



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SERPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"**

TITULO

"Desenlace y factores de riesgo asociados con bacteremia por *Stenotrophomonas maltophilia* en un Hospital de tercer nivel de atención en México"

TESIS QUE PRESENTA

Dr. Oswaldo Augusto Sánchez Morales.

**PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
INFECOLOGÍA**

ASESOR:

Dra. Suria Elizabeth Loza Jalil.

**CIUDAD DE MÉXICO
JULIO 2019**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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).

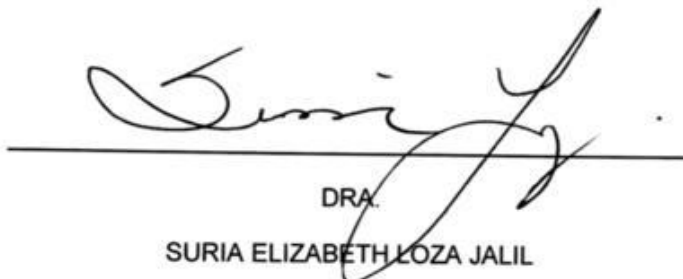
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DRA.

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA.

SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

PROFESOR TITULAR CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN INFECTOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA.

SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

ASESOR CLÍNICO

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 19 de junio de 2019

Dra. suria elizabeth loza jalil

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Desenlace y factores de riesgo asociados con bacteremia por Stenotrophomonas maltophilia en un Hospital de tercer nivel de atención en México** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

H-2019-3601-113

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

imss

IMSS

REGISTRADO EN EL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

1. Datos del alumno	1. Datos del alumno
Apellido paterno	Sánchez
Apellido materno	Morales
Nombres	Oswaldo Augusto
Teléfono	5531188372
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Especialidad en Infectología
No. de cuenta	514220059
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor
Apellido paterno	Loza
Apellido materno	Jalil
Nombres	Suria Elizabeth
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título	Desenlace y factores de riesgo asociados con bacteremia por <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> en un Hospital de tercer nivel de atención en México
No. de páginas	23
Año:	2019
NUMERO DE REGISTRO	R-2019-3601-113

INDICE

Resumen	6
Antecedentes	7
Material y Métodos	14
Resultados	16
Discusión	17
Conclusiones	17
Referencias bibliográficas	18
Anexos	22

RESUMEN

Título: Prevalencia de *Stenotrophomonas maltophilia* aislada en hemocultivos de pacientes del hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivo: Describir la prevalencia *Stenotrophomonas maltophilia* aislada en hemocultivos de pacientes del HE CMN SXXI.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal, analítico, observacional, retrospectivo y descriptivo. Se incluyó hemocultivos de pacientes internados en el Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en los cuales se demostró aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia*, en el periodo comprendido entre el 1º de Enero de 2016 al 31 de Diciembre del 2018. Se solicitaron expedientes médicos para su revisión y recolección de datos. Se identificó la prevalencia y frecuencia anual observada en esta población así como los factores de riesgo asociados a mortalidad por medio de análisis bivariado, prueba estadística de x2 cuadrada y regresión logística; con apoyo de programa estadístico SPSS versión 21.

Resultados: Durante el periodo de estudio se recolectaron 25 casos los cuales son mostrados en la tabla 1. De estos 15 fueron hombres y 10 mujeres con una media de edad de 40.6 años (rango 19-76 años). 20 pacientes se encontraban en la unidad de hematología (80%) y 5 pacientes en el servicio de unidad de terapia intensiva. La media de días de hospitalización previo al episodio de bacteremia fue de 17 días (rango 7-35 días).

Las principal comorbilidad que presentaron los pacientes fue leucemia aguda y neutropenia severa (14 pacientes). 16% de los pacientes presentaron bacteremia polimicrobiana con aislamiento en dos pacientes de *Staphylococcus aureus*, en uno *Enterobacter cloacae* y un paciente con *Klebsiella pneumoniae*.

Conclusiones: En este estudio retrospectivo unicéntrico se sugiere que la presencia de los factores de riesgo, comorbilidades y el uso de antibióticos mencionados se relacionan con el desarrollo de bacteremias por *Stenotrophomonas maltophilia* y el desenlace falta. Se necesitan estudios más largos y prospectivos para validar dichos factores en desarrollo de bacteremias en el futuro, así como para evaluar la eficacia de tratamiento.

