



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

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATRÓN DE RESISTENCIA EN  
PACIENTES CON *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DURANTE  
EL PERIODO DE ENERO DE 2012 A DICIEMBRE DE 2016.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JARVI'S JAVIER ENOCH RIVERA LAGUNA



DIRECTOR DE TESIS: DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA



Ciudad de México, Febrero 2018



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.

---

**HOJA DE FIRMAS**

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**TUTOR M EN C. SARBELIO MORENO ESPINOSA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

## INDICE

RESUMEN .....	4
INTRODUCCION .....	5
ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO .....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
JUSTIFICACIÓN .....	15
OBJETIVOS .....	16
METODOLOGIA.....	17
CONSIDERACIONES ETICAS .....	19
ANÁLISIS ESTADISTICO .....	20
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	21
RESULTADO .....	23
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIÓN .....	29
LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	30
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	32
ANEXOS .....	34

## RESUMEN

*Stenotrophomonas maltophilia* es un bacilo Gram negativo, aerobio, móvil no fermentador. De vida libre, se encuentra presente en la mayor parte de los entornos acuáticos y húmedos, incluyendo agua corriente de hospitales.

Las infecciones más comúnmente asociadas con *S. maltophilia* incluyen infecciones del tracto respiratorio (neumonía y exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva); bacteriemia, sepsis biliar; infecciones de huesos, del tracto urinario, y tejidos blandos; endoftalmítis; infecciones en ojos (keratitis, escleritis y dacriocistitis); endocarditis; y meningitis.

*S. maltophilia* es intrínsecamente resistente a una variedad de fármacos antimicrobianos no relacionados estructuralmente como  $\beta$ -lactámicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y tetraciclinas, así como a desinfectantes.

Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX) posee la actividad más potente y fiable frente a los aislamientos clínicos de *S. maltophilia*. Más del 98% fueron sensibles a TMP/SMX en los primeros casos publicados.

Los factores de riesgo incluyen pacientes inmunodeprimidos por tratamientos oncológicos o trasplantados son: presencia de neutropenia prolongada inducida por la medicación, presencia de dispositivos médicos permanentes, como catéteres intravasculares o genitourinarios, ingresos hospitalarios prolongados y la hiperalimentación.

Se encuentran 202 aislamientos analizados 53 muestras fueron aisladas con otros microorganismos, siendo aislada más frecuentemente *Pseudomonas putida* en un total de 15 cultivos representando 5.9% de las muestras, seguida de *Enterococcus faecalis* con un total de 13 muestras representando un 5.1%.

En nuestro estudio se observa que los pacientes con patología oncológica representan el mayor porcentaje de aislamientos con un 46% del total.

Se encuentra resistencia solamente en el 7% de los aislamientos a Trimetoprim/Sulfametoxazol.

Se reporta un 62% de los pacientes con esquema antibiótico previo. Además comenta un porcentaje mayor en el sexo masculino, en nuestro estudio solamente 4% más por arriba el sexo masculino del femenino.

## INTRODUCCION

*Stenotrophomonas maltophilia* es un bacilo Gram negativo, aerobio, móvil no fermentador. De vida libre, se encuentra presente en la mayor parte de los entornos acuáticos y húmedos, incluyendo agua corriente de hospitales.

En varias regiones del mundo se ha descrito un aumento en la tasa de aislamiento e infecciones por *S. maltophilia*, lo que puede reflejar en parte un aumento de la población sensible con avances en el tratamiento médico y acceso a los centros sanitarios.

Las infecciones más comúnmente asociadas con *S. maltophilia* incluyen infecciones del tracto respiratorio (neumonía y exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva); bacteriemia, sepsis biliar; infecciones de huesos, del tracto urinario, y tejidos blandos; endoftalmítis; infecciones en ojos (keratitis, escleritis y dacriocistitis); endocarditis; y meningitis.

Los factores de riesgo de enfermedad invasiva por *S. maltophilia* en los pacientes inmunodeprimidos por tratamientos oncológicos o trasplantados son: presencia de neutropenia prolongada inducida por la medicación, el tratamiento reciente o mantenido con carbapenem, cefalosporinas de última generación o fluoroquinolonas, presencia de mucositis, presencia de dispositivos médicos permanentes, como catéteres intravasculares o genitourinarios, ingresos hospitalarios prolongados y la hiperalimentación <sup>(1-6)</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad y la fuente de infección dependen de las características clínicas de los pacientes: colonización de varios sitios, como las vías respiratorias, la piel y el aparato gastrointestinal; bacteriemia a menudo relacionada con catéteres; tromboflebitis séptica; infecciones del tracto urinario y las vías respiratorias generalmente en pacientes con cuerpos extraños o alteraciones estructurales; infecciones de la piel y los anexos cutáneos generalmente en pacientes con cuerpos extraños o alteraciones estructurales; infección diseminada a menudo con afectación multiorgánica y fallo multisistémico.

*S. maltophilia* es intrínsecamente resistente a una variedad de fármacos antimicrobianos no relacionados estructuralmente como  $\beta$ -lactámicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y tetraciclinas, así como a desinfectantes. Casi el 33% de los aislamientos

clínicos de *S. maltophilia* muestran in vitro resistencia a múltiples fármacos, como fluoroquinolonas, tetraciclina, eritromicina y cloranfenicol. Los genes que codifican pili y fimbrias disminuyen la eficacia de los antimicrobianos al aumentar la adhesión y la formación de biopelícula, la cual está asociada a la resistencia a ceftazidima, cefepima, ticarcilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam, aztreonam y gentamicina, pero no hacia ciprofloxacino, levofloxacino, TMP/SMX o meropenem.

Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX) posee la actividad más potente y fiable frente a los aislamientos clínicos de *S. maltophilia*. Más del 98% fueron sensibles a TMP/SMX en los primeros casos publicados; sin embargo, la resistencia a fármacos ha aumentado entre el 30-40% de los aislamientos con enfermedad en todo el mundo.

## ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

*Stenotrophomonas maltophilia* es un bacilo Gram negativo, aerobio, móvil por medio de un flagelo en región polar, no fermentadora. Puede persistir en medios pobremente nutridos. Es un organismo de vida libre, se encuentra presente en la mayor parte de los entornos acuáticos y húmedos, incluyendo agua corriente de hospitales. Considerado el tercer organismo patógeno nosocomial no fermentador más común, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* Crece en la mayoría de los medios enriquecidos para bacterias en los que produce colonias con una gran variedad de aspectos y colores. En medios seleccionados pueden aparecer tipos morfológicos de crecimiento lento de *S. maltophilia*, conocidos como variantes de colonia pequeña, especialmente en pacientes tratados previamente, y muestra un alto grado de resistencia a antibióticos. Estos tipos morfológicos pueden pasar desapercibidos en los cultivos rutinarios. *S. maltophilia* produce catalasa, hidroliza esculina y en los medios que contienen maltosa, produce una intensa reacción acida <sup>(1-3)</sup>.

