



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**TIGECICLINA, UNA NUEVA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA PARA
INFECCIÓN POR STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DRA. RAQUEL MENDOZA AGUILAR

MEXICO, D.F., 2007





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primero a DIOS por darme vida para llegar hasta este momento, inteligencia para poder resolver los problemas, corazón para amar a mi prójimo y unas manos que son parte de mis herramientas en la práctica diaria.

A mis padres que me han apoyado siempre, están conmigo y me aman

A mis hermanos: Juan que estoy segura estaría orgulloso de mi, a Judith que me ha demostrado su amor y apoyo incondicional y mi hermano menor José Luis del que estoy muy orgullosa y lo amo.

A Javier, por hacerme sentir la persona más especial del mundo, por creer en mí, apoyarme e impulsarme a crecer día a día como ser humano y como médico y por compartir su corazón conmigo.

A Paco y a Hugo por ser un ejemplo en mi vida, por sus enseñanzas y la confianza que depositaron en mí, por hacerme mejor persona.

A Pepe por su apoyo, sus enseñanzas, su disposición, su cariño por el servicio de medicina interna y por mi persona, Gracias.

A mis amigos, por comprenderme y aceptarme, por su apoyo y por estar siempre.

A todos mis compañeros de medicina interna, con los que compartí estos 4 años de mi vida que fueron muy especiales.

A mis profesores: Montiel, Laura, Cano, Alegría, Luis Dominguez, Victor Angel ... en fin, por su paciencia y su enseñanza, y a todos aquellos médicos que tantas cosas me enseñaron durante mi formación en este Hospital en el que dejo momentos inolvidables.

ÍNDICE

• Resumen	3
• Agradecimientos	5
• Introducción	6
• Marco teórico	8
1. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (Generalidades)	8
2. Incidencia de <i>S. maltophilia</i> y factores de riesgo	9
3. Manifestaciones clínicas	12
4. Mortalidad por <i>S. maltophilia</i>	13
5. Tratamiento y mecanismos de resistencia	15
6. Tigeciclina	22
• Planteamiento del problema	28
• Justificación	28
• Hipótesis	28
• Objetivo	29
• Material y métodos	29
• Aspectos éticos	30
• Resultados	31
• Discusión	36
• Conclusiones	41
• Bibliografía	43
• Anexo	45

Tigeciclina, una nueva alternativa terapéutica para infección por *Stenotrophomonas maltophilia*

RESUMEN

Stenotrophomonas maltophilia, es un bacilo gram negativo, considerado de adquisición nosocomial en su mayoría. Su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas según lo reportado en la literatura, que coincide con lo observado en nuestro medio. Dentro de sus factores de riesgo, se mencionan enfermedades crónicas degenerativas, inmunosupresión, neutropenia, neoplasias hematológicas o sólidas, edad avanzada, uso de catéteres intravasculares, urinarios, ventilación mecánica y uso de antimicrobianos de amplio espectro que seleccionan la flora. La mortalidad asociada a la infección por esta bacteria es elevada, y varía de un 21 a un 70% según diferentes ensayos. El tratamiento continúa siendo un reto clínico ya que *Stenotrophomonas* se caracteriza por ser multiresistente. Como fármaco de primera línea se menciona el TMP/SMT, sin embargo hay cada vez más reportes que documentan un aumento en su resistencia y se piensa que esto seguirá en aumento por su mayor uso, aunado a la frecuencia creciente de este germen. Otros mecanismos de resistencia han sido descritos con diferentes antimicrobianos e igualmente su incidencia cada vez es mayor por el aumento en su uso.

Nuestro objetivo entonces, fue evaluar la eficacia de Tigeciclina, una nueva glicilclina, como tratamiento para *Stenotrophomonas* y proponerlo como una nueva opción terapéutica, que hasta ahora no se había analizado, ya que el objetivo primario de este fármaco fue eliminar cocos gram positivos meticilino resistentes.

INTRODUCCION

Stenotrophomonas maltophilia fue aislada por primera vez en 1958, aunque hasta 1993 se le da el nuevo género (*Stenotrophomonas*). Es un bacilo gram negativo, no fermentador de lactosa, indol rápido y oxidasa negativo. Es considerado un germen nosocomial, sin embargo en forma infrecuente, se han reportado casos adquiridos en la comunidad. Se adquiere del medio ambiente (suelo, agua, plantas) ó por contacto de persona a persona.

Es claro el aumento en su incidencia en las últimas décadas, dato que coincide con lo que ocurre en nuestro medio.

Entre los factores de riesgo destacan la edad avanzada, enfermedades crónicas degenerativas como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes mellitus (DM), neoplasias, insuficiencia renal, cirrosis, enfermedad cardiaca, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), uso de drogas intravenosas, inmunosupresión farmacológica, neutropenia, procedimientos quirúrgicos, uso de sondas, catéteres, nutrición parenteral total, y ventilación mecánica.

Las manifestaciones clínicas varían según el sitio de entrada del microorganismo, entre los que se han identificado por orden de frecuencia: neumonía, infección de catéteres intravasculares, infección de vías urinarias y celulitis. Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen: endocarditis, endoftalmitis, sinusitis, miositis, absceso hepático, meningitis y ectima gangrenoso.

La infección por *S. maltophilia* se ha asociado a una elevada morbi – mortalidad; el porcentaje que se reporta en la literatura varía del 21 al 69%. Un estudio realizado en Boston, encontró que el riesgo de muerte por adquirir a esta bacteria es ocho veces mayor que en los que no la adquieren.

Existen pocas opciones terapéuticas para *S. maltophilia*, al considerarse una bacteria resistente a la mayoría de los antibióticos habituales. El Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMT) continua siendo el fármaco de primera elección, reportándose un rango de resistencia del 4.7%, sin embargo cada vez hay más estudios que reportan un aumento en la resistencia a éste último, observándose una disminución en la sensibilidad hasta en el 80% de las cepas, según algunos ensayos. Existen otras opciones terapéuticas como Ticarcilina/Clavulanato, Quinolonas, entre otros, sin embargo, los mecanismos de resistencia son cada vez más frecuentes. Por lo anterior es imprescindible la existencia de nuevas opciones, ya que de lo contrario, la mortalidad irá en ascenso.

El objetivo de este trabajo es entonces, analizar la eficacia y el impacto clínico del uso de Tigeciclina, una nueva glicilciclina, en el manejo de pacientes con infección por *Stenotrophomona* y compararlo con otros tratamientos. Este es el primer estudio que analiza, a este fármaco, como una nueva opción terapéutica para este patógeno nosocomial, ya que el uso primario fue para cocos gram positivos meticilino resistentes.

MARCO TEORICO

1. *Stenotrophomonas maltophilia* (Generalidades)

La *Stenotrophomonas maltophilia* fue aislada por primera vez por Hugh en 1958 (6). Antiguamente clasificada dentro de los géneros *Pseudomonas* (1961) y *Xanthomonas* (1983). En 1993, Palleroni y Bradbury proponen el nuevo género *Stenotrophomonas* constituido por dos especies: *S. maltophilia* y *S.africana* recientemente aislada del LCR de un paciente infectado por HIV con meningoencefalitis (Ruanda 1997) (3). La *S. maltophilia* es un bacilo aeróbico gram negativo, no fermentador de glucosa, móvil con flagelo polar multitríco. Crece rápidamente en la mayoría de los medios bacteriológicos, las colonias son rugosas de 3-5mm de diámetro, color amarillo en Mac Conkey y café verdoso en Agar Sangre, generalmente no hemolítica y tiene un olor característico a amoníaco.

El diagnóstico de laboratorio entonces se determina en base a la colonia descrita anteriormente, olor característico, movilidad, prueba de oxidasa negativa y DNAasa positiva; esta última prueba, que se considera clave, debe incubarse hasta 72 hrs para evitar los falsos negativos. Otras pruebas adicionales incluyen la oxidación de la glucosa y maltosa en medio OF, decarboxilación de la lisina, licuefacción de la gelatina y producción de H₂S, evidenciada con papel de acetato de plomo. También se obtiene un buen diagnóstico con las galerías comerciales para bacilos gram negativos no fermentadores (3).

Factores de virulencia y patogénesis

S. maltophilia es generalmente un patógeno nosocomial, sin embargo en los últimos años se comunica con frecuencia este germen en pacientes extrahospitalarios y se relaciona con la edad avanzada y la presencia de enfermedades crónicas, especialmente patología respiratoria; este grupo en los diferentes estudios publicados hasta ahora supone de un 9-32% (8).

S. maltophilia presenta una resistencia intrínseca que junto con las resistencias adquiridas por presión selectiva de los antibióticos, selecciona a esta bacteria para que se presente en el medio intrahospitalario.

En la mayoría de las situaciones clínicas, sin embargo, el aislar *S. maltophilia* puede representar colonización o contaminación mas que una infección verdadera. No son bien conocidos todos los factores de virulencia de la *S. maltophilia*, aunque entre estos se han encontrado ciertas enzimas como la hemolisina, elastasa y proteasa alcalina (StmPr1), que le da la capacidad de degradar proteínas tisulares y séricas humanas (ej: la inmunoglobulina G); otra propiedad importante es que disminuye la estimulación de neutrófilos (8) así como su resistencia contra los inhibidores de proteasa como la alfa 1 antitripsina y la alfa 2 macroglobulina(1).

Epidemiología

La *S. maltophilia* se distribuye comúnmente en el suelo, plantas, agua y leche cruda (no pasteurizada) (4); toma mucha importancia para la agricultura y bioremediación por su actividad antinematodos y antifungica asi como su capacidad de degradar una gran cantidad de compuestos tóxicos. Con frecuencia se aísla de ambientes hospitalarios, y en ocasiones se han reportado epidemias que se originan de diversas fuentes como agua de grifos, humidificadores, jabones, desinfectantes, soluciones de diálisis, etc. (8)

Los pacientes pueden adquirir a la bacteria del medio o por transmisión de paciente a paciente (1).

2. Incidencia y factores de riesgo

La incidencia de *S. maltophilia* ha ido en aumento a partir de 1970 según reportes de diferentes centros. En dos estudios nacionales realizados en hospitales con mas de 500 camas, la incidencia de casos de cualquier localización osciló entre

3.4 y 12.1 por cada 10, 000 ingresos, ó bien, 0.24 episodios de bacteriemia por cada 1000 ingresos/año (8).

Este patógeno se ha relacionado con determinados factores pre disponibles tanto intrínsecos (inmunosupresión de diferentes causas, enfermedades crónicas subyacentes, entre otros) como extrínsecos (catéteres venosos centrales, hospitalización prolongada, etc) y es de especial importancia el tratamiento antimicrobiano previo (8).

