

11218



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I.S.S.S.T.E.

PROTOCOLO DE TESIS

**INFECCION POR *Stenotrophomona maltophilia* EN
LOS PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALIDAD EN: HEMATOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. LUZ VICTORIA FLORES VILLEGAS



ISSSTE

MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

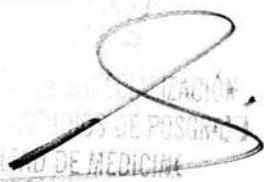
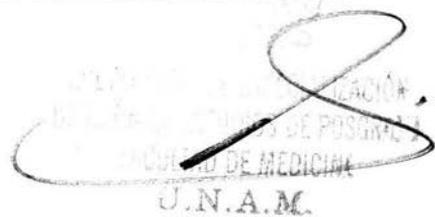



DR. MANUEL A. LÓPEZ HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA
ASESOR DE TESIS



DRA. LUZ VICTORIA FLORES VILLEGAS
MÉDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE
HEMATOLOGÍA



DEDICATORIA.**A DIOS**

Porque ha guiado mi camino y nunca me abandona

A MIS PADRES

Por su amor, confianza y apoyo incondicional

A MARCO ANTONIO

Porque en las adversidades me has impulsado a salir adelante, gracias por tu amor, tu amistad y tu confianza.

A MI HIJO

Por ser un sueño hecho ya realidad

A MIS HERMANOS IVAN Y AIDA

Que Dios nos conserve siempre unidos

A LA FAMILIA MEZA VUDOYRA

Gracias por su apoyo y su cariño

AGRADECIMIENTOS.

A Dios que permite que finalice una etapa más de mi vida y
que sigue iluminando mi camino

A Marco Antonio por ser mi ejemplo a seguir

A mi hijo que ha sido mi inspiración

A el Centro Médico Nacional " 20 de Noviembre" por
brindarme la oportunidad de realizar mi residencia

A mis maestros por ofrecerme su conocimiento

A mis pacientes que son ejemplo de fortaleza y que en su
enfermedad nos enriquecen de conocimiento

A mis compañeros: Fabiola, Claudia, Ericka, Adrián, Federico y
Miguel Angel, por estos años juntos y su apoyo para la
realización de este protocolo

ÍNDICE.

Summary.....	6
Resumen.....	8
Antecedentes.....	11
Pacientes y métodos.....	15
Resultados.....	20
Discusión.....	29
Conclusión.....	35
Bibliografía.....	37

SUMMARY.

***S. maltophilia* infections in febrile neutropenic patients**

Objective: To know the *S. maltophilia*-related infections, risk factors, clinical features and mortality, in febrile neutropenic patients.

Patients and methods: A prospective observational study was conducted, all febrile neutropenic patients attended in the Hematology Service at CMN "20 de Noviembre" from 2001 to 2003, were included.

Results: 188 febrile neutropenic cases were studied, age ranging from 1 to 70 years (mean 17) female/male ratio : 62/126, most frequent disease was acute leukemia (91%), remaining cases were aplastic anemia. The neutropenia was related to chemotherapy, or immunosuppressive drugs. There were found 24 cases of *S. maltophilia* infections (12.8%). The related clinical features were initial fever of 38.9°C ($p=0.02$), fever lasting for more than 15 days($p=0.0001$), low airways

involvement ($p=0.0001$), and quick onset of bacteremia or septicemia ($p=0.0001$). Deaths in both, with or without *S. maltophilia* infections groups, were 42% and 6% respectively. Deaths and fails of the antibiotic schedules (programs) used in the febrile neutropenic cases were more frequent in patients infected with *S. maltophilia*, ($p=0.0001$ and $p=0.002$ respectively). Variables showing relationship with deaths were: Induction chemotherapy ($p=0.01$), low respiratory tract infection ($p=0.005$), bacteremia ($p=0.013$), septicemia ($p=0.001$), long-term neutropenia ($p=.0.002$) and fever ($p=0.005$).