Palabras clave: *Stenotrophomonas maltophilia*, bacteremia, pronóstico, factores de riesgo.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Stenotrophomonas maltophilia es una bacteria Gram negativa resistente a múltiples fármacos que es un patógeno oportunista (1-4), particularmente en pacientes hospitalizados. Las infecciones por *S. maltophilia* se han asociado con una alta morbilidad y mortalidad en pacientes con algún tipo de inmunosupresión.

Microbiología.

S. maltophilia es una bacteria ubicua, bacilo gram negativo, aeróbica, no fermentadora que guarda relación cercana con la especie *Pseudomonas* (5). El nombre significa “una unidad que se alimenta de pocos sustratos”, proviene de la raíz griega “stenos” (estrecho), “trophos” (el que se alimenta) y “monas” (unidad). *Maltophilia* significa afinidad por la malta, basado en la raíz griega maltum (malta) y philia (afinidad) (1).

Es una bacteria aerobia obligada que crece bien en medios comúnmente usados en laboratorio, incluyendo agar sangre y MacConkey. Es no fermentadora de lactosa, oxidasa negativa, catalasa positiva y puede ser identificada adecuadamente con base en pruebas bioquímicas. Además, es adecuadamente identificada por sistemas comerciales automatizados (4). La identificación mediante Matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI) no está estandarizada para la mayoría de laboratorios.

S. maltophilia fue inicialmente aislada en 1943, y en ese tiempo fue llamada *Bacterium bookeri*. Posteriormente fue clasificada en diversos géneros como *Pseudomonas* y *Xanthomonas*, finalmente en 1993 fue clasificada en *Stenotrophomonas* (4-6). *S. maltophilia* es la única especie conocida que infecta a humanos (7), mientras que otras especies son patógenos de plantas (7,8). Es frecuente aislarla de agua, animales, suelo, plantas y equipo hospitalario. *S. Maltophilia* tiene la habilidad inherente de adherirse a materiales externos y formar una biopelícula (biofilm), otorgando protección contra las defensas del huésped así como a los agentes antimicrobianos (9). Los factores que contribuyen a dicho comportamiento incluyen su superficie cargada positivamente y adhesión mediante fimbrias (10).

Adicionalmente, *S. maltophilia* tiene resistencia intrínseca y adquirida a diversas clases de antibióticos. La resistencia a beta lactámicos es conferida por dos beta lactamasas inducibles, una penicilinasas que contiene zinc (L1) y una cefalosporinasas (L2) (11,13). Una acetil transferasa de aminoglucósidos confiere resistencia a dichos fármacos (12,13). Los cambios dependientes de temperatura en la estructura del lipopolisacárido de la membrana externa

se han asociado con mayor resistencia a aminoglucósidos (18). Además, muchas cepas de *S. Maltophilia* poseen bombas de eflujo, que le confieren resistencia a múltiples clases antibacterianas (13).

Existen incertidumbres con respecto al enfoque óptimo para las pruebas de susceptibilidad in vitro debido a discrepancias en resultados de varios métodos (14). El Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) de los Estados Unidos de América, ha publicado rangos de corte de concentración mínima inhibitoria (CMI) de discos de difusión para trimetoprim-sulfametoxazol, minociclina y levofloxacino (15). No hay criterios de interpretación para la CMI de tetraciclina o tigeciclina, aunque la susceptibilidad para tigeciclina se asume es la misma que los criterios para *Enterobacteriaceae* (15). En contraste, el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) solo ha publicado criterio de punto de corte para trimetoprim-sulfametoxazol (15,16).

Epidemiología.

La incidencia de infecciones reportadas de *S. Maltophilia* va de un rango de 7.1 a 37.7 casos por 10,000 egresos (17). La incidencia parece estar incrementando a medida que aumenta la población en riesgo (1,4). Este incremento se debe probablemente a los avances en el tratamiento de enfermedades de tipo oncológico, incremento en el uso de dispositivos invasivos y al uso generalizado de antibióticos de amplio espectro.

Los factores de riesgo asociados a infección de *S. maltophilia* son estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI), infección por VIH, enfermedad oncológica, fibrosis quística, neutropenia, ventilación mecánica invasiva, terapia previa con antimicrobianos de amplio espectro (18,19). Las infecciones por *S. maltophilia* son adquiridas típicamente dentro de un área hospitalaria, donde la mayoría de pacientes se encuentran con múltiples comorbilidades (20).

Se han descrito brotes de *S. maltophilia* en pacientes hospitalizados en UCI (21), receptores de trasplante de médula ósea (22), pacientes en hemodiálisis (23), y neonatos (24). La exposición a agua de grifo contaminada se ha sospechado como la etiología en muchos brotes (25). Además, una serie de brotes se han asociado a fallas en el procesamiento de terapias endoscópicas (26).

