

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO



---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN"  
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA

“Estudio de la susceptibilidad de aislados clínicos de *Stenotrophomonas maltophilia* en hemocultivos y cultivos de vía aérea en un hospital de tercer nivel en México”

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN  
INFECTOLOGIA

PRESENTA:

DR. SERGIO ARMANDO CALDERÓN CAMPAS

ASESOR DE TESIS

DRA. MIRIAM BOBADILLA DEL VALLE

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. GUILLERMO MIGUEL RUIZ - PALACIOS Y SANTOS

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN MÉDICA

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

CIUDAD DE MÉXICO A 12 DE OCTUBRE DE 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.

**“Estudio de la susceptibilidad de aislados clínicos de  
*Stenotrophomonas maltophilia* en hemocultivos y cultivos de vía  
aérea en un hospital de tercer nivel en México”**



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

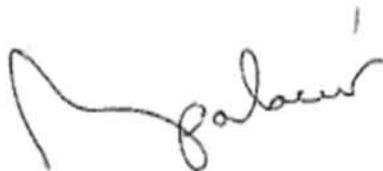
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION MEDICA



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

FACULTAD DE MEDICINA UNAM



DR. GUILLERMO RUIZ PALACIOS Y SANTOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN

FACULTAD MEDICINA UNAM



DRA. JUDITH MIRIAM BOBADILLA DEL VALLE

ASESOR DE TESIS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN



DR. SERGIO ARMANDO CALDERÓN CAMPAS

RESIDENTE DE 2DO AÑO DE INFECTOLOGIA

## **INDICE**

• Agradecimientos	4
• Marco Teórico	5-56
○ Introducción	5
○ Factores de Riesgo	10
○ Etiopatogenia	15
○ Diagnostico	37
○ Tratamiento	50
○ Profilaxis y prevención	56
• Resumen	56
• Planteamiento del problema	57
○ Preguntas de investigación	57
○ Justificación	57
○ Hipótesis	58
○ Objetivos	58
○ Material y Métodos	59
• Definiciones	60
• Resultados	61
• Discusión	66
• Conclusión	67
• Bibliografía	68

## AGRADECIMIENTOS

A mis papas que siempre han sido un pilar importante en mi vida, su apoyo, amor y atención siempre son motivo para salir adelante en la vida y de esta forma crecer como ser humano, persona y profesionista.

A todos mis amigos de la especialidad, que me acompañaron en este camino, compartimos muchas experiencias y supimos salir adelante.

A mis hermanos que aun que están lejos, siempre están en mi corazón y en mi mente, son motivo de orgullo y perseveranza, un gran ejemplo de vida, mi motivación diaria.

A mis maestros, en especial a la Dra. Miriam Bobadilla, al Dr. Calva y al Dr. Sierra, gracias a ellos he cumplido retos que me han hecho crecer. Son mi inspiración para ser cada día un mejor medico pero sobre todo un mejor ser humano. En ellos he encontrado lo que todo medico quisiera ser.

Por supuesto a mis asesores de tesis Estrella Calderón y Francisco Leal y a todo el laboratorio de microbiología, no hay mejor ejemplo de lo que es ser un ser humano y profesionista, siempre entregada a su profesión, un gran ejemplo que algún día espero ser poco de lo que ella ha logrado, gracias!

## MARCO TEORICO

### ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

#### Taxonomía

El género *Stenotrophomonas* incluye dos especies: *S. maltophilia* y *S. africana*, de las que la primera es la de mayor relevancia clínica. El nombre de *Stenotrophomonas maltophilia* (del griego, *stenos*: estrecho; *trophos*: que se alimenta; *monas*: unidad; unidad que se alimenta de pequeños sustratos; del inglés antiguo, *malt*: malta; del griego, *philia*: afinidad; afinidad por la malta) fue propuesto en 1993 después de muchos años de debate sobre la posición taxonómica del microorganismo. Inicialmente estos microorganismos se denominaron *Pseudomonas maltophilia*, que incluía a *Bacterium bookeri* y *Pseudomonas melanogena*, así como cepas de *Pseudomonas alcaligenes* y de *Alcaligenes faecalis*. Posteriormente, mediante técnicas de hibridación de ADN-ARNr, se demostró que diversos fragmentos de ARNr de *S. maltophilia* eran más similares a los de las especies del género *Xanthomonas*. Las características bioquímicas, el contenido guanina-citosina (en proporción muy similar a *Xanthomonas*), la similitud enzimática, el mismo tipo de ubiquinonas y una composición en ácidos grasos y proteínas celulares muy semejantes a los de *Xanthomonas* apoyaron esta nueva clasificación. Estudios isoelectrónicos de las esterasas de la membrana externa confirmaron que *Pseudomonas betle* y *Pseudomonas hibiscicola* eran idénticas a *X. maltophilia*. Sin embargo, estudios posteriores de hibridación ADN-ARNr a diferentes temperaturas y estudios de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) demostraron que *X. maltophilia* no pertenecía al género *Xanthomonas*. Finalmente en 1993 se propuso el género *Stenotrophomonas* de la que *S. maltophilia* ha sido su único miembro hasta que en 1997 se introdujo una nueva e infrecuente especie, *Stenotrophomonas africana*, la cual es bioquímicamente casi idéntica a *S. maltophilia*.

Sin embargo, el análisis genotípico sólo revela un 35% de ADN homólogo entre las dos especies.

## **Morfología. Cultivo. Metabolismo. Antígenos. Genética.**

*S. maltophilia* es un bacilo gramnegativo recto o ligeramente curvado, no esporulado, de unas 0,5-1,5 µm de longitud. Tiene movilidad gracias a varios flagelos polares. Las colonias son lisas, brillantes, bien delimitadas y de color blanco a amarillo pálido. No suelen producir beta-hemólisis pero en agar sangre puede producir una decoloración verdosa en las zonas de confluencia de crecimiento. *S. maltophilia* es un aerobio obligado. No crece a temperaturas menores de 5°C ni mayores de 40°C, y su crecimiento óptimo ocurre a 35°C. La mayoría de las cepas requieren metionina y cistina para su crecimiento.

Aunque no es muy activa metabólicamente, puede metabolizar algunos sustratos inusuales como la estreptomina <sup>(13)</sup>, y algunas cepas se han investigado como potenciales agentes biodegradantes <sup>(14-12)</sup>.

*S. maltophilia* posee antígenos somáticos (O) y flagelares (H). Se han identificado 31 antígenos O, que se han utilizado en estudios epidemiológicos para tipar *S. maltophilia* <sup>(61, 125-126)</sup>. Se han comunicado reacciones cruzadas del antígeno O con *Brucella* spp, *Renibacterium salmoninarum*, y de forma no recíproca, con *Legionella pneumophila* (1). La composición de ácidos grasos celulares, muy diferentes a los encontrados en otras bacterias, también se ha utilizado para la identificación de *S. maltophilia* <sup>(41)</sup>.

La estructura genética de *S. maltophilia* es poco conocida. Se ha secuenciado un gen que codifica una proteína semejante a la hormona gonadotropina coriónica (“hCG-like”) (12, 31), que tiene una gran similitud inmunológica con la subunidad β de la hormona gonadotropina coriónica humana <sup>(127, 130)</sup>. *S. maltophilia* tiene un receptor de alta afinidad tanto para la hGC humana como para la “hCG-like”. Se ha observado que cuando se añade esta hormona al medio de cultivo se produce un efecto autocrino y/o paracrino, pues cambia el ciclo de crecimiento y la morfología bacteriana <sup>(13)</sup>. También se han secuenciado los genes de las betalactamasas “L1” y “L2” <sup>(13- 13)</sup>, y los genes *alkA* y *alkB*, que codifican una hidrolasa y una reductasa, respectivamente <sup>(13)</sup>. Wang y cols. identificaron un gen que codifica una tirosinasa responsable de la formación de melanina <sup>(138)</sup>. En un estudio realizado con 18 cepas de *S. maltophilia* se encontró que 5 de ellas tenían plásmidos <sup>(13)</sup>. Recientemente Avison y cols. identificaron un plásmido en 10

aislamientos de *S. maltophilia* que contenían los genes de las betalactamasas “L1” y “L2” (16).

### Aislamiento y medios selectivos

*S. maltophilia* puede crecer en casi todos los medios sólidos habituales. La temperatura de crecimiento ronda entre los 20 y los 37°C, y puede crecer también en ambiente de CO<sub>2</sub> al 5%. *S. maltophilia* crece en los cultivos de sangre con la mayoría de los sistemas comerciales, aunque con diferentes grados de eficiencia (tabla 1).

**Tabla 1. Aislamiento de *S. maltophilia* en sistemas comerciales de hemocultivos\*.**

Sistema	Nº de muestras que crecen/ Muestras totales (%)	Referencia
<b>Manual</b>		
<b>Isolator</b>	0/1 (0)	141
	6/8 (75)	142
	11/12 (92)	143
	18/19 (95)	144
<b>Septi-Check</b>	5/12 (42)	143
<b>Signal</b>	0/3 (0)	145
	1 / 2 (50)	144
<b>Semiautomático</b>		
<b>BACTEC radiométrico</b>	3/3 (100)	145
<b>Monitorización continua</b>		
<b>BacT/Alert</b>	3/6 (50)	140
	6/8 (75)	142
<b>BACTEC 9240</b>	1/6 (17)	140
	1/1 (100)	141
<b>ESP</b>	9/19 (47)	144
<b>o.a.s.i.s.</b>	2/2 (100)	146

\*Modificado de la referencia 41.

Se han desarrollado numerosos medios de cultivo selectivos para el aislamiento de *S. maltophilia* de muestras clínicas y ambientales, contaminadas generalmente por otros microorganismos. Se han añadido agentes antimicrobianos al medio de cultivo para mejorar los resultados. Para aislar *S. maltophilia* del suelo y de las plantas, Juhnke y Des Jardins añadieron al medio 6 antibacterianos: cefalexina, bacitracina, penicilina G, novobiocina, neomicina y tobramicina, y 2 agentes antifúngicos; nistatina y cicloheximida (17).

También añadieron maltosa y azul de bromotimol para facilitar la identificación de las colonias. Villarino y cols. en una investigación de un brote nosocomial por *S. maltophilia* (4), tomaron muestras de posibles reservorios ambientales y de las manos del personal de enfermería.

Se inocularon en agar de soja trypticasa suplementado con sangre de oveja y con gentamicina. Algunos autores han añadido carbapenémicos, aprovechando la resistencia intrínseca de *S. maltophilia* a los mismos. Imipenem añadido al agar sangre o McConKey se ha utilizado para aislar *S. maltophilia* de muestras de heces (14), esputo (5), o ambientales (1). A los medios con imipenem se les ha incorporado metionina (19) dado el requerimiento que tienen algunas bacterias de este aminoácido (4). Debe recordarse, sin embargo, que los medios que sólo contienen imipenem como agente inhibidor pueden permitir el crecimiento de microorganismos encontrados en heces, como *Enterococcus faecium* y *Candida* spp. Esto puede solventarse añadiendo, además, vancomicina y anfotericina B (150), y utilizando manitol-azul de bromotimol para facilitar la diferenciación de *S. maltophilia* (que no produce ácido a partir del manitol) de otras bacterias gramnegativas resistentes a imipenem. Este medio ha aumentado los aislamientos de *S. maltophilia* de muestras de esputo tomadas de pacientes con fibrosis quística y de heces en pacientes con neoplasias hematológicas (41, 15).

## **Hábitat**

*S. maltophilia* es un microorganismo ubicuo, con una amplia distribución geográfica, aunque su hábitat fundamental es el acuático. Se ha aislado en aguas de ríos y lagos, aguas residuales, plantas (hierba, vegetales, madera) y alimentos (pescado congelado, leche, huevos de aves de corral y cadáveres de cordero) (4). *S. maltophilia* tiene un efecto inhibidor de hongos fitopatógenos, y se ha investigado su utilización contra plagas en agricultura (4). También se ha comunicado su efecto inhibidor del crecimiento de hongos como *Candida* spp. y *Aspergillus fumigatus* (11). Esta inhibición puede ser debida a la producción de pirrolnitrina (11), que se ha sugerido que tiene actividad citolítica (12), o de maltophilina (13), un nuevo agente lactámico macrocíclico con actividad antifúngica contra aislamientos saprofiticos, fitopatógenos y humanos. *S. maltophilia* se ha aislado también como contaminante de cultivos en el laboratorio y en una gran variedad de superficies y objetos hospitalarios, como tubos de muestras de sangre, monitores de presión venosa y arterial, sistemas de cuidado de lentes de contacto, distribuidores de agua desionizada, máquinas de diálisis, soluciones

desinfectantes, piscinas de hidroterapia, máquinas de hielo, equipos de terapia inhaladora y nebulizadores, muestras de necropsia, analizadores de oxígeno, humidificadores de oxígeno, brochas de afeitado, desagües de fregaderos, grifos, esfingomanómetros, circuitos de ventiladores, y manos del personal sanitario (revisado en la referencia 4). *S. maltophilia* se ha encontrado en el ambiente doméstico, sobre todo cuando se han realizado estudios epidemiológicos de pacientes con fibrosis quística (7, 14), aunque se le ha prestado mucha menos atención que a los aislamientos hospitalarios. Mortensen y cols. sólo encontraron 4 aislamientos de *S. maltophilia* de 407 muestras tomadas del ambiente doméstico y de controles familiares de pacientes con fibrosis quística (14), posiblemente debido a que no se utilizaron medios selectivos. Sin embargo, Denton y cols. encontraron *S. maltophilia* en el 36% del total de muestras ambientales de las casas de los pacientes colonizados, y en un 42% de las muestras de las casas de pacientes no colonizados (7).

El aislamiento de *S. maltophilia* en superficies secas es muy raro. Moffet y Williams aislaron esta bacteria en varias muestras nosocomiales de agua, pero el aislamiento en superficies secas del equipo de terapia respiratoria fue comparativamente raro (15). Hirai inoculó una cepa de *S. maltophilia* en paños de algodón y en placas de cristal (16), y encontró menos de un 1% de bacterias viables 7 horas después de la inoculación. El tiempo necesario para reducir el 90% del inóculo inicial fue de 2,4 horas en el cristal. *S. maltophilia*, al contrario que otras bacterias gramnegativas, carece de proteínas similares a la albúmina sérica bovina, que incrementa su supervivencia en ambientes secos (16).

### **Portadores.**

Existen pocos estudios acerca del estado de portador humano de *S. maltophilia*, y los resultados obtenidos son contradictorios. Aunque algunos autores han demostrado su presencia en heces (15, 17), otros no han confirmado esta observación (18). Kerr y cols., en una pequeña serie de pacientes con neoplasias hematológicas demostraron un portaje fecal del 33% (19), mientras que en un grupo control de sujetos sanos, sólo 2 de 69 (2,9%) excretaban *S. maltophilia* por heces. También se ha encontrado el

microorganismo en exudados orofaríngeos de población adulta sana (41), aunque en otro estudio en 200 personas sanas no se encontró la bacteria (15). Khardori y cols., en un estudio de un brote nosocomial por *S. maltophilia* (6), no encuentra a este microorganismo en los exudados faríngeos del personal sanitario, aunque sí en los de algunos enfermos. *S. maltophilia* tampoco se ha podido encontrar en 50 muestras de la piel de enfermos de cáncer, ni en 50 exudados vaginales tomados en una clínica ginecológica (18). La colonización respiratoria sí ha sido comunicada en numerosos estudios, principalmente en pacientes con fibrosis quística (7, 11, 24, 1, 16). Finalmente, en estudios de algunos brotes nosocomiales se ha encontrado *S. maltophilia* en las manos de los sanitarios (4, 14, 15), pero no así en otros (6).

Se conoce poco acerca de las fuentes animales en las que se pueda encontrar a *S. maltophilia*, pero se ha podido aislar en pescados, carne cruda de vaca y oveja, leche, heces de conejos, lagartijas, boca y recto de reptiles, y en el tracto gastrointestinal de animales de laboratorio (4). Se ha implicado en la putrefacción de la lana de oveja, y se ha encontrado incluso en nematodos (4). Recientemente se ha comunicado un caso de septicemia por *S. maltophilia* en un cocodrilo cautivo del Este de África (16).

### **Factores de virulencia.**

Poco se conoce acerca de los factores de virulencia de *S. maltophilia*. La dificultad para diferenciar entre colonización e infección ha llevado a creer que este microorganismo tiene una limitada patogenicidad. Esta creencia se ha visto reforzada por algunos estudios en los que los casos de infección no se asociaron con un pronóstico desfavorable (como se comenta más adelante). Se ha sugerido que *S. maltophilia* produce infección sólo cuando actúa sinérgicamente con otros patógenos (12). Sin embargo, Morrison y cols. no encontraron diferencias significativas entre la supervivencia de los pacientes que tenían cultivos mixtos y los que los tenían puros (6). Estudios experimentales en modelos animales parecen apoyar la hipótesis que *S. maltophilia* no causa sepsis severa cuando se administra en ratones por vía intravenosa (4).

Aunque los extractos de cultivo bacterianos se asocian con alguna toxicidad, ésta es menos severa que la producida por preparados de *E. coli* (4).

*S. maltophilia* puede producir ADNasa, ARNasa, fibrinolisisina, lipasas, hialuronidasa, proteasas y elastasas. Estas dos últimas se pueden producir en grandes cantidades y se ha sugerido que pueden tener un papel semejante al de las exoenzimas de *Pseudomonas aeruginosa* en la patogénesis del ectima gangrenoso (16). En un estudio de 52 cepas de origen clínico y ambiental se observó que las cepas podían producir hasta 9 tipos diferentes de enzimas extracelulares, todas ellas producían proteasas y elastasas, sin diferencias entre los aislamientos clínicos y los ambientales (4).

Tanto las cepas clínicas como las ambientales de *S. maltophilia* tienen la propiedad de adherirse a diversos tipos de materiales plásticos, incluidas las cánulas intravenosas (4). En un estudio reciente se observó que la adhesión de *S. maltophilia* al vidrio y al Teflon, que tenían carga negativa en su superficie, era promovida por la carga positiva de la membrana externa de las cepas de *S. maltophilia* a pH fisiológico (16).

*S. maltophilia* tiene capacidad para sobrevivir y multiplicarse en infusiones intravenosas, incluida la nutrición parenteral total, lo que contribuye a la patogénesis de las infecciones asociadas a catéteres intravenosos (4). También puede crecer en los fluidos de diálisis y comportarse como pirógeno de bajo peso molecular durante la hemodiálisis (53).

Las proteínas fijadoras de IgG tienen aún un papel poco conocido en la patogénesis de la infección por *S. maltophilia* (12). La resistencia al suero es una característica que muestran muchos bacilos gramnegativos causantes de septicemia, y en un estudio realizado con un pequeño número de cepas de *S. maltophilia* se observó que los aislamientos clínicos mostraban esta propiedad con más frecuencia que los ambientales (4).

### **Identificación en el laboratorio de microbiología clínica.**

La identificación de *S. maltophilia* puede realizarse con diferentes sistemas comerciales, tanto automáticos como semiautomáticos. En la tabla 2 se presentan los resultados obtenidos con diferentes sistemas de identificación. Dado el número limitado de cepas utilizado en algunos estudios, no se pueden establecer conclusiones definitivas sobre la habilidad de cada sistema en la identificación de *S. maltophilia*. Cuando se comparan los resultados de los estudios que evalúan los sistemas semiautomáticos y

automáticos, no se encuentran diferencias significativas en la identificación de *S. maltophilia* (16).

Tabla 2. Sistemas comerciales utilizados en la identificación de *S. maltophilia*\*.

Sistema	Nº de cepas identificadas correctamente/ Nº de cepas totales (%)	Referencias
API 20E	5/5 (100)	165
	19/19 (100)	166
API 20NE	16/17 (94)	170
	2/2 (100)	171
	7/7 (100)	158
API rapid NFT	26/30 (87)	172
AutoSCAN W/A	33/34 (97)	173
	5/5 (100)	165
	4/4 (100)	174
	4/4 (100)	175
Biolog	63/64 (98)	176
Biotest	1/1 (100)	171
Cobas Micro ID-E/NF	2/5 (40)	165
Crystal Enteric/Non-Fermenter	16/17 (94)	177
	16/17 (94)	170
	6/6 (100)	166
Minitek	33/33 (100)	178
Radiometer Sensititre AP80	24/25 (96)	179
RapidID NF Plus	30/30 (100)	180
Rosco	1/1 (100)	171
Titertek-NF	55/57 (96)	181
Uni-N/F Tek	30/30 (100)	172
Vitek AutoMicrobic	13/30 (54)	172
	3/4 (75)	175
	27/28 (96)	182
	5/5 (100)	165
	4/4 (100)	174
	19/19 (100)	166
Vitek 2	27/27 (100)	183

En los primeros estudios no era raro encontrar casos de confusión de *S. maltophilia* con otros microorganismos, debido a la infrecuencia de sus aislamientos y a su incierta taxonomía, aunque estudios recientes enfatizan que este error de identificación aún puede ocurrir. Por esto, algunos métodos incluyen reacciones bioquímicas que permiten diferenciar *S. maltophilia* de bacterias como *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, y *Pseudomonas putida* (4).

