

Artículo original

Mejora en la estratificación del riesgo tras el implante percutáneo de válvula aórtica mediante una combinación de marcador tumoral CA125 y EuroSCORE logístico



Oliver Husser^{a,b,*}, Julio Núñez^c, Christof Burgdorf^a, Andreas Holzamer^d, Christian Templin^e, Thorsten Kessler^a, Vicente Bodi^c, Juan Sanchis^c, Costanza Pellegrini^a, Andreas Luchner^b, Lars S. Maier^b, Christof Schmid^d, Thomas F. Lüscher^e, Heribert Schunkert^{a,f}, Adnan Kastrati^{a,f}, Michael Hilker^d y Christian Hengstenberg^{a,b,f}

^a Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München, Múnich, Alemania

^b Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Alemania

^c Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Universidad de Valencia, Valencia, España

^d Klinik für Herz-, Thorax-, und herznahe Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Alemania

^e Universitäres Herzzentrum, Kardiologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Suiza

^f Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V., Partner Site Munich Heart Alliance, Múnich, Alemania

Historia del artículo:

Recibido el 22 de febrero de 2016

Aceptado el 1 de agosto de 2016

On-line el 3 de noviembre de 2016

Palabras clave:

Implante percutáneo de válvula aórtica
Marcador tumoral antígeno
carbohidrato 125
EuroSCORE logístico
Predicción de riesgo

RESUMEN

Introducción y objetivos: El rendimiento de las puntuaciones de riesgo tradicionales para predecir el riesgo tras el implante percutáneo válvula aórtica (TAVI) no es adecuado. Las altas concentraciones plasmáticas de antígeno carbohidrato 125 (CA125) se han asociado a un aumento del riesgo de eventos adversos tras TAVI. En este trabajo se evalúa el valor pronóstico adicional del CA125 sobre la puntuación EuroSCORE para la predicción de riesgo a largo plazo.

Métodos y resultados: Durante una mediana de seguimiento de 59 semanas, murieron 115 de 422 pacientes (27%) después de la TAVI. La mortalidad fue mayor entre aquellos con CA125 elevado (> 30 U/ml) y EuroSCORE \geq mediana (el 47 frente al 20%; $p < 0,001$; y el 38 frente al 16%; $p < 0,001$ respectivamente). En el análisis multivariable, el CA125 (> 30 U/ml) seguía asociado con la mortalidad (hazard ratio [HR] = 2,16; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,48-3,15; $p < 0,001$), mejoró la capacidad discriminativa del modelo (estadístico C = 0,736 frente a C = 0,731), el índice neto de reclasificación (51%; IC95%, 33-73) y el índice de mejora de la reclasificación (3,5%; IC95%, 0,5-8,4). La combinación de CA125 y EuroSCORE permitió la creación de una variable de 4 categorías (+, elevado, -, no elevado; C1, CA125- EuroSCORE-; C2, CA125+ EuroSCORE-; C3, CA125- EuroSCORE+, y C4, CA125+ EuroSCORE+). Los pacientes pertenecientes a C1 presentaron la menor mortalidad (14%, 26/181); C2 y C3, intermedia (27% [8/30] y 28% [37/131] respectivamente). Los pertenecientes a C4 presentaron la mayor mortalidad (55% [44/80]; p para la tendencia < 0,001).

Conclusiones: El CA125 ofrece información pronóstica adicional a la proporcionada por la puntuación EuroSCORE. La elevación de ambos indicadores se asoció a peor pronóstico.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Improvement in Risk Stratification in Transcatheter Aortic Valve Implantation Using a Combination of the Tumor Marker CA125 and the Logistic EuroSCORE

ABSTRACT

Introduction and objectives: Conventional risk scores have not been accurate in predicting peri- and postprocedural risk of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Elevated levels of the tumor marker carbohydrate antigen 125 (CA125) have been linked to adverse outcomes after TAVI. We studied the additional value of CA125 to that of the EuroSCORE in predicting long-term mortality after TAVI.

Methods and results: During a median follow-up of 59 weeks, 115 of 422 patients (27%) died after TAVI. Mortality was higher with elevated CA125 (> 30 U/mL) and EuroSCORE (> median) (47% vs 20%, $P < .001$ and 38% vs 16%, $P < .001$, respectively). In the multivariable analysis, CA125 (> 30 U/mL) remained an independent predictor of mortality (hazard ratio [HR], 2.16; 95% confidence interval [95%CI], 1.48-3.15;

Keywords:

Transcatheter aortic valve implantation
Tumor marker carbohydrate antigen 125
Logistic EuroSCORE
Risk prediction

* Autor para correspondencia: Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Lazarettstrasse 36, 80636 Munich, Alemania.

Correo electrónico: oliver.husser@gmail.com (O. Husser).

$P < .001$) and improved the predictive capability of the model (C-statistic: 0.736 vs 0.731) and the net reclassification index (51% 95%CI, 33–73) with an integrated discriminative improvement of 3.5% (95%CI, 0.5–8.4). A new variable (CA125-EuroSCORE) was created, with the combinations of the 2 possible binary states of these variables (+, elevated, -, not elevated; C1: CA125- EuroSCORE-; C2: CA125+ EuroSCORE-; C3: CA125- EuroSCORE+; C4: CA125+ EuroSCORE+). Patients in C1 exhibited the lowest cumulative mortality rate (14% [26 of 181]). Mortality was intermediate for C2 (CA125 > 30 U/mL and EuroSCORE ≤ median) and C3 (CA125 ≤ 30 U/mL and EuroSCORE > median): 27% (8 of 30) and 28% (37 of 131), respectively. Patients in C4 (CA125 > 30 U/mL and EuroSCORE > median) exhibited the highest mortality (55% [44 of 80], P -value for trend < .001).

