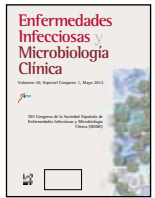




# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Simposios

## XVI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

Bilbao, 9-11 de mayo de 2012

### Simposio 1:

*S01. Control inmunológico de la infección por CMV en el paciente trasplantado*

#### **S01-01. REPLICACIÓN DE CMV Y DINÁMICA DE LA RESPUESTA INMUNE FRENTE AL VIRUS EN EL PACIENTE TRASPLANTADO**

D. Navarro

*Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Valencia.*

Citomegalovirus (CMV) es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en el paciente trasplantado en virtud de su capacidad citopatógena (efectos directos) y de su potencial inmunosupresor y pro-inflamatorio (efectos indirectos). La cinética replicativa del CMV en estos pacientes depende en última instancia del grado neto de inmunosupresión. Existe una asociación significativa entre el nivel replicativo del virus (carga viral sistémica y tisular) y la aparición de manifestaciones clínicas, de modo que la probabilidad de desarrollo de enfermedad orgánica viral está directamente relacionada con el tiempo de duplicación y la vida media del virus. La respuesta inmunitaria frente al CMV en el paciente inmunocomprometido es compleja, jerárquica, adaptable a la carga replicativa viral y probablemente redundante. El sistema inmunitario innato y el adaptativo actúan de forma coordinada y conjunta para neutralizar y eliminar virus libre, lisar células infectadas, evitar la transmisión intercelular de viriones y detectar precozmente la activación replicativa del virus. Los distintos estadios cronobiológicos de la infección por el CMV suponen exigencias de distinta naturaleza para el sistema inmune. La respuesta inmunitaria T es crítica en el control de la replicación viral. La expansión de LT CD8<sup>+</sup> multifuncionales (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , CD107a) se asocia con la resolución de los episodios de infección activa viral. Las proteínas pp65 e IE-1 generan respuestas multifuncionales dominantes y protectoras. La expansión coordinada de LT CD4<sup>+</sup> con idéntica especificidad antigénica y con potencial inmunorregulador es necesaria para la expansión adecuada de LT CD8<sup>+</sup> multifuncionales. Existen evidencias que sugieren que la expansión de células NK durante los episodios de infección activa viral ocurre de forma concomitante con la de LT, y que esta podría ser determinante en el control de la replicación viral, particularmente en pacientes con respuestas T subóptimas. La subpoblación de células NK que expresa el receptor activador NKG2C<sup>+</sup>/CD94<sup>+</sup> (CD56<sup>dim</sup>, CD16<sup>+</sup>) se expande masivamente en res-

puesta a la replicación viral y podría ser de particular relevancia en este cometido. Estas células expresan receptores KIR que reconocen ligandos propios (self-KIR), carecen del receptor inhibidor NKG2A y producen grandes cantidades de IFN- $\gamma$ . La magnitud de la expansión de esta población celular está directamente relacionada con la de LT CD8<sup>+</sup> multifuncionales. La expansión de LT $\gamma\delta$  se ha asociado igualmente al control de la replicación del CMV. Los anticuerpos neutralizantes que reconocen gB, gH y el complejo gCIII (gH/gL/gO/UL128/130/131) podrían limitar la diseminación sistémica del virus en el curso de los episodios de replicación del CMV; no conocemos con precisión la cinética de la expansión de LB productores de estas especificidades de anticuerpos en el marco de la infección activa viral.

#### **S01-02. MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE FRENTE A CMV EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: ¿ES POSIBLE LA PROFILAXIS INMUNOGUIADA?**

R. San Juan

*Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.*

La infección por CMV supone una causa importante de morbilidad y mortalidad en los receptores de TR, que aparece mediada por sus efectos directos e indirectos sobre la supervivencia del injerto y el paciente a largo plazo. Incluso en una población de bajo riesgo teórico, como es la formada por los receptores seropositivos (R<sup>+</sup>) para CMV, la incidencia acumulada tanto de infección subclínica como de enfermedad sintomática es notable. La estrategia de profilaxis más empleada en estos pacientes se basa en la detección precoz de la replicación viral y la administración anticipada de tratamiento antiviral (profilaxis guiada por viremia). Las actuales pautas de tratamiento anticipado admiten un periodo de replicación viral "permissiva" en numerosos pacientes que podría implicar efectos deletéreos tardíos sobre la supervivencia del injerto y del receptor. Por otra parte, los esquemas habituales de terapia anticipada prevén una duración mínima del tratamiento de 2-3 semanas, con independencia de los resultados de las pruebas de monitorización virológica, por lo que se asume que con estas pautas se trata a pacientes que previsiblemente serían capaces por sí solos de controlar la infección activa por el CMV aun sin recibir tratamiento antiviral, y de que los tratamientos que se administran son, en muchas ocasiones, más prolongados

de lo estrictamente necesario (con las consiguientes implicaciones en términos de toxicidad y consumo de recursos). En este sentido, la incorporación de marcadores inmunitarios subrogados de protección frente al CMV a las estrategias de profilaxis post-trasplante permitiría diseñar una toma racional de decisiones con arreglo al riesgo individual de cada receptor. La inmunidad mediada por células (IMC) constituye una respuesta adaptativa fundamental en la protección frente a la infección por CMV, con especial implicación de los linfocitos T CD4+ Th-1 y respuestas T CD8+ efectoras. En los últimos años se han presentado importantes avances en el desarrollo de técnicas diagnósticas aplicables en la práctica clínica que pueden contribuir a la monitorización de la respuesta inmunológica frente a CMV. El test "ImmuKnow"® de CylexTM ha sido aprobado por la Food and Drug Administration estadounidense para la monitorización de la IMC en pacientes sujetos a inmunodepresión. Se trata de un test comercial que permite valorar de forma global la respuesta de la IMC midiendo la concentración de adenosina trifosfato (ATP) en linfocitos T CD4+ de sangre periférica tras su estimulación, por lo que la medición de esta activación proporciona un marcador indirecto del grado de función inmunitaria celular. También se han desarrollado estrategias de monitorización de la respuesta celular específica frente a CMV a través de la medición de linfocitos T CD8+ y T CD4+ activados y se ha demostrado que es posible establecer puntos de corte que indican protección frente a la infección activa y la enfermedad por el CMV en receptores de un TOS. Por lo tanto, están sentadas las bases para permitarnos diseñar una pauta racional e individualizada de profilaxis ajustada al riesgo evolutivo de cada receptor, evaluado a través del grado de respuesta de la IMC (profilaxis inmunoguiada). Esta estrategia implicaría un menor grado de viremia "permissiva" durante la evolución post-trasplante, un empleo más eficiente del tratamiento antiviral (con disminución de tratamientos innecesarios) y, en último término, la optimización del abordaje terapéutico de la infección por CMV en receptores R+ de un TOS.