Asociación con enfermedades.

La neumonía y la bacteremia son las manifestaciones más comunes de la infección (27).

La infección pulmonar por *S. maltophilia* es usualmente nosocomial y ocurre con mayor frecuencia en pacientes con ventilación mecánica. Comparado con la colonización pulmonar, la infección se relaciona con algún estado de inmunosupresión (28). Los hallazgos clínicos y radiográficos son similares a los observados con otras causas infecciosas de neumonía nosocomial. Sin embargo, en pacientes con enfermedades oncológicas o hematológicas, se ha reportado cada vez más un síndrome de neumonía hemorrágica rápidamente progresiva y con frecuencia fatal, causada por *S. maltophilia* (29).

S. maltophilia es un patógeno reconocido en pacientes con fibrosis quística, con tasas de prevalencia similares a las de micobacterias no tuberculosas (30). La infección se correlaciona con disminución de la función pulmonar en adultos y pacientes pediátricos con fibrosis quística, sin embargo, la causalidad no ha sido determinada (31).

La mayoría de los casos de bacteremia por *S. maltophilia* se asocian con catéteres permanentes. Como ejemplo, un estudio de 207 pacientes oncológicos con catéter venoso central y bacteremia por *S. maltophilia*, 73% de las infecciones se consideraron relacionadas al catéter, 22% fueron secundarias (principalmente de origen pulmonar) y 5% fueron no relacionadas al catéter (32). Muchas bacteremias por *S. maltophilia* relacionadas al catéter son polimicrobianas. La recaída en pacientes con bacteremia asociada a catéter se ha descrito incluso 200 días posterior al tratamiento de la infección inicial, sobre todo en pacientes con neutropenia prolongada y retención del catéter (86). Otros sitios de bacteremia incluyen el tracto gastrointestinal o mucositis severa en pacientes con neutropenia profunda.

Otras manifestaciones menos comunes de infección por *S. maltophilia* incluyen endocarditis, mastoiditis, peritonitis, meningitis, infecciones de tejidos blandos, infección de heridas, infección del tracto urinario e infección ocular (33), infección metastásica o infiltración local (34). Las manifestaciones cutáneas incluyen celulitis, úlceras infectadas y ectima gangrenosa.

Diagnóstico de la infección.

S. maltophilia puede ser identificada de manera adecuada en cultivos de muestras clínicas. El crecimiento de *S. maltophilia* de sitios normalmente estériles (sangre, líquido peritoneal) debe ser interpretado como una infección verdadera. Sin embargo, puede encontrarse adherida a la

superficie mucosa de la vía respiratoria superior y puede colonizar dicha área sin ser causante de infección.. Es importante diferenciar la colonización de una infección verdadera sobre todo muestras provenientes del tracto respiratorio superior.

En pacientes con evidencia clínica de neumonía (por ejemplo, nuevos infiltrados pulmonares, hipoxemia, fiebre o leucocitosis), los cultivos de *S. maltophilia* (con o sin otros patógenos bacterianos) del aparato respiratorio deben ser interpretados como datos consistentes con verdadera infección.

En ausencia de consolidación en la radiografía de tórax u otro signo clínico de infección pulmonar, un aislamiento positivo de *Stenotrophomonas* probablemente represente una colonización en lugar de una enfermedad invasiva. En un estudio retrospectivo de 92 que presentaban síntomas de insuficiencia respiratoria aguda y posteriormente cultivo positivo para *S. maltophilia*, no se encontró impacto verdadero con el uso de antimicrobianos en ausencia de consolidación en la radiografía de tórax (35).

Además, los médicos deben tener precaución cuando interpretan datos de cultivos obtenidos de u sitio no estéril, como los catéteres urinarios permanentes, catéteres vasculares y drenajes quirúrgicos, los cuales dan la posibilidad al microorganismo de colonizar los materiales. En estos casos, la evaluación clínica de infección es fundamental (presencia de fiebre, leucocitosis, dolor); y en ausencia de dichos datos podrá considerarse como una colonización más que una infección real.

Indicaciones de tratamiento.

Las infecciones por *S. maltophilia* deben recibir tratamiento antibiótico con prontitud dado que la demora en el tratamiento puede atribuirse a una mortalidad significativa. Si el aislamiento de *S. maltophilia* de muestras clínicas representa una infección verdadera en vez de colonización amerita una evaluación cuidadosa, ya que la colonización no deberá tratarse ya que el uso inapropiado de antibióticos contribuye a la adición de efectos adversos y selección de microorganismos resistentes.

