



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**“RESISTENCIA AL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN LOS
PACIENTES CON INFECCIÓN POR STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA
EN EL HOSPITAL ESPECIALIDADES DE CMN LA RAZA”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DR. RAFAEL COUTIÑO CONTRERAS

ASESOR DE TESIS:
**DRA. ANA LILIA PERALTA AMARO
DRA. GABRIELA NERIA GONZÁLEZ**



Universidad Nacional
Autónoma de México



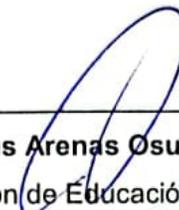
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

Hoja de Autorización de Tesis



Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" de la UMAE Centro
Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.





Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Profesor Titular del Curso y Jefe de servicio de Medicina Interna
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" de la UMAE Centro
Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.



Dra. Ana Lilia Peralta Amaro
Profesor Adjunto del curso de especialización de Medicina Interna
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" de la UMAE Centro
Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.



Dr. Rafael Coutiño Contreras
Médico Residente de la especialidad de Medicina Interna
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" de la UMAE Centro
Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Número de Registro: R-2022-3501-176

Índice

Contenido

Índice.....	3
1. Resumen.....	4
2. Abstract.....	5
3. Introducción.....	6
4. Material y Métodos.....	10
5. Resultados.....	11
6. Discusión.....	18
7. Conclusión.....	21
8. Bibliografía.....	22
9. Anexos.....	25

1. Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de resistencia a trimetoprim con sulfametoxazol (TMP-SMX) en los pacientes con infección por *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional (HE CMN) la Raza.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal de prevalencia en pacientes hospitalizados con reporte de crecimiento de *S. maltophilia* en cultivos, mayores de 18 años, excluyendo pacientes que no contaban con reporte de antibiograma ni expediente clínico, con un total de 150 pacientes. Se realizó estadística descriptiva, media, mediana y desviación estándar. Se utilizó chi cuadrada, test de Kolmogórov-Smirnov, curva ROC y T de Student.

Resultados: Se contó con un total de 180 pacientes con crecimiento en cultivos por *S. maltophilia* de agosto 2017 a septiembre 2022, se excluyeron 30 pacientes, por no contar antibiograma ni expediente clínico. Se encontraron 15 pacientes resistentes a TMP-SMX (10%) y 135 pacientes con sensibilidad a TMP-SMX (90%).

Conclusiones: Se encontró una baja prevalencia de resistencia a TMP-SMX (10%), con necesidad de continuar la vigilancia de esta infección oportunista, por alta mortalidad, de observar aumento en la resistencia, lo adecuado es solicitar ampliación del antibiograma, para indicar el antimicrobiano susceptible a esta bacteria y disminuir la mortalidad.

Palabras Clave: *Stenotrophomonas*, *maltophilia*, resistencia, trimetoprim, sulfametoxazol, mortalidad, oportunista, hemocultivo, expectoración, catéter, ventilación, antimicrobianos.

2. Abstract

Objective: To determine the prevalence of resistance to trimethoprim with sulfamethoxazole (TMP-SMX) in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) infection at the Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional (HE CMN) la Raza.

Material and Methods: An observational, retrospective, cross-sectional prevalence study was carried out in hospitalized patients with a report of *S. maltophilia* growth in cultures, over 18 years of age, excluding patients who did not have an antibiogram report or clinical record, with a total of 150 patients. Descriptive statistics, mean, median and standard deviation were performed. Chi square, Kolmogorov-Smirnov test, ROC curve and Student's T test were used.

Results: There was a total of 180 patients with growth in cultures for *S. maltophilia* from August 2017 to September 2022, 30 patients were excluded, because they did not have an antibiogram or clinical record. Fifteen patients resistant to TMP-SMX (10%) and 135 patients sensitive to TMP-SMX (90%) were found.

Conclusions: A low prevalence of resistance to TMP-SMX was found (10%), with the need to continue monitoring this opportunistic infection, due to high mortality, if an increase in resistance is observed, it is appropriate to request an extension of the antibiogram, to indicate the antimicrobial susceptible to this bacterium and decrease mortality.

Key words: *Stenotrophomonas*, *maltophilia*, resistance, trimethoprim, sulfamethoxazole, mortality, opportunistic, blood culture, expectoration, catheter, ventilation, antimicrobials.

3. Introducción

Stenotrophomonas maltophilia es un bacilo gramnegativo móvil, aeróbico, no fermentador de glucosa, multirresistente (1). Nombrado en 1943 como *Bacterium bookeri*, luego *Pseudomonas maltophilia*, después *Xanthomonas maltophilia*, y finalmente fue clasificada como *S. maltophilia*. Se caracteriza por ser oxidasa negativa y está asociada con la rizosfera de las plantas y el ciclo elemental del azufre y nitrógeno(2). *S. maltophilia* ha sido reconocida como causa de infecciones nosocomiales graves, como infecciones del torrente sanguíneo, neumonía asociada al ventilador, infecciones de la piel, tejidos blandos y rara vez del tracto urinario, esto principalmente en pacientes inmunocomprometidos (1,3).

La importancia de conocer las infecciones asociadas a patógenos multirresistentes principalmente los bacilos gramnegativos no fermentadores, que incluye a *S. maltophilia*, es porque se asocian a un aumento en los costos en salud directos e indirectos, los cuales están calculados entre \$4100 millones–\$5100 millones de dólares al año en Estados Unidos y alrededor de 23 mil personas fallecerán a causa de la infección y a esto se agrega que 250 mil casos presentarán infección por *Clostridium difficile*, por el uso de antimicrobianos de amplio espectro, sumando a ello 14 mil muertes por año (4).