Conclusions: CA125 offers additional prognostic information beyond that obtained by the EuroSCORE. Elevation of both markers was associated with a poor prognosis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

CA125: marcador tumoral antígeno carbohidrato 125
EuroSCORE: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*
HR: *hazard ratio*
IC95%: intervalo de confianza del 95%
MDI: mejora de discriminación integrada
TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica

INTRODUCCIÓN

La predicción del riesgo en el implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) continúa siendo un verdadero reto en los pacientes ancianos con una carga de comorbilidad importante. Es probable que la identificación de los pacientes de riesgo alto o incluso prohibitivo, para los que la intervención puede resultar inútil, tenga consecuencias importantes para la selección de los pacientes¹.

Se han utilizado diversas puntuaciones para la predicción del riesgo en el TAVI². La puntuación *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE)³, que se desarrolló para la cirugía cardíaca estándar, se emplea con frecuencia en el contexto del TAVI. Sin embargo, esta puntuación tiene un valor limitado, ya que se carece de variables y predictores específicos del TAVI. En consecuencia, el EuroSCORE aporta una capacidad predictiva fiable solo en los valores extremos⁴. Así pues, la búsqueda de instrumentos objetivos para mejorar la estratificación del riesgo en el TAVI, como los biomarcadores, continúa siendo una necesidad insatisfecha⁵.

El marcador tumoral antígeno carbohidrato 125 (CA125) es un biomarcador cardíaco emergente. En la insuficiencia cardíaca, se ha demostrado que el CA125 se asocia al grado de sobrecarga de líquidos, la inflamación, la gravedad clínica y los resultados clínicos adversos, con independencia de los factores de riesgo establecidos, incluidos los péptidos natriuréticos y la función cardiorenal^{6–8}. En el TAVI, nuestro grupo ha demostrado recientemente que los valores de CA125 elevados en situación basal, así como su evaluación longitudinal, se asocian de manera independiente con los resultados clínicos adversos⁹. Sin embargo, se desconoce si este biomarcador añade una mejora clínicamente relevante a la información pronóstica obtenida con las puntuaciones de riesgo convencionales.

En consecuencia, se ha explorado el valor añadido que proporcionan las determinaciones basales del CA125 en combinación con la puntuación EuroSCORE para la predicción de la mortalidad a largo plazo después del TAVI.

MÉTODOS

Población de pacientes y descripción de los métodos de implante percutáneo de válvula aórtica

Este estudio prospectivo observacional incluyó a un total de 512 pacientes consecutivos tratados con TAVI por estenosis aórtica grave en el Centro Médico de la Universidad de Regensburg, entre julio de 2009 y marzo de 2014. El CA125 se determinó con un inmunoanálisis quimioluminométrico (ADVIA Centaur, Siemens; Alemania) al menos 24 h antes de la TAVI. No se obtuvieron las determinaciones del CA125 de 90 pacientes por razones logísticas. En consecuencia, formaron la población final 422 pacientes. Se calculó la puntuación del EuroSCORE logístico de cada paciente según el método publicado³.

El equipo cardíaco interdisciplinario comentó todos los casos y decidió qué estrategia terapéutica utilizar para cada paciente. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación local y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en un registro clínico.

El TAVI se realizó por vía transfemoral ($n = 237$) o mediante abordaje transapical ($n = 180$). En 5 pacientes se empleó una vía de acceso diferente (subclavia [$n = 1$] o aórtica directa [$n = 4$]). La vía de acceso se clasificó de manera dicotómica como «transfemoral» o «no transfemoral». Las intervenciones se llevaron a cabo en el laboratorio de cateterismo o en el quirófano híbrido, con anestesia general.

Seguimiento y definición de los criterios de valoración

El objetivo del estudio es el tiempo hasta la muerte por cualquier causa después del TAVI. Los pacientes que continuaban con vida en el último contacto fueron censurados para el análisis estadístico. Se clasificaron los resultados de éxito del dispositivo, éxito de la intervención y complicaciones de la intervención empleando los criterios definidos por el *Valve Academic Research Consortium*¹⁰.

El registro de todos los datos fue prospectivo. A intervalos de 3 meses, 2 cardiólogos y 3 enfermeras especializadas que no conocían los valores de CA125 realizaron el seguimiento mediante visitas programadas ambulatorias, entrevistas telefónicas con los pacientes o sus familiares o revisando los registros hospitalarios de los pacientes.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan en forma de media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] y se compararon con la prueba de la t de Student para datos no

emparejados (o la prueba de la U de Mann-Whitney según procediera). Las variables discretas se compararon con la prueba de la χ^2 o la exacta de Fisher según procediera.

Para el análisis dicotómico, los valores de CA125 se clasificaron según el valor umbral indicado por el fabricante para un resultado patológico (30 U/ml), que anteriormente se ha demostrado que tiene valor pronóstico después del TAVI⁹. Para el EuroSCORE, se dicotomizó a la población según el valor de la mediana ($\geq 13,9\%$). Se creó una nueva variable (CA125-EuroSCORE) con las combinaciones de los 2 estados binarios posibles de estas variables (+: elevado; -: no elevado; C1: CA125- EuroSCORE-; C2: CA125+ EuroSCORE-; C3: CA125- EuroSCORE+; C4: CA125+ EuroSCORE+).

Con objeto de evaluar el posible sesgo de selección, se comparó la tasa de mortalidad de los pacientes con (n = 422) y sin (n = 90) determinaciones de CA125 disponibles, utilizando el método de Kaplan-Meier.