En un estudio realizado en Francia, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en el Hospital Calmette realizado de enero de 1998 a enero de 2001 se estudiaron 38 casos que fue el 2% de la población estudiada durante este periodo de tiempo que fueron pacientes que adquirieron *S. maltophilia* durante su estancia en UCI ya sea colonización y/o infección, lo que representó una incidencia de este patógeno de 2 pacientes por cada 1000 días de estancia en la UCI. Durante este estudio se tuvieron 76 casos controles. El tiempo medio entre la admisión a UCI y el aislamiento de *S. maltophilia* durante su estancia fueron 14 +/- 11 días. De los 38 pacientes estudiados, la mayoría se asoció a neumonía asociada al ventilador (2), después infección en la vía urinaria y por último solo 2 pacientes asociado a bacteriemia. De los factores de riesgo para adquirir *S. maltophilia* durante la estancia en la UCI fueron: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y la duración de tratamiento antimicrobiano previo. En cuanto al primero se supone que el uso frecuente de antibiótico en estos pacientes durante las exacerbaciones predispone a la mayor incidencia de bacilos gran negativos multi resistentes aislados en la expectoración de estos pacientes, y además durante el estudio se observó que el uso de antimicrobianos previos fue mayor en pacientes con EPOC en relación a los que no lo tuvieron. Otro factor de riesgo bien establecido para la adquisición de *S. maltophilia* es el uso de tratamiento antimicrobiano prolongado, esto por la emergencia en estos pacientes de bacterias multi resistentes. Dentro de los antimicrobianos, el uso de Carbapenémicos ha sido descrito como un factor pre disponible importante y en general la exposición a uno o varios agentes de amplio espectro es un pre disponible claro.

En otro estudio realizado en el Hospital General de Taipei, Taiwan de julio de 1999 a Diciembre del 2003, se analizaron 49 pacientes con alguna enfermedad hematológica u oncológica diagnosticados con bacteriemia por *S. maltophilia*, de los cuales 42 tenían CVC al momento del diagnóstico de bacteriemia y 16 pacientes fueron identificados posteriormente con bacteriemia asociada al catéter, de los cuales 5 pacientes tuvieron bacteriemia recurrente. De los factores de riesgo observados para bacteriemia por *S. maltophilia* asociada a CVC encontraron la estancia intrahospitalaria (> 48hrs), uso previo de antimicrobianos y presencia de neutropenia (<500 neutros). Cuando se analizaron los casos de bacteriemia recurrente, se observó que como factores de riesgo estadísticamente significativos fueron la duración de la neutropenia (>10 días) con P 0.036 y la falta de remoción del CVC posterior al diagnóstico de bacteriemia con una P 0.001. El análisis por PCR de las cepas de *S. maltophilia* aisladas en las bacteriemias recurrentes fueron las mismas en la mayoría con la excepción de un paciente lo que nos hace pensar en una recolonización y ésta asociada a la falta de retiro del CVC por lo que se requiere de su remoción para una adecuada respuesta. Dicho lo anterior el rango de mortalidad entre los pacientes en quienes se les removió el CVC comparada con los que no fue significativo (0% vs 100% respectivamente) (6)

Como otros factores de riesgo para la adquisición de *S. maltophilia*, recientemente publicados en una revista española, destaca como uno de los más importantes, el uso previo de antimicrobianos (en el último mes), entre ellos los de mayor riesgo: Carbapenémicos, Cefalosporinas y Quinolonas; otros son edad (>65 años), Diabetes mellitus, EPOC, cáncer, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, tratamiento inmunosupresor, neutropenia, cirugía, sonda urinaria, catéter vascular central, nutrición parenteral y ventilación mecánica, en donde cabe destacar que muchas de las veces dependiendo el factor pre disponente aumenta el sitio de infección por este germen, por ejemplo, la presencia de EPOC más ventilación mecánica predispone más a neumonía nosocomial por *S. maltophilia*, la sonda urinaria para infección de vías urinarias y así sucesivamente. Por último, los días

de estancia intrahospitalaria es otro factor pre disponente importante si se toma en cuenta que la infección se considera en su mayor parte nosocomial (>90%) (7)

En un estudio multicéntrico en donde participaron diferentes centros médicos entre ellos el hospital de Pittsburg, Detroit, Mayo Clinic y afiliados, Rochester, Minnesota y el centro de cáncer M.D Anderson en Houston Texas se analizaron un total de 91 casos de bacteriemia por *S. maltophilia* en donde como factores de riesgo, se observó que el 80% de los pacientes tuvieron de base alguna neoplasia, y de estos el 45% fue de origen hematológico, el 70% habían recibido quimioterapia citotóxica y 42% habían recibido esteroides previo al desarrollo de la bacteriemia, otros factores de riesgo reportados con menor frecuencia fueron enfermedad cardíaca (34%), EPOC (15%), receptores de trasplante (12%), hepatopatía crónica (14%), insuficiencia renal crónica (5%), HIV (4%) y usuarios de drogas IV (2%). Es importante también mencionar que el 82% tenía un catéter central antes del desarrollo de la bacteriemia con una media de 34 días. De los sitios de entrada identificados como causa de la bacteriemia en el 56% no se identificó foco, mientras que en el 20% el sitio fue el catéter, 11% pulmonar, 6% intraabdominal y 3% tejidos blandos. (10)

3. Manifestaciones clínicas

La manifestación clínica mas frecuente de infección por *S. maltophilia* es neumonía. Sin embargo, la mayoría de las *S. maltophilia* aisladas de secreciones del tracto respiratorio representan colonización mas que infección. La neumonía producida por *S. maltophilia* es más probable que ocurra en pacientes en UTI o pacientes con cáncer en asociación con el uso de antibióticos de amplio espectro, edad avanzada, ventilación mecánica y un score APACHE II alto. La neumonía por *S. maltophilia* se asocia a una alta mortalidad, particularmente cuando se asocia con bacteriemia; puede complicarse con choque séptico y falla orgánica múltiple. La placa de tórax puede mostrar infiltrados lobares, o nodulares con broncograma aéreo. La flora respiratoria con frecuencia es mixta aun en casos en donde se considere la *S. maltophilia* como un patógeno significativo. La *S.*

maltophilia puede producir daño a través de la producción de beta-lactamasas L1 y L2, hidrolizando casi toda clase de antimicrobianos beta-lactámicos y manteniendo entonces el crecimiento de patógenos como *Serratia marcescens* y *Pseudomonas aeruginosa* aun en la presencia de Imipenem o Ceftazidima.

La segunda manifestación clínica mas frecuente de infección por *S. maltophilia* es bacteriemia relacionada al uso de catéter venoso central (CVC). Una proporción importante de estas infecciones son polimicrobianas. En pacientes con cáncer, la profilaxis antimicrobiana con fluoroquinolonas puede predisponer a bacteriemia por *S. maltophilia*. Casos aislados de los infecciones por *S. maltophilia* como endocarditis en válvulas protésicas o nativas, endoftalmitis, sinusitis, celulitis y miositis han sido descritas. La celulitis se desarrolla alrededor de la inserción del catéter o surge por vía hematológica. Abscesos hepáticos y meningitis también han sido descritos. *Ectima gangrenoso* puede ser una complicación cutánea rara de bacteriemia por *S. maltophilia*. En contraste, lesiones cutáneas producidas por vía hematogena por *S. maltophilia* se presentan como lesiones firmes, dolorosas, nodulares y eritematosas. La *S. maltophilia* aislada del tracto urinario con frecuencia representa colonización en presencia de sonda foley, mas que una infección, sin embargo el tracto urinario también puede ser un foco de infección producido por este organismo (1).

4. Mortalidad (específicamente por bacteriemia)

La *S. maltophilia* ha sido asociada con un aumento significativo en la morbi-mortalidad en los pacientes durante su estancia en la UCI, inclusive se ha asociado directamente a una mayor duración de ventilación mecánica y de estancia intrahospitalaria (2). En los casos de infección adquirida en la UCI, el rango de mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron un antibiótico inapropiado en forma inicial, con una mortalidad asociada del 100%, en comparación con los pacientes que recibieron un tratamiento apropiado en forma temprana, con un porcentaje de mortalidad del 60% ($p=0.035$) (2). La mortalidad asociada a este germen es muy variable en los diferente estudios

publicados. En ensayos clínicos no controlados, la mortalidad que se reporta asociada a bacteriemia por *S. maltophilia* va de 21 a 69%, sin embargo muchos de estos pacientes tienen alguna(s) enfermedad significativa de base; además, el organismo con frecuencia se aísla de cultivos con otras bacterias (mixto) y por tanto la proporción de muertes atribuibles directamente a bacteriemia por *S. maltophilia* permanece poco clara. Sin embargo el único factor que se asoció de manera independiente con un mayor riesgo de muerte, fue el índice APACHE II, lo que indica que la gravedad de la situación basal es el factor con mayor influencia en el pronóstico (7). Existen otros factores pronóstico asociados a una mayor mortalidad como se menciona en un estudio multicéntrico en donde observaron que la presencia de una neoplasia hematológica, el trasplante de órganos, la presencia de neutropenia, el tratamiento con inmunosupresor y la severidad de enfermedad de base se relacionó a una mayor mortalidad en los pacientes que desarrollaron bacteriemia por *S. maltophilia* en relación con aquellos que igualmente tuvieron bacteriemia por este microorganismo pero sin los factores mencionados todos ellos con una $P < 0.05$ (10).

La mortalidad atribuible es medir el efecto de una enfermedad dada en rangos de mortalidad y por lo tanto provee un estimado de la contribución de una factor en particular a la mortalidad en general. Lo anterior fue analizados en un ensayo clínico llevado a cabo en Boston, Massachusetts en un periodo de 6.5 años (enero 1991- agosto 1997) en donde el objetivo fue analizar la mortalidad atribuible a bacteriemia por *S. maltophilia*; el estudio fue retrospectivo con casos controles. Se analizaron un total de 30 casos y 30 controles en donde las características entre ambos fue muy similar a excepción de la prevalencia de CVC y tratamiento antimicrobiano previo específicamente con Aminoglucósidos en donde se presentó con mayor frecuencia en los casos en relación a los controles con una P significativa ($P= 0.05$ y $P= 0.01$ respectivamente). Las fuentes identificadas de bacteriemia en los casos fueron asociadas a CVC (43.3%), pulmonar (13.3%), tejidos blandos (6%), intra abdominales (6%) y 30% no tuvieron una fuente primaria de infección identificable. El rango de mortalidad en los pacientes caso fue del 30% comparada con la mortalidad de un 3.3% de los

controles por lo que la mortalidad atribuible fue del 26.7% con un rango de riesgo de 8 para la mortalidad (95% IC, 1.3-48.5; $P=0.0006$) lo que quiere decir que los pacientes con bacteriemia por *S. maltophilia* tuvieron un riesgo de muerte 8 veces mas alto en relación a los que no la desarrollaron. La severidad de la enfermedad en el momento de la bacteriemia inicial indicado por la escala APACHE II fue significativamente mayor en los pacientes caso que en los controles ($P=0.005$). El rango de mortalidad fue menor en los pacientes que recibieron un tratamiento antimicrobiano apropiado (14.3%) , en relación a los que no lo recibieron (75%) ($P=0.0002$) siendo este un factor de protección en relación a la mortalidad, mientras que la presencia de neutropenia aumento el riesgo ($P < 0.01$) (9)

5. Tratamiento

El tratamiento de la infección causada por *S. maltophilia* es controvertido y difícil por la variedad genotípica y fenotípica entre los diferentes miembros de la especie *S. maltophilia*, por mecanismos de resistencia intrínsecos expresados por esta bacteria contra la mayoría de los agentes antimicrobianos, la capacidad de la *S. maltophilia* para desarrollar resistencia durante el tratamiento, las pruebas de susceptibilidad y sus criterios de interpretación están poco estandarizados y por último es difícil transferir los hallazgos in vitro a la práctica clínica, dada la falta de estudios clínicos aleatorizados comparando la eficacia de los agentes antimicrobianos (11).