#### **S01-03. IMPACTO DE LA INMUNIDAD INNATA Y DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN LA INFECCIÓN POR CMV EN EL PACIENTE TRASPLANTADO**

C. Cervera

*Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona.*

La infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes trasplantados se asocia a un peor pronóstico del injerto y mayor mortalidad. Los principales factores de riesgo para la infección por CMV son la serodiscordancia donante/receptor, el tratamiento inmunosupresor empleado, el desarrollo de rechazo agudo, la coinfección con otros virus y algunas alteraciones inmunes entre las cuales se incluyen las variaciones genéticas de los receptores de la inmunidad innata.

Cuando se realiza un alotrasplante, sea de médula ósea o de órgano sólido, será necesaria la administración de un tratamiento inmunosupresor para evitar la enfermedad del injerto contra el huésped o el rechazo del injerto, respectivamente. Dicho rechazo será mediado, en la mayoría de ocasiones, por linfocitos que se activan frente a los antígenos de donante (o del receptor en el caso del trasplante de progenitores hematopoyéticos). La inmunosupresión post-trasplante actuará principalmente sobre la inmunidad adaptativa. Es en este escenario cuando pequeñas alteraciones en los receptores de la inmunidad innata, que en situación normal pueden pasar inadvertidas, cobran relevancia. El sistema inmunitario innato está constituido por las barreras naturales, fagocitos y células *natural killer*, citocinas y un grupo heterogéneo de receptores que reconocen estructuras repetitivas presentes en la superficie de los patógenos. En este último grupo se encuentran los receptores *Toll-like* (TLR) y la lectina fijadora de manosa (MBL).

Se ha descrito un mayor riesgo de infección y enfermedad por CMV en pacientes trasplantados con niveles disminuidos de MBL o con variantes polimórficas del gen asociadas a niveles séricos disminuidos de la proteína. La MBL puede modular también la gravedad de la enfermedad por CMV, favoreciendo el desarrollo de enfermedad con invasión tisular. Por otro lado, las variaciones de TLR4 y TLR2 se han asociado también con un mayor riesgo de infección por CMV.

Existen también diferencias en la incidencia de enfermedad por CMV en función del tratamiento inmunosupresor empleado. Los fármacos inductores de depleción linfocitaria (globulinas antilinfocitarias y alemtuzumab) son los que incrementan más el riesgo de infección por CMV. El uso de micofenolato se ha relacionado con mayor incidencia de enfermedad por CMV con afectación gastrointestinal. Finalmente, el uso de inhibidores de la mTOR (*mammalian target of rapamycin*) se asocia a un menor riesgo de infección y enfermedad por CMV. Esto parece estar relacionado por una interferencia con las cinasas intracelulares, enzimas que requiere el CMV para su replicación.

En esta ponencia se revisarán los datos relativos al riesgo de infección por CMV en el paciente trasplantado en función de las variaciones genéticas de la inmunidad innata y del tipo de tratamiento inmunosupresor empleado desde una óptica basada en la fisiopatología de la infección por dicho patógeno.

#### **S01-04. THE ROLE OF VACCINATION IN THE PREVENTION OF CMV INFECTION FOLLOWING TRANSPLANTATION**

V.C. Emery

*Virology University College London. UK.*

Cytomegalovirus (CMV) remains an important cause of morbidity following transplantation. The virus is associated with a number of direct and indirect effects which affect organ function in an acute setting and also in a chronic way contributing to poorer long term graft function. Significant progress in the control of CMV has been achieved over the last few years through the deployment of potent antiviral drugs such as valganciclovir. The management strategies involve preemptive therapy and prophylaxis. However, CMV syndrome and disease can occur in both settings and has been noted in over 30% of individuals after cessation of 100 days of prophylaxis. An alternative approach is that vaccination of patients prior to transplantation may provide immunity in previous seronegative individuals or boost immunity in those who are seropositive in order to achieve control of viral regulation post transplantation and thereby reduce the risks of CMV disease.

The earliest vaccine studies by Plotkin used a live attenuated strain of CMV with some benefit noted in CMV seronegative renal transplant recipients. After many years of relative silence, a number of vaccines are now being developed for CMV using recombinant DNA technology and to date one vaccine based on a recombinant glycoprotein B molecule has been studied in solid organ transplant recipients awaiting a transplant by our group at UCL. The data shows that immunogenicity of this vaccine in both liver and renal patients on the waiting list is excellent in both seronegative and seropositive individuals where boosting of natural immunity was observed. This vaccine was not associated with a significant long lived CD4 T-cell response and therefore the immune effector mechanism of protection would need to be through antibodies generated following vaccination. The data suggests that vaccination was able to reduce the incidence of infection and degree of total viraemia and necessity of antiviral intervention in the high risk D+ R- combinations and also showed benefit in the D+ R+ group. An alternative DNA based vaccine has been subjected to study in stem cell transplant recipients with similar beneficial effects. It is anticipated that these vaccines and others that are in the pipeline will be subjected to analysis within

the solid organ transplant population as this population provides a tractable model to inform more widespread studies on mass immunisation to protect against CMV infection, and particularly CMV congenital infection. During the talk I will emphasise the need to understand the basics of CMV replication in the transplant host so that benchmarks can be set for vaccine efficacy both to understand levels of protection required but also to inform analysis with respect to levels of protection achieved by different vaccine preparations and hence outcomes from current and future vaccine trials in this population.

## Simposio 2:

### S02. Tuberculosis: nuevos retos en el diagnóstico y tratamiento

#### S02-01. IGRAS: ¿QUÉ HAN DEMOSTRADO Y QUÉ QUEDA POR DEFINIR?

J. Domínguez

*Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona. CIBER Enfermedades Respiratorias. Badalona. Barcelona.*

En los últimos años se han desarrollado diversas técnicas que han revolucionado el diagnóstico de la tuberculosis (TB). Sin embargo las estrategias para el control de la tuberculosis precisan de un diagnóstico precoz de los individuos infectados. La prueba de la tuberculina (PT) ha sido utilizada desde hace más de 100 años para el diagnóstico de la infección tuberculosa. El PPD contiene más de 200 antígenos que no son específicos de *Mycobacterium tuberculosis*, y que se comparten con la vacuna de la BCG y otras micobacterias no tuberculosas (MNT) lo que provoca una disminución de la especificidad de la prueba.