Históricamente, *S. maltophilia* fue asilada en 1943 como *Bacterium bookeri* y luego llamada *Pseudomonas maltophilia*; después mediante análisis de rRNA determino que era más apropiadamente llamarla *Xanthomonas matophilia*. Posterior al análisis de la hibridación de DNA-rRNA con secuenciación y mapeo de amplificación de PCR 16S rNA se produjo un debate acerca de la nomenclatura, resultando un cambio en la clasificación y renombrando de *X. maltophilia* a *S. maltophilia*. <sup>(1)</sup>

En los aislamientos de pacientes, se han demostrado tres grupos distinguibles de *S. matophilia*. El grupo A (44%) genéticamente homogéneos; grupo B con gran heterogeneidad y grupo C el menos frecuente (16%). En los grupos A y B se observa  $\beta$ -lactamasa con actividad similar, y debido a la limitada expresión de  $\beta$ -lactamasa inducibles, *S. maltophilia* grupo C es sensible a los fármacos  $\beta$ -lactámicos <sup>(4)</sup>.

La identificación de este grupo puede realizarse por diferentes medios entre los cuales se encuentran métodos selectivos (p. eje., agar *Pseudomonas cepacia*, agar de oxidación-fermentación con lactosa, bacitracina y polimixina y agar selectivo *B. cepacia*). El sistema Becton Dickinson Phoenix 100 ID/AST se le reconoce una identificación correcta del 84% de las bacterias Gram negativas no entéricas hasta el nivel de género y especie. Los métodos moleculares, mas rápidos y precisos, que emplean secuenciación de genes de ARN



ribosómico 16S o 23S pueden sustituir a los métodos convencionales. La espectrometría de masa por desorción/ionización mediante laser asistida por matriz celular completa con analizador de tiempo de vuelo es un método prometedor para la identificación rápida y precisa. (1, 5)

Existen múltiples medios para su aislamiento entre los cuales se encuentran Agar selectivo Gram negativo (GNSA) el cual es un medio desarrollado por Moore y colaboradores para detectar la microbiota de Gram negativos, este medio contiene novobiocina (5 mg/litro), ciclohexamida (100 mg/litro), anfotericina (2 mg/litro), nisina (48 mg/litro), y cristal violeta (2 mg/litro) el cual detecta  $6.7 \times 10^3$  unidades formadoras de colonia de *S. maltophilia* en esputo. La producción de ácido a partir de la maltosa pero no de la glucosa ha sido usada para distinguir *S. maltophilia* de *P. aeruginosa*, ya que la *P. aeruginosa* produce ácido a partir de la glucosa pero no de la maltosa o de la lactosa. Las colonias de *S. maltophilia* aparecen amarillo y azul en los medios que contienen maltosa y glucosa respectivamente, en contraste con *P. aeruginosa* las cuales aparecen como colonias azules en medio con maltosa y amarillo verdosas en medios que contienen glucosa. Un medio selectivo diferencial es el agar SM2i el cual contiene agar Mueller-Hinton adicionado con maltosa, *dl*-metionina, vancomicina, imipenem, anfotericina B y azul de bromotimol. Las colonias de *S. maltophilia* son suaves, redondas y verdes con un centro verde olivo y en la periferia verde brillante, o verde oscuro en el centro con verde olivo en la periferia, algunas con halos azul-verde. Las colonias de *S. maltophilia* son fácilmente distinguibles de otras colonias de bacterias Gram negativas, como *P. aeruginosa* porque aparecen blancas o a menudo con color plata, o *E. faecium*, el cual aparece pequeño e incoloro. (1,5,6)

*S. maltophilia* puede asociarse con infecciones polimicrobianas o crecimiento lento en los pacientes, resultado algunas veces difícil su aislamiento bacteriano. (1, 7)

La *S. maltophilia* posee agilidad intrínseca y atraviesa las barreras epiteliales para invadir el parénquima y la microvasculatura. Los principales factores de virulencia con la producción de diversas enzimas extracelulares, la evasión de la respuesta inmunitaria del huésped y el estímulo de una respuesta inflamatoria tisular extensa. Los factores bacterianos que contribuyen a la colonización de las vías respiratorias o de los dispositivos protésicos, como catéteres quirúrgicos e intravasculares, y de los tubos endotraqueales son la carga catiónica

superficial, los flagelos y las fimbrias, que favorecen la adhesión, y la formación de biopelícula (1, 8).

En varias regiones del mundo se ha descrito un aumento en la tasa de aislamiento e infecciones por *S. maltophilia*, lo que puede reflejar en parte un aumento de la población sensible con avances en el tratamiento médico y acceso a los centros sanitarios (9-11).

Este aumento global también es consistente con las descripciones del aislamiento de bacterias en numerosos dispositivos médicos, el anticoagulante de los tubos de recogida de sangre con sistema de vacío, desinfectantes clorhexidinacetrimida y agua estéril. Se ha identificado *S. maltophilia* en el suministro de agua hospitalaria tratada con cloro como una fuente de brotes ocasionales de casos nosocomiales (1, 12).

Los pacientes con riesgo elevado de infección son aquellos gravemente enfermos con: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, necesidad de ventilación asistida prolongada que requiera traqueotomía, contusión pulmonar y colonización previa de las vías respiratorias por *S. maltophilia*. (1, 3)

Las infecciones más comúnmente asociadas con *S. maltophilia* incluyen infecciones del tracto respiratorio (neumonía y exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva); bacteriemia, sepsis biliar; infecciones de huesos, del tracto urinario, y tejidos blandos; endoftalmitis; infecciones en ojos (keratitis, escleritis y dacriocistitis); endocarditis; y meningitis. (1, 13)

Los factores de riesgo bien conocidos de enfermedad invasiva por *S. maltophilia* en los pacientes inmunodeprimidos por tratamientos oncológicos o trasplantados son: presencia de neutropenia prolongada inducida por la medicación (recuento de neutrófilos < 150 células/ $\mu$ l) el tratamiento reciente o mantenido con carbapenem, cefalosprinas de última generación o fluoroquinolonas, presencia de mucositis, presencia de dispositivos médicos permanentes, como catéteres intravasculares o genitourinarios, ingresos hospitalarios prolongados y la hiperalimentación (1, 14).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad y la fuente de infección dependen de las características clínicas de los pacientes: colonización de varios sitios, como las vías respiratorias, la piel y el aparato gastrointestinal; bacteriemia a menudo relacionada con

catéteres; tromboflebitis séptica; infecciones del tracto urinario y las vías respiratorias generalmente en pacientes con cuerpos extraños o alteraciones estructurales; infecciones de la piel y los anexos cutáneos generalmente en pacientes con cuerpos extraños o alteraciones estructurales; infección diseminada a menudo con afectación multiorgánica y fallo multisistémico <sup>(1,4, 9)</sup>.