Mecanismos de resistencia (1, 4, 11)

1. Resistencia por la producción de beta-lactamasas. La resistencia por beta-lactamasas es por la expresión de dos enzimas: L1 y L2. L1 metallobetalactamasa hidroliza virtualmente todos los agentes beta-lactámicos, incluyendo Penicilinas, Cefalosporinas y Carbapenémicos, pero no monobactámicos, además la enzima L1 no es inhibida por el ácido clavulánico. L2 serina-beta-lactamasa hidroliza Aztreonam y es completamente inhibida por el ácido clavulánico y parcialmente inhibida por otros inhibidores de betalactamasas.

La expresión de estas enzimas, está determinado por genes cromosómicos que son altamente polimórficos dentro de las diferentes cepas.

2. Resistencia por sistemas de eflujo. Se han identificado bombas de eflujo como un mecanismo importante de resistencia a varios fármacos por *S. maltophilia*. La bomba de eflujo se compone por una proteína de fusión en la membrana, un transportador dependiente de energía y proteínas en la membrana externa. Alonso y Martínez (12) describieron por primera vez una bomba de eflujo para diferentes fármacos de la *S. maltophilia* y la nombraron el nuevo sistema SmeDEF. En el 2001, los mismos autores (13) mostraron la expresión de SmeDEF en 33% de las cepas de *S. maltophilia* estudiadas y concomitantemente un aumento en el MIC para Tetraciclinas, Cloranfenicol, Eritromicina, Norfloxacinó y Ofloxacinó. Posteriormente diferentes autores describieron otros sistemas de eflujo SmeABC y SmeDEF que se relacionaron con mayor resistencia a Ciprofloxacino y Meropenem respectivamente.

3. Resistencia a Aminoglucósidos. La literatura actual sugiere múltiples mecanismos de resistencia involucrados en la resistencia a Aminoglucósidos, como enzimas modificadoras de Aminoglucósidos, resistencia dependiente de la temperatura por cambios en la membrana externa, mecanismos mediados por eflujo y modificaciones en el blanco. Las enzimas modificadoras de Aminoglucósidos es una familia de enzimas que incluye O-nucleotidyltransferasas, O-fosfotransferasas y N-acetyltransferasas. En 1999 Lambert et al (27) establecieron un gen (*aac(6')-Iz*) en la *S. maltophilia* que producía enzimas que le conferían mayor resistencia a Gentamicina. Mas tarde Li et al (14) demostró que el gen *aac(6')-Iz* productor de acetyltransferasa disminuía la susceptibilidad de *S. maltophilia* particularmente a tobramicina y recientemente se han descrito otros genes productores de enzimas modificadoras de Aminoglucósidos que son los responsables de la resistencia a este grupo antimicrobiano. Cambios en la estructura de lipopolisacáridos (LPS) se ha correlacionado con mayor resistencia a una variedad de antimicrobianos. La *S. maltophilia* muestra variación dependiente de temperatura confiriéndole resistencia a antibióticos como Aminoglucósidos y Polymyxina E. Los cambios dependientes de temperatura alteran la fluidez de la membrana externa lo que

explica la variación en la susceptibilidad a Aminoglucósidos. Por último, la resistencia a Aminoglucósidos también puede atribuirse a una modificación en el blanco (mutaciones ribosomales) que han sido documentadas en algunas bacterias gram negativas.

4. Resistencia al Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMT). Los mecanismos de resistencia de la *S. maltophilia* al TMP/SMT no han sido estudiados del todo. Barbolla et al (15) mencionó la presencia del gen sul I (resistencia mediada por plásmidos) en tres cepas de *S. maltophilia* en las que el MIC para TMP/SMT estaba aumentada, lo que revela las limitaciones del uso de TMP/SMT como mono terapia en infecciones severas.

5. Formación de biofilm. Aunque la formación de biofilm no es precisamente un “mecanismo de resistencia”, este puede aumentar la resistencia a los diferentes antimicrobianos que fallan en la erradicación de biofilms. *S. maltophilia* tiene la capacidad de adherirse a las superficies abióticas. La formación de un biofilme en materiales protésicos como CVC, catéteres urinarios, y válvulas cardíacas, entre otros es una propiedad biológica de la bacteria. Los biofilmes son comunidades de bacterias estructuradas unidas por una matriz de exopolisacáridos y adheridas a superficies inertes. Por lo general los antibióticos no erradican los biofilmes y por consecuencia la infección por lo que es muy importante como parte del tratamiento, remover estos materiales inertes con el fin de erradicar la infección.

El tratamiento de una infección invasiva producida por *S. maltophilia* es difícil entonces por la alta resistencia a diferentes antimicrobianos lo que reduce las opciones de tratamiento disponibles. En primer lugar es importante distinguir entre una infección por *S. maltophilia* y un colonizante o infección polimicrobiana con otros microorganismos con mayor potencial patógeno. En pacientes diferentes a aquellos con fibrosis quística que tienen bacteriemia causada por *S. maltophilia* y tienen CVC es probable que este último sea la fuente de infección, por lo tanto el remover el catéter es importante para la cura. Algunos autores han encontrado que la mortalidad en pacientes con bacteriemia por *S. maltophilia* es similar a aquellos con bacteriemias producidas por otros bacilos gram negativos.

Pruebas de susceptibilidad

Hay incertidumbre en relación a las pruebas de susceptibilidad in vitro para *S. maltophilia*, que va desde la selección de agentes antimicrobianos que deben probarse, el método in vitro usado, la seguridad sobre estos métodos in vitro, hasta la correlación entre los diferentes métodos disponibles. El Instituto de Estándares de Laboratorio y Clínicos (CLSI), recomienda la técnica de disco de difusión para establecer la sensibilidad de *S. maltophilia*, pero solo para TMP/SMT, Minociclina y Levofloxacino. Existen otros agentes aprobados para tratamiento, pero según el CLSI, su actuación no ha sido suficientemente estudiada para establecer los cortes en el disco de difusión. Los cortes para interpretar el MIC están disponibles solo para Ticarcilina-clavulanato, Ceftazidima, Minociclina, Levofloxacino, Sulfas y Cloranfenicol. Por lo anterior se necesitan más estudios para aumentar las pruebas de sensibilidad in vitro de *S. maltophilia* a diferentes agentes antimicrobianos.

Opciones terapéuticas

- TMP/SMT. Este medicamento debe ser considerado de primera elección como tratamiento para *S. maltophilia*; la susceptibilidad a esta combinación es arriba del 80% según los resultados de varios estudios usando distintos métodos in vitro. Sader y Jones (16) estudiaron 2,076 cepas como parte de un Programa Mundial (Worldwide Centry Antimicrobial Surveillance Program) y reportaron un rango de resistencia del 4.7%. Sin embargo el porcentaje de cepas resistentes a éste último ha ido en aumento, reportándose resistencias hasta del 81%. En pacientes en UTI, la resistencia in vitro de *S. maltophilia* a TMP/SMT es hasta del 30%. (1, 4, 10)
- Ticarcilina-Clavulanato. En general los antibióticos beta-lactámicos muestran poca actividad contra *S. maltophilia* por los mecanismos de resistencia que ya hemos mencionado, de manera que los rangos de resistencia de agentes como Ampicilina, Amoxicilina, Piperacilina y Aztreonam son muy altos. Los inhibidores

de beta-lactamasas como el ácido clavulánico pueden aumentar la susceptibilidad para *S. maltophilia*. La combinación de Ticarcilina-clavulanato ha sido recomendada como segunda opción terapéutica para pacientes que no toleraron el tratamiento con sulfas (17). Varios estudios han demostrado una susceptibilidad a esta combinación arriba del 70% en estudios in vitro. Sin embargo Sader y Jones (16) en su estudio de 2076 cepas en un Programa Mundial reportaron un rango de resistencia hasta del 54.7%. En otro estudio Nicodemo et al (18) reportó una resistencia in vitro hasta del 41%. Otras combinaciones como Ticarcilina-sulbactam, Piperacilina-tazobactam y Ampicilina-sulbactam no muestran buena actividad in vitro para esta bacteria

- Cefalosporinas y Carbapenémicos. Las Cefalosporinas en general muestran una actividad baja en contra de *S. maltophilia*, mientras que la Cefoperazona, Ceftazidima y Cefepime si tienen cierta actividad in vitro. Sin embargo los rangos de resistencia continúan siendo altos, por lo que esto limita su uso como tratamiento empírico para infecciones por esta bacteria. La *S. maltophilia* es resistente per se a los Carbapenémicos. Howe et al (19) mostraron que tanto el Imipenem como el Meropenem son inductores de beta-lactamasa L1 y por lo tanto no son efectivos contra *S. maltophilia* in vitro.

- Quinolonas. Las nuevas Quinolonas como Clinafloxacin, Levofloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin y Sitafloxacin muestran superioridad in vitro comparado con las Quinolonas anteriores. Gesu et al (20), en un estudio in vitro comparó la actividad de Levofloxacin y Ciprofloxacin contra algunas cepas de bacterias aisladas, evaluando 124 cepas totales de *S. maltophilia* y observó que los rangos de sensibilidad fueron del 85.5% y 58.9% respectivamente. Valdezate et al (21) demostró que más del 95% de las cepas de *S. maltophilia* que el estudio fueron susceptibles a las nuevas fluoroquinolonas. Clinafloxacin parece ser la fluoroquinolona con más actividad para esta bacteria como lo observó Pankuch et al (22). Gales et al (23) como parte de un estudio mundial demostró rangos de resistencia para Gatifloxacin alrededor del 2% en Europa y 15% en Canadá. Estos rangos varían en los diferentes estudios de un 6-14%. Biedanbach et al (24) sugirió entonces que la Gatifloxacin puede ser usada como mono terapia o como un segundo fármaco en el tratamiento de infecciones refractarias por cepas de *S.*

maltophilia. Giamarellos-Bourboulis et al (25) demostraron un efecto bactericida in vitro de Moxifloxacino contra diferentes cepas de *S. maltophilia* resistentes a sulfas; sin embargo, Moxifloxacino como mono terapia para infecciones del tracto respiratorio para cepas en las que el MIC es mayor a 2g/l puede seleccionar mutantes resistentes. Por lo anterior mas estudios in vivo e in vitro se necesitan para establecer la verdadera efectividad de las nuevas fluoroquinolonas, y si se usan solas o en combinación con otros agentes.

- Aminoglucósidos. Este grupo de fármacos muestra una pobre actividad contra *S. maltophilia* por los mecanismos ya mencionados.

- Cloranfenicol y Tetraciclinas. El Cloranfenicol muestra cierta actividad in vitro contra *S. maltophilia*, aunque los perfiles de sensibilidad son muy variables (11-5 - 81.4%); además la experiencia clínica con este antibiótico para esta bacteria en particular es muy limitada. En relación a las tetraciclinas, la Minociclina muestra una alta actividad in vitro contra *S. maltophilia*, reportándose una sensibilidad arriba del 80% en diferentes ensayos. La Tigeciclina, una glicilclina es un compuesto que ha demostrado buena actividad in vitro contra cepas de *S. maltophilia*.

