

Revisión

Etiología y diagnóstico microbiológico de las infecciones de dispositivos de estimulación cardiaca

Guillermo Martín-Gutiérrez^{a,b,c,*} y José Antonio Lepe^{a,b,c}^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas, Madrid, España^c Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Universidad de Sevilla/CSIC/Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de julio de 2022

Aceptado el 1 de octubre de 2022

On-line el 4 de febrero de 2023

Palabras clave:

Dispositivos de estimulación cardiaca

Infección

Diagnóstico microbiológico

Etiología

RESUMEN

El uso de dispositivos de estimulación cardiaca se ha incrementado de forma significativa en los últimos años, principalmente en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades importantes, lo que hace que exista un mayor riesgo de complicaciones, incluida la infección. En este sentido, la detección e identificación del microorganismo causante de la infección es crucial para una correcta elección y duración del tratamiento antimicrobiano. En esta revisión, presentamos la evidencia clínica más reciente sobre la etiología y diagnóstico microbiológico de las infecciones de los dispositivos de estimulación cardiaca.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Etiology and microbiological diagnosis of cardiac implantable electronic device infections

ABSTRACT

The use of cardiac implantable electronic devices is rapidly increasing in last years, particularly in older patients and those with significant comorbidities, leading to a higher risk of complications, including infection. In this regard, the detection and identification of the causative microorganisms is crucial for an optimal antimicrobial treatment. In this review, we present the most recent clinical findings about the etiology and microbiological diagnosis of cardiac implantable electronic devices infections.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Cardiovascular implantable electronic devices

Infection

Microbiological diagnosis

Etiology

Introducción

La identificación de los microorganismos responsables de las infecciones de dispositivos de estimulación cardiaca (DEC) es fundamental para poder iniciar un tratamiento antimicrobiano efectivo. Por tanto, es muy importante conocer la etiología y las estrategias diagnósticas utilizadas en los laboratorios de microbiología, ya que permitirán tomar las mejores decisiones terapéuticas necesarias para la curación del paciente. En esta revisión se describen los microorganismos más frecuentemente aislados en pacientes con infecciones de DEC, además de hacer un breve recorrido por las técnicas y procedimientos microbiológicos existentes hasta la fecha.

Etiología

Los microorganismos que causan las infecciones de los DEC pueden proceder bien de la propia microbiota de la piel del paciente, o

bien ser adquiridos vía exógena a través de microorganismos presentes en el material quirúrgico o en las manos de los trabajadores del hospital. En el estudio realizado por Da Costa et al.¹ observaron una correlación entre los microorganismos previamente aislados en la piel de la zona pre-axilar de los pacientes antes de la intervención con los microorganismos aislados en los DEC infectados. Además, se sabe que la mayoría de las heridas quirúrgicas son polimicrobianas por naturaleza², de manera que, una vez colonizada la herida, las bacterias planctónicas pueden adherirse a los dispositivos y comenzar la formación del biofilms de forma casi inmediata³. No obstante, existen individuos que no han tenido tratamiento antibiótico, ni tienen historia de ingresos hospitalarios previos, en los que es cada vez es más frecuente encontrar infecciones de DEC por *Staphylococcus* spp. multirresistentes⁴. Esto se puede deber a que la adquisición de estos microorganismos se ha producido directamente desde el equipo sanitario⁵, o a la colonización de la piel del paciente durante la etapa pre-intervención^{6,7}.

Por lo general, las infecciones producidas en los DEC se deben a microorganismos de baja virulencia, como los estafilococos coagulasa-negativa (ECN), que se adhieren a los dispositivos estableciéndose el foco de infección⁸. De esta manera, los microorganismos más frecuentemente aislados son las

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gmartin-ibis@us.es (G. Martín-Gutiérrez).

bacterias grampositivas (70–90%), principalmente ECN y *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), siendo menos frecuentes las infecciones por bacilos gramnegativos, infecciones polimicrobianas, otros cocos grampositivos, anaerobios, hongos, e infecciones de etiología desconocida^{4,9,10}. Dentro de estos, *S. aureus* es el mayor causante de episodios de bacteriemia durante la infección del DEC^{11,12}. En global, los estafilococos resistentes a la metilina superan 30% de los aislamientos (casi la mitad de los aislamientos de *Staphylococcus* spp.)⁴, aunque el porcentaje de resistencia varía según el hospital y el área geográfica.

