

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS DOCTORAL**

***Stenotrophomonas maltophilia:*  
Estudio clínico, epidemiológico y  
pronóstico.**

**María Dolores del Toro López  
Sevilla, Abril de 2002**



Universidad de Sevilla  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina.

Don Miguel Angel Muniain Ezcurra, Profesor Titular de la Universidad de Sevilla, Don Jesús Rodríguez Baño, Profesor Asociado de la Universidad de Sevilla, y Don Luis Martínez Martínez, Profesor Titular de la Universidad de Sevilla,

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo de investigación que lleva por título “*Stenotrophomonas maltophilia*: Estudio clínico, epidemiológico y pronóstico” ha sido realizada bajo nuestra dirección por Dña. María Dolores del Toro López, Licenciada en Medicina y Cirugía, y reúne las condiciones necesarias para ser leído y defendido como Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina.

Para que conste y a los efectos oportunos, expiden la presente certificación en Sevilla, a 30 de Abril de 2002.

Miguel Angel Muniain Ezcurra  
Tutor

Jesús Rodríguez Baño  
Director

Luis Martínez Martínez  
Codirector

M<sup>a</sup> Dolores del Toro López  
Doctorando

El estudio multicéntrico se ha realizado en el seno de la GAEI (Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas) de la SAEI (Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas). Participaron en el mismo: Jesús Rodríguez Baño y la autora de esta Tesis, del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla; Marta Herrero, del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla; Antonio Rivero Román, del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga; Miguel A. García Ordoñez, del Hospital General Carlos Haya de Málaga; Juan Corzo Delgado, del Hospital Universitario de Valme de Sevilla; y Rogelio Pérez Cano, del Hospital Puerta del Mar de Cádiz.

Parte de los resultados obtenidos en este trabajo se han presentado en reuniones y congresos nacionales, y el estudio multicéntrico ha sido aceptado para su publicación en mayo de 2002:

1. Colonización/infección por *Stenotrophomonas maltophilia* en hospitales andaluces. J Rodríguez-Baño, MD del Toro, M Herrero, MA García-Ordóñez, J Corzo, R Pérez-Cano, E Vidal y Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. XVI Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI). Almería. Noviembre de 1999.
2. Estudio Multicéntrico del Espectro Clínico de la Colonización/Infección por *Stenotrophomonas maltophilia*. MD del Toro MD, J Rodríguez-Baño, M Herrero, MA García-Ordóñez, J Corzo, R Pérez-Cano, E Vidal y Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. IX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica (SEIMC). Santiago de Compostela. Mayo de 2000.
3. Aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia* en nuestro hospital. MD del Toro, J Rodríguez-Baño. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. Reunión Nacional de Médicos Residentes de

Medicina Interna. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Madrid. Mayo 2000.

4. Factores de riesgo para la colonización/infección nosocomial de *Stenotrophomonas maltophilia*. Estudio multicéntrico de casos y controles. J Rodríguez-Baño, MD del Toro, M Herrero, MA García-Ordóñez, J Corzo, R Pérez-Cano, E Vidal y Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. III Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Granada. Noviembre-Diciembre de 2000.
5. Epidemiología clínica y molecular de *Stenotrophomonas maltophilia* y sensibilidad a antimicrobianos. MD del Toro, E Ramírez de Arellano, J Rodríguez Baño, M Beltrán, L Martínez Martínez, A Pascual, MA Muniain, E Perea. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. X Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica (SEIMC). Sevilla. Marzo de 2002.
6. Características clínicas y pronóstico de los pacientes con infección por *Stenotrophomonas maltophilia*. MD del Toro, J Rodríguez Baño, A Pascual, L Martínez Martínez, MA Muniain, R Pérez Cano. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. X Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica (SEIMC). Sevilla. Marzo de 2002.
7. Clinical epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* colonization and infection. A multicenter study. María Dolores del Toro, MD, Jesús Rodríguez-Baño, Ph.D., Marta Herrero, M.D., Antonio Rivero, Ph.D., Miguel A. García-Ordoñez, M.D., Juan Corzo, M.D., and Rogelio Pérez-Cano, M.D., for the Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas (GAEI). Medicine, en prensa.

**A mis padres,  
por su apoyo y dedicación  
durante todos estos años**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Jesús Rodríguez Baño, director e impulsor de este trabajo. Por confiar en mí para el desarrollo de este proyecto, por tantas horas extras dedicadas, por haberme iniciado en el análisis estadístico, por tu apoyo y estímulo para seguir avanzando en mi carrera profesional.

A Luis Martínez Martínez, codirector de esta tesis. Por haberme iniciado en el mundo de la Microbiología, por tu confianza y tus consejos en la redacción de este texto.

A Miguel Ángel Muniain, tutor de este trabajo. Por tu amistad e inestimable apoyo, por tus valiosos consejos y continua disponibilidad.

Al Prof. Ramón Pérez Cano. Por contribuir todos estos años en mi formación académica y profesional. Siempre fuiste un estímulo para superarme e interesarme por la investigación clínica.

A Encarna Ramírez, por iniciarme en las técnicas electroforéticas y de microdilución, y por haberme dedicado tantas horas desinteresadamente.

A todos los miembros de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Por vuestro aprecio, vuestras palabras de ánimo y confianza en mí.

Al personal y residentes de Microbiología del Hospital Universitario Virgen Macarena. Por vuestra ayuda y continua disponibilidad.