Los métodos moleculares para la identificación de *S. maltophilia* han recibido comparativamente menos atención. Para la identificación de *S. maltophilia* en pacientes con fibrosis quística se han utilizado diferentes métodos moleculares de detección rápida. Ghozzi y cols. utilizan el análisis de fluorescencia basada en CE-SSCP (*capillary electrophoresis-single-strand conformation polymorphism*) de fragmentos de genes 16S ARNr amplificados por PCR de 270 bacilos gramnegativos aislados del esputo de pacientes con fibrosis quísticas (26 de ellos *S. maltophilia*) con una alta reproducibilidad y rapidez en los resultados (17). Hogardt y cols. utilizaron la hibridación fluorescente in situ (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) en la detección de bacterias que causan exacerbaciones en los pacientes con fibrosis quística (75 muestras de esputo y 10 exudados faríngeos) con unos resultados rápidos y con un 100% de especificidad sobre el cultivo convencional (168). Whitby y cols. utilizaron SS-PCR (*species-specific PCR*) en aislamientos respiratorios de pacientes con fibrosis quística con *S. maltophilia* con una sensibilidad y especificidad del 100% (19).

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

*S. maltophilia* ha sido considerada un microorganismo inusual en los aislamientos de los laboratorios de microbiología hasta hace unas décadas. Hoy su incidencia se ha incrementado enormemente, considerándose en muchos lugares el segundo bacilo gramnegativo no fermentador más común de los aislamientos clínicos después de *P. aeruginosa* (1). A partir de 1.970 se comenzaron a comunicar aumentos en el número de aislamientos de muestras clínicas, número que se ha ido incrementado progresivamente a lo largo de los años (4, 29). En un hospital oncológico de Houston, Texas, el índice de aislamientos de *S. maltophilia* por 10.000 ingresos aumentó de menos de 2 en 1.972 a 8 en 1.984 (2). En el Hospital Universitario de Virginia

el índice de aislamientos se duplicó de 7,1 a 14,1 por 10.000 altas de 1.981 a 1.984 (63). En la Clínica Mayo la incidencia aumentó de 12,8 en 1.984 a 37,7 por 10.000 altas en 1.987 (3). En la década de los 90 el hospital Francés de Ste. Marguerite (Marsella) comunica un incremento de sus aislamientos de 20 en 1.991, pasando por 24 en 1.992, a 65 en 1.993 (6). Este incremento en los aislamientos de *S. maltophilia* ha sido paralelo al avance tecnológico en medicina, con una mayor utilización de dispositivos invasivos y un aumento de la utilización de antimicrobianos de amplio espectro.

Se han descrito múltiples factores de riesgo asociados a la adquisición de *S. maltophilia*, como son el uso previo de antimicrobianos, la presencia de catéteres venosos centrales, la ventilación mecánica y la traqueostomía, la hospitalización prolongada, el ingreso en unidades de cuidados intensivos, la neutropenia en pacientes oncológicos con quimioterapia, otros estados de inmunodepresión como el tratamiento con corticosteroides, las neoplasias sólidas y hematológicas, las enfermedades de base graves, e incluso la exposición a pacientes con heridas infectadas por *S. maltophilia* (revisado en la referencia 41).

Los estudios que analizan los factores predisponentes para la adquisición de *S. maltophilia* apenas pueden compararse entre sí. En primer lugar, son escasos los estudios de casos y controles que analizan los factores de riesgo, por otro lado, la mayoría de ellos están realizados con escaso número de pacientes y en situaciones epidemiológicas muy diversas. Sin embargo, casi todos ellos coinciden en que la utilización previa de antimicrobianos está fuertemente asociada con la adquisición de *S. maltophilia*, y que a su vez está relacionada con los procesos debilitantes y la inmunosupresión de los pacientes. Muchos estudios han descrito que el tratamiento con carbapenemas, a las que *S. maltophilia* es intrínsecamente resistente, es un factor predisponente para la adquisición de *S. maltophilia* (3, 19), aunque no ha podido ser probado en otros (5, 9, 47, 62). Otros autores han descrito la utilización de otros antimicrobianos de amplio espectro, como son aminoglucósidos, fluorquinolonas y cefalosporinas de amplio espectro, previa a la adquisición de *S. maltophilia* (2, 19, 7). Heath y cols., en una serie de infecciones por *S. maltophilia* en la Australia tropical, observaron una variación estacional en los aislamientos, con un pico de

incidencia en la estación húmeda, lo que pudiera estar relacionado con el aumento del uso de ceftazidima e imipenem para el tratamiento de las infecciones por *Burkholderia pseudomallei* y *Acinetobacter baumannii*, que son más frecuentes en esa época (60).

Se han descrito numerosos brotes nosocomiales de infección y/o colonización por *S. maltophilia* (1, 16, 17, 18, 20). En algunos de ellos se ha podido identificar el reservorio ambiental de la bacteria. En un brote de *S. maltophilia* ocurrido en un hospital australiano y en el que se vieron implicados 63 pacientes se encontró al agua desionizada utilizada para hacer desinfectantes como fuente de infección (10). Cuatro casos de septicemia por *S. maltophilia* fueron atribuidos a una inadecuada desinfección de los capilares reutilizables usados en diálisis (17). Ocho pacientes con neoplasias hematológicas pertenecientes a una misma unidad desarrollaron infección por *S. maltophilia*, que se encontró en las máquinas de hacer hielo, el cual se utilizaba para las bebidas frías (4). Se ha encontrado en brotes de unidades de cuidados intensivos que los grifos de los lavabos de las habitaciones de los pacientes eran la fuente de infección (20, 19). En otro brote en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica se encontró como fuente de infección un sensor de temperatura de los ventiladores mecánicos (12). La transmisión cruzada sólo se ha podido demostrar en algunos estudios (16, 14, 15).

### **Técnicas de tipificación**

A lo largo de los años se han realizado diferentes estudios de tipificación para conocer la epidemiología de la colonización y la infección por *S. maltophilia*. Los objetivos de estos estudios se han dirigido a identificar las fuentes ambientales o endógenas del microorganismo, y a averiguar el modo de transmisión de cepas entre pacientes. De esta forma se pretende investigar el origen y la diseminación de los brotes nosocomiales, y distinguir entre la adquisición de nuevas cepas y la aparición de variantes más resistentes posteriores al tratamiento antimicrobiano.

Los métodos utilizados en la tipificación de *S. maltophilia* pueden basarse en el fenotipo o en el genotipo del microorganismo. En general, los métodos fenotípicos son inadecuados para establecer las rutas de transmisión de *S. maltophilia* en los hospitales, y son necesarios métodos más

discriminatorios, como los genotípicos. En la tabla 3 se muestran los diferentes métodos fenotípicos y genotípicos.

Tabla 3. Métodos de tipificación de *S. maltophilia*

Método de tipaje	Referencias
Fenotípico	
Antibiograma	104
Biotipo	
Serotipo	4, 61, 125, 126
o	184
Espectrometría de pirolisis	
Genotípico	
RFLP	91, 193, 194, 202
Ribotipo	1, 2, 16, 17, 31, 66, 70, 74, 91, 104, 105, 189, 195, 196,
o	
PFGE	197, 190, 198
PCR	199
AP-PCR	20, 67, 104, 189, 200
RAPD	
ERIC-PCR	16, 200
BOX-PCR	70
Rep-PCR	201
AFLP	201

RFLP: Polimorfismo de los fragmentos de restricción; PFGE: Electroforesis en campo pulsante; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; AP-PCR: PCR mediante cebado al azar; RAPD: PCR mediante amplificación aleatoria polimórfica del ADN; ERIC-PCR: PCR mediante repetición intergénica de enterobacterias; rep-PCR: PCR basada en repetición de secuencias; AFLP: Polimorfismo de fragmentos largos amplificados.

Las técnicas fenotípicas incluyen marcadores bioquímicos y de resistencia antibiótica. Sin embargo, exceptuando el tipado serológico, ninguno ha sido ampliamente utilizado. La comparación de antibiogramas tiene una limitada aplicabilidad debido a la homogeneidad en los patrones de resistencia expresados por la mayoría de las cepas (104). Los biotipos son también poco discriminatorios, debido a su pobre variabilidad. La identificación de serotipos se basa en la detección mediante aglutinación de los antígenos O termoestables y en la detección de lipopolisacáridos. En una unidad de cuidados intensivos traumatológicos se detectó un brote de *S. maltophilia* que incluyó a 45 pacientes, el cual se estudió por serotipaje (4). De los 22 aislamientos de pacientes disponibles para el tipado, 19 (86%) correspondían al serotipo 10. En 11 de las 17 muestras tomadas del ambiente (espirómetros, catéteres de succión traqueal, componentes de los circuitos de ventilación mecánica y agua de los lavabos) y en 3 de las 6 muestras tomadas de las manos del personal de enfermería y fisioterapeutas, se cultivó *S. maltophilia*; de estos 14 aislamientos, 13 correspondieron también el serotipo 10. El serotipado también fue utilizado para el análisis de 52 aislamientos clínicos de 35 pacientes con cáncer (6). El serotipo 10 fue también el más frecuente (16 de 52 aislamientos), y en los 36 aislamientos restantes se encontraron otros 8 serotipos. Se hallaron 3 aislamientos ambientales en la unidad de cuidados intensivos, dos en los grifos de agua, y uno en una muestra de agua, en uno de los primeros el serotipo fue el 10. Schable y cols. examinaron 900 aislamientos clínicos y ambientales procedentes de 10 países, de los que 795 fueron serotipables. La mayoría correspondían a los serotipos 10, 3, y 19, y se asociaban predominantemente con los aislamientos de sangre y respiratorios (12). El inconveniente de este método es su escasa disponibilidad y su pobre discriminación debido a la alta frecuencia con que se detectan 3 de los 31 serotipos identificados.

La espectrofotometría de pirolisis de masas presenta una mayor variabilidad entre las diferentes cepas que los métodos anteriores. Se ha utilizado en el estudio de un brote nosocomial por *S. maltophilia* en una unidad de cuidados intensivos de trasplante de corazón-pulmón (18). Se analizaron 11 aislamientos clínicos y ambientales de *S. maltophilia* presuntamente implicados en el brote. Seis cepas procedentes del tracto respiratorio, sangre y equipo de ventilación mecánica de un mismo paciente fueron indistinguibles, siendo el resto de los aislamientos diferentes. Al parecer el episodio fue debido a la reutilización de un nebulizador de un solo uso, y no a la transmisión cruzada entre pacientes. Sin embargo, la técnica requiere un equipo especial y tiene un alto coste, por lo que se descarta en investigación epidemiológica.

Los métodos genotípicos están basados en el análisis del polimorfismo de los fragmentos de restricción (RFLP) o en la amplificación de regiones cromosómicas mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La restricción del ADN con endonucleasas, con mayor o menor frecuencia de corte, permite comparar diferentes perfiles de bandas o RFLP característicos de cada cepa. La baja resolución de los numerosos fragmentos generados tras la digestión con enzimas de corte frecuente y separados mediante electroforesis convencional (REA, análisis con endonucleasas de restricción) hace que su interpretación sea difícil. La ribotipificación o hibridación de los ácido nucleicos con sondas que contienen el operón *rrnB* de *E. coli*, que porta los genes que codifican los ARN 5S, 16S, 23S, y el ARNt, ofrece un mayor poder discriminatorio que el REA. Con esta técnica se generan un gran número de patrones de bandas (o ribotipos), estables y reproducibles, que permiten una fácil diferenciación entre las cepas.

El grado de discriminación dependerá del número de operones ribosomales presentes (de dos a cinco copias de ARNr por aislamiento de *S. maltophilia*) y de la endonucleasa de corte frecuente utilizada: *Bam*HI, *Bcl*II, *Bsu*15I, *Eco*RI, *Hind*III (8). Si se combinan los ribotipos obtenidos tras la restricción con dos enzimas, la capacidad discriminativa aumenta. La ribotipificación se ha utilizado en la investigación de casos de bacteriemia nosocomial por *S. maltophilia* ocurridos durante un periodo de 13 meses en 7 pacientes de diferentes salas de un hospital pediátrico (19). Cuatro pacientes (3 de una sala de gastroenterología y 1 de la unidad de cuidados intensivos) tuvieron el mismo ribotipo, aunque no se encontró el modo de transmisión entre ellos. También se utilizó en un hospital danés donde se analizaron 77 aislamientos clínicos consecutivos de *S. maltophilia*, pero se encontró una gran diversidad de cepas y no se detectó ningún brote nosocomial ni posible reservorio (194). Wüst y cols. (202) utilizaron la ribotipificación para demostrar en un paciente con fibrosis quística colonizado durante 15 meses por *S. maltophilia* progresivamente resistente a los antimicrobianos, que la resistencia era debida a cambios en la propia *S. maltophilia* y no a la infección por otras cepas. Valdezate y cols. analizaron el ribotipo de 76 aislamientos de *S. maltophilia* procedentes de pacientes con fibrosis quística durante un periodo de 8 años (9). El 44% de los pacientes con cultivos repetidamente positivos estuvo colonizado por cepas nuevas, y un 8% estuvieron persistentemente colonizados por la misma cepa.

La ribotipificación se ha sustituido por otras técnicas genotípicas de menor complejidad de realización, como la PFGE (*Pulsed Field Gel Electrophoresis*, electroforesis en campo pulsante). Es un método que proporciona la diferenciación definitiva de las cepas de *S. maltophilia*, siendo utilizado ampliamente en el estudio de brotes nosocomiales por su gran capacidad discriminatoria y su buena reproducibilidad. La utilización de diferentes endonucleasas y de diferentes condiciones electroforéticas puede aumentar o disminuir su efectividad en la diferenciación de pulsotipos. Las enzimas de corte más utilizadas son, fundamentalmente, *Dra*I, *Spe*I y *Xba*I, siendo ésta última la más efectiva en la diferenciación de cepas con pulsotipos muy semejantes. En un estudio se analizaron 30 cepas de *S. maltophilia* procedentes de tres países (Brasil, Suiza y EEUU) mediante PFGE con las enzimas *Xba*I o *Spe*I (74).

A excepción de 4 cepas procedentes de Brasil, de un brote en una unidad de diálisis, todas las cepas fueron diferentes. Talon y cols., en un aparente brote en una unidad de hematología recogieron 10 aislamientos de *S. maltophilia* de 5 pacientes y 2 del ambiente, y los examinaron por PFGE con digestión con *DraI* (66). Los 5 pacientes tenían cepas diferentes, pero los dos aislamientos ambientales (de un grifo y de una ducha) presentaban el mismo patrón que el de uno de los pacientes. *DraI* fue utilizada también para analizar mediante PFGE a 109 cepas procedentes de varios brotes nosocomiales ocurridos en un hospital canadiense durante un periodo de 10 meses (189). Se encontraron dos patrones para 32 de los 52 aislamientos (61,5%) de la unidad de cuidados intensivos, y para 2 de los 31 aislamientos de las salas, lo que sugiere una transmisión nosocomial por estas dos cepas en la unidad de cuidados intensivos. Van Couwenberghe y cols. examinaron mediante PFGE 64 aislamientos clínicos de 60 pacientes y de las manos de una enfermera, tras la digestión del ADN con *XbaI* y *SpeI* (14, 15). Ocho de los pacientes y la enfermera estuvieron implicados en un posible brote en la unidad de cuidados intensivos, pero sólo 6 de los 8 pacientes tuvieron el mismo patrón electroforético, y el de las manos de la enfermera fue también diferente. Laing y cols. analizaron mediante PFGE con *SpeI* 80 aislamientos de

*S. maltophilia* de 63 pacientes de 3 hospitales canadienses (2). Todas las cepas mostraron un patrón diferente excepto 6 aislamientos procedentes de la UCI de uno de los hospitales. La repetición del análisis mostró unos patrones de PFGE estables y reproducibles. En otro estudio se demostró mediante PFGE utilizando *SpeI* que los aislamientos de lavados broncoalveolares eran indistinguibles de aquellos tomados de los broncoscopios que no habían sido esterilizados correctamente (195). Fabe y cols. utilizaron esta técnica con *XbaI* y *DraI* para examinar los aislamientos de una unidad de hematología (24 cepas de 23 pacientes y un manguito de presión arterial), y encontraron un mismo patrón para 3 pacientes y otros tres patrones para tres parejas de pacientes hospitalizados en el mismo tiempo (19). Una investigación de colonización pulmonar en pacientes con fibrosis quística no mostró transmisión cruzada mediante PFGE entre los 5 pacientes con cultivos positivos para *S. maltophilia* (17). En una UCI médico-quirúrgica de 15 camas se detectó en un año *S. maltophilia* en 14 pacientes (1).

El análisis epidemiológico mediante PFGE de 10 aislamientos clínicos y 1 de un respirador demostró que los aislamientos de los pacientes 5 al 10 tenían un mismo patrón, y los aislamientos de los pacientes 12 al 14 y el del respirador tenían otro patrón. El análisis por triplicado mostró reproducibilidad en los patrones electroforéticos.

Recientemente se ha utilizado la PFGE en numerosas investigaciones epidemiológicas. Labarca y cols. estudiaron un brote de 8 casos de bacteriemias por *S. maltophilia* en trasplantados de médula ósea (17), encontrando una gran heterogeneidad molecular, sólo 2 pacientes ingresados en la misma unidad tuvieron idénticos aislamientos. Schmitz y cols., en un estudio epidemiológico de 154 cepas procedentes de 24 hospitales europeos (31), encontraron una gran diversidad de patrones, con pequeños agrupamientos clonales. Weber y cols. investigaron un brote de *S. maltophilia* en una unidad de cuidados intensivos mediante PFGE, y observaron que los pacientes estaban colonizados por 2 cepas diferentes, las cuales eran idénticas a los grifos de los lavabos de las habitaciones de los pacientes (190). Valdezate y cols. estudiaron mediante PFGE (además de por ribotipificación) 76 aislamientos respiratorios de *S. maltophilia* de 25 pacientes con fibrosis quística durante un periodo de tiempo de 8 años; encontraron un aumento clonal del 47%, con aparición de nuevas cepas en el 44% de los pacientes con cultivos repetidamente positivos para *S. maltophilia*; de éstos, sólo 6 estuvieron colonizados durante más de 6 meses por la misma cepa (9). Tripkovic y cols. estudiaron mediante PFGE varios agrupamientos de casos de *S. maltophilia* producidos por diferentes cepas simultáneamente en distintos lugares de un mismo hospital (18).

Las técnicas genotípicas de PCR son un método complementario o alternativo a la PFGE, y aunque presenta menor reproducibilidad y discriminación, suponen una ventaja por su rapidez y simplicidad de realización, y su bajo coste. Las diferentes variedades, AP PCR (*Arbitrarily- Primed PCR*), RAPD (*Randomly-Amplified Polymorphic DNA PCR*), ERIC-PCR (*Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus PCR*), han sido utilizadas con éxito con objetivos epidemiológicos y taxonómicos en aislamientos clínicos y ambientales. El tamaño, el contenido en G + C y el número de cebadores empleados, así como las condiciones de amplificación, permiten que el

rendimiento de estas técnicas, principalmente de la RAPD PCR, se aproxime en ocasiones al obtenido con la PFGE (15, 18).

Se ha utilizado RAPD como único método de tipado en dos estudios. En uno de ellos se recogieron 130 aislamientos de *S. maltophilia* (48 clínicos, 51 del ambiente hospitalario y 31 de otros ambientes) en un periodo de 8 meses en un hospital francés (7). Dieciséis aislamientos tuvieron el mismo patrón de RAPD en pares; 9 de ellos eran aislamientos clínicos, 5 del ambiente hospitalario y 2 de otros ambientes. El análisis RAPD de los 9 primeros reveló

5 tipos diferentes (4 pares de tipos) en pacientes ingresados en la misma unidad en el mismo tiempo. Los aislamientos del ambiente hospitalario fueron tomados en la misma semana y en la misma unidad pero no tuvieron relación con los aislamientos clínicos. Verweij y cols. (20) utilizaron también el RAPD como único método de tipado en un brote nosocomial ocurrido en una UCI neonatal. La misma cepa de *S. maltophilia* fue encontrada en el aspirado traqueal de 5 pretérminos y en tres grifos de los lavabos donde eran bañados los niños.