- Polimixinas. Las Polimixinas tienen una estructura única y mecanismos de acción cuyo blanco es la membrana celular bacteriana (bactericidas). El uso de Polimixinas para tratar infecciones por bacilos gram negativos no fermentadores multirresistentes, ha cobrado gran importancia. Gales et al (26) evaluó 23 cepas de *S. maltophilia* y observó que el 73.9% fue sensible a Colistin y Polimixina B. Nicodemo et al (18) observó rangos similares de sensibilidad. Las principales limitantes para el uso de Polimixina es en relación a la escasas de estudios clínicos con estas drogas y su toxicidad.

Sinergia

Las combinaciones antimicrobianas para el tratamiento de *S. maltophilia* continua siendo un tema controvertido. Es difícil tratar una conclusión firme de los estudios publicados por el número limitado de cepas estudiadas, la gran variedad de combinaciones probadas y los diferentes métodos usados. Además, aunque la

sinergia entre la combinación de fármacos sea demostrable, este efecto puede no ocurrir clínicamente. La opinión de algunos expertos para cepas resistentes a sulfas o pacientes con infección severa es agregar un segundo fármaco según la susceptibilidad in vitro como una consideración razonable entre las que sean usado sulfas y Ticarcilina-clavulanato (5, 10, 11)

Por lo antes mencionado y en base a los resultados in vitro, Minociclina, Tigeciclina y algunas fluoroquinolonas nuevas como Moxifloxacino y Levofloxacino podrían considerarse entonces como alternativas para tratar infecciones por *S. maltophilia*.

El manejo quirúrgico del material protésico o tejido necrótico es de vital importancia conjunto con el tratamiento médico (1).

Un análisis multivariado mostró que la presencia de choque séptico al momento de la infección, neutropenia y retardo en el tratamiento antimicrobiano apropiado son predictores importantes de mal pronóstico en pacientes con bacteriemia por *S. maltophilia* (1).

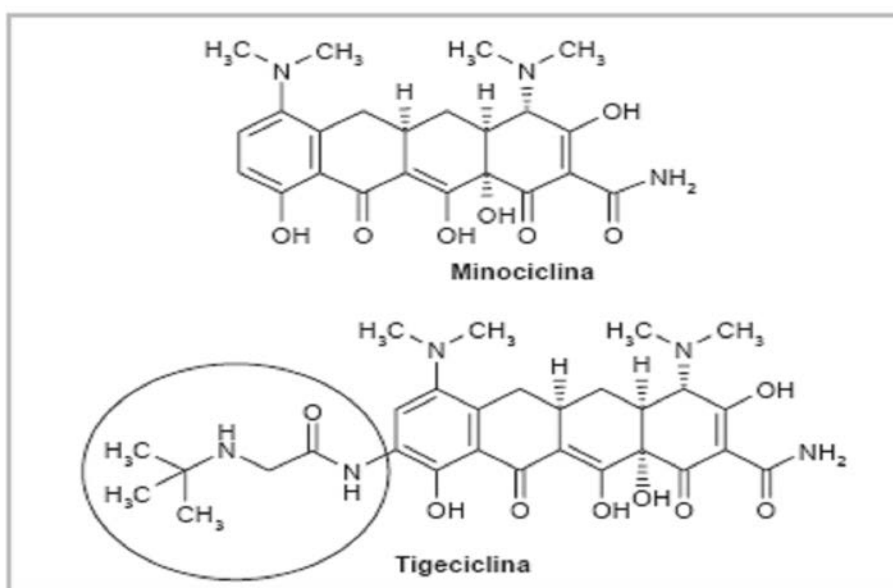
Prevención y control

Dado que la *S. maltophilia* se encuentra comúnmente en el ambiente, y la transmisión de paciente a paciente también se ha reportado aunque en forma poco frecuente en relación a la adquisición de otras fuentes, las estrategias dirigidas a la prevención de estas infecciones son difíciles de diseñar. Medidas de profilaxis aceptadas son: el lavado de manos estricto y la institución de barreras para pacientes infectados o colonizados con este germen. La educación de los pacientes y el personal de salud es la piedra angular de las medidas de prevención (1)

6. Tigeciclina (28, 34)

La aparición de microorganismos resistentes a los Betalactámicos, Quinolonas, Vancomicina y a multitud de otros antimicrobianos de uso frecuente ha complicado el abordaje de tratamiento antibiótico. Lo ideal sería disponer de un antimicrobiano que en mono terapia aportara una cobertura de amplio espectro con una actividad potente frente a los patógenos resistentes.

Tigeciclina, pertenece a las glicilciclinas, análogos sintéticos de las tetraciclinas. Surge de la incorporación del radical t-butilglicilamido en la posición 9 de Minociclina, lo que mejora su espectro y le da menor resistencia bacteriana.



Su mecanismo de acción es igual al de las tetraciclinas: inhibe la traducción de las proteínas, al unirse en forma reversible a la subunidad 30s del ribosoma bacteriano; esta unión bloquea la entrada del t-RNA al sitio del ribosoma, impidiendo la incorporación de aminoácidos y la posterior elongación de las cadenas peptídicas. Tigeciclina se une con una efectividad cinco veces mayor que las tetraciclinas, lo que supera la resistencia a las tetraciclinas basadas en la protección del ribosoma. En general se considera que es un agente

bacteriostático, aunque ha demostrado actividad bactericida frente a ciertos microorganismos, en determinadas condiciones, entre los que destacan *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*.

Tigeciclina es considerado un antibiótico de amplio espectro, con actividad *in vitro* contra una gran variedad de microorganismos: gram positivos, negativos, anaerobios, entre otros. TEST (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial) es un programa de vigilancia global y multicéntrico que se diseñó para valorar la actividad antibacteriana *in vitro* de Tigeciclina y compararla frente a varios patógenos clínicamente importantes tanto adquiridos en la comunidad como hospitalarios (29). Entre los gérmenes que se analizaron, están *Staphylococcus aureus* meticilino sensible y resistente en los que se observó sensibilidad para Tigeciclina del 100% al igual que Linezolid y Vancomicina, sin embargo en relación a estos, la Tigeciclina tuvo el menor MIC (< 0.25); otros gram positivos como *Staphylococcus coagulasa* negativo meticilino sensible y resistente (MIC < 1), *Streptococcus pyogenes* (MIC 0.03-0.6), *Streptococcus agalactiae* (MIC 0.06-0.12), *Streptococcus pneumoniae* sensible y resistente a penicilina (MIC 0.03-0.25). Para *Enterococcus faecalis* y *faecium*, la Tigeciclina mostró excelente actividad, siendo en relación a otros antimicrobianos (Ampicilina, Imipenem, Vancomicina y Linezolid) el que menor MIC tuvo (MIC 0.12). A continuación se mencionan otras bacterias con buena sensibilidad para Tigeciclina como *Haemophilus influenza* (MIC < 4), *Moraxella catarralis* (MIC 0.25), *E.coli* (MIC 0.25), *Klebsiella spp* (MIC 0.5), *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp* (MIC <1) y *Providencia* (MIC 4). *Acinetobacter* (MIC 0.5) y *Stenotrophomonas maltophilia* (MIC 0.5-2) fueron de los gram negativos, no fermentadores con MIC más bajo. En cuanto a la *Klebsiella pneumoniae* ya mencionada, es importante decir que aún las productoras de BLEE (beta lactamasas de espectro extendido), el único agente con sensibilidad > 90% fue la Tigeciclina por lo que es una alternativa razonable para este tipo de infecciones; lo mismo sucede con otros microorganismos como *E. coli* en donde existe un aumento en la incidencia de resistencias farmacológicas.

Tigeciclina es activa también frente a *Mycoplasma hominis* y *pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y las *Mycobacterias* de crecimiento rápido, como *M. chelonae*, *M. abscessus* y *M. fortuitum*, con MIC igual o menor a 0.12 – 0.25. Es útil además frente a algunos anaerobios como *Peptostreptococcus*, *Gemella*, *Propionibacterium*, *Clostridium difficile*, *Prevotella*, *Fusobacterium* y la mayoría de los *Bacteroides spp.* Tigeciclina es algo menos activa frente a *P. mirabilis*, *Proteus spp.* y *Ureaplasma urealyticum* y más del 90% de las *P. aeruginosa* (MIC 90 >32) son resistentes.

En cuanto a resistencia, la Tigeciclina evita los dos principales mecanismos de resistencia a las tetraciclinas: la protección del ribosoma y la expulsión activa del fármaco desde el interior de la célula bacteriana. Elude las bombas de eflujo Tet (A –E), que son las causantes de la mayoría de las resistencias adquiridas a la Tetraciclina y Minociclina en enterobacterias y *Acinetobacter spp.*; también evita las bombas Tet K frecuentes en los estafilococos, y le confieren resistencia a las tetraciclinas, pero no Minociclina ni Doxiciclina. Además se une a los ribosomas que han sido modificados por la proteína Tet M. Este mecanismo suprime la actividad de todas las tetraciclinas disponibles y es frecuente en los cocos gram positivos y *Neisseria spp.* La evasión de la Tet M se debe probablemente a que la Tigeciclina, se une a éstos en una orientación diferente a la que hacen las tetraciclinas clásicas. Por otro lado, este fármaco sigue siendo vulnerable a las bombas de eflujo de salida de múltiples fármacos, codificados por los cromosomas de *Proteus* y *P. aeruginosa* (sistema de eflujo MexXY-OprM) y la Tet X, una monooxigenasa que degrada a las tetraciclinas y se encuentra en ocasiones en *Bacterioides spp.* Los microorganismos de las familia *Proteus* (*Proteus spp.*, *Providencia spp.*, y *Morganella spp.*), generalmente son menos sensibles a la Tigeciclina en relación a otras enterobacterias. Así mismo, se ha detectado cierta resistencia adquirida en *K. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* y *E. cloacae* (32). La disminución en la sensibilidad en ambos grupos se ha atribuido a la sobreexpresión del gen Ram A, un regulador transcripcional de la bomba de eflujo AcrAB.

También se ha reportado sensibilidad disminuida a la Tigeciclina en *A. baumannii* (31).

Tigeciclina ha sido aprobada por la FDA y la EMEA para infecciones de piel y tejidos blandos complicadas y en infecciones intra abdominales complicadas (34). En los adultos se recomienda una dosis inicial de 100mg, seguida de 50mg cada 12 horas. La duración del tratamiento debe establecerse según la gravedad del proceso, el lugar de la infección y la respuesta clínica del paciente. No es necesario ajustar la dosis en función de la edad, ni en caso de insuficiencia renal ni hemodiálisis. Tampoco se requiere ajuste en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada (Child Pugh A y B), pero sí en los casos graves (Child Pugh C). En estos pacientes, tras la dosis inicial de 100mg, se reduce la de mantenimiento a 25mg cada 12 horas. En relación a su uso en niños y menores de 18 años, debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia no se recomienda; además al igual que las tetraciclinas, puede tener efectos negativos sobre el crecimiento óseo y la dentición.