En los casos en que la distinción entre infección y colonización es incierta (por ejemplo, pacientes quienes se conocían previamente con colonización por *S. maltophilia* y posteriormente presentan datos de neumonía), la recomendación es iniciar tratamiento para *S. maltophilia* hasta que información adicional se encuentre disponible. Después de 48 a 72 horas, se debe revalorar la continuación o suspensión del tratamiento. Generalmente las

guías de tratamiento empírico de neumonía o sepsis en pacientes críticamente enfermos o inmunodeprimidos no se incluye cobertura para *S. maltophilia*.

Eficacia de tratamiento antibiótico.

S. maltophilia es un organismo resistente a múltiples fármacos, por lo que las opciones farmacológicas son limitadas así como los datos sobre el tratamiento óptimo. Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) es el tratamiento de elección ya que posee la actividad in vitro más confiable contra *S. maltophilia* (36). Como ejemplo, un estudio de vigilancia de organismos Gram negativos aislados de pacientes hospitalizados con neumonía entre 2009 y 2012, la susceptibilidad para el TMP-SMX se documentó en 96% de 302 aislamientos de hospitales de Estados Unidos y 98% de 192 aislamientos de hospitales Europeos (37). Además, estudios observacionales y series de casos informan resultados clínicos favorables cuando se usa TMP-SMX (38). Sin embargo, en algunos pacientes está contraindicado el TMP-SMX debido a reacciones de hipersensibilidad, toxicidad del fármaco u otros efectos adversos. Además, se ha informado cada vez más sobre la resistencia in vitro a TMP-SMX entre aislados de *S. maltophilia*, particularmente en pacientes con fibrosis quística (39).

Las fluoroquinolonas, en particular el levofloxacin, es una alternativa potencial a TMP-SMX (40). En un estudio de vigilancia, 75 a 84% de los aislamientos pulmonares de *S. maltophilia* fueron susceptibles con levofloxacin (41). Además, pequeños estudios retrospectivos han sugerido resultados clínicos similares (cura microbiológica, mejoría clínica y disminución de índices de mortalidad) en infecciones por *S. maltophilia* con fluoroquinolona versus TMP-SMX como monoterapia (95,98). Sin embargo, estudios in vitro aumentan la preocupación sobre la posible selección de microorganismos resistentes durante el tratamiento con quinolonas (42). Aunque los datos sugieren que el moxifloxacin puede tener actividad in vitro similar al levofloxacin contra *S. maltophilia* (43), no existen puntos de corte definidos por el CLSI para moxifloxacin. Por lo tanto, se prefiere el uso de levofloxacin en lugar de moxifloxacin para el tratamiento de infecciones por *S. maltophilia*.

La minociclina y tigeciclina también tienen concentraciones mínimas inhibitorias bajas contra cepas de *S. maltophilia*, y se ha demostrado en estudios retrospectivos que ambos tienen resultados clínicos comparables con TMP-SMX (44). Sin embargo, los niveles séricos bajos de tigeciclina, que limitan su uso para bacteremias, así como los reportes de incremento en la mortalidad en pacientes con neumonía, han limitado el uso de este fármaco.

Ticarclina-ácido clavulánico ha sido propuesto como un fármaco alternativo, aunque su índice de resistencia in vitro se ha reportado en niveles tan altos como 55% (45). Las polimixinas (sulfato de colistina), tienen índices variables de actividad in vitro contra *S. maltophilia*.

Debido al alto índice de resistencia entre diferentes clases de antibióticos, hay interés en el potencial e actividad sinérgica entre diversos regímenes de combinación. Hasta ahora, los datos sobre el beneficio de la terapia combinada son limitados, y su rol permanece incierto. En un estudio retrospectivo de bacteremia por *S. maltophilia*, la terapia combinada con TMP-SMX con una cefalosporina de tercer generación o una penicilina de espectro extendido se asoció con índices de mortalidad menores que con terapia sola (46). La evidencia de terapia combinada reside principalmente en estudios in vitro. Varios estudios han informado una sinergia in vitro entre combinaciones de antibióticos como TMP-SMX más ceftazidima, TMP-SMX más ticarcilina-ácido clavulánico y ticarcilina-ácido clavulánico más ciprofloxacino.