Al Prof. Evelio Perea. Por permitirme utilizar el laboratorio de la Cátedra de Microbiología y poner a mi disposición los medios y recursos necesarios para la realización de mi trabajo.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen Macarena, por haberme proporcionado los datos de consumo de antimicrobianos.

A todos los miembros de la GA EI que participaron en la recogida de datos del estudio multicéntrico. Sin vosotros no hubiera sido posible la realización de la mayor parte de este trabajo.

A todos los servicios de Microbiología de los hospitales que participaron en el estudio multicéntrico. Por haberme facilitado los datos de sensibilidad antimicrobiana.

A mis hermanos, mi familia, y mis amigos de cruzada, por vuestro apoyo incondicional y vuestra comprensión.

A Juan, por tu continua disposición, por tu apoyo y tus palabras de aliento en los momentos de flaqueza, por tu ayuda y dedicación en la resolución de mis interminables problemas informáticos, por tu comprensión y sacrificio para que fuera posible la finalización de este trabajo.

A mis padres, por no haberos dedicado el tiempo que merecíais. Siempre estuvisteis ahí, apoyándome y animándome. Sin vosotros no hubiera llegado donde estoy.



*Stenotrophomonas maltophilia*:

Estudio clínico, epidemiológico y pronóstico.

---

## **ÍNDICE Y ABREVIATURAS**

	Página
<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	i
<b>ABREVIATURAS</b> .....	iv

## **ÍNDICE GENERAL**

### **INTRODUCCIÓN**

Aspectos Microbiológicos .....	2
Aspectos Epidemiológicos .....	10
Manifestaciones Clínicas .....	20
Sensibilidad a los Antimicrobianos y tratamiento .....	29
Prevención de la infección .....	52
Pronóstico de la infección .....	52

<b>JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO</b> .....	55
--	----

<b>OBJETIVOS</b> .....	58
------------------------	----

### **METODOLOGÍA**

#### **1. Diseño del estudio**

1.1. Diseño del estudio multicéntrico de casos y controles .....	61
1.2. Diseño del estudio de la cohorte de los pacientes colonizados o infectados por <i>S. maltophilia</i> en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla .....	64

#### **2. Estudios Microbiológicos**

2.1. Origen e identificación de los microorganismos .....	67
2.2. Materiales	
2.2.1. Medios de Cultivo .....	68
2.2.2. Antimicrobianos .....	68
2.3.3. Reactivos para la biología molecular .....	68
2.3.4. Cubeta de electroforesis .....	69

2.3. Métodos	
2.3.1. Pruebas de sensibilidad antimicrobiana: determinación de la concentración mínima inhibitoria .....	70
2.3.2. Estudio epidemiológico y molecular: análisis de los fragmentos de restricción del ADN cromosómico utilizando la electroforesis en campo pulsante (PFGE) .....	71
<b>3. Análisis Estadístico .....</b>	<b>75</b>
<b>4. Protocolos de recogida de datos</b>	
4.1. Protocolo I .....	76
4.2. Protocolo II .....	77
4.3. Protocolo III .....	78
 <b>RESULTADOS</b>	
<b>1. Estudio multicéntrico:</b>	
1.1. Incidencia de <i>S. maltophilia</i> . .....	80
1.2. Descripción de los pacientes infectados/ colonizados por <i>S. maltophilia</i> . .....	81
1.3. Microbiología clínica de <i>S. maltophilia</i> .....	82
1.4. Factores de riesgo para la adquisición de <i>S. maltophilia</i> . .....	88
 <b>2. Estudio de la cohorte de casos:</b>	
2.1. Sensibilidad antimicrobiana de <i>S. maltophilia</i> . .....	92
2.2. Epidemiología de <i>S. maltophilia</i> . .....	98
2.3. Descripción de las características clínicas y pronóstico de los pacientes con infección por <i>S. maltophilia</i> . .....	113
2.3.1. Descripción de los casos de infección por <i>S. maltophilia</i> . .....	113

2.3.2. Aspectos microbiológicos de los casos de infección por <i>S. maltophilia</i> . .....	114
2.3.3. Tipos de infección por <i>S. maltophilia</i> . .....	115
2.3.4. Pronóstico de los pacientes colonizados o infectados por <i>S. maltophilia</i> . .....	128
<b>DISCUSIÓN</b> .....	136
<b>CONCLUSIONES</b> .....	178
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	181

## **ABREVIATURAS**

<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>ARNr</b>	ARN ribosómico
<b>ARNt</b>	ARN transferente
<b>C</b>	Citosina
<b>Cm<sup>2</sup></b>	Centímetro cuadrado
<b>CMI</b>	Concentración Mínima Inhibitoria
<b>CMI<sub>50</sub></b>	Concentración Mínima Inhibitoria del 50% de las cepas
<b>CMI<sub>90</sub></b>	Concentración Mínima Inhibitoria del 90% de las cepas
<b>DDD</b>	Dosis Diaria Definida
<b>EDTA</b>	Ácido etilendiaminotetraacético
<b>G</b>	Guanina
<b>hGC</b>	Hormona gonadotropina coriónica
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>Kb</b>	Kilobase
<b>KD</b>	Kilodaltons
<b>L</b>	Litro
<b>Log</b>	Logaritmo decimal
<b>ml</b>	Mililitro
<b>mm</b>	Milímetros
<b>mm<sup>3</sup></b>	Milímetros cúbicos
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercurio
<b>Mg</b>	Miligramos
<b>µg</b>	Microgramo
<b>µl</b>	Microlitro
<b>µm</b>	Micrómetro
<b>µM</b>	Micromol
<b>nm</b>	Nanómetros
<b>OR</b>	Odds ratio