Se estimó el tiempo hasta la muerte según la presencia de valores elevados de CA125 y EuroSCORE, así como de CA125-EuroSCORE, mediante el método de Kaplan-Meier, y las diferencias se evaluaron mediante *log-rank test*. Para evaluar la posible asociación independiente del CA125 y el EuroSCORE y de las categorías de CA125-EuroSCORE con la mortalidad, se realizó un

análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox con cálculo de las *hazard ratio* (HR) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%). El primer modelo incluyó tan solo el CA125 y el EuroSCORE. En el segundo modelo se introdujo un ajuste para el EuroSCORE y, puesto que el EuroSCORE ya resume los factores predictivos de mortalidad importantes, se utilizó un ajuste adicional empleando las variables que tenían un valor de $p < 0,05$ en el análisis univariable y no formaban ya parte del EuroSCORE. Estas variables fueron la diabetes mellitus, la fibrilación auricular, el implante previo de marcapasos y clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) III o IV.

La utilidad pronóstica incremental aportada por el CA125 al modelo multivariable se evaluó calculando la mejora de discriminación integrada (MDI) y la mejora de reclasificación neta, con los correspondientes IC95%. Estos índices estadísticos se han desarrollado para evaluar la capacidad predictiva adicional aportada por un nuevo marcador y se han descrito detalladamente en otra publicación¹¹. De forma resumida, la MDI puede interpretarse como la diferencia entre la mejora de la sensibilidad media y todo posible aumento del promedio de «1 - especificidad». La mejora de reclasificación neta resume las diferencias existentes en la proporción de individuos con un aumento menos la proporción

Tabla 1
Características basales del conjunto de la población y según la mortalidad por cualquier causa

Variables	Todos los pacientes (n = 422)	Mortalidad por cualquier causa		p
		No (n = 307)	Sí (n = 115)	
Edad (años)	79 ± 6	79 ± 6	80 ± 6	0,047
Sexo masculino	200 (47)	136 (44)	64 (56)	0,038
EuroSCORE logístico (%)	14 [9-22]	12 [8-20]	19 [12-27]	< 0,001
Acceso no TF	185 (44)	136 (44)	49 (43)	0,755
VCP autoexpandible/expandible con balón	173 (41)	124 (40)	49 (43)	0,680
Índice de masa corporal	26,9 ± 4,3	27,0 ± 4,2	26,7 ± 4,4	0,563
Diabetes mellitus	134 (32)	86 (28)	48 (42)	0,007
Hipertensión	304 (72)	227 (74)	77 (67)	0,155
Fibrilación auricular	142 (34)	87 (28)	55 (48)	< 0,001
RQVA previo	9 (2)	5 (2)	4 (4)	0,242
CBAC previa	54 (13)	40 (13)	14 (12)	0,815
EC previa	166 (39)	114 (37)	52 (45)	0,130
ICP previa	109 (26)	79 (26)	30 (26)	0,941
Neoplasia previa	65 (15)	45 (15)	20 (17)	0,489
IM previo	38 (9)	25 (8)	13 (11)	0,312
Ictus previo ^a	49 (12)	34 (11)	15 (13)	0,574
Insuficiencia renal ^b	148 (35)	83 (27)	65 (57)	< 0,001
EPOC ^c	57 (14)	35 (11)	22 (19)	0,039
Enfermedad arterial periférica	58 (14)	38 (12)	20 (17)	0,183
Marcapasos	40 (10)	22 (7)	18 (16)	0,008
Diálisis previa	20 (5)	9 (3)	11 (10)	0,004
NYHA III/IV	352 (83)	247 (81)	105 (91)	0,008
Creatinina (mg/dl)	1,38 ± 1,10	1,24 ± 1,00	1,78 ± 1,26	< 0,001
CA125 (U/ml)	15 [8-32]	13 [8-25]	23 [13-52]	< 0,001
FEVI \leq 35%	31 (7)	19 (6)	12 (10)	0,139
Gradiente máximo (mmHg)	78 ± 25	80 ± 26	75 ± 22	0,091
HAP ^d	28 (7)	13 (4)	15 (13)	0,001
Área valvular aórtica (cm ²)	0,71 ± 0,20	0,70 ± 0,21	0,72 ± 0,16	0,377

CA125: marcador tumoral antígeno carbohidrato 125; CBAC: cirugía de derivación arterial coronaria; EC: enfermedad coronaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAP: hipertensión arterial pulmonar; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; RQVA: reemplazo quirúrgico de válvula aórtica; TF: transfemoral; VCP: válvula cardiaca percutánea.

Los valores se presentan en forma de n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

^a Afección grave de la deambulación o la actividad cotidiana.

^b Creatinina en suero > 200 mol/l (2,26 mg/dl).

^c Empleo a largo plazo de broncodilatadores o corticoides.

^d Presión arterial pulmonar \geq 60 mmHg.

Tabla 2

Datos y complicaciones durante y tras la intervención en la población completa de pacientes y según la mortalidad por cualquier causa

Variables	Todos los pacientes (n = 422)	Mortalidad por cualquier causa		p
		No (n = 307)	Sí (n = 115)	
Éxito de la intervención	411 (97)	304 (99)	107 (93)	0,001
Éxito del dispositivo	382 (91)	288 (94)	94 (82)	< 0,001
Infarto de miocardio	5 (1)	2 (1)	3 (3)	0,127
Esternotomía de urgencia	8 (2)	3 (1)	5 (4)	0,038
Tiempo de intervención (min)	66 [54-85]	65 [54-81]	71 [55-92]	0,066
Contraste (ml)	90 [60-137]	88 [59-130]	98 [65-146]	0,196
Fluoroscopia (min)	12 [7-16]	12 [7-16]	13 [9-19]	0,040
Complicaciones vasculares mayores	29 (7)	17 (6)	12 (10)	0,077
Hemorragia con peligro para la vida	34 (8)	20 (7)	14 (12)	0,057
Hemorragia mayor	87 (21)	60 (20)	27 (24)	0,374
Ictus mayor	3 (1)	0	3 (3)	0,020
Insuficiencia aórtica posintervención (> 1)	13 (3)	6 (2)	7 (6)	0,029
Uso de oxigenación con membrana extracorpórea	26 (6)	10 (3)	16 (14)	< 0,001
Necesidad de marcapasos*	53 (14)	37 (13)	16 (17)	0,387
Días en la unidad de cuidados intensivos	1 [1-2]	1 [1-1]	1 [1-5]	< 0,001
Días en el hospital	8 [7-13]	8 [7-11]	11 [7-16]	< 0,001

