



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGIA

SUSCEPTIBILIDAD A COLISTINA POR MÉTODO DE
MICRODILUCIÓN PARA STENOTROPHOMONAS
MALTOPHILIA

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

I N F E C T O L O G I A

P R E S E N T A

DR. JULIAN TORRES VAZQUEZ

TUTOR Y ASESOR DE TESIS :
DR. EDUARDO BECERRIL VARGAS

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO, 2022





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.

SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSGRADO

Dr. Juan Carlos Vázquez García

Director de Enseñanza

Profesor Titular de la Especialidad de Neumología

Dra. Margarita Fernández Vega

Subdirectora de Enseñanza

Dra. Maria del Carmen Cano Salas

Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

Dr. Eduardo Becerril Vargas

Tutor de Tesis

Dr. Manuel de Jesús Castillejos López

Asesor de Metodología

AGRADECIMIENTOS

Al amor de mi vida, padres y hermana...

TABLA DE CONTENIDO

MARCO TEÓRICO	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVOS.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
ASPECTOS ÉTICOS	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

MARCO TEÓRICO

La aparición de infecciones debidas a bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a múltiples fármacos es un problema reconocido y durante las últimas décadas continua en incremento. *Stenotrophomonas maltophilia* es un báculo gramnegativo no fermentador que puede causar infecciones nosocomiales. Fue descrito por primera vez en 1943 y en estudios taxonómicos posteriores realizados por Pelleroni y Bradbury como *Stenotrophomonas* constituido por dos especies: *S. maltophilia* y *S. africana*. Este bacilo gram negativo, aerobio estricto y no fermentador de glucosa crece a una temperatura de 35 °C, formando colonias lisas, brillantes, color blanco a amarillentas, con un olor característico a amoníaco¹.

Antes de la década de 1980, rara vez se han reportado aislamientos de este microorganismo en el contexto de infecciones humanas; sin embargo, a partir de la década de 1980, la prevalencia de infecciones nosocomiales asociadas a *S. maltophilia* ha aumentado rápidamente⁵. Es un patógeno de baja virulencia y limitada invasividad; por lo tanto, evadir las defensas naturales del cuerpo es crucial para el desarrollo de cualquier patología. Representa el cuarto patógeno más común entre las bacterias gramnegativas no fermentadores (después de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* y *Burkholderia cepacia complex*), con incidencias reportadas de 7,1 a 37,7 casos/10000 altas (respecto a infecciones nosocomiales)^{7,8,10}. Las infecciones por *Stenotrophomonas maltophilia* se asocian con una elevada mortalidad, del 25 % al 75 % en caso de neumonía y del 20 % al 60 % en caso de bacteriemia. La tasa de mortalidad aumenta considerablemente si los pacientes reciben una terapia antimicrobiana inadecuada.

Las principales manifestaciones clínicas de las infecciones por *S. maltophilia* incluyen infecciones nosocomiales de las vías respiratorias bajas (traqueobronquitis/neumonía, generalmente asociadas con ventilación mecánica) y bacteriemia en pacientes con enfermedades, común en pacientes neoplasias malignas, que han estado hospitalizados durante períodos prolongados y recibieron terapia con antibióticos de amplio espectro

El tratamiento de estas infecciones, en la actualidad, son un desafío importante tanto para los médicos como para los microbiólogos debido a la resistencia intrínseca de *S. maltophilia* a la mayoría de los agentes antimicrobianos utilizados actualmente, incluidos los. El aislamiento de *S. maltophilia* resistente a múltiples fármacos en entornos de cuidados intensivos se ha incrementado en las últimas dos décadas. Durante el 2004, en Hospital Universitario Nacional de Taiwán, una cepa sospechosa de *S. maltophilia* extremadamente resistente a los medicamentos (XDRSM), resistente a todos los antibióticos probados de forma rutinaria (es decir, ceftazidima, cefepima, ticarcilina-clavulanato, piperacilina-tazobactam, aztreonam, imipenem, gentamicina, amikacina, levofloxacina, ciprofloxacina, y trimetoprima-sulfametoxazol [TMP-SMX])^{12,15}, se aisló por primera vez. La terapia de elección en estas infecciones es una dosis alta de sulfametoxazol/trimetoprima (SMX/TMP; cotrimoxazol) y las fluoroquinolonas se han reconocido como una alternativa teniendo una eficacia similar al clotrimazol. Debido a la propensión de este microorganismo a volverse multirresistente (MDR) y extensivamente resistente a los medicamentos (XDR)^{21,23}, ha sido catalogado por la Organización Mundial de la Salud como uno de los organismos multirresistentes más preocupantes en todo el mundo. Aparte de SMX/TMP y las fluoroquinolonas, otros medicamentos que se pueden considerar para la terapia y hay varios informes de casos disponibles en pacientes curados con éxito como las tetraciclinas (doxiciclina, minociclina y tigeciclina), ticarcilina/clavulanato, ceftazidima, colistina y cloranfenicol^{18,23}.

Patogenicidad y Factores de Virulencia

La creciente resistencia a los antimicrobianos en las bacterias Gramnegativas es un importante problema de salud pública que limita las opciones terapéuticas en todos los entornos clínicos^{2,5,6}. El carácter ubicuo de éstas y su presencia en ambientes acuáticos y suelo las hace importantes patógenos nosocomiales difíciles de erradicar. Otra característica importante es su fácil adaptabilidad que condiciona la necesidad de disminuir el uso desmedido de antibióticos.

S. maltophilia es un oportunista que ha incrementado su relevancia por los avances en los procedimientos médicos invasivos, el uso de quimioterapia en

enfermedades malignas y el trasplante de órganos. Otro de los factores que marcaron un incremento en su prevalencia y fue la pandemia por Covid 19, que incremento de manera desmedida el uso de esteroides y de antimicrobianos^{1,3,8}.

Mecanismos de Resistencia

Este microorganismo es el prototipo de resistencia a antibióticos y su terapia se ha vuelto un desafío, ya que muestran resistencia intrínseca a múltiples clases de antibióticos y su expresión se ha vuelto cada vez más frecuente^{12,14}. Sin embargo, es importante remarcar que esta baja susceptibilidad a los antibióticos no es un fenotipo que *S. maltophilia* haya adquirido a lo largo de su evolución en los pacientes tratados exclusivamente, ya que los niveles elevados de resistencia pueden ser adquiridos por aislamientos específicos a través de mutaciones o mediante la adquisición de genes de resistencia a los antibióticos.

La susceptibilidad reducida de este microorganismo a los antimicrobianos se basa principalmente en la presencia en su cromosoma de genes que codifican bombas de expulsión y enzimas que inactivan antibióticos. En consecuencia, las opciones terapéuticas para tratar las infecciones por *S. maltophilia* son limitadas^{19,21}.

Muchos trabajos se han basado en la comparación de genomas para distinguir entre las diferentes ramas filogenéticas de esta especie bacteriana, con la finalidad de identificar cuáles son las causantes de patologías en el ser humano, sin embargo; como se ha descrito para *Pseudomonas aeruginosa*, la capacidad de *S. maltophilia* para infectar no es consecuencia de la adaptación de un tipo patológico específico al huésped humano. Se ha encontrado en trabajos más recientes que ciertas ramas de *S. maltophilia* se adaptan mejor al ser humano y más específicamente a los pacientes con fibrosis quística^{15,17,18}.

El aislamiento de bacterias panresistentes tiene gran relevancia, ya que el conocimiento de clones específicos evitara brotes y un mejor control de eventos epidémicos. Además, durante los últimos años se ha observado una tendencia hacia una mayor resistencia a los antimicrobianos y una mayor frecuencia de aislamientos multirresistentes^{20,22,30}.

Son muchos los mecanismos que influyen en la aparición de resistencia, como modificaciones reguladas de la molécula de LPS, mutaciones en genes implicados en la síntesis de LPS o variaciones en la expresión génica global inducidas por cambios ambientales como variaciones de pH o cationes o presencia de polipéptidos antimicrobianos catiónicos^{11,15,21}. Además, diferentes mecanismos de resistencia fenotípica actúan cooperativamente en las poblaciones bacterianas, como la resistencia adaptativa, la heterorresistencia y la formación de biopelículas, acelerando la aparición de resistencia antimicrobiana^{11,13,15}.

