

## Valor predictivo de la troponina T de alta sensibilidad para descartar el rechazo agudo tras un trasplante cardiaco



### Predictive Value of High-sensitive Troponin T to Rule Out Acute Rejection After Heart Transplantation

#### Sra. Editora:

Aunque el pronóstico del trasplante cardiaco (TxC) ha mejorado en la última década<sup>1</sup>, sus resultados aún pueden mejorar; en el TxC, la detección del rechazo agudo (RA) con métodos no invasivos sigue siendo un reto. El ecocardiograma solo es útil para detectar RA cuando lo realiza un experto en TxC<sup>2</sup>; biomarcadores como los péptidos natriuréticos no son suficientemente fiables para sustituir a la biopsia endomiocárdica (BEM) en el diagnóstico del RA<sup>3</sup>. Las troponinas cardiacas (Tn) detectan precozmente el daño miocárdico; recientemente se han descrito métodos de alta sensibilidad para medir las concentraciones de troponinas cardiacas<sup>4</sup>. La determinación de troponina T de alta sensibilidad (TnT-hs) podría ser útil para detectar las pequeñas necrosis miocárdicas asociadas al RA tras el TxC.

El estudio analizó la eficacia de la TnT-hs para diagnosticar o descartar RA en 73 TxC realizados en 2 hospitales. Se analizaron 234 muestras de sangre obtenidas prospectivamente (113 y 121 en cada hospital) el día de la BEM. La BEM se realizó en un centro durante el primer año tras el TxC y en el otro hasta los 6 meses y cuando se consideró indicado después. El RA se diagnosticó sin conocer las concentraciones de TnT-hs cuando la BEM se interpretó como  $\geq 2R$  según los criterios de la ISHLT<sup>5</sup>. La TnT-hs se analizó de manera centralizada mediante un método electroquimioluminométrico (Roche-Diagnostics; Basilea, Suiza). La utilidad de la TnT-hs para descartar RA se evaluó utilizando el análisis de la curva ROC (*receiver operating characteristics*), calculando el área bajo la curva y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Para homogeneizar los valores de TnT-hs, se transformaron logarítmicamente. Se presenta la *odds ratio* (OR) del modelo de regresión logística binaria con efectos mixtos. Diez BEM se consideraron no interpretables y se excluyeron del estudio. De las 224 BEM restantes, 183 se obtuvieron durante los primeros 3 meses tras el TxC; 25, a los 3-12 meses y 16, por sospecha de RA tardío. El estudio fue aprobado por los comités éticos respectivos y se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes.

Las características clínicas de los pacientes se muestran en la **tabla 1**. Se detectaron 16 BEM con RA  $\geq 2R$  (7%). La concentración de TnT-hs fue superior en el RA  $\geq 2R$  ( $164 \pm 3,3$  ng/l) que cuando no había RA ( $74 \pm 3,7$  ng/l) ( $p < 0,05$ ). Tras excluir los RA, persistió la correlación inversa y significativa entre TnT-hs y los días tras el TxC ( $R = -0,49$ ;  $p = 0,0001$ ). La curva ROC de la TnT-hs para detectar RA fue 0,682 (IC95%, 0,54-0,81;  $p = 0,01$ ). Una concentración de TnT-hs  $< 17$  ng/l permitió descartar el RA con una sensibilidad y

**Tabla 1**

Características clínicas de los 73 receptores y donantes de trasplante cardiaco

Edad de receptor (años)	54 $\pm$ 14
Edad de donante (años)	41 $\pm$ 13
Varones (receptores)	52 (73)
Tiempo de isquemia (min)	184 $\pm$ 44
Trasplantes urgentes	18 (25)
RVP (UW)	1,8 $\pm$ 1
Filtrado glomerular (ml/min/m <sup>2</sup> ) (MDRD-4)	53 $\pm$ 11
Rechazo agudo $\geq 2R$	16 (7)
FPI	4 (5)
Tacrolimus	63 (86)
Ciclosporina	10 (14)
MMF	68 (93)
Everolimus	3 (4)
Azatioprina	2 (3)
Corticoides	73 (100)

FPI: fallo primario del injerto; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; MMF: micofenolato mofetilo; RVP: resistencias vasculares pulmonares.

Los valores expresan media  $\pm$  desviación estándar o n (%).

un valor predictivo negativo del 100%, pero con una especificidad del 13% (**tabla 2**); 29 casos fueron verdaderos negativos sin RA y con TnT-hs  $< 17$  ng/l. En un modelo de regresión logística con efectos mixtos, la TnT-hs transformada con logaritmo neperiano mostró OR = 1,58 (IC95%, 1,06-2,37;  $p = 0,026$ ).