En cuanto a su farmacocinética, debido a su baja biodisponibilidad oral, la Tigeciclina se administra solo por vía intravenosa con una biodisponibilidad del 100%. Se distribuye ampliamente en el volumen plasmático y se concentra en los tejidos. Circula principalmente como fármaco inalterado; se estima que menos de un 20% se metaboliza antes de su excreción. La ruta primaria de eliminación es la excreción biliar del fármaco inalterado (70%), siendo la glucuronidación y la excreción renal (30%) rutas secundarias. La vida media es de 42 horas.

En cuanto a interacciones, cuando se administra con un anticoagulante, deberá monitorizarse, estrechamente la anti coagulación, ya que puede prolongarse. No inhibe el metabolismo de los fármacos que se metabolizan por el citocromo P 450.

En general, es un fármaco bien tolerado; los efectos adversos más frecuentes durante los ensayos clínicos fueron gastrointestinales, en los que se incluyen náusea, vómito y diarrea; lo anterior ocurrió en los primeros 2 días de tratamiento

y la intensidad fue leve a moderada. A continuación se enuncian los efectos adversos hasta ahora reportados en los diferentes ensayos clínicos (34)

Tabla 3. Reacciones adversas de la tigeciclina (10).

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000, \leq 1/100$)
Náuseas	Abscesos, infecciones	Sepsis/"shock" séptico
Diarrea	Flebitis	Aumento del INR
Vómitos	Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado, prolongación del tiempo de protrombina	Hipoproteinemia
	Marco	Tromboflebitis
	Dolor abdominal, dispepsia, anorexia	Pancreatitis aguda
	Aumento en plasma de aspartato aminotransferasa y de alanina aminotransferasa, bilirrubinemia	Reacción, inflamación, dolor, edema y flebitis en el lugar de administración
	Prurito, eritema	
	Cefalea	
	Aumento de amilasa en plasma, aumento de nitrógeno ureico en sangre	

Hasta ahora, los ensayos clínicos en fase III, examinaron su seguridad y eficacia en el tratamiento de pacientes hospitalizados con infecciones complicadas de piel e infecciones intra abdominales complicadas; en dos estudios clínicos se comparó la Tigeciclina con el tratamiento combinado con Vancomicina y Aztreonam y en otros dos ensayos se comparó la eficacia de Tigeciclina e Imipenem/cilastatina también en fase III. En todos ellos, la Tigeciclina mostró ser eficaz y segura así como bien tolerada. El tratamiento se interrumpió por efectos adversos en un 5% de los pacientes.

Hasta ahora hay solo un estudio que compara la actividad de Tigeciclina *in vitro* para *S. maltophilia* con otros agentes antimicrobianos (33). El estudio se llevó a cabo en el Hospital Clínico de San Carlos, Madrid, España, en donde se estudiaron 195 cepas de *S. maltophilia* recolectadas de 1997 al 2000, siendo la principal fuente de aislamiento piel y tejidos blandos (110), tracto respiratorio (35), orina (27), sangre (11) y catéter (7). Se probó la susceptibilidad antimicrobiana según los criterios de la NCCLS y se obtuvo que el MIC para Tigeciclina fue dos diluciones mayor que la Minociclina (MIC 4, comparado con MIC 1, respectivamente) y 3-4 diluciones menor que Tetraciclinas (MIC 32), siendo el 90% de las cepas resistentes a esta última. El MIC que se observó con Tigeciclina

en relación a otros antimicrobianos (Aminoglucósidos, Ceftazidima, Ticarciclina – clavulanato), fue mucho menor y la sensibilidad de las cepas mayor (94.4%) comparado con éstos últimos. En relación a TMP/SMT, este mostró menor MIC (0.12/1.9) y mejor sensibilidad (98%), por lo que la conclusión es que este fármaco continuo siendo de primera elección como tratamiento para *Stenotrophomonas*.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- No hay hasta ahora información en la literatura sobre el uso de Tigeciclina en bacteriemia por *S. maltophilia* ni se conoce su impacto sobre el desenlace asociado al uso de esta glicilclina.

OBJETIVO

- Analizar el significado clínico y evaluar el impacto en el desenlace que tiene el uso de Tigeciclina en pacientes con bacteriemia asociada a *S. maltophilia*

HIPÓTESIS

Si la Tigeciclina es efectiva en infecciones por *Stenotrophomonas maltophilia*, y su impacto clínico es positivo, entonces podremos considerar a éste fármaco como una nueva opción terapéutica para este germen nosocomial, siempre individualizando a cada enfermo.

JUSTIFICACIÓN

- Las opciones terapéuticas para infecciones por *S. maltophilia* son cada vez mas reducidas, por la alta resistencia de este germen nosocomial
- Su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas lo cual concuerda con los reportes del Centro Médico ABC
- La mortalidad que conlleva la presencia de bacteriemia por *S. maltophilia* si no se aplica un tratamiento apropiado se aproxima al 100% según lo reportado en diferentes estudios sin embargo no hay reportes en relación a lo anterior en el Centro Médico ABC

MATERIAL Y METODO

- Se hizo una revisión retrospectiva de los hemocultivos positivos para *S. maltophilia* en el Centro Medico ABC observatorio del periodo de abril del 2006 a mayo del 2007. Los casos fueron reportados por el laboratorio de microbiología y los datos clínicos relevantes fueron recolectados del expediente clínico de cada paciente
- De los hemocultivos positivos para *S. maltophilia*, se identificó la sensibilidad antimicrobina según los criterios de la NCCLS, reportándose como sensible o resistente, según correspondía (ver resultados).
- Los datos relevantes de cada paciente fueron tomados según un formato elaborado con este objetivo (fig 1).
- Definiciones: Bacteriemia fue definida por la presencia de uno o más hemocultivos positivos para *S. maltophilia* junto con síntomas o signos clínicos de infección local ó sistémica. Los episodios de bacteriemia que se desarrollaran en el transcurso de una semana en el mismo paciente se consideraban como un solo episodio, y los datos del primer episodio fueron usados para el análisis, sin embargo cuando en el mismo paciente se desarrolló un segundo episodio de bacteriemia con una diferencia de más de 7 días con respecto a el primero, y con hemocultivos posteriores al primer episodio negativos, entonces se consideró como un episodio diferente y los datos de este último se usaron también para el análisis. La puerta de entrada del organismo (origen de la bacteriemia) fue determinada clínicamente en base a la presencia de un sitio de infección activo coincidente con la bacteriemia y/o el aislamiento de esta bacteria en el presunto sitio de infección (expectoración, orina, secreción abdominal, etc). La infección por *S. maltophilia* se consideró relacionada a catéter si habían datos de inflamación en el sitio de entrada del catéter ó si el cultivo de la punta del catéter era positivo para *S. maltophilia* ó el hemocultivo positivo para este microorganismo era tomado del catéter. Hospitalización prolongada fue definida como aquella con duración > 10 días antes de que la bacteriemia fuera diagnosticada. Se definió neutropenia cuando el conteo total de neutrofilos fue menor a 500 y neutropenia

prolongada cuando la duración de la neutropenia fue > 10 días. Una evolución favorable fue considerada cuando el paciente se dio de alta a casa por mejoría clínica (sin SIRS > 72 hrs a febril) y microbiológica (hemocultivos posterior al inicio del tratamiento negativos) y desfavorable cuando el paciente murió durante la hospitalización. La mortalidad atribuida a la infección por *S. maltophilia*, se definió como aquella muerte que ocurrió en los primeros 14 días apartir del aislamiento de la bacteria y a juicio clínico del médico, mientras que la atribuida a otras causas fue la que ocurrió después de 14 días de inicio del tratamiento junto con el juicio clínico tomando en cuenta hemocultivos negativos, comorbilidades de base, evolución y condición del paciente al momento de su deceso.

- Se llevó a cabo un estudio observacional, de corte transversal y analítico.
- Análisis Estadístico: las variables nominales se describieron con frecuencias y porcentajes ((No. (%)), las variables numéricas con media y desviación estándar (M +/- DE) ó con mediana e intervalo intercuartilar (Md (25% - 75%)). Las comparaciones entre grupos se realizaron con Chi cuadrada (χ^2), exacta de Fisher, T de student ó U de Mann – Whitney según correspondía, considerando significancia estadística cuando $P < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

No fueron aplicables a este tipo de estudio. La información obtenida en los expedientes clínicos se usó solo con fines de investigación.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 13 episodios de bacteriemia por *S. maltophilia* en un periodo de 14 meses (Abril 2006 – Mayo 2007). Todos los casos cumplieron con 2 requisitos: hemocultivos + para *S. maltophilia* y al momento de aislamiento en sangre, el paciente tenía SIRS +/- algún sitio de infección activa con lo que se descartó colonización por la bacteria. De los datos obtenidos, se observó que 8 fueron mujeres (61.5%) y 5 hombres (38.5%), con una mediana de edad de 71 años (54 – 82). En cuanto a las comorbilidades encontradas, 4 pacientes tuvieron alguna neoplasia hematológica de base (30.8%), 3 pacientes con neoplasia sólida (23.1%), 4 con diabetes mellitus (30.8%), 5 pacientes con insuficiencia renal (38.5%), de los cuales 3 coincidían con la presencia de diabetes (60%); 4 pacientes con EPOC (30.8%), 8 pacientes con HTA (61.5%), 3 con enfermedad aterosclerosa (23.1%), 2 con valvulopatía (15.4%), 2 con hiperuricemia (15.4%) y uno con arritmia cardiaca (7.7%). El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 12 días (7.5 – 49.5) (Tabla 1 ver Anexo)

El 53.8% de los pacientes permaneció en terapia (intensiva ó intermedia); el 77% estuvo con antibióticos previo al desarrolló de *S. maltophilia*, en donde predominó el uso de Carbapenémicos (80%), Cefalosporinas (60%) y Quinolonas (50%) y en este contexto cabe mencionar que una tercera parte de los pacientes estuvo con Tigeciclina previo al desarrollo de bacteriemia. El 100% de los pacientes estuvieron con catéter en donde predominó el tipo arrow (38.5%), seguido del porth o cath (30.8%), hickman (23%) y por último mahurkar (15.4%) con una mediana de 9 días (7-55días). El 30.8% de los paciente recibieron NPT con una mediana de 12 días (6 – 12) previo al desarrollo de bacteriemia. 38% de los pacientes estuvieron catéter urinario previo a la bacteriemia con una mediana de 12 días (5-24). El 30.8% estuvo con SNG con una mediana de días de 5 (5-10).

El 46.2% estuvo con algún inmunosupresor antes del desarrollo de bacteriemia por *S. maltophilia*, siendo lo más frecuente el uso de quimioterapia (100%),

seguido de esteroide (50%). El 30.8% estuvo con ventilación mecánica invasiva con una media de 4 días previo al desarrollo de bacteriemia (2 – 6). Solo 2 pacientes (15.4%) estuvieron expuestos a algún tipo de procedimiento quirúrgico, 1 en región de cabeza y cuello y el otro a nivel torácico. En cuanto al origen de la bacteriemia, el sitio más frecuente fue origen pulmonar (38.5%), seguido de catéter (30.8%), origen indeterminado el 15.4% y por último urinario y de piel y tejidos blandos (7.7% cada uno).