Aunque no están claros la definición de los conceptos, la resistencia adaptativa y la heterorresistencia se pueden distinguir por la temporalidad y reversibilidad de cada fenómeno.

La resistencia heterogénea es un fenómeno por el cual diferentes subpoblaciones dentro de un mismo aislado exhiben diversas susceptibilidades a un antibiótico, con la coexistencia de subpoblaciones genéticamente diferentes y fenotipos que son hereditarios por varias generaciones, problema clínico creciente en asociación con patógenos Gram negativos MDR^{11,13,17}. Por otro lado, la resistencia adaptativa tiene un carácter transitorio e implica un aumento de corta duración en la capacidad de una bacteria para resistir un tratamiento antibiótico, debido a alteraciones en la expresión génica como consecuencia de la exposición a niveles subinhibitorios del propio antibiótico u otros factores estresantes^{13,15,19}.

Epidemiología

Las infecciones por *S. maltophilia* se han asociado con alta morbilidad y mortalidad en individuos gravemente inmunocomprometidos y debilitados^{2,3}. En general, la mortalidad oscila entre el 21 y 69%^{2,4} mientras que la incidencia reportada oscila entre 7.1 y 37.7 casos por cada 10.000 habitantes^{1,5,14}.

S. maltophilia produce un amplio espectro de infecciones clínicas, principalmente de adquisición nosocomial, y sólo ocasionalmente se han descrito como adquiridas en la comunidad. Por lo que su importancia radica en que ha emergido como un patógeno nosocomial, emergente y oportunista^{14,18}.

El uso previo de fluoroquinolonas, carbapenémicos o cefalosporinas de tercera o cuarta generación, representa el factor de riesgo más importante para el desarrollo de bacteriemia por *S. maltophilia*^{13,1,18}. En un estudio español, que incluyó 45 pacientes con infección por *S. maltophilia*, los antibióticos más frecuentemente asociados a esta infección fueron cefalosporinas (59%), carbapenémicos (36%), glucopéptidos (23%), piperacilina/tazobactam (20.5%), metronidazol (20.5%), amoxicilina/acido clavulánico (18%) y aminoglucósidos (18%); de estos 18 (40%) habían recibido 3 o más antimicrobianos^{1,5,19-21}.

Manifestaciones Clínicas y Radiológicas

Las manifestaciones clínicas que se asocian a la infección por este microorganismo incluyen neumonía, infecciones urinarias, infección de tejidos blandos aunque en el menor de los casos y la bacteriemia. Otras infecciones que pueden causar patologías complicadas son: endocarditis de válvulas protésicas y nativas, infecciones del sistema nervioso central (meningitis), infecciones oculares (endoftalmitis) e infecciones osteoarticulares (miositis), infecciones de tracto respiratorio superior (sinusitis) y finalmente abscesos hepáticos^{1,12,15}. La bacteriemia produce una alta tasa de mortalidad, sobre todo cuando no se trata de manera precoz con las diferentes alternativas de antibióticos.

La neumonía por *S. maltophilia* es una de las infecciones nosocomiales más frecuentemente tratadas de manera inadecuada y se asocia a una alta tasa de mortalidad, sobre todo cuando se asocia a bacteriemia y coinfección con otros agentes microbianos, complicándose en choque séptico y falla orgánica múltiple^{13,14,19}.

No existe un patrón radiológico específico para la identificación de la infección por *S. maltophilia*, pudiendo cursar en las radiografías de tórax con radiopacidades lobares, presencia de nódulos, así como infiltrados bronconeumónicos. La tomografía computarizada es de gran utilidad ya que puede delimitar con mayor precisión las áreas afectadas, en afecciones pulmonares puede presentarse como infiltrados multifocales difusos bilaterales, así como imágenes de atenuación en vidrio deslustrado^{1,3}.

Tratamiento

La monoterapia con Trimetoprim-sulfametoxazol o tetraciclinas como tigeciclina, minociclina y doxiciclina sigue siendo el tratamiento antimicrobiano más efectivo contra este organismo, actualmente se necesitan terapias combinadas y agentes nuevos para tratar infecciones causadas por cepas MDR^{1,4,9}. La colistina ha demostrado ser activa frente a *S. maltophilia* in vitro y eficaz para el tratamiento de pacientes en combinación con otros fármacos. Sin embargo, en los últimos años también se ha observado una mayor incidencia de aislados resistentes a la colistina^{12,16}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

S. maltophilia, representa el cuarto patógeno más común entre las bacterias gramnegativas no fermentadores (después de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* y *Burkholderia cepacia complex*), con incidencias reportadas de 7,1 a 37,7 casos/10000 altas (respecto a infecciones nosocomiales)^{1,14,17}.

Debido a la propensión de este microorganismo a volverse multirresistente (MDR) y extensivamente resistente a los medicamentos (XDR), ha sido catalogado por la Organización Mundial de la Salud como uno de los organismos multirresistentes más preocupantes en todo el mundo. Existe un número creciente de estudios publicados de infecciones causadas por *S. maltophilia* con resistencia Trimetoprim y Levofloxacino. Mário Gajda y Edit Urbán, en un reporte de 10 años encontraron un 12,1 % de aislamientos resistentes a SMX/TMP y un 8,99 % de aislamientos resistentes a levofloxacino. De las cepas de *S. maltophilia* resistentes a SMX/TMP^{13,16,18}. Para otros antibióticos, para los cuales se ha corroborado sensibilidad intrínseca y para los cuales no se realizado estudios clínicos para demostrar su no inferioridad comparado con el estándar de tratamiento, pero hay reportes de caso éxito durante su uso, se encontró un 10,20 % se resistencia tigeciclina (rango de CIM: 1-32 mg/L) y el 8,57 % a colistina. En un 5,87% de los aislamientos catalogados como XDR por la resistencia simultánea a SMX/TMP, levofloxacina, tigeciclina y colistina; por lo tanto, estos aislamientos deben considerarse cepas XDR^{15,17,19}.

JUSTIFICACIÓN

Debido al reporte de cepas de *S. maltophilia* con resistencia al estándar de tratamiento y las opciones terapéuticas durante las últimas 3 décadas y ante la falta de alternativas para el tratamiento de *S. maltophilia* con resistencia a el tratamiento de primera elección, es importante tener estrategias terapéuticas en casos de infecciones causadas por *S. maltophilia* resistentes los tratamientos de primera elección. Algunos autores reportaron el uso de colistina como tratamiento alternativo, principalmente como parte de esquemas combinados. Milne y Gould determinaron que la combinación de colistina con ticarcilina/ácido clavulánico producía actividad sinérgica en el 40% de los aislados estudiados^{13,17,20}. Se observaron resultados similares en otros estudios que combinaron colistina con rifampicina o SXT/SMX. Basado en estudios previos la colistina no puede considerarse una nueva opción terapéutica frente a *S. maltophilia*. Todavía es necesario saber si la capacidad de colistina para producir cura microbiológica o sinergia en *S. maltophilia*. Sin embargo, en el INER se desconoce la frecuencia de resistencia a colistina de *S. maltophilia*.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Conocer la frecuencia de *S. maltophilia* con resistencia a colistina.

Objetivos específicos

- Determinar si existe diferencias en las formas clínicas de presentación entre los pacientes con *S. maltophilia* con resistencia y sensible a colistina
- Establecer si el tener una infección *S. maltophilia* con resistencia a colistina incrementa a la mortalidad.
- Determinar los factores de riesgo de resistencia a colistina en *S. maltophilia*

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y periodo del estudio

- Se realizó un estudio Retrospectivo, descriptivo, transversal.

Lugar del estudio:

El estudio se llevó a cabo en el Laboratorio de Microbiología clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la Ciudad de México.

Descripción de la población de estudio

Se incluyeron a todos los pacientes a los que se diagnosticó una neumonía por *S. maltophilia* del 2016 al 2021 y los cuales tuvieran un cultivo positivo para *S. maltophilia*.

Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión

1. Cepas de pacientes con criterios clínicos y radiográficos de neumonía por *S. maltophilia* y que recibieron atención en el INER durante el periodo de estudio.

Criterios de exclusión

1. Cepas de pacientes con registro de cultivo con aislamiento de *S. maltophilia* y que no fueron atendidos en el INER
2. Cepas de pacientes con cultivo positivo y de los cuales no se encontrará expediente físico.