Los valores se presentan en forma de n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

* Excluidos los pacientes con marcapasos previo.

de individuos con una disminución en las personas que presentan eventos, y la proporción de individuos con un aumento menos la proporción de individuos con una disminución en las personas que no presentan eventos¹¹. La exactitud discriminativa y la calibración del modelo se evaluaron con el estadístico C de Harrell, el coeficiente d de Somers y la prueba de Hosmer-Lemeshow respectivamente.

En todos los análisis se consideró estadísticamente significativo un valor de p bilateral < 0,05. Se utilizaron los programas estadísticos SPSS (versión 22.0, SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos) y Stata (Stata Statistical Software versión 13, StataCorp.; College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

Las características basales del conjunto de la muestra y según la mortalidad por cualquier causa se presentan en la [tabla 1](#). En total, se dispuso de las determinaciones basales del CA125 de 422 pacientes tratados con TAVI.

Durante una mediana de seguimiento de 59 (34-107) semanas, fallecieron 115 pacientes (27%). Los pacientes que fallecieron durante el seguimiento eran de más edad y con mayor frecuencia varones, mostraron mayor prevalencia de diabetes mellitus, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, NYHA III o IV y tenían más a menudo antecedentes de implante de

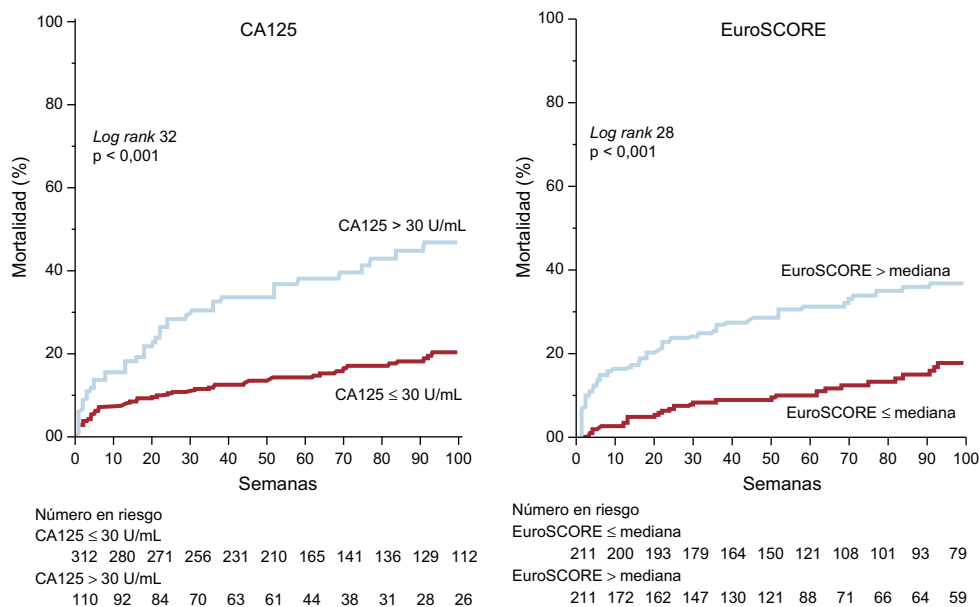


Figura 1. Mortalidad acumulada según el CA125 y el EuroSCORE. Se muestra la mortalidad acumulada durante el seguimiento según la elevación del CA125 (izquierda) y el EuroSCORE (derecha). CA125: marcador tumoral antígeno carbohidrato 125; EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation.

Tabla 3
Mejora en la estratificación del riesgo con el CA125

C de Harrell		d de Somer		Bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow				Reclasificación		
Modelo base	Modelo mejorado	Modelo base	Modelo mejorado	Modelo base	p	Modelo mejorado	p	MRN continua (IC95%)	MDI (IC95%)	
0,731	0,736	0,461	0,473	10,7	0,219	8,92	0,349	Evento	-0,078 (-0,239 a 0,133)	0,025 (0,004-0,061)
								Ausencia de evento	0,590 (0,502-0,685)	0,010 (0,001-0,023)
								Todos	0,511 (0,329-0,731)	0,035 (0,005-0,084)

CA125: marcador tumoral antígeno carbohidrato 125; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MDI: mejora de discriminación integrada; MRN: mejora de reclasificación neta. El modelo base incluye el EuroSCORE, la fibrilación auricular, el marcapasos previo, la diabetes mellitus y la clase funcional de la *New York Heart Association* III o IV. En el modelo mejorado se añadió el CA125 > 30 U/ml.

marcapasos y peor función renal. Los pacientes que fallecieron durante el seguimiento sufrieron más complicaciones de la intervención y hospitalarias (tabla 2). No hubo diferencias de mortalidad entre pacientes tratados por vía transfemoral y no transfemoral (tabla 1). La exclusión de los 5 pacientes con una vía de acceso alternativa no modificó los resultados de manera sustancial.