En los pacientes con fibrosis quística (FQ), la mayor frecuencia de colonización e infección por *S. maltophilia* puede reflejar en parte la cohabitación con otras bacterias Gram negativas no fermentativas que influyen sobre un microambiente del huésped mutuamente adecuado (percepción de quorum). <sup>(1)</sup>

*S. maltophilia* es intrínsecamente resistente a una variedad de fármacos antimicrobianos no relacionados estructuralmente como  $\beta$ -lactámicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y tetraciclinas, así como a desinfectantes <sup>(1)</sup>.

La resistencia a numerosos metales pesados hace que *S. maltophilia* sea resistente en los catéteres con revestimiento de plata. Casi el 33% de los aislamientos clínicos de *S. maltophilia* muestran in vitro resistencia a múltiples fármacos, como fluoroquinolonas, tetraciclina, eritromicina y cloranfenicol, por medio de la hiperexpresión de la bomba de expulsión SmeDEF. Los genes que codifican pili y fimbrias disminuyen la eficacia de los antimicrobianos al aumentar la adhesión y la formación de biopelícula, la cual esta asociada a la resistencia a ceftazidima, cefepima, ticarcilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam, aztreonam y gentamicina, pero no hacia ciprofloxacino, levofloxacino, TMP/SMX o meropenem <sup>(2)</sup>. Como otros determinantes de resistencia a fármacos,  $\beta$ -lactamasas, y enzimas modificadoras de aminoglucósidos, en la mayoría de los aislamientos de *S. maltophilia* nosocomiales se observa disminución de la permeabilidad de la membrana externa.

Para establecer sensibilidad puede hacerse por estándares por CLSI, así como por métodos automatizados como Vitek 2 AST-GN69 y AST-XN06 el cual se refiere muestra resultados comparables entre Vitek-2 y CLSI 2016 M100S 26th <sup>(12)</sup>.

Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX) posee la actividad más potente y fiable frente a los aislamientos clínicos de *S. maltophilia*. Más del 98% fueron sensibles a TMP/SMX en los primeros casos publicados; sin embargo, la resistencia a fármacos ha aumentado entre el 30-

40% de los aislamientos con enfermedad en todo el mundo. El mecanismo subyacente de la resistencia de TMP/SMX no se conoce por completo. Se ha demostrado que los integrones de clase 1 portadores del gen *sul1* y una región común de un elemento de inserción (ISCR) portadores del gen *sul2* desempeñan un papel importante en la resistencia a TMP/SMX. La propagación global de los genes móviles *sul* se ha relacionado con el mayor uso de TMP/SMX y se ha observado que ocurre durante el tratamiento <sup>(1, 15)</sup>.

La disminución de la impermeabilidad e la membrana externa hace que *S. maltophilia* sea intrínsecamente menos sensible a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos incluyendo cefepima, ticarcilina/clavulanato, ceftazidima y piperacilina/tazobactam, así como la presencia de bombas de flujo,  $\beta$ -lactamasas y enzimas modificadoras de antibióticos, todas contribuyendo a la resistencia intrínseca de antibióticos. Esta resistencia intrínseca de *S. maltophilia* ha sido explicada como resistencia adquirida en los medios naturales no humanos y no debida únicamente al uso de antibióticos. La contaminación del ambiente con antibióticos puede enriquecer la resistencia bacteriana y proveer una oportunidad de adquisición de resistencia a fármacos por otros patógenos bacterianos. <sup>(1-4)</sup>

Los mecanismos de resistencia a fármacos son adquiridos horizontalmente y transferidos mediante plásmidos, trasposones, integrones, elementos similares a integrones, elementos comunes de regiones de inserción (ISCR) y biopelícula. <sup>(1, 4)</sup>

El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) provee las guías para las pruebas de agentes antimicrobianos contra *S. maltophilia* usando los métodos de dilución y disco de difusión. <sup>(1)</sup>

En un estudio realizado en México entre 2006 y 2013, en el cual se incluyeron 2 hospitales de tercer nivel (Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el estado de Nuevo León y el Hospital Civil de Guadalajara e Instituto de Patología Infecciosa y Experimental “Dr. Francisco Ruiz Sánchez”) sobre *S. maltophilia* en el cual se analizaron susceptibilidad antimicrobiana, producción de biofilm y características de los aislamientos, se observó una resistencia a TMP/SMX hasta del 32.8%. Genes L1 y L2 fueron detectados en 77.1% y 66.9%. además, todos los aislamientos de *S. maltophilia* fueron productores de biopelícula <sup>(2)</sup>

Se realizó un estudio de 2009 a 2011 en un centro de tercer nivel en Hungría en el cual se identificaron mediante métodos convencionales, cartas de identificación para Gram negativos VITEK 2 y adicionalmente por MALDI-TOF espectrometría de masa en 160 muestras de *S. maltophilia* en las cuales se reporta sensibilidad hacia trimetoprim/Sulfametoxazol, moxifloxacino y levofloxacino como los agentes más efectivos con concentraciones mínimas inhibitorias de 50/90, 0.5/1, 0.25/1, 1/2 respectivamente. <sup>(5)</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En varias regiones del mundo se ha descrito un aumento en la tasa de aislamiento e infecciones por *S. maltophilia*, lo que puede reflejar en parte un aumento de la población sensible con avances en el tratamiento médico y acceso a los centros sanitarios. Este aumento global también es consistente con las descripciones del aislamiento de bacterias en numerosos dispositivos médicos, desinfectantes como clorhexidinacetrimida y agua estéril. Se ha identificado *S. maltophilia* en el suministro de agua hospitalaria tratada con cloro como una fuente de brotes ocasionales de casos nosocomiales.

La resistencia a numerosos metales pesados hace que *S. maltophilia* sea resistente en los catéteres con revestimiento de plata. Casi el 33% de los aislamientos clínicos de *S. maltophilia* muestran in vitro resistencia a múltiples fármacos, como fluoroquinolonas, tetraciclina, eritromicina y cloranfenicol, por medio de la hiperexpresión de la bomba de expulsión SmeDEF.

Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX) posee la actividad más potente y fiable frente a los aislamientos clínicos de *S. maltophilia*. Más del 98% fueron sensibles a TMP/SMX en los primeros casos publicados; sin embargo, la resistencia a fármacos ha aumentado entre el 30-40% de los aislamientos con enfermedad en todo el mundo. El mecanismo subyacente de la resistencia de TMP/SMX no se conoce por completo. Se ha demostrado que los integrones de clase 1 portadores del gen *sul1* y una región común de un elemento de inserción (ISCR) portadores del gen *sul2* desempeñan un papel importante en la resistencia a TMP/SMX. La propagación global de los genes móviles *sul* se ha relacionado con el mayor uso de TMP/SMX y se ha observado que ocurre durante el tratamiento.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con infecciones por *Stenotrophomonas maltophilia* y su patrón de susceptibilidad en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## JUSTIFICACIÓN

En los últimos años se ha reportado un incremento significativo de la mortalidad a nivel mundial por infecciones nosocomiales debidas a *S. maltophilia* en paciente pediátricos, presentado una incidencia semejante a la observa en otros microorganismos multiresistentes como *S. aureus*, *Acinetobacter spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*.

En México, las infecciones nosocomiales por *S. maltophilia* no han sido estudiadas suficientemente por lo que no se ha logrado definir su tratamiento óptimo. Sin embargo, debido al reporte de resistencia a múltiples antibióticos y a su potencial de mortalidad, se considera importante realizar un estudio retrospectivo que nos permita, inicialmente conocer las características clínicas de la infección por *S. maltophilia* dentro de nuestra población infantil. Lo anterior, nos dará información que permitirá llevar a cabo nuevos estudios, con el fin de establecer la frecuencia de estos aislamientos y su perfil de susceptibilidad antibiótica; así como comprar la eficacia clínica en el uso de monoterapia y fármacos sinergistas, y así garantizar la mejor opción de tratamiento y con ello disminuir considerablemente la tasa de morbilidad asociada a dicho microorganismo.



## OBJETIVOS

### Objetivo General

1. Describir las características clínicas y patrón de susceptibilidad en infecciones por *Stenotrophomonas maltophilia* en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

### Específicos:

1. Describir las características clínicas de los pacientes infectados por *S. maltophilia* durante un periodo de 36 meses.
2. Determinar la sensibilidad antibiótica a las cepas aisladas de *S. maltophilia*.

## METODOLOGIA

### Diseño del estudio:

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo de una serie de casos en los cuales se detecta infección por *S. maltophilia* en hemocultivos.

### Universo de Estudio

Pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

### Población objetivo

Pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con aislamiento de *S. maltophilia* en uno o más cultivos.

### Criterios de Inclusión:

- Pacientes de 0-18 años de edad que cuenten con uno o más aislamientos en hemocultivo de *S. maltophilia* durante el periodo de 01/01/2012 al 31/12/2016
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo y con la cepa procedente de la colección del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### Criterios de eliminación:

- Que no completen los datos requeridos para el análisis, ya sea por expediente clínico incompleto o no disponible, o en aquellos casos en los que no fue posible recuperar la cepa.

Periodo de Estudio.

Enero 2012 - Diciembre 2016

## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

Se recolectaron datos de pacientes con aislamientos bacterianos para *Stenotrophomonas maltophilia* en hemocultivos, así como la resistencia a antimicrobianos en el laboratorio de

microbiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez de un periodo de enero 2012 a diciembre de 2016 con lo que se calculó porcentaje de resistencia.

La bacteria estudiada fue: *Stenotrophomonas maltophilia*, la cual se conoce resistente a una amplia variedad de antibióticos, siendo tratamiento de primera elección el trimetoprim/sulfametoxazol.

Se realizó la base de datos de los pacientes con aislamiento, en donde se tomaron características clínicas como patología de base, días de antibiótico empleados, uso de dispositivos intravenosos.

Las pruebas de susceptibilidad se llevaron a cabo usando el método de microdilución establecido por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), criterios M100-S19

Antimicrobianos utilizados: trimetoprim/sulfametoxazol, en caso de salir resistente se realizaba sensibilidad hacia Fluroquinolonas (Ciprofloxacino).

## CONSIDERACIONES ETICAS

Este estudio no tiene conflictos éticos, puesto que no participan pacientes, solo se hizo uso de las bases de datos, se cuidó la confidencialidad al recabar la información de laboratorio, se tomaron datos individuales, con el nombre de la bacteria y de las pruebas de susceptibilidad in vitro. La base de datos del Departamento de Infectología incluyen datos individuales, al momento de extraer la información, no se recabo información individual, solo fue utilizada para el cálculo de los días de tratamiento de cada antibiótico.

Los aspectos éticos de la presente investigación se han establecido basados en la Declaración de Helsinki y en los lineamientos y principios generales que el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984, dando cumplimiento a los artículos 13 y 14 (fracción I, II, III, IV, V, VII, VIII) del segundo título mencionado, correspondiente a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos; así mismo, de acuerdo al artículo 17 de este último título, el presente trabajo se considera una INVESTIGACIÓN SIN RIESGO (categoría I), pues no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en variables fisiológicas, psicologías y/o sociales de los pacientes que participan en el estudio, así mismo al ser un estudio observacional y retrospectivo no se requieren cartas de consentimiento informado.

Toda información obtenida se resguardará en el Departamento de Infectología y solo tendrán acceso los investigadores, o las instancias que requieran hacer una auditoria del estudio, como lo son:

- Comité de Investigación y ética del HIMFG
- Secretaria de Salud.

Los documentos fuente se guardará por al menos 10 años, conservando la privacidad de los mismos. De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación sin riesgo pues no hay sujetos humanos que participen en el estudio.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis exploratorio descriptivo. No se realizó análisis estadístico inferencial por tratarse de un estudio de tipo descriptivo

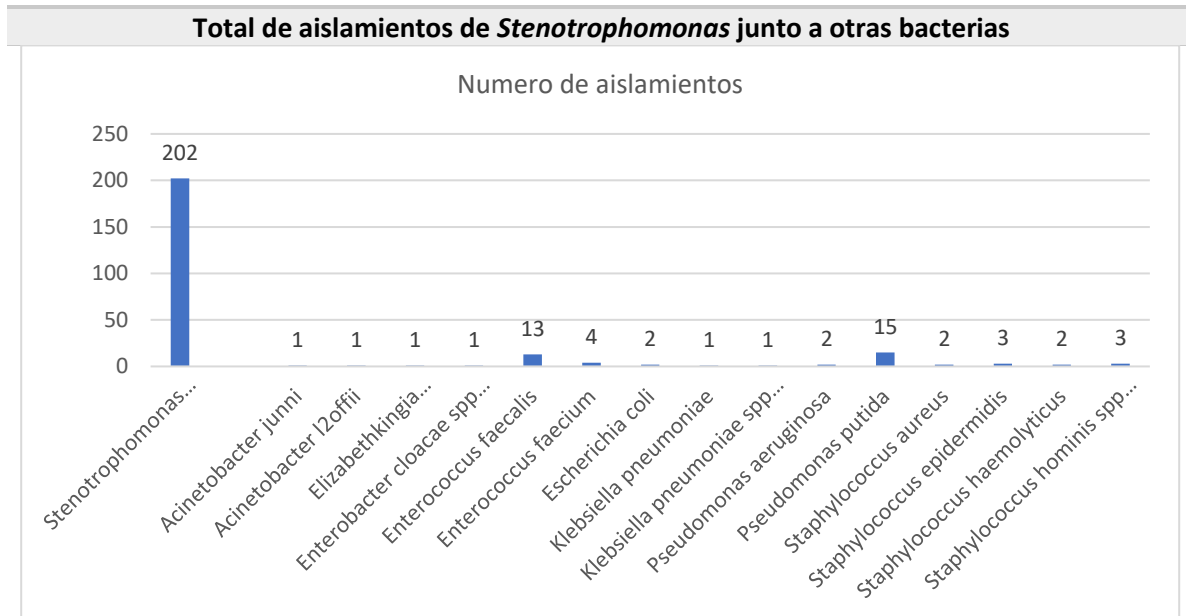
Para vaciar los resultados (gráficas y tablas) el programa Microsoft Excell®