En los últimos años se han desarrollado diferentes métodos de cuantificación de esta respuesta inmune celular utilizando diferentes antígenos micobacterianos para la estimulación de las células T sensibilizadas y para la detección *in vitro* de la liberación de IFN- $\gamma$ . En base a esta tecnología se han estandarizado dos técnicas disponibles: QuantiFERON GOLD TB In Tube (QFN-G-IT) (Cellestis. Australia) y T-SPOT.TB (Oxford Immunotec. Reino Unido). Ambas técnicas, aprobadas por la FDA, se basan en la estimulación de los linfocitos específicos mediante los antígenos ESAT-6, CFP-10 y/o TB7.7, con la posterior detección de la producción de IFN- $\gamma$ . QFN-G-IT estimula los linfocitos presentes en muestras de sangre total y determina la producción de IFN- $\gamma$  mediante técnica de ELISA, mientras que T-SPOT.TB requiere una separación previa de las células mononucleares de sangre periférica, y determina la presencia de células sensibilizadas productoras de IFN- $\gamma$  mediante ELISPOT.

En la última década se han publicado numerosos estudios que describen el uso de las técnicas basadas en la detección del IFN- $\gamma$  para el diagnóstico de la infección tuberculosa, comparándolas entre sí y con la PT y en diferentes ámbitos, desde el estudio de contactos hasta el diagnóstico de la enfermedad en adultos, niños y pacientes inmunodeprimidos. Los resultados obtenidos sugieren que las técnicas basadas en la detección de IFN- $\gamma$  son más sensibles y específicas que la PT, y correlacionan mejor el riesgo de infección con el grado de contacto con un enfermo de TB. Además estos estudios también muestran que el T-SPOT.TB y el QFN-G-IT están menos afectados que la PT por la vacuna de la BCG, y que las concordancias entre la PT y las técnicas de IFN- $\gamma$  son más elevadas en individuos no vacunados que en población vacunada.

Un aspecto muy importante a resolver es si ese menor número de positivos por las técnicas *in vitro* respecto a la PT no representa una

menor sensibilidad en el diagnóstico de la infección y que dejemos sin tratamiento preventivo pacientes con alto riesgo de progresión a enfermedad. Sin embargo, estudios recientes en adultos y en niños han demostrado que las técnicas *in vitro* tienen un valor predictivo de progresión hacia TB similar al de la tuberculina.

Los datos parecen indicar que las técnicas basadas en la detección de IFN- $\gamma$  son una herramienta útil en el diagnóstico de la infección tuberculosa, especialmente en población vacunada. Su incorporación a la práctica clínica mediante el desarrollo de guías, como complemento de la PT y definiendo las situaciones específicas de utilización, contribuirá sin duda a un mejor control de la TB.

#### S02-02. PARTICULARIDADES DE LA COINFECCIÓN TUBERCULOSIS-VIH

S. Cabrera

*Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay. Junta Directiva de la Asociación Panamericana de Infectología.*

La intrincada vinculación que existe entre la tuberculosis (TB) y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) plantea una gran amenaza para los esfuerzos de las naciones, especialmente para países en desarrollo, para alcanzar los objetivos de Desarrollo del Milenio relacionados a TB y VIH (Objetivo 6: Combatir el VIH/Sida, malaria y otras enfermedades. Objetivo 6c: detener y comenzar a reducir la incidencia de malaria y otras enfermedades) así como los objetivos del Stop TB Partnership (para 2015: reducir la prevalencia y tasa de muertes en un 50% comparado a los valores de 1990. Para 2050: reducir la incidencia global de casos de TB activa a menos de 1 caso por millón de habitantes por año).

Se estima que aproximadamente el 30% de las personas viviendo con VIH (PVVs) están coinfectadas con *Mycobacterium tuberculosis* y la probabilidad que desarrollen tuberculosis es unas 30 veces mayor respecto a personas VIH negativas. Cada año aproximadamente 1,1 millones de nuevos casos de TB ocurren en PVVs y 1 de cada 3 muertes relacionadas a TB se produce en este colectivo.

Además de la mayor incidencia de TB en VIH infectados, la presentación clínica, el diagnóstico y tratamiento requiere de una serie de consideraciones especiales. La clínica y radiología de la TB en individuos con infección VIH es dependiente del estado inmunitario del paciente. Aproximadamente la mitad de las TB se presentan como formas pulmonares pero estas pueden ser atípicas, a menudo difíciles de diferenciar de otras infecciones oportunistas con las que incluso pueden coexistir. Dado el deterioro de la respuesta inflamatoria las formas clásicas de enfermedad pulmonar son menos frecuentes predominando las formas diseminadas paucibacilares. En consecuencia la sensibilidad de los métodos diagnósticos suele ser menor.

La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TAR) influye en varios sentidos. La TAR se ha mostrado eficaz en prevenir el desarrollo de TB, y la instauración de TAR temprana en PVVs con TB disminuye significativamente la mortalidad. Sin embargo, globalmente sólo el 46% de los pacientes infectados con VIH con TB activa reciben tratamiento antirretroviral. Por otra parte el inicio de la terapia en individuos severamente inmunodeprimidos puede precipitar la expresión clínica de una TB oculta o subclínica, con manifestaciones que pueden ser graves y fatales (síndrome inflamatorio de reconstitución inmune).

El efecto de la TB sobre el VIH puede determinar un incremento en la carga viral, mayor supresión de CD4 y mayor mortalidad. Mientras que, las complejas interacciones entre fármacos antirretrovirales y antituberculosos, favorecen una serie de toxicidades superpuestas y potenciadas.

Las acciones con demostrada eficacia para mitigar los daños de la coinfección TB-VIH, representan importantes desafíos en Salud

Pública y en el campo de la investigación. El diagnóstico temprano de la infección por el VIH y la TAR oportuna, requieren la implementación de estrategias para aumentar la accesibilidad al diagnóstico de VIH y al tratamiento. El screening sistemático de TB entre PVPs y la instauración de terapia preventiva con isoniazida requiere de disponer de técnicas diagnósticas de mayor sensibilidad, de fácil implementación y mayor rapidez para la obtención de los resultados. Fortalecer la articulación entre Programas y Servicios de TB y VIH es esencial para la instauración de TAR precoz en PVPs que desarrollan una TB.