Antibiotics not shown activity against *S. maltophilia* infections were amikacin, ceftriaxone, ceftazidime, imipenem. Cures were associated with ticarcillin, quinolones, and, perhaps sulfamethoxazole and trimethoprim.

Conclusion: *S. maltophilia* infections are present in 12.8% of neutropenic febrile cases, they show a severe clinical course, often with pulmonary involvement, and long-lasting neutropenia, furthermore, they are resistant to common-use antibiotics.

RESUMEN.

Infección por *S maltophilia* en los pacientes con neutropenia febril

Objetivos: Conocer la frecuencia de infección por *S. maltophilia*, los factores predisponentes, sus características clínicas y la mortalidad en pacientes con neutropenia febril.

Pacientes y métodos: El estudio fue prospectivo y observacional. Se incluyeron todos los episodios de neutropenia febril, atendidos en el Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre", durante los años del 2001 y 2003.

Resultados: Se estudiaron 188 episodios de neutropenia febril. Las edades de 1 a 70 años (media de 17); la proporción femenino/masculino: 62/126. La patología más frecuente fue la leucemia aguda (91%), el resto anemia aplásica. La neutropenia se asocio con el empleo de quimioterapia o inmunosupresión. Se encontraron 24 casos de *S maltophilia* (12.8%). Los hallazgos clínicos relacionados con la infección

fueron la presencia de fiebre inicial de 38.9°C ($p=0.02$), duración de la fiebre mayor de 15 días ($p=0.0001$), involucro de las vías respiratorias inferiores ($p=0.0001$), y una rápida evolución a bacteremia y septicemia ($p=0.0001$). Las defunciones en los grupos con o sin infección por *S. maltophilia* fueron del 42% y del 6% respectivamente. Las defunciones y los fracasos a los esquemas antibióticos utilizados en los programas de fiebre y neutropenia fueron más frecuentes en los casos con infección por *S. maltophilia* ($p=0.0001$ y $p=0.002$ respectivamente). Las variables que se relacionaron de forma negativa con las defunciones fueron: la quimioterapia de inducción a la remisión ($p=0.01$), la infección de las vías respiratorias bajas ($p=0.005$), la bacteremia ($p=0.013$), la septicemia ($p=0.001$), la neutropenia prolongada ($p=0.002$) y los días con fiebre ($p=0.005$).

No mostraron actividad en las infecciones por *S. maltophilia* amikacina, ceftriaxona, ceftazidima e imipenem.

Las curaciones se asociaron con el uso de ticarcilina, quinolonas y posiblemente el uso de trimetoprim con sulfametoxazol.

Conclusión: Las infecciones por *S. maltophilia* se presentaron en el 12.8% de los episodios de neutropenia febril. Se manifiestan con gran severidad, frecuentes localizaciones pulmonares y prolongadas neutropenias. No son susceptibles a los antibióticos comúnmente usados en estas condiciones.

ANTECEDENTES.

La *Stenotrophomona maltophilia* es un bacilo gram negativo, no fermentador de glucosa. Recientemente ha cobrado relevancia por ser un importante patógeno nosocomial, en pacientes inmunosuprimidos o con gran ataque al estado general (1,2,3).

Es posible aislarlo en el agua bicarbonatada o de uso corriente, en plantas, alimentos, equipo farmacéutico y hospitalario. Puede vivir como flora comensal o contaminante y ser parte de la flora transitoria no patógena en los humanos (4,5).

Las rutas de transmisión de esta bacteria no se han establecido; sin embargo, se han identificado como factores predisponentes para la infección los accesos venosos (catéteres o reservorios), la inmunodepresión causada por quimioterapia o corticoesteroides y, según algunas opiniones, el uso de carbapenems (6,7,8).

El cuadro clínico no se ha definido con precisión. Se describen datos de infección del tracto respiratorio con desarrollo de neumonía uni o bilateral, cavitaciones y

derrame pleural (9). Otros sitios informados son las vías urinarias, tubo digestivo, zonas mucocutáneas, tejidos blandos y endocarditis (4,6,7,10,11). Los pacientes evolucionan rápidamente a la bacteremia y, eventualmente, al choque séptico. En la mayoría se prolonga el período de neutropenia lo que empeora el pronóstico (11).