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

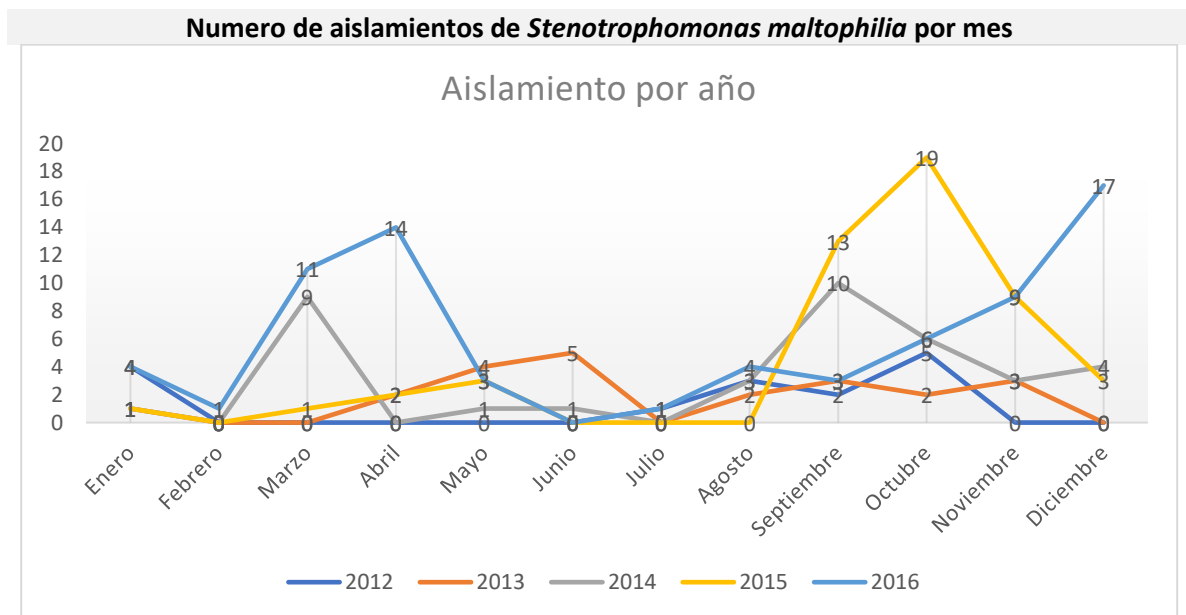
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Comorbilidades	Listado de patologías médico-quirúrgicas, alérgicas, traumáticas y/o transfusionales que ha padecido un paciente	Cualquier condición médica que se presente por al menos 12 meses e involucre varios órganos y/o sistemas que requieran atención especializada	Nominal politómica	(0) Ninguna (1) Neurológica y/o neuromuscular (2) Cardiovascular (3) Respiratoria (4) Renal y/o urológica (5) Gastrointestinal (6) Hematológica (7) Metabólica (8) Genética (9) Malignidad (10) Neonatal (11) Trasplante (12) Reumatológica y/o inmunológica (13) Otros
Uso de dispositivos externos	Dispositivo utilizado para distribuir o extraer artificialmente fluidos del organismo	Uso de catéter venoso central	Razón	(1) Sí (2) No
Resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol	Refractariedad total o parcial de un microorganismo al efecto de un antibiótico	Refractariedad total de <i>S. maltophilia</i> al efecto de Trimetoprim/Sulfametoxazol	Razón	(1) Resistente (2) Sensible
Uso previo de antibióticos	Uso anticipado de sustancias químicas capaces de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos	Uso de antibióticos previos a desarrollar bacteriemia por <i>S. maltophilia</i>	Razón	(1) Sí (2) No

Duración del tratamiento	Tiempo que transcurre desde el principio y el final del tratamiento antimicrobiano	Duración total del tratamiento antimicrobiano	Cuantitativa	Días de tratamiento
--------------------------	--	---	--------------	---------------------

## RESULTADO



**Figura 1. Aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia* y otras bacterias.**  
**Fuente. Registro de aislamientos de Laboratorio de Microbiología de HIMFG 2012-2016.**



**Figura 2. Numero de aislamientos mensuales de *Stenotrophomonas maltophilia* durante cada año de 2012 a 2016.**  
**Fuente. Registro de aislamientos de Laboratorio de Microbiología de HIMFG 2012-2016.**



Porcentaje de aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia* de acuerdo a patología de base

