



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA

Actividad *in vitro* de ceftazidima/avibactam, cefiderocol, meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam, minociclina y tigeciclina en *Stenotrophomonas maltophilia* en muestras invasivas en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA:**

DRA. MÓNICA IVETTE DELGADO BELTRÁN

DR. RAFAEL FRANCO CENDEJAS

**DIRECTOR DE TESIS**

**CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2022**





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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO Y ESPECIALIZACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**FIRMAS DE AUTORIZACIÓN**

Handwritten signature in blue ink.

**Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez  
Jefa del departamento de Infectología  
Instituto Nacional de Cancerología**

Handwritten signature in black ink.

**Dr. Rafael Franco Cendejas  
Asesor de Tesis  
Instituto Nacional de Rehabilitación**

Handwritten signature in black ink.

**Dra. Patricia Amalia Volkow Fernández  
Profesora Titular del Curso de Infectología  
Instituto Nacional de Cancerología**

Handwritten signature in black ink.

**Dra. Mónica Ivette Delgado Beltrán  
Autor de Tesis  
Residente de Infectología  
Instituto Nacional de Cancerología**

## ÍNDICE

I.	ANTECEDENTES .....	7
A.	Microbiología .....	7
B.	Epidemiología e infecciones intrahospitalarias.....	7
C.	Mecanismos de resistencia .....	8
D.	Tratamiento.....	9
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN .....	12
III.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
IV.	OBJETIVOS .....	14
A.	Objetivo primario .....	14
B.	Objetivo secundario .....	14
V.	METODOLOGÍA.....	15
A.	Diseño del estudio.....	15
B.	Temporalidad .....	15
C.	Criterios de inclusión.....	15
D.	Criterios de exclusión .....	15
E.	Análisis y métodos estadísticos.....	16
F.	Consideraciones éticas .....	18
VI.	RESULTADOS .....	19
VII.	DISCUSIÓN.....	27
VIII.	CONCLUSIÓN .....	29
IX.	BIBLIOGRAFÍA .....	30

## Índice de tablas

Tabla 1 Puntos de corte para <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> aprobados por CLSI .....	9
Tabla 2 Puntos de corte para <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> aprobados por EUCAST .....	10
Tabla 3 Variables .....	17
Tabla 4 Distribución de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> por tipo de cultivo .....	20
Tabla 5 Concentración mínima inhibitoria de antibióticos aprobados por CLSI en aislamientos de <i>S. maltophilia</i> .....	21
Tabla 6 Rango de CMI, CMI50 y CMI 90 de antibióticos que no cuentan con puntos de corte establecidos por CLSI.....	22
Tabla 7 Porcentaje de susceptibilidad (CLSI), rangos de CMI, CMI 50 y CMI 90 de antibióticos primarios y secundarios .....	23
Tabla 8 Actividad trimetoprim-sulfametoxazol en aislamientos de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> por método de difusión por discos aprobada por CLSI.....	25
Tabla 9 Características de cepas no susceptibles a cefiderocol.....	26

## Índice de gráficas

Gráfica 1 Actividad de antibióticos en aislamientos de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (CMI: concentración mínima inhibitoria).....	22
Gráfica 2 Concentración mínima inhibitoria (CMI) de ceftazidima versus ceftazidima/avibactam en el total de aislamientos de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....	24
Gráfica 3 Concentración mínima inhibitoria global de ceftazidima vs ceftazidima/avibactam.....	24
Gráfica 4 Susceptibilidad anual CAZ, LVX, SXT .....	25

## Índice de figuras

Figura 1 Algoritmo de selección de cepas de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....	19
---	----

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS**

Especial agradecimiento a todo el personal del laboratorio de Infectología del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Agradecimiento a mis maestras del Instituto Nacional de Cancerología.

Dedicado a mi familia.

## **PARTICIPANTES**

1. Dra. Mónica Ivette Delgado Beltrán. Instituto Nacional de Cancerología. Tesista
2. Dr. Rafael Franco Cendejas. Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Asesor de tesis.
3. Dr. Braulio Méndez Sotelo. Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Asesor metodológico.
4. Dr. Luis Esaú López Jácome. Coordinador del laboratorio de Infectología del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Asesor de laboratorio.
5. M. en C. Melissa Hernández Durán. Responsable del área de concentraciones mínimas inhibitorias y pruebas especiales de susceptibilidad antimicrobiana del laboratorio de Infectología del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra.

## I. ANTECEDENTES

*Stenotrophomonas maltophilia* es un microorganismo patógeno emergente, con gran capacidad de adherencia y formación de biopelículas. Tiene la capacidad de sobrevivir en ambientes acuosos naturales o artificiales, incluyendo los existentes en algunos dispositivos médicos como catéteres intravasculares, dispositivos implantables o circuitos de ventilación mecánica (1). A pesar de ser considerado un microorganismo de baja virulencia, actúa como un patógeno oportunista que afecta en gran medida a pacientes inmunocomprometidos en el medio hospitalario, aunque recientemente se ha descrito como patógeno para individuos inmunocompetentes (2).

### A. Microbiología

*Stenotrophomonas maltophilia* es un bacilo Gram negativo aerobio, no fermentador, oxida glucosa y maltosa y es catalasa positiva, pequeño (0.5-1.5  $\mu\text{m}$ ), móvil debido a que posee un flagelo polar que crece de forma óptima a 35°C formando colonias pequeñas de tonalidad verde-amarillento en el agar MacConkey (1). Cuenta con distintos factores de virulencia, entre los cuales destaca la formación de biopelícula, codificada por genes biosintéticos *rmIA*, *rmIC* y *xanB* que le confieren a la bacteria protección contra factores inmunes del hospedero y le permiten promover la resistencia antimicrobiana; cuenta también con genes involucrados en la expresión o producción de pili, flagelos, estructuras fimbriales y adhesinas que contribuyen a la adherencia, autoagregación y colonización de superficies bióticas y abióticas; además de factores de señal difusos que le permiten la interacción con otros microorganismos para la expresión de enzimas extracelulares como proteasas, lipasas, estereasas y fibrinolisisina. (1,3,4).

### B. Epidemiología e infecciones intrahospitalarias

Las infecciones por *S. maltophilia* han mostrado un aumento en la prevalencia mundial, de forma que ahora es reportada como el Gram negativo resistente a carbapenémicos más frecuentemente aislado en infecciones intravasculares, así como la sexta causa de neumonía en las unidades de cuidados intensivos en los Estados Unidos (5). Causa predominantemente infecciones intrahospitalarias, siendo la neumonía la forma más común; aunque también se presenta en infecciones intraabdominales, urinarias, relacionadas a catéter y dispositivos implantables y, menos común, endocarditis, infecciones óseas, de tejidos blandos y de sistema nervioso central (3).



El programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY de 1997 a 2016, reportó que en Latinoamérica el 56% de las infecciones por *S. maltophilia* son intravasculares, seguidas por neumonía intrahospitalaria (34.8%) y en tercer lugar en infecciones de piel y tejidos blandos (6.8%) (6).