Los estudios histopatológicos muestran bacilos en los espacios aéreos y zonas de necrosis focal o hemorragia (9); en las lesiones mucocutáneas hay émbolos sépticos así como ectima gangrenosa (4). Algunos estudios de necropsia, en animales, han revelado lesiones vegetativas valvulares, con necrosis en endocardio y miocardio; también se han descrito ulceraciones múltiples en el duodeno y recto, tanto como focos de necrosis en el hígado, bazo, páncreas, riñón e intestino (12).

La infección se asocia a un alto índice de mortalidad por dos razones básicas: la bacteria es de difícil identificación en el laboratorio (1) y manifiesta una gran resistencia a los antibióticos por ser portadora de, por lo menos, dos metalo beta lactamasas. La L1 es una metalo beta lactamasa que hidroliza a los betalactámicos, con excepción del aztreonam y

que no es inhibida por el ácido clavulánico; la L2 metalo beta lactamasa hidroliza al aztreonam, pero es inhibida por el ácido clavulánico (1). Además cuenta con proteínas de membrana que funcionan como bombas de eflujo. Finalmente tiene gran capacidad mutagénica (14).

Se reporta que las mejores opciones para su tratamiento son: trimetoprim con sulfametoxazol, ticarcilina-clavulanato, quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino), minociclina y piperacilina (15, 16). No existe un tratamiento que pueda considerarse standard.

En el Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre" la mayoría de los enfermos se encuentran con neutropenia intensa, secundaria a enfermedades de la médula ósea o quimioterapia. Recientemente se han encontrado algunas infecciones por *S. maltophilia* en pacientes de diferentes edades. Hemos observado poca sensibilidad a los antimicrobianos utilizados, incremento en los días de estancia hospitalaria y mayor mortalidad. Por lo tanto, resulta prioritario conocer aspectos epidemiológicos de esta bacteria,

para disminuir el número de infecciones y la morbimortalidad asociada.

El propósito central de este estudio es conocer que tan frecuente es la infección por *S. maltophilia* en pacientes con neutropenia intensa atendidos en el Servicio de Hematología del "CMN 20 de Noviembre". Secundariamente se pretenden conocer los factores predisponentes, las características clínicas de la infección y la mortalidad resultante.

PACIENTES Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal, descriptivo y abierto en el Servicio de Hematología del Hospital CMN "20 de Noviembre" del ISSSTE, durante el periodo de enero del 2001 a abril del 2003. Se incluyeron a todos los pacientes con neutropenia que presentaran síndrome febril o evidencia clínica/bacteriológica de infección por *S. maltophilia* o un gram negativo no fermentador de glucosa.

Se definió como neutropenia a la presencia de menos de 1,000 neutrófilos/ μ l; la fiebre se consideró como aquella temperatura axilar mayor de 38°C en dos o más ocasiones, en 24 horas, sin relación con medicamentos o transfusiones.

La infección por *S. maltophilia* fue definida por el aislamiento de ese germen, por métodos bacteriológicos, en cualquier cultivo de secreciones, tejidos y/o sangre.

Se evaluaron las siguientes variables: diagnóstico de base, número, existencia de accesos venosos y quimioterapia

recibida; a todos los pacientes se les tomaron cultivos iniciales y cada 4 días, exudado faríngeo, conductos auditivos, narinas, materia fecal y sangre, así como de cualquier otro sitio con evidencia de infección. Se realizó biometría hemática dos veces por semana y radiografía de tórax inicial y una vez por semana o por indicación ante evidencia de nuevo foco infeccioso. En los casos que evidenciaran lesiones pulmonares cavitarias, hepatomegalia, esplenomegalia o masa abdominal se practicaron estudios de ultrasonido o tomografía computada.