### S02-03. DIABETES MELLITUS Y TUBERCULOSIS

A. Ponce de León

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México.*

El tratamiento de la tuberculosis es exitoso cuando se cumplen con todas las condiciones individuales para lograr que el enfermo tenga un apego adecuado<sup>1</sup>. Sin embargo, en condiciones programáticas esto no siempre se cumple. El tratamiento de un paciente que vive con diabetes mellitus, aún cuando pudiera considerarse como manejo de primer nivel de atención y cuando existen diferentes modalidades de tratamiento eficaces, no es sencillo precisamente por la falta de apego, la dificultad para mantenimiento de un cambio de vida estable por el enfermo y las condiciones de patologías concomitantes que influyen de manera importante en el éxito terapéutico. Cuando ambas condiciones se presentan en el mismo individuo, el manejo de ambas es mucho más complicado. ¿Cómo hacerlo junto? ¿Cómo podemos hacer que estas dos epidemias puedan llegarse a controlar?, la primera noción y el fundamento claro de estas respuestas es educación, tanto del paciente como del médico y familiares.

Hasta hace algunos años, y por la prevalencia alta de ambas enfermedades, se consideraba un fenómeno producto de la casualidad, sin embargo, estudios recientes bien diseñados claramente demuestran que el riesgo de padecer tuberculosis es mayor en pacientes que viven con diabetes mellitus. La Encuesta Nacional Salud de México mostró 7% de prevalencia de diabetes en la población general<sup>2</sup>. En esta misma encuesta se demostró que 21% de los mayores de 60 años viven con diabetes, 24% de las mujeres y 28% de los hombres. Estas cifras que son alarmantes, resultan de una serie de factores genéticos, ambientales y sociales, además del envejecimiento de la población.

Varios estudios recientes han demostrado que la asociación de tuberculosis y diabetes no es casual. Por el contrario, las bases fisiopatológicas por las cuáles el paciente con diabetes tiene mayor predisposición a presentar enfermedades infecciosas fueron postuladas desde hace más de cien años. Un excelente meta-análisis de reciente publicación, muestra claramente la influencia de la diabetes en el desarrollo de tuberculosis<sup>3</sup>. Igualmente, nuestro grupo, utilizando técnicas de epidemiología molecular estableció claramente la asociación entre ambas entidades, señalando un riesgo relativo muy elevado para que el paciente que vive con diabetes presente tuberculosis<sup>4</sup>.

La dificultad para nosotros para tratar bien a un paciente con tuberculosis es necesario tener un buen control metabólico para que logremos alcanzar una curación bacteriológica y clínica, un buen control metabólico en donde la dificultad es que el paciente con tuberculosis tiene muy pobre apego a su tratamiento y esto es lo que más hace que falle un paciente que tenga tuberculosis, no puede tomar tan fácilmente 6 meses de tratamiento contra tuberculosis y todavía no nada más eso, si no que ya de por sí el paciente con diabetes realmente es mucho más difícil de controlar si tiene tuberculosis por que no es nada sencillo lograr un control metabólico adecuado aun cuando no estés enfermo de nada.

En el año 2010 la revista de Panamericana de Salud Pública publicó las Metas para el control de la glucemia en América latina para

pacientes que tiene diabetes tipo 2 que son entre 70/120 mg de glucemia en ayuno, < 140 mg y < 7 mg de hemoglobina glucosilada, un colesterol ideal tanto LDL como HDL, triglicéridos por debajo de los 150 mg no tener microalbuminuria, presión arterial ( $\leq$  130/80 mmHg) adecuada e índice de masa corporal entre > 19 - < 25. Todo ello para tener un buen manejo de la diabetes tipo 2. El Dr. Carlos Aguilar Salinas, y el Dr. Gómez Pérez estiman que pacientes bien controlados tal vez el 15%, lo que quiere decir que el 85% de nuestros diabéticos no tienen un adecuado control metabólico, esto sin considerar que no tienen tuberculosis. Entre los motivos por los que no se logra un adecuado control metabólico, sobre todo si consideramos las múltiples opciones terapéuticas existentes, es el costo de los fármacos, el pobre apego de los pacientes y sin duda alguna la coexistencia de otras enfermedades, particularmente infecciosas. Las nuevas opciones terapéuticas, como los agonistas del péptido 1 parecido al glucagón, parecen ser más fisiológicas, pero son más costosas. Desde el punto de vista infectológico, particularmente cuando el paciente se encuentra infectado de forma aguda o bien crónica, la mejor forma de control suele ser la insulina, pero es poco aceptada por el paciente<sup>5</sup>.

Los pacientes que viven con diabetes y además tienen tuberculosis activa parecen tener un peor desenlace terapéutico, las cargas bacilares son más elevadas, tienen mayor frecuencia de falla terapéutica, se retrasa más la negativización del esputo, aún cuando se logre un adecuado control metabólico. Esto puede explicarse por la falla inmunológica intrínseca del paciente que vive con diabetes mellitus<sup>3,6</sup>. En el estudio de base poblacional que se lleva a cabo en Orizaba<sup>4</sup>, no se observó diferencia en la mortalidad pero si en la falla terapéutica, lo que puede condicionar un incremento en la tasa de resistencia posteriormente. Esto si tiene claras implicaciones en el control global de la tuberculosis pues el desenlace del tratamiento de la tuberculosis resistente es claramente distinto al de la tuberculosis sensible<sup>7</sup>. En Orizaba, la tuberculosis activa es secundaria tanto a la reactivación de un foco endógeno como a la adquisición de una infección reciente con progresión rápida a la enfermedad. Esto tiene implicaciones importantes ya que como sabemos, el tratamiento de la tuberculosis latente podría prevenir la progresión de la enfermedad en los casos de reactivación. En otras enfermedades se ha podido demostrar la eficacia del tratamiento de la tuberculosis para evitar la aparición de tuberculosis activa, particularmente en pacientes inmunosuprimidos. Nuestro grupo demostró que los pacientes con enfermedades reumáticas que reciben esteroides (> 15 mg/d por 3 meses) lograban una reducción en el desarrollo de tuberculosis activa 1000 veces más si recibían isoniazida que aquellos que no la recibían<sup>8</sup>. Un análisis posterior de la cohorte de Orizaba (datos no publicados) revela que si tratáramos la tuberculosis latente en pacientes con diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa, se podría reducir hasta 25% el número de casos incidentes de tuberculosis activa.

Esta propuesta es de gran trascendencia ya que implica no sólo mejorar la detección de casos de tuberculosis activa, sino emprender un programa de detección de tuberculosis latente y meditar sobre las consecuencias del uso de isoniazida en pacientes que de por sí tienen un riesgo importante de desarrollar polineuropatía.