Selección de antibiótico

El TMP-SMX administrado a dosis de 15ml/kg/día dividido en tres a cuatro dosis ajustado a función renal es el tratamiento de elección (7), y usualmente se usa como tratamiento empírico (previo a resultados de susceptibilidad) o como terapia dirigida (si el aislamiento es susceptible). Para el tratamiento empírico de infecciones por *S. maltophilia* en pacientes gravemente enfermos, con neutropenia u otra condición de inmunosupresión, se sugiere la adición de un segundo agente con actividad antimicrobiana (levofloxacino o ceftazidima, basados en reportes de antibiograma locales) mientras se tienen resultados de susceptibilidad.

Para pacientes en quienes el TMP-SMX no pueda ser usado por hipersensibilidad u otra toxicidad del fármaco, puede ser usado levofloxacino o ceftazidima con base en el conocimiento de susceptibilidades locales y alergias del paciente. Si la cepa aislada es susceptible a TMP-SMX pero no a fluoroquinolonas u otros beta lactámicos, se sugiere realizar una desensibilización rápida para pacientes que tienen una reacción de hipersensibilidad mediada por inmunoglobulina E. Otras potenciales alternativas incluyen minociclina, tigeciclina y colistina, cada una con sus particulares efectos secundarios; así mismo se recomienda consultar a un especialista en enfermedades infecciosas.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende del sitio de infección, con respecto a la bacteremia se sugiere tratamiento durante 14 días. Para otras infecciones como neumonía nosocomial se sugieren 7 días en un paciente inmunocompetente mientras haya evidencia de mejoría clínica. Tratamientos prolongados (10-14 días) se sugieren en pacientes con inmunosupresión. Además, en pacientes en los que se corrobore infección asociado a catéter, es importante removerlo para disminuir los índices de recaída (7).

Pronóstico

Las infecciones por *S. maltophilia* se han asociado con un incremento en mortalidad y morbilidad en pacientes inmunocomprometidos. En general, la mortalidad se estima entre 21 a 69% (1-4). Sin embargo, la mortalidad real atribuida a dichas infecciones cuando se controlan otras variables es incierta. Análisis retrospectivos han buscado identificar factores de riesgo independientes asociados con la mortalidad en pacientes infectados con *S. maltophilia*; en un estudio de cohortes retrospectivo, el ingreso a una unidad de cuidados intensivos y el retraso en el tratamiento efectivo se encontraron como factores de riesgo independientes para la mortalidad [2].

PACIENTES Y MÉTODOS

Objetivo: Describir la prevalencia *Stenotrophomonas maltophilia* aislada en hemocultivos de pacientes del HE CMN SXXI.

Diseño del estudio: Transversal, analítico, observacional, retrospectivo, descriptivo.

Selección y reclutamiento de pacientes: Pacientes con antecedente de hospitalización en el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN SXII) en los cuales se demostró aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia* en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre de 2018.

Desarrollo general del estudio.

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, un hospital de tercer nivel que pertenece al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Fase 1: Para el reclutamiento se revisaron los archivos de hemocultivos del laboratorio de microbiología que se hayan registrado entre el el 1º de Enero de 2016 al 31 de Diciembre del 2018. Se documentó el número de hemocultivos tomados en ese periodo de tiempo que hayan sido positivos para el desarrollo de *Stenotrophomonas maltophilia* y cumplan los criterios de elección.

Fase 2: Una vez seleccionados los pacientes, se solicitarán los expedientes médicos al departamento de archivo clínico para su revisión y determinar si el paciente tiene criterios de eliminación; posteriormente se procederá a recolectar los datos en la hoja diseñada para dicho fin, la cual se anexa en el anexo 1.

Las muestras de sangre fueron tomadas por personal del HE CMN SXXI (médicos residentes y/o enfermeras del servicio tratante). En el laboratorio de microbiología los hemocultivos se meten a incubadora y posteriormente se siembra en el agar correspondiente. Se revisan las cajas a las 24 horas para ver el desarrollo de las colonias. Se identifican las colonias ya sea como Gram positivas o Gram negativas. Posteriormente se realiza identificación y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en el sistema Vitek, con base en métodos manuales estandarizados siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana de Microbiología y del Instituto de Estándares de Laboratorios Clínicos.

Plan de análisis. Se realizó análisis estadístico descriptivo para las variables cuantitativas, medias de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (varianza, desviación estándar y percentiles 25-75); para variables cualitativas se usarán frecuencias, según corresponda el caso. Se determinó la prevalencia anual de hemocultivos positivos para *Stenotrophomonas maltophilia*. Se determinó la frecuencia observada en esta población y los factores de riesgo relacionados con hemocultivos positivos para *Stenotrophomonas maltophilia*. Se determinó su relación con muerte asociada a infección mediante tabla de contingencia para análisis bivariado y prueba estadística de chi cuadrada, o en su caso, el estadístico exacto de Fisher.