Se registraron todos los antibióticos utilizados en el curso de la neutropenia febril.

El manejo inicial de antibióticos se realizó de acuerdo al protocolo de fiebre y neutropenia (FyN) vigente en el Servicio de Hematología, que se anotan a continuación:

Manejo de antibióticos en niños menores de 15 años:

Rama A: ceftazidima 100mg/kg/día intravenosa dividida en tres dosis (cada 8 horas diluida en 20 ml de solución fisiológica).

Amikacina 15 mg/kg/día, diluida en 250 ml de solución fisiológica para infusión continua de 24 horas.

Rama B: Imipenem 30 mg/kg/día intravenosa dividida en tres dosis (cada 8 horas diluido en 20 ml de solución fisiológica).

Para ambas ramas:

Si después de 3 días (72 horas) de tratamiento la fiebre o los datos de infección persisten y no hay evidencia microbiológica de resistencia a los antibióticos utilizados agregar:

Vancomicina 30 mg/kg/día dividido en 4 dosis (cada 6 horas, diluido en 50 ml de solución fisiológica para pasar en infusión de 1 hora).

Si después de 7 días de tratamiento la fiebre o los datos de infección persisten y no hay evidencia microbiológica de resistencia a los antibióticos utilizados agregar:

Amfotericina B en dosis de 1 mg/kg/día.

Si persiste la fiebre y se informa la existencia de un germen gram negativo, como observación preliminar en un hemocultivo agregar:

Trimetoprim con sulfametoxazol 20 mg/kg/día intravenoso, dividido en tres dosis (cada 8 horas diluido en 20 ml de solución fisiológica). Suspender este antibiótico si el germen no corresponde a *S maltophilia*.

Manejo de antibiótico en adultos:

Rama GAT: Gatifloxacino 800 mg /día intravenoso, disuelto en 200 cc de solución salina para pasar en 2 horas (día 1). A partir del día 2 disminuir a 400 mg/día.

Nistatina 500 000 U, en colutorios cada 4 horas a partir del día 1

Si en el curso de este programa terapéutico la depuración de creatinina es menor a 30 ml/min reducir la dosis al 50%.

Si en el curso de siete días la fiebre persiste, agregar Amfotericina B a 1 mg/kg/día.

Rama AMI: Amikacina 15 mg/kg/día intravenosa, diluida en 500 cc de solución fisiológica, a goteo continuo.

Ceftriaxona 50 mg/kg/día intravenosa, dividida en tres dosis (cada 8 horas).

Nistatina igual que en la rama GAT.

Si después de tres días persiste la fiebre agregar Vancomicina 30 mg/kg/día intravenoso, dividida en cuatro dosis (cada 6 horas).

Si la depuración de creatinina es menor de 30 ml/min, calcular la amikacina a 5 mg/kg/dosis.

Amfotericina B igual que en GAT

RESULTADOS:

Se estudiaron 188 episodios de neutropenia febril. Los datos generales de la población estudiada se encuentran en la Tabla 1. Se incluyeron edades de 1 a 70 años, con una población en que predominó el sexo masculino. La patología mas frecuente fue la leucemia aguda. La neutropenia se relacionó con empleo de quimioterapia o inmunosupresión (ciclosporina, ciclofosfamida o globulina antitimocito).

Tabla 1. Resultados de la población estudiada.

VARIABLE	RESULTADOS
Edad (años)	1-70
Sexo (F/M)	62-126
Leucemia Aguda	171
Anemia Aplásica	17
QT previa	182
GAT	6
Catéter (con/sin)	109/79
Reservorio (con/sin)	87/101

QT(quimioterapia), GAT (globulina antitimocito), F(femenino),
M (masculino).

Las infecciones encontradas fueron secundarias a distintos gérmenes. Se aislaron treinta y dos gérmenes, de los cuales los 10 más frecuentes se enlistan en la tabla 2.

Tabla 2. Microorganismos que fueron aislados en los cultivos de toda la población estudiada por orden de frecuencia.