Asociación del CA125 y el EuroSCORE con la mortalidad

Las características basales y las estimaciones de Kaplan-Meier de la mortalidad de los pacientes de los que no se dispuso de determinaciones del CA125 por razones logísticas (n = 90) no diferían de las de los pacientes incluidos en el estudio, y ello indica que no había un sesgo de selección relevante (tabla 1 y figura del material suplementario).

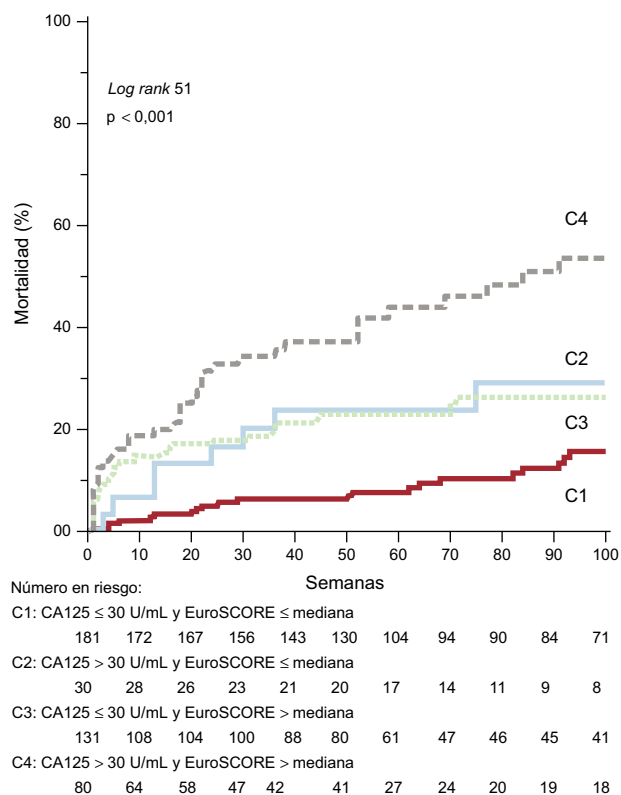


Figura 2. Mortalidad acumulada según la combinación de CA125 y EuroSCORE. Se muestra la mortalidad acumulada durante el seguimiento según la combinación del CA125 y el EuroSCORE. Véase la información detallada en el texto. CA125: marcador tumoral antígeno carbohidrato 125; EuroSCORE: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*.

Los pacientes que fallecieron durante el seguimiento tenían una mediana de EuroSCORE logístico significativamente superior a la de los supervivientes (el 19% [12-27] frente al 12% [8-20]; p < 0,001) y unos valores de CA125 significativamente más altos (23,4 [13,1-52] frente a 13,2 [7,5-24,5] U/ml; p < 0,001).

Se observó CA125 elevado (> 30 U/ml) en el 26% (110 de 422) de los pacientes y ello se asoció a un valor significativamente superior de la tasa (el 47% [52 de 110] frente al 20% [63 de 312]; p < 0,001) y el riesgo de mortalidad (HR = 2,76; IC95%, 1,91-3,99; p < 0,001). Se observaron diferencias de mortalidad con CA125 > 30 U/ml durante todo el seguimiento, que fueron ya apreciables en los primeros meses siguientes al TAVI (figura 1, izquierda).

Paralelamente, los pacientes con EuroSCORE alto (mayor que la mediana) mostraron unos valores significativamente superiores de la tasa (el 38% [81 de 211] frente al 16% [34 de 211]; p < 0,001) (figura 1, derecha) y el riesgo de mortalidad (HR = 2,83; IC95%, 1,89-4,23; p < 0,001).

En el análisis bivariable, ya sea evaluando el EuroSCORE como variable continua o como dicotómica, el CA125 elevado (> 30 U/ml) continuó siendo una variable independiente predictiva de mortalidad (HR = 2,26; IC95%, 1,54-3,30; p < 0,001 y HR = 2,18; IC95%, 1,53-3,20; p < 0,001 respectivamente). El estadístico C de Harrell para la predicción de la mortalidad con tan solo el CA125 fue inferior al obtenido con el EuroSCORE (0,657 frente a 0,684).

Análisis multivariable y valor pronóstico incremental del CA125

En el análisis multivariable, tras ajustar por EuroSCORE, diabetes mellitus, fibrilación auricular, marcapasos previo y NYHA III o IV, el CA125 (> 30 U/ml) continuó siendo un factor independiente predictivo de mortalidad (HR = 2,16; IC95%, 1,48-3,15; p < 0,001).

No se observó interacción alguna entre el CA125 elevado y el EuroSCORE, ni al considerarlo una variable continua (para la interacción p = 0,952) ni como variable dicotómica (p = 0,917), lo cual indica un efecto homogéneo del CA125 en los diversos estratos del EuroSCORE.

La adición del CA125 (> 30 U/ml) al modelo multivariable mejoró marginalmente la capacidad predictiva (estadístico C, 0,736 frente a 0,731). Sin embargo, la adición del CA125 produjo una mejora significativa en el índice de reclasificación neta (51%; IC95%, 33-73) y en la discriminación integrada (3,5%; IC95%, 0,5-8,4) (tabla 3 y tabla 2 del material suplementario).

Combinación de CA125 y EuroSCORE

Al combinar la información del CA125 (dicotomizado según el umbral de 30 U/ml) y el EuroSCORE (dicotomizado según la mediana) (figura 2), los pacientes que se encontraban en la clase C1 (CA125 ≤ 30 U/ml y EuroSCORE ≤ mediana) fueron los que presentaron la tasa de mortalidad acumulada más baja (el 14%,

Tabla 4

Análisis de regresión de Cox univariable y multivariable para el riesgo de mortalidad combinando el CA125 y el EuroSCORE

	HR (IC95%)	p
<i>Univariable</i>		
C4 frente a C1	5,02 (3,09-8,17)	< 0,001
C3 frente a C1	2,26 (1,37-3,73)	0,001
C2 frente a C1	2,05 (0,93-4,54)	0,075
<i>Multivariable*</i>		
C4 frente a C1	3,35 (1,88-5,95)	< 0,001
C3 frente a C1	1,56 (0,88-2,76)	0,130
C2 frente a C1	2,06 (0,93-4,57)	0,075

CA125: marcador tumoral antígeno carbohidrato 125; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*.
* Ajustado respecto a EuroSCORE, fibrilación auricular, marcapasos previo, diabetes mellitus y NYHA III o IV.