El presente estudio demuestra que un valor de TnT-hs  $< 17$  ng/l permite descartar la existencia de RA sin falsos negativos con una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100% (**tabla 2**). Descartar el RA con un método no invasivo puede ser útil, tanto para los pacientes con contraindicaciones para realizar la BEM como para aquellos con muestra insuficiente para el estudio anatomopatológico. Además, con valores de TnT-hs  $< 29$  ng/l se observó un valor predictivo negativo del 95%, lo cual indica que con concentraciones de TnT-hs en 17-29 ng/l la probabilidad de RA sería baja. Ambas concentraciones son muy próximas al percentil 99 de referencia del marcador (14 ng/l) y al límite superior del intervalo de confianza (24,9 ng/l) del citado percentil (*Roche Diagnostics, hs-TnT insert*). Por otra parte, la detección histológica de RA tiene también limitaciones, ya que no distingue entre miocitolisis activa y residual.

Los datos del estudio indican que la determinación de TnT-hs puede complementar el diagnóstico anatomopatológico en el RA. Así, un RA  $\geq 2R$  asociado a concentraciones de TnT-hs bajas podría apuntar a un fenómeno focal o leve; en contraposición, una concentración de TnT-hs elevada podría señalar un rechazo más difuso y activo y, por lo tanto, RA más grave. El estudio también

**Tabla 2**

Sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativo y positivo de diferentes concentraciones de TnT-hs para diagnosticar y descartar rechazo agudo tras el trasplante cardiaco

TnT-hs (ng/l)	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPN (IC95%)	VPP (IC95%)
17	100 (97-100)	13 (8-17)	100 (98-100)	8 (4-12)
24	88 (68-100)	21 (15-27)	96 (89-100)	8 (4-12)
29	81 (59-100)	27 (21-33)	95 (88-100)	8 (4-12)
129	75 (51-99)	67 (60-73)	97 (94-100)	15 (6-23)
205	50 (22-78)	77 (70-82)	95 (91-99)	14 (4-24)
530	18 (0-41)	92 (87-95)	94 (90-97)	14 (0-31)
1381	12 (0-32)	99 (96-100)	93 (90-97)	33 (0-79)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; TnT-hs: troponina T de alta sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

demuestra que en los primeros meses tras el TxC hay concentraciones de TnT-hs elevadas en relación inversa con el tiempo tras el TxC y que pueden persistir elevadas hasta más de 6 meses. Se podría atribuir en parte las concentraciones de TnT-hs elevadas a valores elevados antes del TxC o a un daño miocárdico debido al acto del trasplante o a un rechazo subclínico indetectable por la biopsia pero detectable por la TnT-hs. La baja especificidad de la TnT-hs para detectar RA se ha descrito en otro estudio que ha demostrado su baja fiabilidad para diagnosticar RA<sup>6</sup>.

En conclusión, los resultados del presente estudio indican que la determinación de la TnT-hs puede ser de utilidad para descartar RA, especialmente si sus concentraciones son < 17 ng/l.

#### Agradecimientos

A Andreu Ferrero, por su colaboración en el análisis estadístico del estudio; a Silvia Terzán y Tere Mir, por las determinaciones de TnT-hs, y a los Dres. José Ramírez del Hospital Clínic y José Sancho del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por la interpretación de las biopsias cardíacas.

#### FINANCIACIÓN

Estudio becado por la Sociedad Española de Cardiología y el Ministerio de Sanidad (Red de Investigación Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos III).

Ana B. Méndez<sup>a</sup>, Montserrat Cardona<sup>b</sup>, Jorge Ordóñez-Llanos<sup>c,d</sup>, Sònia Mirabet<sup>a</sup>, Felix Perez-Villa<sup>b</sup> y Eulàlia Roig<sup>a,e,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Institut de Recerca Biomèdica, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Instituto del Tórax, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, España

<sup>c</sup>Servicio de Bioquímica, Institut de Recerca Biomèdica, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España

<sup>d</sup>Departamento de Bioquímica, Universitat Autònoma, Barcelona, España

<sup>e</sup>Departamento de Biología Molecular y Medicina, Universitat Autònoma, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia:  
Correo electrónico: [eroigm@santpau.cat](mailto:eroigm@santpau.cat) (E. Roig).