Microorganismo aislado	N/%
<i>Streptococcus viridans</i>	48/17
<i>Staphilococcus</i> coagulasa negativo	46/16
<i>E coli</i>	37/13
<i>Cándida albicans</i>	37/13
<i>Neisseria sp</i>	25/9
<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	24/8
<i>Enterobacter sp</i>	12/4
<i>Entamoeba histolytica</i>	10/3
<i>Corynebacterium sp</i>	10/3
<i>Proteus sp</i>	9/3

Al clasificarlos por grupos se encontraron las frecuencias señaladas en la tabla 3.

Tabla 3. Frecuencia de infecciones en pacientes con neutropenia febril.

Grupo	N/%
Gram positivos	116/42
Gram negativos	99/36
Hongos	37/13
<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	24/9

Se encontraron 24 casos (12.8%) de infección por *S. maltophilia* en 188 casos estudiados en pacientes con neutropenia febril.

Se identificaron como factores predictores de infección por *S. maltophilia* estadísticamente significativos: la presencia de fiebre mayor de 38.9 °C y que ésta hubiera tenido una duración mayor de quince días (Tabla 4). Otras variables no tuvieron significancia estadística.

Tabla 4. Factores predictores de infección por *S. maltophilia* en pacientes con neutropenia febril.

VARIABLE	CON	SIN	p
Fiebre inicial	38.9	38.6	0.02
Días con fiebre	15	9	0.0001

La forma de presentación de la infección por *S. maltophilia* se caracterizó por la presencia de fiebre mayor de 38.9°C, duración de la fiebre mayor de 15 días sin respuesta al manejo antimicrobiano establecido, frecuente afección de las vías respiratorias bajas con desarrollo de neumonía y rápida evolución a bacteremia o septicemia.

Tabla 5. Características clínicas en pacientes con y sin *S. maltophilia* .

VARIABLE	CON	SIN	p
Fiebre inicial (°C)	38.9	38.6	0.02
Días con fiebre	15	9	0.0001
IVRI	7	0	0.0001
Bacteremia	10	4	0.0001
Septicemia	9	4	0.0001

IVRI: Infección de vías respiratorias inferiores.

Los estudios radiológicos mostraron que en los pacientes infectados por *S. maltophilia*, la mayoría presentaban infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax. Se encontró un caso con absceso pulmonar (tabla 3).

En los resultados de las tomografías abdomino-pélvicas, sólo se encontró un caso con presencia de abscesos hepáticos, esplénicos y renales.

Tabla 3. Hallazgos radiológicos en tórax en pacientes con neutropenia febril, con *S. maltophilia* (24) y sin *S. maltophilia* (164).

VARIABLE	CON n/%	SIN n/%
Infiltrado unilateral	0/0	9/5
Infiltrados bilaterales	10/42	9/5
Abscesos	1/4	0/0
Derrame	0/0	3/2

Las defunciones y los fracasos a los esquemas antimicrobianos utilizados en los episodios de fiebre y neutropenia, fueron proporcionalmente mas frecuentes en los enfermos con *S. maltophilia*

Tabla 4 Destino de los pacientes infectados con (24) y sin *S. maltophilia* (164).

DESTINO	SIN	CON	p
Fracaso (%)	16	42	0.002
Defunción (%)	6	42	0.0001

Las variables entre los enfermos con *S. maltophilia*, que mostraron una influencia pronóstica negativa asociada con defunciones fueron la administración de quimioterapia de inducción a la remisión, la aparición de infección de vías respiratorias bajas, la bacteremia o septicemia y la prolongada duración de la neutropenia y la fiebre.

Tabla 5. Hallazgos relacionados a defunción en pacientes con *S. maltophilia*.

VARIABLE	DEFUNCIÓN	NO	p
Inducción a la remisión	7	3	0.01
IVRI	6	13	0.005
Bacteremia	1	9	0.013
Septicemia	8	2	0.0001
Días con fiebre	20	11	0.002
Días con neutropenia*	20	11	0.005

*Neutrófilos < $0.5 \times 10^9/L$

IVRI: Infección de vías respiratorias inferiores.