<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Presión arterial de CO <sub>2</sub>
<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>PFGE</b>	Electroforesis en campo pulsante
<b>pI</b>	Punto isoeléctrico
<b>SARM</b>	<i>S. aureus</i> resistente a meticilina
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>UFC</b>	Unidades Formadoras de Colonias
<b>V</b>	Voltios

*Stenotrophomonas maltophilia*:

Estudio clínico, epidemiológico y pronóstico.

---

## **INTRODUCCIÓN**

## **ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS**

### **Taxonomía**

El género *Stenotrophomonas* incluye dos especies: *S. maltophilia* y *S. africana* <sup>(112)</sup>, de las que la primera es la de mayor relevancia clínica. El nombre de *Stenotrophomonas maltophilia* (del griego, *stenos*: estrecho; *trophos*: que se alimenta; *monas*: unidad; unidad que se alimenta de pequeños sustratos; del inglés antiguo, *malt*: malta; del griego, *philia*: afinidad; afinidad por la malta) fue propuesto en 1993 después de muchos años de debate sobre la posición taxonómica del microorganismo. Inicialmente estos microorganismos se denominaron *Pseudomonas maltophilia*, que incluía a *Bacterium bookeri* y *Pseudomonas melanogena*, así como cepas de *Pseudomonas alcaligenes* y de *Alcaligenes faecalis*. Posteriormente, mediante técnicas de hibridación de ADN-ARNr, se demostró que diversos fragmentos de ARNr de *S. maltophilia* eran más similares a los de las especies del género *Xanthomonas*. Las características bioquímicas, el contenido guanina-citosina (en proporción muy similar a *Xanthomonas*), la similitud enzimática, el mismo tipo de ubiquinonas y una composición en ácidos grasos y proteínas celulares muy semejantes a los de *Xanthomonas* apoyaron esta nueva clasificación. Estudios isoeléctricos de las esterasas de la membrana externa confirmaron que *Pseudomonas betle* y *Pseudomonas hibiscicola* eran idénticas a *X. maltophilia*. Sin embargo, estudios posteriores de hibridación ADN-ARNr a diferentes temperaturas y estudios de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) demostraron que *X. maltophilia* no pertenecía al género *Xanthomonas*. Finalmente en 1993 se propuso el género *Stenotrophomonas* de la que *S. maltophilia* ha sido su único miembro hasta que en 1997 se introdujo una nueva e infrecuente especie, *Stenotrophomonas africana*, la cual es bioquímicamente casi idéntica a *S. maltophilia*. Sin embargo, el análisis genotípico sólo revela un 35% de ADN homólogo entre las dos especies <sup>(112)</sup>.



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

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

Aunque no es muy activa metabólicamente, puede metabolizar algunos sustratos inusuales como la estreptomina <sup>(113)</sup>, y algunas cepas se han investigado como potenciales agentes biodegradantes <sup>(114-124)</sup>.

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

La estructura genética de *S. maltophilia* es poco conocida. Se ha secuenciado un gen que codifica una proteína semejante a la hormona gonadotropina coriónica (“hCG-like”) <sup>(129, 131)</sup>, que tiene una gran similitud inmunológica con la subunidad  $\beta$  de la hormona gonadotropina coriónica humana <sup>(127, 130)</sup>. *S. maltophilia* tiene un receptor de alta afinidad tanto para la hGC humana como para la “hCG-like”. Se ha observado que cuando se añade esta hormona al medio de cultivo se produce un efecto autocrino y/o paracrino, pues cambia el ciclo de crecimiento y la morfología bacteriana <sup>(132)</sup>. También se han secuenciado los genes de las betalactamasas “L1” y “L2” <sup>(133-136)</sup>, y los genes *alkA* y *alkB*, que codifican una hidrolasa y una reductasa, respectivamente <sup>(137)</sup>. Wang y cols. identificaron un gen que codifica una tirosinasa responsable de la formación de melanina <sup>(138)</sup>. En un estudio realizado con 18 cepas de *S. maltophilia* se encontró que 5 de ellas tenían plásmidos <sup>(139)</sup>. Recientemente Avison y cols. identificaron un plásmido en 10

aislamientos de *S. maltophilia* que contenían los genes de las betalactamasas “L1” y “L2” (136).

### Aislamiento y medios selectivos

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

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

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

\*Modificado de la referencia 41.