Tamaño de la muestra

No se realizó cálculo del tamaño de muestra, se incluyeron a todos los pacientes que se diagnosticaron durante el periodo del estudio.

Procedimientos del estudio

- **Etapa 0:** Revisión de bitácoras de resultados del área de biología molecular del laboratorio de microbiología, apoyado por el jefe de servicio de microbiología clínica.
- **Etapa 1:** Revisión de la base de datos de pacientes con cultivo positivo para *S. maltophilia*
- **Etapa 2:** Se obtendrá una lista con nombre, número de expediente, folio y fecha de toma de muestra de todos los pacientes con *S. maltophilia*.
- **Etapa 3:** Los expedientes clínicos se solicitaron con base a los criterios de inclusión
- **Etapa 4:** De los expedientes clínicos, se obtuvieron datos demográficos, clínicos, biomarcadores, días de estancia hospitalaria, antibioticoterapia, radiológicos y mortalidad, entre otras variables registradas en boleta de recolección de datos y posteriormente en programa Excel
- **Etapa 5:** Se vació la información recolectada en el programa SPSS2.1 para el posterior análisis estadístico.
- **Etapa 7:** Se realizó la redacción del trabajo y se encuentra en preparación de datos para publicación del mismo.

PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD A COLISTINA POR MICRODILUCIÓN

La concentración mínima inhibitoria (CMI) de colistina se determinará por el método de microdilución en caldo de acuerdo con la 31ª edición de la guía M100 de la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2021).

Se realizarán diluciones seriadas en placas estériles de 96 pocillos de la sal de sulfato de colistina (polimixina E) (SIGMA) en la base de Mueller Hinton (MHB por sus siglas en inglés) (SIGMA) ajustado en cationes (CAMHB).

Preparación del CAMHB

Emplear la base de MHB disponible.

Comercialmente existen dos presentaciones, 1) MHB ya ajustado en cationes el cual debe prepararse de acuerdo con las indicaciones del proveedor y 2) MHB sin ajustar, al cual deben adicionarse los cationes. La preparación del CAMHB se realizará con cationes de Ca^{+2} y Mg^{+2} empleando $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ respectivamente hasta alcanzar una concentración final de 20 a 25 mg de Ca^{+2} y 10 a 12.5 mg de Mg^{+2} .

Dispensar 50 μL del CAMHB en cada uno de los pocillos de la placa estéril.

Preparación de la solución de colistina: La solución de colistina deberá prepararse de tal forma que duplique la concentración deseada, es decir, si se desea testear una concentración final de 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, debe prepararse una solución 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$, de tal forma que al adicionar el inóculo la concentración final sea la que se desea.

Dispensar 50 μL de la solución de colistina en la columna 2 de la placa de 96 pocillos, homogenizar perfectamente. Tomar 50 μL de solución de la columna 2, depositarlos en la columna 3 y homegenizar perfectamente. Repetir este procedimiento hasta la columna 11 y descartar los últimos 50 μL .

Preparación del inóculo

Preparar una suspensión ajustada al 0.5 de la escala de McFarland de *S. maltophilia* de un cultivo puro no mayor a 48 hrs de incubación. Realizar una dilución 1:100 de la suspensión en solución salina de cloruro de sodio 0.45%.

Dispensar 50 μL de la suspensión bacteria 1:100 en cada uno de los 96 pocillos.

Interpretación y control de calidad

Incluir en cada uno de los ensayos las cepas control de *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

La CMI corresponderá a la concentración capaz de inhibir completamente el desarrollo bacteriano en el pocillo. Para considerarse como una prueba válida: 1) En la columna 1, que no contiene solución de colistina y funciona como control de viabilidad, debe haber crecimiento bacteriano, 2) el pocillo de la columna 12 en el cual no se dispuso suspensión bacteriana 1:100 no debe haber crecimiento bacteriano y 3) la CMI de las cepas ATCC deben estar en el intervalo: *P. aeruginosa* 0.25 a 2 µg/mL y *E. coli* 0.5 a 4 µg/mL.

La interpretación de las cepas problema se realizará empleando los valores de corte para *Pseudomonas aeruginosa*.

- ≤ 2 µg/m → Intermedio
- ≥ 4 µg/m → Resistente

➤ **Análisis estadístico**

Las variables categóricas se describen como frecuencias y porcentajes, y las numéricas como medias \pm DE o bien medianas de acuerdo con su distribución. En todas las pruebas se especificarán los valores de p, serán considerados estadísticamente significativos los inferiores a 0.05. El análisis estadístico se llevará a cabo en el Paquete estadístico SPSS 2.1.0.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo fue sometido a las Comisiones de Ciencia y Ética del Instituto.

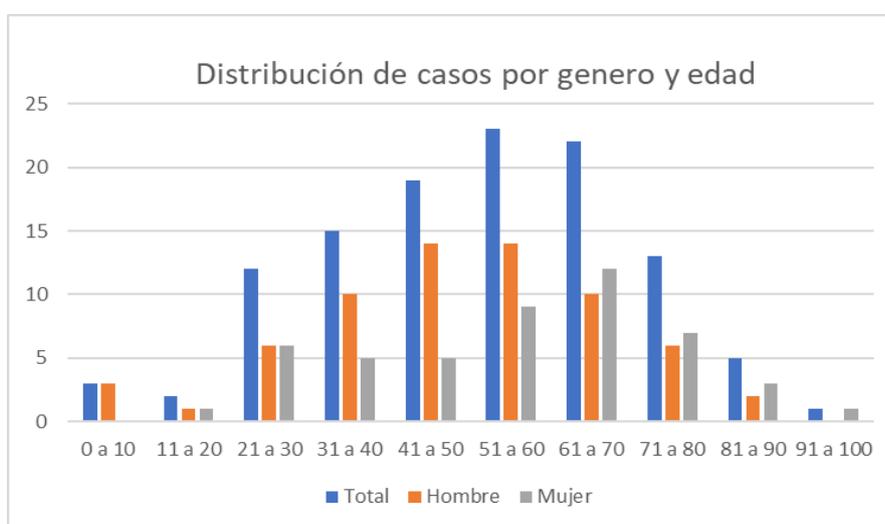
El tipo de riesgo se consideró de acuerdo con lo establecido en el Art. 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, estableciéndose la misma como investigación sin riesgo.

Todos los resultados se manejaron para garantizar la protección de los derechos individuales y mantener la confidencialidad.

El estudio se registró y se evaluó por el comité de ética e investigación del INER.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (julio de 2014 a diciembre de 2016) se encontraron 115 casos de pacientes con una infección por *Stenotrophomonas maltophilia*.



Datos Demográficos

La edad promedio fue 54 años (IQR 39-67 años), la distribución por edades mostró un mayor número de casos en pacientes con 50 años y más, el 56% (64/115). Se observaron solo XX casos en pacientes menores de 18 años (figura 1). Se observó un mayor número de casos en hombres, de los 115 pacientes, 66 (57%) casos correspondían al sexo masculino y 49 (43%) al sexo femenino (figura 2).

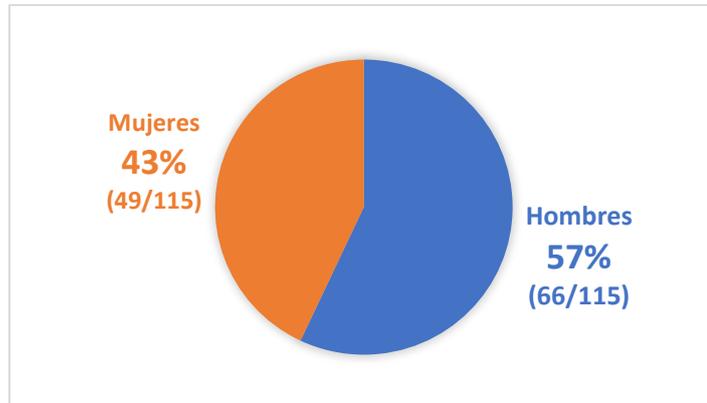


Figura. 1 distribución de casos de infección por *S. maltophilia* por género y edad

Datos Clínicos

Los tipos de infección encontrados se muestran en la tabla 1, el 95% (106/115) fueron infecciones respiratorias bajas. El segundo tipo de infección causada por *S. maltophilia* fueron bacteriemias, solo en 3% (3/115).