Para lo anterior se contará con apoyo de un programa estadístico como SPSS versión 21.

Cálculo de muestra: se analizará los hemocultivos positivos para *Stenotrophomonas maltophilia* en el periodo comprendido entre el 1º de Enero de 2016 al 31 de Diciembre del 2018.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se recolectaron 25 casos los cuales son mostrados en la tabla 1. De estos 15 fueron hombres y 10 mujeres con una media de edad de 40.6 años (rango 19-76 años). 20 pacientes se encontraban en la unidad de hematología (80%) y 5 pacientes en el servicio de unidad de terapia intensiva. La media de días de hospitalización previo al episodio de bacteremia fue de 17 días (rango 7-35 días).

Las principal comorbilidad que presentaron los pacientes fue leucemia aguda y neutropenia severa (14 pacientes. 16% de los pacientes presentaron bacteremia polimicrobiana con aislamiento en dos pacientes de *Staphylococcus aureus*, en uno *Enterobacter cloacae* y un paciente con *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla 1. Tabla descriptiva		
Genero	Femenino, n (%)	10 (40%)
	Masculino, n (%)	15 (60%)
Edad, años media (minimo-máximo)		40 (19-75)
Localización de CVC	Yugular	5 (20%)
	Subclavio	20 (80%)
Duración del catéter intravascular, días media (mínimo-máximo)		24.5 (14-46)
Punta de catéter colonizada		8 (32%)
Comorbilidad	Cardiovascular, n (%)	3 (12%)
	Malignidad, n (%)	4 (16%)
	Renal, n (%)	5 (20%)
	Hepática, n (%)	4 (16%)
	Respiratoria, n (%)	7 (28%)
	Hematológica, n (%)	18 (72%)
Factores predisponentes	Hospitalización reciente, n (%)	8 (31%)
	Catéter urinario, n (%)	13 (52%)
	Sonda nasogástrica, n (%)	4 (16%)
	Cirugía, n (%)	2 (8%)
	NPT, n (%)	2 (8%)
	Esteroides, n (%)	4 (16%)
Antibióticos usados previamente	Cefalosporinas 1º Gen, n (%)	7 (28%)
	Cefalosporinas 2º Gen, n (%)	5 (20%)
	Cefalosporinas 3º Gen, n (%)	9 (36%)
	Cefalosporinas 4º Gen, n (%)	7 (28%)
	Fluoroquinolonas, n (%)	8 (32%)
	Carbapenémicos, n (%)	12 (48%)
	Macrólidos, n (%)	3 (12%)
	Tetraciclinas, n (%)	3 (12%)
	Otros, n (%)	6 (24%)
Severidad al momento del aislamiento	Sx respuesta inflamatoria sistémica, n (%)	20 (80%)
	APACHE II, puntaje medio (mínimo-máximo)	10 (7-14)

DISCUSIÓN

Este estudio encontró algunas diferencias con las comorbilidades relacionadas con el desarrollo de bacteriemias por *Stenotrophomonas maltophilia* y el desenlace fatal, en la mayoría de series la principal asociación es con comorbilidades neoplásicas al igual que los resultados encontrados en nuestro estudio.

Nuestros pacientes tuvieron los mismo factores de riesgo asociados al desarrollo de bacteremias, de las cuales el principal factor pronóstico en una enfermedad hematológica para desenlace fatal.

El uso previo de antibióticos tuvo un comportamiento similar al de las series publicadas siendo el uso de cefalosporinas de cualquier generación y carbapenémicos los que tuvieron relación con el desenlace del paciente.

Este estudio retrospectivo buscó establecer relación entre los factores de riesgo, las comorbilidades, uso previo de antibiótico para el desarrollo de bacteremia por *Stenotrophomonas maltophilia* con desenlace fatal.

Existen limitaciones en nuestro estudio. Primero fue realizado de forma retrospectiva. A los cultivos no se les realizó análisis moleculares u otro tipo de estudio para la identificación del mecanismo de resistencia. Las muestras fueron tomadas por personal diferente de cada servicio donde se encontraban hospitalizados los pacientes, por lo que no se realizó de una forma estandarizada.

Sin embargo, se puede considerar que la población que presentó bacteremias con desarrollo de *Stenotrophomonas maltophilia* tuvo un comportamiento similar al de lo reportado en otras series.

