

Valores seriados de galectina-3 a corto plazo en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda



Short-term Serial Measurement of Galectin-3 in Hospitalized Patients With Acute Heart Failure

Sr. Editor:

En los últimos años, las concentraciones sanguíneas de galectina-3 (Gal-3) elevadas se han asociado con una peor evolución clínica de los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC)¹. En los pacientes hospitalizados por IC aguda, las altas concentraciones se asocian a mayor riesgo de muerte y rehospitalización². Sin embargo, no se ha aclarado si este fenotipo es modificable a corto plazo, por lo que el objetivo de este estudio es evaluar la cinética de la Gal-3 en los primeros 30 días tras un episodio de IC aguda.

Se incluyó a 109 pacientes (el 60% varones; media de edad, 71 $\pm$ 11 años; fracción de eyección del ventrículo izquierdo, 41 $\pm$ 15%) hospitalizados por IC aguda, de los que se obtuvieron muestras de sangre seriadas en 3 momentos distintos: a) a la llegada a urgencias (primera muestra; n = 109); b) el día del alta (mediana, 7 días; n = 109), c) 30 días tras el alta (n = 98). Las concentraciones de Gal-3 se midieron con el sistema de inmunoanálisis automatizado VIDAS (miniVIDAS, bioMérieux). El valor de 17,8 ng/ml, percentil 90 de la normalidad, se utilizó como valor de concentración elevada, según la ficha técnica y su aprobación para uso en estratificación de riesgo³.

A la llegada a urgencias, la mediana de Gal-3 era 17,2 [intervalo intercuartílico, 13,9-22,9] ng/ml. Según el valor de 17,8 ng/ml, los pacientes con una concentración mayor (n = 50) eran de más edad (76 [68-81] frente a 71 [60-78] años; p = 0,027) y tenían más ingresos previos por IC (el 58 frente al 34%; p = 0,013) y necesidad de dopamina intravenosa (el 20 frente al 5%; p = 0,020). La concentración de Gal-3 se correlacionó significativamente con peores parámetros de función renal: urea ($r_s = 0,50$; p < 0,001), creatinina ($r_s = 0,423$; p < 0,001), filtrado glomerular estimado ($r_s = -0,53$; p < 0,001) y cistatina C ($r_s = 0,55$; p < 0,001); con mayores concentraciones de fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral ($r_s = 0,36$; p < 0,001) y troponina T ultrasensible ($r_s = 0,23$; p = 0,020). Las demás variables clínicas, incluida la fracción de eyección, no mostraron asociaciones significativas. En un análisis de regresión lineal múltiple, el único predictor independiente fue la concentración de cistatina C (p < 0,001; $\beta = 0,479$; R = 0,547) (figura 1).

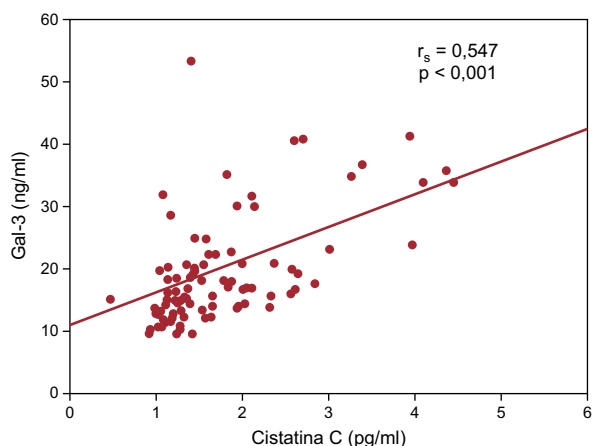


Figura 1. Correlación entre concentraciones sanguíneas de Gal-3 y cistatina C. Gal-3: galectina-3.

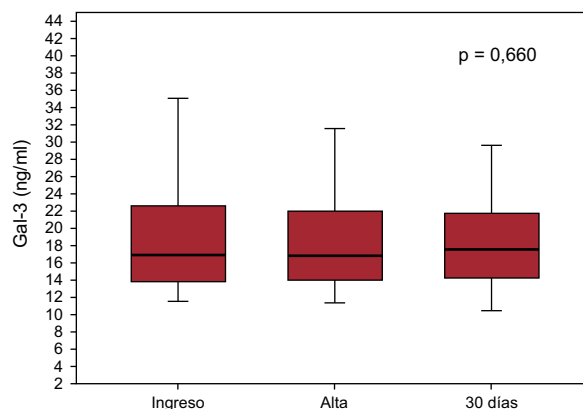


Figura 2. Diagrama de cajas de las concentraciones de Gal-3 en los diferentes tiempos: al ingreso, al alta y a los 30 días. Gal-3: galectina-3.