La ERIC-PCR también ha sido utilizada con éxito para tipar *S. maltophilia*. Chatelut y cols. analizaron 38 aislamientos clínicos, 9 de una unidad de quemados, 20 no relacionados epidemiológicamente, y 9 procedentes del esputo de un paciente con fibrosis quística, durante un periodo de 22 meses (20). Todas las cepas fueron diferentes excepto las del paciente con fibrosis quística que estaban estrechamente relacionadas. Los autores comparan ERIC-PCR con RAPD y concluyen que ambas son rápidas, reproducibles y discriminatorias, aunque la interpretación de los resultados es más fácil con ERIC-PCR. Berg y cols. analizaron 40 aislamientos de *S. maltophilia* procedentes de fuentes clínicas y ambientales con tres métodos moleculares; ribotipificación, BOX-PCR y PFGE tras la digestión con *DraI* (7). Los tres métodos demostraron una gran diversidad de patrones, sin agrupamientos. Sin embargo, PFGE fue el más discriminatorio, aunque BOX-PCR fue el método más rápido. García de Viedma y cols. realizaron un estudio molecular de 11 aislamientos de *S. maltophilia* procedentes de 7 neonatos mediante PCR, PFGE y ERIC-PCR (16). Con los tres métodos se demostró que todos los aislamientos excepto uno tenían una alta homogeneidad, y, por tanto, la existencia de transmisión cruzada.

La técnica de AFLP (*Amplified Fragment Length Polymorphism*) en *S. maltophilia* incrementa las posibilidades de discriminación y reproducibilidad de las técnicas basadas en la PCR. Esta técnica combina la restricción simultánea del ADN con dos endonucleasas y la ligazón de unos oligonucleótidos complementarios a la secuencia de corte de la enzima que actúan como adaptadores, con la realización posterior de una PCR cuyos cebadores son complementarios a estos adaptadores (81). Rademaker y cols. compararon el AFLP y el rep-PCR (*repetitive-sequence-based PCR*) con los estudios de hibridación ADN-ADN en diferentes cepas de *Xanthomonas* con resultados similares, demostrando una rápida y alta discriminación (201).

Schable y cols. utilizaron la *electroforesis con enzimas multilocus* junto al serotipo para investigar un brote de infección por *S. maltophilia* en una unidad de cuidados intensivos traumatológica (185). A pesar de que la mayoría de las cepas implicadas en el brote tenían el serotipo 10, las cepas con este serotipo que no estaban relacionadas con el brote tuvieron un patrón electroforético diferente mediante la *electroforesis con enzima multilocus*.

A pesar de los numerosos brotes comunicados en los que se identifican agrupamientos de cepas con el mismo patrón (1-2, 4, 17, 20), aún no se tiene un conocimiento exacto de las fuentes y de los modos de transmisión de *S. maltophilia*. Se han descrito posibles reservorios ambientales, como grifos, desagües, humidificadores de ventiladores (1, 20). Algunos estudios epidemiológicos moleculares han demostrado evidencias de transmisión cruzada nosocomial (16), aunque otros consideran que la transmisión se produce por múltiples adquisiciones independientes desde las fuentes ambientales, dada la diversidad de cepas identificadas en una misma institución (6, 19), su frecuente aislamiento en una gran variedad de fuentes ambientales, y la similitud de estos aislamientos ambientales a los de las muestras clínicas (6).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR *S. maltophilia*

*S. maltophilia* puede producir un amplio espectro clínico de infecciones. Desde las primeras series de casos publicados se ha considerado un microorganismo de baja patogenicidad (41, 16, 20), debido a la dificultad para diferenciar entre colonización e infección, sobre todo cuando *S. maltophilia* se aísla en lugares superficiales y habitualmente no estériles, como la piel y el tracto respiratorio alto. Esta dificultad se ve incrementada cuando, además, se aísla en cultivos mixtos. Recientes estudios utilizando criterios más estrictos para definir la infección, y en los que se ha aislado *S. maltophilia* de lugares estériles, han encontrado unas tasas de infección más altas, situándose alrededor del 50% de los aislamientos (3, 6, 23). A pesar de que *S. maltophilia* se ha considerado fundamentalmente un patógeno nosocomial (23, 3), produce también infecciones en la comunidad (2, 42), y con frecuencia superior a la anteriormente considerada.

### **Infección del Tracto Respiratorio.**

Los aislamientos de *S. maltophilia* procedentes del tracto respiratorio son los más frecuentes en los pacientes hospitalizados, con porcentajes que varían desde el 40 al 89% (2, 5, 6, 23). Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones se considera a *S. maltophilia* como un simple colonizador (2, 6).

Los pacientes con infección respiratoria por *S. maltophilia* suelen padecer problemas pulmonares de base, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las bronquiectasias, la cifoescoliosis o la obstrucción endobronquial (2, 5, 6, 23), que los predisponen a la adquisición respiratoria de *S. maltophilia*. Se ha descrito un caso de infección pulmonar después de un trasplante de pulmón (20).

Aunque no es lo más habitual, *S. maltophilia* puede producir neumonías adquiridas en la comunidad (25-27), gran parte de ellas en pacientes con condiciones predisponentes (2, 25-27). Sales y cols. describen un caso de neumonía de la comunidad en un paciente con SIDA (25), y Franzetti y cols. en un estudio sobre infecciones por *Pseudomonas* en pacientes con SIDA, describen dos neumonías por *S. maltophilia* (26). Irufine y cols. comunican un caso de neumonía de la comunidad por una cepa mucoide de *S. maltophilia* en una mujer con bronquiectasias (27).

Los pacientes con fibrosis quística son otro grupo de enfermos en los que la prevalencia de *S. maltophilia* se ha incrementado con los años, con una gran variabilidad dependiendo del centro hospitalario. Así, Frederiksen y cols. refieren en un centro de fibrosis quística de Dinamarca un incremento de la prevalencia de menos del 2% en 1.975 a un 19% en 1.993 (29), y en un centro británico de 0% en 1.983 a 10% en 1.990 (9). De 1.993 a 1.994 la prevalencia subió en otro centro británico de un 10 a un 19% (11), y en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid lo hizo hasta un 30% (7).

Denton y cols. en un centro británico de fibrosis quística refieren una incidencia de un 25% entre 1.993 y 1.995 (7), y Valdezate y cols. en el hospital Ramón y Cajal de Madrid del 24% entre 1.991 y 1.998 (91). Aunque la prevalencia e incidencia en EEUU han aumentado, se han mantenido en cifras algo más bajas. Denko y cols. refieren entre 1.982 a 1.994, un incremento de la prevalencia del 5,6% al 8,76%, y de la incidencia del 1,6 al 5,7% (21), mientras que Talmauci y cols. describen un aumento de incidencia del 2,8% al 6,2% entre 1.993 a 1.997 (24). Este incremento del número de aislamientos a lo largo de los años puede tener un origen multifactorial. Denton y cols. en un estudio de casos y controles identifican a la hospitalización prolongada, la utilización crónica de antimicrobianos antipseudomonas, el haber estado colonizado por *P. aeruginosa* en el pasado, o estar crónicamente colonizado por otros microorganismos, como factores de riesgo para la adquisición de *S. maltophilia* (11). Talmauci y cols., en otro estudio de casos y controles, observan que la administración crónica de antimicrobianos (orales, intravenosos o inhalados) y la administración de corticosteroides orales son factores de riesgo para su adquisición (24). Los pacientes con fibrosis quística pueden estar colonizados durante largos periodos de tiempo por *S. maltophilia* (9, 20-21), sobre todo aquellos de mayor edad (1, 21). En los últimos años, la utilización de medios selectivos para la identificación de *S. maltophilia* en el esputo puede que haya contribuido al aumento del número de aislamientos (15), junto a los factores anteriormente señalados.

No existe evidencia de transmisión nosocomial de *S. maltophilia* entre pacientes con fibrosis quística (7, 19, 22). Aunque Denton y cols. demostraron alguna evidencia de adquisición del microorganismo desde el ambiente hospitalario, no pudieron demostrar esta adquisición desde las superficies domésticas (7). Hutchinson y cols. en una investigación en pacientes con fibrosis quística encontraron *S. maltophilia* en los nebulizadores de 4 pacientes, pero ninguno de ellos estaba colonizado por el microorganismo (6).

No se conoce claramente el significado pronóstico de *S. maltophilia* en la función pulmonar de los pacientes con fibrosis quística. En algunos estudios no se ha demostrado una peor evolución en los pacientes colonizados o infectados (2, 5, 21), aunque en otros se ha observado un progresivo deterioro de la función pulmonar, particularmente en aquellos pacientes colonizados crónicamente durante largos periodos de tiempo y con recuentos de *S. maltophilia* en esputo superiores a  $10^5 - 10^6$  UFC/ml (7, 16, 21).

Algunas series han encontrado que *S. maltophilia* es responsable del 5% de las neumonías nosocomiales, aunque en otras series no se considera un agente causante de las mismas (41). Los casos de neumonía nosocomial se han observado con mayor frecuencia durante los brotes de infección (3, 4, 20). Estas neumonías se han asociado con la ventilación mecánica, traqueostomía, exposición previa a antimicrobianos, y con la utilización de equipos de terapia respiratoria, como nebulizadores y aerosoles de polimixina.

La neumonía nosocomial por *S. maltophilia* se ha asociado con un incremento significativo de la mortalidad (6, 28, 32). Kollef y cols., en un estudio sobre la mortalidad en pacientes con neumonía tardía asociada a ventilación mecánica encuentran *S. maltophilia* como factor de riesgo de mortalidad hospitalaria (21). La mortalidad en los pacientes inmunodeprimidos con neumonía por *S. maltophilia* es también elevada. Khardori y cols. describen en una serie de infecciones nosocomiales por este microorganismo en pacientes con cáncer a 5 pacientes con neumonías, de los que 3 fallecen (6). Fujita y cols., en otra serie de neumonías en inmunodeprimidos refieren 5 muertes en 10 pacientes (13).

La fuente desde la que los pacientes adquieren *S. maltophilia* no está aclarada (60). Aunque se ha aislado *S. maltophilia* en los circuitos de ventilación mecánica (1, 4), puede que sólo signifique una contaminación desde los pacientes en vez de la fuente de infección en sí. Klick y Du Moulin describieron

un agrupamiento de casos en una unidad de cuidados intensivos en la cual estuvo implicado un analizador de oxígeno contaminado por *S. maltophilia* (21), y Korn y cols. describieron también un brote asociado con la línea de temperatura de un ventilador (26). Turner-Hubbard y cols. atribuyeron el aislamiento de *S. maltophilia* en lavados broncoalveolares a la falta de protocolos de esterilización de los broncoscopios (15). No encontraron infección clínica tras la utilización de los broncoscopios contaminados.

La infección del tracto respiratorio superior por *S. maltophilia* es muy rara, y el significado clínico de su aislamiento en los exudados faríngeos, incierto (41). Se ha descrito un caso de mastoiditis en un paciente nadador con otitis media (41), y tres casos de sinusitis (42) en pacientes pediátricos.

### **Bacteriemia.**

*S. maltophilia* se aísla con gran frecuencia en muestras de hemocultivo (3, 6, 21, 22, 29, 30), y con una incidencia en aumento (29). Puede ser secundaria a infecciones cardiopulmonares, urinarias, gastrointestinales, o de piel y tejidos blandos (12, 22, 29-30, 32), pero a menudo se trata de bacteriemias primarias. Los dispositivos intravasculares son una causa importante de bacteriemia y han cobrado una importancia creciente en los últimos años (3, 12, 21-22, 28-30). Por ello, cuando el foco de infección responsable de la bacteriemia no es aparente en un paciente con un catéter intravascular, se tiende a pensar que dicho catéter es el origen de la misma. En algunos estudios ha sido posible identificar el reservorio ambiental a través del cual se ha producido la bacteriemia por *S. maltophilia*. Flaherty y cols. investigaron un brote de bacteriemias por bacilos gramnegativos que incluían 3 casos producidos por *S. maltophilia* y uno producido por *S. maltophilia* y *Enterobacter cloacae*, y en el cual se identificó la superficie contaminante en una anilla del hemodializador (18). En otro estudio se simuló una diálisis tras la contaminación de las anillas del hemodializador con *S. maltophilia* y *Mycobacterium chelonae* con su posterior esterilización, y a pesar de ello se demostró contaminación del compartimento sanguíneo por estos microorganismos (23).

Es importante distinguir entre bacteriemias y pseudobacteriemias debidas a la contaminación sanguínea a través de los materiales utilizados en la extracción, como es el caso de la inoculación de la sangre en tubos anticoagulantes no estériles previa a la inoculación en los tubos de hemocultivos (17, 24).

En algunos casos se han descrito recidivas de bacteriemias (21, 3). La mayor parte de ellos eran de pacientes con catéteres venosos centrales, y la bacteriemia se controló tras su retirada. Técnicas moleculares demostraron que los episodios eran producidos por los mismos microorganismos (13).

La mortalidad asociada a la bacteriemia por *S. maltophilia* puede ser elevada (22, 30, 32, 21). En una serie de 32 casos, Jang y cols. encontraron un pronóstico fatal en 22 de los pacientes (69%), de los que 13 (41%) murieron por una causa directamente atribuible a la septicemia (21). En otra serie de 91 bacteriemias, Muder y cols. observaron una mortalidad cruda y aguda del 38% y el 25%, respectivamente (30). En otra serie de 37 bacteriemias significativas en pacientes hematológicos se observó una mortalidad aguda del 24% (30). Sin embargo, Herrero y cols. comunicaron 11 casos de bacteriemias significativas sin muertes atribuibles a ellas (21). Las bacteriemias polimicrobianas con *S. maltophilia* son frecuentes (32). Diversos estudios han sugerido que no existen diferencias significativas en el pronóstico comparadas con las monomicrobianas (12, 30, 32), aunque en algunos estudios se ha descrito una mayor mortalidad en estas últimas (22, 29). La mortalidad se ha asociado a factores relacionados con la patología de base del paciente, como la neutropenia severa y la gravedad de la enfermedad de base, con la utilización de un tratamiento antimicrobiano no adecuado (22, 30, 27), y con factores relacionados con la infección por *S. maltophilia*, como la presencia de “shock” séptico al inicio, o cuando el foco primario de la bacteriemia es una neumonía (28, 32, 6). Se han descrito complicaciones en la septicemia por *S. maltophilia*, como la coagulación intravascular diseminada, púrpura fulminante o ectima gangrenoso.

## **Endocarditis.**

Según nuestro conocimiento, se han descrito 23 casos de endocarditis en la literatura (8, 32). El 87% de los pacientes tenía factores de riesgo para endocarditis: antecedente de cirugía cardiaca (60%), adicción a drogas por vía parenteral (32%), dispositivos intravasculares (2 catéteres venosos centrales, 1 reservorio, y 1 catéter ventriculoatrial) (18%), extracción o manipulación dentaria (14%), cistoscopia, y contaminación de la sustancia anticoagulante del sistema venoso del paciente. El 52% de las endocarditis ocurrieron sobre válvulas protésicas, y de las ocurridas sobre válvulas nativas, en el 60% no existía patología valvular de base. Las endocarditis sobre válvulas protésicas afectaron al lado izquierdo del corazón; y de las nativas, el 50% se produjo en la válvula aórtica y el 38% en la tricúspide. Catorce endocarditis fueron postoperatorias, tanto tempranas (32), como tardías (22). En ausencia de abuso a drogas y de cirugía valvular la endocarditis es rara. Gutiérrez Rodero y cols. describen un caso de endocarditis sobre válvula nativa seguido de la infección de una derivación ventriculoatrial (5).

La forma de presentación clínica es similar a la de otros bacilos gramnegativos, y puede complicarse con abscesos en el anillo valvular o miocardio (8), con embolismos sépticos (22, 24) o absceso de pulmón (75). El pronóstico de la endocarditis por *S. maltophilia* es variable; se produjo una mortalidad del 39%, que fue similar para las endocarditis protésicas que para las nativas. El 50% de los pacientes tuvieron que ser intervenidos (62% de las endocarditis protésicas). En casi todos los pacientes se utilizaron en el tratamiento dos o más antimicrobianos.

Se han descrito también casos de pericarditis (3, 22), infección del saco pseudopericárdico en el recipiente de un corazón artificial (4), y pseudoaneurisma de la arteria subclavia izquierda en un paciente con leucemia aguda y neumonía (23).

## **Infección del Sistema Nervioso Central.**

La meningitis causada por *S. maltophilia* es rara. En neonatos y niños suele aparecer espontáneamente (23-27), mientras que en adultos suele ser secundaria a procedimientos neuroquirúrgicos (25, 28-29). La presencia de material extraño como derivaciones de líquido cefalorraquídeo, tubos de

ventriculotomía o reservorios subcutáneos para el tratamiento de meningitis carcinomatosas puede ser un factor importante en la patogénesis de estas infecciones (20-21). Se ha descrito un caso de absceso epidural tras la colocación de un catéter espinal epidural (22). La meningitis en adultos sin antecedentes neuroquirúrgicos es muy rara (23). La otra especie de *Stenotrophomonas*, *S. africana*, fue aislada en el líquido cefalorraquídeo de un refugiado de Ruanda infectado por el VIH que sufría un cuadro de meningoencefalitis (11).

### **Infección del Tracto Urinario.**

*S. maltophilia* se aísla con cierta frecuencia en muestras de orina, pero se desconoce su papel como patógeno (41), y, por tanto, es considerado una causa infrecuente de infección urinaria (6, 13, 21, 25). En la mayoría de las ocasiones la infección suele ser nosocomial (2), y generalmente se asocia a patología estructural del tracto urinario (14), a cirugía, o a instrumentalización del mismo (incluido el sondaje urinario) (6, 21, 23-25). VanCouwenberghe y cols. en un estudio caso y control de factores de riesgo asociados a la adquisición de *S. maltophilia* (5), encuentran que los casos están sondados con mayor frecuencia y durante más tiempo que los controles, pero no evalúan su significación dado el bajo número de pacientes. Se ha descrito un brote de infección nosocomial por la instilación intravesical de un desinfectante contaminado (13). Las infecciones urinarias por *S. maltophilia* de la comunidad son raras (5, 24). Se han comunicado 2 casos en pacientes con infección por el VIH (25).

*S. maltophilia* puede producir también uretritis, abscesos periuretrales y epididimitis (4, 26), incluso se ha aislado en una muestra de semen de un hombre fértil (4).

### **Infección de la Piel y Tejidos Blandos.**

*S. maltophilia* es un aislamiento relativamente frecuente de heridas y otras lesiones de la piel (4, 3, 23, 25). Su papel como patógeno es difícil de establecer debido a la falta de información clínica, microbiológica y de criterios diagnósticos de los casos comunicados (5, 1, 6), problema que se ve agravado cuando se aísla en cultivos polimicrobianos. La infección de la herida puede

ocurrir tras traumatismos, cirugía o quemaduras (4, 23). También puede ocurrir por pérdida iatrogénica de la continuidad de la piel por osteomas o inserción de catéteres, ya sean vasculares o percutáneos (2, 5, 6).

La celulitis primaria o metastásica también se ha descrito en algunos pacientes, sobre todo en aquellos con neoplasias sólidas y hematológicas (22, 32). Vartivarian y cols. en una serie de 114 infecciones por *S. maltophilia* en pacientes con cáncer, describen 5 casos de celulitis primaria y 6 casos de celulitis metastásica (2). La celulitis metastásica puede presentarse como un ectima gangrenoso, que aunque está asociado con bacteriemias por *P. aeruginosa*, también se ha descrito en infecciones sistémicas por *S. maltophilia* en pacientes oncológicos (3, 6, 19, 13, 21). Cinco de los 6 casos de celulitis metastásica en esa misma serie se manifestaron como lesiones dérmicas nodulares que simulaban una infección diseminada por hongos, y que se acompañaron de un mal pronóstico (6).

*S. maltophilia* puede producir lesiones mucocutáneas y perineales en pacientes con neoplasias (1, 2). Otras infecciones de tejidos blandos por *S. maltophilia* descritas son: celulitis umbilical (13), heridas por arañazo de gatos y picaduras (23).