Los factores de riesgo asociados a la infección invasiva por *S. maltophilia* incluyen: hospitalización prolongada, admisión a unidades de cuidados intensivos y la realización de procedimientos invasivos, ventilación mecánica invasiva, accesos vasculares, exposición a corticosteroides, inmunosupresión, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, cáncer y trasplantes de órgano sólido o de células hematopoyéticas (7,8). En análisis multivariados se ha reportado el uso prolongado de antibióticos (principalmente carbapenémicos) como uno de los principales factores de riesgo para desarrollar infecciones por *S. maltophilia* (8).

Dentro de los factores de riesgo para mortalidad por bacteriemia se encuentran: choque séptico, ventilación mecánica, hospitalización en la unidad de cuidados intensivos y estancia hospitalaria mayor a 30 días; análisis multivariados incluyen puntaje de SOFA elevado, hipoalbuminemia, malignidad hematológica, cepas resistentes a quinolonas, uso de quimioterapia, edad avanzada y falla cardíaca (9,10). En los casos de infección intravascular y bacteriemia la mortalidad puede ir del 12% al 37.5%, incluso se ha reportado de hasta 61% en los pacientes que recibieron un tratamiento antibiótico inapropiado (11,12).

### **C. Mecanismos de resistencia**

*S. maltophilia* posee resistencia intrínseca a la mayor parte de los  $\beta$ -lactámicos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol y aminoglucósidos, lo que supone un reto para el tratamiento de las infecciones causadas por este microorganismo (3).

Los mecanismos de resistencia descritos conforman una combinación de resistencia mediada por plásmidos, integrones, enzimas modificadoras de antibiótico, bombas de expulsión y disminución en la permeabilidad de la membrana (4).

El mecanismo de resistencia más ampliamente descrito es la expresión de dos  $\beta$ -lactamasas cromosómicas inducibles: L1 (una metalo- $\beta$ -lactamasa clase B3) que inhibe a los carbapenémicos y otros  $\beta$ -lactámicos, excepto a aztreonam; y L2 (cefalosporinasa clase A) que le confiere resistencia a las cefalosporinas de amplio espectro y a aztreonam, sin embargo, puede ser inactivada por ácido

clavulánico y avibactam (13). La presencia de estas dos  $\beta$ -lactamasas hace de *Stenotrophomonas maltophilia* un microorganismo difícil de tratar.

#### D. Tratamiento

Debido a sus múltiples mecanismos de resistencia, existen opciones limitadas de tratamiento para infecciones causadas por *S. maltophilia*. Solamente se han descrito puntos de corte para susceptibilidad por la CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) para ticarcilina/clavulanato, ceftazidima, cefiderocol, minociclina, levofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol y cloranfenicol (14), y por parte de EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) para trimetoprim-sulfametoxazol y cefiderocol (15) (tablas 1 y 2).

Tabla 1 Puntos de corte para *Stenotrophomonas maltophilia* aprobados por CLSI

Antimicrobiano	Puntos de corte CMI $\mu\text{g/mL}$		
	S	I	R
Ticarcilina-clavulanato	$\leq 16/2$	32/2-64/2	$\geq 128/2$
Ceftazidima	$\leq 8$	16	$\geq 32$
Cefiderocol	$\leq 1$	-	-
Minociclina	$\leq 4$	8	$\geq 16$
Levofloxacino	$\leq 2$	4	$\geq 8$
Trimetoprim-sulfametoxazol	$\leq 2/38$	-	$\geq 4/76$
Cloranfenicol	$\leq 8$	16	$\geq 32$

CMI: concentración mínima inhibitoria, S: susceptible, I: intermedio, R: resistente.

Tabla 2 Puntos de corte para *Stenotrophomonas maltophilia* aprobados por EUCAST

Antimicrobiano	Puntos de corte CMI µg/mL		
	S	I	R
Trimetoprim-sulfametoxazol	0.001	-	≥4
Cefiderocol	IE	-	IE

CMI: concentración mínima inhibitoria, S: susceptible, I: intermedio, R: resistente.

El antibiótico de elección para el tratamiento de infecciones causadas por *S. maltophilia* permanece siendo trimetoprim-sulfametoxazol (SXT), el cual cuenta con una susceptibilidad estimada de 79-96% mundialmente. El programa SENTRY reportó que durante los años 2009-2012, 96.3% de los pacientes con neumonía por *S. maltophilia* contaban con una adecuada susceptibilidad a SXT (16) con un aumento en la resistencia en los últimos años principalmente en zonas de Asia-Pacífico y Latinoamérica (6).

Ceftazidima (CAZ) y ticarcilina/clavulanato (TIM) son los β-lactámicos que mayor actividad tienen contra *S. maltophilia*, aunque estudios recientes han demostrado un aumento en la resistencia de más del 30% (8,17).

Las fluoroquinolonas presentan un mejor perfil de susceptibilidad con respecto a CAZ y TIM y son una adecuada alternativa al tratamiento con SXT; aunque se ha llegado a reportar resistencia de hasta el 33.3% en regiones de Asia (18). Minociclina, doxiciclina y tigeciclina presentan de forma consistente buena actividad contra *S. maltophilia* en diversos estudios realizados en diferentes periodos, tipo de muestra y regiones geográficas, con una susceptibilidad de hasta 96% en muestras realizadas de 2009 a 2012 (17,19).

Cefiderocol es un nuevo antibiótico sideróforo de cefalosporinas, el cual es de gran interés en el tratamiento de microorganismos Gram-negativos multidrogosresistentes debido a su estabilidad frente a serino y metalo-β-lactamasas (20). Estudios han demostrado que su susceptibilidad *in vitro* puede llegar a ser de hasta 100%, aunque hasta la fecha existe poca información y la experiencia clínica se limita a modelos animales y pocos ensayos clínicos aleatorizados en neumonía e infecciones de vías urinarias (12).

El desarrollo de nuevos inhibidores de  $\beta$ -lactamasas ha abierto la posibilidad de investigar nuevos tratamientos contra *S. maltophilia*. En estudios previos, se ha demostrado que de los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas de primera generación, solo clavulanato tiene actividad contra la L2 de *S. maltophilia* (21), así como estudios con los nuevos inhibidores, demostraron que la combinación de aztreonam y ceftazidima en combinación con avibactam tienen actividad *in vitro* contra *S. maltophilia* de 82 a 97% (22), mientras que en otro publicado en 2020, avibactam restauró la susceptibilidad de aztreonam en 98%, comparado con 61%, 71% y 15% con clavulanato, relebactam y vaborbactam, respectivamente (23).

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Existe preocupación por el aumento de infecciones intrahospitalarias de tipo invasivo causadas por *Stenotrophomonas maltophilia* ya que es un microorganismo que cuenta con varios mecanismos de resistencia intrínsecos y que se ha convertido en una de las principales causas de infecciones resistentes a carbapenémicos, presentando un alta mortalidad y morbilidad.