Tipo de infección	No de pacientes	%
Infección respiratoria baja	106	92%
Otras	5	4%
Bacteriemia	3	3%
Infección del tracto Urinario	1	1%

Tabla 1. Tipos de infecciones causadas por *S. maltophilia*.

Síntomas como odinofagia y rinorrea se presentaron en menos del 10% de los casos. El 11% de los casos presentaron síntomas extrapulmonares como diarrea, cefalea y vómitos, Los cambios en la expectoración y en las secreciones respiratorias, como aumento, modificaciones en la consistencia y cambios en la coloración, fue el síntoma más frecuentemente encontrado, se presentó en un 66% (76/115) de los casos. Los principales signos y síntomas presentes en los pacientes con infección por *S. maltophilia* se ilustran en la tabla 2.

Signos y síntomas	No de pacientes (n = 115)	%
Expectoración/aumento de secreciones traqueobronquiales	76	66.1%
Disnea	64	55.7%
Tos	57	49.6%
Estertores	43	37.4%
Cianosis	16	13.9%
Sibilancias	11	9.6%
Rinorrea	8	7%
Odinofagia	6	5.2%
Cefalea	6	5.2%
Vomito	5	4.4%
Diarrea	2	1.7%
Fiebre (T > 39°C)	47	41%
Taquicardia (FC = 100 latidos/min)	37	32%

Tabla 2. Signos y síntomas presentes en pacientes con infección por *S. maltophilia*.

En la tabla 2 se encuentran las medianas de los signos vitales, se observó una mediana de 23 latidos por minuto en los pacientes que se incluyeron para el análisis. El resto de los parámetros reportados al momento del diagnóstico se encuentran dentro de los rangos considerados como normales.

Signos vitales	Mediana	IQR
Frecuencia cardiaca	91	84-107
Frecuencia respiratoria	23	20-28
Presión arterial sistólica (mm/Hg)	99	89-110
Presión arterial diastólica (mm/Hg)	69	58-77
Temperatura (°C)	37	36.5-38

Tabla 3. Signos vitales presentes al diagnóstico de infección por *S. maltophilia*.

Comorbilidades y factores de riesgo asociados a la infección por *S. maltophilia*.

Los factores de riesgo y las comorbilidades que se asocian a una infección por *S. maltophilia* se encuentran en la tabla 4.

Se encontró un alto porcentaje de infecciones en paciente durante su estancia en la Unidad de Cuidados Respiratorios, 60% (69/116). El uso de ventilación mecánica estuvo presente en 84% (97/115) de los pacientes al momento de presentar una infección por *S. maltophilia*. El 81% (97/115) personas incluidas en el análisis tenían un Catéter venoso central, siendo otro factor frecuentemente encontrado en las personas que presentaron un episodio infeccioso por *S. maltophilia*.

El 97% (111/115) de los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano previo a presentar la infección por *S. maltophilia*, los más frecuentemente administrados fueron cefalosporinas 28% (32/115) de los pacientes, carbapenemes 24% (28/115), macrólidos 22% (25/115), piperacilina/tazobactam 17% (20/115), vancomicina 17% (19/115), quinolonas 11%(13/115), otros 16% (19/115). En total, 105 (91.3%) de los pacientes tenían antecedente de la administración de uno o varios grupos de antibióticos de riesgo para la infección (carbapenémicos, quinolonas y cefalosporinas); de los cuales 15 pacientes (13%) tenían antecedente de la administración de los 3 grupos de antibióticos; 42 pacientes (36.5%) recibieron 2 de los grupos de antibióticos y 48 pacientes (41.7%) solo recibieron uno de los tres grupos de antibióticos de riesgo. Ver figura 4.

Factor de Riesgo	No de pacientes n = 115	Porcentaje (%)
UCIR*	69	60%
VMI**	97	84.3%
CVC***	94	81.7%
Uso de esteroides	60	52%
Uso de antibióticos	111	97%
Cefalosporinas	32	28%
Carbapenems	28	24%
Macrólidos	25	22%

Penicilinas anti-pesumonas	20	17%
Vancomicina	19	17%
Quinolonas	13	11%
Otros	19	17%

Tabla 4. Factores de riesgo en pacientes con infección por *S. maltophilia*.

*Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios

**Ventilación Mecánica Invasiva

*** Catéter Venoso Central

La comorbilidad más frecuente fue EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) enfermedad pulmonar que tenía el 42% (48/115) de los pacientes incluidos para el análisis. 43% (49/115) tuvieron algún tipo de inmunosupresión, Diabetes Mellitus 2 fue la condición más frecuente, siendo DM2 la patología y condición de inmunosupresión más frecuentemente encontrada en la población de estudio, el 35% (24/115) tuvo DM2. Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), se presentó en 19% (22/115) y solo el 14% (16/115) tenía alguna neoplasia como condición de inmunosupresión y comorbilidad (Tabla 5)

Comorbilidades	No de pacientes n =	Porcentaje (%)
	115	
EPOC****	48	42%
Infecciones previas	64	56%
Lesión Renal Aguda	40	35%
AKI 1	14	12%
AKI 2	8	7%
AKI 3	18	16%
Enfermedad Renal Crónica	17	15%
Inmunosupresión	49	43%
Cáncer	16	14%
Diabetes Mellitus 2	24	21%
VIH	22	19%

Tabla 5. Factores de riesgo en pacientes con infección por *S. maltophilia*

**** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Hallazgos de laboratorio al diagnóstico de la infección.

La leucocitosis y la neutrofilia fueron los hallazgos más comúnmente encontrados en las personas que tuvieron una infección por *S. maltophilia*. El 51% (59/115) de las

personas tuvieron leucocitosis, la mediana de leucocitos 11,800 leucocitos/ml (IQR 8,5-16.4). 64% (74/115) tuvieron neutrofilia, la mediana de neutrófilos encontrada fue de 10.3 neutrófilos/ml (IQR 6.23 – 16.75). La mediana de glucosa al momento del diagnóstico de la infección fue de 113 mg/dl; 50% 12/24 pacientes con antecedente de DM2 tuvieron hiperglucemia, glucosa mayor de 180 mg/dL (Tabla 6).

De los hallazgos gasométricos, destaca la hipoxemia, que en la mayoría de los casos se clasificó como hipoxemia leve, con PaO₂ 57mmHg (IQR 41.85-75). Cabe destacar, que gran parte de los pacientes ya se encontraban con VMI y la mayoría de los pacientes se encontraba previamente con el uso de oxígeno suplementario. En la tabla 5 se describen los hallazgos gasométricos (Tabla 6).

Parámetro de Laboratorio	mediana	IQR
Leucocitos (mm³)	11.8	8.5-16.45
Neutrófilos (mm³)	10.3	6.23-16.75
Linfocitos (mm³)	0.9	0.5-2.09
Monocitos (mm³)	0.6	0.35-1.1
Eosinófilos (mm³)	0	0-0.2
Basófilos (mm³)	0	0-0.03
Eritrocitos (mm³)	4.1	3.54-5
Hemoglobina (mg/dL)	12	10.3-14.1
Hematocrito (%)	36.9	31.3-44
MCV m³	89.9	86.4-93.3
MCH (g/dL)	28.9	27.73-30.35
Plaquetas (mm³)	208000	133000-288500
Glucosa (mg/dL)	113	91-138
Urea (mg/dL)	32.1	21-50.55
Creatinina (mg/dL)	0.76	0.54-1.4
Sodio (mEq/L)	136	132-139
Potasio (mEq/L)	4	3.5-4.5

Cloro (mEq/L)	101	96-105
pH	31	21-45
PaCO ₂ *	7.40	7.30-7.45
PaO ₂ *	34.5	29.4-47
HCO ₃ *	57	41.85-75
SaO ₂ *	21.8	18.3-29.7
FiO ₂ *	90	80-95

Tabla 6. Hallazgos de laboratorio al momento del diagnóstico de *S. maltophilia*

*PaCO₂: Presión de Dióxido de Carbono; PaO₂: Presión de Oxígeno; HCO₃: Bicarbonato; SaO₂: Saturación de oxígeno; FiO₂: Fracción Inspirada de Oxígeno.