Se han desarrollado numerosos medios de cultivo selectivos para el aislamiento de *S. maltophilia* de muestras clínicas y ambientales, contaminadas generalmente por otros microorganismos. Se han añadido agentes antimicrobianos al medio de cultivo para mejorar los resultados. Para aislar *S. maltophilia* del suelo y de las plantas, Juhnke y Des Jardins añadieron al medio 6 antibacterianos: cefalexina, bacitracina, penicilina G, novobiocina, neomicina y tobramicina, y 2 agentes antifúngicos; nistatina y cicloheximida (147). También añadieron maltosa y azul de bromotimol para facilitar la identificación de las colonias. Villarino y cols. en una investigación de un brote nosocomial por *S. maltophilia* (4), tomaron muestras de posibles reservorios ambientales y de las manos del personal de enfermería, e

inocularon en agar de soja trypticasa suplementado con sangre de oveja y con gentamicina. Algunos autores han añadido carbapenemas, aprovechando la resistencia intrínseca de *S. maltophilia* a los mismos. Imipenem añadido al agar sangre o McConKey se ha utilizado para aislar *S. maltophilia* de muestras de heces <sup>(148)</sup>, esputo <sup>(59)</sup>, o ambientales <sup>(61)</sup>. A los medios con imipenem se les ha incorporado metionina <sup>(149)</sup> dado el requerimiento que tienen algunas bacterias de este aminoácido <sup>(41)</sup>. Debe recordarse, sin embargo, que los medios que sólo contienen imipenem como agente inhibidor pueden permitir el crecimiento de microorganismos encontrados en heces, como *Enterococcus faecium* y *Candida* spp. Esto puede solventarse añadiendo, además, vancomicina y anfotericina B <sup>(150)</sup>, y utilizando manitol-azul de bromotimol para facilitar la diferenciación de *S. maltophilia* (que no produce ácido a partir del manitol) de otras bacterias gramnegativas resistentes a imipenem. Este medio ha aumentado los aislamientos de *S. maltophilia* de muestras de esputo tomadas de pacientes con fibrosis quística y de heces en pacientes con neoplasias hematológicas <sup>(41, 150)</sup>.

## **Hábitat**

*S. maltophilia* es un microorganismo ubicuo, con una amplia distribución geográfica, aunque su hábitat fundamental es el acuático. Se ha aislado en aguas de ríos y lagos, aguas residuales, plantas (hierba, vegetales, madera) y alimentos (pescado congelado, leche, huevos de aves de corral y cadáveres de cordero) <sup>(41)</sup>. *S. maltophilia* tiene un efecto inhibidor de hongos fitopatógenos, y se ha investigado su utilización contra plagas en agricultura <sup>(41)</sup>. También se ha comunicado su efecto inhibidor del crecimiento de hongos como *Candida* spp. y *Aspergillus fumigatus* <sup>(151)</sup>. Esta inhibición puede ser debida a la producción de pirrolnitrina <sup>(151)</sup>, que se ha sugerido que tiene actividad citolítica <sup>(152)</sup>, o de maltophilina <sup>(153)</sup>, un nuevo agente lactámico macrocíclico con actividad antifúngica contra aislamientos saprofitos, fitopatógenos y humanos. *S. maltophilia* se ha aislado también como contaminante de cultivos en el laboratorio y en una gran variedad de superficies y objetos hospitalarios, como tubos de muestras de sangre, monitores de presión venosa y arterial, sistemas de cuidado de lentes de contacto, distribuidores de agua desionizada, máquinas de diálisis, soluciones

desinfectantes, piscinas de hidroterapia, máquinas de hielo, equipos de terapia inhaladora y nebulizadores, muestras de necropsia, analizadores de oxígeno, humidificadores de oxígeno, brochas de afeitado, desagües de fregaderos, grifos, esfingomanómetros, circuitos de ventiladores, y manos del personal sanitario (revisado en la referencia 41). *S. maltophilia* se ha encontrado en el ambiente doméstico, sobre todo cuando se han realizado estudios epidemiológicos de pacientes con fibrosis quística (7, 154), aunque se le ha prestado mucha menos atención que a los aislamientos hospitalarios. Mortensen y cols. sólo encontraron 4 aislamientos de *S. maltophilia* de 407 muestras tomadas del ambiente doméstico y de controles familiares de pacientes con fibrosis quística (154), posiblemente debido a que no se utilizaron medios selectivos. Sin embargo, Denton y cols. encontraron *S. maltophilia* en el 36% del total de muestras ambientales de las casas de los pacientes colonizados, y en un 42% de las muestras de las casas de pacientes no colonizados (7).

El aislamiento de *S. maltophilia* en superficies secas es muy raro. Moffet y Williams aislaron esta bacteria en varias muestras nosocomiales de agua, pero el aislamiento en superficies secas del equipo de terapia respiratoria fue comparativamente raro (155). Hirai inoculó una cepa de *S. maltophilia* en paños de algodón y en placas de cristal (156), y encontró menos de un 1% de bacterias viables 7 horas después de la inoculación. El tiempo necesario para reducir el 90% del inóculo inicial fue de 2,4 horas en el cristal. *S. maltophilia*, al contrario que otras bacterias gramnegativas, carece de proteínas similares a la albúmina sérica bovina, que incrementa su supervivencia en ambientes secos (156).

