
- Pektaş A, Olguntürk R, Kula S, Çısal E, Oğuz AD, Tunaoglu FS. Biomarker and shear stress in secondary pediatric pulmonary hypertension. *Turkish J Med Sci*. 2017;47:1854–1860.
- Mathew B, Bhatia V, Mahy IR, Ahmed I, Francis L. Elevation of the tumor marker CA125 in right heart failure. *South Med J*. 2004;97:1013–1014.
- Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E, et al. Optimal carbohydrate antigen 125 cutpoint for identifying low-risk patients after admission for acute heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:316–324.
- Raedle-Hurst TM, Koenigstein K, Gruenhage F, Raedle J, Herrmann E, Abdul-Khalik H. Growth differentiation factor 15—an early marker of abnormal function of the Fontan circuit in patients with univentricular hearts. *Am Heart J*. 2010;160:1105–1112.
- Van Kimmenade RRJ, Mohammed AA, Uthamalingam S, Van Der Meer P, Felker GM, Januzzi JL. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:129–136.
- Förhéc Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009;158:659–666.
- Téllez L, Rodríguez de Santiago E, Albillos A. Fontan-associated liver disease. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:192–202.
- SmałSuska M, Skubera M, Wilkosz T, et al. Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure. *Polish Arch Intern Med*. 2019;129:181–188.
- Munsterman ID, Duijnhouwer AL, Kendall TJ, et al. The clinical spectrum of Fontan-associated liver disease: results from a prospective multimodality screening cohort. *Eur Heart J*. 2019;40:1057–1068.
- McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:740–751.
- Diller GP, Giardini A, Dimopoulos K, et al. Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardio-pulmonary exercise testing in 321 patients. *Eur Heart J*. 2010;31:3073–3083.