La infección por *S. maltophilia* se ha asociado con alta mortalidad, un estudio informa que las tasas de mortalidad en ensayos clínicos no controlados oscilaron entre el 21% y 69% (1), y esto aumenta cuando los pacientes se encuentran coinfectados con *Pseudomonas aeruginosa* (2). Los factores de riesgo para la infección por *S. maltophilia* incluyen exposición previa a antibióticos de amplio espectro, hospitalización prolongada, estancia en la unidad de cuidados intensivos (catéteres, nutrición parenteral, sedación, diálisis y uso de catecolaminas), ventilación mecánica y un huésped inmunocomprometido (1,3). Los factores de riesgo específicos para neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) fueron el sexo femenino, el componente respiratorio y hematológico, puntuación SOFA y la exposición previa a los carbapenem y piperacilina/tazobactam dentro de la semana anterior a la NAV. La edad mayor y la insuficiencia cardíaca crónica fueron asociadas con mortalidad a los 30 días (3). Otros factores de riesgo asociados fueron hipoalbuminemia, neoplasia hematológica, quimioterapia previa, tratamiento antimicrobiano inicial inadecuado, uso

de medicamentos contra MRSA, niveles altos de aspartato aminotransferasa, lactato deshidrogenasa y proteína C reactiva (2).

En un estudio se desarrolló una puntuación para predecir el riesgo de infección por *Stenotrophomonas maltophilia* en pacientes con neoplasias hematológicas (STENOscore) con el objetivo de guiar la terapia temprana. La puntuación incluye leucemia linfocítica aguda (1 punto), recuento absoluto de neutrófilos (3 puntos por cada nivel, máximo 12 puntos), mucositis (23 puntos), catéter venoso central (22 puntos) y ≥ 3 días de tratamiento con carbapenémicos en los 3 meses anteriores (19 puntos) (5).

Dentro de la patogenia de *S. maltophilia* esta puede formar una biopelícula directamente en los tejidos (heridas y pulmón) y en diferentes superficies, como las de catéteres y dispositivos protésicos (6). La unión inicial a una superficie provoca el establecimiento de una microcolonia, seguida de la maduración del biofilm. A medida que crece la microcolonia, la producción de una matriz extracelular de polisacáridos, proteínas y ADN protege a las bacterias constituyentes. A medida que la biopelícula envejece, las bacterias pueden desprenderse y dispersarse, y estas células pueden formar biopelículas adicionales en otros lugares (7). Como bacteria gramnegativa, *S. maltophilia* muestra una permeabilidad de membrana baja, debido a la presencia de dos membranas celulares y una pared de peptidoglicano. Esta estructura confiere a la envoltura bacteriana una gran rigidez que ralentiza la difusión pasiva de antibióticos hidrófobos, como los macrólidos, los aminoglucósidos o las rifampicinas (8).

S. maltophilia suele ser resistente a varios antibióticos porque confiere varios mecanismos de resistencia a los medicamentos, como la disminución de la permeabilidad, la producción de enzimas beta-lactamasas y carbapenemasas, la producción de enzimas modificadoras de aminoglucósidos y la presencia de bombas de salida de múltiples fármacos (1).

El tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia* a menudo es problemático porque este patógeno oportunista muestra una baja susceptibilidad intrínseca y resistencia a muchos antibióticos, incluidos los que se usan comúnmente para tratar infecciones nosocomiales (1,8). El TMP-SMX se erige como el antimicrobiano de elección para el tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia*. Sin embargo, la creciente prevalencia de aislamientos resistentes a TMP-SMX destaca la necesidad de encontrar nuevos

enfoques terapéuticos (8). Un estudio en China mostró que el 38,7% de los aislamientos clínicos eran resistentes al TMP-SMX y otros estudios en otros países presentan una prevalencia variable de resistencia (16-78,8%) (8). Las fluoroquinolonas se han utilizado para las infecciones por *S. maltophilia* como posibles antibióticos alternativos al trimetoprim-sulfametoxazol desde la década de 1980 (9). En un metaanálisis se sugirió que la administración empírica de fluoroquinolonas en los casos en los que se sospecha una infección por *S. maltophilia* mejoraría los resultados clínicos, en lugar de esperar el informe final del cultivo de *S. maltophilia*. A pesar de sus limitaciones, los resultados proporcionaron evidencia del efecto comparable de las fluoroquinolonas al TMP-SMX sobre la mortalidad en infecciones por *S. maltophilia* y respaldan la administración empírica de fluoroquinolonas cuando se sospecha infección por *Stenotrophomonas maltophilia*, sin embargo la resistencia a este antimicrobiano se considera un problema, la cual se encuentra asociada a varios mecanismos, el gen *qnr*, las mutaciones de los genes bacterianos de topoisomerasa y girasa y la bomba de eflujo *SmeDEF*, por lo que se debe controlar el uso de fluoroquinolonas en pacientes hospitalizados (9). Cuando la resistencia a TMP-SMX se debe a la adquisición de genes de resistencia; la introducción de un segundo antibiótico (una quinolona o un betalactámico) no se debe limitar. Gregory et al. demostró mejores efectos bactericidas *in vitro* al usar una combinación de TMP-SMZ y moxifloxacino en infección por *S. maltophilia* en comparación con la monoterapia (10). Sin embargo, la situación no es la misma cuando la resistencia se debe a la sobreexpresión de una bomba de eflujo (8). La sobreexpresión de bombas de eflujo de múltiples fármacos ya sea como consecuencia de mutaciones o debido a su inducción por efectores/condiciones de crecimiento, reduce simultáneamente la susceptibilidad a una variedad de antibióticos como quinolonas, TMP-SMX y tigeciclina, lo que significa que la selección de un mutante resistente por uno de estos antibióticos producirá resistencia a todos ellos (8). Otro elemento importante para tener en cuenta para implementar los mejores enfoques terapéuticos para tratar las infecciones por *S. maltophilia* es el hallazgo de que la resistencia fenotípica a los antibióticos puede ser inducida por compuestos o condiciones que se pueden encontrar en el huésped tratado. Como ejemplo, el hecho de que la vitamina K3 induzca la expresión de la bomba de salida *SmeVWX* de *S. maltophilia* podría ser

motivo de preocupación, ya que la vitamina K3 se utiliza en el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos antes y después de un evento quirúrgico para prevenir el sangrado y se ha probado en combinación con ascorbato como agente citotóxico anticancerígeno (8).