26 de 181). La mortalidad fue intermedia en los grupos C2 (CA125 > 30 U/ml y EuroSCORE ≤ mediana) y C3 (CA125 ≤ 30 U/ml y EuroSCORE > mediana): el 27% (8 de 30) y el 28% (37 de 131) respectivamente. Los pacientes de la clase C4 (CA125 > 30 U/ml y EuroSCORE > mediana) fueron los que presentaron la mortalidad más alta (el 55% [44 de 80]; para la tendencia, $p < 0,001$). En el análisis univariable y en el de regresión de Cox multivariable, el riesgo máximo fue el observado en los pacientes con ambos marcadores de riesgo elevados (C4) y se observó un riesgo intermedio cuando tan solo estaba elevada 1 de las variables (C2 y C3) (tabla 4).

DISCUSIÓN

Los principales resultados de este estudio confirman y amplían nuestra experiencia previa con el uso del CA125 como marcador pronóstico en el TAVI en una cohorte de pacientes considerablemente mayor que las publicadas anteriormente. El presente estudio amplía la utilidad pronóstica de este biomarcador al demostrar que el CA125 aporta una información pronóstica incremental que va más allá de la proporcionada por una puntuación de riesgo comúnmente utilizada. Una combinación del CA125 y el EuroSCORE mejoró significativamente la predicción del riesgo medida con la mejora de reclasificación neta y la MDI. Los pacientes con valores altos del EuroSCORE y el CA125 presentaron un mal pronóstico, mientras que los que tenían valores bajos tuvieron un pronóstico relativamente bueno.

Predicción del riesgo en el implante percutáneo de válvula aórtica. Puntuaciones de riesgo actuales y sus limitaciones

La selección de los pacientes para los que es apropiado el TAVI, puesto que los beneficios previstos con la intervención superan su riesgo, continúa siendo un verdadero reto. A pesar de que se realice con éxito el TAVI, los pacientes continúan teniendo alto riesgo de sufrir eventos adversos debido a la gran carga de comorbilidades y que el pronóstico natural se mantiene inalterado en algunos casos a pesar del éxito de la intervención¹². Esto resulta evidente si se tiene en cuenta las tasas de mortalidad relativamente altas que se han descrito en el seguimiento de los ensayos aleatorizados¹³ y los registros¹⁴, que son comparables a las del presente estudio. Anteriormente se ha resaltado que empleando los parámetros disponibles en la situación basal es posible identificar a los pacientes que es más probable que obtengan un efecto beneficioso de la intervención, así como cierto porcentaje de pacientes de mal pronóstico para los que sería beneficioso o coste-efectivo un tratamiento más conservador¹.

Se han realizado diversos intentos de predecir los resultados clínicos tras el TAVI y se han desarrollado puntuaciones para mejorar la predicción del riesgo. El EuroSCORE, que se desarrolló inicialmente para estimar la mortalidad hospitalaria después de la cirugía cardíaca³, resume una amplia variedad de factores relacionados con el paciente, cardíacos y quirúrgicos, y se ha validado también para la predicción de las complicaciones perioperatorias y los resultados clínicos a largo plazo tras la cirugía cardíaca^{15,16}. En el TAVI, el EuroSCORE se ha adoptado de manera generalizada y se recomienda para la evaluación del riesgo antes de la intervención¹⁷. Sin embargo, no incluye algunas variables y factores predictivos que son específicos del TAVI, y se sobrestima notablemente la mortalidad a 30 días de estos pacientes ancianos y de alto riesgo^{18,19}. Además, la capacidad predictiva del EuroSCORE parece ser exacta solo para los valores extremos⁴. Recientemente se ha introducido el EuroSCORE II²⁰ para mejorar la predicción del riesgo quirúrgico. Sin embargo, en especial en los terciles de riesgo superior de la población tratada con TAVI, no se alcanzó una mejora relevante respecto al EuroSCORE I^{21,22} y varios estudios han demostrado que las puntuaciones de riesgo actuales no aportan una capacidad predictiva aceptable^{23–25}. En algunos contextos, el EuroSCORE II ha resultado incluso inferior al EuroSCORE I en la predicción del riesgo^{25,26}. Se han realizado otros intentos de crear puntuaciones de riesgo específicas para el TAVI basados en parámetros clínicos^{27–29}, pero la búsqueda de una mejora en la predicción del riesgo continúa³⁰.

Papel de los biomarcadores en la predicción del riesgo en el implante percutáneo de válvula aórtica

Los biomarcadores podrían ser un instrumento útil para su inclusión en nuevas puntuaciones de riesgo para el TAVI, con objeto de mejorar la predicción de los resultados clínicos y diferenciar a los pacientes que obtendrán el máximo beneficio. Se han evaluado los péptidos natriuréticos para la predicción del riesgo del TAVI, con resultados contradictorios^{31–33}. Anteriormente, se observó una asociación de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) con la mortalidad por cualquier causa después del TAVI, que desaparecía tras un ajuste por CA125 y otras covariables⁹. La breve semivida³⁴ y la alta prevalencia de edad avanzada y disfunción renal en la población tratada con TAVI pueden explicar el poco uso de los péptidos natriuréticos con fines pronósticos. La elevación de las troponinas cardíacas después del TAVI se ha asociado también a resultados clínicos negativos³⁵. No obstante, dado que esta información se obtiene después de haber realizado la intervención, este marcador no es apropiado para la predicción del riesgo basal.