Como tratamiento para la infección por *S. maltophilia*, en 5 pacientes (38.5%) se usaron sulfas, en 4 Tigeciclina (30.8%), 4 con Quinolonas (30.8%) y Ticarcilina/clavulanato en 3 pacientes (23.1%); cabe mencionar que de lo anterior, un paciente recibió Quinolonas + Ticarcilina/clavulanato y 2 pacientes recibieron Sulfas + Ticarcilina/clavulanato. En cuanto a la sensibilidad de la *Stenotrophomonas maltophilia*, el 100% fue sensible a sulfas, 69.2% sensible a Ceftazidima, 61.5% a Quinolonas, el 30.8% a Ticarcilina/clavulanato y el 15.4% sensible a Aminoglucósidos, es decir en éstos dos últimos, la mayoría de las *Stenotrophomonas* fueron resistente (69.2 y 84.6% respectivamente). Como última variante, el 23.1% cursó con neutropenia con un promedio de 4 días (4 – 33).

En general, se reportó una mortalidad del 15.4%, en donde el 100% (2 pacientes) murió por otras causas diferentes a la infección por *Stenotrophomonas*.

En cuanto a la asociación del género con las diferentes comorbilidades, en ninguna de ellas se observa una P significativa, sin embargo en relación a la hipertensión arterial, vemos una P con tendencia (P=0.07) que coincide con lo reportado en la literatura, siendo la hipertensión arterial más frecuente en el sexo masculino (Tabla 2, ver Anexo).

Se buscó asociación entre origen de la bacteriemia y estancia en UCI/UTI, observándose que cuando la bacteriemia fue de origen pulmonar, el 80% de los pacientes estuvieron en la UTI; coincidiendo este porcentaje con los pacientes

que estuvieron con asistencia mecánica ventilatoria, y obteniéndose una P significativa ($P=0.007$) como factor de riesgo para neumonía por *S. maltophilia*.

Cuando la bacteriemia fue de origen indeterminado el 100% estuvo en UTI. Del resto, todos o la mayoría estuvieron en hospitalización normal (origen urinario, piel y tejidos blandos y catéter).

Aún cuando el 100% de los pacientes que fallecieron (2) fue durante su estancia en la UTI, no hubo una P con significancia estadística ($P=0.462$).

Tampoco hubo P significativa cuando se asoció el origen de la bacteriemia y la mortalidad ($P=0.128$), aunque se observó que cuando la bacteriemia fue de origen urinario, piel y tejidos blandos, indeterminado y de catéter ninguno murió, por el contrario cuando el origen fue pulmonar, el 40% murió (2 pacientes), que representa el 100% de los pacientes que fallecieron (Tabla 3, ver Anexo).

Es interesante mencionar también que cuando la bacteriemia fue de origen pulmonar, el promedio de estancia intrahospitalaria fueron 67 días (30 – 86) y por el contrario, los DEIH fueron menores cuando no fue de origen pulmonar: 8 días (4 – 12), con una $P=0.004$. Por otro lado, cuando la bacteriemia fue por el catéter, el promedio de días intra hospitalarios fue de 8 (4 – 11) y cuando la bacteriemia fue de un origen diferente del catéter, el promedio de días fueron 28 (10 – 77) con una $P=0.075$.

No se encontró asociación entre el origen de la bacteriemia con la presencia de diferentes comorbilidades, aunque cuando los pacientes tuvieron bacteriemia de origen pulmonar, el 60% tuvo EPOC , sin embargo la P no fue significativa ($P=0.2$).

Si se encontró una asociación ($P=0.03$), entre bacteriemia de origen pulmonar y presencia de neutropenia, ya que el 100% de éstos (3 pacientes), tuvieron

infección pulmonar por *Stenotrophomonas* que representó el 60% del total con neumonía.

Interesante mencionar, que cuando los pacientes tuvieron bacteriemia de origen del catéter, el promedio de días con catéter previo al desarrollo de bacteriemia fue de 60 días (30 – 60); al contrario, cuando los pacientes no tuvieron bacteriemia de origen del catéter, el promedio de días fueron 8 (6 -20) con una $P=0.02$.

Tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa entre origen de la bacteriemia y procedimiento quirúrgico previo, sin embargo cuando el origen de la bacteriemia fue de tejidos blandos (1 paciente), el paciente tenía el antecedente de haber sido intervenido a este nivel (100%) y lo mismo ocurrió en un caso de origen pulmonar, se tenía el antecedente de cirugía a éste nivel.

En cuanto a mortalidad, no se encontró una asociación con el género del paciente ($P=0.128$), sin embargo, el 100% de los pacientes que murieron (2 pacientes) fueron de origen masculino, que representó el 40% del total de hombres.

En la tabla 4 (ver anexo) se muestra la asociación entre mortalidad y diferentes comorbilidades. En ninguna de las variables, hubo una P estadísticamente significativa, sin embargo, de los pacientes con diabetes y EPOC, el 50% murió y esto a su vez representa el 100% de los pacientes que murieron ($P=0.07$), al contrario que lo que sucedió en insuficiencia renal e hipertensión arterial, < 50% fallecieron aunque nuevamente los 2 pacientes que fallecieron padecieron ambas comorbilidades.

En cuanto a los pacientes que estuvieron en UTI (7 pacientes), solo el 28.6% murió (2 pacientes) que representa el 100% de los pacientes que murieron ($P=0.462$).

De los pacientes con uso de antimicrobianos previo al desarrollo de infección por *Stenotrophomonas*, el 20% murió (100% del total de los muertos, $P=1.00$). De los antimicrobianos que se usaron se mencionan:

- Cefalosporinas, en donde ninguno murió ($P=1.00$)
- Penicilinas semisintéticas, en donde el 100% murió (2 pacientes, $P=0.02$)
- Quinolonas; el 20% murió ($P=1.00$)
- Carbapenémicos: el 25% murió ($P=1.00$)
- Tigeciclina: el 66.7% murió ($P=0.067$)

Entre otras variables asociadas a mortalidad, se mencionan el uso de NPT, sonda nasogástrica y ventilación mecánica, en donde se observa una mortalidad del 50% ($P=0.07$). De los pacientes con inmunosupresores, ninguno murió. Sin embargo cabe mencionar que si se encontró una P significativa ($P=0.03$) cuando se asoció neutropenia y mortalidad, en donde el 66.7% de los pacientes con éste último falleció.

En la siguiente tabla se muestra, la asociación que se encontró entre el tratamiento empleado para *S. maltophilia* y la mortalidad, observando que en ningún caso hay P significativa, aun cuando con el uso de Quinolonas y Tigeciclina se encontró una mortalidad del 25% (Tabla 5, ver anexo)

Además de la mortalidad, se analizó también la asociación entre el uso de diferentes antimicrobianos, con el promedio de días de estancia intra hospitalaria observándose lo siguiente (ver anexo, Tabla 6)

Por último, la asociación que se encontró entre el uso de los diferentes antimicrobianos y los días transcurridos entre su inicio y el alta a casa, no tuvieron P significativa (Tabla 7, anexo).

En cuanto a la sensibilidad de *S. maltophilia* a los diferentes antimicrobianos, no se encontró asociación entre ésta y mortalidad ($P > 0.05$), sin embargo con la mayoría de los antibióticos (Quinolonas, Aminoglucósidos y Ticarcilina/clavulanato), se observó que cuando la *S. maltophilia* no era sensible a estos, la mortalidad era un poco mayor que cuando la bacteria era sensible, lo anterior no ocurrió con Ceftazidima, en donde al contrario, hubo mayor mortalidad cuando *S. maltophilia* era sensible a este último, y en el caso de las sulfas, no se pudo calcular, porque todas las cepas fueron sensibles éste último. Para Tigeciclina no se contó con el disco para medir sensibilidad.

DISCUSIÓN

La incidencia de *S. maltophilia* ha ido en aumento a partir de 1970 según reportes de diferentes centros. En dos estudios realizados en España, en hospitales con mas de 500 camas, la incidencia de casos de cualquier localización osciló entre 3.4 y 12.1 por cada 10, 000 ingresos, ó bien, 0.24 episodios de bacteriemia por cada 1000 ingresos/año (8). En particular, en el Centro Médico ABC, la incidencia de bacteriemia también ha incrementado, según los datos de un artículo publicado en 1998 (30), en donde se reportan 4 casos en un periodo de 36 meses, y en nuestro estudio, se encontraron 13 casos en un periodo de 12 meses, lo que coincide también con la literatura mundial.

En cuanto a las características de la población, se observó discreta tendencia hacia el género femenino, con un promedio de 71 años de edad, factor que coincide con los diferentes ensayos (7). Otros factores de riesgo intrínsecos, que predominaron en nuestra población fue: hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, neoplasia hematológica, DM y EPOC, entre otros menos frecuentes (Tabla 1). Los días estancia hospitalaria prolongada también fue otro pre disponente para este patógeno nosocomial, así como la inmunosupresión farmacológica que estuvo presente en la mitad de los casos.

Al igual que lo que se reporta en varios ensayos clínicos (7, 6, 10), encontramos que la mayoría de los pacientes estuvieron con antibiótico de amplio espectro, entre los que destacan Carbapenémicos, Cefalosporinas y Quinolonas que finalmente seleccionan la flora. Cabe destacar que una tercera parte, estuvo con Tigeciclina antes del desarrollo de bacteriemia, lo que nos hace pensar en la posible adquisición de resistencia, lo cual no ha sido descrito aún en la literatura. Nos hubiera sido de mucha utilidad, tener herramientas para medir el MIC y sensibilidad de este fármaco en las cepas que surgieron después y confirmar lo anterior. Y es que es bien sabido, la vulnerabilidad de esta glicilclina a bombas de eflujo frente a algunos microorganismos y cada se reportan mas casos de resistencia frente a otras bacterias, entre las que destacan *Acinetobacter spp*, *Enterobacter spp*, entre otras (31, 32, 34).

El 100% de la población estuvo con CVC, sin embargo solo una tercera parte, desarrolló bacteriemia asociada a catéter, siendo el sitio más frecuente pulmonar que coincide con que ocurre a nivel mundial (10).

En cuanto al tratamiento que se empleó para *Stenotrophomonas*, predominó el uso de Sulfas, seguido de Quinolonas, Tigeciclina y por último Ticarcilina/Clavulanato; en la mayoría se empleó mono terapia, sin embargo hubo 3 pacientes en quienes se emplearon 2 antimicrobianos, sin haber justificación para lo anterior. En cuanto a las combinaciones terapéuticas, continua siendo un tema controvertido; además las sinergias observadas *in vitro* no se ha demostrado que ocurra igualmente *in vivo*; algunos expertos recomiendan agregar un segundo fármaco cuando la infección es severa (APACHE II > 20), puntaje que no pudimos obtener de nuestros pacientes. Algunas de las combinaciones reportadas en la literatura es con Sulfas y Ticarcilina/Clavulanato (5, 10, 11).