### **Portadores.**

Existen pocos estudios acerca del estado de portador humano de *S. maltophilia*, y los resultados obtenidos son contradictorios. Aunque algunos autores han demostrado su presencia en heces (150, 157), otros no han confirmado esta observación (158). Kerr y cols., en una pequeña serie de pacientes con neoplasias hematológicas demostraron un portaje fecal del 33% (159), mientras que en un grupo control de sujetos sanos, sólo 2 de 69 (2,9%) excretaban *S. maltophilia* por heces. También se ha encontrado el

microorganismo en exudados orofaríngeos de población adulta sana <sup>(41)</sup>, aunque en otro estudio en 200 personas sanas no se encontró la bacteria <sup>(158)</sup>. Khardori y cols., en un estudio de un brote nosocomial por *S. maltophilia* <sup>(61)</sup>, no encuentra a este microorganismo en los exudados faríngeos del personal sanitario, aunque sí en los de algunos enfermos. *S. maltophilia* tampoco se ha podido encontrar en 50 muestras de la piel de enfermos de cáncer, ni en 50 exudados vaginales tomados en una clínica ginecológica <sup>(158)</sup>. La colonización respiratoria sí ha sido comunicada en numerosos estudios, principalmente en pacientes con fibrosis quística <sup>(7, 11, 24, 91, 160)</sup>. Finalmente, en estudios de algunos brotes nosocomiales se ha encontrado *S. maltophilia* en las manos de los sanitarios <sup>(4, 104, 105)</sup>, pero no así en otros <sup>(61)</sup>.

Se conoce poco acerca de las fuentes animales en las que se pueda encontrar a *S. maltophilia*, pero se ha podido aislar en pescados, carne cruda de vaca y oveja, leche, heces de conejos, lagartijas, boca y recto de reptiles, y en el tracto gastrointestinal de animales de laboratorio <sup>(41)</sup>. Se ha implicado en la putrefacción de la lana de oveja, y se ha encontrado incluso en nematodos <sup>(41)</sup>. Recientemente se ha comunicado un caso de septicemia por *S. maltophilia* en un cocodrilo cautivo del Este de África <sup>(161)</sup>.

### **Factores de virulencia.**

Poco se conoce acerca de los factores de virulencia de *S. maltophilia*. La dificultad para diferenciar entre colonización e infección ha llevado a creer que este microorganismo tiene una limitada patogenicidad. Esta creencia se ha visto reforzada por algunos estudios en los que los casos de infección no se asociaron con un pronóstico desfavorable (como se comenta más adelante). Se ha sugerido que *S. maltophilia* produce infección sólo cuando actúa sinérgicamente con otros patógenos <sup>(162)</sup>. Sin embargo, Morrison y cols. no encontraron diferencias significativas entre la supervivencia de los pacientes que tenían cultivos mixtos y los que los tenían puros <sup>(63)</sup>. Estudios experimentales en modelos animales parecen apoyar la hipótesis que *S. maltophilia* no causa sepsis severa cuando se administra en ratones por vía intravenosa <sup>(41)</sup>.

Aunque los extractos de cultivo bacterianos se asocian con alguna toxicidad, ésta es menos severa que la producida por preparados de *E. coli* <sup>(41)</sup>.

*S. maltophilia* puede producir ADNasa, ARNasa, fibrinolisisina, lipasas, hialuronidasa, proteasas y elastasas. Estas dos últimas se pueden producir en grandes cantidades y se ha sugerido que pueden tener un papel semejante al de las exoenzimas de *Pseudomonas aeruginosa* en la patogénesis del ectima gangrenoso <sup>(163)</sup>. En un estudio de 52 cepas de origen clínico y ambiental se observó que las cepas podían producir hasta 9 tipos diferentes de enzimas extracelulares, todas ellas producían proteasas y elastasas, sin diferencias entre los aislamientos clínicos y los ambientales <sup>(41)</sup>.

Tanto las cepas clínicas como las ambientales de *S. maltophilia* tienen la propiedad de adherirse a diversos tipos de materiales plásticos, incluidas las cánulas intravenosas <sup>(41)</sup>. En un estudio reciente se observó que la adhesión de *S. maltophilia* al vidrio y al Teflon, que tenían carga negativa en su superficie, era promovida por la carga positiva de la membrana externa de las cepas de *S. maltophilia* a pH fisiológico <sup>(164)</sup>.

*S. maltophilia* tiene capacidad para sobrevivir y multiplicarse en infusiones intravenosas, incluida la nutrición parenteral total, lo que contribuye a la patogénesis de las infecciones asociadas a catéteres intravenosos <sup>(41)</sup>. También puede crecer en los fluidos de diálisis y comportarse como pirógeno de bajo peso molecular durante la hemodiálisis <sup>(53)</sup>.

Las proteínas fijadoras de IgG tienen aún un papel poco conocido en la patogénesis de la infección por *S. maltophilia* <sup>(128)</sup>. La resistencia al suero es una característica que muestran muchos bacilos gramnegativos causantes de septicemia, y en un estudio realizado con un pequeño número de cepas de *S. maltophilia* se observó que los aislamientos clínicos mostraban esta propiedad con más frecuencia que los ambientales <sup>(41)</sup>.

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

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

automáticos, no se encuentran diferencias significativas en la identificación de *S. maltophilia* (165, 166).

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

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

\*Modificado de la referencia 41.

En los primeros estudios no era raro encontrar casos de confusión de *S. maltophilia* con otros microorganismos, debido a la infrecuencia de sus

aislamientos y a su incierta taxonomía, aunque estudios recientes enfatizan que este error de identificación aún puede ocurrir. Por esto, algunos métodos incluyen reacciones bioquímicas que permiten diferenciar *S. maltophilia* de bacterias como *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, y *Pseudomonas putida* <sup>(41)</sup>.