CONCLUSION

En este estudio retrospectivo unicéntrico se sugiere que la presencia de los factores de riesgo, comorbilidades y el uso de antibióticos mencionados se relacionan con el desarrollo de bacteremias por *Stenotrophomonas maltophilia* y el desenlace falta. Se necesitan estudios más largos y prospectivos para validar dichos factores en desarrollo de bacteremias en el futuro, así como para evaluar la eficacia de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paez JI, Tengan FM, Barone AA, et al. Factors associated with mortality in patients with bloodstream infection and pneumonia due to *Stenotrophomonas maltophilia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:901.
2. Kwa AL, Low JG, Lim TP, et al. Independent predictors for mortality in patients with positive *Stenotrophomonas maltophilia* cultures. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37:826.
3. Lai CH, Chi CY, Chen HP, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37:350.
4. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:57.
5. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* as an emerging opportunistic pathogen in association with HIV infection: a 10-year surveillance study. *Infection* 2003; 31:155.
6. Giligan P, Lum G, Vandamme PAR, Whittier S. *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Delftia*, *Pandoraea*, and *Acidovorax*. In: *Manual of Clinical Microbiology*, 8th, Murray PR (Ed), ASM, Washington 2003.
7. Looney WJ, Narita M, M, hlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:312.
8. Crossman LC, Gould VC, Dow JM, et al. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome Biol* 2008; 9:R74.
9. Elsner HA, D, hrsen U, Hollwitz B, et al. Fatal pulmonary hemorrhage in patients with acute leukemia and fulminant pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Ann Hematol* 1997; 74:155.
10. Ganadu M, Mura GL, Campus AM, et al. Relapsing pyrogenic reactions due to *Xanthomonas maltophilia* in a dialysis patient with a long-term central venous catheter. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:197.
11. Girijaratnakumari T, Raja A, Ramani R, et al. Meningitis due to *Xanthomonas maltophilia*. *J Postgrad Med* 1993; 39:153.
12. Lo WT, Wang CC, Lee CM, Chu ML. Successful treatment of multi-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis with ciprofloxacin in a pre-term infant. *Eur J Pediatr* 2002; 161:680.
13. Nicodemo AC, Paez JI. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:229.

14. Papadakis KA, Vartivarian SE, Vassilaki ME, Anaissie EJ. Septic prepatellar bursitis caused by *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*. *Clin Infect Dis* 1996; 22:388.
15. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016. <http://www.eucast.org> (Accessed on December 02, 2016).
15. Smeets JG, L[^]we SH, Veraart JC. Cutaneous infections with *Stenotrophomonas maltophilia* in patients using immunosuppressive medication. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:1298.
16. Gilardi GL. Infrequently encountered *Pseudomonas* species causing infection in humans. *Ann Intern Med* 1972; 77:211.
17. Khardori N, Elting L, Wong E, et al. Nosocomial infections due to *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*) in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 1990; 12:997.
18. Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, et al. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review of the literature. *Future Microbiol* 2009; 4:1103.
19. de Oliveira-Garcia D, Dall'Agnol M, Rosales M, et al. Fimbriae and adherence of *Stenotrophomonas maltophilia* to epithelial cells and to abiotic surfaces. *Cell Microbiol* 2003; 5:625.
20. Martínez JL, Baquero F. Interactions among strategies associated with bacterial infection: pathogenicity, epidemicity, and antibiotic resistance. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:647.
21. Poole K. Outer membranes and efflux: the path to multidrug resistance in Gram-negative bacteria. *Curr Pharm Biotechnol* 2002; 3:77.
22. Safdar A, Rolston KV. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1602.
23. Falagas ME, Valkimadi PE, Huang YT, et al. Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:889.
24. Wheat PF, Winstanley TG, Spencer RC. Effect of temperature on antimicrobial susceptibilities of *Pseudomonas maltophilia*. *J Clin Pathol* 1985; 38:1055.
25. Rahmati-Bahram A, Magee JT, Jackson SK. Growth temperature-dependent variation of cell envelope lipids and antibiotic susceptibility in *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36:317.
26. Rahmati-Bahram A, Magee JT, Jackson SK. Temperature-dependent aminoglycoside resistance in *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*; alterations in protein and lipopolysaccharide with growth temperature. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:665.