El CA125 es un biomarcador emergente en la insuficiencia cardíaca y se asocia a la gravedad y la progresión de la enfermedad³⁶⁻³⁸. Lo liberan las células mesoteliales en respuesta a los derrames serosos y las citocinas proinflamatorias³⁹. Además, se ha demostrado que las altas concentraciones de CA125 se dan en hasta un 65% de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca aguda y tienen fuerte asociación con un mayor riesgo de muerte^{6,7}. En los pacientes con estenosis aórtica sintomática, el CA125 está elevado y muestra correlación con la intensidad de los síntomas y los resultados clínicos⁴⁰. La disponibilidad de este marcador es amplia, su empleo es coste-efectivo, tiene una semivida larga y no parece que le influyan de manera relevante la edad, la función renal o el índice de masa corporal^{6,7}.

Anteriormente, nuestro grupo ha demostrado que los valores de CA125 altos basales y en las determinaciones longitudinales después de un TAVI se asocian a resultados clínicos adversos⁹. Los datos del presente estudio confirman esos resultados previos en una cohorte de tamaño considerablemente mayor y esclarecen su papel para afinar la predicción del riesgo.

Se observa que el CA125 es un marcador potente e independiente pronóstico de la mortalidad a largo plazo, incluso tras un ajuste multivariable. La información obtenida con este marcador en la situación basal mejoró significativamente la capacidad predictiva del EuroSCORE. En comparación con el EuroSCORE, una sola determinación del CA125 en situación basal tuvo similar capacidad predictiva de la mortalidad tras el TAVI, según lo indicado por el estadístico C y los resultados del análisis univariable. Esta capacidad predictiva se mantuvo inalterada incluso después de un ajuste multivariable estricto mediante el EuroSCORE y otros predictores potentes de los resultados clínicos adversos tras el TAVI. Otros análisis adicionales revelaron que la adición de este biomarcador al EuroSCORE mejora la estratificación del riesgo y reclasifica a la mitad de la población, principalmente pacientes que no habían sufrido ningún evento clínico. El valor pronóstico adicional del CA125 pareció más relevante en los pacientes con un riesgo elevado dado su valor alto del EuroSCORE.

Consecuencias clínicas

Los mecanismos que relacionan los valores de CA125 elevados con el aumento del riesgo de mortalidad tras el TAVI no están claros. Se han observado cifras de CA125 altas en presencia de una mayor sobrecarga de líquidos y actividad proinflamatoria, y su presencia también tiene fuerte relación con la gravedad de la enfermedad y los resultados clínicos adversos en la insuficiencia cardíaca⁶⁻⁸. Así pues, a los pacientes con valores altos de CA125 en la situación inicial se los puede considerar pacientes con una insuficiencia cardíaca más grave. Los pacientes con un EuroSCORE alto son los que tienen una carga de comorbilidad elevada. Cuando se combina la información del EuroSCORE elevado (pacientes con una comorbilidad alta) con la del CA125 elevado (pacientes con un estadio avanzado de insuficiencia cardíaca), el beneficio aportado por el TAVI puede ser escaso, según indica la sustancial tasa de mortalidad observada en este estudio (alrededor del 55% de mortalidad en los 2 años del TAVI). Por otra parte, el uso del CA125 identifica a los pacientes con comorbilidades que no presentan signos bioquímicos de insuficiencia cardíaca y tienen una mortalidad menor que la esperada según lo indicado por el EuroSCORE solo.

Limitaciones

Nuestros datos indican ausencia de efectos beneficiosos del TAVI en cuanto a la mortalidad de los pacientes valores altos de CA125 y EuroSCORE. Sin embargo, no se puede descartar un efecto

beneficioso del TAVI en otras medidas importantes como la calidad de vida y la mejora de los síntomas de esta población de pacientes. Así pues, toda posible conclusión respecto a si el TAVI es apropiado para estos pacientes debe establecerse con precaución.

Aunque el CA125 parece ser útil para la estratificación del riesgo basal en el TAVI, es necesario esclarecer mejor sus consecuencias funcionales y si la normalización de los valores elevados de CA125 con la intensificación del tratamiento antes del TAVI tiene influencia en el pronóstico.

CONCLUSIONES

El CA125 aporta una información pronóstica adicional que va más allá de la proporcionada por el EuroSCORE y mejora significativamente la predicción del riesgo. La elevación de ambos marcadores conlleva mal pronóstico.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto fue financiado en parte por subvenciones de la *Swiss National Science Foundation* (SPUM 33CM30-124112); *Abbott Inc. Europe*, la *Foundation for Cardiovascular Research - Zurich Heart House*, Zurich, y las subvenciones PIE15/00013 (fondos ISCIII y FEDER), RD12/0042/0010 (FEDER) y FIS 15/00837 del Instituto de Salud Carlos III.

CONFLICTO DE INTERESES

T.F. Lüscher recibió subvenciones de investigación para su centro de AstraZeneca, Bayer Healthcare, Biosensors, Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, MSD, Merck, Roche y Servier, incluidos pagos por conferencias.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Las puntuaciones de riesgo convencionales no han resultado exactas en la predicción de los riesgos periintervención y posintervención en los pacientes tratados con TAVI. Los valores de CA125 elevados se han asociado a resultados clínicos adversos tras el TAVI.

¿QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO?