Los métodos moleculares para la identificación de *S. maltophilia* han recibido comparativamente menos atención. Para la identificación de *S. maltophilia* en pacientes con fibrosis quística se han utilizado diferentes métodos moleculares de detección rápida. Ghozzi y cols. utilizan el análisis de fluorescencia basada en CE-SSCP (*capillary electrophoresis-single-strand conformation polymorphism*) de fragmentos de genes 16S ARNr amplificados por PCR de 270 bacilos gramnegativos aislados del esputo de pacientes con fibrosis quísticas (26 de ellos *S. maltophilia*) con una alta reproducibilidad y rapidez en los resultados <sup>(167)</sup>. Hogardt y cols. utilizaron la hibridación fluorescente in situ (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) en la detección de bacterias que causan exacerbaciones en los pacientes con fibrosis quística (75 muestras de esputo y 10 exudados faríngeos) con unos resultados rápidos y con un 100% de especificidad sobre el cultivo convencional <sup>(168)</sup>. Whitby y cols. utilizaron SS-PCR (*species-specific PCR*) en aislamientos respiratorios de pacientes con fibrosis quística con *S. maltophilia* con una sensibilidad y especificidad del 100% <sup>(169)</sup>.

## **ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

*S. maltophilia* ha sido considerada un microorganismo inusual en los aislamientos de los laboratorios de microbiología hasta hace unas décadas. Hoy su incidencia se ha incrementado enormemente, considerándose en muchos lugares el segundo bacilo gramnegativo no fermentador más común de los aislamientos clínicos después de *P. aeruginosa* <sup>(41)</sup>. A partir de 1.970 se comenzaron a comunicar aumentos en el número de aislamientos de muestras clínicas, número que se ha ido incrementado progresivamente a lo largo de los años <sup>(4, 29, 32, 35, 41, 42, 63, 103)</sup>. En un hospital oncológico de Houston, Texas, el índice de aislamientos de *S. maltophilia* por 10.000 ingresos aumentó de menos de 2 en 1.972 a 8 en 1.984 <sup>(32)</sup>. En el Hospital Universitario de Virginia



el índice de aislamientos se duplicó de 7,1 a 14,1 por 10.000 altas de 1.981 a 1.984 <sup>(63)</sup>. En la Clínica Mayo la incidencia aumentó de 12,8 en 1.984 a 37,7 por 10.000 altas en 1.987 <sup>(35)</sup>. En la década de los 90 el hospital Francés de Ste. Marguerite (Marsella) comunica un incremento de sus aislamientos de 20 en 1.991, pasando por 24 en 1.992, a 65 en 1.993 <sup>(67)</sup>. Este incremento en los aislamientos de *S. maltophilia* ha sido paralelo al avance tecnológico en medicina, con una mayor utilización de dispositivos invasivos y un aumento de la utilización de antimicrobianos de amplio espectro.

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

Los estudios que analizan los factores predisponentes para la adquisición de *S. maltophilia* apenas pueden compararse entre sí. En primer lugar, son escasos los estudios de casos y controles que analizan los factores de riesgo, por otro lado, la mayoría de ellos están realizados con escaso número de pacientes y en situaciones epidemiológicas muy diversas. Sin embargo, casi todos ellos coinciden en que la utilización previa de antimicrobianos está fuertemente asociada con la adquisición de *S. maltophilia*, y que a su vez está relacionada con los procesos debilitantes y la inmunosupresión de los pacientes. Muchos estudios han descrito que el tratamiento con carbapenemas, a las que *S. maltophilia* es intrínsecamente resistente, es un factor predisponente para la adquisición de *S. maltophilia* <sup>(3, 19, 29, 30, 61, 99)</sup>, aunque no ha podido ser probado en otros <sup>(5, 9, 47, 62)</sup>. Otros autores han descrito la utilización de otros antimicrobianos de amplio espectro, como son aminoglucósidos, fluorquinolonas y cefalosporinas de amplio espectro, previa a la adquisición de *S. maltophilia* <sup>(2, 19, 47)</sup>. Heath y cols., en una serie de infecciones por *S. maltophilia* en la Australia tropical, observaron una variación estacional en los aislamientos, con un pico de

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

Se han descrito numerosos brotes nosocomiales de infección y/o colonización por *S. maltophilia* <sup>(1, 16, 17, 18, 20, 103, 104, 105, 184-192)</sup>. En algunos de ellos se ha podido identificar el reservorio ambiental de la bacteria. En un brote de *S. maltophilia* ocurrido en un hospital australiano y en el que se vieron implicados 63 pacientes se encontró al agua desionizada utilizada para hacer desinfectantes como fuente de infección <sup>(103)</sup>. Cuatro casos de septicemia por *S. maltophilia* fueron atribuidos a una inadecuada desinfección de los capilares reutilizables usados en diálisis <sup>(170)</sup>. Ocho pacientes con neoplasias hematológicas pertenecientes a una misma unidad desarrollaron infección por *S. maltophilia*, que se encontró en las máquinas de hacer hielo, el cual se utilizaba para las bebidas frías <sup>(41)</sup>. Se ha encontrado en brotes de unidades de cuidados intensivos que los grifos de los lavabos de las habitaciones de los pacientes eran la fuente de infección <sup>(20, 190)</sup>. En otro brote en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica se encontró como fuente de infección un sensor de temperatura de los ventiladores mecánicos <sup>(192)</sup>. La transmisión cruzada sólo se ha podido demostrar en algunos estudios <sup>(16, 104, 105)</sup>.