Hallazgos radiológicos y tomográficos

Consolidación con broncograma aéreo fue el patrón radiológico más frecuente, presentes en 66 (59%) pacientes, otros patrones encontrados incluyen el reticular, nodular/micronodular y con menor frecuencia la atelectasia, derrame pleural y neumotórax. En dos pacientes no se observaron alteraciones, tuvieron una radiografía normal. No se realizó radiografía de tórax en tres pacientes (Tabla 7).

Patrón radiológico	N = 113 (%)
Consolidación con Broncograma aéreo	66 (59%)
Reticular	58 (52%)
Nodular/micronodular	17 (15%)
Derrame Pleural	3 (3%)
Absceso	2 (2%)
Neumotórax	2 (2%)
Cavitación	2 (2%)
Atelectasia	1 (1%)
Normal	2 (2%)

Tabla 7. Patrones radiológicos presentes al diagnóstico de *S. maltophilia*.

Consolidación con broncograma aéreo, siguió siendo el patrón tomográfico más frecuente, seguido del vidrio deslustrado y el patrón reticular. En la tabla 8 se describen los principales patrones tomográficos encontrados.

Patrones tomográficos	N (%)	Patrones tomográficos	N (%)
Consolidación con broncograma aéreo	47 (53%)	Nódulos	2 (2%)
Vidrio despulido	41 (47%)	Crazy Paving	2 (2%)
Retículo	22 (25%)	Bulas	1 (1%)
Derrame pleural	21 (24%)	Quistes	1 (1%)
Cavitación	11 (13%)	Neumotórax	1 (1%)
Enfisema	7 (8%)	Árbol en gemación	1 (1%)
Panalización	4 (5%)	Micronódulos	1 (1%)
Atelectasia	3 (3%)	Neumomediastino	1 (1%)
Absceso	3 (3%)		

Tabla 8. Patrones tomográficos presentes al diagnóstico de *S. maltophilia*.

Aislamiento

En el laboratorio de microbiología clínica del INER se reportó crecimiento de de *S. maltophilia* en un total de 146 muestras biológicas. 55% de las muestras recibidas y con desarrollo de de *S. maltophilia* corresponden a Aspirados bronquiales. Siendo los LBA el segundo tipo de muestra en el cual se detectó y reporto una *S. maltophilia*. 8% (12/146) muestras biológicas con un cultivo positivos para *S. maltophilia* corresponde a muestras extrapulmonares. Se encontraron solo 9 hemocultivos con crecimiento de *S. maltophilia* (figura 3).

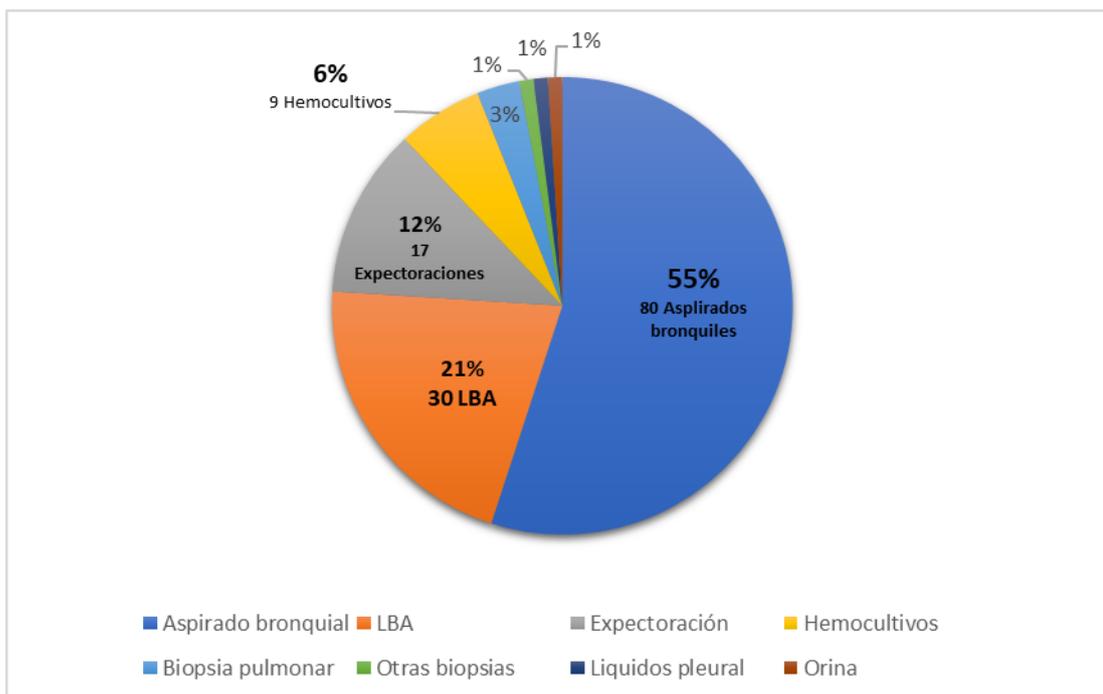


Fig. 3 Muestras biológicas donde se aisló *S. maltophilia*.

Desenlaces en pacientes con infección por *S. maltophilia*.

Se encontró una mortalidad del 42% (48/115). La media de días de estancia hospitalaria fue de 46.4 días (IQR 39-55). Los pacientes que tuvieron alta hospitalaria por mejoría tuvieron una media mayor de días de estancia hospitalaria, la media de días fue de 42.2 (IQR 30-57) días comparada con la media de 49.5 (IQR 41-58) días de los pacientes que murieron, diferencia sin significancia estadística ($p = 0.88$).

Bacterias	
	N = 115 (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38 (33%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23 (20%)
<i>Escherichia coli</i>	22 (19%)
<i>Enterococcus cloacae</i>	12 (10%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10 (9 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (7%)
<i>Clostridium difficile</i>	7 (6 %)
<i>Enterococcus faecalis</i>	5 (4 %)

<i>Serratia marcescens</i>	4 (4 %)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4 (4 %)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (3 %)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (2%)
<i>Corynebacterium</i>	1 (1 %)
Hongos	
	N = 115 (%)
<i>Candida spp.</i>	10 (9%)
<i>Aspergillus spp.</i>	5 (4%)
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	5 (4%)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	2 (2%)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 (1%)
<i>Coccidioides immitis</i>	1 (1%)
Virus respiratorios	
	N = 115 (%)
<i>Influenza</i>	4 (4%)
<i>Rinovirus</i>	2 (2%)
<i>Coronavirus</i>	2 (2%)
<i>Virus Sincitial Respiratorio</i>	1 (1%)
<i>Metaneumovirus</i>	1 (1%)
<i>Adenovirus</i>	1 (1 %)

Tabla 8. Principales microorganismos asociados a coinfección en los pacientes diagnóstico de *S. maltophilia*.

Se investigaron los principales microorganismos aislados y asicados al momento del diagnóstico de infección por *S. maltophilia*. Se encontraron *P. aeruginosa* y algunas otras enterobacterias fermentadoras con mayor frecuencia. Los virus y hongos se encontraron con menor frecuencia. Muchos de los microorganismos aislados o detectados por métodos de biología molecular se consideran como microorganismos colonizantes. Se consideraron como verdadero patógenos co-infectando a los pacientes incluidos en el estudio: *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *A. baumannii*. En la tabla 8 se presentan los principales agentes coinfectantes con *S. maltophilia* encontrados.

Pacientes con coinfección con *Pseudomonas aeruginosa*.

38 de los pacientes incluidos en el estudio presentaron coinfección con *P. aeruginosa*, observando que esta asociación aumento los días de estancia hospitalaria de 32 a 57 días con un valor de $p=0.05$. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ser hombre o mujer para presentar la coinfección. De los datos clínicos al diagnóstico, la presencia de estertores y disnea fueron estadísticamente significativos entre los pacientes que presentaron coinfección y los que no ($p=0.05$ y $p=0.04$ respectivamente). Se encontró que la disminución de la presión arterial diastólica en pacientes sin coinfección tuvo diferencia estadísticamente significativa.

Dentro de los hallazgos de laboratorio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con coinfección con *P. aeruginosa* y aquellos que no tuvieron la coinfección, a excepción de los niveles de Potasio, que fueron mayores en pacientes con coinfección y cuya diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.046$). De los factores de riesgo para infección de *S. maltophilia*, solo la Enfermedad Renal Crónica fue estadísticamente significativa ($p=0.014$) para coinfección con *P. aeruginosa*.