Los antibióticos utilizados al identificarse la *S. maltophilia* fueron el trimetoprim con sulfametoxazol, ticarcilina y gatifloxacino como monoterapia o como terapia combinada.

No mostraron actividad en las infecciones con *S. maltophilia*: amikacina, ceftriaxona, ceftazidima e imipenem.

De tal manera que las curaciones se asociaron con el uso de ticarcilina, quinolonas y, posiblemente, trimetoprim/sulfametoxazol.

No se contó con antibiogramas para evaluar la susceptibilidad a los antibióticos.

DISCUSIÓN.

La frecuencia de infección por *S. maltophilia* no ha sido previamente estudiada en el contexto de un Servicio de Hematología , lo anterior basado en una búsqueda en 500 citas localizadas en internet (Medline, OVID, MD Consult).

Los reportes se refieren a pacientes inmunocomprometidos por causas no oncohematológicas, internados en áreas de terapia intensiva, para adultos y niños, con patologías como fibrosis quística, insuficiencia renal, los cuales son sometidos a procedimientos dialíticos, recién nacidos con displasia pulmonar, prematurez, patologías pulmonares crónicas, sinusitis crónica, pacientes sometidos a ventilación mecánica, postransplantados, sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas o cirugía mayor (10,19); donde la frecuencia de infección oscila entre 10 y 20%, con índices de mortalidad hasta de 65%.

En nuestro servicio la frecuencia de infección por *S. maltophilia* fue de 12.8% y la mortalidad asociada fue del 42%.

Dentro del estudio de este germen, en la literatura mundial y en nuestro estudio no pudimos definir las rutas de transmisión, por lo que deberían realizarse estudios epidemiológicos para este fin.

Los factores que predispusieron a la infección en nuestro estudio fueron comunes a los que reporta la literatura como son el uso de accesos venosos, la fiebre y neutropenia prolongada.

El uso de quimioterapia intensiva, en especial los regímenes de inducción a la remisión, que se encuentran asociados a regímenes de quimioterapia mieloablativa y que condicionan *per se* un período de neutropenia más prolongado así como incremento el riesgo de infecciones no pudo asociarse como un factor predictivo de infección sino como un factor asociado a incremento de mortalidad en los pacientes con leucemia aguda.

No pudimos asociar el uso de carbapenems con la infección, sin embargo, la mayoría de nuestros pacientes

habían sido expuestos a antimicrobianos de amplio espectro previamente.

El cuadro clínico se manifestó con fiebre mayor de 38.9, neutropenia prolongada (más de 15 días) así como infección de vías respiratorias bajas, lo cual es similar a lo reportado (3,4,9,20,21). Se demostró que el 50% de los pacientes presentaban neumonía con infiltrados pulmonares bilaterales. La presencia de abscesos pulmonares no es común (9).

En otros reportes (4,22) se menciona asociación de *S. maltophilia* con infecciones del tracto urinario, de heridas, mastoiditis, mucocutáneas, tejidos blandos, vías biliares así como endocarditis; sin embargo, en nuestro estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa del aislamiento del microorganismo con la infección a estos niveles.

En lo referente a la bacteremia y la septicemia sí se encontró una asociación estadísticamente significativa, lo cual coincide con lo reportado en la literatura(3,4,9,21,22) por lo que podemos ver que es vital el inicio de un manejo antimicrobiano adecuado ya que la diseminación bacteriana es

tan rápida que conduce a un estado de choque séptico y la muerte del paciente.

La mortalidad reportada en los estudios previos (mortalidad entre el 40-62%) (20,21,22) es discretamente mayor que la que nosotros encontramos (42%), sin embargo, los factores asociados a la mortalidad en general son los mismos: administración de quimioterapia intensiva, la presencia de infección de vías respiratorias bajas, bacteremia, septicemia, así como fiebre y neutropenia prolongadas.