On-line el 20 de julio de 2014

#### BIBLIOGRAFÍA

- González-Vílchez F, Gómez-Bueno M, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizon JM, Martínez-Selles M, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXIV Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2012). Rev Esp Cardiol. 2013;66:973-82.
- Roshanali F, Mandegar MH, Bagheri J, Sarzaem MR, Chitsaz S, Alaeddini F, et al. Echo rejection score: new echocardiographic approach to diagnosis of heart transplant rejection. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;38:176-80.
- Cuppoletti A, Roig E, Pérez-Villa F, Marin JL, Orús J, Vallejos I, et al. Value of NT-proBNP determinations in the follow-up of heart transplantation. Transplant Proceed. 2005;37:4033-5.
- Weber M, Bazzino O, Navarro JL, de Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. Am Heart J. 2011;162:81-8.
- Stewart S, Winters GL, Fishbein M, Tazelaar H, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant. 2005;24:1710-20.
- Muñoz-Esparza C, Garrido IP, Blanco R, Casas T, González-Cánovas C, Pastor-Pérez F, et al. Utilidad de la prueba de troponina T de alta sensibilidad en la detección de rechazo agudo en trasplante cardíaco. Rev Esp Cardiol. 2011;64:1109-13.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.04.013>

#### Endocarditis infecciosa por *Lactococcus garvieae*: presentación de 2 casos y revisión de la literatura



#### *Lactococcus Garvieae* Infective Endocarditis: Report of 2 Cases and Review of the Literature

#### Sra. Editora:

Anteriormente se ha descrito que *Lactococcus garvieae* es un patógeno importante en el entorno de la acuicultura, con baja virulencia para el ser humano. No obstante, en la literatura se han descrito diversos episodios de infecciones humanas. Presentamos los primeros 2 casos de endocarditis infecciosa (EI) por *L. garvieae* en población española.

El primero es una paciente de 70 años de edad, sin factores de riesgo cardiovascular, que fue ingresada a causa de una insuficiencia cardíaca progresiva sin que se hubiera identificado fiebre ni síntomas infecciosos. La exploración física reveló un soplo holosistólico no conocido anteriormente, que se auscultaba en el ápex cardíaco con irradiación a la axila. Al ingreso se detectaron anemia, leucocitosis y elevación de proteína C reactiva.

Se inició un tratamiento diurético intravenoso, que obtuvo buena respuesta. Se realizaron hemocultivos ( $\times 4$ ) y se inició un tratamiento antibiótico empírico con amoxicilina-ácido clavulánico y gentamicina. La ecocardiografía transtorácica mostró que había 2 vegetaciones adheridas a las valvas anterior y posterior de la válvula mitral e insuficiencia mitral grave. Todos los hemocultivos fueron

positivos para *L. garvieae* sensible a cefotaxima, ciprofloxacino, eritromicina, daptomicina y vancomicina. Se cambió el tratamiento antibiótico a vancomicina. No había antecedentes de consumo de pescado crudo ni de trastornos gastrointestinales previos al ingreso. Se realizaron nuevas ecocardiografías transtorácica (figura 1 A) y transesofágica (figuras 1 B y 2), que mostraron varias vegetaciones adheridas tanto a la valva posterior de la válvula mitral como a la anterior, con insuficiencia mitral e hipertensión pulmonar graves. Dado que el tratamiento de la insuficiencia cardíaca resultó ineficaz, se sometió a la paciente a cirugía cardíaca urgente y se le implantó una prótesis valvular biológica (Mosaic N.º 27). Después de 6 semanas de tratamiento antibiótico intravenoso, se le dio el alta, y al 1 año seguía asintomática y sin sufrir nuevos episodios de EI.

El segundo caso es una paciente de 77 años de edad, con antecedentes de hipertensión, leucemia linfática crónica y una intervención quirúrgica por cáncer colorrectal que se complicó con una bacteriemia por *L. garvieae*, que hizo que la paciente tuviera que ingresar en el hospital 2 meses después de la cirugía a causa de dolor de espalda y fiebre persistente. Las exploraciones mediante radiografía, gammagrafía ósea y resonancia magnética mostraron enfermedad inflamatoria que afectaba a las vértebras L4-L5 y los tejidos blandos paravertebrales. Los hemocultivos fueron positivos para *L. garvieae*. El ecocardiograma transesofágico mostró una estenosis aórtica grave, sin signos de EI. No había antecedentes de consumo de pescado crudo previos al ingreso, y la paciente recibió una terapia antimicrobiana parenteral en régimen ambulatorio.

Al cabo de 3 meses, la paciente ingresó en el hospital debido a la aparición de lesiones purpúreas, malestar general y fiebre las