### **Infección Intraabdominal y del Tracto Gastrointestinal.**

Algunos individuos pueden ser portadores gastrointestinales asintomáticos de *S. maltophilia*, aunque es una causa muy rara de infección del tracto digestivo. Se han comunicado casos de aislamientos en líquido ascítico (4, 23, 26), pero los más importantes son los casos de peritonitis en pacientes en diálisis crónica peritoneal ambulatoria (4, 5, 21-26). Estas peritonitis pueden ser secundarias a la infección del lugar de inserción de la cánula Tenckhoff, aunque no siempre progresan a peritonitis (4). La infección local del lugar de inserción del catéter no suele precisar retirada del mismo y evolucionan favorablemente con tratamiento antimicrobiano o simplemente con curas locales (4, 5). Las peritonitis sí precisan en la mayoría de los casos retirada del catéter y tratamiento antimicrobiano intravenoso (9, 10, 5, 22). Dapena y cols. compararon la infección del sitio de inserción del catéter peritoneal por *S. maltophilia* en 13 pacientes, con 17 pacientes con infección por *Pseudomonas* (4), y encontraron que la infección por *S. maltophilia* se

asociaba con el aislamiento de otros microorganismos (66% versus 5%;  $p < 0,02$ ), y precisaba en menos ocasiones la retirada del catéter (1/13 versus 11/17;  $p < 0,03$ ). Taylor y cols. compararon 7 casos de peritonitis por *S. maltophilia* con otros 21 casos de peritonitis por otros microorganismos, y encontraron que en las primeras los pacientes eran más jóvenes y habían recibido más frecuentemente inmunosupresores (50).

*S. maltophilia* puede producir otro tipo de infecciones intraabdominales, como abscesos pancreáticos secundarios a pancreatitis necrotizante (23), abscesos hepáticos (24) o colangitis. Se han descrito 6 casos de colangitis; una en un paciente con SIDA (25) y 5 en pacientes con obstrucción de la vía biliar secundaria a neoplasias (26).

Zuravleff y cols. describieron un caso de bacteriemia secundaria a una gastroenteritis (21), aunque no estuvo clara la relación entre ambos eventos. También se ha aislado *S. maltophilia* formando parte de la flora oral de pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia (1), aunque sin observarse signos de infección.

Se ha sugerido que algunas variantes de *S. maltophilia* con pared defectuosa pudieran tener algún papel en la patogénesis de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa (1). Graham y cols. mediante técnicas de hibridación de ADN identificaron secuencias homólogas a las de *S. maltophilia* en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (27), pero estudios adicionales inmunológicos, serológicos e inmunohistoquímicos no lo pudieron corroborar (41, 268-269).

### **Infección Ocular.**

La incidencia de infecciones oculares por *S. maltophilia* parece estar en aumento (24). Se ha descrito una gran variedad de síndromes, como conjuntivitis, queratitis, escleritis, dacriocistitis y celulitis preseptal (1, 24). También se han observado casos de conjuntivitis, queratitis y úlceras corneales en portadores de lentes de contacto en las cuales se ha aislado *S. maltophilia* (4, 24-25). Se han comunicado 5 casos de endoftalmitis, dos tras la extracción de cataratas (24-27), uno tras la implantación de una lente intraocular (28), uno tras la implantación de un preparado de ganciclovir (4), y otro después de una herida penetrante con un objeto de madera (29). Se ha

referido un caso de absceso intralenticular (25). *S. maltophilia* se ha aislado en las lentes de contacto y en los objetos para su cuidado (1, 24, 21), y aunque se ha sugerido que existe sinergia entre *S. maltophilia* y *Acantamoeba* spp., que puede ser importante en la patogénesis de la queratitis amebiana asociada a lentes de contacto (4), no se ha demostrado en otros estudios (21). *S. maltophilia* también se ha aislado en los sistemas de aspiración de fluidos utilizados en las vitrectomías e intervenciones de cataratas (25).

### **Infección de Huesos y Articulaciones.**

La infección ósea y la articular son raras. Suelen ir seguidas de cirugía ortopédica o de traumatismos (4, 6, 23, 28-25). Se ha descrito el caso de un adicto a drogas por vía parenteral con infección de la sínfisis del pubis por *S. maltophilia* y *P. aeruginosa* (41), y un caso de bursitis prepatelar (4).

## **SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS Y TRATAMIENTO**

Aunque *S. maltophilia* presente, como se ha visto en el apartado de epidemiología, una gran diversidad genómica, posee una gran homogeneidad fenotípica en su perfil de sensibilidad. Su resistencia intrínseca le confiere un carácter de multirresistencia a numerosos y diferentes antimicrobianos. Esta resistencia intrínseca, junto a las resistencias adquiridas por la presión selectiva de los antimicrobianos, supone una ventaja ecológica sobre otros posibles patógenos hospitalarios.

### **Pruebas de Sensibilidad in Vitro**

El manejo de las infecciones causadas por *S. maltophilia* es difícil no sólo por su multirresistencia, también por los problemas metodológicos de las pruebas de sensibilidad.

Los resultados de las diferentes pruebas de sensibilidad pueden afectarse por numerosos factores. La composición del medio de cultivo es un factor determinante en la realización de dichas pruebas in vitro con *S. maltophilia*. Para el grupo de los betalactámicos, parece que influyen tanto el tipo de nutriente utilizado en el medio como su concentración (27). Bonfiglio y

cols. mencionan al medio *Isosensitest* como el más adecuado al ofrecer menos variaciones en sus resultados. El agar Mueller-Hinton produjo una disminución de sensibilidad a los diferentes agentes, que fue más evidente con los betalactámicos, y más acusada con la progresiva disminución de los nutrientes de dicho medio (27). La concentración de  $Zn^{2+}$  en el medio de cultivo, pero no la de  $Ca^{2+}$  y  $Mg^{2+}$ , influye en la sensibilidad de *S. maltophilia* a imipenem (27). Este efecto no ocurre, sin embargo, con meropenem, pues la sensibilidad disminuye con pequeños incrementos en la concentración de los iones (22). Esto puede ser debido a que la betalactamasa L1 (ver posteriormente) necesita de su estructura multimérica para hidrolizar imipenem, mientras que bastaría con la monomérica (que requiere menos zinc) para hidrolizar meropenem, pues si la resistencia principal a las carbapenemas es mediada por la hidrólisis de la betalactamasa L1 se deberían de afectar ambos agentes por igual (27). La concentración de iones divalentes afecta a la concentración mínima inhibitoria (CMI) de las carboxi- y ureidopenicilinas (8, 27). Se han observado efectos similares con las tetraciclinas, polimixina B, aminoglucósidos y trimetoprim-sulfametoxazol (8, 27). Con la gentamicina y la tobramicina se han encontrado diferencias en la CMI cuando se comparan técnicas de caldo y de agar (4).

Durante la última década varios autores han ofrecido resultados poco concordantes entre los métodos de sensibilidad y las recomendaciones del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Los métodos de difusión con disco, en general, parece que son inapropiados y poco reproducibles (1, 4, 5, 7, 27), con marcadas variaciones en los resultados observados a las 24 y las 48 horas de incubación (8, 27). A pesar de que Arpi y cols. señalan que la difusión con disco es tan fiable como el E test y la dilución en agar cuando determinan la sensibilidad a ciprofloxacino de 124 aislamientos clínicos de *S. maltophilia* (276), otros autores han señalado que la determinación de la sensibilidad a las quinolonas, y particularmente ciprofloxacino, mediante difusión con disco parecen tener grandes problemas (4, 25, 27). Hohl y cols., en un estudio de 33 aislamientos clínicos comparan la dilución en agar y la difusión con disco (3), y observan un 12% de errores máximos y un 58% de errores menores en la determinación de la sensibilidad a ciprofloxacino. A pesar de que la mayoría de los investigadores coinciden en

los errores de la difusión con disco que sobreestiman la sensibilidad de las quinolonas frente a *S. maltophilia*, también han sido descritos falsas resistencias (27). El NCCLS recomienda la dilución en caldo o en agar como método de determinación de sensibilidad para *S. maltophilia* (9). Yao y cols. comparan el método E test con la dilución en agar en 176 aislamientos clínicos de *S. maltophilia*, y encuentran una correlación del 94% entre ambos (4), destacando que es un método fiable para los betalactámicos, tobramicina, trimetoprim-sulfametoxazol y fluorquinolonas, dados los escasos errores graves que ofrece. Sin embargo, Pankuch y cols. observan importantes diferencias en los resultados de sensibilidad obtenidos por los distintos métodos, que incluían la dilución en agar, la microdilución en caldo, el E test y la difusión con disco (25). La dilución en agar era el método que mejor se correlacionaba con los resultados obtenidos en la curva de muerte bacteriana para ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam y ciprofloxacino, y, por tanto, era el más apropiado para la determinación de la CMI en esta especie. La difusión con disco, el E test y la microdilución deberían ser modificados para obtener una mejor correlación con los otros métodos (27).

Traub y cols., ante las discrepancias entre los métodos de difusión y la dilución en agar, propusieron esclarecer esta situación con la inclusión de nuevos criterios para la interpretación de los resultados obtenidos por la difusión con disco para aminoglucósidos, cefalosporinas, cloranfenicol, piperacilina-tazobactam y ticarcilina-ácido clavulánico, aumentando el diámetro del halo de inhibición de las cepas que habían sido incluidas en la categoría de sensibilidad intermedia a los antimicrobianos (28).

Carroll y cols. estudian la sensibilidad de 57 aislamientos clínicos por difusión con disco y 19 los aleatorizan para comparar la sensibilidad de cinco métodos diferentes (difusión con disco, E test, microdilución en caldo *Alamar colimetric*, *Vitek*, y *MicroScan*) con el método de microdilución en caldo habitual (28). Entre los métodos de difusión con disco y el E test encuentran una estrecha relación, pero grandes inconsistencias para todos los antimicrobianos ensayados, excepto el cotrimoxazol, con los métodos que empleaban caldo (microdilución y sistemas comerciales de microdilución). Las mayores discrepancias las obtienen cuando el periodo de incubación se extiende hasta 48 horas, al igual que Pankuch y cols., que también habían

establecido previamente que las menores variaciones en los tiempos de lectura se producían en dilución en agar (27). Tras estos hallazgos, sumados a los trabajos anteriores de su grupo con modelos de simulación farmacodinámica (21), en los cuales los recrecimientos bacterianos eran evidentes, Carroll y cols. recomiendan que con los antimicrobianos como doxiciclina, minociclina o cotrimoxazol, que muestran gran actividad frente a *S. maltophilia* independientemente del método y del tiempo de lectura empleados, es preferible la interpretación de los resultados transcurridas 16-18 horas, mientras que para los agentes bactericidas es aconsejable la incubación de las pruebas hasta 48 horas (20). Esta independencia de la metodología a cotrimoxazol fue posteriormente puesta de manifiesto por Wiles y cols. con diversos métodos, entre los que existió buena correlación (32).

La temperatura de incubación es otro de los factores que influye en los resultados de las pruebas de sensibilidad. Se observó que la sensibilidad a los aminoglucósidos y a la polimixina B disminuía cuando las bacterias se incubaban a 30°C, en comparación con los resultados obtenidos a 37°C (41, 81). Wilcox y cols. establecieron una fuerte correlación entre las alteraciones en las proteínas de la membrana externa y la resistencia dependiente de la temperatura a la gentamicina (283). Más tarde, y en sucesivas publicaciones, Rahmati-Bahram y cols. (24) relacionan la disminución de la sensibilidad a 30°C con cambios en la conformación de la estructura del lipopolisacárido, en relación con un mayor contenido en el antígeno O y una variación en el contenido de fosfatos, sitio de unión más importante de los aminoglucósidos (24-26). Con las quinolonas también se ha encontrado una dependencia de la temperatura, con incrementos de la CMI cuando *S. maltophilia* se incubaba a 30°C (8). Howe y cols. comunicaron una disminución de la sensibilidad a 30°C para colistina, quinolonas, aminoglucósidos, y macrólidos, con mínimo efecto con los betalactámicos, cloranfenicol, tetraciclinas, rifampicina, fosfomicina y vancomicina (27). Con cotrimoxazol no hubo diferencia. En un estudio de sensibilidad dependiente de temperatura realizado con 20 antimicrobianos en 104 cepas de *S. maltophilia* (37), se encontró que la sensibilidad era al menos cuatro veces mayor a 37°C para la gentamicina (51% de las cepas), amikacina (47%), colistina (44%) y tetraciclina (34%). Para una temperatura de 30°C la

sensibilidad fue al menos cuatro veces mayor para cefoperazona-sulbactam (16% de las cepas) y colistina (10%).

Algunos autores han propuesto que dado que muchas infecciones producidas por *S. maltophilia*, como el “shock” séptico, lesiones de la piel o peritonitis en pacientes sometidos a diálisis, pueden cursar con bajas temperaturas, la determinación de la sensibilidad debería realizarse a 30°C (23-25).

Diversos estudios han determinado la sinergia in vitro de diferentes combinaciones de antimicrobianos frente a *S. maltophilia*, particularmente de cotrimoxazol y fluoroquinolonas con otros antimicrobianos. La mayoría de las investigaciones se han realizado utilizando la técnica del “tablero de ajedrez” en caldo o agar, la cual tiene algunos inconvenientes (4). Uno de ellos es que da la información de forma discontinua, es decir, informa sólo si existe crecimiento bacteriano o no. La técnica de la curva de muerte bacteriana dependiente del tiempo ofrece, sin embargo, una información continua de la respuesta antimicrobiana. Otros inconvenientes del método del “tablero de ajedrez” son que permite sólo obtener una información precisa del efecto de las concentraciones antimicrobianas por encima y por debajo de la CMI, y que se asume que la inhibición del crecimiento bacteriano sigue una curva dosis- respuesta lineal, hecho no siempre cierto. A pesar de estas desventajas, la técnica del “tablero de ajedrez” puede ser útil en los análisis preliminares de sinergia, como cuando ninguno de los antimicrobianos estudiados sería efectivo si se utilizase sólo.

### **Mecanismos de Resistencia**

En la resistencia múltiple de *S. maltophilia* participan múltiples factores: la permeabilidad disminuida que impide la entrada de los antimicrobianos, la existencia de sistemas de bombeo activo de antimicrobianos, o la producción de enzimas hidrolíticas o inactivantes. Dado que para un mismo grupo de antimicrobianos puede haber varios mecanismos de resistencia implicados, éstos se van a analizar según el grupo antimicrobiano.

## **Betalactámicos**

La multiresistencia a los betalactámicos, fundamentalmente de carácter intrínseco, se debe principalmente a la producción heterogénea de dos tipos de betalactamasas, denominadas L1 y L2 (26, 28-29). La expresión de las betalactamasas es intrínseca e inducible, por lo que se pensó que al igual que sucedía en otras especies bacterianas, la codificación de L1 y L2 era de tipo cromosómico. Un estudio reciente muestra que la codificación de estas enzimas se localiza en un fragmento de tipo plasmídico de gran tamaño que puede considerarse como parte de un cromosoma fragmentado (16).

L1, producida por casi todas las cepas, pertenece a la familia de las metaloenzimas, aunque su secuencia de aminoácidos muestra significativas diferencias con las enzimas de esta clase producidas por *Aeromonas hydrophila* y *Bacillus cereus* (4). Estas enzimas son dependientes del zinc en el centro activo, y aunque este catión puede ser sustituido por  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ , o  $\text{Ni}^{2+}$ , las enzimas resultantes son menos activas que la nativa (1). La holoenzima, que consiste en un tetrámero de cuatro subunidades idénticas, hidroliza a una amplia gama de betalactámicos, con grados diferentes de eficiencia catalítica. Esta holoenzima tiene fundamentalmente actividad penicilinasas, y no puede hidrolizar monobactámicos como el aztreonam. Esta betalactamasa ha sido estudiada profundamente por su capacidad para hidrolizar carbapenemas, como imipenem y meropenem. El enzima es sensible a agentes quelantes como el EDTA, pero no a los inhibidores de la betalactamasa habituales, como el ácido clavulánico. Payne y cols. han demostrado la inhibición de L1 y otras metalo-betalactamasas por derivados del ácido tiol ester mercaptoacético (29). L1 presenta un contenido en G + C del 68,4% y tiene una masa molecular aproximada de 29 kD, con un pI de 6,5.

L2, que se presenta en forma de dímero en estado nativo, es una enzima con una serina en el centro activo. La comparación de su secuencia de aminoácidos con la de otras enzimas ha mostrado que está estrechamente relacionada con las TEM-betalactamasas (13). L2 tiene fundamentalmente actividad penicilinasas y cefalosporinasas, pero hidroliza también el aztreonam (288). Al contrario que L1, no hidroliza apenas a las carbapenemas y es sensible a los inhibidores de la betalactamasa. Aunque L2 es más sensible al ácido clavulánico que a tazobactam y a sulbactam, no parece existir relación entre el

inhibidor de betalactamasa y la CMI de la combinación betalactámico- inhibidor (1). L2 es resistente a la acción del EDTA (100  $\mu$ M), tiene un contenido G + C del 71,6%, una masa molecular aproximada de 31,5 kD, y presenta un pI de 8,4.

Ambas L1 y L2 incrementan su expresión en presencia de un betalactámico inductor, por lo que se pensó que esta expresión se hallaba coordinada de forma conjunta (21-29). Datos más recientes indican que estas enzimas se inducen por distintas vías, posiblemente divergentes, aunque la regulación de ambos mecanismos posiblemente esté solapada (23).

Cullmann y Dick fueron los primeros en describir la presencia de seis betalactamasas diferentes en 20 aislamientos clínicos de *S. maltophilia* (24). Esta heterogeneidad fue confirmada posteriormente por Paton y cols. (29). Actualmente se conocen cinco isoformas enzimáticas activas de L1, codificadas como L1a (13), L1b (135), L1c, L1d y L1e (16), que presentan diferentes variaciones de su secuencia de aminoácidos. Estos alelos del gen que codifica L1 comparten semejante actividad hidrolítica sobre imipenem, a excepción de la L1e, cuya hidrólisis se haya disminuida de forma importante, debido a la sustitución de aminoácidos en zonas próximas a la unión con el sustrato y en zonas de unión con el zinc. L2 posee también varias isoformas, codificadas como L2a, L2b, L2c, y L2c (136).

La resistencia que estas enzimas confieren a las penicilinas y las cefalosporinas se ve reforzada por una baja permeabilidad de la membrana externa a estos antimicrobianos (41, 295), aunque aún no está claro si esto es debido a cambios cuantitativos o cualitativos de las proteínas de dicha membrana externa (4, 5). Se ha notificado la transferencia de la resistencia a las cefalosporinas y aztreonam de cepas nosocomiales de *S. maltophilia* a cepas de *E. coli*, *Proteus mirabilis*, y *P. aeruginosa* (42). Kelly y cols. publicaron un caso de transferencia de resistencia a penicilinas y cefazolina en una cepa de *S. maltophilia* asociado con un plásmido de 5,6 kb (29). Recientemente Blahova y cols. comunicaron tres casos de transferencia de resistencia a carbenicilina y cefaloridina desde *S. maltophilia* a *E. coli* y *P. mirabilis* (27- 28). Avison y cols. han observado la presencia de una betalactamasa TEM-2, con una pI de 5,6, mediada por un gen localizado en un transposón, transferible a través de un plásmido conjugativo a una cepa de *E. coli* (29). Todo esto sugiere

un posible papel de *S. maltophilia* como reservorio para determinantes móviles de resistencia, intercambiando material genético con otras bacterias.

### **Aminoglucósidos**

La resistencia a aminoglucósidos mediada por enzimas modificadoras de aminoglucósidos es rara en *S. maltophilia*. Vanhoof y cols. en un estudio de seis aislamientos clínicos, encuentran que una de las cepas expresa una nucleotidiltransferasa de aminoglucósido y una 6'-N-acetiltransferasa de aminoglucósido (30). Lambert y cols. caracterizan el gen cromosómico *aac(6')*-Iz que codifica la 6'-N-acetiltransferasa de aminoglucósidos en las 80 cepas de *S. maltophilia* estudiadas, responsable de la resistencia a amikacina, netilmicina y tobramicina, y en menor medida a gentamicina (30).