Trimetoprim/sulfametoxazol y levofloxacino han sido considerados por años los antibióticos de primera línea en el tratamiento de infecciones invasivas por *S. maltophilia*, con altas tasas de susceptibilidad *in vitro*. Sin embargo, se han reportado aumentos en la resistencia a estos fármacos, asociados además a altas tasas de eventos secundarios asociados al uso de fluoroquinolonas, así como a las interacciones farmacológicas y reacciones alérgicas a las sulfas. Por lo tanto, es crucial la necesidad de identificar nuevos agentes seguros y efectivos con actividad confiable contra *Stenotrophomonas maltophilia*.

Estudios previos han demostrado que de los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas de primera generación (clavulanato, sulbactam y tazobactam) solo clavulanato presenta actividad apreciable contra la L2 de *S. maltophilia*, pero el desarrollo de nuevos inhibidores (avibactam, relebactam y vaborbactam) ha despertado un nuevo interés en evaluar la actividad de  $\beta$ -lactámicos en combinación con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas. A la fecha, se cuentan con datos anecdóticos de actividad *in vitro* de la combinación de aztreonam con avibactam, pero no se han llevado a cabo estudios que lo comparen con la actividad de otros inhibidores de  $\beta$ -lactamasas y con otros fármacos de nueva generación como cefiderocol.

Tomando en cuenta las múltiples limitaciones de las opciones disponibles actuales, es necesaria la investigación de nuevas alternativas de antibióticos para el tratamiento de infecciones por *S. maltophilia*. La presente investigación se enfocará en el estudio de la actividad *in vitro* de una lista de 8 antibióticos y de 3 inhibidores de  $\beta$ -lactamasas seleccionados que podrían presentar actividad contra *S. maltophilia*, así como en determinar cuál es el grado de resistencia existente en el Instituto Nacional de Rehabilitación a los fármacos aprobados por la CLSI. El resultado obtenido permitirá proponer la viabilidad para realizar ensayos clínicos *in vivo* para comprobar la eficacia de estos antibióticos como alternativa de tratamiento en los casos en los que exista resistencia a los fármacos de primera línea.

### III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la actividad *in vitro* de ceftazidima/avibactam, cefiderocol, meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam, minociclina, tigeciclina, levofloxacino y trimetoprim/sulfametoxazol contra los aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia* en muestras invasivas del Instituto Nacional de Rehabilitación en los últimos 10 años?

## IV. OBJETIVOS

### A. Objetivo primario

- Determinar la concentración mínima inhibitoria *in vitro* de ceftazidima/avibactam, cefiderocol, meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam, minociclina, tigeciclina, levofloxacino y trimetoprim/sulfametoxazol contra *Stenotrophomonas maltophilia* aislada en hemocultivos, biopsias, muestras respiratorias y abscesos en los últimos 10 años en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

### B. Objetivo secundario

- Describir el porcentaje de susceptibilidad *in vitro* de antibióticos que ya cuentan con puntos de corte descritos por CLSI y/o EUCAST: trimetoprim-sulfametoxazol, levofloxacino, minociclina y ceftazidima a *Stenotrophomonas maltophilia* en las mismas muestras.

- Describir la MIC50 y MIC90 de los antibióticos que no cuentan con puntos de corte para *Stenotrophomonas maltophilia*: ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam, y tigeciclina.

## **V. METODOLOGÍA**

### **A. Diseño del estudio**

Estudio observacional, descriptivo transversal y ambispectivo de ciencias básicas *in vitro*.

### **B. Temporalidad**

Enero de 2012 a enero de 2022.

### **C. Criterios de inclusión**

Todos los aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia* recuperados de biopsias, hemocultivos, muestras respiratorias y abscesos, realizados en el Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” de enero de 2012 a enero de 2022 y que se encuentren en el cepario.

### **D. Criterios de exclusión**

Muestras sin registro, sitio anatómico fuera del objetivo de estudio o duplicadas de un mismo paciente.

### **Muestras microbiológicas**

Se encontraron 219 aislamientos con aislamiento confirmado de *Stenotrophomonas maltophilia*, realizados entre enero de 2012 y enero de 2022.

Todas las muestras fueron recolectadas y procesadas en el laboratorio de Infectología del Instituto Nacional de Rehabilitación de la Ciudad de México. Todos los aislamientos fueron mantenidos en un cepario en caldo Mueller Hinton en ultracongelación a -70°C, adicionados con glicerol al 20% para su preservación y fueron resembrados previo a su uso en medios de cultivo de agar sangre. Su identificación fue comprobada por pruebas fenotípicas y bioquímicas estándar.



## Pruebas de susceptibilidad

Se asignaron como antibióticos primarios aquellos que cuentan con puntos de corte según la CLSI (14): trimetoprim-sulfametoxazol (SXT), levofloxacino (LVX), minociclina (MIN), cefiderocol (FDC) y ceftazidima (CAZ). Se asignaron como antibióticos secundarios aquellos que no cuentan con puntos de corte establecidos y que pudieran contar con actividad *in vitro* contra *S. maltophilia*: meropenem-vaborbactam (MEM/VAB), imipenem-relebactam (IMI/REL), ceftazidima-avibactam (CZA) y tigeciclina (TGC).

Las sales de levofloxacino, trimetoprim, sulfametoxazol, cefiderocol (MedChemExpress<sup>®</sup>), vaborbactam, avibactam, relebactam (Cayman chemical company<sup>®</sup>) meropenem, ceftazidima, imipenem, tigeciclina y minociclina (Sigma<sup>®</sup>) fueron adquiridas de forma comercial. Las CMI's fueron determinadas por método de microdilución en caldo con el inóculo estándar usando la suspensión de McFarland a 0.5, siguiendo las recomendaciones de las guías establecidas por la CLSI (14). Las cepas de *Escherichia coli* ATCC25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705 (productora de KPC) y *Enterobacter cloacae* ATCC BAA-2408 (productora de NDM) fueron utilizadas para el control de calidad de los antibióticos seleccionados.

## E. Análisis y métodos estadísticos

Las variables utilizadas se describen en la Tabla 3. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) fueron descritas en  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . La interpretación de susceptibilidad fue reportada según los criterios de la CLSI como susceptible, resistente o intermedio para trimetoprim-sulfametoxazol, levofloxacino, ceftazidima, cefiderocol y minociclina (14). Para los agentes que no cuentan con CMI descrita, se definió como la menor concentración que inhibe el crecimiento de *S. maltophilia*. Los valores de CMI fueron reportados como CMI50, CMI90 y rango de CMI. Los resultados del análisis descriptivo se reportaron en estadística descriptiva en porcentajes y frecuencias. Para comparar la susceptibilidad de CAZ *versus* CZA se realizó estadística no paramétrica con la prueba de Signo de Wilcoxon para muestras pareadas. Se tomo como significativo una  $p \leq 0.05$ .

La captura de datos y análisis estadístico se llevó a cabo en hoja de cálculo de Google<sup>™</sup>.