Diferentes combinaciones de fármacos y antibióticos recientes, como la minociclina, se han propuesto como alternativas útiles para el tratamiento de infecciones por aislamientos de *S. maltophilia* resistentes a TMP-SMX (8,11). Un estudio demostró que las tetraciclinas mantienen actividad in vitro contra *S. maltophilia*, independientemente del fenotipo de resistencia. Entre las tetraciclinas, la minociclina fue tan activa o más activa que la tigeciclina, la eravaciclina y la omadaciclina y demostró la susceptibilidad más alta (78,6%) frente al grupo más difícil de tratar de aislamientos no sensibles tanto a la levofloxacina como a la TMP-SMZ (11). Sin embargo, el uso clínico de la minociclina aún es limitado debido a su ototoxicidad, aunque es altamente efectivo contra *Stenotrophomonas* (10). El uso de colistina, sola o en combinación con N-acetilcisteína se ha propuesto como alternativa válida al TMP-SMX; aunque existen poblaciones que pueden presentar fenotipos de heterorresistencia y esto compromete la interpretación de las pruebas de susceptibilidad, lo cual dificulta su uso (8). La administración de los antibióticos apropiados para combatir este organismo en ocasiones se retrasa porque no se reconocen los factores de riesgo y las características clínicas de las infecciones por *S. maltophilia*.

El objetivo principal del estudio fue estimar la prevalencia de resistencia al tratamiento de elección (TMP-SMX) los factores de riesgo asociados entre los pacientes con y sin resistencia, describir las características clínicas más frecuentes, conocer el sitio de aislamiento más frecuente y el desenlace clínico hospitalario en los pacientes con infección por *Stenotrophomas maltophilia* que se encontraron hospitalizados en el Hospital Especialidades de Centro Medico Nacional (HE CMN) La Raza.

4. Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, observacional, transversal de prevalencia. Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años, ambos sexos, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social con reporte de crecimiento de *Stenotrophomonas maltophilia* en cultivos reportados en las bitacoras del laboratorio de Microbiología durante un periodo de 5 años comprendido de Agosto de 2017 a Septiembre de 2022 de pacientes hospitalizados en cualquier servicio de especialidad, excluyendo pacientes que no tuvieran antibiograma y cuyo expediente no contara con información completa y/o no pueda ser obtenida y se eliminaron los aislamientos repetidos de un mismo paciente. Se realizó el cálculo de la muestra con fórmula de proporción en población infinita, incluyendo un total de 152 pacientes.

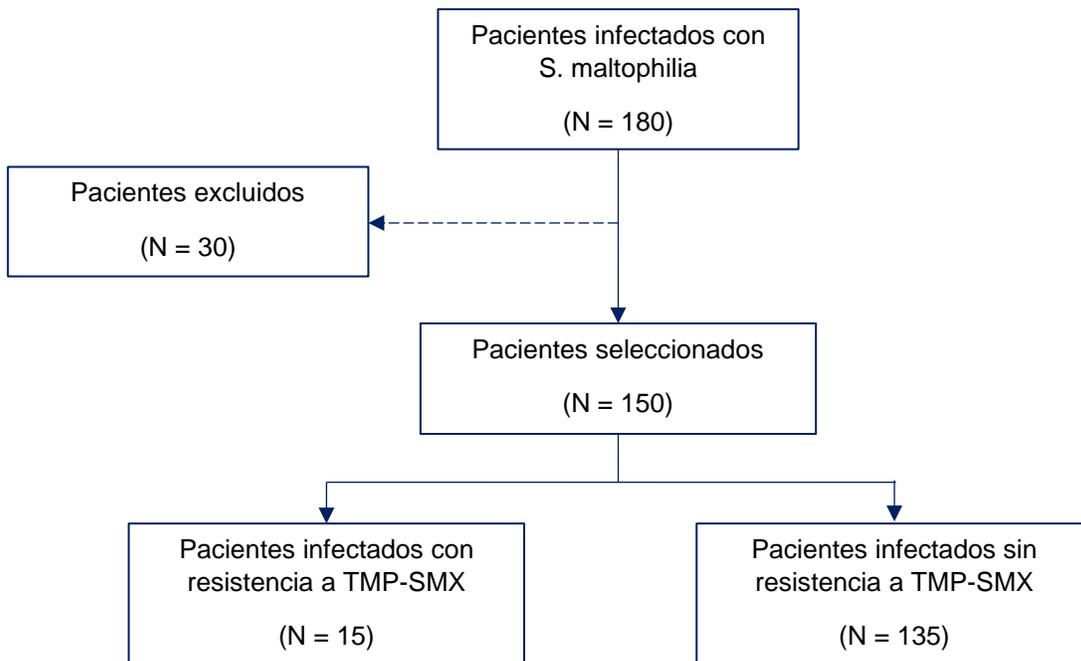
Se revisaron las bitacoras de los cultivos del Laboratorio de Microbiología del HE CMN La Raza y se realizó una lista con nombre del paciente, fecha, folio y tipo de cultivo donde creció *S. maltophilia* y se eliminaron los aislamientos repetidos. Se revisaron los expedientes electrónicos y se aplicaron los criterios de exclusión, posteriormente se recabaron las variables descritas en la hoja de recolección de datos de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, se realizó la captura de información (variables de interés) a partir de los registros, en una base de datos de Excel, posteriormente se realizó análisis estadístico en programa SPSS.

Se realizó estadística descriptiva, las variables categóricas se expresaron en número y porcentaje y las cuantitativas en media o mediana y desviación estándar o rango, según su distribución. Para comparar las variables categóricas usamos χ^2 . La distribución de las variables fue analizada con test Kolmogórov-Smirnov o test de Shapiro-Wilk de acuerdo con el tamaño del número de pacientes a obtener. Se usó test T de Student para las variables cuantitativas con distribución normal y para las demás U de Mann Whitney. Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS statics: versión 27.