El mecanismo más importante de resistencia a los aminoglucósidos posiblemente sea la disminución de su captación. La resistencia a aminoglucósidos dependiente de temperatura fue atribuida inicialmente a los cambios de la membrana externa (283). Estudios posteriores, sugieren que la alteración de la conformación de la membrana externa de *S. maltophilia*, secundario a un aumento del contenido del antígeno O de los lipopolisacáridos

(24-25, 00), es el mecanismo más común de resistencia. Rahmati y cols. (26)

han observado que la sensibilidad a los aminoglucósidos dependiente de temperatura se correlaciona con el contenido de fosfatos en esos polisacáridos (las cepas a 37°C son más sensibles que a 30°C), y que el mayor lugar de interacción iónica de los aminoglucósidos en *S. maltophilia* es el fosfato de estos polisacáridos. Yu y cols. describen un caso de adquisición de resistencia a amikacina en un paciente con endocarditis por *S. maltophilia* (222), que fue transferida por una cepa de *P. aeruginosa*, aunque el mecanismo de resistencia no fue estudiado.

### **Quinolonas**

La resistencia a quinolonas en *S. maltophilia* está mal caracterizada. Pueden seleccionarse fácilmente in vitro mutantes resistentes, en las que sobrevienen cambios cualitativos y cuantitativos en las proteínas de la membrana externa (30), o en las regiones

determinantes de la resistencia a las quinolonas de las subunidades de las topoisomerasas II y IV (81).

A diferencia de lo que se conoce en *E. coli* y en otros bacilos gramnegativos, la importancia de las alteraciones de las topoisomerasas en la resistencia de *S. maltophilia* a quinolonas es mal conocida. Tampoco existe una explicación clara de porqué las cepas de *S. maltophilia* son tan o más sensibles a ácido nalidíxico que a algunas fluoroquinolonas, circunstancia extraordinariamente infrecuente en otros bacilos gramnegativos. También se ha observado resistencia cruzada a cloranfenicol y doxiciclina en los aislamientos resistentes a quinolonas (30).

En los últimos años se ha comunicado la existencia de un sistema de resistencia a múltiples antimicrobianos, similar a los descritos en *P. aeruginosa* (4, 33). Este sistema es una bomba de expulsión activa dependiente, por tanto, de energía, que además de la resistencia a antibióticos, promueve la resistencia a inhibidores, solventes y detergentes.

En *P. aeruginosa* estos sistemas de expulsión activa se componen de tres proteínas localizadas respectivamente en la membrana interna, en el espacio periplásmico, y en la membrana externa de los microorganismos gramnegativos, formando un canal capaz de eliminar un gran número de sustancias mediante un mecanismo dependiente de la energía generada por la fuerza motriz de protones. De los cuatro sistemas descritos hasta ahora en *P. aeruginosa*, el más importante es MexA-MexB-OprM, que se expresa de forma basal en la práctica totalidad de las cepas de esta especie.

Los primeros en comunicar un sistema de resistencia multidroga en *S. maltophilia* fueron Alonso y Martínez (35). El mecanismo de multirresistencia fue seleccionado por la exposición a bajas concentraciones de tetraciclina. Este sistema no sólo elimina a tetraciclinas, sino también quinolonas y cloranfenicol, pero no aminoglucósidos y betalactámicos. Las cepas de *S. maltophilia* con este sistema tienen aumentada la expresión de una proteína de membrana externa que reacciona frente a anticuerpos monoclonales anti- OprM, apareciendo también reactividad frente a las proteínas MexA y MexB. En mutantes defectivos para las betalactamasas L1 y L2 continúa existiendo, aunque en menor grado, resistencia a algunos betalactámicos, lo que indicaría que en *S. maltophilia* puede existir un sistema similar a MexA-MexB-OprM que contribuiría a la resistencia frente a estos agentes (303). Recientemente, Martínez y Alonso caracterizaron a SmeDEF, un nuevo sistema de expulsión activa, que posteriormente asociaron a los perfiles de resistencia de diversos

aislamientos clínicos (30-37). Zhang y cols. analizaron y compararon la actividad antibacteriana de siete fluorquinolonas (ciprofloxacino, BAYy3118, clinafloxacino, gemifloxacino, moxifloxacino, esparfloxacino y trovafloxacino) frente a cepas de *S. maltophilia*, *P. aeruginosa* y *B. cepacia* con resistencia multidroga mediado por expulsión activa (3), y encontraron que todas ellas eran sustrato del sistema de eliminación. Clinafloxacino fue la más activa frente a las cepas que poseían este sistema.

Los estudios in vivo han recibido comparativamente menos atención que los realizados in vitro. Manian y cols. observaron que 5 de 10 aislamientos perdieron la sensibilidad a al menos un antibiótico durante repetidos aislamientos en una unidad de cuidados intensivos (30). Pero los aislamientos no fueron estudiados fenotípicamente, por lo que cabe la posibilidad de una adquisición exógena de una cepa más resistente. Sin embargo, Garrison y cols. utilizaron PFGE para demostrar que las cepas resistentes de *S. maltophilia* recogidas de pacientes después de haber recibido tratamiento con betalactámicos, quinolonas y aminoglucósidos, eran indistinguibles de las de pretratamiento (21). Además, desarrollaron un modelo farmacodinámico in vitro que permitió observar la aparición de múltiples fenotipos de resistencia durante la exposición a ceftazidima, ciprofloxacino, gentamicina, y ticarcilina- ácido clavulánico.

### **Tratamiento de las Infecciones por *S. maltophilia*.**

La elección del antimicrobiano adecuado para las infecciones por *S. maltophilia* puede ser en ocasiones un desafío para clínicos y microbiólogos, debido a los problemas asociados con las pruebas de sensibilidad y a la resistencia intrínseca de la bacteria a la mayoría de los antimicrobianos. Existen múltiples estudios sobre la actividad de diferentes agentes antimicrobianos in vitro. Por lo contrario, se han publicado muy pocos estudios clínicos, particularmente controlados, que determinen el tratamiento correcto de la infección por *S. maltophilia*, lo que probablemente se relacione con los pocos casos de infección que se presentan. Por tanto, las recomendaciones de tratamiento, además de en la sensibilidad in vitro, se basan en muchas ocasiones en estudios retrospectivos observacionales y en casos anecdóticos.

La tabla 4 muestra la sensibilidad de *S. maltophilia* a diferentes antimicrobianos. El extenso rango de valores se explica en parte por las diferencias en los métodos de sensibilidad utilizados por los distintos investigadores, que puede modificar significativamente los resultados obtenidos. Los diferentes criterios de sensibilidad y resistencia utilizados y el limitado número de aislamientos estudiados puede dificultar también la comparación de los estudios.

Existen pocos trabajos en los cuales se haya determinado la sensibilidad de las cepas de *S. maltophilia* en diferentes regiones geográficas. Sader y cols. estudiaron aislamientos procedentes de Estados Unidos, Brasil y Suiza, pero no compararon la sensibilidad antimicrobiana entre los países de procedencia (7). Gales y cols., en un estudio de seguimiento europeo de resistencia antimicrobiana en *S. maltophilia* en pacientes críticos (16), encuentran patrones de resistencia antimicrobiana muy variables dependiendo de la región geográfica, sobre todo en los aislamientos nosocomiales. La mayor actividad frente a *S. maltophilia* la tuvieron trimetoprim-sulfametoxazol, ticarcilina-ácido clavulánico y trovafloxacino. Las resistencias encontradas para el primero oscilaron entre un 2% en Canadá y Latino-América, a un 10% en Europa. Por otro lado, Hanberger y cols., en otro estudio europeo realizado en unidades de cuidados intensivos (39), encontraron patrones de resistencia más altos en los países del Sur de Europa, y más bajos en Escandinavia.

A pesar de todas estas limitaciones, existen datos para poder hacer recomendaciones sobre el tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia*. Con algunas excepciones (6, 22), la mayoría de los trabajos demuestran que trimetoprim-sulfametoxazol es el antimicrobiano más activo frente a la mayoría de las cepas, y, por tanto, se ha considerado el fármaco de elección en caso de infección por *S. maltophilia* (3). El principal inconveniente de trimetoprim-sulfametoxazol es que sólo ejerce un efecto bacteriostático frente a la mayoría de las cepas, por lo que se ha recomendado su uso a la dosis máxima tolerada (4), recomendación que tiene su limitación en la toxicidad del componente sulfonamida de la combinación (6).

Tabla 4. Sensibilidad de *S. maltophilia* a diferentes antimicrobianos.

Antimicrobiano	Sensibilidad (%)	Referencias
<i>Betalactámicos</i>		
Ampicilina	0	69, 72
Amoxicilina-a. clavulánico	0-37	6, 69,72, 73, 311
Aztreonam	0-35	6, 9, 12, 31, 32, 42, 61, 69, 72, 88, 107
Aztreonam-a. clavulánico	34	69
Carbenicilina	25-50	32, 72, 43
Cefepima	11-55	22, 31, 48, 64, 69, 74, 107
Cefoperazona	11-59	27, 34, 61, 89
Cefotaxima	3-63	6, 48, 61, 69, 72, 83, 88, 107
Cefoxitina	0	48, 83
Cefpirona	5-12	27, 48, 72
Ceftazidima	15-77	2, 6, 9, 12, 21, 22, 27, 30, 31, 32, 34, 42, 48, 61, 64, 69, 72, 73, 74, 88, 89, 107, 311
Ceftazidima-tazobactam	29	316
Ceftriaxona	0-10	6, 31, 48, 61, 73, 88, 89
Imipenem	0-21	6, 9, 12, 30, 32, 34, 48, 61, 69, 73, 74, 88, 89, 107, 308
Meropenem	3-27	22, 69, 72, 74
Mezlocilina	7	61
Moxalactam	74-98	32, 61, 69, 72
Piperacilina	0-50	2, 9, 21, 22, 31, 32, 42, 48, 61, 64, 69, 72, 83, 88, 89, 107, 308
Piperacilina-tazobactam	2-100	2, 6, 12, 22, 31, 48, 64, 69, 72, 89, 107, 316
Ticarcilina	11-69	2, 9, 31, 42, 61, 69, 72, 83, 107
Ticarcilina-a. clavulánico	12-94	2, 12, 21, 22, 30, 31, 34, 42, 48, 61, 64, 69, 73, 107, 308, 311, 316
<i>Aminoglucósidos</i>		
Amikacina	0-62	2, 6, 9, 12, 31, 32, 42, 48, 64, 69, 72, 73, 83, 88, 107
Gentamicina	0-47	6, 9, 12, 27, 31, 32, 42, 48, 69, 73, 83, 88, 107

Tobramicina	0-47	2, 6, 9, 12, 31, 42, 48, 61, 69, 72, 83, 88, 89, 107
<i>Tetraciclinas</i>		
Doxiciclina	81-99	2, 69, 73, 325
Minociclina	97-100	34, 69, 83
Tetraciclina	3-64	6, 12, 31, 69, 73, 107

Tabla 4. Sensibilidad de *S. maltophilia* a diferentes antimicrobianos (Continuación).

Antimicrobiano	Sensibilidad (%)	Referencias
<i>Quinolonas*</i>		
Ácido nalidíxico	37-88	6, 331
Ciprofloxacino	12-92	2, 6, 9, 12, 21, 22, 27, 31, 32, 34, 42, 48, 61, 64, 68, 69, 72, 73, 74, 88, 89, 107, 311
Norfloxacino	3-44	6, 69, 72, 82, 107, 331
Ofloxacino	42-95	31, 48, 68, 69, 73, 74, 88, 89
<i>Miscelánea</i>		
Cloranfenicol	0-79	2, 42, 61, 69, 83, 107
Colistina	26-100	6, 42, 61, 83
Fosfomicina	35-73	21, 88
Polimixina B	35	61
Rifampicina	76	83
TMP-SMX	42-100	2, 6, 9, 12, 21, 22, 30, 31, 32, 34, 42, 48, 61, 63, 64, 69, 72, 73, 83, 88, 89, 107, 311

a= ácido. \* Los porcentajes de sensibilidad de las nuevas fluoroquinolonas no están disponibles debido a la falta de criterios del NCCLS en los puntos de corte.

En los primeros estudios publicados ya se describieron resistencias a trimetoprim-sulfametoxazol (31), pero éstas no parecen haber aumentado mucho en los últimos años. Vartivarian y cols. observaron en un hospital oncológico durante un periodo de 12 años un incremento de la sensibilidad de los aislamientos a trimetoprim-sulfametoxazol. Los autores atribuyen este hecho a que éste fármaco se dejó de utilizar en la profilaxis antibacteriana. Paralelamente se produjo un aumento en la resistencia a las quinolonas, que fueron los fármacos que sustituyeron a trimetoprim-sulfametoxazol durante esos años (3). Fass y cols., en un estudio de 5 años, observaron que la actividad al cotrimoxazol se mantuvo sobre el 90-95% (89), sin embargo, oscilaron más la de ticarcilina-ácido clavulánico (70-85%) y la de ceftazidima (50-70%). En un trabajo estadounidense, que recoge por una parte la sensibilidad in vitro de 123 cepas de *S. maltophilia* procedentes de diferentes hospitales del país, y realizada en un laboratorio de referencia, y por otra, la

sensibilidad de la base de datos del Surveillance Network (TSN), que agrupa a los aislamientos procedentes de 229 centros durante un periodo de 15 meses (1.998-1.999), muestra que cotrimoxazol continúa siendo el fármaco más activo con una sensibilidad del 94,3% y el 98,7%, respectivamente (90). Le siguen levofloxacin (88,6% y 78,2%), ceftazidima (64,2% y 43,4%), piperacilina-tazobactam (31,7% y 55,7%), y ciprofloxacino (34,1% y 28,9%). En otro estudio realizado en un hospital español se comparó la sensibilidad de todas las cepas de *S. maltophilia* recogidas en diferentes periodos desde 1.993 a 1.999 (17). Se observó una disminución de la resistencia de *S. maltophilia* a cotrimoxazol del 16,8% en 1.995-1.996, al 4,7% en 1.997-1.999, que según los autores pudo estar relacionada con la disminución de su consumo en esos últimos cinco años. También se observó en los mismos periodos un incremento de la resistencia a ciprofloxacino (del 54% al 68,7%) y a norfloxacino (del 68,3% al 80,7%), que según los mismos autores pudo ser debido al mayor uso hospitalario de las dos quinolonas. La sensibilidad al resto de los antimicrobianos no ofreció apenas variaciones.

Está sobradamente comprobado que las penicilinas y cefalosporinas, salvo algunas excepciones, tienen poca actividad frente a *S. maltophilia*. También es conocida la resistencia de este microorganismo a las carbapenemas, incluidos los nuevos miembros de esta clase, como biapenem (32-31). Se han descrito variaciones en la actividad de cada uno de ellos, con mayor sensibilidad a meropenem que a imipenem (21, 34-31). Sin embargo, imipenem induce resistencia a meropenem al inducir la producción de la carbapenemasa L1 (35). Muchos estudios han demostrado que la mayoría de las cepas de *S. maltophilia* estudiadas son sensibles al oxa- $\beta$ -lactámico moxalactam (Tabla 4), pero por sus efectos colaterales hematológicos se ha dejado de utilizar en la práctica clínica. La cefalosporina de tercera generación ceftazidima posee una razonable actividad sobre *S. maltophilia* (Tabla 4), aunque esta actividad es muy variable entre las diferentes cepas, y, por tanto, no se recomienda como terapia empírica.

En numerosos estudios se ha observado una buena actividad de ticarcilina-ácido clavulánico frente a *S. maltophilia* (2, 12, 22, 31), así como sinergia a concentraciones terapéuticas (31), por lo que se ha sugerido como fármaco de elección en caso de intolerancia a trimetoprim- sulfametoxazol. Otras combinaciones de betalactámico con inhibidor de betalactamasa, como piperacilina-tazobactam (2, 12, 31), amoxicilina-ácido clavulánico (Tabla 4), y ampicilina-sulbactam (34, 72, 318-319) tienen una peor actividad frente a *S. maltophilia*, aunque Sader y cols. encontraron un 100% de las cepas sensibles a piperacilina-tazobactam (31).

También se han estudiado otras combinaciones de betalactámicos más inhibidor de betalactamasa, como aztreonam-sulbactam, aztreonam- tazobactam (7), y ácido clavulánico combinado con carbenicilina, imipenem, ceftazidima, o aztreonam (34, 72, 3-32), que no ofertan un incremento de la actividad frente a *S. maltophilia*, a excepción de aztreonam-ácido clavulánico a concentraciones 2:1 y 1:1 (27, 3, 31). Desgraciadamente, las diferencias farmacocinéticas de estos dos componentes hacen que los niveles de ácido clavulánico disminuyan en plasma más rápidamente que los de aztreonam, y, por tanto, su aplicabilidad clínica queda limitada (31). Se ha probado también la combinación ácido clavulánico-imipenem sin buenos resultados (30). Elkhaili y cols. observaron un aumento de la actividad in vitro de ácido clavulánico-cefepima comparado con cefepima sólo (32). Recientemente se ha comunicado que esta asociación cefepima-ácido clavulánico además de aumentar su actividad sobre cefepima, muestra un porcentaje de cepas resistentes menor que la combinación ticarcilina-ácido clavulánico (8, 32). Neu y cols. encontraron que algunas de las cepas analizadas eran sensibles a cefoperazona-sulbactam (320); Vartivarian y cols. en un estudio de 130 aislamientos clínicos de *S. maltophilia*, sólo encuentran un 8% de aislamientos sensibles a esta combinación (3). Zhang y cols. combinan sulbactam con ceftazidima, cefuroxima y cefotaxima sin encontrar aumento de sensibilidad en comparación con éstos últimos solos (24). Los betalactámicos tricíclicos, como el GV104326, tampoco han mostrado in vitro ser útiles en el tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia* (37).

La sensibilidad a las quinolonas varía marcadamente tanto de un estudio a otro, como de una clase a otra (Tabla 4). Aunque se han descrito casos de respuesta a estos fármacos en el tratamiento de las infecciones sistémicas por *S. maltophilia* (4), también se han comunicado casos de fallo terapéutico cuando estas infecciones se trataban con quinolonas, y casos de sobreinfección por este microorganismo en pacientes a los que se les estaba administrando previamente (1, 2, 4, 6). Sin embargo, las nuevas quinolonas tienen una mayor actividad frente a los aislamientos de *S. maltophilia* (2, 27). Pankuch y cols. comunicaron que de 98 cepas

resistentes a ciprofloxacino, un 93% eran sensibles a clinafloxacino (6). Visalli y cols. estudiaron la sensibilidad de 100 aislamientos clínicos de *S. maltophilia*, y encontraron una CMI<sub>90</sub> para ciprofloxacino de 16 µg/ml, para levofloxacino de 4 µg/ml, y para trovafloxacino de 2 µg/ml (27). De 20 cepas escogidas para las pruebas de sinergia, 16 fueron resistentes a ciprofloxacino, de las cuales 15 (93,75%) fueron sensibles a trovafloxacino y 13 (81,25%) lo fueron a levofloxacino. Biedenbach y cols. en un estudio de 105 aislamientos, encuentran que gatifloxacino, sparfloxacino y trovafloxacino son las más activas frente a *S. maltophilia*, con una potencia similar, siendo algo menor la actividad de levofloxacino, aunque superior a la de ciprofloxacino (330). Valdezate y cols. estudiaron la actividad de 9 quinolonas frente a 105 aislamientos de *S. maltophilia* (31). Grepafloxacino, trovafloxacino, y moxifloxacino tuvieron similar actividad intrínseca (CMI<sub>90</sub> 0,5 mg/ml), con un porcentaje de sensibilidad del 95,4, 96,4, y 96,4% respectivamente. Ofloxacino y ciprofloxacino tuvieron una CMI<sub>90</sub> de 4 mg/ml, con una sensibilidad para este último del 76,1%, norfloxacino tuvo una CMI<sub>90</sub> de 64mg/ml, mientras que el ácido nalidíxico la tuvo de 32 mg/ml. Estos mismos autores, en un estudio posterior realizado con 99 aislamientos (69), encuentran una CMI<sub>90</sub> de 0,5 mg/ml para trovafloxacino, clinafloxacino, moxifloxacino, y sparfloxacino, CMI<sub>90</sub> de 1 mg/ml para gatifloxacino y grepafloxacino, CMI<sub>90</sub> de 2 µg/ml para levofloxacino, CMI<sub>90</sub> de 4 mg/ml para ciprofloxacino, ofloxacino y perfloxacino, CMI<sub>90</sub> de 64 mg/ml para norfloxacino, y de 32 mg/ml para ácido nalidíxico. Es curiosa la observación en estos dos últimos estudios, que la CMI<sub>90</sub> del ácido nalidíxico sea menor que la del norfloxacino, hecho raro en los bacilos gramnegativos. Weiss y cols., en un estudio comparativo de siete quinolonas frente a 326 aislamientos clínicos de *S. maltophilia* encuentran una actividad para cada quinolona menor que la descrita en los estudios previos (71): CMI<sub>90</sub> de 16 mg/ml para ciprofloxacino, 8 mg/ml para levofloxacino y gatifloxacino, 4mg/ml para sparfloxacino, moxifloxacino y trovafloxacino, y 2 mg/ml para clinafloxacino. Estas cuatro últimas inhiben, a las concentraciones que se alcanzan en el suero y los pulmones, a la mayoría de las cepas. Por otro lado, Muñoz y cols. observan valores de CMI aún más altos para las nuevas quinolonas cuando estudian su actividad frente a 22 aislamientos clínicos de *S. maltophilia* resistentes a ticarcilina y ceftazidima (8).