La etiología de las infecciones de los DEC depende, además, de dos factores: el tiempo transcurrido desde la colocación del dispositivo a la infección, y del lugar donde se ha producido la infección. Así, en la revisión crítica realizada por Gutiérrez-Carretero et al.¹³ analizan la etiología bacteriana de 325 infecciones de DEC en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla entre 1985 y 2015, observando importantes diferencias con relación a los factores que mencionábamos anteriormente. En los pacientes con infecciones tempranas, aquellas que ocurren en los primeros 30 días, los microorganismos más frecuentemente aislados son ECN (36,6%), seguidos de *S. aureus* (22,9%), bacilos gramnegativos (12,2%) e infecciones polimicrobianas (12,2%). Sin embargo, en infecciones diferidas (uno a 12 meses) y tardías (más de 12 meses), siguen apareciendo como más frecuentes las infecciones por ECN (46 y 47,9%, respectivamente), pero en segundo lugar aparecen infecciones de etiología desconocida (18 y 13,8%, respectivamente). Respecto a la localización de la infección, observaron que aquellas infecciones producidas tanto en el generador como en los electrodos estaban producidas principalmente por *S. aureus* (35,8%), seguidos de ECN (25,9%) e infecciones polimicrobianas (23,5%). Esto difería de las infecciones que solo ocurrían en el generador o en los electrodos, donde los ECN eran los microorganismos más frecuentemente aislados (45,9 y 58,3%, respectivamente).

Diagnóstico microbiológico

Como indicábamos al comienzo de esta revisión, la correcta identificación del microorganismo causal de las infecciones de DEC es crucial para poder iniciar un tratamiento antimicrobiano de forma precoz. Para ello, contamos con las siguientes herramientas de diagnóstico microbiológico.

En primer lugar, se recomienda la toma de dos sets de hemocultivos antes del inicio de cualquier tratamiento antimicrobiano⁸. Los hemocultivos deben tomarse de forma aséptica, ya que la mayoría de las bacterias que consideramos como posibles contaminantes de los hemocultivos son potenciales agentes causales de infecciones de DEC. Es por ello que los hemocultivos positivos de estos pacientes deben ser estudiados de forma minuciosa, incluso en aquellas situaciones en las que tengamos un único vial positivo con ECN u otras bacterias grampositivas^{8,14}. En los pacientes en los que además se sospeche la presencia de endocarditis, se recomienda el envío de tres sets de hemocultivos tomados en diferentes tiempos (al menos 30 minutos de diferencia entre cada set)¹⁵.

Sin embargo, gran parte de los hemocultivos tomados a pacientes con infecciones del DEC presentan resultados negativos. En el estudio realizado por Chua et al.¹⁶ en la clínica Cleveland (Ohio), observaron que aproximadamente 33% de los pacientes con infecciones de los DEC tenían hemocultivos positivos. Se han observado resultados similares en otros estudios, como en los realizados por Sohail et al.¹⁷ en la Clínica Mayo, con 40% de hemocultivos positivos, o el de Rohacek et al.¹⁸ en el Hospital de Basilea, con 41%. Para intentar mejorar el rendimiento de los hemocultivos, se recomienda incrementar el tiempo de incubación al menos 10–14 días, así como la utilización de técnicas moleculares, principalmente en

pacientes con infección del DEC y endocarditis, y persistencia de hemocultivos negativos^{10,19,20}.

Respecto a la realización de cultivos de muestras tomadas directamente de la herida o zona erosionada, se desaconseja la utilización de torundas desde el drenaje o la fístula para el estudio microbiológico⁸. En su lugar, se recomienda obtener una muestra de tejido o fluido mediante punción. En los casos en los que la piel del paciente esté intacta, no se recomienda realizar aspiraciones percutáneas por el riesgo de contaminación^{10,21}. Sin embargo, otros autores recomiendan su utilidad siempre que se haga bajo condiciones de asepsia¹³.

Si se ha tomado la decisión clínica de retirar el dispositivo, se recomienda realizar el estudio microbiológico del tejido del bolsillo donde se aloja el generador así como de las puntas de los electrodos, ya que se ha demostrado que realizar el estudio de estas muestras presenta una mayor sensibilidad diagnóstica en comparación con el envío de torundas tomadas del bolsillo del generador^{9,17,22,23}. Las técnicas microbiológicas recomendadas incluyen la tinción de gram, el cultivo microbiológico en agar chocolate e incubado en CO₂ 5% durante 48–72 horas, agar sangre o Brucella en anaerobiosis durante 48–72 horas y agar Sabouraud durante cinco días^{8,24}. Si los cultivos son negativos a pesar de que el paciente presente pus en la herida, se recomienda aumentar el periodo de incubación de las muestras para poder aislar bacterias de crecimiento lento, como *Cutibacterium acnes*. En este sentido, es crucial establecer una comunicación activa entre cirujanos, infectólogos y microbiólogos para poder así utilizar las técnicas diagnósticas idóneas para cada tipo de muestra, y analizar posteriormente los resultados obtenidos de manera conjunta.