5. Resultados

Se encontró un total de 180 pacientes con crecimiento en cultivos por *S. maltophilia* en las bitácoras del laboratorio de microbiología en el periodo de agosto 2017 a septiembre 2022, se excluyeron 30 pacientes, 8 no se reportó antibiograma y 22 pacientes no se encontraron los expedientes (diagrama 1). Se eliminaron 35 aislamientos repetidos.

Diagrama 1. Selección de la población



Se continuó el estudio con 150 pacientes, 82 pacientes hombres (54.7%) y 68 pacientes mujeres (45.3%), con edad mínima de 18 años y máxima de 91 años.

De acuerdo al sitio de aislamiento, 87 fueron de cultivo de expectoración (58%), 51 de hemocultivos (34%), 5 de urocultivo (3.3%), 2 de líquido biliar (1.3%), 2 de secreción purulenta de Penrose (1.3%), 1 de lavado bronquio alveolar (0.7%), 1 de secreción de herida (injerto) (0.7%) y 1 de líquido pleural (0.7%), en el reporte de antibiograma se encontraron 15 resistentes (10%) y 135 sensibles a TMP-SMX (90%) (figura 1).

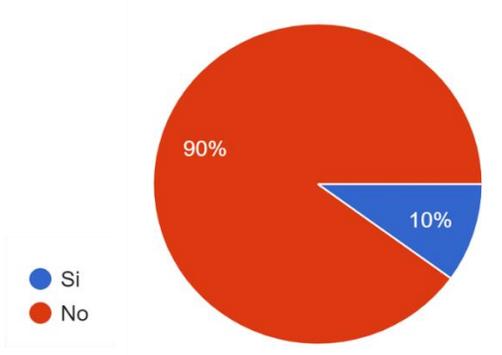


Figura 1. Resistencia a TMP-SMX

Dentro de las características clínicas generales para los pacientes con infección por *S. maltophilia* en cualquier sitio de aislamiento se encontró una edad promedio de 52 años (± 17.3) de acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se determinó mediante una curva ROC que la edad mayor a 56 años aumento la resistencia a TMP-SMX (AUC 0.576) con una sensibilidad del 53% y una especificidad del 53% (Figura 2). La edad mayor a 54 años aumento la mortalidad (AUC 0.710), con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 65% (Figura 3).

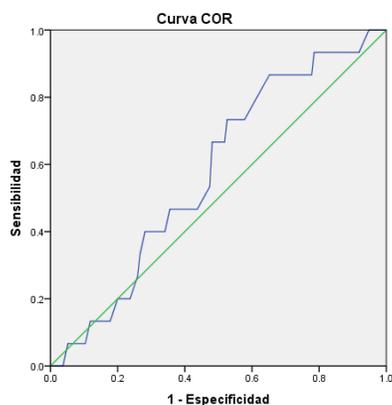


Figura 2. Resistencia con respecto a la edad

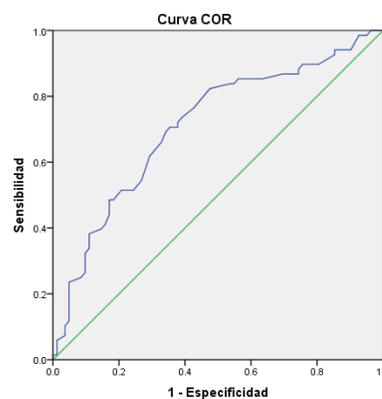


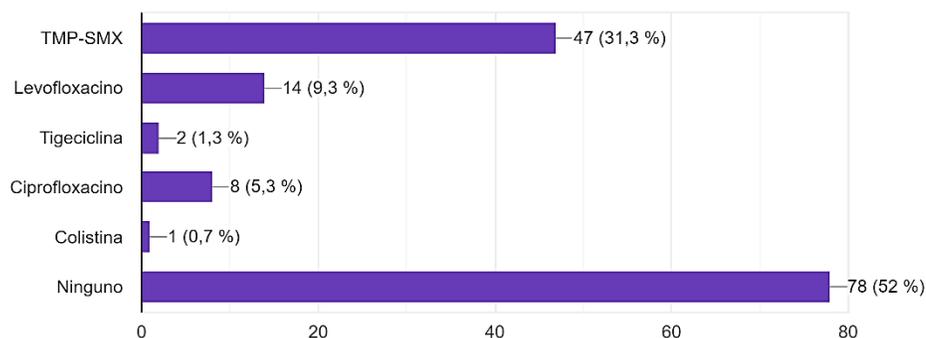
Figura 3. Mortalidad con respecto a la edad

45 pacientes tenían enfermedad onco-hematológica (30%), 35 con diagnóstico de leucemia (77.7%), 5 con linfoma (11.11%), 4 con mieloma múltiple (8.88%) y 1 con síndrome mielodisplásico (2.22%), el 70% restante sin enfermedad onco-hematológica.

Se buscaron en cada paciente los factores de riesgo relacionados con la infección por *S. maltophilia* de acuerdo a la literatura como el uso de antimicrobianos previos en un total de 137 pacientes (91.3%), uso de cateter venoso central 135 pacientes (90%), ventilación mecánica en 92 pacientes (61.3%), disfunción multiorganica en 82 pacientes (54.6%), estancia en UCIA en 69 pacientes (46%), quimioterapia en 41 pacientes (27.3%), uso de sonda endopleural 7 pacientes (4.6%) y 29 pacientes (19.3%) con otros factores de riesgo relacionados con la colocación de dispositivos medicos invasivos y/o procedimiento quirurgicos.