Las concentraciones al alta y a los 30 días fueron 16,8 [14,01-22,1] y 17,6 [13,9-21,4] ng/ml y, como muestra la figura 2, el análisis de medidas seriadas a la llegada a urgencias, alta y a los 30 días no mostró diferencias (p = 0,660). Tampoco se encontraron diferencias al considerar el porcentaje de pacientes con Gal-3 > 17,8 ng/ml: el 46% al ingreso, el 45% al alta y el 46% a los 30 días.

De forma exploratoria, se evaluó su relación con el pronóstico. Durante una mediana de seguimiento de 453 [156-1.076] días, un total de 53 (48%) pacientes sufrieron algún evento adverso (25 fallecieron y 28 reingresaron). En el análisis univariable de regresión de Cox, la Gal-3 al ingreso como variable cuantitativa (por ng/ml, *hazard ratio* [HR] = 1,70; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,02-2,84; p = 0,042) o dicotómica (> 17,8 ng/ml, HR = 2,17; IC95%, 1,25-3,77, p = 0,006) se asoció con mayor riesgo de eventos adversos; sin embargo, tras el ajuste por la función renal, dicha significación desapareció (p > 0,1).

En pacientes con IC crónica, los incrementos de Gal-3 a los 3-12 meses conllevó un aumento de la mortalidad y las hospitalizaciones³⁻⁵. En pacientes con IC aguda, los únicos datos disponibles son los del estudio COACH, en el que los pacientes con un incremento de Gal-3 a los 6 meses tras el alta > 17,8 ng/ml o del 15% en el valor relativo presentaron mayor riesgo de muerte y/o hospitalización por IC⁴. Nuestro trabajo es el primero en estudiar el comportamiento de Gal-3 a corto plazo, los primeros 30 días, después de un episodio de IC aguda. Las concentraciones eran similares al ingreso que al alta (mediana, 7 días) y los 30 días. Por lo tanto, en pacientes hospitalizados por IC aguda, las concentraciones de Gal-3 no muestran cambios dinámicos al ingreso y monitorizar sus valores no aporta información adicional en el primer mes tras el alta. Todo ello indica que el proceso fisiopatológico subyacente no es modificable a corto plazo. Sus concentraciones identifican un fenotipo de paciente más grave, en el que destaca un mayor deterioro de la función renal y una peor evolución clínica a largo plazo, con más reingresos y mortalidad. El carácter unicéntrico y la pequeña población limitaron el análisis pronóstico, pero los hallazgos confirman la elevada dependencia de Gal-3 de la función renal, como se ha señalado previamente⁶. Nuevos trabajos son necesarios para aclarar la utilidad clínica de Gal-3, así como su interacción con la función renal.

FINANCIACIÓN

Los reactivos para este estudio se suministraron por Biomerieux sin coste alguno.

CONFLICTO DE INTERESES

D.A. Pascual-Figal ha recibido honorarios por conferencias de parte de Biomerieux, Roche y Novartis.

Juan Sánchez-Serna^a, María T. Pérez-Martínez^a,
M. Carmen Asensio-López^b, Teresa Casas^c, José A. Noguera^c
y Domingo A. Pascual-Figal^{a,b,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de La Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^bDepartamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia, España

^cServicio de Laboratorio, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: dpascual@um.es (D.A. Pascual-Figal).

On-line el 15 de marzo de 2017

BIBLIOGRAFÍA

- Chen YS, Gi WT, Liao TY, et al. Using the galectin-3 test to predict mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomark Med.* 2016;10:329–342.
- Meijers WC, Januzzi JL, DeFilippi C, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J.* 2014;167:853–860.
- Van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Circ Heart Fail.* 2013;6:219–226.
- Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Adourian A, Muntendam P, Cohn JN. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:511–518.
- Motiwala SR, Szymonifka J, Belcher A, et al. Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:1157–1163.
- Zamora E, Lupón J, De Antonio M, et al. Renal function largely influences Galectin-3 prognostic value in heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;177:171–177.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recsep.2017.02.008>

0300-8932/

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Empiema por *Aspergillus fumigatus* en pacientes con trasplante cardíaco



Aspergillus fumigatus Empyema in Heart Transplant Recipients

Sr. Editor:

Las infecciones suponen la primera causa de fallecimiento de los 250 trasplantes cardíacos (TxC) realizados en 2014 en nuestro país en el periodo comprendido entre el primer mes y el primer año tras el trasplante (36,6%)¹. La incidencia de infecciones fúngicas ha aumentado por el auge de las terapias inmunosupresoras y condiciona la elevada morbimortalidad de los pacientes de trasplante cardíaco a pesar de la eficacia de los nuevos tratamientos².