El tratamiento antimicrobiano contra la *S. maltophilia* ha sido difícil, ya que como se explica en varios estudios (1,2,4,7,13,17,18), la mayoría de los tratamientos iniciales son empíricos y comienzan con esquemas antimicrobianos basados en la combinación de aminoglucósido y cefalosporina de tercera generación así como el uso de quinolonas o carbapenems, lo que en un momento dado puede favorecer la aparición de resistencia de cepas como la *S. maltophilia*.

En la actualidad los protocolos de investigación en búsqueda de un tratamiento efectivo ha utilizado esquemas a base de Trimetoprim con sulfametoxazol, ticarcilina

clavulanato, ticarcilina- azitromicina, gatifloxacino y otras quinolonas como levofloxacino (1,2,4,7,13,17,18).

En nuestro estudio los esquemas en que se utilizaron antimicrobianos como amikacina, ceftriaxona, ceftazidima e imipenem fracasaron en un 42% de los pacientes infectados por *S. maltophilia* . Se utilizaron de forma empírica otros antimicrobianos como trimetoprim con sulfametoxazol, ticarcilina y gatifloxacino, los cuales se asociaron con la curación, aunque este hecho no pudo ser demostrado de forma estadística.

Por tales razones nosotros sugerimos la realización y continuación de nuevos estudios controlados y aleatorizados donde se utilicen estos antimicrobianos o las nuevas opciones terapéuticas levofloxacino o medicamentos que sinergizan su actividad bactericida como son la azitromicina, tobramicina y doxiciclina.

La dificultad para el aislamiento bacteriológico y la capacidad mutagénica que le confiere la multirresistencia a las drogas son los factores que han dificultado su tratamiento.

En nuestro estudio no fue posible evaluar estadísticamente cual es la eficacia terapéutica de cada uno de los antibióticos utilizados debido a la falta de antibiogramas.

CONCLUSIÓN.

Las infecciones por *S. maltophilia* se presentaron en uno de cada diez episodios de neutropenia febril, especialmente en aquellos que tenían accesos venosos ya sea catéteres o reservorios así como los que recibían quimioterapia intensiva especialmente en los ciclos de inducción a la remisión.

Se manifiestan con curso clínico agresivo, con prolongación de la neutropenia. La infección pulmonar fue la más frecuente manifestada como neumonía bilateral con una evolución rápida a bacteremia, septicemia y choque séptico.

Las infecciones por *S. maltophilia* no son susceptibles a los antibióticos comúnmente usados en los protocolos de fiebre y neutropenia. Nosotros recomendamos dado la dificultad para aislar al microorganismo en el laboratorio, que deben de realizarse cultivos iniciales y periódicos en el curso de un episodio de neutropenia febril.

Es una necesidad realizar estudios controlados y prospectivos utilizando como base terapéutica al trimetoprim

con sulfametoxazol, la ticarciclina y gatifloxacino (u otra quinolona) mientras no se tengan nuevos antibióticos que puedan sobrepasar la multiresistencia de este germen.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Muñoz JI, Muñoz S, García I, et al, *In vitro* Activities of b-Lactam-b-Lactamase Inhibitor Combinations against *Stenotrophomonas maltophilia*: Correlación between Methods for testing inhibitory activity, time-kill curves, and bactericidal activity, *Antimicrob.Agents Chemoter*, dec 1997; 41 (12),2612-1615pp.
2. Spencer RC, The emergence of epidemic, multiple-antibiotic-resistant *Stenotrophomonas (xanthomonas) maltophilia* and *Brkholderia (pseudomonas) cepacia*, *J Hosp Infect*, Jun 1995;30, suppl,453-464pp
3. Denton M,Kerr KG, et al, Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*,*Clin Microbiol Rev*, Jan 1998; 11 (1):57-80 pp
4. Moser C, Jonsson V et al, Subcutaneous lesions ad bacteraemia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in three leukaemmic patientes with neutropenia, *Br J Dermatol*,Jan 1997;136: 949-952pp
5. Wilkinson FH, Kerr KG, Bottled water as source of multi-resistant *Stenotrophomonas and Pseudomonas species*