Entre las comorbilidades que se encontró en los pacientes con infección por *S. maltophilia* fueron Hipertensión Arterial sistémica en 53 pacientes (35.3%), 44 pacientes con diabetes tipo 2 (29.3%), 38 pacientes con COVID 19 (25.3%), 34 pacientes con enfermedad neurológica (22.6%), 16 con enfermedad cardiaca (10.6%), 16 con enfermedad renal (10.6%), 11 pacientes con obesidad (7.3%), 12 con otras neoplasias malignas (8%), 9 con enfermedad pulmonar (6%), 6 con enfermedad reumatológica (4%), 5 con hipotiroidismo (3.3%), 2 con enfermedad hepática (1.3%) y 40 pacientes con otra comorbilidad (26.6%). Posterior a la infección por *S. maltophilia* los antimicrobianos que fueron utilizados, se encontró que a 47 pacientes les administraron el tratamiento de elección TMP-SMX (31.3%), a 14 pacientes Levofloxacino (9.3%), a 8 pacientes Ciprofloxacino (5.3%), a 2 pacientes tigeciclina (1.3%), a 1 paciente colistina (0.7%) y a 78 pacientes ningún tratamiento antimicrobiano (52%) (figura 4).

Figura 4. Antimicrobiano utilizado en los pacientes con infección por *S. maltophilia*



Para las variables cuantitativas de albumina, leucocitos, procalcitonina y proteína C reactiva se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra y se determinó frecuencia y porcentaje para defunción. Se realizó la comparación del grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes en cuanto a las variables edad, albumina, leucocitos, procalcitonina y PCR, encontrando una p menor de 0.05 en todas, excepto en la variable procalcitonina, encontrando en los no sobrevivientes una media de 59 años, y entre los sobrevivientes 47 años, con albumina menor en quienes no sobrevivieron comparado a los sobrevivientes, una PCR mas alta en los no sobrevivientes con una mediana de 144, comparado a una mediana de 89 para los sobrevivientes (Tabla 1).

Tabla 1. Análisis univariado entre pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes con infección por S. maltophilia				
	Todos n= 150 (100%)	Sobrevivientes n= 82 (54.7%)	No sobrevivientes n=68 (45.3%)	p
Edad, años	52±17	47 ± 16	59 ± 16	<0.0001
Albúmina	2.46 (1.26-5.38)	2.8 (1.5-5.38)	2.1 (1.26-3.3)	<0.0001
Leucocitos	10.7 (0-75.6)	9.2 (0.1-75.6)	12.6 (0-49.6)	0.004
Procalcitonina	6.4 (0.12-740)	4.62 (0.16-230)	10.72 (0.12-740)	0.441
Proteína C reactiva	115 (13.6-401)	89 (33-401)	144 (13.6-363.9)	0.023

De igual forma, se realizó la comparación de las variables cuantitativas en pacientes con resistencia y sin resistencia, con las variables previamente descritas, sin embargo no hubo significancia estadística. (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis univariado entre pacientes con resistencia y sin resistencia por infección con S. maltophilia				
	Todos n= 150 (100%)	Con resistencia n= 15 (10%)	Sin resistencia n=135 (90%)	p
Edad, años	52±17	56 ± 15	52 ± 18	0.315
Albúmina	2.46 (1.26-5.38)	2.3 (1.7-3.65)	2.5 (1.26-5.38)	0.732
Leucocitos	10.7 (0-75.6)	6.0 (0.2-21.4)	10.85 (0-75.6)	0.190
Procalcitonina	6.4 (0.12-740)	2.54 (0.45-162)	6.75 (0.12-740)	0.657
Proteína C reactiva	115 (13.6-401)	75 (35-105)	122.5 (13.6-401)	0.111

Para el análisis de los factores de riesgo y comorbilidades en relación con la resistencia a TMP-SMX, se realizó un análisis separado de acuerdo al tipo de aislamiento, en hemocultivo y cultivo de expectoración, por ser los más prevalentes. Se realizó prueba de X^2 , comparando 2 grupos: pacientes con resistencia y sin resistencia a TMP-SMX. En los pacientes con crecimiento de *S. maltophilia* en hemocultivos (tabla 3) se encontró una *p* de 0.002 en el uso de catéter venoso central, no demostrando mayor resistencia con uso del mismo, con un odds ratio de 0.045 (IC 95% 0.003 - 0.618), lo cual no es un factor de riesgo para presentar resistencia a TMP-SMX. Dentro de las comorbilidades los pacientes con enfermedades neurológicas no presentaron mayor resistencia a TMP-SMX (*p*= 0.039). Con respecto al uso de catéter de drenaje biliar y la obesidad demuestran una *p* <0.05, sin embargo con poco número de casos.

Factor de Riesgo	Resistencia a TMP-SMX (N = 6)		OR (IC 95%)	<i>p</i>
	Si	No		
Uso de antimicrobianos previos	5 (11.1%)	40 (88.9%)	0.625 (0.060 - 6.486)	0.692
Ventilación mecánica	1 (12.5%)	7 (87.5%)	1.086 (0.110 - 10.758)	0.944
Uso de catéter venoso central	4 (8.3%)	44 (91.7%)	0.045 (0.003 - 0.618)	0.002*
Quimioterapia	3 (8.6%)	32 (91.4%)	0.406 (0.072 - 2.281)	0.295
Uso de catéter drenaje biliar	1 (100%)	0		0.006*
Comorbilidades				
Enfermedad Onco-hematológica	3 (8.1%)	34 (91.9%)	0.324 (0.057 - 1.841)	0.188
Diabetes tipo 2	1 (9.1%)	10 (90.9%)	0.700 (0.073 - 6.702)	0.756
Hipertensión Arterial Sistémica	2 (15.4%)	11 (84.6%)	1.545 (0.248 - 9.619)	0.639
Enfermedad Neurológica	2 (40%)	3 (60%)	7.00 (0.890 - 55.048)	0.039*
Obesidad	2 (100%)	0		<0.001*
Mortalidad	0	10 (100%)	-	0.198

En los pacientes con crecimiento de *S. maltophilia* en cultivo de expectoración (tabla 4), los pacientes que recibieron quimioterapia no presentaron mayor resistencia a TMP-SMX, sin embargo aumenta 7 veces el riesgo (OR 7.6, IC 95% 1.11 - 52.02).