Ellos atribuyeron estos resultados a factores epidemiológicos, como son el uso excesivo de fluoroquinolonas en pacientes con cepas multirresistentes a betalactámicos o en áreas donde este tipo de cepas es más frecuente. Se ha descrito un aumento de las resistencias de *S. maltophilia* a las quinolonas, con un incremento de la CMI de ciprofloxacino de 16 a 64 mg/ml (3).

En definitiva, las quinolonas de nueva generación tienen una buena actividad in vitro, pero aún son necesarios ensayos clínicos que evalúen la actividad de estos antimicrobianos. Trovafloxacino se ha retirado del mercado por sus graves efectos adversos, y sólo podría ser utilizado en casos de infecciones graves sin otras opciones terapéuticas.

Los macrólidos tienen muy poca actividad frente a *S. maltophilia*, con CMI<sub>90</sub> iguales o superiores a 128 mg/ml (8).

Los aminoglucósidos tienen una limitada actividad frente a las cepas de *S. maltophilia* (Tabla 4), incluyendo a los de la nueva generación como isepamicina (5, 8, 2). Aunque no tienen utilidad en monoterapia, sí se ha observado sinergia in vitro cuando se combina con otros antimicrobianos (Tabla 5). Los preparados liposomales con aminoglucósidos pudieran disminuir la CMI, pero son necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos (4).

Al contrario de lo que le ocurre a la tetraciclina propiamente dicha, la minociclina y la doxiciclina tienen una buena actividad in vitro frente a *S. maltophilia* (Tabla 4). La experiencia clínica con estos antimicrobianos en las infecciones por esta bacteria es muy limitada. Además, son bacteriostáticos, y, por tanto, deben ser combinados con otros antimicrobianos en infecciones graves. Fujita y cols. describen 10 casos de neumonía por *S. maltophilia* en pacientes inmunocomprometidos que fueron tratadas con minociclina más un betalactámico (latamoxef o cefoperazona-sulbactam) (13). El 100% de las cepas fue sensible a los antimicrobianos administrados, pero la respuesta al tratamiento fue del 50%.

En algunos estudios se ha encontrado una buena actividad de cloranfenicol frente a *S. maltophilia* (Tabla 4), y se han comunicado algunos casos de tratamiento exitoso en infecciones por esta bacteria (1, 20, 23). Sin embargo, la depresión de médula ósea que puede producir, sumado a que muchos de los pacientes con infección por *S. maltophilia*

tienen enfermedades de base severas o inmunodepresión iatrogénica, conducen a una baja utilización en la práctica clínica.

En general, el pronóstico de las infecciones graves por *S. maltophilia* tratadas con monoterapia no suele ser bueno, por lo que se ha propuesto la utilización de combinaciones de antimicrobianos (27). Se ha sugerido que las combinaciones de trimetoprim-sulfametoxazol con ticarcilina-ácido clavulánico o con cefalosporinas de espectro ampliado podrían ser superiores a trimetoprim-sulfametoxazol solo. Smit y cols. ya observaron que existía un efecto potenciador en la combinación trimetoprim-sulfametoxazol más ticarcilina-ácido clavulánico (31). Posteriormente, dados los buenos resultados obtenidos en las pruebas de sensibilidad para *S. maltophilia*, comenzó a recomendarse esta combinación en las infecciones graves por este microorganismo (30, 34). Se han comunicado buenos resultados de casos de infección tratadas con esta combinación (7).

Sin embargo, antes de recomendar la utilización de combinaciones de antimicrobianos, hay que demostrar si existe sinergia *in vitro* frente a *S. maltophilia*. Los métodos utilizados para demostrar la sinergia varían de un estudio a otro, por lo que es difícil extraer conclusiones de los resultados obtenidos. El sinergismo que se detecta por una técnica ("tablero de ajedrez" en caldo o agar) no siempre es demostrable mediante otras (curvas de muerte bacteriana) (4, 8). Además, la sinergia puede ser cepa dependiente (8), y aunque las combinaciones que demuestran sinergia *in vitro* se asocian a una buena respuesta clínica, otras que no demostraron sinergia han tenido buenos resultados clínicos (22). También hay que tener en cuenta que no todas las combinaciones que han demostrado sinergismo alcanzan las concentraciones deseables en suero (83). En la tabla 5 se muestran los estudios que han demostrado sinergia y que han sido confirmadas mediante las curvas de muerte bacteriana.

Tabla 5. Combinaciones de antimicrobianos que mostraron sinergia frente a *S. maltophilia* en las curvas de muerte bacteriana\*.

Combinación de antimicrobianos	% sinergismo	Referencia
TMP-SMZ + ticarcilina-ácido clavulánico	100	84
TMP-SMZ + carbenicilina	<sup>a</sup>	83
Piperacilina-tazobactam + gentamicina	83.3	85
Cefepima + ácido clavulánico	<sup>a</sup>	322
Cefepima + isepamicina	ND	325
Trovafloxacino + cefepima	50	338
Trovafloxacino + cefoperazona	90, 70	27, 338
Trovafloxacino + ceftazidima	100, 95	86, 27
Trovafloxacino + cefpiroma	95	27
Trovafloxacino + imipenem	33	86
Trovafloxacino + amikacina	66	86
Trovafloxacino + gentamicina	65	27
Levofloxacino + cefoperazona	80	27
Levofloxacino + ceftazidima	90	27
Levofloxacino + cefpiroma	85	27
Levofloxacino + gentamicina	65	27
Ciprofloxacino + cefoperazona	80	27
Ciprofloxacino + ceftazidima	85, 75	27, 84
Ciprofloxacino + cefpiroma	75	27
Ciprofloxacino + ticarcilina-ácido clavulánico	75	84
Ciprofloxacino + piperacilina-tazobactam	83.3	85
Ciprofloxacino + gentamicina	75	27
Gatifloxacino + cefepima	62.5	339
Gatifloxacino + ticarcilina-ácido clavulánico	62.5	339
Gatifloxacino + aztreonam	50	339

\*Modificado de Rev Esp Quimioterap 2001; 14:149.

<sup>a</sup> Sólo 1 cepa testada. ND= No disponible.

Felegie y cols., por el método del “tablero de ajedrez”, encontraron sinergia entre cotrimoxazol y carbenicilina en un 86% de las cepas testadas (3). Todos los aislamientos eran sensibles a cotrimoxazol. La confirmación de estos resultados por el método de la curva de muerte bacteriana sólo fue realizada con una cepa, por lo que puede no reflejar el comportamiento del resto de los aislamientos. Poulos y cols. observaron que aparecía

sinergismo con el método del tablero entre cotrimoxazol y ticarcilina-ácido clavulánico en el 100% de las cepas testadas, sinergismo que se confirmó por la curva de muerte bacteriana (4). Todas las cepas eran resistentes a cotrimoxazol, ticarcilina y ticarcilina-ácido clavulánico. Cuando estudiaron la sinergia entre ciprofloxacino y ticarcilina-ácido clavulánico, y entre ciprofloxacino y ceftazidima por el método de la curva de muerte bacteriana, encontraron que ésta dependía de la CMI de ciprofloxacino: existía sinergia con CMIs < 32mg/ml. Elkhaili y cols. encontraron por el método de la curva de muerte bacteriana que la combinación cefepima-ácido clavulánico producía un descenso del inóculo bacteriano de 2 log en 6 horas, y a las 24 horas casi no existía crecimiento bacteriano (2). Si se añadía gentamicina a esta combinación apenas existía crecimiento bacteriano a las 6 horas, y había una erradicación completa a las 24 horas. Para la combinación cefepima-ácido clavulánico-ciprofloxacino el descenso bacteriano no se modificaba con la adición de ciprofloxacino a las 6 horas, pero se producía un descenso del inóculo de 5 log a las 24 horas. Gould y cols. estudiaron la sinergia piperacilina-tazobactam más gentamicina y piperacilina-tazobactam más ciprofloxacino en 6 cepas de *S. maltophilia*, y observaron un descenso bacteriano en 24 horas de 3 log en 5 de las 6 cepas para las dos combinaciones (8). Krueger y cols. observaron (por el método del “tablero de ajedrez” y por la curva de muerte bacteriana) un aumento de la actividad de ticarcilina-ácido clavulánico cuando se combinaba con trimetoprim- sulfametoxazol (1). Visalli y cols. estudiaron en 36 cepas de *S. maltophilia* la sinergia de trovafloxacin con ceftazidima, amikacina e imipenem (86). Por el método del “tablero de ajedrez” hubo sinergia en el 88,8, 11,1, y 2,7% de las cepas, respectivamente. De tres cepas estudiadas por el método de la curva de muerte bacteriana, en las tres hubo sinergia entre trovafloxacin y ceftazidima, en dos entre trovafloxacin y amikacina, y en una entre trovafloxacin e imipenem. En un estudio posterior, estos mismos autores determinaron la sinergia entre trovafloxacin, levofloxacin, y ciprofloxacino con cefoperazona, ceftazidima, cefpiroma, y gentamicina para 20 cepas de *S. maltophilia* (27). La sinergia fue más pronunciada después de las 12 horas, debido a que había recrecimiento bacteriano después de las 24 horas. Los porcentajes de sinergia que se obtuvieron a las 12 horas se muestran en la tabla 5. Para todas las combinaciones, la curva de muerte bacteriana fue más discriminatoria que el “tablero de ajedrez”. Tripodi y cols. compararon la actividad de isepamicina, amikacina, ciprofloxacino, cefepima, ceftazidima,

ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, y trimetoprim- sulfametoxazol en combinación (32). La actividad bactericida sólo se observó con las combinaciones que tenían aminoglucósidos, siendo isepamicina superior que amikacina. La mayoría de las combinaciones con isepamicina fueron sinérgicas, principalmente con cefepima. Steele-Moore y cols. comunicaron la sinergia entre trovafloxacino y cefepima o cefoperazona, observando un efecto aditivo cuando no existía sinergia (33). También se ha demostrado sinergia entre gatifloxacino y ceftazidima, ticarcilina-ácido clavulánico, y aztreonam, pero no con minociclina (3).

En estudios recientes realizados utilizando la técnica de “tablero de ajedrez” se han obtenido también buenos resultados con las asociaciones de antimicrobianos. En la tabla 6 se muestra el efecto de diferentes combinaciones de antimicrobianos por métodos diferentes a la curva de muerte bacteriana. Muñoz y cols. determinaron la actividad bactericida del cotrimoxazol en asociación con polimixina B, y observaron que ésta se incrementaba hasta llegar a eliminar a todas las cepas cuando la concentración de la polimixina B se acercaba a la CMI de *S. maltophilia*, pero no hubo sinergia (3). Las cepas eran tanto sensibles como resistentes a cotrimoxazol. También se han comunicado incrementos en la actividad y disminución de las cepas resistentes a clinafloxacino y cotrimoxazol en asociación con polimixina o rifampicina (4 µg/ml en ambos casos) (340). Aunque con polimixina B los resultados fueron menos espectaculares, con rifampicina se incrementó el número de cepas sensibles a meropenem (3-29%), cefepima (0-34%), piperacilina (0-60%), y ciprofloxacino (8-26%). Johnson y cols. estudiaron la interacción de las combinaciones trovafloxacino con azitromicina, cefepima, cefoperazona y ceftazidima con el método del “tablero de ajedrez” en 43 cepas de *S. maltophilia* (87). Con las tres cefalosporinas se encontró sinergia parcial o total mayor del 80%, con azitromicina sólo hubo sinergia parcial en una cepa. En otro trabajo se combinó ciprofloxacino, levofloxacino y trovafloxacino, con cefoperazona, ceftriaxona, imipenem y meropenem, para el estudio de sinergia frente a aislamientos nosocomiales de *S. maltophilia* (31). Para ciprofloxacino-cefoperazona, -ceftriaxona y meropenem hubo sinergia frente al 50, 25, y 30% de los aislamientos, respectivamente.

Para el resto de las combinaciones la sinergia fue igual o menor del 15%, excepto con levofloxacino-imipenem para la que no hubo sinergia. Traub y cols. también

estudiaron el efecto bactericida en suero y en sangre de diferentes combinaciones frente a 4 cepas de *S. maltophilia* (27). Las combinaciones rifampicina-polimixina B, -polimixina B nonapéptido, ofloxacino, y -ceftazidima fueron bactericidas en suero y sangre frente a las 4 cepas. Ceftazidima-ofloxacino fue bactericida incluso frente a las cepas de sensibilidad intermedia a ofloxacino. La combinación ticarcilina-ácido clavulánico-cefepima fue bactericida incluso para cepas resistentes a cefepima, y ticarcilina-ácido clavulánico-cotrimoxazol sólo fue bactericida en sangre, no en suero.

Son pocos los estudios en los que se utilizan estas combinaciones en la práctica clínica, por lo que a pesar de los resultados alentadores *in vitro*, no contamos con datos clínicos suficientes acerca de su eficacia (3, 7, 22). Rouse y cols. observaron en un modelo experimental de neumonía por *S. maltophilia* en ratones que existía sinergia en la combinación cefoperazona-sulbactam (32). Recientemente, Martín y cols. demostraron que ceftazidima sólo y las combinaciones ceftazidima-cotrimoxazol o moxifloxacino-cotrimoxazol son eficaces en la neumonía experimental en ratones por *S. maltophilia* (32-3).

Se han investigado nuevas estrategias en el tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia*. Giacometti y cols. demostraron una rápida eliminación (en 10 a 30 minutos) de *S. maltophilia* en presencia de péptidos activos frente a la membrana (344). Los péptidos buforina II, cecropina P1 y magainina II, en rangos de 0,5 a 16  $\mu$ g/ml mostraron efecto sinérgico con piperacilina, ceftazidima, meropenem, claritromicina y polimixina E. May y cols. estudiaron aceites esenciales derivados de la planta del té que mostraron una rápida actividad bactericida (35).

En el manejo de estas infecciones por *S. maltophilia*, además de la administración de una antibioterapia adecuada, son necesarias otras medidas, como la retirada de los dispositivos intravasculares (21, 32 62), catéteres peritoneales (4) o material protésico (7), cuando sean la causa de la infección.

Tabla 6. Combinaciones de antimicrobianos que mostraron sinergia o efecto aditivo en otros métodos diferentes a las curvas de muerte bacteriana.

Combinación de antimicrobianos	Efecto (%)	Referencia
TMP-SMZ + colistina	S	333
TMP-SMZ + carbenicilina	S (86)	83
TMP-SMZ + carbenicilina + rifampicina	S (100)	334, 335
TMP-SMZ + polimixina B	A (100), S	337, 340
TMP-SMZ + rifampicina	S	340
TMP-SMZ + ticarcilina-ácido clavulánico	S (100)	279
Rifampicina + gentamicina + carbenicilina	S (100)	334, 335
Rifampicina + polimixina B	S (50) y A (50)	279
Rifampicina + polimixina B nonapéptido	S (50) y A (50)	279
Ticarcilina-ácido clavulánico + cefepima	S (50) y A (50)	279
Ceftazidima + ofloxacino	S (50) y A (50)	279
Ciprofloxacino + mezlocilina	S (89)	336
Ciprofloxacino + cefoperazona	S (67), S (50)	336, 341
Ciprofloxacino + piperacilina	S (56)	336
Ciprofloxacino + cefsulodina	S (56)	336
Ciprofloxacino + ceftazidima	S (33)	336
Ciprofloxacino + aztreonam	S (11)	336
Ciprofloxacino + aminoglucósido	I	336
Ciprofloxacino + imipenem	I, S (10)	336, 341
Ciprofloxacino + ceftriaxona	S (25)	341
Ciprofloxacino + meropenem	S (30)	341
Clinafloxacino + polimixina B	S	340
Clinafloxacino + rifampicina	S	340
Trovafloxacino + cefoperazona	S (10), S (88,3)	341, 87
Trovafloxacino + cefepima	S (88,3)	87
Trovafloxacino + ceftazidima	S (88,3)	87
Trovafloxacino + azitromicina	S (2,3)	87

S= Sinergia; A= Aditivo; I= Indiferente.

## **PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES POR *S. MALTOPHILIA*.**

Para la prevención de las infecciones por *S. maltophilia* se han propuesto diferentes estrategias, pero dado que no se conocen bien los modos de transmisión no existen normas de actuación. Si la emergencia de *S. maltophilia* parece estar relacionada en el uso de antimicrobianos, la prescripción prudente de éstos puede ser la mejor forma de prevención (10). Al igual que con otro tipo de infecciones, es mandatorio un buen uso de los dispositivos y procedimientos invasivos (10, 1), el lavado de manos y la correcta utilización de guantes (11). Es también importante evitar la colonización ambiental, no sólo con la limpieza y la apropiada desinfección y/o esterilización de las salas hospitalarias, lavabos y desagües (11), sino también de los equipos de ventilación mecánica y terapia respiratoria, de los aparatos de bypass cardiopulmonar y de los hemodializadores (4, 3, 10, 14, 16, 18). Wilkinson y Kerr aislaron *S. maltophilia* en las botellas de agua mineral no carbonatada, pero no en las carbonatadas, por lo que aconsejaron evitar su uso en pacientes neutropénicos para evitar infecciones por este microorganismo (36). Durante los brotes epidémicos de colonización/infección nosocomial es necesario reforzar las medidas de control comentadas anteriormente (4), aunque los programas de vigilancia y búsqueda activa de *S. maltophilia* en pacientes de alto riesgo aún no están recomendados (37).

## **PRONÓSTICO DE LAS INFECCIONES POR *S. MALTOPHILIA*.**

Algunos investigadores han estudiado los factores de riesgo que influyen en el pronóstico de las infecciones por *S. maltophilia*, aunque continúa siendo un terreno poco conocido dado el pequeño número de casos de infección existentes, que hace difícil el análisis estadístico.

Los mejores estudios pronósticos son los realizados en pacientes con bacteriemias. En un estudio multicéntrico de 91 casos de bacteriemia por *S. maltophilia* en pacientes inmunocomprometidos (30), se observó una mortalidad aguda del 25%, que estuvo asociada con neoplasias hematológicas, transplantes de órganos, neutropenia, tratamiento inmunosupresor, y una alta severidad de la enfermedad de base. También se observó que el no recibir

tratamiento antimicrobiano apropiado se asociaba a un peor pronóstico. Micozzi y cols., en otro estudio de 37 bacteriemias en pacientes con neoplasias hematológicas encontraron también una mortalidad aguda del 24%, y ésta también estuvo relacionada con una neutropenia severa y persistente, con la inducción-reinducción de la quimioterapia, con una alta severidad de la enfermedad de base, y con un tratamiento antimicrobiano inadecuado (22). Úbeda y cols. comunican 26 casos de bacteriemias por *S. maltophilia*, 12 de las cuales ocurrieron en pacientes oncohematológicos (12). Cuando compararon las características entre éstos últimos y los pacientes no oncohematológicos observan que los primeros, a pesar de estar significativamente más neutropénicos y más inmunodeprimidos, no tenían una mortalidad más alta. En una serie de 14 bacteriemias significativas (dos de ellas transitorias) (21), todas curaron con la retirada del catéter (si la bacteriemia estaba relacionada con él) y con tratamiento antimicrobiano; no hubo muertes relacionadas con la bacteriemia.