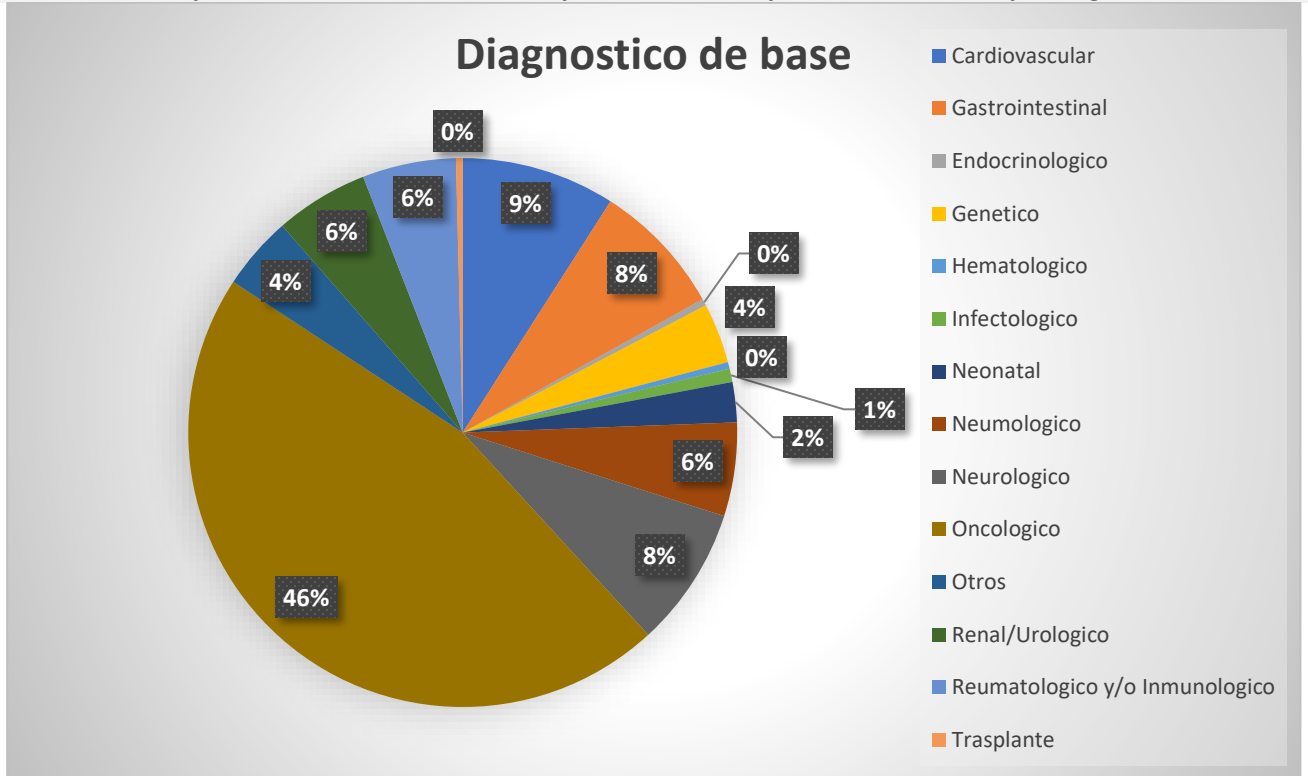


Figura 3: Porcentaje de aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia* de acuerdo a patología de base de los pacientes.

Fuente. Registro de aislamientos de Laboratorio de Microbiología de HIMFG 2012-2016.

Porcentaje de sensibilidad de *Stenotrophomonas maltophilia* a Trimetroprim/Sulfametoxazol

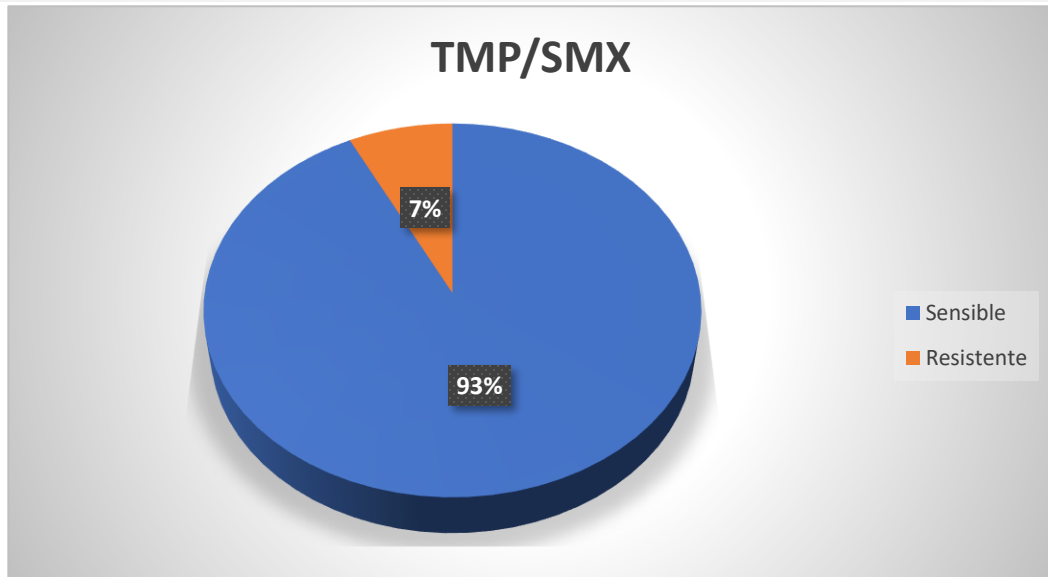


Figura 4. Grafica de porcentaje de sensibilidad reportada de *Stenotrophomonas maltophilia* a Trimetroprim/Sulfametoxazol

Fuente. Registro de aislamientos de Laboratorio de Microbiología de HIMFG 2012-2016.

Porcentaje de aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia* en relación a sexo de los pacientes

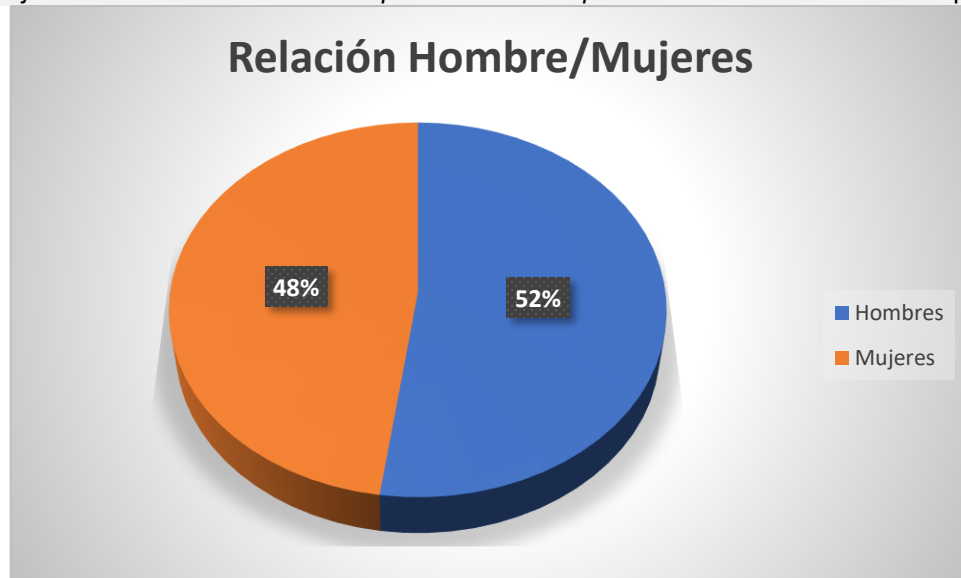


Figura 5. Grafica con porcentajes de acuerdo al sexo de los pacientes

Fuente. Registro de aislamientos de Laboratorio de Microbiología de HIMFG 2012-2016.