El empiema pleural fúngico es una entidad rara, no incluida en la clasificación de enfermedades pulmonares relacionadas con *Aspergillus*, con una mortalidad superior al 70%. El mecanismo más frecuente de llegada del hongo a la cavidad pleural es la rotura de una cavidad aspergillar o complicación de un empiema crónico preexistente. Se presentan 2 casos de empiema pleural fúngico en trasplantados cardíacos entre octubre y diciembre de 2015 en nuestro centro.

El primero es el de un varón de 65 años, incluido en lista de TxC por miocardiopatía dilatada idiopática en situación de insuficiencia cardíaca avanzada. Tras 3 meses en lista, ingresó en situación de shock cardiogénico que precisó implante de asistencia ventricular percutánea (Impella CP) y TxC en condición de urgencia. Las serologías antes del trasplante (citomegalovirus, LUES, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, herpes zóster y toxoplasma) y el Mantoux fueron negativos. La biopsia miocárdica de control mostró ausencia de datos que indicaran rechazo agudo celular. El día 34 tras el trasplante se detectó derrame pleural derecho asintomático. Se procedió a la colocación de drenaje endotorácico, con débito de 850 ml de líquido purulento maloliente y tratamiento antibiótico de amplio espectro (meropenem y linezolid) además de uroquinasa intrapleural. Se mantuvo el tratamiento profiláctico (trimetoprim/sulfametoxazol, venganciclovir) y la inmunosupresión con micofenolato mofetilo, prednisona y tacrolimus. El cultivo del empiema pleural detectó crecimiento de más de 10³ unidades formadoras de colonias de *Aspergillus fumigatus*, y el día 39 tras el trasplante se inició voriconazol en monoterapia. Las determinaciones de *Aspergillus*, *Pneumocystis*, *Mycobacterium tuberculosis* y galactoma-

nano por reacción en cadena de la polimerasa de lavado bronquiolo-alveolar fueron negativos. El paciente completó 2 meses de tratamiento con voriconazol (con determinaciones de la concentración de tacrolimus cada 2 semanas) y continuó profilaxis con anfotericina B inhalada, con buena evolución clínica y radiológica.

El segundo paciente es un varón de 63 años, con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica en fase dilatada e insuficiencia cardíaca avanzada, que ingresó en shock cardiogénico con requerimiento de fármacos inotrópicos y balón de contrapulsación intraaórtico. Tras inclusión en código urgente, recibió TxC. Las serologías antes del trasplante y el Mantoux fueron negativos. Un mes y medio tras el TxC (día 50), presentó primoinfección por citomegalovirus sintomática que precisó tratamiento con ganciclovir intravenoso. Se desarrolló una pancitopenia grave que obligó a suspender el micofenolato mofetilo y reducir la dosis de tacrolimus. Tras 3 semanas sufrió un empeoramiento clínico, y se detectó disfunción ventricular grave. Se realizó biopsia endomiocárdica, con el resultado de rechazo agudo humoral, que se trató con metilprednisolona, plasmaféresis, gammaglobulinas, rituximab y ajuste de medicación inmunosupresora. En la radiografía de tórax de control realizada el día 123 tras el trasplante, se observó derrame pleural derecho y febrícula. Esto condicionó el inicio de antibioterapia empírica. Ante la mala evolución y la sospecha de infección oportunista coexistente (figura), se aumentó el esquema antibiótico en las siguientes 48 h (piperacilina-tazobactam y linezolid). Se realizó una fibrobroncoscopia flexible, sin alteraciones endobronquiales, con reacción en cadena de la polimerasa positiva para *Aspergillus*. El análisis bioquímico del derrame pleural resultó compatible con empiema, se aisló crecimiento de *Aspergillus fumigatus* y se inició tratamiento con voriconazol intravenoso el día 137 tras el trasplante. A pesar de la cobertura farmacológica, el paciente falleció tras 12 días de tratamiento.

El tratamiento del empiema micótico es infrecuente y no está estandarizado, debido a la variable penetrancia de los antifúngicos sistémicos en la pleura; se utilizan combinaciones que incluyen 1, 2 o 3 fármacos (voriconazol, anfotericina B y equinocandina)^{4,5}. Las recomendaciones actuales abogan por el inicio inmediato de tratamiento antifúngico en monoterapia tras el aislamiento de *Aspergillus fumigatus* en pacientes inmunodeprimidos. Las combinaciones antifúngicas quedan relegadas a casos de fracaso terapéutico, por lo que es necesaria la individualización⁵.