Existen otros estudios, no realizados en pacientes con bacteriemias, que incluyen un menor número de pacientes, y donde el pronóstico no es comparado con un grupo control. Julve y cols., en un estudio de 15 casos de adquisición de *S. maltophilia* (6), encuentran una mortalidad global del 40%, que está relacionada con la broncopatía crónica, el sondaje uretral, el sondaje nasogástrico, la presencia de sepsis o neumonía, y la necesidad de intubación y ventilación asistida. En nueve de los casos se produjo infección, pero la mortalidad en pacientes colonizados e infectados fue la misma. Heath y cols., en una serie de 18 casos, 10 de ellos con evidencia de infección, encuentran también una mortalidad global del 33%, pero no hubo diferencias entre colonizados e infectados (60), sólo una muerte fue atribuible a la infección por *S. maltophilia*. Morrison y cols. en un estudio sobre mortalidad en pacientes con aislamientos nosocomiales por *S. maltophilia* (63), observan una mortalidad global del 43,2%, que se asocia significativamente con la estancia en la UCI, la edad mayor a 40 años, y el aislamiento pulmonar de la bacteria, pero no comparan los casos de infección con los de colonización. Villarino y cols. en un estudio de casos y controles de factores de riesgo para la adquisición de *S. maltophilia* (4), no encuentran diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes con esta bacteria y los controles. Elting et al (3), en otro estudio

de casos y controles de factores de riesgo para la infección de *S. maltophilia* en 16 pacientes oncológicos, encuentran una mortalidad atribuible del 38%, pero no fue comparada con el grupo control. En algunas series se ha observado que el pronóstico de los pacientes infectados por *S. maltophilia* no se asocia a un tratamiento antimicrobiano inadecuado (23, 42, 60), aunque en otras se ha observado lo contrario (22, 3, 1).

Estudios de pacientes con infecciones nosocomiales indican que en algunos casos, *S. maltophilia*, al igual que otros bacilos gramnegativos, puede comportarse con agresividad. Así, Martino y cols., en un estudio de 115 bacteriemias en pacientes oncológicos producidas por bacilos gramnegativos no fermentadores y por *Aeromonas spp.* (28), encuentran a *S. maltophilia* como uno de los patógenos más agresivos junto a *P. aeruginosa*, *Aeromonas spp.*, *Acinetobacter spp.* y *B. cepacia*, que producen cuadros sépticos o neumonías en más del 40% de los casos. Por otro lado, Kollef y cols. encuentran que *S. maltophilia* es uno de los microorganismos de “alto riesgo” de mortalidad en pacientes con neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica (21).

Para conocer la patogenia de *S. maltophilia* y el pronóstico asociado a sus infecciones, son necesarios estudios de mortalidad bien diseñados, realizados con gran número de pacientes, y que puedan compararse con pacientes colonizados y pacientes que no hayan adquirido *S. maltophilia*.

## **DEFINICIONES**

**IAC:** *Infecciones asociadas a cateter venoso central*

**PCR:** *Proteina C Reactiva*

**VSG:** *Velosidad de Sedimentación Globular*

**PCT:** *Procalcitonina*

**UFC:** *Unidades formadoras de colonias*

**MIC:** *Concentración mínima inhibitoria*

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el INNSZ existe un número cada vez mayor de pacientes con infecciones por *Stenotrophomas* específicamente bacteriemias y neumonías, esto en pacientes con catéteres venosos centrales permanentes y pacientes con ventilación mecánica. Se desconocen las estadísticas reales de la totalidad de pacientes con infecciones asociadas por este germen, patrón de susceptibilidad y terapia antimicrobiana de inicio cuando se sospeche este microorganismo.

## **JUSTIFICACIÓN**

Ampliar los conocimientos, sobre la prevalencia, incidencia, factores de virulencia, en infecciones por *Stenotrophomas*, conocer el patrón de susceptibilidad para poder proponer terapia antimicrobiana de 1era línea y poder disminuir los días de estancia hospitalaria, costos, morbi -mortalidad relacionada a este germen.

## **METODOLOGÍA:**

1. Se recuperarán los aislados clínicos de *S. maltophilia* obtenidos de cultivos de sangre y de expectoración que se encuentran guardados en el cepario del laboratorio de microbiología clínica del INCMNSZ durante el periodo de estudio.
2. Se realizará la susceptibilidad de los aislados clínicos de *S. maltophilia* a los antibióticos moxifloxacino y minociclina por microdilución
3. Se determinarán los patrones de sinergismo entre los antibióticos moxifloxacino y bactrim, levofloxacino y bactrim mediante el método de tabla de ajedrez.
4. Se obtendrán las características clínicas del expediente de todos los pacientes del periodo de estudio con infecciones endovasculares y neumonías asociadas o no a ventilador y se anotarán en una base de datos.
5. Se realizará un cuestionario para la obtención de la información del expediente clínico

### **Criterios de inclusión.**

1. Aislados clínicos de *S. maltophilia* obtenidos de muestras de cultivo de sangre y expectoración que se recuperen del cepario del laboratorio de microbiología clínica del INCMNSZ, durante el periodo de estudio.
4. Expedientes clínicos completos de los pacientes a los que se les aisló *S. maltophilia* durante el periodo de estudio.

### **Criterios de exclusión.**

1. Si no está completa la información clínica completa en el expediente de cada paciente o si no existe el expediente.

### **Diseño del estudio**

Descriptivo, observacional, retrospectivo.

### **Cálculo del tamaño muestra**

Se realizará un muestreo no probabilístico por conveniencia que incluya de forma consecutiva a todos los pacientes con el diagnóstico de infección endovascular y neumonías por *Stenotrophomonas*.

### **Análisis estadístico**

1. Se empleará estadística descriptiva para reportar las características clínicas de la población de estudio, se empleará mediana o media como medida de tendencia central en las variables continuas y desviación estándar o intervalos intercuartiles para determinar la dispersión, dependiendo de la distribución de las variables.
2. Las variables dicotómicas o categóricas se informarán como proporciones.
3. Para la comparación de variables entre los casos de infección por cepas RT027 contra otras cepas, se aplicarán las pruebas t student ó U de Mann Whitney según corresponda y Chi cuadrada de Pearson en el caso de las dicotómicas o categóricas.

4. Se calculará la razón de momios (OR, Odds Ratio) y sus intervalos de confianza (95%) para mostrar la asociación entre las variables clínicas y la presencia de resistencias y patrones de susceptibilidad de *S. maltophilia* a moxifloxacino, levofloxacino y minociclina.
5. Se realizará un análisis multivariado mediante regresión logística para las variables con una  $p \leq 0.2$  en el análisis bivariado o que sean biológicamente significativas.
6. Todas las pruebas estadísticas se realizarán en el programa STATA 13 (StataCorp, CollegeStation EUA).

### **Implicaciones Éticas**

De acuerdo con el artículo 96 de la Ley General de Salud, este estudio se cataloga como de riesgo nulo para los participantes, ya que no involucra procedimientos que pongan en peligro la salud de los mismos, además de que podrá contribuir a la solución de problemas de salud. De acuerdo al reglamento de dicha ley en materia de investigación con seres humanos, en sus artículos 14 y 17 el presente proyecto, NO PRESENTA RIESGO, los datos serán tratados de forma confidencial sin hacer mención del nombre o códigos en particular tanto para identificación de pacientes como de médicos que hayan tratado a los pacientes.

## RESULTADOS

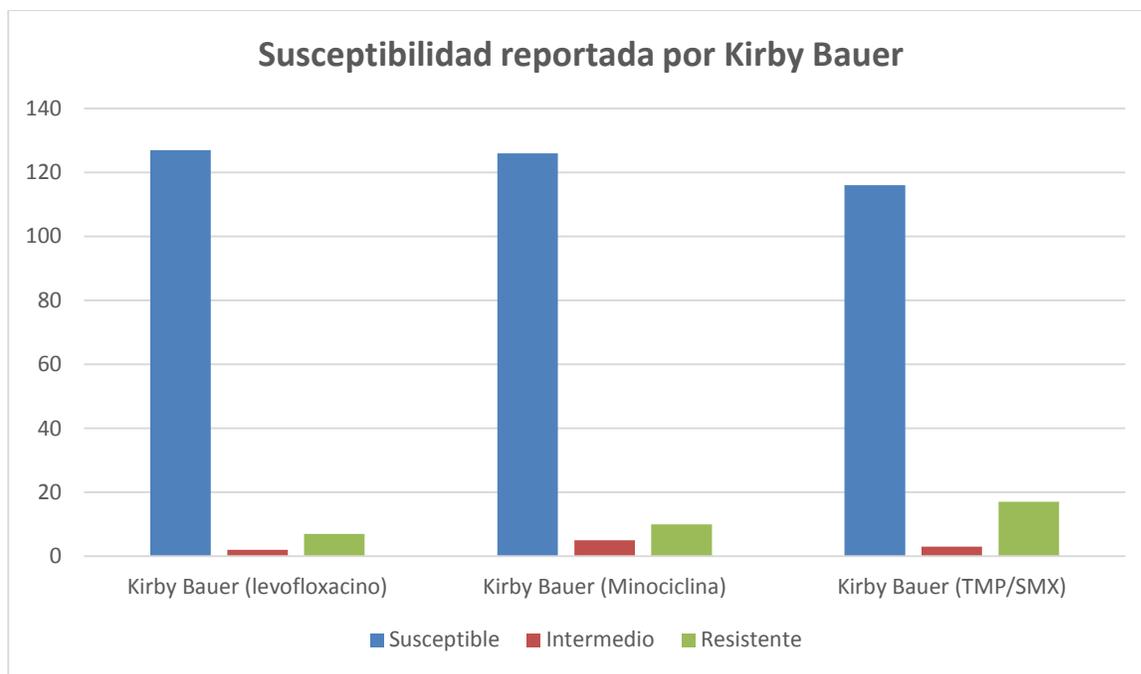


Tabla 1. Susceptibilidades realizadas por difusión en disco (Kirby Bauer)

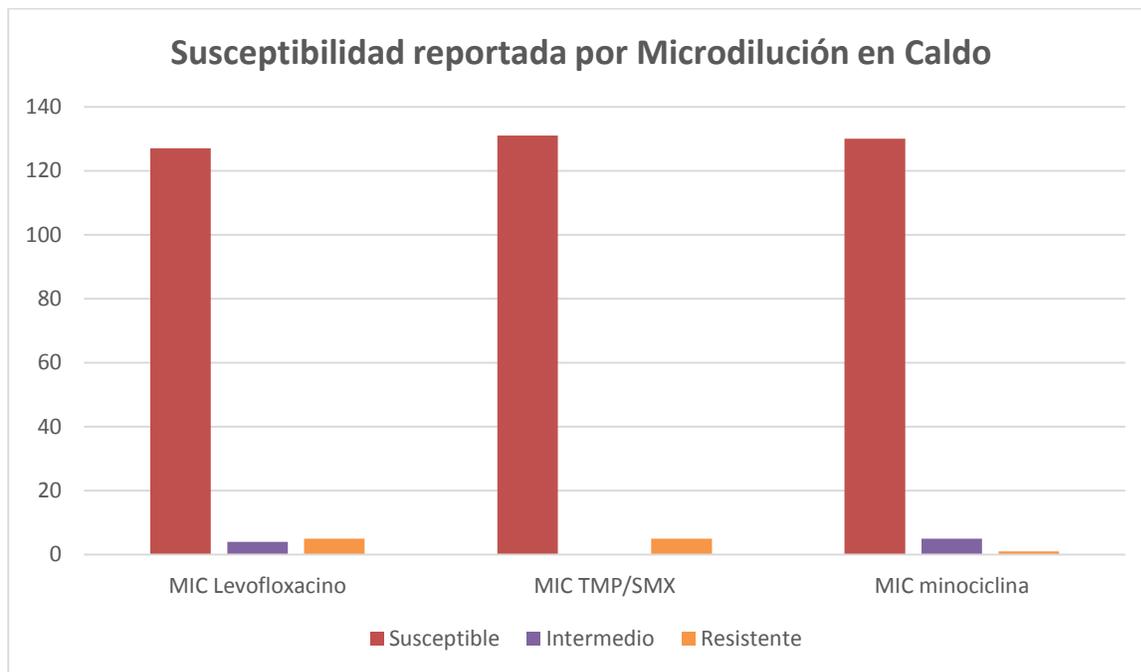


Tabla 2. Susceptibilidades reportadas por Microdilución en Caldo

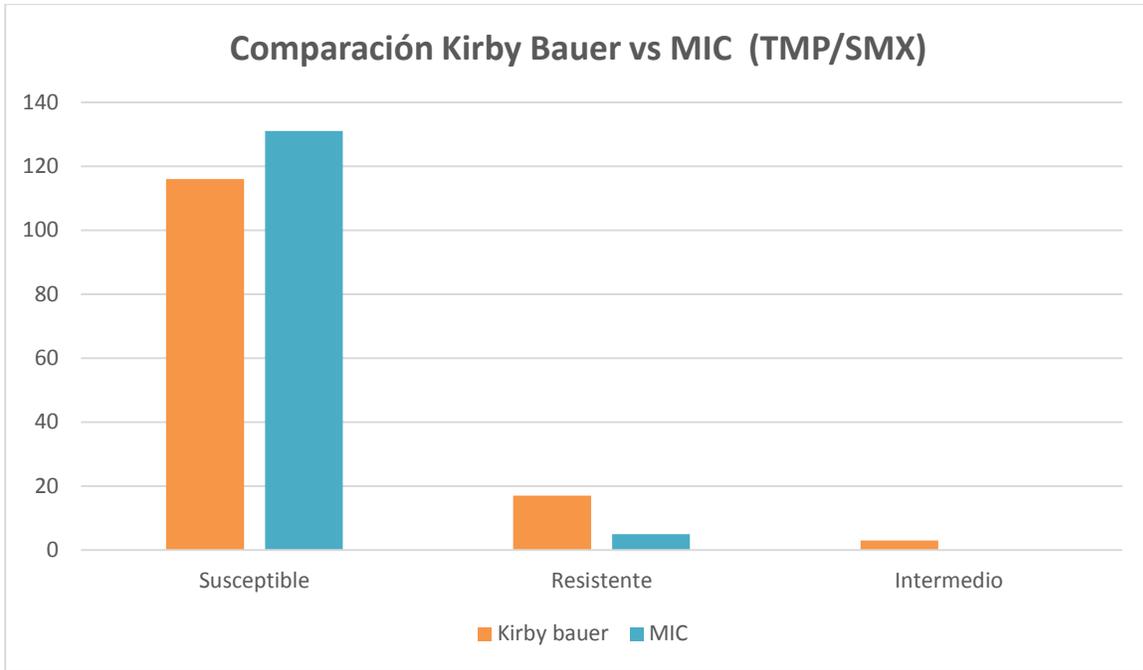


Tabla 3. Comparación de susceptibilidades para TMP/SMX

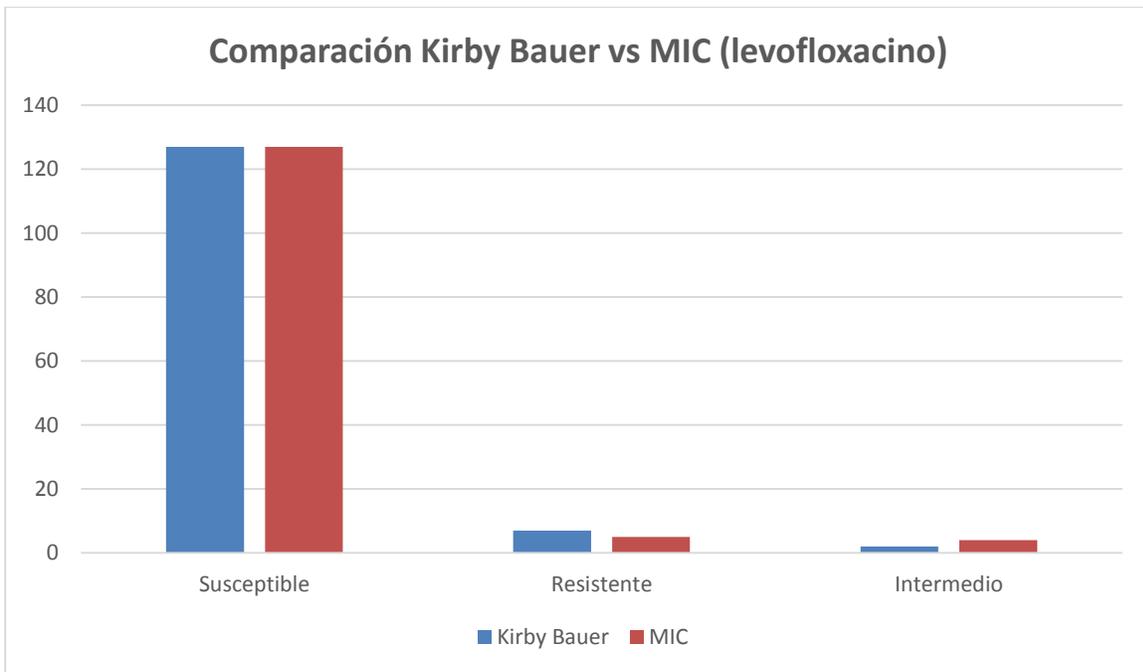


Tabla 4. Comparación de susceptibilidades para levofloxacino

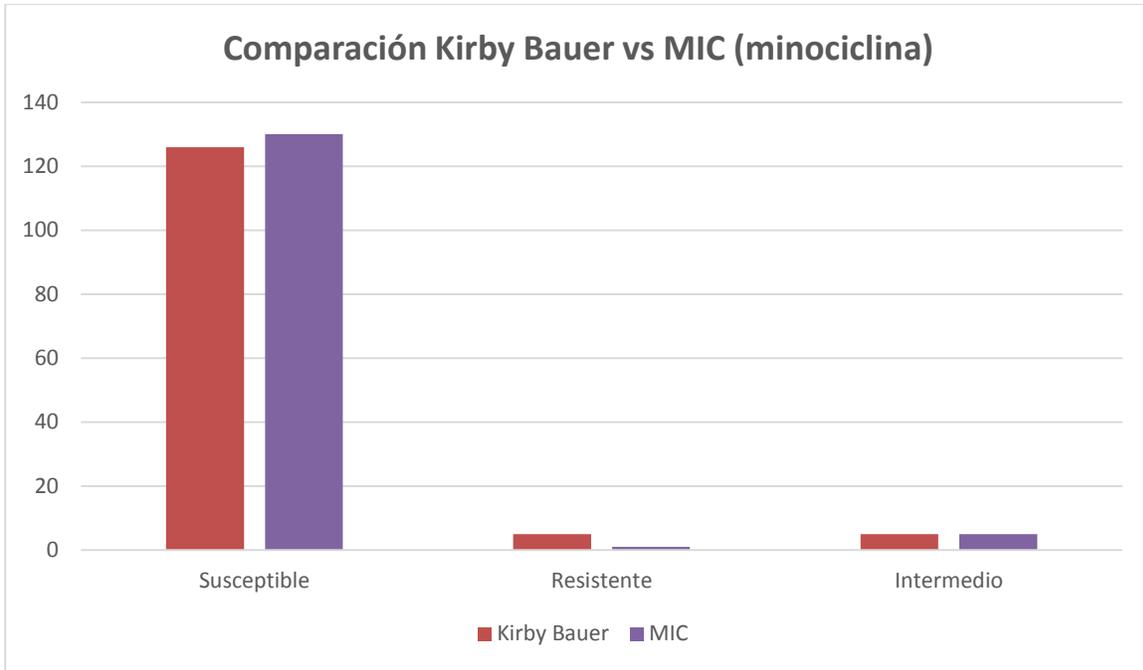


Tabla 5, Comparación de susceptibilidades para minociclina

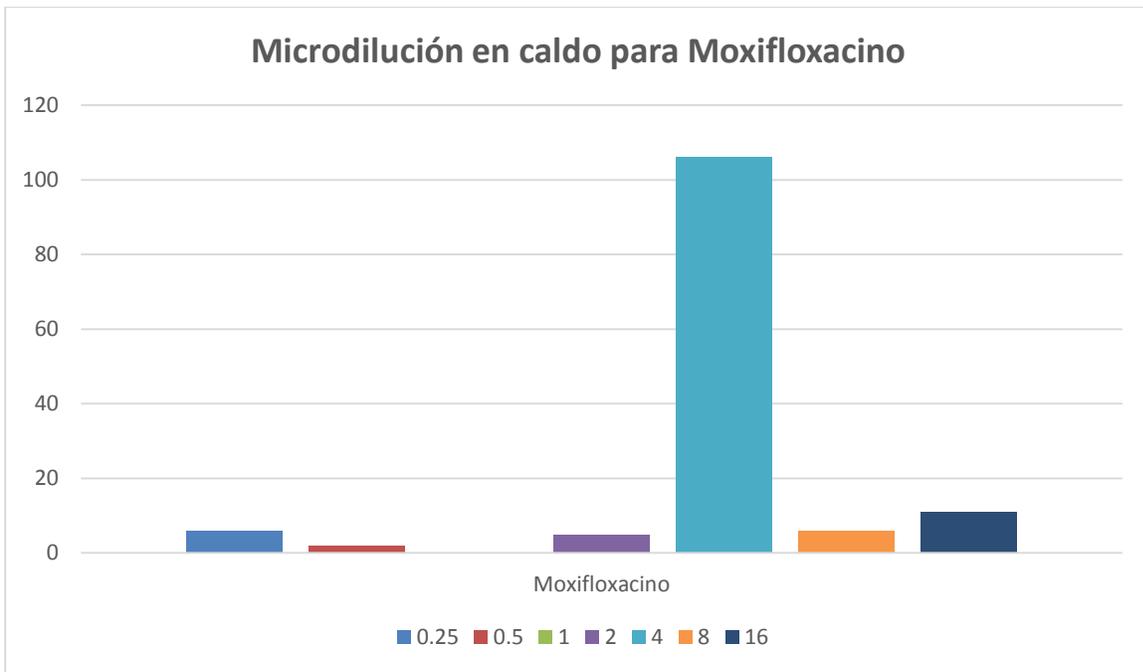


Tabla 6. Frecuencia de MIC para moxifloxacino

El 76% (104) pacientes recibieron terapia antimicrobiana en los últimos 3 meses antes del internamiento, 118 pacientes (86%) eran portadores de catéter venoso central, los diagnósticos más frecuentes de los pacientes internados fueron los siguientes: 29 pacientes (21.32%) tenían neoplasia hematológica, 19 pacientes (13.97%) neoplasia oncológica, 17 pacientes (12.5%) enfermedad reumatológica, 22 pacientes (16.8%) patología quirúrgica.