Tabla 3 Variables

Nombre variable	Descripción operacional	Tipo de variable	Variables
Tipo de muestra	Forma de recolección de muestra para cultivo	Categórica	Biopsia Absceso Hemocultivo Muestra respiratoria
Sitio anatómico	Lugar anatómico del cuál fue recolectada la muestra	Categórica	Biopsia: cuantitativa (piel o úlcera), hueso, músculo, tejido blando, otros (testículo, vaso sanguíneo) Absceso: peri/intraóseo, bucal. Hemocultivo: central o periférico Respiratorio: expectoración, aspirado endotraqueal o lavado bronquioalveolar
Susceptibilidad	Interpretación de la inhibición del microorganismo por microdilución en caldo <i>in vitro</i>	Categórica	Susceptible Intermedio Resistente Menor concentración que inhibe crecimiento

			de <i>S. maltophilia</i> : CMI50, CMI90 y rango de CMI.
--	--	--	---

## **F. Consideraciones éticas**

Este proyecto de tesis es un estudio observacional que requiere del uso de muestras de cultivos de laboratorio, con un riesgo inferior al mínimo y debido a que no se realizó ninguna intervención con pacientes, no fue necesario contar con un consentimiento informado.

## VI. RESULTADOS

Se recolectaron 219 cultivos con aislamiento confirmado de *Stenotrophomonas maltophilia* realizados entre enero de 2012 y enero de 2022 como se describe en la figura 1, de las cuales se excluyeron 118 muestras que no cumplían con los criterios de inclusión. Se incluyeron 101 aislamientos que se distribuyeron como se describe en la Tabla 4:

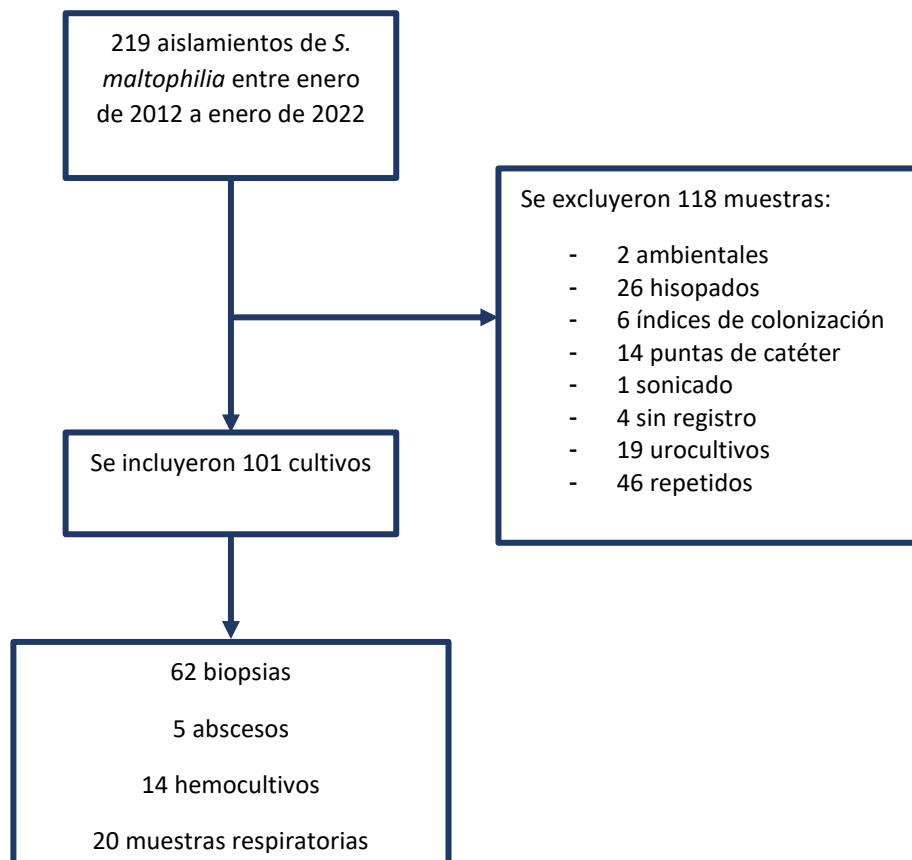


Figura 1 Algoritmo de selección de cepas de *Stenotrophomonas maltophilia*

Tabla 4 Distribución de *Stenotrophomonas maltophilia* por tipo de cultivo

Tipo de muestra n (%)		Sitio anatómico	No. de aislamientos
<b>Biopsia</b>	62 (61.3%)	Cuantitativa (piel y heridas)	21 (20.7%)
		Hueso	13 (12.8%)
		Músculo y tejidos blandos	28 (45.16%)
<b>Absceso</b>	5 (4.9%)	Peri/intraóseo	4 (3.9%)
		Bucal	1 (0.99%)
<b>Hemocultivo</b>	14 (13.8%)	Central	11 (10.8%)
		Periférico	3 (2.9%)
<b>Respiratoria</b>	20 (19.8%)	Expectoración	5 (4.95%)
		Aspirado endotraqueal	14 (13.8%)
		Lavado bronquio-alveolar	1 (0.99%)

En la Tabla 5 se presentan los resultados de las CMI obtenidas de los antibióticos que cuentan con puntos de corte aprobados por la CLSI. De los 101 aislamientos, *S. maltophilia* mostró una susceptibilidad de 99.01%, 95.04% y 100% para trimetoprim/sulfametoxazol, levofloxacino y minociclina respectivamente, siendo minociclina el antibiótico que obtuvo la susceptibilidad más alta de todos los antibióticos probados *in vitro*. Ceftazidima fue el antibiótico con mayor porcentaje de resistencia en todas las muestras, con un porcentaje de 77.22%.