Porcentaje de aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia* de acuerdo a edad de los pacientes

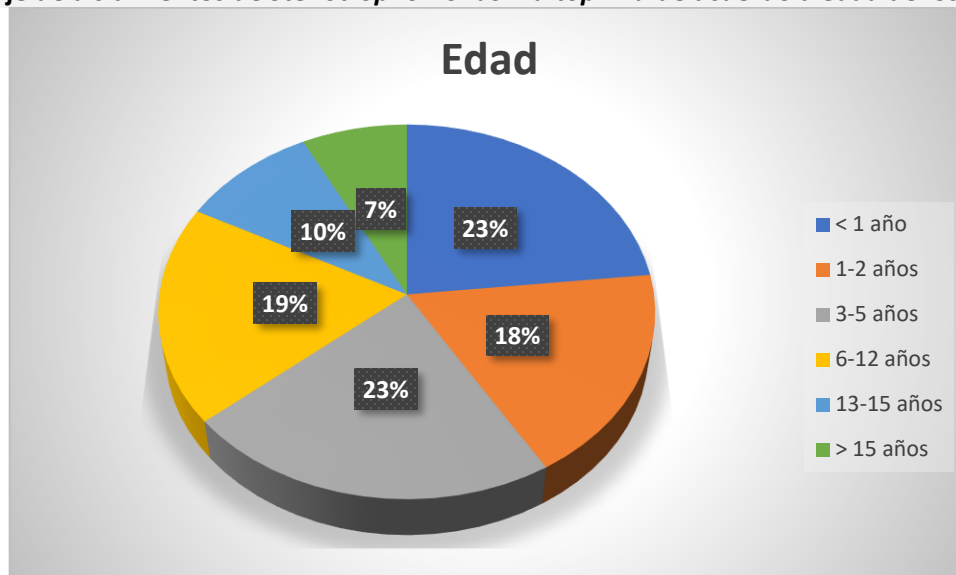


Figura 6. Grafica que muestra el porcentaje de la edad de los pacientes con aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia*.

Fuente. Registro de aislamientos de Laboratorio de Microbiología de HIMFG 2012-2016.

Porcentaje de pacientes con catéter venoso central y aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia*

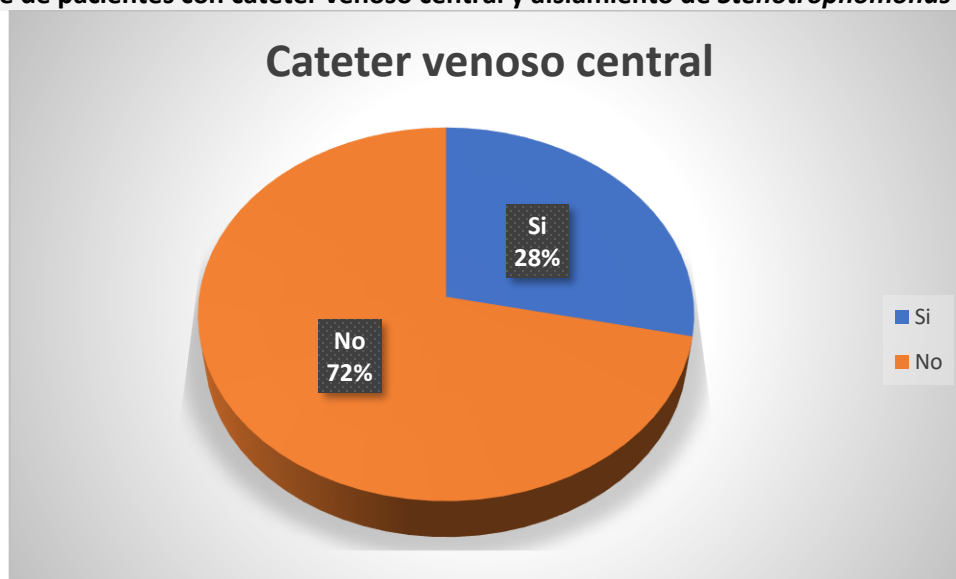


Figura 7. Grafica que muestra el porcentaje de los pacientes que contaban con catéter venoso central al momento de aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia*.

Fuente. Registro de aislamientos de Laboratorio de Microbiología de HIMFG 2012-2016.

Porcentaje de pacientes con aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia* que recibieron antibiótico previo a bacteriemia

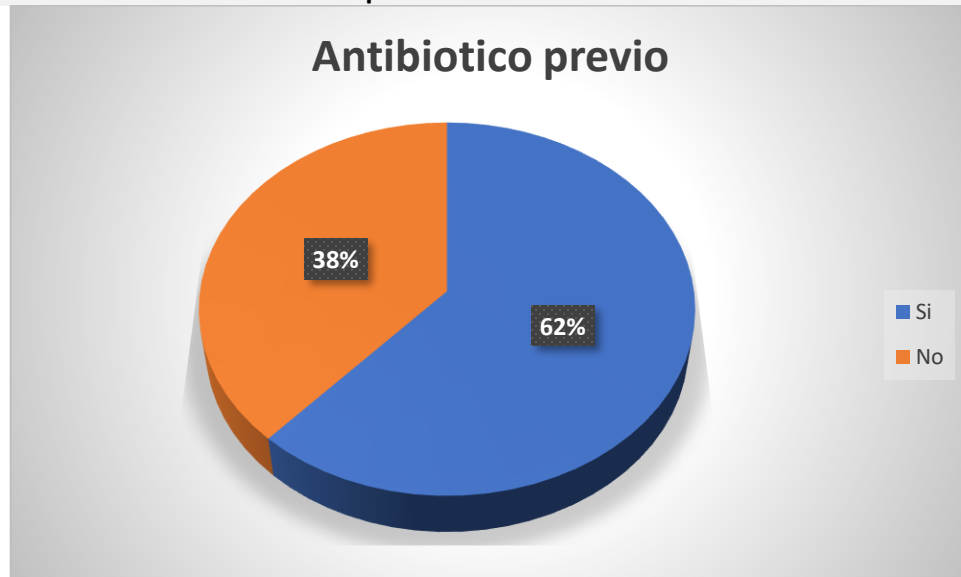


Figura 8. Porcentaje de pacientes que recibieron algún esquema antibiótico previo al aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia*.

Fuente. Registro de aislamientos de Laboratorio de Microbiología de HIMFG 2012-2016.