### **Técnicas de tipificación**

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

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

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

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

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

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

Las técnicas fenotípicas incluyen marcadores bioquímicos y de resistencia antibiótica. Sin embargo, exceptuando el tipado serológico, ninguno ha sido ampliamente utilizado. La comparación de antibiogramas tiene una limitada aplicabilidad debido a la homogeneidad en los patrones de resistencia expresados por la mayoría de las cepas <sup>(104)</sup>. Los biotipos son también poco discriminatorios, debido a su pobre variabilidad. La identificación de serotipos se basa en la detección mediante aglutinación de los antígenos O termoestables y en la detección de lipopolisacáridos. En una unidad de cuidados intensivos traumatológicos se detectó un brote de *S. maltophilia* que incluyó a 45 pacientes, el cual se estudió por serotipaje <sup>(4)</sup>. De los 22 aislamientos de pacientes disponibles para el tipado, 19 (86%) correspondían al serotipo 10. En 11 de las 17 muestras tomadas del ambiente (espirómetros, catéteres de succión traqueal, componentes de los circuitos de ventilación mecánica y agua de los lavabos) y en 3 de las 6 muestras tomadas de las manos del personal de enfermería y fisioterapeutas, se cultivó *S. maltophilia*; de estos 14 aislamientos, 13 correspondieron también el serotipo 10. El serotipado también fue utilizado para el análisis de 52 aislamientos clínicos de 35 pacientes con cáncer <sup>(61)</sup>. El serotipo 10 fue también el más

frecuente (16 de 52 aislamientos), y en los 36 aislamientos restantes se encontraron otros 8 serotipos. Se hallaron 3 aislamientos ambientales en la unidad de cuidados intensivos, dos en los grifos de agua, y uno en una muestra de agua, en uno de los primeros el serotipo fue el 10. Schable y cols. examinaron 900 aislamientos clínicos y ambientales procedentes de 10 países, de los que 795 fueron serotipables. La mayoría correspondían a los serotipos 10, 3, y 19, y se asociaban predominantemente con los aislamientos de sangre y respiratorios <sup>(126)</sup>. El inconveniente de este método es su escasa disponibilidad y su pobre discriminación debido a la alta frecuencia con que se detectan 3 de los 31 serotipos identificados.

La espectrofotometría de pirolisis de masas presenta una mayor variabilidad entre las diferentes cepas que los métodos anteriores. Se ha utilizado en el estudio de un brote nosocomial por *S. maltophilia* en una unidad de cuidados intensivos de trasplante de corazón-pulmón <sup>(184)</sup>. Se analizaron 11 aislamientos clínicos y ambientales de *S. maltophilia* presuntamente implicados en el brote. Seis cepas procedentes del tracto respiratorio, sangre y equipo de ventilación mecánica de un mismo paciente fueron indistinguibles, siendo el resto de los aislamientos diferentes. Al parecer el episodio fue debido a la reutilización de un nebulizador de un solo uso, y no a la transmisión cruzada entre pacientes. Sin embargo, la técnica requiere un equipo especial y tiene un alto coste, por lo que se descarta en investigación epidemiológica.

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

número de patrones de bandas (o ribotipos), estables y reproducibles, que permiten una fácil diferenciación entre las cepas. El grado de discriminación dependerá del número de operones ribosomales presentes (de dos a cinco copias de ARNr por aislamiento de *S. maltophilia*) y de la endonucleasa de corte frecuente utilizada: *Bam*HI, *Bcl*II, *Bsu*15I, *Eco*RI, *Hind*III <sup>(81)</sup>. Si se combinan los ribotipos obtenidos tras la restricción con dos enzimas, la capacidad discriminativa aumenta. La ribotipificación se ha utilizado en la investigación de casos de bacteriemia nosocomial por *S. maltophilia* ocurridos durante un periodo de 13 meses en 7 pacientes de diferentes salas de un hospital pediátrico <sup>(193)</sup>. Cuatro pacientes (3 de una sala de gastroenterología y 1 de la unidad de cuidados intensivos) tuvieron el mismo ribotipo, aunque no se encontró el modo de transmisión entre ellos. También se utilizó en un hospital danés donde se analizaron 77 aislamientos clínicos consecutivos de *S. maltophilia*, pero se encontró una gran diversidad de cepas y no se detectó ningún brote nosocomial ni posible reservorio <sup>(194)</sup>. Wüst y cols. <sup>(202)</sup> utilizaron la ribotipificación para demostrar en un paciente con fibrosis quística colonizado durante 15 meses por *S. maltophilia* progresivamente resistente a los antimicrobianos, que la resistencia era debida a cambios en la propia *S. maltophilia* y no a la infección por otras cepas. Valdezate y cols. analizaron el ribotipo de 76 aislamientos de *S. maltophilia* procedentes de pacientes con fibrosis quística durante un periodo de 8 años <sup>(91)</sup>. El 44% de los pacientes con cultivos repetidamente positivos estuvo colonizado por cepas nuevas, y un 8% estuvieron persistentemente colonizados por la misma cepa.