Es interesante mencionar que el 100% de las cepas aisladas, fueron sensibles a Sulfas. Barbolla (15) en un estudio publicado recientemente menciona un gen: sul I en 3 cepas de *S. maltophilia* en las que el MIC para sulfas fue mayor, sin embargo los mecanismos de resistencia a este fármaco, siguen siendo

desconocidos. El porcentaje de cepas resistentes a sulfas permanece aún bajo, sin embargo, éste es un tema que preocupa, ya que cada vez son más los ensayos que reportan resistencia a este fármaco (1, 4, 10), lo cual varía según la literatura, pero que nos obliga a disponer de nuevas alternativas terapéuticas.

Continuando con la sensibilidad que obtuvimos de las cepas, el 70% fue sensible a Cefotaxima, y un porcentaje muy similar fue sensible también a Quinolonas (69.2%). En cuanto al primero, su uso infrecuente en nuestro medio probablemente refleja la mayor sensibilidad en relación a lo reportado en la literatura (19) y por otro lado, la resistencia que obtuvimos en el caso de las Quinolonas (mayor a la reportada) refleja también el aumento en su uso hospitalario, lo cual nos hace pensar que esto irá en ascenso.

La mortalidad que se observó en nuestro estudio, fue discretamente menor a la reportada en la literatura (14.5%) (2). Sin embargo, al igual que lo que ocurre en las diferentes publicaciones, encontramos que la causa de muerte en los dos casos no fue atribuida a la infección por *Stenotrophomonas*. Hasta ahora ha sido difícil saber que papel juega en la mortalidad las diferentes comorbilidades que predisponen a la infección, y la que produce *per se* la *Stenotrophomonas*, ya que si analizamos los factores de riesgo, esta bacteria es más frecuente en pacientes debilitados y con mal pronóstico en su mayoría. Solo hay un estudio realizado en Boston (7), en donde se analiza la mortalidad atribuible a *Stenotrophomonas*, comparada con controles de las mismas características y estos autores concluyen que el riesgo de muerte por adquirir esta bacteria, aumenta 8 veces más en relación a los que no la adquieren. Por lo tanto, necesitamos nuevos ensayos clínicos controlados que midan la mortalidad real por *Stenotrophomonas*.

Encontramos algunas asociaciones ya conocidas en la literatura, en donde el uso de AVM, es un factor que predispone a neumonía nosocomial, lo que coincidió con los resultados de este estudio (10). No se encontró asociación con EPOC, aun cuando el 60% de los pacientes con infección pulmonar, tuvo este antecedente. Lo anterior si se ha reportado como factor de riesgo para el

desarrollo de neumonía por *S.maltophilia*, que pudiera explicarse en parte por el escaso número de pacientes.

Según los resultados obtenidos, parece que cuando la bacteriemia es de origen pulmonar, predispone a mayor número de días de estancia hospitalaria, pudiendo inferir que además aumenta la morbilidad y los costos, aunque estas dos variables no fueron analizadas para fines de este estudio. Por el contrario, cuando la bacteriemia fue por el catéter, los días de estancia parecen disminuir en relación a los que la bacteriemia no fue por el catéter, sin embargo en los dos casos la P no fue significativa.

A pesar de la asociación que se encontró entre neutropenia y neumonía por *Stenotrophomonas*, lo anterior no parece tener algún significado clínico ya que como es sabido, la neutropenia es un factor de riesgo para el desarrollo de la infección sin importar el sitio.

Como se ha mencionado en otros ensayos, hay una asociación directa entre un procedimiento quirúrgico en un determinado sitio y la adquisición de *Stenotrophomonas* en el mismo nivel y aún cuando lo anterior no tuvo una P significativa en nuestro estudio, se observó la misma asociación en los dos pacientes que fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico.

No se encontró una P significativa cuando se asoció mortalidad con las diferentes comorbilidades, sin embargo, pareciera que el tener DM y/o EPOC, son factores de mal pronóstico ya que predisponen a mayor mortalidad ($P=0.07$), no así con las demás comorbilidades.

Por otro lado, podríamos asumir que el ingreso a UTI, conlleva mayor mortalidad, ya que el 100% de nuestros pacientes que ingresaron a la terapia intensiva, murieron; sin embargo, suponemos que los pacientes que tienen criterios para ingreso a terapia, tienen mayor gravedad, independientemente de la infección por *Stenotrophomonas*.

Uno de los factores que predispuso al desarrollo de bacteriemia asociada a catéter, fue la duración del mismo, ya que a mayor número de días, mayor riesgo de infección del catéter ($P=0.02$), lo cual ya está bien documentado en la literatura.

Continuando con mortalidad, según nuestros resultados, pareciera que los pacientes que usaron Ticarcilina/Clavulanato antes del desarrollo de bacteriemia, tuvieron mayor mortalidad ($P=0.02$), sin embargo esto no parece tener ningún significado clínico.

Se encontró también, una asociación entre neutropenia y mortalidad, de manera que, su presencia parece ser un factor de mal pronóstico independiente de la infección por *Stenotrophomonas*. Otros factores que pudieran tener mayor impacto en la mortalidad pudieran ser el uso de NPT, SNG y AVM, en donde se encontró una P con tendencia ($P=0.07$).

Cuando se analizó la asociación entre mortalidad y tratamiento empleado, no encontramos P significativa, aún cuando una cuarta parte de los pacientes con Quinolonas y la misma proporción con Tigeciclina fallecieron; lo anterior no traduce que su uso se asocie a una mayor mortalidad ya que ninguno de los pacientes que murieron fue por la infección.

Tampoco se encontró asociación entre el uso de diferentes antibióticos y días de estancia hospitalaria; sin embargo, es interesante hacer la observación que cuando se usó TMP/SMT, el promedio de días fue menor, que cuando no se usó, ocurriendo lo contrario con los demás antibióticos.

En cuanto a sensibilidad, aún cuando no hubo asociación entre esta y mortalidad, se observó que cuando la bacteria fue más resistente, la mortalidad fue mayor que cuando la bacteria fue más sensible, lo que se explica por la menor disponibilidad terapéutica y por lo tanto mal pronóstico.

CONCLUSIONES

- Nuestro estudio demuestra en forma contundente el aumento en la incidencia de infecciones producida por *Stenotrophomonas*, lo que nos lleva a pensar que esto seguirá en ascenso ya que los factores que la predisponen son condiciones que han aumentado en la población actual, incluyendo una mayor esperanza de vida, una mejoría en la tecnología médica, en la calidad de los servicios médicos y en los recursos tanto diagnósticos como terapéuticos, como ocurre en nuestro medio. Lo anterior condiciona a que los pacientes complicados que ingresan al hospital, mejore su sobrevida así como un aumento en la estancia intrahospitalaria que a su vez condiciona a la adquisición de gérmenes nosocomiales, entre ellos *S. maltophilia*. Además, las enfermedades crónicas degenerativas, entre ellas, la diabetes mellitus, es hoy en día un problema de salud a nivel mundial y en nuestro país, lo que conlleva a mayor número de complicaciones, entre ellas la mayor predisposición a gérmenes con comportamientos más agresivos. El aumento en el uso de catéteres intravasculares por ejemplo, en los pacientes oncológicos ó su uso con otros fines (por ejemplo: en la osteomielitis), también condiciona a un aumento en infecciones asociadas a estos dispositivos, entre la que destaca *Stenotrophomonas*, sobre todo en pacientes neoplásicos, que han recibido quimioterapia y por lo tanto inmunosupresión. El uso y abuso de antibióticos también selecciona la flora bacteriana lo que ha aumentado la resistencia bacteriana.
- La emergencia entonces de gérmenes multiresistentes, es un problema que se presenta cada vez con mayor frecuencia y en particular *S. maltophilia*, muestra menor susceptibilidad a la mayoría de los antibióticos convencionales, además de asociarse a una elevada mortalidad de no recibir un tratamiento apropiado en forma temprana. Aún cuando las sulfas son consideradas como tratamiento de primera elección, así como ha ocurrido con otros gérmenes, la incidencia de resistencia por *Stenotrophomonas* va en aumento, y esto se espera que continúe aunado a la mayor incidencia de esta bacteria y por lo tanto aumento en su uso.

Las sulfas, también producen poca tolerancia debido a sus efectos adversos, que se presentan en forma frecuente. Por lo anterior, es imprescindible, el disponer de nuevas alternativas terapéuticas, ya que de lo contrario, es de esperarse que el porcentaje de mortalidad también aumente.

- Este, es el primer ensayo en la literatura, que analiza la utilidad de Tigeciclina en infecciones por *Stenotrophomonas*, y su impacto en el desenlace del paciente, proponiendo este fármaco como una nueva opción terapéutica.

- La Tigeciclina se creó con el objetivo de eliminar bacterias resistentes a otros esquemas antimicrobianos, especialmente los cocos meticilino resistentes, sin embargo su utilidad para *Stenotrophomonas* no se había analizado. Este medicamento ofrece varias ventajas, entre las que destacan, sus escasos efectos adversos y su buena tolerancia farmacológica; además su farmacocinética no se ve afectada por la edad, ni por la presencia de insuficiencia renal. No hay reportes hasta ahora de resistencia por *Stenotrophomonas*. En nuestro ensayo clínico, Tigeciclina mostró ser eficaz como terapia para este germen cuando se comparó con otros esquemas antimicrobianos entre ellos TMP/SMT.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Mandel. Infectious Diseases 2005
- (2) Nseir S, Di Pompeo C, Brisson H, et al. Intensive care unit acquired *Stenotrophomonas maltophilia*: incidence, risk factors and outcome. Critical Care 2006; 10(5): R143
- (3) Juliet LC, Fernandez VA. *Stenotrophomonas Maltophilia*. Rev Chilena Infectología 2006 Sep; 23(3): 247-8.
- (4) Armstrong 2005 pp: 8.18.17
- (5) Al-Jasser AM. *Stenotrophomas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: an increasing problem. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2006 Sep 18 (5) 23: 3 pages
- (6) Lai CH, Wong WW, Chin C, et al. Central venous catheter related *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia and associated relapsing bacteraemia in haematology and oncology patients. Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2006 Oct; 12(10): 986-91.
- (7) Del Toro MD, Rodriguez , Martines L, et al. Características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de la infección por *Stenotrophomona maltophilia*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24(1): 4-9.
- (8) Corzo-Delgado J, Gómez Mateos J. *Stenotrophomonas maltophilia*, un patógeno nosocomial de importancia creciente. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24(1): 1-3.
- (9) Senol E, DesJardin J, Stark PC, et al. Attributable mortality of *Stenotrophomona maltophilia* bacteremia. Clinical Infectious Diseases 2002; 34 pp 1653-6.
- (10) Muder R, Harris A, Muller S, et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas (xanthomonas) maltophilia*: a prospective multicenter study of 91 episodes. Clinical Infectious Diseases 1996; 22: 508-12.
- (11) Nicodemo A, García J. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007, 26: 229-237.
- (12) Alonso A, Martinez JL. Cloning and characterization of SmeDEF, a novel multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemotherapy 2000; 44: 3079-3086.