De los patrones radiológicos, solo la presencia de nódulos/micronódulos fue estadísticamente significativo ($p=0.046$), mientras que, en los patrones tomográficos, ninguno mostro diferencias estadísticamente significativas.

	Coinfección con P. aeruginosa* n=38	Sin coinfección* n=77	p	OR	IC 95%
Características demográficas					
Hombre	26 (22.6%)	40 (34.8%)	0.093	2	0.885-4.537
Mujer	12 (10.4%)	37 (32.2%)	0.093	2	0.885-4.537
Días de estancia hospitalaria	57 (37-84)	32 (20-44)	0.05		
Características clínicas					
Dolor Torácico	7 (6.1%)	26 (22.6%)	0.087	0.443	0.172-1.141
Tos	14 (12.2%)	43 (37.4%)	0.055	0.461	0.208-1.024
Expectoración	25 (21.7%)	51 (44.4%)	0.962	0.98	0.432-2.226
Estertores	19 (16.5%)	24 (20.9%)	0.05	2.208	0.994-4.905
Sibilancias	3 (2.6%)	8 (7%)	1	0.739	0.185-2.962
Disnea	16 (13.9%)	48 (41.7%)	0.04	0.439	0.199-0.97
Signos Vitales					
Frecuencia cardíaca	91 (85-106)	90 (93-108)	0.429		
Frecuencia respiratoria	22 (19-26)	24 (20-30)	0.094		
TAS	111 (100-132)	110 (98-123)	0.377		
TAD	70 (65-78)	66 (55-76)	0.032		
Temperatura	37.2 (37-38)	37 (36.5-37.8)	0.126		
Laboratorios y gasometría					
Leucocitos	9.9 (7.6-16.3)	12.9 (8.8-16.3)	0.228		
Neutrófilos	8.2 (5.9-14.7)	11.8 (6.6-17.7)	0.101		
Linfocitos	0.8 (0.5-1.8)	0.9 (0.5-2.1)	0.395		
Hemoglobina	11.9 (10.3-14.7)	12.3 (10.3-13.9)	0.701		
Plaquetas	173 (110-290)	220 (147-288)	0.296		
Glucosa	122 (106-140)	109 (88-138)	0.099		
Creatinina	0.9 (0.5-1.4)	0.7 (0.5-1.2)	0.755		
Potasio	4.2 (3.7-4.7)	3.9 (3.4-4.3)	0.046		
pH	7.37 (7.30-7.45)	7.40 (7.32-7.46)	0.513		
PaCO ₂	39 (30-54)	34 (29-45)	0.394		
PaO ₂	56 (42-75)	57 (42-74)	0.994		
HCO ₃	21 (17-30)	22 (19-28)	0.69		
SaO ₂	91 (76-95)	90 (82-94)	0.243		

	Coinfección con P. aeruginosa* n=38	Sin coinfección* n=77	p	OR	IC 95%
Factores de riesgo					
UCIR	27 (23.5%)	42 (35.5%)	0.089	2.045	0.89-4.702
VMI	35 (30.5%)	62 (53.9%)	0.108	2.823	0.764-10.43
CVC	30 (26%)	61 (51.7%)	0.586	0.762	0.285-2.033
Uso de antibióticos	37 (32.2%)	74 (64.3%)	1	1.5	0.151- 14.921
Uso de esteroides	17 (14.7%)	43 (37.4%)	0.262	0.64	0.293-1.399
Inmunosupresión	8 (7%)	14 (12.2%)	0.713	1.2	0.454-3.17
Diabetes Mellitus 2	10 (8.7%)	14 (12.2%)	0.313	1.607	0.637-4.055
EPOC	11 (9.6%)	25 (21.7%)	0.702	0.847	0.363-1.979
ERC	10 (8.7%)	7 (6.1%)	0.014	3.571	1.237- 10.315
Patrones radiológicos					
Consolidación con broncograma aéreo	18 (16.1%)	42 (37.4%)	0.602	0.81	0.366-1.792
Reticular	16 (14.3%)	42 (37.4%)	0.285	0.648	0.292-1.438
Nodular/Micronod ular	9 (8%)	8 (7.1%)	0.046	2.833	0.99-8.109
Derrame Pleural	2 (1.7%)	1 (0.9%)	0.241	4.412	0.387- 50.335
Patrones tomográficos					
Consolidación con broncograma aéreo	16 (18.2%)	31 (35.2%)	0.803	0.895	0.372-2.149
Reticular	6 (6.8%)	16 (18.2%)	0.367	0.615	0.213-1.779
Vidrio despulido	16 (18.2%)	25 (28.4%)	0.486	1.365	0.568-3.283
Enfisema	4 (4.5%)	3 (3.4%)	0.236	2.667	0.557- 12.774
Nódulos	0 (0%)	2 (2.3%)	0.538	1.564	1.334-1.833
Micronódulos	1 (1.1%)	0 (0%)	0.352	2.9	2.171-2.874

Mortalidad por *S. maltophilia*.

De los 115 pacientes que se incluyeron en el estudio, 48 fallecieron con una tasa de mortalidad general de 42%. De los 48 pacientes que fallecieron, 30 fueron hombres y 18 mujeres, sin presentar diferencias estadísticamente significativas. De los datos clínicos presentes al diagnóstico de la infección, solo la presencia de estertores tuvo relación estadísticamente significativa ($p=0.048$), en cuanto a signos vitales ninguno presentó diferencia estadísticamente significativa.

De los factores de riesgo estudiados, ninguno presentó diferencias estadísticamente significativas para presentar mortalidad, sin embargo, la presencia de catéter venoso central, ventilación mecánica invasiva y el uso de esteroides presentaron mayor mortalidad. De las comorbilidades, la Lesión Renal Aguda y la Enfermedad Renal Crónica se asociaron a mayor mortalidad y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.011$ y $p=0.002$ respectivamente).

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, solo la elevación de creatinina se asoció a mayor mortalidad y fue estadísticamente significativa ($p=0.018$), en cuanto a los parámetros gasométricos, ninguno mostró diferencias estadísticamente significativas. De los hallazgos radiológicos y tomográficos, ningún patrón demostró aumento en la mortalidad.

De las coinfecciones, ninguna demostró un incremento en la mortalidad estadísticamente significativa, sin embargo, la coinfección con *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Candida spp.* y *S. aureus* fueron las que presentaron mayor número de muertes, sin alcanzar la significancia estadística. En la tabla 14 se muestran los resultados de infección con *S. maltophilia* y factores asociados a la mortalidad.

Variable	Muertes* n=48	No muertes* n=67	p	OR	IC 95%
Hombre	30 (45.5%)	36 (54.5%)	0.348	1.435	0.674-3.058
Mujer	18 (36.7%)	31 (63.3%)	0.348	1.435	0.674-3.058
Características clínicas					
Dolor Torácico	11 (9.6%)	22 (19.1%)	0.246	0.608	0.261-1.415
Tos	21 (18.3%)	36 (49.5%)	0.291	0.67	0.318-1.412
Expectoración	30 (26.1%)	46 (40%)	0.492	0.761	0.349-1.659
Estertores	23 (20%)	20 (17.4%)	0.048	2.162	1-4.674
Sibilancias	3 (2.6%)	8 (7%)	0.355	0.492	0.123-1.959
Disnea	22 (19.2%)	42 (36.5%)	0.073	0.504	0.237-1.07
Signos Vitales					
Frecuencia cardiaca	90 (83-104)	92 (84-108)	0.6		
Frecuencia respiratoria	23 (20-29)	22 (20-26)	0.454		
TAS	109 (94-126)	112 (100-128)	0.149		
TAD	67 (54-77)	70 (60-76)	0.388		
Temperatura	37 (36.3-38)	37 (36.5-37.7)	0.998		
Laboratorios y gasometría					
Leucocitos	10.9 (8.4-15.7)	12.9 (8.5-16.8)	0.68		
Neutrófilos	9.07 (6.3-14.4)	12.6 (6.1-25.3)	0.136		
Linfocitos	0.9 (0.5-1.8)	0.9 (0.5-2.3)	0.22		
Hemoglobina	11.7 (10.2-13.9)	12.5 (10.5-14.2)	0.159		
Plaquetas	205 (130-287)	211 (138-288)	0.853		
Glucosa	117 (99-136)	109 (91-138)	0.288		
Creatinina	0.9 (0.6-1.6)	0.7 (0.5-1.1)	0.018		
pH	7.40 (7.30-7.45)	7.40 (7.31-7.47)	0.653		
PaCO ₂	35 (30-47)	34 (29-47)	0.685		
PaO ₂	55 (40-74)	58.8 (42-75)	0.36		
HCO ₃	21 (15-29)	22 (19-30)	0.179		
SaO ₂	91 (78-95)	90 (83-94)	0.887		

Tabla 14. Características de los pacientes con infección *S. maltophilia* que fallecieron.