27. Rahmati-Bahram A, Magee JT, Jackson SK. Effect of temperature on aminoglycoside binding sites in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:19.
28. Alonso A, Martínez JL. Cloning and characterization of SmeDEF, a novel multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:3079.
29. Alonso A, Martínez JL. Expression of multidrug efflux pump SmeDEF by clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1879.
30. Zhang L, Li XZ, Poole K. Fluoroquinolone susceptibilities of efflux-mediated multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:549.
31. Alonso A, Sanchez P, Martínez JL. *Stenotrophomonas maltophilia* D457R contains a cluster of genes from gram-positive bacteria involved in antibiotic and heavy metal resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1778.
32. del Toro MD, Rodríguez-Bano J, Herrero M, et al. Clinical epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* colonization and infection: a multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:228.
33. Al-Jasser AM. *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: an increasing problem. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5:23.
34. K[^]seoglu O, Sener B, G[^]lmez D, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* as a nosocomial pathogen. *New Microbiol* 2004; 27:273.
35. Pankuch GA, Jacobs MR, Rittenhouse SF, Appelbaum PC. Susceptibilities of 123 strains of *Xanthomonas maltophilia* to eight beta-lactams (including beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations) and ciprofloxacin tested by five methods. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2317.
36. Giamarellos-Bourboulis EJ, Karnesis L, Galani I, Giamarellou H. In vitro killing effect of moxifloxacin on clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3997.
37. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Eighteenth informational supplement [Document M100-S18]. Wayne, PA 2008.
38. Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibilities of a worldwide collection of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates tested against tigecycline and agents commonly used for *S. maltophilia* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2735.
39. Morrison AJ Jr, Hoffmann KK, Wenzel RP. Associated mortality and clinical characteristics of nosocomial *Pseudomonas maltophilia* in a university hospital. *J Clin Microbiol* 1986; 24:52.

40. Muder RR, Harris AP, Muller S, et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*: a prospective, multicenter study of 91 episodes. *Clin Infect Dis* 1996; 22:508.
41. Paez JI, Costa SF. Risk factors associated with mortality of infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review. *J Hosp Infect* 2008; 70:101.
42. Victor MA, Arpi M, Bruun B, et al. *Xanthomonas maltophilia* bacteremia in immunocompromised hematological patients. *Scand J Infect Dis* 1994; 26:163.
43. Carmeli Y, Samore MH. Comparison of treatment with imipenem vs. ceftazidime as a predisposing factor for nosocomial acquisition of *Stenotrophomonas maltophilia*: a historical cohort study. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1131.
44. Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, Dimopoulos G. Community-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28:719.
45. Guyot A, Turton JF, Garner D. Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* on an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2013; 85:303.
46. Alfieri N, Ramotar K, Armstrong P, et al. Two consecutive outbreaks of *Stenotrophomonas maltophilia* (*Xanthomonas maltophilia*) in an intensive-care unit defined by restriction fragment-length polymorphism typing. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:553.

ANEXO I

Consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: "Prevalencia de *Stenotrophomonas maltophilia* aislada en hemocultivos de pacientes del hospital de especialidades CMN Siglo XXI"

Patrocinador externo (si aplica):

Lugar y fecha:

UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

Conocer la prevalencia y características fenotípicas así como susceptibilidad antibiótica de los pacientes con bacteremia por *S. maltophilia* analizando los aislamientos en del sistema VITEK 2 del Laboratorio de Microbiología

Procedimientos:

Ninguno

Posibles riesgos y molestias:

Ninguno

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Participación o retiro:

Privacidad y confidencialidad:

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Suria Elizabeth Loza Jalil

Colaboradores:

Dr. Oswaldo Augusto Sánchez Morales

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

ANEXO II

Hoja de recolección de datos

Número de folio			Sexo:	Edad:	
Servicio					
Fecha de toma:	Día:	Mes:	Año:		
Antibiograma:	Sensibilidad:			Resistencia:	

Factores de riesgo						
Uso de angioacceso	Periférico	Central	Mahurkar	Otro:		
Uso de antibióticos	Previo a hemocultivo	Sí: No: Tipo:		Al momento de la infección	Sí: No: Tipo:	
Infección relacionada	Neumonía:	Infección de vías urinarias:	Sepsis:	Relacionada a catéter:	Tejidos blandos:	Otra:
Estancia en UCI	Sí:			No:		
Uso de dispositivos externos	Sonda Foley:	Cánula orotraqueal:	Gastrostomía:	Traqueostomía:	Otro:	
Comorbilidades			Inmunosupresión:	Tipo		

Motivo de egreso		
Egreso	Mejoría	
	Defunción	
	Curación	
	Traslado	