En conclusión, el tratamiento de ambas condiciones es un reto importante para el médico de primer nivel de atención; es necesario implementar mejores programas educativos para su manejo, reforzar los conocimientos existentes en las escuelas de medicina y en los programas de educación médica continua, y llevar a cabo estudios prospectivos que permitan definir si existe ventaja del tratamiento de la tuberculosis latente en pacientes con diabetes.

### Bibliografía

1. Dye C, Bourdin Trunz B, Lönnroth K, Roglic G, Williams BG. Nutrition, Diabetes and Tuberculosis in the Epidemiological Transition. *PLoS ONE*. 2011;6:e21161.
2. ENSANUT, 2006.

3. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Medicine*. 2011;9:81.
4. Ponce de León A, García-García ML, García-Sancho MC, Gómez-Pérez FJ, Valdespino-Gómez JL, Olaiz-Fernández G, et al. Tuberculosis and diabetes in southern Mexico. *Diabetes Care*. 2004;27:1584-90.
5. Rosas Guzmán J, Lyra R, Aguilar-Salinas CA, Cavalcanti S, Escaño F, Tambasía M, et al, and the ALAD Consensus Group. Treatment of type 2 diabetes in Latin America: a consensus statement by the medical associations of 17 Latin American countries. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;28:463-71.
6. Chang JT, Dou HY, Yen CL, Wu YH, Huang RM, Lin HJ, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on the clinical severity and treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis: a potential role in the emergence of multidrug-resistance. *J Formos Med Assoc*. 2011;110:372-81.
7. García-García ML, Ponce-de-León A, García Sancho C, Ferreira Reyes L, Palacios Martínez M, Fuentes J, et al. Tuberculosis-related Deaths within a well functioning DOTS control program. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:1321-7.
8. Hernández Cruz B, Ponce de León SE, Díaz Jouanen E, Sifuentes Osorio J, Ponce de León A. Isoniazid prophylaxis in patients with steroid treatment and systemic rheumatic diseases: a case control study. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:81-7.

## S02-04. ENSAYOS CLÍNICOS DE LOS CDC CON NUEVOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS: SITUACIÓN ACTUAL

J.A. Caylà

*Servicio de Epidemiología. Agencia de Salud Pública. Barcelona.  
Servicio de Infecciosas. Hospital Clínic de Barcelona.*

El tratamiento actual de la tuberculosis (TB) se apoya en ensayos clínicos realizados en los años 70 del siglo pasado, y el de la infección tuberculosa latente (ITL), en los llevados a cabo en los 60. La aparición de nuevos medicamentos antituberculosos y su evaluación en el modelo experimental ha permitido encontrar nuevas combinaciones que "in vivo" son superiores a las clásicas y posibilitarían acortar los tratamientos antituberculosos.

En el año 2004 la Unitat d'Investigació en Tuberculosis de Barcelona (UITB, <http://www.aspb.es/uitb>) y sus siete centros asociados coordinados a través de la Agència de Salut Pública de Barcelona inició una colaboración con los TBTC de los CDC que se ratificó en el año 2010 para el período 2011-20, para colaborar en ensayos clínicos que tienen como objetivo acortar el tratamiento de la ITL y de la TB, y encontrar nuevas pautas para las TB-MDR y XDR. Somos el único centro europeo de los TBTC, red que incluye centros de EEUU, Sudamérica, África y Asia.

Dicha colaboración, se inició en 2004 con el Estudio 26 que incluyó más de 8000 pacientes. En él se comparó la eficacia y tolerabilidad de rifapentina e isoniazida, administradas en régimen directamente observado (TDO), una vez por semana durante tres meses frente a la pauta estándar de isoniazida, diaria, durante 9 meses, para la ITL. Nuestro grupo incluyó 268 sujetos (3% del total). Este ensayo demostró la no inferioridad del tratamiento con 12 dosis (aunque en TDO) en lugar de con 270 (terapia estándar) lo que ha permitido cambiar las recomendaciones del CDC del tratamiento de la ITL. Los resultados de este estudio han sido publicados recientemente en NEJM. Este régimen no se podrá utilizar aún en Europa al no estar aprobada por la EMA la rifapentina.

El siguiente estudio en el que participamos, fue el Estudio 28. Iniciado en 2006, comparó la conversión del esputo de la pauta estándar de tratamiento para la TB con una experimental en la cual isoniazida se sustituyó por moxifloxacino. La UITB incluyó 15 pacientes (3,5% del total). Desafortunadamente, no se observaron diferencias en la conversión del esputo a las 8 semanas de tratamiento entre ambas ramas. Los resultados fueron publicados en ARCCM en 2009.

En la actualidad, estamos participando en el estudio 29, en el que ya hemos incluido 32 pacientes con TB pulmonar. Este estudio compara la conversión del esputo a las 8 semanas de tratamiento, entre la pauta tradicional y una experimental, en la que la rifampicina se ha sustituido por la rifapentina, que en una versión extendida del mismo se administrará a dosis más elevadas con dieta grasa.

Desde nuestro *site* impulsamos el estudio 33, que comparará la adherencia de la pauta de rifapentina más isoniazida administradas en TDO una vez a la semana, durante tres meses (12 dosis) frente a la misma pauta autoadministrada, con y sin mensajes de recuerdo mediante SMS. De demostrarse similar cumplimiento entre las ramas, este estudio, significaría una mejora evidente del tratamiento de la ITL y una ayuda fundamental en la prevención de la TB.

Aún queda por delante un gran reto por conseguir, pero estamos convencidos que la realización de ensayos clínicos multicéntricos ayudarán a mejorar el tratamiento de la TB.