## DISCUSIÓN

De acuerdo a lo citado por Brooke en “*Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen” esta puede ser aislada con otros microorganismos (como *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia species*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus metilino resistente*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Enterobacter species*, *Enterococcus species*, *Bacteroides species*, *Corynebacterium species*, y *Candida albicans*) en muestras simples de pacientes, así como ocurrió con nuestra investigación ya que de los 202 aislamientos analizados 53 muestras fueron aislados con otros microorganismos, siendo aislada más frecuentemente *Pseudomonas putida* en un total de 15 cultivos representando 5.9% de las muestras, seguida de *Enterococcus faecalis* con un total de 13 muestras representando un 5.1%.

En un estudio realizado en México entre 2006 y 2013, por Flores T., Gutiérrez F., Morfin O., et al., en el cual se incluyeron 2 hospitales de tercer nivel se analizó susceptibilidad antimicrobiana de *Stenotrophomonas maltophilia* a TMP/SMX encontrando resistencia hasta del 32.8%. En nuestro estudio encontrando resistencia solamente en el 7% de los aislamientos.

Se han reportado factores de riesgo para *Stenotrophomonas maltophilia*, entre los cuales se encuentran inmunocompromiso; Hirota Ebara y colaboradores reportaron en su estudio que las enfermedades hematológicas malignas fue la causa mas común, reportando hasta un 36.5%, seguido de los tumores solidos con un 25.4% y la neutropenia con un 31.5%. En nuestro estudio se observa que los pacientes con patológica oncológica representan el mayor porcentaje de aislamientos con un 46% del total.

Ji-Young Lee, en un estudio realizado en la Republica de Korea, reporta que además de enfermedad hematológica maligna como factor de riesgo para el desarrollo de infección por *Stenotrophomonas maltophilia*, se encuentran el uso de antibioticos previamente, siendo el mas común los carbapenemicos. En nuestro estudio se reporta un 62% de los pacientes con esquema antibiótico previo. Además comenta un porcentaje mayor en el sexo masculino, en nuestro estudio solamente 4% más por arriba el sexo masculino del femenino.

## CONCLUSIÓN

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se observa un porcentaje por debajo del reportado en la literatura médica de resistencia de *Stenotrophomonas maltophilia* a trimetoprim/sulfametoxazol siendo en nuestra unidad de 15%, probablemente relacionada al control estricto de antibióticos con el que contamos en la unidad hospitalaria.

El mayor grupo de pacientes afectados por infecciones causadas por *Stenotrophomonas maltophilia* son aquellos que presentan inmunocompromiso como se describe en la mayoría de los artículos, siendo en nuestra unidad los pacientes oncológicos con casi la mitad de los aislamientos totales del estudio.

No se observa relación por sexo, ya que los porcentajes fueron muy similares, pero si se observa relación por edad, ya que en los menores de 1 año se observa un 23% de aislamientos, seguido solamente por el grupo de 5 años.

El mayor número de aislamientos se observa a finales de otoño e inicios de primavera, siendo muy bajos los aislamientos en verano

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

No se identificó el posible mecanismo de resistencia en aquellas cepas de *Stenotrophomonas maltophilia* que mostraron resistencia al tratamiento con Trimetroprim/Sulfametoxazol.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Enero 2017	Febrero 2017	Marzo 2017	Abril 2017	Mayo 2017	Junio 2017
Aprobación de anteproyecto	■ ■					
Elaboración de Protocolo		■ ■				
Recolección de datos.		■ ■				
Captación de aislamientos		■ ■ ■				
Recolección de datos. Revisión de expediente			■ ■			
Recolección de datos. Revisión de expediente			■ ■			
Recolección de datos. Recolección de patrón de susceptibilidades				■ ■		
Recolección de datos. Elaboración de base de datos				■ ■		
Elaboración de base de datos					■ ■	
Análisis y conclusiones					■ ■	
Termino						■ ■ ■



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brooke J. S., *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clinical Microbiology Reviews* (2012). 2-41
2. Flores T. S., Gutiérrez F. J., Morfín O. R., et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in Mexico: antimicrobial resistance, biofilm formation and clonal diversity. *Journal of Medical Microbiology* (2014), 63, 1524-1530.
3. Ebara H., Hagiya H., Haruki Y., et al. Clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia: a regional report and review of a Japanese case series. *International Medicine* (2017). 56: 137-142.
4. Sun E., Liang G., Wang L., et al. Antimicrobial susceptibility of hospital acquired *Stenotrophomonas maltophilia* isolate biofilms. *The Brazilian Journal of Infectious diseases* (2016).586, 1-9.
5. Juhász E., Krizsán G., Lengyel G., et al. Infection and colonization by *Stenotrophomonas maltophilia*: antimicrobial susceptibility and clinical background of strains isolated at a tertiary care centre in Hungary.
6. Gutiérrez M. C., Reyes G. E., Corona J. F., *Stenotrophomonas maltophilia*, una bacteria multirresistente. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina crítica y terapia intensiva*. 2002. Vol. XXI, Num 2. 91-94.
7. Wei J., Jiayuan W., Haotong X., Gang L., Resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* to fluoroquinolones: prevalence in a University Hospital and possible mechanisms.
8. Averbuch D., Avaky C., Harit M., et al. Non-fermentative Gram-negative rods bacteremia in children with cancer: a 14-years single-center experience. Springer. 2017. 1-8.
9. Lee J., Kang C., Ko J., et al. Clinical features and risk factors for development of breakthrough Gram-negative bacteremia during carbapenem therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016. 1-32.
10. Hideki A., Masaru B., Chikako O., et al. Evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazole based combination therapy against *Stenotrophomonas maltophilia*: in vitro effects and clinical efficacy in cancer patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017. 1-18.

11. Corlouer C., Lamy B., Desroches M., et al. *Stenotrophomonas maltophilia* healthcare-associated infections: identification of two main pathogenic genetic backgrounds. *Journal of Hospital Infection*. 2016. 1-23
12. Humphries R. Performance of Vitek ® 2 for antimicrobial susceptibility testing of *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Stenotrophomonas maltophilia* with Vitek ® 2 (2009 FDA) and CLSI M100S 26th edition Breakpoints. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016. 1-18
13. Wattlaufer J., Klingel M., Yau Y., et al. Longitudinal study of *Stenotrophomonas maltophilia* antibody levels and outcomes in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016. 1-6
14. So Young C., Kyungwon L., Hae-Sun C., et al. Levofloxacin efflux and smeD in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Microbial drug resistance*. 2016. 1-6
15. Gallo S. W., Figueiredo T. P., Bessa M. C., et al. Isolation and characterization of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from Brazilian Hospital. *Microbial Drug Resistance*. 2016. Volume 22, Number 8. 688-695.

## ANEXOS

Tabla recolección de datos

No.	Edad	Sexo	Registro	Servicio	Patología	Motivo de ingreso	Dispositivos invasivos	Complicaciones	Antibióticos previos	Duración tratamiento	Desenlace