Como comentábamos anteriormente, los microorganismos producen la infección al adherirse a los DEC, formando un biofilm alrededor del dispositivo. Esto puede dificultar el diagnóstico microbiológico ya que las bacterias quedan fuertemente adheridas al material, pudiendo obtenerse falsos negativos. Para solventar esta situación, se recomienda sonicar la muestra, permitiendo romper el biofilm mediante la utilización de ultrasonidos, tras lo cual las bacterias son liberadas al medio líquido que se ha utilizado para la sonicación. En este sentido, no existe un proceso estandarizado para la sonicación de este tipo de muestras. Hay estudios que utilizan solo la sonicación de los DEC²⁵, otros utilizan en primer lugar el vórtex para agitar la muestra y posteriormente la sonicación²⁶, y otros utilizan el vórtex, sonicación, y finalmente centrifugan el fluido sonificado para incrementar la sensibilidad diagnóstica²⁷. Además, existen diferencias en el tipo de fluido utilizado para la sonicación, o en el tiempo y la frecuencia utilizada. En la revisión realizada por DeSimone et al.²⁸, se recomienda depositar las muestras de los dispositivos en medios estériles, sumergirlos en solución de Ringer y realizar una mezcla en vórtex durante 30 segundos, tras lo cual la muestra se sonica durante cinco minutos a una frecuencia de 40±2 kHz en un baño sonicador. Tras esto, recomiendan realizar un nuevo vórtex durante 30 segundos y proceder a centrifugar 50 mL de la muestra cinco minutos, retirando el sobrenadante y dejando 0,5 mL de muestra con el pellet para realizar la siembra. En nuestra experiencia en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, seguimos este protocolo sustituyendo la solución de Ringer por suero salino, y centrifugando 20 mL de muestra en lugar de 50 mL. A partir del producto centrifugado, se recomienda sembrar 0,1 mL en placas para cultivo aerobio, en 5% de CO₂ y anaerobio, a una temperatura de 35°C durante tres a cuatro días. Cabe destacar que el uso de la sonicación en muestras de DEC puede incrementar la detección de colonización asintomática. Esto es obvio ya que, como ya hemos comentado, todas las heridas son polimicrobianas, y es normal que en los dispositivos queden adheridos microorganismos poco después de la intervención. Por ello no se recomienda el envío de muestras de DEC para cultivo microbiológico si no existe una alta sospecha de infección¹³.

Por último, cabe destacar que durante los últimos años se han incorporado técnicas moleculares que permiten incrementar de forma significativa el diagnóstico microbiológico de las infecciones de los DEC. En el estudio recientemente publicado por Garrigos et al. de la Clínica Mayo²⁹, observaron que la implementación de la secuenciación parcial del gen del ARN ribosomal 16S (*ARNr 16S*) a partir del fluido obtenido de la sonicación, incrementó de forma significativa el diagnóstico en pacientes con infección del DEC, principalmente en aquellas infecciones causadas por ECN. Además, en este artículo, los autores sugieren un algoritmo diagnóstico en el que recomiendan realizar la secuenciación del *ARNr 16S* en todos aquellos pacientes con sospecha de infección del DEC pero con cultivo negativo tras 48 horas de incubación. Sin embargo, aún existe poca evidencia al respecto, sobre todo en lo que respecta al impacto que puede tener sobre la detección de falsos positivos debido a la colonización del dispositivo por microbiota cutánea. A pesar de esta posibilidad, los datos aportados por Garrigos et al. son muy positivos.

En resumen, la mayoría de las infecciones de los DEC están producidas por especies de estafilococos (60–80%), incluyendo ECN y *S. aureus*. La detección e identificación del microorganismo causante de la infección es crucial para una correcta elección y duración del tratamiento antimicrobiano. Para mejorar la rentabilidad diagnóstica del cultivo microbiológico, se recomienda sonicar las muestras de los DEC, aunque aún no se ha estandarizado el procedimiento para este tipo de muestras en la práctica clínica.

Financiación

Guillermo Martín-Gutiérrez es un investigador del programa Juan Rodés (JR19/00039) financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