- El presente estudio amplía la utilidad pronóstica de este biomarcador al demostrar que el CA125 aporta una información pronóstica incremental que va más allá de la proporcionada por una puntuación de riesgo comúnmente utilizada. La combinación del CA125 y el EuroSCORE mejoró significativamente la predicción del riesgo medida con la mejora de reclasificación neta y la MDI. Los pacientes con valores elevados tanto del EuroSCORE como del CA125 presentaron un mal pronóstico, mientras que los que tenían valores bajos tuvieron un pronóstico excelente.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.vesp.2016.07.027](https://doi.org/10.1016/j.vesp.2016.07.027).

BIBLIOGRAFÍA

1. Simons CT, Cipriano LE, Shah RU, Garber AM, Owens DK, Hlatky MA. Transcatheter aortic valve replacement in nonsurgical candidates with severe, symptomatic aortic stenosis: a cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:419–428.
2. Mack MJ. Risk scores for predicting outcomes in valvular heart disease: how useful? *Curr Cardiol Rep*. 2011;13:107–112.
3. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:9–13.
4. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2130–2138.
5. Rosenhek R, Lung B, Tornos P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2012;33:822–828.
6. Núñez J, Núñez E, Consuegra L, et al. Carbohydrate antigen 125: an emerging prognostic risk factor in acute heart failure? *Heart*. 2007;93:716–721.
7. Núñez J, Sanchis J, Bodí V, et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1752–1763.
8. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1805–1811.
9. Husser O, Núñez J, Núñez E, et al. Tumor Marker Carbohydrate Antigen 125 Predicts Adverse Outcome After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:487–496.
10. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1438–1454.
11. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27:157–172.
12. Finn M, Green P. The Influence of Frailty on Outcomes in Cardiovascular Disease. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:653–656.
13. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012;366:1686–1695.
14. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevrel K, Fajadet J, et al. FRANCE 2 Investigators. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2012;366:1705–1715.
15. De Maria R, Mazzoni M, Parolini M, et al. Predictive value of EuroSCORE on long term outcome in cardiac surgery patients: a single institution study. *Heart*. 2005;91:779–784.
16. Kasimir MT, Bialy J, Moidl R, et al. EuroSCORE predicts mid-term outcome after combined valve and coronary bypass surgery. *J Heart Valve Dis*. 2004;13:439–443.
17. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451–2496.
18. Ben-Dor I, Gaglia MA, Barbash IM, et al. Comparison between Society of Thoracic Surgeons score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Revasc Med*. 2011;12:345–349.
19. Osswald BR, Gegouskov V, Badowski-Zyla D, et al. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement. *Eur Heart J*. 2009;30:74–80.
20. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:734–744.
21. Barili F, Pacini D, Capo A, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions?. A multicentre validation study. *Eur Heart J*. 2013;34:22–29.
22. Sedaghat A, Sinning JM, Vasa-Nicotera M, et al. The revised EuroSCORE II for the prediction of mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:821–829.
23. Silaschi M, Conradi L, Seiffert M, et al. Predicting Risk in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Comparative Analysis of EuroSCORE II and Established Risk Stratification Tools. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63:472–478.
24. Zbroński K, Huczek Z, Puchta D, et al. Outcome prediction following transcatheter aortic valve implantation: Multiple risk scores comparison. *Cardiol J*. 2016;23:169–177.
25. Cockburn J, Dooley M, Trivedi U, DE Belder A, Hildick-Smith D. Which surgical risk score is best for predicting outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of additive EuroScore, logistic EuroScore, EuroScore II, and the society of thoracic surgery global scoring systems. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2016. [Epub ahead of print].
26. Haensig M, Holzhey DM, Borger MA, et al. Is the new EuroSCORE II a better predictor for transapical aortic valve implantation? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:302–308.
27. Capodanno D, Barbanti M, Tamburino C, D'Errigo P, Ranucci M, Santoro G, et al. OBSERVANT Research Group. A simple risk tool (the OBSERVANT score) for prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 2014;113:1851–1858.
28. Seiffert M, Sinning JM, Meyer A, et al. Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol*. 2014;103:631–640.
29. Kötting J, Schiller W, Beckmann A, et al. German Aortic Valve Score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic valve procedures in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:971–977.
30. Lung B, Vahanian A. Towards improved risk scores: the quest for the grail continues. *Eur Heart J*. 2013;34:10–12.
31. Pfister R, Wahlers T, Baer FM, Scherner M, Strauch J, Erdmann E. Utility of NT-pro-BNP in patients undergoing transapical aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol*. 2010;99:301–307.
32. Kefer J, Beauloye C, Astarci P, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide to predict outcome of patients treated by transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2010;106:1782–1786.
33. Spargias K, Polymeros S, Dimopoulos A, et al. The predictive value and evolution of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels following transcatheter aortic valve implantation. *J Interv Cardiol*. 2011;24:462–469.
34. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339:321–328.
35. Rodés-Cabau J, Gutiérrez M, Bagur R, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1988–1999.
36. Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P, et al. European Society of Intensive Care Medicine. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:423–433.
37. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2005;95:3C–8C.
38. Miñana Escrivá G, Núñez J, Sanchis J, et al. Mediciones seriadas de antígeno carbohidrato 125 tras un ingreso por insuficiencia cardíaca aguda y riesgo de reingreso precoz. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:479–486.
39. Kubonishi I, Bandobashi K, Murata N, et al. High serum levels of CA125 and interleukin-6 in a patient with Ki-1 lymphoma. *Br J Haematol*. 1997;98:450–452.
40. Antonini-Canterin F, Popescu BA, Popescu AC, et al. Heart failure in patients with aortic stenosis: clinical and prognostic significance of carbohydrate antigen 125 and brain natriuretic peptide measurement. *Int J Cardiol*. 2008;128:406–412.