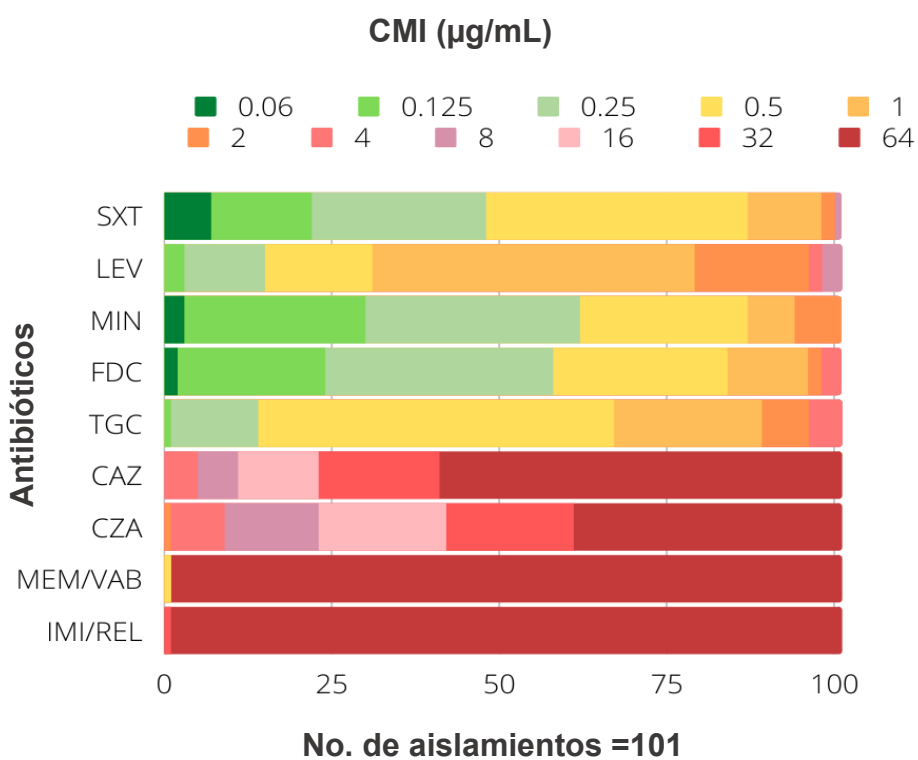
De los 101 aislamientos, solo 1 (0.99%) mostró susceptibilidad a meropenem/vaborbactam con una CMI de 0.5 µg/mL y el resto una CMI >64 µg/mL; en cuanto a imipenem/relebactam el 100% presentó una CMI >32 µg/mL. Ceftazidima/avibactam mostró actividad con CMI ≤4 µg/mL en 9 cepas (8.9%), y 40 (39.6%) tuvieron una CMI ≥64 µg/mL. De este grupo, tigeciclina fue el que mostró en el 100% de los aislamientos CMI ≤4 µg/mL (Tabla 6). La actividad de todos los antibióticos se muestra en la gráfica 1.

Tabla 5 Concentración mínima inhibitoria de antibióticos primarios en aislamientos de *S. maltophilia*

Antibiótico/ muestra	N	Susceptibilidad n (%)			No. de aislamientos por CMI (µg/mL)										
		S	I	R	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	≥64
<b>Ceftazidima</b>	<b>101</b>	<b>10.8</b>	<b>11.8</b>	<b>77.22</b>							5	6	12	18	60
Biopsia	62	11.3	9.7	79.03							3	4	6	15	34
Hemocultivo	14	7.14	14.3	78.6							0	1	2	2	9
Absceso	5	0	40	60							0	0	2	0	3
Respiratorio	20	15	10	75							2	1	2	1	14
<b>Trimetoprim/ Sulfametoxazol</b>	<b>101</b>	<b>99.01</b>	<b>-</b>	<b>0.99</b>	7	15	26	39	11	2	0	1			
Biopsia	62	98.4	-	1.6	2	6	22	24	7	0	0	1			
Hemocultivo	14	100	-	0	2	3	3	3	3	0	0	0			
Absceso	5	100	-	0	0	2	1	2	0	0	0	0			
Respiratorio	20	100	-	0	3	4	0	10	1	2	0	0			
<b>Levofloxacino</b>	<b>101</b>	<b>95.04</b>	<b>1.98</b>	<b>2.97</b>		3	12	16	48	17	2	3			
Biopsia	62	96.77	0	3.2		1	5	10	32	12	0	2			
Hemocultivo	14	92.8	7.14	0		1	2	1	8	1	1	0			
Absceso	5	80	20	0		0	2	0	2	0	1	0			
Respiratorio	20	95	0	5		1	3	5	6	4	0	1			
<b>Minociclina</b>	<b>101</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	3	27	32	25	7	7					
Biopsia	62	100	0	0	3	14	18	18	5	4					
Hemocultivo	14	100	0	0	0	4	6	1	1	2					
Absceso	5	100	0	0	0	2	1	1	1	0					
Respiratorio	20	100	0	0	0	7	7	5	0	1					
<b>Cefiderocol</b>	<b>101</b>	<b>95.04</b>	<b>-</b>	<b>4.95</b>	2	22	34	26	12	2	3				
Biopsia	62	93.54	-	6.45	2	11	19	17	9	2	2				
Hemocultivo	14	100	-	0	0	5	6	2	1	0	0				
Absceso	5	100	-	0	0	1	1	2	1	0	0				
Respiratorio	20	95	-	5	0	5	8	5	1	0	1				

Tabla 6 Rango de CMI, CMI50 y CMI 90 de antibióticos secundarios.

Antibiótico	Rango de CMI ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			No. de aislamientos por CMI ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )										
	Rango	CMI 50	CMI 90	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	$\geq 64$
Meropenem/ vaborbactam	0.5-64	64	64				1							100
Imipenem/ relebactam	32-64	64	64										1	100
Ceftazidima/ avibactam	2-64	16	64						1	8	14	19	19	40
Tigeciclina	0.125-4	0.5	1		1	13	53	22	7	5				



Gráfica 1 Actividad de antibióticos primarios y secundarios en aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia* (CMI: concentración mínima inhibitoria)

Se describieron los rangos de CMI, CMI50 y CMI 90 de todos los antibióticos probados (Tabla 7). Trimetoprim/sulfametoxazol, minociclina, levofloxacino, cefiderocol y tigeciclina fueron los

antibióticos que mostraron los CMI90 más bajos, con un rango de 1 a 2 µg/mL. Se reportaron y se confirmaron 5 cepas que mostraron una CMI >2 µg/mL para cefiderocol. Ceftazidima, meropenem/vaborbactam e imipenem/relebactam fueron los que mostraron los CMI50 y CMI90 más altos de los antibióticos probados, siendo en los dos últimos ≥64 µg/mL.

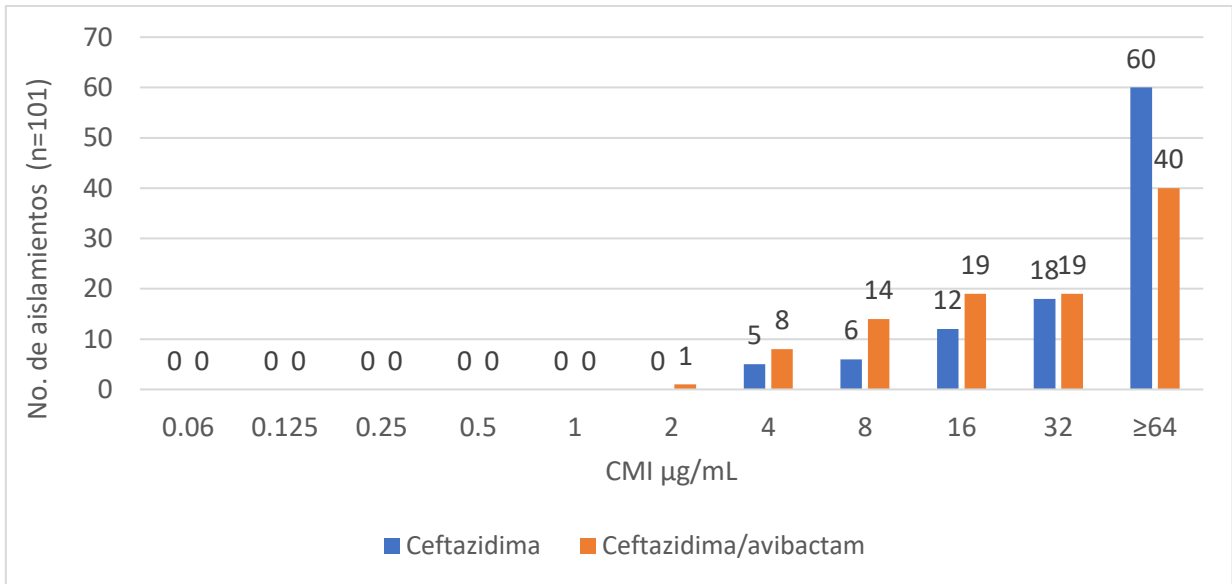
Es de llamar la atención que la combinación de ceftazidima/avibactam presentó una CMI50 de 16 µg/mL, una dilución menor en comparación con la ceftazidima sin inhibidor de β-lactamasas (CMI50= 32 µg/mL); por lo que realizamos una comparación de la concentración mínima inhibitoria del total de muestras de ambos antibióticos, encontrando que con la adición de avibactam hubo una redistribución en las CMI de las cepas de *Stenotrophomonas maltophilia* (gráfica 2), demostrando que ceftazidima con avibactam tuvo una disminución global de una dilución sobre ceftazidima, con una  $p \leq 0.001$  (gráfica 3).