- Da Costa A, Lelièvre H, Kirkorian G, Célaro M, Chevalier P, Vandenesch F, et al. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study. *Circulation*. 1998;97:1791–5.
- Percival S, Cutting K. Microbiology of wounds. In *Microbiology of Wounds*. CRC Press. 2010:187–218.
- Wilson SK, Gross MS. Biofilm and penile prosthesis infections in the era of coated implants: 2021 update. *Int J Impot Res*. 2021:1–5.
- Hussein AA, Baghdy Y, Wazni OM, Brunner MP, Kabbach G, Shao M, et al. Microbiology of Cardiac Implantable Electronic Device Infections. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2:498–505.
- Kozon I, Riahi S, Lundbye-Christensen S, Thøgersen AM, Ejlersen T, Aen D, et al. Risk factors of cardiac device infection: Glove contamination during device procedures. *Am J Infect Control*. 2017;45:866–71.
- Kernodle DS, Barg NL, Kaiser AB. Low-level colonization of hospitalized patients with methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci and emergence of the organisms during surgical antimicrobial prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32:202–8.
- Archer GL, Climo MW. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:2231–7.
- Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorno MG, et al., European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections—endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *EP Europace*. 2020;22:515–49.
- Bongiorno MG, Tascini C, Tagliaferri E, Di Cori A, Soldati E, Leonildi A, et al. Microbiology of cardiac implantable electronic device infections. *EP Europace*. 2012;14:1334–9.
- Sandoe JAT, Barlow G, Chambers JB, Gammage M, Guleri A, Howard P, et al., Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society (BHRS), British Cardiovascular Society (BCS), British Heart Valve Society (BHVS) and British Society for Echocardiography (BSE). *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:325–59.
- Uslan DZ, Dowsley TF, Sohail MR, Hayes DL, Friedman PA, Wilson WR, et al. Cardiovascular implantable electronic device infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33:407–13.
- Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH, Corey GR, Sorrentino RA, Greenfield RA, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation*. 2001;104:1029–33.
- Gutiérrez-Carretero E, Rezaei K, Rodríguez-Mora F, de Alarcón A. Infections on Cardiovascular Implantable Electronic Devices: a critical review. *Medical Research Archives*. 2019;7:1–64.
- Harrison JL, Prendergast BD, Sandoe JAT. Guidelines for the diagnosis, management and prevention of implantable cardiac electronic device infection. *Heart*. 2015;101:250–2.
- Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory Diagnosis of Infective Endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2017;55:2599–608.
- Dy Chua J, Abdul-Karim A, Mawhorter S, Procop GW, Tchou P, Niebauer M, et al. The role of swab and tissue culture in the diagnosis of implantable cardiac device infection. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:1276–81.
- Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1851–9.
- Rohacek M, Erne P, Kobza R, Pfyffer GE, Frei R, Weisser M. Infection of Cardiovascular Implantable Electronic Devices: Detection with Sonication Swab Cultures, and Blood Cultures. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:247–53.
- Forward KR. An evaluation of extended incubation time with blind subculture of blood cultures in patients with suspected endocarditis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2006;17:186–8.
- Esquer Garrigos Z, Sohail MR, Greenwood-Quaintance KE, Cunningham SA, Vijayvargiya P, Fida M, et al. Molecular Approach to Diagnosis of Cardiovascular Implantable Electronic Device Infection. *Clin Infect Dis*. 2020;70:898–906.
- Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:458–77.
- Anselmino M, Vinci M, Comoglio C, Rinaldi M, Bongiorno MG, Trevi GP, et al. Bacteriology of infected extracted pacemaker and ICD leads. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009;10:693–8.
- Golzio PG, Vinci M, Anselmino M, Comoglio C, Rinaldi M, Trevi GP, et al. Accuracy of Swabs Tissue Specimens, and Lead Samples in Diagnosis of Cardiac Rhythm Management Device Infections. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2009;32:S76–80.
- Viola GM, Awan LL, Darouiche RO. Nonstaphylococcal infections of cardiac implantable electronic devices. *Circulation*. 2010;121:2085–91.
- Mason PK, Dimarco JP, Ferguson JD, mahapatra S, Mangrum JM, Bilchick KC, et al. Sonication of explanted cardiac rhythm management devices for the diagnosis of pocket infections and asymptomatic bacterial colonization. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34:143–9.
- Rohacek M, Weisser M, Kobza R, Schoenenberger AW, Pfyffer GE, Frei R, et al. Bacterial colonization and infection of electrophysiological cardiac devices detected with sonication and swab culture. *Circulation*. 2010;121:1691–7.
- Oliva A, Nguyen BL, Mascellino MT, D'Abramo A, Iannetta M, Ciccaglioni A, et al. Sonication of Explanted Cardiac Implants Improves Microbial Detection in Cardiac Device Infections. *J Clin Microbiol*. 2013;51:496–502.
- DeSimone DC, Sohail MR. Approach to Diagnosis of Cardiovascular Implantable Electronic-Device Infection. *J Clin Microbiol*. 2018;56:e01683–1717.
- Garrigos ZE, Sohail MR, Greenwood-Quaintance KE, Cunningham SA, Vijayvargiya P, Fida M, et al. Molecular Approach to Diagnosis of Cardiovascular Implantable Electronic Device Infection. *Clin Infect Dis*. 2020;70:898–906.