Variable	Muertes* n=48	No muertes* n=67	p	OR	IC 95%
Factores de riesgo					
UCIR	27 (23.5%)	42 (35.5%)	0.487	0.765	0.36-1.629
VMI	43 (37.4%)	54 (47%)	0.191	2.07	0.685-6.26
CVC	43 (37.4%)	51 (44.4%)	0.065	2.698	0.913-7.969
Uso de antibióticos	48 (41.7%)	63 (54.8%)	0.139	0.568	0.482-0.668
Uso de esteroides	29 (25.2%)	31 (27%)	0.134	1.772	0.836-3.759
Inmunosupresión	13 (11.3%)	9 (7.8%)	0.066	2.394	0.928-6.176
Diabetes Mellitus 2	8 (7%)	16 (13.9%)	0.348	0.638	0.248-1.639
EPOC	16 (13.9%)	20 (17.4%)	0.691	1.175	0.53-2.605
ERC	13 (11.3%)	4 (3.5%)	0.002	5.85	1.772-19.314
LRA	24 (20.9%)	16 (13.9%)	0.011		
Patrones radiológicos					
Consolidación con broncograma aéreo	22 (19.6%)	38 (33.9%)	0.694	1.409	0.272-7.31
Reticular	26 (23.2%)	32 (28.5%)	0.525	1.277	0.601-2.711
Nodular/Micronodular	6 (5.4%)	11 (9.8%)	0.545	0.718	0.245-2.104
Derrame Pleural	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0.571	2.844	0.25-32.328
Patrones tomográficos					
Consolidación con broncograma aéreo	19 (21.6%)	28 (31.8%)	0.742	0.867	0.371-2.025
Reticular	11 (12.5%)	11 (12.5%)	0.383	1.538	0.583-4.061
Vidrio despulido	19 (21.5%)	22 (25%)	0.446	1.391	0.595-3.256
Enfisema	5 (5.6%)	2 (2.3%)	0.126	3.828	0.7-20.939
Derrame Pleural	7 (8%)	14 (15.9%)	0.354	0.617	0.221-1.722
Microorganismos coinfectantes					
<i>P. aeruginosa</i>	16 (13.9%)	22 (19.2%)	0.955	1.023	0.465-2.248
<i>E. coli</i>	8 (7%)	14 (12.2%)	0.57	0.757	0.29-1.979
<i>K. pneumoniae</i>	7 (6.1%)	16 (13.9%)	0.219	0.544	0.205-1.1448
<i>S. aureus</i>	6 (5.3%)	2 (1.7%)	0.066	4.643	0.895-2.073
<i>A. Baumannii</i>	5 (4.3%)	5 (4.3%)	0.739	0.442	0.393-5.286
<i>Candida spp.</i>	7 (6.1%)	3 (2.6%)	0.091	3.642	0.891-14.892

DISCUSIÓN

Stenotrophomonas maltophilia, es un patógeno nosocomial emergente, poco virulento, cuyo aislamiento no es fácil determinar con frecuencia, si en verdad esta causando infección o si se trata de una colonización o contaminación al momento de la toma de la muestra¹⁴. En nuestro estudio, se correlaciono la clínica que presentaban los pacientes al momento del aislamiento por cultivo positivo para *S. maltophilia* corroborando que los signos y síntomas presentados por los pacientes, independiente al diagnostico de base eran secundarios a la infección nosocomial. Por tanto, siempre que se aísle *S. maltophilia* en una muestra clínica es necesario evaluar con atención su valor clínico antes de considerar que es causa de infección.

En la actualidad no se ha descrito que la edad o el sexo del paciente influyan como factor de riesgo para adquirir la infección. En nuestro estudio, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre hombre y mujeres para presentar la infección.

La mayoría de los estudios publicados que describen los factores de riesgo asociados a esta infección, destacan a la inmunodepresión de diferente naturaleza (ya sea infección por VIH, enfermedades oncológicas, trasplantes de médula ósea y órganos sólidos) o la existencia de una patología previa subyacente (Diabetes Mellitus, enfermedades pulmonares crónicas) como los principales factores de riesgo para adquirir la infección^{2,3,5,13-15}. En el caso de nuestro estudio, al ser un centro de referencia de patología pulmonar, la comorbilidad mas frecuente encontrada en los pacientes descrita como factor de riesgo para la infección es la presencia de Enfermedad Pulmonar Crónica presente en el 42% de los pacientes, seguido de Lesión Renal Aguda en un 34.8%, seguramente presentada secundario al proceso séptico que se desarrolla tras la infección y Diabetes Mellitus 2 en un 20.9%, todos estos factores, descritos en la literatura. Los pacientes con inmunosupresión por cualquier causa y cáncer ocuparon el 4º y 5º lugar en orden de frecuencia con un 19.1% y 13.9% respectivamente.

El uso de antibióticos previos es el factor de riesgo mas importante para el desarrollo de la infección por *S. maltophilia*, potencialmente en pacientes

predispuestos que han recibido antimicrobianos de amplio espectro, sobre todo carbapenémicos, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y quinolonas¹. En el presente estudio, de los 115 pacientes incluidos, 111 (96.5%) tenían antecedente de recibir antibióticos de amplio espectro y de estos, 105 pacientes (91.3%) habían recibido al menos alguno de los 3 grupos de antibióticos identificados como riesgo, siendo en 15 pacientes (15%) el grupo con mayor exposición a antibióticos debido a que recibieron los 3 grupos de antibióticos en algún momento de su estancia hospitalaria. Lo que debe hacerse destacar para el uso racional de antibióticos para el riesgo de desarrollar infecciones nosocomiales con agentes con multidrogorresistencia¹⁶.

El mayor porcentaje de pacientes con aislamiento positivo para *S. maltophilia* descrito en la literatura se aísla en áreas críticas como la Terapia Intensiva¹, en nuestro estudio, 69 pacientes (60%) se encontraban en el área de UCIR al momento del diagnóstico, además, 97 (84.3%) pacientes se encontraban con VMI y 94 (81.7%) contaban con catéter venoso central, dispositivos invasivos también asociados al desarrollo de la infección².

S. maltophilia se ha caracterizado por presentar coinfección con diferentes microorganismos, siendo *P. aeruginosa* el principal agente que se coinfecta e influye en la mortalidad y estancia hospitalaria^{9,17}. En este estudio, se aislaron diferentes microorganismos asociados a la infección por *S. maltophilia*, siendo *P. aeruginosa* el principal patógeno en un 33% de los casos, como lo descrito en la literatura, seguido de *K. pneumoniae* en un 20% y *E. coli* en un 19.1%. De los pacientes con coinfección *S. maltophilia*-*P. aeruginosa* se observó un aumento en la estancia hospitalaria de 57 días (IC 95% 37-84 días) en comparación con aquellos que solo tuvieron infección por *S. maltophilia* que fue de 32 días (IC 95% 20-44 días), diferencia que fue estadísticamente significativa $p < 0.05$. Además, en el seguimiento, se observó mayor mortalidad en pacientes con coinfección con *P. aeruginosa*, visto en la curva de supervivencia Kaplan-Meier con $p = 0.021$.

Actualmente no se tienen bien descritos los factores de riesgo asociados para el desarrollo de coinfección con *P. aeruginosa*, se asimila que los factores de riesgo de estas bacterias por separado son suficientes para propiciar la infección¹⁰. En

nuestro estudio, la estancia en UCIR, dispositivos invasivos y uso de antibióticos de amplio espectro no se consideraron estadísticamente significativos para el desarrollo de la coinfección, estados comórbidos como la inmunosupresión, diabetes mellitus 2 y enfermedades pulmonares crónicas tampoco resultaron estadísticamente significativas, a excepción de la enfermedad renal crónica, que confirió 3.5 veces más riesgo para el desarrollo de coinfección estadísticamente significativa ($p=0.014$), en la actualidad no se ha descrito asociación entre este factor y el riesgo a desarrollar la coinfección. Se determinó que el uso de esteroides aumentaba el riesgo de coinfección con una relación estadísticamente significativa ($p=0.044$).