Tabla 7 Porcentaje de susceptibilidad (CLSI), rangos de CMI, CMI 50 y CMI 90 de antibióticos primarios y secundarios

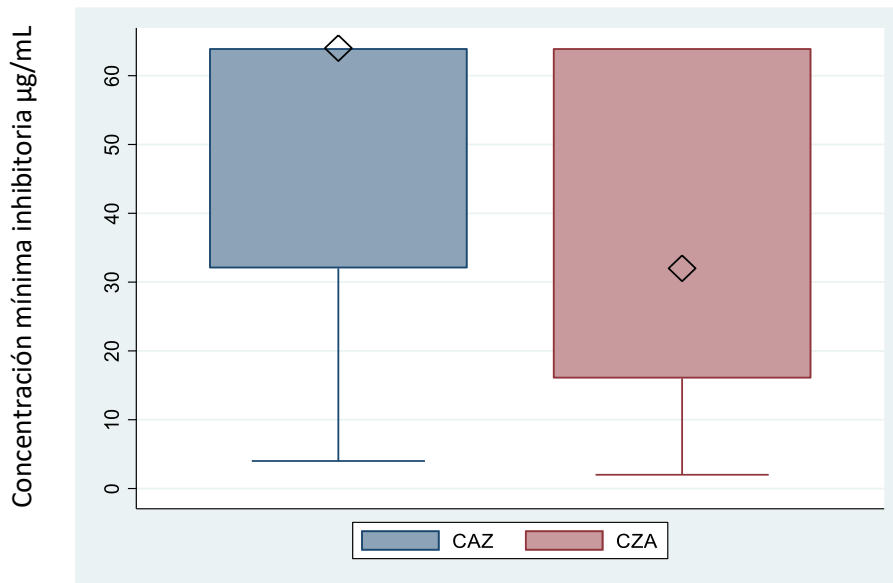
Antibiótico	CMI (µg/mL)			Susceptibilidad CLSI n= 101 (%)		
	Rango CMI	CMI50	CMI90	S	I	R
Trimetoprim/ sulfametoxazol	0.06-8	0.5	1	100 (99.01)	-	1 (0.99)
Minociclina	0.06-2	0.25	1	101 (100)	0	0
Ceftazidima	4-64	32	64	11 (10.8)	12 (12)	78 (77)
Levofloxacino	0.125-8	1	2	96 (95)	2 (1.98)	3 (2.97)
Cefiderocol	0.06-4	0.25	1	96 (95)	-	5 (4.95)
Meropenem/ vaborbactam	0.5-64	64	64	NA	NA	NA
Imipenem/ relebactam	32-64	64	64	NA	NA	NA
Ceftazidima/ avibactam	2-64	16	64	NA	NA	NA
Tigeciclina	0.125-1	0.5	1	NA	NA	NA

S: susceptible, R: resistente, I: intermedio





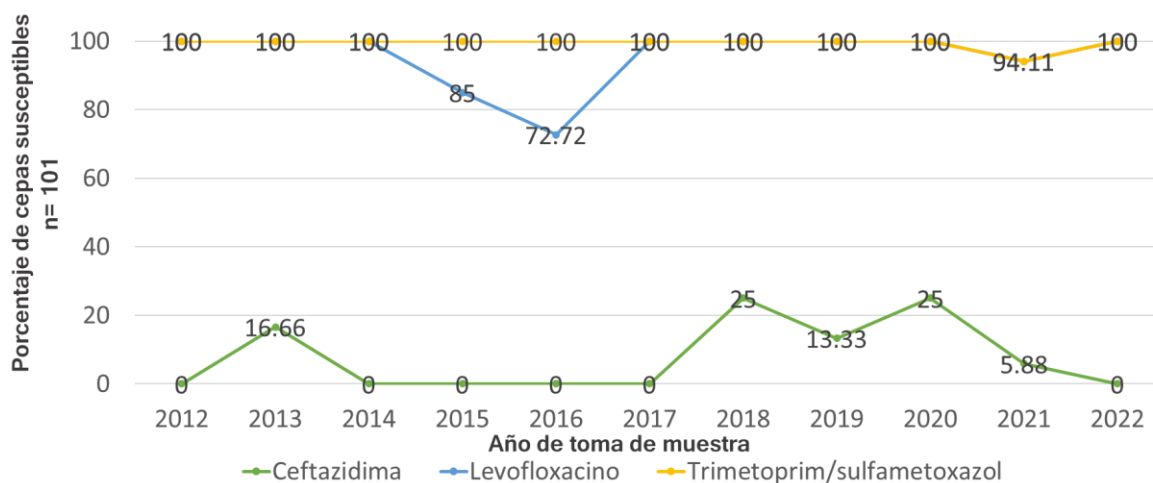
Gráfica 2 Concentración mínima inhibitoria (CMI) de ceftazidima versus ceftazidima/avibactam en el total de aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia*



Gráfica 3 Concentración mínima inhibitoria global de ceftazidima vs ceftazidima/avibactam.

CZA presentó una disminución global de 1 dilución sobre CAZ ( $p \leq 0.001$ )

Comparamos la susceptibilidad anual para los antibióticos de primera línea en el tratamiento de infecciones por *S. maltophilia*: trimetoprim/ sulfametoxazol, levofloxacino y ceftazidima (gráfica 4). Se observó que levofloxacino y trimetoprim/sulfametoxazol han conservado su patrón de susceptibilidad en los últimos 10 años por arriba del 73%, mientras que ceftazidima nunca ha alcanzado una susceptibilidad anual mayor al 25%.