- (13) Alonso A, Martinez JL. Expression of multidrug efflux pump SmeDEF by clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 2001; 45: 1879-1881.
- (14) Li XZ, Zhang L, McKay GA, Poole K. Role of the acetyltransferase AAC(6')-Iz modifying enzyme in aminoglycoside resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemotherapy* 2003; 51: 803-811.
- (15) Barbolla R, Catalano M, Orman BE et al. Class I integrons increase trimethoprim-sulfamethoxazole MICs against epidemiologically unrelated *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. *Antimicrob Agent Chemother* 2004, 48: 666-669.
- (16) Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of uncommonly isolated non-enteric gram negative bacilli. *Int J Antimicrob Agents* 2005, 25: 95-109.
- (17) Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 57-80.
- (18) Nicodemo AC, Araujo MRE, Ruiz AS, Gales AC. In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: comparison of disc diffusion, E test and agar dilutions methods. *J Antimicrob Chemotherapy* 2004; 53: 604-608.
- (19) Howe RA, Wilson MP, Walsh TR et al. Susceptibility testing of *Stenotrophomonas maltophilia* to carbapenems. *J Antimicrob Chemother*, 1997, 40: 13-17.
- (20) Gesu GP, Marchetti F, Piccoli L et al. Levofloxacin and ciprofloxacin in vitro activities against 4003 clinical bacterial isolates collected in 24 Italian laboratories. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47: 816-819.
- (21) Valdezate S, Vindel A, Loza E et al. Antimicrobial susceptibilities of unique *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 1581-84.
- (22) Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibilities of 123 *Xanthomonas maltophilia* to clinafloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, 38: 369-370.
- (23) Gales AC, Jones RN, Forward KR et al. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* spp and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features and trends in the SENTRY Antimicrob Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis* 32: 104-113.

(24) Biedenbach DJ, Croco MA, Barrett TJ. Comparative in vitro activity of gatifloxacin against *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia spp* isolates including evaluation of disk diffusion and E test methods. Eur J Clin Microb Infect Dis 1999, 18: 428-31.

(25) Giamarellos-Bourboulis EJ, Karnesis L, Galani I et al. In vitro killing effect of moxifloxacin on clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 3997-3999.

(26) Gales AC, Reis AO, Jones RN. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. J Clin Microbiol 2001, 39:183-90.

(27) Lambert T, Ploy MC, Denis F et al. Characterization of the chromosomal aac(6)-Iz gene of *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 1999, 43: 2366-2371.

(28) Fraise A. Tigeciclina: La respuesta a la resistencia a betalactámicos y fluoroquinolonas? Journal of infection 2006; 53 pp: 293-300

(29) Waites K, Duffy L, Dowzicky. Antimicrobial susceptibility among pathogens collected from hospitalized patients in the United States and in vitro activity of tigecycline, a new glycolcycline antimicrobial. Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 50(10) pp: 3479-3484.

(30) Jauregui L, Moreno F. Factores pronósticos y mortalidad asociada a bacteremias por bacilos gram negativos. Anales Médicos, Hospital ABC. 43(4) 1998; pp: 133-140.

(31) Reid GE, Grim SA, Aldeza CA, et al. Rapid Development of *Acinetobacter Baumannii* resistance to tigecycline. Pharmacotherapy, 2007 Aug; 27(8): 1198 – 2001.

(32) Keeney D, Ruzin A, Bradford PA. RamA, a transcriptional regulator and AcrAB, and RND-type efflux pump, are associated with decreased susceptibility to tigecycline in *Enterobacter cloacae*. Department of Infectious Disease, Wyeth Research, NY USA.

(33) Betriu C, Rodriguez I, Sánchez B et al. Comparative in vitro activities of tigecycline (GAR-936) and other antimicrobial agents against *Stenotrophomonas maltophilia*. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 758 -59.

(34) Bosó-Ribelles, Romá-Sanchez, Salavert, et al. La tigeciclina, el primer antibiótico de una nueva clase: las glicilciclinas. Rev Esp Quimioterap; 2007 Vol 21 81) pp: 19-35.

- | | | |
|--|----|----|
| d) Sensible a Penicilinas Semisintéticas | si | no |
| e) Sensible a Ceftazidima | si | no |

-En cuanto a la cuenta leucocitaria, el paciente curso con neutropenia durante la infección por *S. malthophilia* si no

-Si la respuesta anterior es si, especifique número de días que estuvo con neutropenia

Tabla 1 Características generales de la población analizada

Características	No. de pacientes (%)
Total de pacientes analizados	13(100)
Sexo:	
-Femenino	8(61.5)
-masculino	5(38.5)
Comorbilidades:	
-Neoplasia Hematológica	4(30.8)
-Neoplasia Sólida	3(23.1)
-Diabetes Mellitus	4(30.8)
-Insuficiencia Renal	5(38.5)
-EPOC	4(30.8)
-HTA	8(61.5)
-Enfermedad aterosclerosa	3(23.1)
-Valvulopatía	2(15.4)
-Arritmia cardiaca (Fibrilación auricular)	1(7.7)
-Hiperuricemia	2(15.4)
-Hipotiroidismo	1(7.7)
Paciente en UCI/UTI durante el episodio de bacteriemia	7(53.8)
El paciente estaba con AB previo al aislamiento de <i>S. maltophilia</i>	10(76.9)
Tipo de AB con el que estaba:	
-Cefalosporinas	6(60)
-Penicilinas semisintéticas	2(20)
-Quinolonas	5(50)
-Carbapenémicos	8(80)
-Aminoglucósidos	2(20)
-Tigeciclina	3(30)
El paciente esta ó estuvo con CVC previo al aislamiento de <i>S. maltophilia</i>	13(100)
Tipo de catéter con el que estuvo el paciente previo al desarrollo de bacteriemia:	
-Arrow	5(38.5)
-Mahurkar	2(15.4)
-Hickman	3(23.1)
-Porth o cath	4(30.8)
El paciente estuvo con NPT	4(30.8)
El paciente estuvo con sonda urinaria	5(38.5)
El paciente estuvo con SNG	4(30.8)
El paciente estuvo con inmunosupresor previo al aislamiento de <i>S. maltophilia</i>	6(46.2)

Tipo de inmunosupresor:	
-Esteroides	3(50)
-Quimioterapia	6(100)
El paciente estuvo con AVM antes ó durante el aislamiento de <i>S. maltophilia</i>	4(30.8)
El paciente tuvo algún evento quirúrgico previo al aislamiento de <i>S. maltophilia</i>	2(15.4)
Sitio de procedimiento quirúrgico:	
-Cabeza y cuello	1(50)
-Torácico	1(50)
Origen de la bacteriemia:	
-Pulmonar	5(38.5)
-Urinario	1(7.7)
-Piel y tejidos blandos	1(7.7)
-Catéter	4(30.8)
-Indeterminado	2(15.4)
Tratamiento empleado para <i>S. maltophilia</i> :	
-Sulfas	5(38.5)
-Quinolonas	4(30.8)
-Ticarcilina/Clavulanato	3(23.1)
-Tigeciclina	4(30.8)
El paciente murió durante su estancia intrahospitalaria	2(15.4)
Causa de muerte:	
-Atribuible a la infección por <i>S. maltophilia</i>	0
-Atribuible a otra causa	2(100)
Sensibilidad de <i>S. maltophilia</i> :	
-Sensible a Sulfas	13(100)
-Sensible a Quinolonas	8(61.5)
-Sensible a Aminoglucósidos	2(15.4)
-Sensible a Ceftazidima	9(69.2)
-Sensible a Ticarcilina/clavulanato	4(30.8)
El paciente cursó con neutropenia durante su estancia intrahospitalaria	3(23.1)

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

HTA: Hipertensión Arterial

UCI/UTI: Unidad de Cuidados Intermedios/Unidad de Cuidados Intensivos

AB: Antibióticos

CVC: Catéter Venoso Central

NPT: Nutrición Parenteral Total

AVM: Asistencia Ventilatoria Mecánica

SNG: Sonda Naso gástrica

Tabla 2. Asociación de género con diferentes comorbilidades

Comorbilidades	No. Total de casos	Genero: H=Hombres (%) M=Mujeres (%)	Valor de P
Neoplasia Hematológica	4	100% M	0.105
Neoplasia Sólida	5	100% M	0.231
Diabetes Mellitus	4	50% H 50% M	1.00
Insuficiencia renal	5	60% M 40% H	1.00
EPOC	4	75% H 25% M	1.00
HTA	8	62.5% H 37.5% M	0.07
Enfermedad Aterosclerosa	3	66.7% M 33.3% H	1.00
Valvulopatía	2	100% H	0.128
Arritmias de origen cardiaco	1	100% H	0.385
Hiperuricemia	2	100% H	0.128
Hipotiroidismo	1	100% M	1.00

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

HTA: Hipertensión Arterial

Tabla 3 Asociación entre origen de la bacteriemia y mortalidad

Origen de la Bacteriemia	Muerte durante la hospitalización	
	Si (%)	No (%)
Pulmonar	2 (40%)	3 (60%)
Urinario	0	1 (100%)
Piel y Tejidos blandos	0	1 (100%)
Catéter	0	4 (100%)
Indeterminado	0	2 (100%)

Tabla 4 Asociación entre mortalidad y diferentes comorbilidades

Comorbilidades	El paciente murió durante su estancia hospitalaria		Valor de P
	Si (%)	No (%)	
Neoplasia Hematológica	0	4(100%)	1.00
Neoplasia Sólida	0	3(100%)	1.00
Diabetes Mellitus	2(50%)	2(50%)	0.07
Insuficiencia Renal	2(40%)	3(60%)	0.128
EPOC	2(50%)	2(50%)	0.07
HTA	2(25%)	6(75%)	0.487
Enfermedad aterosclerosa	0	3(100%)	0.709
Valvulopatía	0	2(100%)	1.00
Arritmia	0	1(100%)	1.00
Hiperuricemia	0	2(100%)	1.00
Hipotiroidismo	0	1(100%)	1.00

Tabla 5 Asociación entre mortalidad y tratamiento empleado para *S. maltophilia*

Tratamiento empleado para <i>S. maltophilia</i>	El paciente murió durante su estancia intrahospitalaria		Valor de P
	Si	No	
Sulfas	0	5(100%)	0.487
Quinolonas	1(25%)	3(75%)	1.00
Ticarcilina/Clavulanato	0	3(100%)	1.00
Tigeciclina	1(25%)	3(75%)	1.00

Tabla 6 Asociación entre DEIH y tratamiento empleado para *S. maltophilia*

Tratamiento empleado para <i>S. maltophilia</i>	Días de estancia intra hospitalaria			Valor de P
	25	Mediana	75	
-Se usaron Sulfas	8	11	40	0.607
-NO se usaron Sulfas	4	28	72	

-Se usaron Quinolonas	9	30	72	0.439
-NO se usaron Quinolonas	8	11	48	
-Se usó Ticarcilina/clavulanato	11	32	32	0.308
-NO se usó Ticarcilina/clavulanato	6	10	43	
-Se usó Tigeciclina	4	18	72	0.816
-NO se usó Tigeciclina	8	12	50	

Tabla 7 Asociación entre uso de diferentes antimicrobianos y días transcurridos entre su inicio y el alta a casa

Tratamiento empleado para <i>S. maltophilia</i>	Días transcurridos entre el inicio del antibiótico y el alta a casa			Valor de P
	25	50	75	
-Se usaron Sulfas	5	5	16	0.355
-NO se usaron Sulfas	3	5	13	
-Se usó Tigeciclina	2	5	5	0.918
-NO se usó Tigeciclina	4	5	12	