Tabla 4. Pacientes con crecimiento de S. maltophilia en cultivo de expectoración (n=87)				
Factor de Riesgo	Resistencia a TMP-SMX (N= 7)		OR (IC 95%)	p
	Si	No		
Uso de antimicrobianos previos	7 (8.4%)	76 (91.6%)	0.916 (0.858 - 0.977)	0.545
Ventilación mecánica	7 (8.6%)	74 (91.4%)	0.914 (0.854 - 09.77)	0.453
Uso de catéter venoso central	7 (8.5%)	75 (91.5%)	0.915 (0.856 - 0.977)	0.496
Quimioterapia	2 (33.3%)	4 (66.7%)	7.6 (1.11 - 52.02)	0.018*
Disfunción multiorgánica	7 (10%)	63 (90%)	0.90 (0.832 - 0.973)	0.174
Estancia en UCIA	6 (9.5%)	57 (90.5%)	2.42 (0.276 - 21.24)	0.412
Catéter Subaracnoideo	1 (100%)	0		<0.001*
Comorbilidades				
Enfermedad Onco-hematológica	3 (37.5%)	5 (62.5%)	11.25 (1.95 - 64.70)	0.001*
Diabetes tipo 2	4 (13.3%)	26 (86.7%)	2.76 (0.577 - 13.28)	0.188
Hipertensión Arterial Sistémica	5 (13.5%)	32 (86.5%)	3.75 (0.685 - 20.52)	0.107
Enfermedad pulmonar	1 (25%)	3 (75%)	4.27 (0.384 - 47.6)	0.202
Enfermedad Neurológica	3 (10.3%)	26 (89.7%)	1.55 (0.325 - 7.47)	0.577
COVID 19	2 (6.1%)	31 (93.9%)	0.632 (0.115 - 3.46)	0.595
Insuficiencia Arterial	1 (50%)	1 (50%)	13.16 (0.729 - 237.72)	0.027*
Mortalidad	6 (10.7%)	50 (89.3%)	3.6 (0.413 - 31.368)	0.219

Dentro de las comorbilidades, los pacientes que presentan enfermedad onco-hematológica tienen 11 veces más riesgo de presentar resistencia a TMP-SMX cuando se aísla S. maltophilia en cultivo de expectoración.

Se comparó el uso de antimicrobianos posterior a la infección, con la mortalidad (tabla 5).

Tabla 5. Mortalidad en los pacientes con infección por S. maltophilia posterior al tratamiento			
Tratamiento	Mortalidad (N= 150)		
	Si	No	p
TMP- SMX	23 (48.9%)	24 (51.1%)	0.549
Quinolonas	2 (9.1%)	20 (90.9%)	<0.001*
Tigeciclina	2 (100%)	0	0.118
Colistina	1 (100%)	0	0.271
Ninguno	40 (51.3%)	38 (48.7%)	0.128

En los pacientes con aislamiento en hemocultivos (tabla 6) no se encontró diferencia significativa entre recibir tratamiento o no, para mortalidad.

Tabla 6. Mortalidad en pacientes con tratamiento posterior al crecimiento de <i>S. maltophilia</i> en Hemocultivos (N= 51)				
Tratamiento	Mortalidad		OR (IC 95%)	p
	Si	No		
TMP- SMX	4 (17.4%)	19 (82.6%)	0.772 (0.189 - 3.150)	0.718
Quinolona	0	9 (100%)	-	0.103
Ninguno	6 (31.6%)	13 (68.4%)	3.231 (0.776 - 13.446)	0.097

Sin embargo, los pacientes que presentaron aislamiento de *S. maltophilia* en cultivo de expectoración (tabla 7) y que recibieron tratamiento con quinolonas (ciprofloxacino o levofloxacino), presentaron menor mortalidad (OR 0.154 IC 95% 0.029 – 0.819).

Tabla 7. Mortalidad en pacientes con tratamiento posterior al crecimiento de <i>S. maltophilia</i> en Cultivo de Expectoración (N= 87)				
Tratamiento	Mortalidad		OR (IC 95%)	p
	Si	No		
TMP- SMX	19 (79.2%)	5 (20.8%)	2.670 (0.884 - 8.066)	0.075
Quinolona	2 (25%)	6 (75%)	0.154 (0.029 - 0.819)	0.015*
Tigeciclina	2 (100%)	0	-	0.287
Ninguno	33 (62.3%)	20 (37.7%)	0.789 (0.318 - 1.957)	0.609

De los 150 pacientes con infección por *S. maltophilia*, 82 pacientes fueron egresados (54.7%) y 68 pacientes (45.3%) fallecieron.

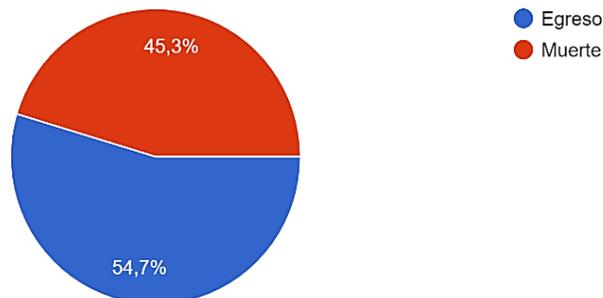


Figura 5 Desenlace clínico de los pacientes con Infección por *S. maltophilia*

6. Discusión

En este estudio se investigó la prevalencia de resistencia al tratamiento de elección (TMP-SMX) en los pacientes con infección por *S. maltophilia*, la cual fue del 10%, resultado considerado en algunos estudios como de bajo nivel de resistencia (2-10%), sin embargo, en otros como de alto nivel de resistencia (10-25%) (10). A estos pacientes con resistencia a TMP-SMX no fue posible valorar la susceptibilidad a otros antimicrobianos como levofloxacino y minociclina mediante el método de difusión en disco (15), ya que el laboratorio de microbiología no cuenta con este recurso.