Gráfica 4 Susceptibilidad anual de *S. maltophilia* a ceftazidima, levofloxacino y trimetoprim-sulfametoxazol

Durante la captura de datos, documentamos la susceptibilidad reportada en la fecha original de la recolección de la muestra para trimetoprim/sulfametoxazol; en todos los casos fue realizada por método de difusión en disco. Se reportó en 88 de los 101 aislamientos (Tabla 8). Se observó que por difusión en disco se tiene una susceptibilidad para SXT de 77.27% contra 99.01% en el método de microdilución en caldo. Con base en esto se calcularon los errores por diferencia de métodos de susceptibilidad, con un total de 20 errores menores, 1 error mayor, 1 error menor y 66 cepas que se reportaron sin cambios en la susceptibilidad por ambos métodos.

Tabla 8 Comparación de la actividad de trimetoprim-sulfametoxazol en aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia* por método de difusión por discos y microdilución en caldo

Antibiótico	N (%)	Difusión en disco (mm)			CMI (µg/ml)		
		S (≥16)	I (11-15)	R (≤10)	S (≤2/38)	-	R (≥4/76)
<b>Trimetoprim-sulfametoxazol</b>	88 (100%)	68 (77.27%)	2 (2.27%)	18 (20.45%)	100 (99.01%)	-	1 (0.99%)

S: susceptible, R: resistente, I: intermedio.

Finalmente, comparamos el perfil de susceptibilidad de las cepas que obtuvieron un CMI para cefiderocol  $\geq 2$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  con el resto de los antibióticos probados (Tabla 9). De las 5 cepas, el 100% fue susceptible a levofloxacino y minociclina, así como con CMIs menores a 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  para tigeciclina. Solo una cepa fue resistente a trimetoprim/sulfametoxazol. El 100% fue resistente a ceftazidima y con CMI  $\geq 16$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  para ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam e imipenem/relebactam.

*Tabla 9 Susceptibilidad de otros antibióticos de las cepas no susceptibles a cefiderocol*

Cepa	SXT	LVX	MIN	CAZ	CZA	MEM-VAB	IMI-REL	TGC
Cepa 1	S	S	S	R	64	64	64	0.5
Cepa 2	S	S	S	R	16	64	64	1
Cepa 3	S	S	S	R	64	64	64	0.5
Cepa 4	S	S	S	R	64	64	64	0.5
Cepa 5	R	S	S	R	64	64	64	4

S: susceptible, R: resistente. Para los antibióticos primarios (SXT, LVX, MIN, CAZ) se reportó su susceptibilidad según los criterios de la CLSI. Para los antibióticos secundarios (CZA, MEM-VAB, IMI-REL, TGC) se reportó su concentración mínima inhibitoria ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

## VII. DISCUSIÓN

Las infecciones por *Stenotrophomonas maltophilia* continúan siendo importancia debido a la falta de opciones ante la presencia de resistencias adquiridas e intrínsecas. El descubrimiento de nuevos inhibidores de  $\beta$ -lactamasas ha ayudado a aumentar las opciones de tratamiento de múltiples Gram-negativos resistentes a antibióticos, sin embargo, ninguno de los nuevos inhibidores comerciales ha sido aprobado para su uso en el tratamiento de *Stenotrophomonas maltophilia*.

Se observó que en los aislamientos de *S. maltophilia* de muestras invasivas recolectadas en el Instituto Nacional de Rehabilitación de 2012 a 2022 se ha mantenido una adecuada susceptibilidad a los antibióticos primarios SXT y LVX, por lo que podrían continuar siendo la primera opción de tratamiento en infecciones por este microorganismo. Ceftazidima tiene un alto porcentaje de resistencias en general, con una susceptibilidad *in vitro* de apenas 10.8% y su patrón de susceptibilidad no se ha modificado en los últimos 10 años, coincidiendo con estudios que demuestran que presenta tendencia a caída en la susceptibilidad a *Stenotrophomonas maltophilia* (12). Este estudio respalda la recomendación de la IDSA de no considerar el uso de CAZ como alternativa antibiótica aun cuando se reporte susceptible (24). SXT, LVX, FDC y MIN tuvieron una susceptibilidad *in vitro* de 99%, 95%, 95% y 100% respectivamente, demostrando una importante diferencia con la susceptibilidad de SXT reportada en los estudios realizados en el país (25–27), pero compatible con los resultados publicados por SENTRY a nivel Latinoamérica (6).

Minociclina y tigeciclina fueron los antibióticos que demostraron mejor actividad *in vitro* de forma global, y aunque tigeciclina no cuenta con puntos de corte aprobados, podría considerarse para realizar mayor investigación acerca de su uso en escenarios *in vivo*. Esta información coincide con la literatura publicada con respecto al uso de tetraciclinas para *S. maltophilia*, que reportan actividad *in vitro* de 70-90%, con CMI normalmente menores para minociclina. (28)

Llama la atención la presencia de 5 cepas con CMIs  $>2 \mu\text{g/mL}$  para cefiderocol (4.95%), que aunque ha demostrado presentar buena actividad contra *Stenotrophomonas maltophilia*, no cuenta con evidencia clínica suficiente para determinar puntos de corte estandarizados (20). Recientemente se ha descrito la resistencia de *S. maltophilia* a cefiderocol por diferentes mecanismos: mutaciones en el receptor de sideróforos, mutaciones en función o expresión de porinas y bombas de eflujo y mutaciones en sitios de transportadores de membrana/adhesión de fimbrias y superficies (29) por

lo que podría ser de utilidad la secuenciación genómica de estas cepas para determinar su mecanismo de resistencia.

Vaborbactam y relebactam tuvieron nula actividad para la inhibición de *S. maltophilia* con carbapenémicos, por lo que no deben de considerarse como alternativa de tratamiento *in vivo*. Ninguno de los aislamientos clínicos que presentaron resistencia a los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas tuvieron antecedente de exposición a los mismos.

Avibactam en uso con ceftazidima restauró la actividad de ceftazidima en 1 dilución con una  $p < 0.001$ , sin embargo, con persistencia de CMI elevados; aquellos que fueron resistentes a ceftazidima/avibactam fueron resistentes a ceftazidima sin inhibidor también. Avibactam demuestra que el uso de inhibidores en combinación con otros antibióticos con actividad contra Gram negativos como aztreonam podrían ser prometedores, ya que avibactam es capaz de inhibir a la  $\beta$ -lactamasa L2 de *Stenotrophomonas maltophilia* (24).

Este estudio cuenta con varias limitaciones, en primer lugar, las pruebas de susceptibilidad fueron llevadas a cabo con información de un solo centro, que no puede generalizar el comportamiento de resistencias en otras zonas del país ni de otros centros. Segundo, no realizamos susceptibilidad a monobactámicos para comparar la acción de los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas en presencia de aztreonam, por lo que sería interesante explorar esta alternativa. En tercer lugar, no evaluamos los mecanismos de resistencia de *Stenotrophomonas maltophilia* a fármacos como ceftazidima y cefiderocol, por lo que podría abrirse la puerta a la genotipificación de las cepas que mostraron CMIs elevados de modo que podamos comprender y confirmar nuestros hallazgos *in vitro*.