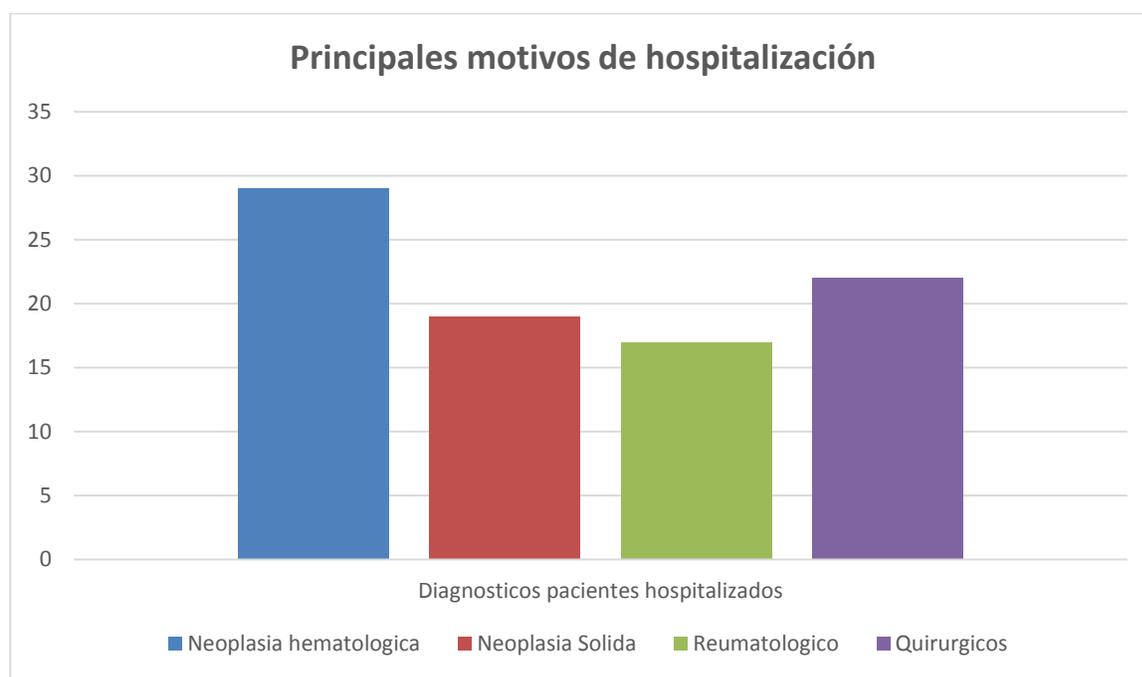


Tabla 7. Diagnósticos de pacientes hospitalizados e infecciones por *S. maltophilia*

73 pacientes (53.68%) fueron atendidos en los pisos de hospitalización, del total de pacientes 107 (78.8%) recibieron trimetoprim como tratamiento para su proceso infeccioso, 16 pacientes (11.1%) recibieron moxifloxacino como tratamiento, 6 pacientes (4.4%) recibieron moxifloxacino y el resto (5.5%) recibió otro tratamiento.

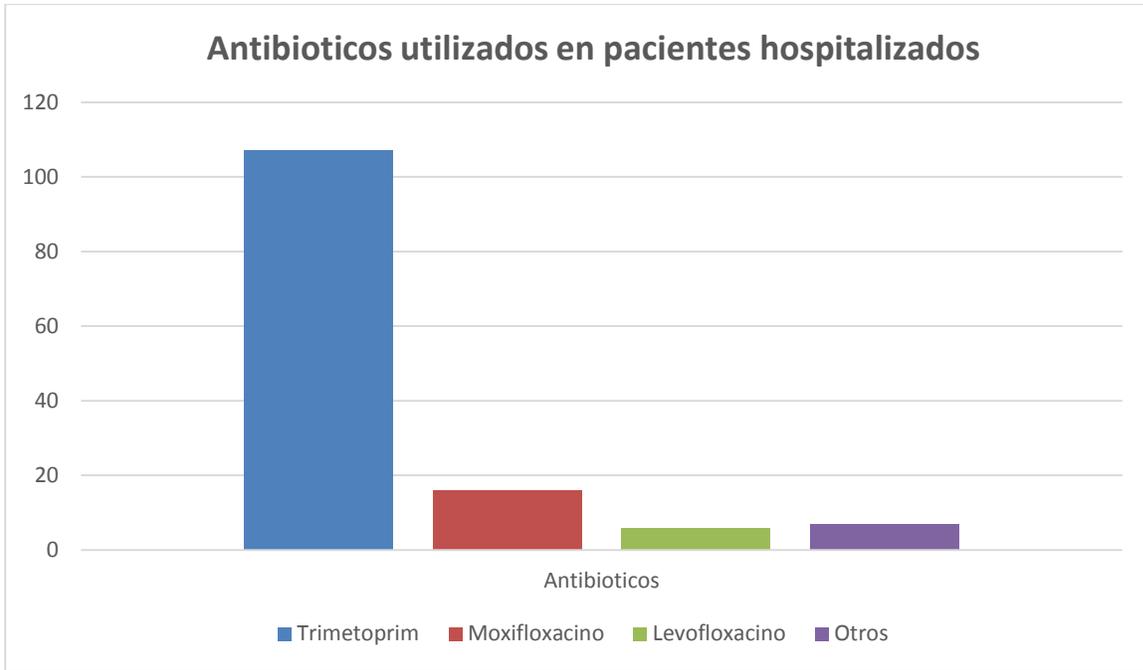


Tabla 8. Antibióticos utilizados en pacientes hospitalizados infectados por *S. maltophilia*

Del total de pacientes atendidos 32 (23.5%) de pacientes fallecieron, de los cuales 22 pacientes utilizaron trimetoprim como terapia antimicrobiana, 8 utilizaron moxifloxacino y 2 pacientes otros tratamientos.

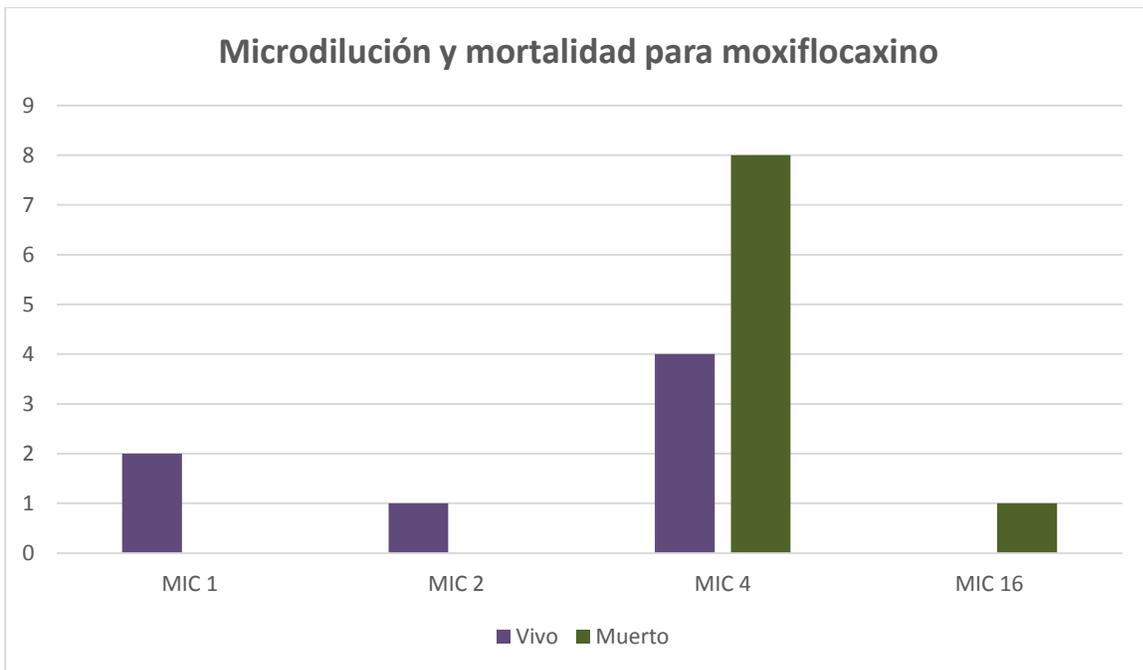


Tabla 9. Relación micro dilución en caldo y mortalidad asociada a uso de moxifloxacino

## DISCUSIÓN

Las infecciones intrahospitalarias por *S. maltophilia* son cada vez más frecuentes, las infecciones endovasculares y las neumonías son de las 2 entidades que se presentan más comúnmente, en el instituto nacional de nutrición son cada vez más frecuentes estas 2 entidades, siendo causa de morbi y mortalidad, los aislamientos han ido en aumento y las opciones de tratamiento son limitadas.

Hoy en día la terapia antimicrobiana de elección sigue siendo trimetoprim con sulfametoxazol, seguido de levofloxacino y posteriormente minociclina, este último debido a que no se encuentra disponible en nuestro país para administración oral e intravenosa.

Las técnicas con las que se cuenta para la susceptibilidad en muchos laboratorios sigue siendo la difusión en disco y la micro dilución en caldo, e inclusive muchas de las cepas son ingresadas al sistema automatizado BYTEK para susceptibilidad a trimetoprim exclusivamente, la primer técnica mencionada es una técnica fácil de realizar pero que a traído problemas al momento de la lectura del halo de inhibición por lo que podríamos comentar que es una técnica operador dependiente. En contraparte la micro dilución que aun que es una técnica en la que se requiere estar mejor entrenado, mayor tiempo y mayor dificultad, no puede aportar con mayor exactitud el resultado del grado de inhibición del antimicrobiano frente al microorganismo patógeno.

La elección del antimicrobiano adecuado para las infecciones por *S. maltophilia* puede ser en ocasiones un desafío para clínicos y microbiólogos, debido a los problemas asociados con las pruebas de sensibilidad y a la resistencia intrínseca de la bacteria a la mayoría de los antimicrobianos. Existen múltiples estudios sobre la actividad de diferentes agentes antimicrobianos *in vitro*. Por el contrario, se han publicado muy pocos estudios clínicos, particularmente controlados, que determinen el tratamiento correcto de la infección por *S. maltophilia*, lo que probablemente se relacione con los pocos casos de infección que se presentan. Por tanto, las recomendaciones de tratamiento, además de la sensibilidad *in vitro*, se basan en muchas ocasiones en estudios retrospectivos observacionales y en casos anecdóticos

Para el caso de multidrogoresistencia existen pocos estudios, donde se ha demostrado el sinergismo entre tetraciclinas, trimetoprim – sulfametoxazol y quinolonas como terapia combinada en infecciones graves, y es poca la información con la que contamos con el uso de moxifloxacino, ya sea como monoterapia en aislamientos sensibles a levofloxacino o en terapia combinada en multidrogoresistencia, en el 2015 se presentó un estudio con 20 aislamientos de *S. maltophilia* en un hospital de tercer nivel en china, donde se probaron estos 3 grupos de antibióticos a diferentes concentraciones, encontraron que la terapia combinada , en particular el uso de minociclina + trimetoprim sulfametoxazol podría ser una alternativa en pacientes con infecciones graves. Así mismo, dosis altas de tigeiclina (200mg cada 12 horas) puede ser una opción terapéutica, tomando en cuenta la alta incidencia de efectos adversos asociados.

## CONCLUSIONES

El presente estudio cuyo objetivo era determinar los patrones de susceptibilidad de nuestro laboratorio de microbiología de cepas aisladas de *S. maltophilia* a los principales antibióticos utilizados para tratar las infecciones por este germen obtuvimos los siguientes datos:

Solo obtuvimos 5 cepas de las 136 muestras aisladas que fueron resistentes a trimetoprim en el periodo comprendido del estudio esto por el método de microdilución en caldo, comparado con lo reportado por el método de difusión en disco que fueron 17 cepas del total de la muestra.

En contraparte la tasa de resistencia para minociclina en nuestro instituto es muy bajo siendo 1 para el método de microdilución contra 5 que se reportaron por difusión en disco.

En el caso de levofloxacino no se cuenta con este antibiótico para prescripción en nuestro hospital es debido a eso que las tasas de resistencia son bajas 5 cepas reportadas por microdilución en caldo contra 7 reportadas por difusión en disco.

Para el caso de moxifloxacino aunque es un antibiótico que solo se utiliza en caso de que la cepa sea resistente a trimetoprim o se tenga algún efecto no deseado en los pacientes, la microdilución no es tan baja comparada con levofloxacino, cuyo medicamento pertenece a la misma familia de este último mencionado, la mediana de MIC para moxifloxacino fue de 4 esto con desenlaces variables, por lo que es difícil estimar el comportamiento in vivo de este antibiótico, lo que si se observa es que a mayor MIC mayor mortalidad y a menor MIC mejor desenlace.

Un gran porcentaje de los pacientes que presentan estas infecciones hospitalarias son pacientes con neoplasias hematológicas (21%), seguido de neoplasias solidas (13.7%), por lo que el hecho de tener estos diagnósticos eleva por sí mismo la tasa de morbi y mortalidad en este grupo de pacientes.

Es importante mencionar que hoy en día es preferible utilizar el método de microdilución en caldo para determinar la susceptibilidad en aislados de *Stenotrophomonas maltophilia* debido a que la información es más fidedigna y se disminuye el porcentaje de falsos positivos en cuanto a resistencia se trata, la técnica es menos operador dependiente y los tiempos para su realización pueden ser variables.

Se necesitan más estudios prospectivos para determinar el papel que juega moxifloxacino como terapia de primera línea en las infecciones por *S. maltophilia* debido a que no se cuenta con mucha información de la actividad in vivo para este antibiótico, los medicamentos de primera línea siguen siendo trimetoprim, levofloxacino y minociclina de los cuales por lo menos en nuestra institución la tasa de resistencia se mantiene aún por debajo del 5%.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Pollard AJ, Dobson SR. Emerging infectious diseases in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis* 2000;13:265-75.
2. Tenover FC, Hughes JM. The challenges of emerging infectious diseases. Development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. *JAMA* 1996;275:300-4.
3. Smith JM, Feil EJ, Smith NH. Population structure and evolutionary dynamics of pathogenic bacteria. *Bioessays* 2000;22:1115-22.
4. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995;33:2233-9.
5. Drancourt et al. *Stenotrophomonas africana*. 1997 is a later synonym of *Stenotrophomonas maltophilia*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 2004;54:1235-1237.
6. Apisarnthanarak A, Mayfield JL, Garison T et al. Risk factors for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in oncology patients: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:269-274.
7. Senol E. *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. *Journal of Hospital Infection* 2004; 57: 1-7. 4. Dina A, Yasmina A, De Donato M et al. Caracterización fenotípica y susceptibilidad antimicrobiana de cepas clínicas de *Stenotrophomonas maltophilia*. *Kasmera* 2005; 33(2):109-118.
8. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clinical Microbiology Reviews* 1998: 57-80.
9. Jennie L, Garison T, McLendon PM et al. Risk factors for *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in oncology patients: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:269-274.
10. Dalamaga M, Karmaniolas K, Chavelas Ch et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: a serious and rare complication in patients suffering from burns. *Burns* 2003;29:711-713.
11. Wen-Ping, Chung-Lin, Wen-Chien, Shin-Chen P. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in burn patients. *Burns* :2006;32:155-158.
12. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* as an emerging opportunistic pathogen in association with HIV infection: a 10-year surveillance study. *Infection* 2003;31(3):155-61.

13. Manfredi R, Nanetti A, Ferri M, Chiodo F. *Xanthomonas maltophilia*: an emerging pathogen in patients with HIV disease. *Int J STD AIDS* 1998;9(4):201-7.
14. Hugh R, Gilardi GL (1980) *Pseudomonas*. In: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ, Truant JP (eds) *Manual of clinical microbiology*, 3rd edn. American Society for Microbiology, Washington DC, pp 288–317
15. Hugh R, Ryschenkow E (1961) *Pseudomonas maltophilia*, an *Alcaligenes*-like species. *J Gen Microbiol* 26:123–132
16. Swings J, De Vos P, Van den Mooter M, De Ley J (1983) Transfer of *Pseudomonas maltophilia* Hugh 1981 to the genus *Xanthomonas* as *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1981) comb. nov. *Int J Syst Bacteriol* 33:409–413
17. Palleroni NJ, Bradbury JF (1983) *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1980) Swings et al (1983). *Int J Syst Bacteriol* 43:606–609
18. Gilardi GL (1969) *Pseudomonas maltophilia* infections in man. *Am J Clin Pathol* 51:58–61
19. Denton M, Kerr KG (1998) Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 11:57–80
20. Bottone EJ, Reitano M, Janda JM, Troy K, Cuttner J (1986) *Pseudomonas maltophilia* exoenzyme activity as correlate in pathogenesis of ecthyma gangrenosum. *J Clin Microbiol* 24:995–997
21. Jucker BA, Harms H, Zehnder AJ (1996) Adhesion of the positively charged bacterium *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* 70401 to glass and teflon. *J Bacteriol* 178:5472–5479
22. de Oliveira-Garcia D, Dall’Agnol M, Rosales M, Azzuz AC, Alcantara N, Martinez MB, Giron JA (2003) Fimbriae and adherence of *Stenotrophomonas maltophilia* to epithelial cells and to abiotic surfaces. *Cell Microbiol* 5:625–636
23. Di Bonaventura G, Spedicato I, D’Antonio D, Robuffo I, Piccolomini R (2004) Biofilm formation by *Stenotrophomonas maltophilia*: modulation by quinolones, trimethoprim-sulfamethoxazole, and ceftazidime. *Antimicrob Agents Chemother* 48:151–160
24. Morrison AJ Jr, Hoffmann KK, Wenzel RP (1986) Associated mortality and clinical characteristics of nosocomial *Pseudomonas maltophilia* in a university hospital. *J Clin Microbiol* 24:52–55
25. del Toro MD, Rodriguez-Bano J, Herrero M, Rivero A, Garcia-Ordóñez MA, Corzo J, Peres-Cano R, Grupo Andaluz para El Estudio de las Enfermedades Infecciosas (2002) Clinical

epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* colonization and infection: a multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 81:228–239

26. Senol E, DesJardin J, Stark PC, Barefort L, Snyderman DR (2002) Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *Clin Infect Dis* 34:1653–1656

27. Murder RR, Harris AP, Muller, Edmond M, Chow JW, Papadakis K, Wagner MW, Bodey GP, Steckelberg JM (1996) Bacteremia due to *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*: a prospective, multicenter study of 91 episodes. *Clin Infect Dis* 22:508–512

28. Carmeli Y, Samore MH (1997) Comparison of treatment with imipenem vs ceftazidime as a predisposing factor for nosocomial acquisition of *Stenotrophomonas maltophilia*: a historical cohort study. *Clin Infect Dis* 24:1131–1134

29. Talmaciu I, Varlota L, Mortensen J, Schidlow DV (2000) Risk factors for emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 30:10–15

30. Hanes SD, Demirkan K, Tolley E, Boucher BA, Croce MA, Wood GC, Fabian TC (2002) Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. *Clin Infect Dis* 35:228–235