En terminos generales, los 150 pacientes con infección por *S. maltophilia* tuvieron como sitio de aislamiento mas frecuente el cultivo de expectoración (51%), seguido de hemocultivos (34%) y urocultivo (3.3%). Los factores de riesgo que se encontraron fueron los descritos ampliamente en otros estudios retrospectivos como el uso de antimicrobianos previos como carbapenemicos, vancomicina y piperacilina-tazobactam, el uso de cateter venoso central, ventilación mecanica, estancia en UCIA y tratamiento con quimioterapia hematologica (1, 3, 10, 17). Estos factores estan relacionados a los mecanismos de virulencia que presenta esta bacteria gramnegativa, como la capacidad de formar una biopelícula, lo cual provoca que se adhiera firmemente a las superficies animadas, como el tejido epitelial respiratorio, y a las superficies inanimadas, como los tubos, circuitos de ventilación y catéteres. Esto permite que escape de la fagocitosis humana natural y de las defensas inmunes mediadas por el complemento, evadiendo la actividad de la mayoría de los antibióticos y propagarse aún más por las superficies. (8, 15). Estas biopelículas suelen ser polimicrobianas, característica encontrada en este estudio sobre todo en pacientes con aislamiento en cultivos de expectoración junto con *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterococcus faecalis* (15), por lo que es difícil determinar la mortalidad atribuible en estos pacientes, ya que se pueden agregar otros factores que contribuyan a este desenlace como la programación de la ventilación mecanica, la falla multiorgánica u otras comorbilidades como COVID 19.

Se realizó una comparación de estos factores de riesgo entre pacientes con y sin resistencia, dividiendo la muestra de acuerdo al tipo de aislamiento, en pacientes con

cultivo de expectoración se encontró significancia estadística en aquellos con quimioterapia hematológica, con mayor riesgo para presentar resistencia a TMP-SMX, al presentar neumonía (OR 7.6 IC 95% 1.11 - 52.02) y en hemocultivos no se encontró un factor de riesgo que aumente la resistencia a TMP-SMX.

Las comorbilidades que presentaron con mayor frecuencia los pacientes fue la enfermedad oncohematológica, hipertensión arterial, la diabetes tipo 2, COVID 19 y enfermedades neurológicas; pacientes los cuales tuvieron larga estancia hospitalaria por ventilación mecánica y uso de catéter venoso central para apoyo aminérgico o tratamiento con quimioterapia (1, 3, 16, 17). Dentro de estas comorbilidades no se encontró significancia estadística para la resistencia a TMP-SMX, únicamente para los pacientes con enfermedad oncohematológica que presentaron positividad en el cultivo de expectoración, sin embargo tomamos el resultado con reserva, por el tipo de estudio y tamaño de la muestra.

Dentro de los estudios de laboratorio que se evaluaron fue la leucocitosis, proteína C reactiva, procalcitonina y albumina, con resultados variables, sin encontrar significancia estadística con la resistencia a TMP-SMX, pero sí para la mortalidad, ya que se encontró que los pacientes con albumina ≤ 2.1 aumenta el riesgo (2), sin embargo estos datos de laboratorio no se encontraron en todos los pacientes.

Posterior al aislamiento de *S. maltophilia* en cualquier muestra clínica el 52% de los pacientes no recibió tratamiento, esto debido a varios factores, principalmente por aislamiento polimicrobianos en el cultivo de expectoración continuando exclusivamente el tratamiento con carbapenémico en apego a las guías de tratamiento empírico de nuestra unidad y por el retraso en el resultado del cultivo. El 31% recibió el tratamiento de elección (TMP-SMX), el 51% sobrevivió y el 49% falleció. El uso de quinolonas demostró significancia estadística con menor mortalidad en pacientes con infección por *S. maltophilia* resistente a TMP-SMX aislada en cultivo de expectoración. A los pocos pacientes que les administraron tigeciclina y colistina fallecieron.

La estimación de la mortalidad en nuestro estudio fue del 45.3%, en concordancia con otros estudios retrospectivos, que reportan del 18% al 69% para la mortalidad por

todas las causas en varios puntos temporales después de la infección, y entre el 24% al 58% de mortalidad atribuible (16, 18). En este estudio se encontraron ciertas limitaciones, primero el tamaño de la muestra fue pequeño, por obtenerse de una sola institución, encontrando significancia estadística solo en algunas variables, el diseño retrospectivo limitó la recolección de los datos, ya que algunos pacientes no tenían los datos completos en el expediente (19, 20).

7. Conclusión

Se encontró una prevalencia de resistencia a TMP-SMX del 10% en los pacientes con infección por *S. maltophilia*, considerado en varios estudios retrospectivos como de baja prevalencia; sin embargo es necesario continuar con la vigilancia de esta infección oportunista ya que predispone a alta mortalidad y actualmente el tratamiento es único, de acuerdo al antibiograma disponible en esta unidad, por lo que de continuar con aumento en la resistencia a TMP-SMX, sería necesario solicitar al laboratorio de microbiología el ampliar el antibiograma a otros antimicrobianos especificados en otros estudios retrospectivos, como levofloxacino y minociclina, para evitar terapia antimicrobiana innecesaria que provoque complicaciones en el paciente como infección por clostridioides y aumentar la mortalidad.