## Simposio 3:

*S03. Infección fúngica invasora: avances en el diagnóstico y tratamiento*

## S03-01. ¿ESTÁ CAMBIANDO LA EPIDEMIOLOGÍA DE LAS MICOSIS INVASORAS EN ESPAÑA? ESTUDIO CANDIPOP

B. Almirante

*Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.*

Los avances experimentados en los últimos años en el diagnóstico y en el manejo terapéutico y preventivo de las micosis invasoras no han condicionado una reducción significativa de su incidencia, en especial, de las candidiasis. La candidemia es la enfermedad fúngica invasora más frecuente en los países industrializados, estimándose para nuestro país una incidencia anual superior a 10 episodios por 100.000 habitantes. La infección se observa fundamentalmente en pacientes de edad avanzada, aunque los neonatos de alto riesgo son un grupo de población con elevadas tasas de incidencia. La candidemia es diagnosticada en la mayoría de ocasiones en enfermos con importantes comorbilidades (neoplasias, trasplantes o neutropenia), durante el postoperatorio de la cirugía compleja abdominal o con antecedentes de uso previo de antimicrobianos de amplio espectro, inmunosupresores o antifúngicos (sobre todo del grupo de los azoles). Alrededor de un 40% de los pacientes desarrollan la candidemia en unidades de pacientes críticos. El uso de catéteres vasculares, sobre todo los catéteres venosos centrales permanentes o temporales, y la administración por los mismos de nutrición parenteral son claros favorecedores de la candidemia. Por ello, este tipo de dispositivos constituye el foco de origen demostrado con mayor frecuencia. En nuestro medio más de la mitad de los episodios están causados por especies diferentes a *Candida albicans*, con una frecuencia relevante de *C. parapsilosis* y de *C. glabrata*. Según la metodología del EUCAST la tasa de resistencia a los azoles de *Candida* spp. aislada de hemocultivos es superior al 14%. La mortalidad cruda sigue siendo muy elevada, aunque la precoz se sitúa en valores algo superiores al 10%. Los factores relacionados con la mortalidad precoz son la gravedad clínica inicial y la infección por ciertas especies de *Candida*. La retirada de los catéteres vasculares, especialmente si son el foco de origen de la candidemia, es un factor protector en la mortalidad precoz.

## S03-02. ASPECTOS ACTUALES DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIFÚNGICOS EN ESPAÑA

J. Pemán

*Servicio de Microbiología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.*

La incidencia de candidemia ha ido aumentando durante los últimos años y los diferentes estudios señalan una progresiva modificación

en el patrón de especies aisladas con un incremento gradual de especies distintas de *Candida albicans* (principalmente *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* y *Candida krusei*). Además, también se ha constatado importantes diferencias geográficas en la distribución y en los patrones de sensibilidad a los antifúngicos entre las especies aisladas. Por todo ello es necesario conocer la realidad epidemiológica de nuestro entorno mediante la realización periódica de estudios multicéntricos que actualicen el conocimiento de las especies prevalentes en nuestro medio así como su sensibilidad antifúngica. El estudio FUNGEMYCA, en el que participaron 44 hospitales españoles durante 2009, permitió analizar la información clínica y microbiológica de 1.357 episodios de candidemia. Constituyendo, hasta la fecha, el estudio más amplio y actual realizado en nuestro país. El contenido de la ponencia versará sobre los aspectos más interesantes del estudio de sensibilidad antifúngica realizado con los nueve antifúngicos de uso sistémico disponibles actualmente en España: anfotericina B, 5-fluorocitosina, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, anidulafungina, caspofungina y micafungina.

Globalmente, casi el 90% de los aislados fueron sensibles a los nueve antifúngicos ensayados. A pesar del amplio uso de fluconazol durante la última década en España, la tasa de sensibilidad de los aislados a este antifúngico sigue siendo muy elevada (91,9%), a diferencia de itraconazol que es el antifúngico con mayor tasa de resistencias en España (37,6%). Sin embargo, al aplicar los nuevos puntos de corte clínicos especie-específicos (PCC-EE), la tasa de resistencia de *C. parapsilosis* sensu stricto a fluconazol aumentó de 0% a 4,1%. Además, la CMI del 3,3% de los aislados de *C. orthopsilosis* estaba por encima del punto de corte epidemiológico (PCE).

De las cuatro especies más frecuente aisladas (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*) el porcentaje de aislados por encima del PCE de posaconazol varió desde 0,08% para *C. parapsilosis* hasta el 49,6% para *C. tropicalis*. Mientras que el porcentaje de aislados inhibidos con >1 mg/L de posaconazol varió desde 0,3% para *C. parapsilosis* hasta el 14,5% para *C. glabrata*, esta última fue la única especie donde el porcentaje de aislados no salvajes disminuyó con la aplicación de los PCE.

La tasa global de resistencia a los antifúngicos en España es muy baja, siendo todavía inferior en los pacientes críticos. Anfotericina B y 5-fluorocitosina son los antifúngicos con la menor tasa de resistencia (0,2% y 0,5%, respectivamente). Excluyendo las especies intrínsecamente resistentes, las equinocandinas tienen una notable actividad antifúngica, siendo su tasa de resistencia global  $\leq 1,1\%$ . Esta tasa varió ligeramente al aplicar los nuevos PCC-EE, aumentando de 1,9% a 3,2% en *C. glabrata*, dependiendo de la equinocandina y disminuyendo los de anidulafungina (de 1,6% a 0,5%) y micafungina (de 2,2% a 1,1%) en *C. parapsilosis* sensu stricto.

### S03-03. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA POR MÉTODOS NO BASADOS EN EL CULTIVO

M. Cuenca-Estrella

Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

En los últimos años se han desarrollado varios métodos de diagnóstico alternativos a las técnicas convencionales para la detección precoz de la enfermedad fúngica invasora. La cuantificación de galactomanano se considera como una técnica diagnóstica útil, aunque con limitaciones, para la detección precoz de la aspergilosis invasora en pacientes onco-hematológicos con alto riesgo de padecer la infección. Sin embargo, otras técnicas no tienen la misma consideración. La detección de beta-D-glucano se incluye en guías y consensos internacionales como un método de detección panfúngica con validez diagnóstica, pero está poco implantada en la mayor parte de los laboratorios clínicos. Otras técnicas como la detección de manano y de anticuerpos anti-manano, así como los anticuerpos antitubos ger-

minales pueden ser útiles en el diagnóstico precoz de la candidiasis, aunque no existe mucha experiencia. Las técnicas moleculares basadas en la cuantificación de ácidos nucleicos pueden ser los métodos de referencia en el futuro por su sensibilidad y posibilidad de automatización. No obstante, actualmente deben considerarse técnicas complementarias, que en la mayor parte de los casos son técnicas en desarrollo alejadas del laboratorio clínico, disponibles únicamente en centros de referencia.

### S03-04. ¿ES NECESARIO REPLANTEARSE EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN FÚNGICA INVASORA?

J.M. Cisneros

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

El tratamiento empírico es la indicación más frecuente de antifúngicos y también la más controvertida. Hace treinta años que se publicó el fundamento del tratamiento antifúngico empírico a todos los pacientes con neutropenia febril persistente (Pizzo et al. Am J Med. 1982;72:101-11). Entonces, los antifúngicos disponibles eran dos anfotericina B deoxicolato y flucitosina, y las pruebas diagnósticas el cultivo convencional y la anatomía patológica, junto con la radiografía convencional.