## VIII. CONCLUSIÓN

La actividad *in vitro* contra *S. maltophilia* de los nuevos inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa es mala, pero avibactam mejoró la actividad de ceftazidima contra *Stenotrophomonas maltophilia*, por lo que podrá considerarse como una opción potencial. El cefiderocol podría considerarse como una posible nueva opción en caso de infecciones multirresistentes.

Trimetoprim/sulfametoxazol, minociclina y levofloxacino permanecen con una adecuada actividad *in vitro* en aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia* en muestras invasivas, lo que les permite continuar como tratamiento de primera elección en infecciones causadas por este microorganismo en nuestro hospital.

Minociclina y tigeciclina presentaron la mejor actividad *in vitro* en general, por lo que podrían considerarse como una opción de tratamiento razonable y podrían utilizarse en experimentos *in vitro* e *in vivo* que pongan a prueba su perfil de eficacia y seguridad.

Es imperativo establecer métodos de susceptibilidad estandarizados, precisos y sensibles para detectar adecuados perfiles de susceptibilidad antibiótica a *Stenotrophomonas maltophilia*.

## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: An emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(1):2–41.
2. Adegoke AA, Stenström TA, Okoh AI. *Stenotrophomonas maltophilia* as an emerging ubiquitous pathogen: Looking beyond contemporary antibiotic therapy. *Front Microbiol.* 2017;8(NOV):1–18.
3. Brooke JS. Advances in the microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(3).
4. Mojica MF, Humphries R, Lipuma JJ, Mathers AJ, Rao GG, Shelburne SA, et al. Clinical challenges treating *Stenotrophomonas maltophilia* infections: an update . *JAC-Antimicrobial Resist.* 2022;4(3):1–19.
5. Cai B, Tillotson G, Benjumea D, Callahan P, Echols R. The Burden of Bloodstream Infections due to *Stenotrophomonas Maltophilia* in the United States: A Large, Retrospective Database Study. [cited 2022 Sep 6]; Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/7/5/ofaa141/5823591>
6. Gales AC, Seifert H, Gur D, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial Susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus-acinetobacter baumannii* complex and *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016). *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 1):S34–46.
7. Anđelković M V., Janković SM, Kostić MJ, Živković Zarić RS, Opančina VD, Živić M, et al. Antimicrobial treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* invasive infections: Systematic review. *J Chemother [Internet].* 2019;31(6):297–306. Available from: <https://doi.org/10.1080/1120009X.2019.1620405>
8. Chang YT, Lin CY, Chen YH, Hsueh PR. Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. *Front Microbiol.* 2015;6(SEP):1–20.

9. Osawa K, Shigemura K, Kitagawa K, Tokimatsu I, Fujisawa M. Risk factors for death from *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *J Infect Chemother* [Internet]. 2018;24(8):632–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.03.011>
10. Saugel B, Eschermann K, Hoffmann R, Hapfelmeier A, Schultheiss C, Phillip V, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in the respiratory tract of medical intensive care unit patients.
11. Falagas, M. E., Kastoris, A. C., Vouloumanou, E. K., Rafailidis, P. I., Kapaskelis, A. M., & Dimopoulos G. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review of the literature. *Future Microbiol.* 2009;1103–9.
12. Gibb J, Wong DW. Antimicrobial treatment strategies for *stenotrophomonas maltophilia*: A focus on novel therapies. *Antibiotics.* 2021;10(10).
13. Gibb J, Wong DW. Antimicrobial Treatment Strategies for *Stenotrophomonas maltophilia* : A Focus on Novel Therapies. 2021;
14. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 32nd ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022. 2022.
15. EUCAST. Puntos De Corte Numero 19. Eur Comm Antimicrob Susceptibility Testing Break tables Interpret MICs Zo diameters Version 120, 2022 <http://www.eucast.org>". 2011;12,0:1–110.
16. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014;43(4):328–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.01.007>
17. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Variation in Potency and Spectrum of Tigecycline Activity against Bacterial Strains from U . S . Medical Centers since Its Approval for Clinical Use ( 2006 to 2012 ). 2013;(January).
18. Lu P, Liu Y, Toh H, Lee Y, Liu Y, Ho C. *International Journal of Antimicrobial Agents*



Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region : 2009 – 2010 results from the Study for Monitoring Antimicrobial Re. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2012;40:S37–43. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(12\)70008-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(12)70008-0)

19. Church D, Lloyd T, Peirano G, Pitout J, Church D, Lloyd T, et al. Antimicrobial susceptibility and combination testing of invasive *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. 2013;5548.
20. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria pathogen-focused , descriptive , phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021;21(2):226–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30796-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30796-9)
21. Lecso-Bornet M, Bergogne-Berezin E. Susceptibility of 100 strains of *Stenotrophomonas maltophilia* to three  $\beta$ -lactams and five  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *J Antimicrob Chemother*. 1997;717–20.
22. Lin Q, Zou H, Chen X, Wu M, Ma D, Yu H, et al. Avibactam potentiated the activity of both ceftazidime and aztreonam against *S. maltophilia* clinical isolates in vitro. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):4–9.
23. M. Biagi, D. Lamm, K. Meyer, A. Vialichka, M. Jurkovic, S. Patel, R. E. Mendes, Z. P. Bulman EW. Activity of Aztreonam in Combination with Avibactam, Clavulanate, Relebactam, and Vaborbactam against Multidrug- Resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(12):1–11.
24. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. . *Clin Infect Dis*. 2022;75(2):187–212.
25. Velázquez-Acosta C, Zarco-Márquez S, Jiménez-Andrade MC, Volkow-Fernández P, Cornejo-

- Juárez P. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia and pneumonia at a tertiary-care oncology center: a review of 16 years. *Support Care Cancer*. 2018;26(6):1953–60.
26. Flores-trevin S, Gutie JL, Rodri E, Estrada-rivadeneira D, Rivas-morales C, Llacá-dí JM, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in Mexico : antimicrobial resistance , biofilm formation and clonal diversity. 2014;1524–30.
27. Elufisan TO, Luna ICR, Oyedara OO, Varela AS, García VB, Oluyide BO, et al. Antimicrobial susceptibility pattern of *stenotrophomonas* species isolated from Mexico. *Afr Health Sci*. 2020;20(1):168–81.
28. Wei C, Ni W, Cai X, Zhao J, Cui J. Evaluation of trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT), minocycline, tigecycline, moxifloxacin, and ceftazidime alone and in combinations for sxt-susceptible and sxt-resistant *stenotrophomonas maltophilia* by in vitro time-kill experiments. *PLoS One*. 2016;11(3):1–9.
29. Karakonstantis S, Rousaki M, Kritsotakis EI. Cefiderocol: Systematic Review of Mechanisms of Resistance, Heteroresistance and In Vivo Emergence of Resistance. *Antibiotics*. 2022;11(6):1–20.