8. Bibliografia

1. Insuwanno W, Kiratisin P, Jitmuang A. *Stenotrophomonas maltophilia* Infections: Clinical Characteristics and Factors Associated with Mortality of Hospitalized Patients. *Infect Drug Resist.* 2020; 13:1559-66. DOI: 10.2147/IDR.S253949.
2. Brooke JS. Advances in the Microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev.* 2021; 34(3):1-61. DOI: 10.1128/CMR.00030-19.
3. Ibn Saied W, Merceron S, Schwebel C, et al. Ventilator-associated pneumonia due to *Stenotrophomonas maltophilia*: Risk factors and outcome. *J Infect.* 2020; 80(3):279-85. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.10.021.
4. Nelson RE, Hatfield KM, Wolford H, Samore MH, Scott RD, Reddy SC, et al. National estimates of healthcare costs associated with multidrug-resistant bacterial infections among hospitalized patients in the United States. *Clinical Infectious Diseases.* 2021;72:S17–26. DOI: 10.1093/cid/ciaa1581.
5. Karaba SM, Goodman KE, Amoah J, et al. StenoSCORE: Predicting *Stenotrophomonas maltophilia* Bloodstream Infections in the Hematologic Malignancy Population. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65(8):e0079321. DOI: 10.1128/AAC.00793-21.
6. An SQ, Berg G. *Stenotrophomonas maltophilia*. *Trends Microbiol.* 2018; 26(7):637-8. DOI: 10.1016/j.tim.2018.04.006.
7. Gil-Gil T, Martínez JL, Blanco P. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: a review of current knowledge. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020; 18(4):335-347. DOI: 10.1080/14787210.2020.1730178.
8. Isom CM, Fort B, Anderson GG. Evaluating Metabolic Pathways and Biofilm Formation in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Bacteriol.* 2022;204(1):1-10. DOI: 10.1128/JB.00398-21.
9. Ko JH, Kang CI, Cornejo-Juárez P, et al. Fluoroquinolones versus trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(5):546-54. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.11.008.
10. Sannathimmappa MB, Nambiar V, Aravindakshan R, Al-Kasaby NM. *Stenotrophomonas maltophilia*: An emerging opportunistic nosocomial pathogen in a

tertiary care hospital in Al Batinah North Governorate, Oman. Sultan Qaboos Univ Med J. 2021;21(1):e66-71. DOI: 10.18295/squmj.2021.21.01.009.

11. Biagi M, Tan X, Wu T, et al. Activity of Potential Alternative Treatment Agents for *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates Nonsusceptible to Levofloxacin and/or Trimethoprim-Sulfamethoxazole. J Clin Microbiol. 2020; 58(2):e01603-19. DOI: 10.1128/JCM.01603-19.

12. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 16-05-2022 [Internet]. [México]; Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. [Citado 2022 Dic 08]. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf

13. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet]. [México]; [Citado 2022 Dic 08] Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf

14. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 [Citado 2022 Dic 08]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.

15. Said MS, Tirthani E, Lesho E. *Stenotrophomonas Maltophilia*. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 34283489.

16. Mojica MF, Humphries R, Lipuma JJ, Mathers AJ, Rao GG, Shelburne SA, Fouts DE, Van Duin D, Bonomo RA. Clinical challenges treating *Stenotrophomonas maltophilia* infections: an update. JAC Antimicrob Resist. 2022;4(3):dlac040. doi: 10.1093/jacamr/dlac040. PMID: 35529051; PMCID: PMC9071536.

17. Ince N, Yekenkural D, Daniş A, Çalışkan E, Akkaş İ. An evaluation of six-year *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a university hospital. Afr Health Sci. 2020;20(3):1118-1123. doi: 10.4314/ahs.v20i3.13. PMID: 33402956; PMCID: PMC7751516.

18. Kullar R, Wenzler E, Alexander J, Goldstein EJC. Overcoming *Stenotrophomonas maltophilia* Resistance for a More Rational Therapeutic Approach. Open Forum Infect

Dis. 2022;9(5):ofac095. doi: 10.1093/ofid/ofac095. PMID: 35415194; PMCID: PMC8992361.

19. Hafiz TA, Aldawood E, Albloshi A, Alghamdi SS, Mubarak MA, Alyami AS, Aldriwesh MG. *Stenotrophomonas maltophilia* Epidemiology, Resistance Characteristics, and Clinical Outcomes: Understanding of the Recent Three Years' Trends. *Microorganisms*. 2022;10(12):2506. doi: 10.3390/microorganisms10122506. PMID: 36557759; PMCID: PMC9786049.

20. Jian J, Xie Z, Chen L. Risk Factors for Mortality in Hospitalized Patients with *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia. *Infect Drug Resist*. 2022;15:3881-3886. doi: 10.2147/IDR.S371129. PMID: 35903579; PMCID: PMC9315989.

9. ANEXOS

Clave protocolo:



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Resistencia al tratamiento de elección en los pacientes con infección por *Stenotrophomonas maltophilia* en el Hospital Especialidades de CMN La Raza”

IDENTIFICACIÓN:	
Nombre:	
NSS:	
Sexo: (M) (H)	Edad:

Sitio de aislamiento de <i>S. maltophilia</i>: <input type="checkbox"/> Hemocultivo <input type="checkbox"/> Cultivo de Expectoración <input type="checkbox"/> Urocultivo <input type="checkbox"/> Otros	Resistencia a TMP-SMX <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
---	--

PACIENTES CON INFECCIÓN POR *S. MALTOPHILIA*

Factores de Riesgo	<input type="checkbox"/> Uso de antimicrobianos previos (Piperacilina-tazobactam)
	<input type="checkbox"/> Ventilación mecánica
	<input type="checkbox"/> Uso de catéter venoso central
	<input type="checkbox"/> Quimioterapia
	<input type="checkbox"/> Disfunción multiorgánica
	<input type="checkbox"/> Otro

ENFERMEDAD ONCO-HEMATOLÓGICA

() Si ¿Cuál?	() No ¿Cuál?
<input type="checkbox"/> Leucemia <input type="checkbox"/> Linfoma <input type="checkbox"/> Mieloma <input type="checkbox"/> Otras	<input type="checkbox"/> Diabetes tipo 2 <input type="checkbox"/> Hipertensión Arterial Sistémica <input type="checkbox"/> Enfermedad Cardíaca <input type="checkbox"/> Enfermedad Pulmonar <input type="checkbox"/> Enfermedad Renal <input type="checkbox"/> Insuficiencia Hepática <input type="checkbox"/> Enfermedad Cerebrovascular <input type="checkbox"/> Neoplasias malignas <input type="checkbox"/> Otras

Laboratorio

Albumina	
Leucocitos	
Procalcitonina	
PCR	

Foco Infeccioso Primario	<input type="checkbox"/> Bacteriemia
	<input type="checkbox"/> Neumonía
	<input type="checkbox"/> Otro

Antimicrobiano utilizado	TMP-SMX	
	Levofloxacino	
	Tigeciclina	
	Ninguno	

Desenlace clínico	Egreso	
	Muerte	