De las expresiones clínicas más frecuentes asociadas a la infección por *S. maltophilia*, las principales incluyen a la neumonía y bacteremia^{1,3-5,18-19}. Nuestro hospital al ser un centro de referencia de patología pulmonar, la mayoría de los aislamientos realizados fueron en muestras biológicas respiratorias (siendo el aspirado bronquial, seguido del lavado bronquial los sitios más frecuentes de aislamiento, siendo positivos en 72/154 muestras y 26/154 muestras respectivamente).

De las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico, el aumento de las secreciones traqueobronquiales fue el dato clínico más frecuente en un 66.1% de los casos, seguido de la disnea (55.7%) y la tos (49.6%), manifestaciones clínicas de neumonía nosocomial.

De los patrones radiológicos conocidos clásicamente en la neumonía por *S. maltophilia*, se describen la presencia de radioopacidades lobares o la presencia de nódulos¹. En nuestro grupo de pacientes, se analizaron 112 radiografías de tórax al momento del diagnóstico de *S. maltophilia* y al momento del diagnóstico los patrones más encontrados son la consolidación y broncograma aéreo (58.9%), seguido del patrón reticular (51.8%) y nodular (15.2%), cabe destacar que en 2 pacientes (1.8%) no se encontraron hallazgos anormales, esto puede ser debido a que en la radiografía de tórax pueden pasar inadvertidos algunos hallazgos.

De los patrones tomográficos conocidos clásicamente en la neumonía por *S. maltophilia*, se describen la presencia de infiltrados multifocales difusos bilaterales,

así como imágenes en vidrio deslustrado¹. Entre los hallazgos encontrados en nuestro estudio. La consolidación con broncograma aéreo fue la mas frecuente (53.4%), seguido del vidrio deslustrado (46.6%) y patrón reticular (25%). Cabe mencionar que la presencia de enfisema se asocio a mayor riesgo a presentar coinfección con *P. aeruginosa* y a una mayor mortalidad, con valor de p estadísticamente significativa ($p < 0.001$ y $p = 0.012$ respectivamente). Sin embargo, al ser un hospital de referencia de patología respiratoria, no se tomaron en cuenta las patologías de base que pudieron interferir en la interpretación radiológica y tomográfica.

El desenlace mas buscado en los pacientes es fue la mortalidad. De los factores de riesgo con mayor asociación estadística a la mortalidad general en pacientes con infección con *S. maltophilia* se encuentran la Diabetes Mellitus 2, el uso de VMI, la presencia de catéter venoso central, neumonía y choque séptico⁸. En nuestro estudio, la principal comorbilidad que se asocio a mortalidad fue la presencia de Enfermedad Renal Crónica y Lesión Renal Aguda con un OR de 5.85 y ambas fueron estadísticamente significativas, factor hasta ahora no estudiado ampliamente. Ninguno de los factores anteriormente mencionados tuvo significancia estadística en nuestra población de estudio. La coinfección con *P. aeruginosa* aumento la mortalidad general en los pacientes, esto fue estadísticamente significativa ($p = 0.021$). Sin embargo, no se estudiaron los factores asociados a la mortalidad directamente atribuible a la infección, algunos autores señalan que el sitio de infección o el tratamiento inapropiado a la infección se asocian a un incremento en la mortalidad⁴.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados deben interpretarse teniendo en cuenta las limitaciones del estudio. Aunque se utilizó un análisis estricto, existe la posibilidad de que algunos casos de *S. maltophilia* no estuviera causando realmente infección y por la naturaleza retrospectiva del estudio no se obtuvieron en su totalidad los datos clínicos para llegar a una conclusión mas contundente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maschmeyer G., et al. *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia* complex. En Adkinson F. *Mandell, Douglas and Bennett's, Principles and practice of infectious diseases*. 7ª ed. Phi, E.U. Editorial Elsevier. 2010. Págs. 2862-2868.
2. García-Páez J.I., et al. *Risk factors associated with mortality of infections caused by Stenotrophomonas maltophilia: a systematic review*. *Journal of Hospital Infection*. 2008; 70:101-108.
3. Kwa A.L., et al. *Independent predictors for mortality in patients with positive Stenotrophomonas maltophilia cultures*. *Annals of the Academy of Medicine*. 2008; 37(10):826-830.
4. Lai, C. H., et al. *Clinical characteristics and prognostic factors of patients with Stenotrophomonas maltophilia bacteremia*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004; 37(6):350-358.
5. Denton M., et al. *Microbiological and clinical aspects of infection associated with Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev*. 1998; 11(1):57-80.
6. Clark W.A., et al. *Identification of unusual pathogenic gram negative aerobic and facultative aerobic bacteria*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control; 1985.
7. Calza L., et al. *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia as an Emerging Opportunistic Pathogen in Association with HIV Infection: A 10-Year Surveillance Study*. *Infection*. 2003; 31:155-161.
8. Windhorst S., et al. *The major extracellular protease of the nosocomial pathogen Stenotrophomonas maltophilia*. *J Biol Chem*. 2002; 277:11042-11049.
9. Fouhy Y., et al. *Diffusible signal factor-dependent cell-cell signaling and virulence in the nosocomial pathogen Stenotrophomonas maltophilia*. *J Bacteriol*. 2007; 189:4964-4968.
10. Yin C., et al. *Co-infection of Pseudomonas aeruginosa and Stenotrophomonas maltophilia in hospitalised pneumonia patients has a synergic and significant impact on clinical outcomes*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017.

11. Waters V.J., et al. *Immunostimulatory properties of the emerging pathogen Stenotrophomonas maltophilia*. Infect Immun. 2007; 75:1698-1703.
12. Kataoka D., et al. *The indirect pathogenicity of Stenotrophomonas maltophilia*. Int J Antimicrob Agents. 2003; 22:601-606.
13. Falagas M.E., et al. *Attributable mortality of Stenotrophomonas maltophilia infections: a systematic review of the literature*. Future Microbiol. 2009; 4(9):1103-1109.
14. Del Toro M.D., et al. *Clinical epidemiology of Stenotrophomonas maltophilia colonization and infection: A multicenter study*. Medicine (Baltimore). 2002; 81(3):228-239.
15. Elting L.S., et al. *Nosocomial infection caused by Xanthomonas maltophilia: a case-control study of predisposing factors*. Infection Control and Hospital Epidemiology. 1990; 11(3):134-138.
16. Del Toro M.D., et al. *Características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de la infección por Stenotrophomonas maltophilia*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006; 24(1):4-9.
17. Varposhti M., et al. *Synergistic interactions in mixed-species biofilms of pathogenic bacteria from the respiratory tract*. Rev Soc Bras Med Trop. 2014; 47(5):649–652.
18. Köseoğlu Ö., et al. *Stenotrophomonas maltophilia as a nosocomial pathogen*. New Microbiol. 2004; 27(3):273-279.
19. Gales A.C., et al. *Emerging Importance of Multidrug-Resistant Acinetobacter Species and Stenotrophomonas maltophilia as Pathogens in Seriously Ill Patients: Geographic Patterns, Epidemiological Features, and Trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999)*. Clin Infect Dis. 2001; 32(2):104-113.
20. Metan G., et al. *Impact of initial antimicrobial therapy in patients with bloodstream infections caused by Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49(9):3980-3981.
21. Gopalakrishnan R., et al. *Stenotrophomonas maltophilia infection and colonization in the intensive care units of two community hospitals: A study of 143 patients*. Heart Lung. 1999; 28(2):134-141.

22. Ansari S.R., et al. *Risk factors for infections with multidrug-resistant Stenotrophomonas maltophilia in patients with cancer.* Cancer. 2007; 109(12):2615-2622.
23. Kollef K.E., et al. *Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria.* Chest. 2008; 134(2):281-287.
24. Gattuso G., et al. *Multiresistant Stenotrophomonas maltophilia tunneled CVC-related sepsis, treated with systemic and lock therapy.* J Chemother. 2004; 16(5):494-496.