En la actualidad las opciones terapéuticas y diagnósticas se han multiplicado mejorando el pronóstico de la infección fúngica invasora. Disponemos de 12 antifúngicos, de dos nuevas familias, existen nuevos test de diagnóstico microbiológico mucho más sensibles, y las técnicas de imagen tienen una resolución anatómica casi real.

A pesar de estos avances, el tratamiento antifúngico empírico universal sigue siendo el recomendado por las guidelines de las diferentes sociedades científicas. Frente a él, se están desarrollando dos nuevas estrategias como alternativas, el tratamiento anticipado, utilizado con éxito en la enfermedad por citomegalovirus en los receptores de trasplante, y el tratamiento empírico indicado solo en pacientes seleccionados. ¿Lograrán cambiar una de las prácticas clínicas más antiguas de la antibioterapia moderna?

### Símpoio 4:

S04. Nuevos conceptos y controversias en la infección intravascular

### S04-01. CAMBIOS EN LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA. IMPORTANCIA DE LA INFECCIÓN ESTAFILOCÓCICA

J.M. Miró

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona.

La epidemiología de la endocarditis infecciosa ha cambiado en el siglo XXI tanto en lo que se refiere a las características del huésped como en su etiología. La población afecta ha envejecido, tiene más comorbilidades y dispositivos intracardíacos (prótesis valvulares, marcapasos y desfibriladores). Así mismo, se ha descrito una nueva modalidad de endocarditis asociada a los cuidados sanitarios. Son pacientes que viven en la comunidad pero que tienen un contacto importante con el sistema sanitario (centros de diálisis, hospitales de día o a domicilio para tratamiento quimioterápico o antimicrobiano, centros socio-sanitarios, geriátricos). Este tipo de endocarditis tiene una etiología y un pronóstico similar al de la endocarditis adquirida en el hospital. Todo ello ha hecho que los estafilococos (*Staphylococcus aureus* y *estafilococos coagulasa* negativos) sean en la actualidad los principales agentes etiológicos de la endocarditis infecciosa sobre

válvula nativa en la población general y en los drogadictos, sobre dispositivos intracardíacos y la asociada a los cuidados sanitarios y que con frecuencia tengan resistencia a la metilicina (SARM, SERM). El diagnóstico clínico de la endocarditis no ha cambiado y se basa en la presencia de hemocultivos positivos y en la detección ecocardiográfica de vegetaciones valvulares o complicaciones intracardíacas de la endocarditis infecciosa (perforaciones, abscesos, fistulas). Sin embargo, el diagnóstico de la endocarditis por *S. aureus* hospitalaria en ocasiones es difícil ya que el origen de la infección en muchas ocasiones es un catéter intravascular. En esta situación clínica relativamente frecuente, una serie de investigadores europeos y americanos han identificado unos criterios sencillos para indicar la realización de una ecocardiografía transesofágica con el fin de diagnosticar la endocarditis infecciosa por *S. aureus*. Ésta debería efectuarse en pacientes que tengan bacteriemia prolongada (> 3 días), presencia de dispositivos intracardíacos, reciban hemodiálisis y/o una infección osteoarticular. Por el contrario si no existen estos cuatro criterios el valor predictivo negativo es mayor del 99% y no haría falta realizar el ecocardiograma transesofágico. La morbilidad y la mortalidad de la endocarditis estafilócica siguen siendo muy elevadas. Los pacientes con endocarditis por *S. aureus* (tanto sensible [SASM] como resistente a la metilicina [SARM]) o por estafilococos coagulasa negativos sobre válvula nativa o sobre dispositivos intracardíacos tienen tasas de cirugía cardíaca de entre el 35%-50% y mayores del 70%, respectivamente y una mortalidad en ambos grupos que oscila entre el 20% y el 30%. La retirada de los dispositivos intracardíacos es obligatoria en todos los pacientes con endocarditis por estafilococos coagulasa negativos. Finalmente, dos estudios recientes han demostrado que la CMI de la vancomicina en la bacteriemia por *S. aureus* influye en la mortalidad independientemente de su sensibilidad a la metilicina (SASM o SARM) o del tratamiento antimicrobiano (vancomicina o cloxacilina). Este hecho ya se conocía en la bacteriemia por SARM, pero es nuevo en la bacteriemia por SASM. Si este hallazgo se confirmara en nuevos estudios en pacientes con bacteriemia o endocarditis por SASM podría motivar un cambio en el manejo clínico y terapéutico de esta grave complicación infecciosa.

#### S04-02. ECOCARDIOGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA (EI)

M.T. González-Alujas

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

La ecocardiografía transtorácica y transesofágica (ETT/ETE) son fundamentales en el diagnóstico de la endocarditis y sus complicaciones. Las indicaciones para realizar estas técnicas han sido publicadas tanto por la Sociedad Europea de Cardiología, como por la Sociedad Americana de Cardiología (ACC/AHA). La ecocardiografía debe realizarse rápidamente, tan pronto como se sospeche EI.

Tres hallazgos ecocardiográficos son criterios mayores en el diagnóstico de la endocarditis: la vegetación, el absceso, y la nueva dehiscencia de una prótesis valvular. Se consideran indicaciones de, al menos, ecocardiografía transtorácica (ETT): 1) si hay sospecha alta de EI (nativas y/o prótesis valvular) con hemocultivo positivo o nuevo soplo, o 2) evaluación en el seguimiento de EI en pacientes en cualquiera de las siguientes situaciones: organismo virulento, lesión hemodinámica valvular severa, participación de la aorta, persistencia de bacteriemia, cambio en la situación clínica o deterioro sintomático.

Las indicaciones de la ETE en la EI son: 1) diagnosticar la endocarditis con una probabilidad pretest moderada o alta (por ejemplo, bacteriemia, especialmente bacteriemia por *aureus* o fungemia), y 2) evaluar la persistencia de la fiebre en un paciente con un dispositivo intracardíaco.

#### Ecocardiografía transtorácica

Es la técnica de elección inicial de la mayoría de los pacientes con EI, con la excepción de los pacientes con válvulas cardíacas protésicas y la bacteriemia por estafilococo. La tasa de detección global de vegetaciones por ETT en pacientes con sospecha clínica de rangos intermedios de endocarditis es del 40% al 63% según algunas series, y la especificidad es aproximadamente del 98%. Las infecciones de las estructuras de las cavidades cardíacas del lado derecho son más fáciles de diagnosticar con ecocardiografía transtorácica debido a la proximidad de estas estructuras con la pared torácica. El tamaño de la vegetación también afecta a la sensibilidad de la ETT ya que sólo se diagnostican el 25% de vegetaciones < 5 mm y el 70% de las vegetaciones entre 6 y 10 mm.