- for neutropenic patientes, Eur J Cancer Care, Mar 1998;7 (1):12-14 pp.
6. Ubeda P, Salavert M, et al, Bacteremia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a clinical epidemiological study and resistance profile, Rev Esp Quimioter, Sep 1998;11(3) ,205-215 pp
 7. Vartivarian S, Aanaissie E et al, A changing pattern of susceptibility of *Xantomonas maltophilia* to antimicrobial agents: Implications for therapy, Antimicrob Agents Chemother, 1994;38:624-627pp
 8. Schaumann R, Stein k, et al, Infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* a prospective study, Institute for Medical Microbiology and Epidemiology of infectious diseases, University of Leipzig, Germany, Aug 2001; 29 (4) p 205-208pp
 9. Fujita J, Yamadori I, Xu G, et al, Clinical features of *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia in immunocompromised patients, Respir Med, Jan 1996;90(1):35-38pp
 10. Gopalakrishan R, Hawley HB, et al, *Stenotrophomonas maltophilia* infection and colonization in the intensive care units of two community hospitals: A

- study of 13 patients, Heart Lung, Mar-apr 1999;28(2):134-141 pp.
11. Micozzi A, Venditti M, et al, Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies, Clin Infect Dis, Sep 2000; 31 (3):705-711 pp.
 12. Harris NB, Rogers DG, Septicemia associated with *Stenotrophomonas maltophilia* in a West African dwarf crocodile (*osteolaemus tetraspis* subsp. *Tetraspis*), Veterinary diagnostic Center, Department of veterinary and Biomedical Sciences, University of Nebraska, May 2001;13 (3).255-258pp
 13. Walsh TR, MacGowan ap, et.al., Sequence Analysis and Enzyme Kinetics of the L2 serine B lactamase from *Stenotrophomonas maltophilia*, Antimicrob Agents Chemother, Jan 1997;41(7):1460-1464 pp
 14. Alonso A, Martínez JI, Multiple Antibiotic Resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*, Antimicrob Agents Chemother, May 1997;41(5):1140-1142pp
 15. Garrison MW, Anderson DE, et al, *Stenotrophomonas maltophilia*: emergence of multidrug-resistant strains during therapy and in an *in vitro* pharmacodynamic

- chamber model, *Antimicrob Agents Chemother*, dec 1996; 40(12):2859-64 pp
16. Jones RN, Pfaller MA, et al, Antimicrobial activity of 12 broad-spectrum agents tested against 270 nosocomial blood stream infection isolates caused by non-enteric gram negative bacilli: occurrence of resistance, molecular epidemiology, and screening for metallo-enzymes, *Diagn Microbiol Infect Dis*, Nov 1997; 29(3):187-192pp
 17. Cohn ML, Cites KB, Antimicrobial Activities of Gatifloxacin against nosocomial isolates of *Stenotrophomona maltophilia* measured by MIC and time-kill studies, *Antimicrob Agents Chemother*, Jul 2001; 45 (7) :2126-2128pp
 18. Krueger EA, Clark AE, Nix DE, In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* to various antimicrobial combinations, *Diagn Microbiol Infect Dis*, Sep 2001; 42 (1-2):71-78 pp.
 19. Taylor G, Peritonitis due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients undergoing chronic peritoneal dialysis, *Perit Dial Inf*, May 1999; 19 (3): 259-262 pp.

20. Sefcick A, *Stenotrophomonas maltophilia*: an increasing problem in patients with acute leukaemia, Leuk Lymphoma, Sep 1999; 35 (1-2):207-211pp.
21. Micozzi A, Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies, Clin Infect Dis, Sep 2000; 31 (3): 705-711 pp.
22. Elting LS, Septicemia due to *Xanthomona* species and non- *aeruginosa Pseudomonas* species: increasing incidence of catheter related infections, Sep 1990; 69 (5): 296-306 pp.