Los pacientes con sospecha clínica baja para EI son candidatos apropiados para ecocardiografía transtorácica. En este grupo de pacientes, un ecocardiograma transtorácico negativo debe dirigir la evaluación hacia otras causas.

#### Ecocardiografía transesofágica

La ETT es insuficiente en el 20-40% de los pacientes. En general se realizará ETE siempre que haya un nivel de sospecha alto y el ETT sea negativo. La ETE está indicada en válvulas protésicas, dispositivos intracardíacos (marcapasos) y en bacteriemia por estafilococo. Cuando la endocarditis afecta a la válvula aórtica, especialmente si es debida a gérmenes con alta virulencia o cuando la respuesta al tratamiento no es adecuada, la ETE puede ser de gran utilidad para diagnosticar complicaciones perianulares. Por el contrario, la ETE no tiene mayor sensibilidad que la ETT en el diagnóstico de endocarditis tricuspídea, aunque si tiene mayor rentabilidad en la sospecha de endocarditis sobre cable de marcapasos y en endocarditis pulmonar.

En la sospecha de endocarditis con hemocultivos negativos, el ecocardiograma pasa a ser una herramienta diagnóstica crucial. La ETE tiene un valor predictivo negativo mayor que la ETT, mostrando una rentabilidad diagnóstica del 95%. Sin embargo, debe recordarse que pueden realizarse falsos positivos con otros procesos que pueden mostrar imágenes similares como el fibroelastoma, los corpúsculos de Lambl y la endocarditis marántica o endocarditis trombótica abacteriana (vegetaciones formadas por agregados de trombo y plaquetas que aparecen en el curso de procesos neoplásicos).

#### S04-03. PRUEBAS MOLECULARES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

M. Marín Arriaza

Servicio de Microbiología Clínica-Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

A pesar de los avances en su diagnóstico y tratamiento, la endocarditis infecciosa (EI) continúa siendo una enfermedad grave asociada a una elevada morbi-mortalidad. Aunque no es una enfermedad frecuente, su incidencia y pronóstico se han mantenido constantes en los últimos años. El pronóstico y la evolución de los pacientes con EI, están condicionados en gran medida por la obtención de un diagnóstico etiológico rápido y preciso, que es imprescindible para instaurar un tratamiento antibiótico adecuado y precoz.

Los métodos empleados para su diagnóstico microbiológico, se basan principalmente en el aislamiento de los microorganismos responsables en el hemocultivo y en menor medida en la serología y el cultivo del tejido valvular cuando se requiere cirugía. Sin embargo, en un 2 a 31% de los casos no se llega a un diagnóstico etiológico, sobre todo por la negatividad de los cultivos. Este hecho puede deberse al tratamiento antibiótico previo de los pacientes y en menor medida a la presencia de microorganismos difíciles de cultivar.

En los últimos años, diversos métodos moleculares han demostrado su utilidad en el diagnóstico de la EI y se ha propuesto su incorpora-

ción a los criterios diagnósticos de Duke. En esta ponencia, se repasará el fundamento de los métodos moleculares utilizados con más frecuencia para el diagnóstico microbiológico de la EI, sus ventajas e inconvenientes y su posible aplicación en los laboratorios de Microbiología Clínica.

#### **S04-04. INFECCIONES EN DISPOSITIVOS DE ELECTROESTIMULACIÓN CARDÍACA**

A. de Alarcón González

*Unidad de Gestión Clínica e Enfermedades Infecciosas. Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Las infecciones sobre dispositivos de electroestimulación cardíaca son hoy un tema de actualidad por el enorme desarrollo de la electrofisiología en los últimos años, que ha llevado a unas tasas de 6-7 dispositivos implantados/1.000 habitantes en nuestro país, por lo que no es raro que cualquier médico pueda enfrentarse con este problema ya que el 50% de las infecciones se producen durante el implante, pero el resto lo hacen tras los sucesivos recambios del generador que el paciente experimentará el resto de su vida.

Podemos dividirlos en infecciones locales (afectación exclusiva del generador) o sistémicas, en la que los cables están comprometidos (con o sin signos flogísticos en la bolsa del generador). Las infecciones locales son fáciles de diagnosticar (enrojecimiento, dolor, rotura de la piel y supuración), pero las que afectan exclusivamente a los cables pueden ser un problema diagnóstico para el médico no a menudo si no se piensa en ello, ya que a veces el único síntoma presente es la fiebre y ésta puede manifestarse meses después del implante o la manipulación que originó la infección e incluso no ser constante, sino en episodios recurrentes cada cierto tiempo. Los microorganismos

más habituales son los procedentes de la piel, especialmente de la zona axilar (*S. epidermidis*, *S. aureus*, gram-negativos). Los cuadros motivados por estafilococos coagulasa negativos son más silentes y de curso prolongado y cuando la afectación es exclusivamente local puede confundirse con un problema mecánico (decúbito del generador). Para el diagnóstico de las infecciones sistémicas es fundamental la toma repetida de hemocultivos (positivos en el 95% de las ocasiones si el paciente no ha tomado antimicrobianos) y la visualización de vegetaciones en los cables mediante la ecocardiografía transesofágica, que arroja una rentabilidad del 70%. Otras pruebas como el TAC torácico pueden mostrar embolismos pulmonares, que no son frecuentemente detectados mediante radiografía simple. El tratamiento óptimo es siempre la extracción de todo el sistema (generador y cables), lo cual es difícil transcurrido 1 año desde el implante debido a la epitelización de los cables a lo largo del sistema venoso. La retirada debe hacerse siempre que sea posible mediante tracción percutánea utilizando vainas de disección de radiofrecuencia o láser, que en manos expertas arrojan buenos resultados en cables implantados hasta 7-10 años antes. Sin embargo, en ocasiones en que la infección es sistémica y la tracción ha fallado, es precisa la cirugía cardíaca, la cual no está exenta de graves complicaciones. El recambio de sistema puede hacerse en el mismo acto (mediante inserción contralateral) si los hemocultivos se han negativizado tras el tratamiento antimicrobiano dirigido, y tras la extracción, un tratamiento de dos semanas suele ser suficiente. En las infecciones locales, si no es posible la extracción completa, a veces la extracción parcial resuelve el problema. El tratamiento antimicrobiano aislado solo debe reservarse para casos muy concretos por su escasa eficacia.

Lo mejor para prevenirlas es una técnica de implante adecuada, asegurando una desinfección previa adecuada, y una cuidadosa hemostasia. La mayoría de los autores defienden una profilaxis antimicrobiana rutinaria antes de la colocación del dispositivo.