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

procedentes de tres países (Brasil, Suiza y EEUU) mediante PFGE con las enzimas *XbaI* o *SpeI* <sup>(74)</sup>. A excepción de 4 cepas procedentes de Brasil, de un brote en una unidad de diálisis, todas las cepas fueron diferentes. Talon y cols., en un aparente brote en una unidad de hematología recogieron 10 aislamientos de *S. maltophilia* de 5 pacientes y 2 del ambiente, y los examinaron por PFGE con digestión con *DraI* <sup>(66)</sup>. Los 5 pacientes tenían cepas diferentes, pero los dos aislamientos ambientales (de un grifo y de una ducha) presentaban el mismo patrón que el de uno de los pacientes. *DraI* fue utilizada también para analizar mediante PFGE a 109 cepas procedentes de varios brotes nosocomiales ocurridos en un hospital canadiense durante un periodo de 10 meses <sup>(189)</sup>. Se encontraron dos patrones para 32 de los 52 aislamientos (61,5%) de la unidad de cuidados intensivos, y para 2 de los 31 aislamientos de las salas, lo que sugiere una transmisión nosocomial por estas dos cepas en la unidad de cuidados intensivos. Van Couwenberghe y cols. examinaron mediante PFGE 64 aislamientos clínicos de 60 pacientes y de las manos de una enfermera, tras la digestión del ADN con *XbaI* y *SpeI* <sup>(104, 105)</sup>. Ocho de los pacientes y la enfermera estuvieron implicados en un posible brote en la unidad de cuidados intensivos, pero sólo 6 de los 8 pacientes tuvieron el mismo patrón electroforético, y el de las manos de la enfermera fue también diferente. Laing y cols. analizaron mediante PFGE con *SpeI* 80 aislamientos de *S. maltophilia* de 63 pacientes de 3 hospitales canadienses <sup>(2)</sup>. Todas las cepas mostraron un patrón diferente excepto 6 aislamientos procedentes de la UCI de uno de los hospitales. La repetición del análisis mostró unos patrones de PFGE estables y reproducibles. En otro estudio se demostró mediante PFGE utilizando *SpeI* que los aislamientos de lavados broncoalveolares eran indistinguibles de aquellos tomados de los broncoscopios que no habían sido esterilizados correctamente <sup>(195)</sup>. Fabe y cols. utilizaron esta técnica con *XbaI* y *DraI* para examinar los aislamientos de una unidad de hematología (24 cepas de 23 pacientes y un manguito de presión arterial), y encontraron un mismo patrón para 3 pacientes y otros tres patrones para tres parejas de pacientes hospitalizados en el mismo tiempo <sup>(196)</sup>. Una investigación de colonización pulmonar en pacientes con fibrosis quística no mostró transmisión cruzada mediante PFGE entre los 5 pacientes con cultivos positivos para *S. maltophilia* <sup>(197)</sup>. En una UCI médico-quirúrgica de 15 camas se detectó en un año *S.*

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

Recientemente se ha utilizado la PFGE en numerosas investigaciones epidemiológicas. Labarca y cols. estudiaron un brote de 8 casos de bacteriemias por *S. maltophilia* en trasplantados de médula ósea <sup>(17)</sup>, encontrando una gran heterogeneidad molecular, sólo 2 pacientes ingresados en la misma unidad tuvieron idénticos aislamientos. Schmitz y cols., en un estudio epidemiológico de 154 cepas procedentes de 24 hospitales europeos <sup>(31)</sup>, encontraron una gran diversidad de patrones, con pequeños agrupamientos clonales. Weber y cols. investigaron un brote de *S. maltophilia* en una unidad de cuidados intensivos mediante PFGE, y observaron que los pacientes estaban colonizados por 2 cepas diferentes, las cuales eran idénticas a los grifos de los lavabos de las habitaciones de los pacientes <sup>(190)</sup>. Valdezate y cols. estudiaron mediante PFGE (además de por ribotipificación) 76 aislamientos respiratorios de *S. maltophilia* de 25 pacientes con fibrosis quística durante un periodo de tiempo de 8 años; encontraron un aumento clonal del 47%, con aparición de nuevas cepas en el 44% de los pacientes con cultivos repetidamente positivos para *S. maltophilia*; de éstos, sólo 6 estuvieron colonizados durante más de 6 meses por la misma cepa <sup>(91)</sup>. Tripkovic y cols. estudiaron mediante PFGE varios agrupamientos de casos de *S. maltophilia* producidos por diferentes cepas simultáneamente en distintos lugares de un mismo hospital <sup>(198)</sup>.

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

rendimiento de estas técnicas, principalmente de la RAPD PCR, se aproxime en ocasiones al obtenido con la PFGE <sup>(105, 189)</sup>.

Se ha utilizado RAPD como único método de tipado en dos estudios. En uno de ellos se recogieron 130 aislamientos de *S. maltophilia* (48 clínicos, 51 del ambiente hospitalario y 31 de otros ambientes) en un periodo de 8 meses en un hospital francés <sup>(67)</sup>. Dieciséis aislamientos tuvieron el mismo patrón de RAPD en pares; 9 de ellos eran aislamientos clínicos, 5 del ambiente hospitalario y 2 de otros ambientes. El análisis RAPD de los 9 primeros reveló 5 tipos diferentes (4 pares de tipos) en pacientes ingresados en la misma unidad en el mismo tiempo. Los aislamientos del ambiente hospitalario fueron tomados en la misma semana y en la misma unidad pero no tuvieron relación con los aislamientos clínicos. Verweij y cols. <sup>(20)</sup> utilizaron también el RAPD como único método de tipado en un brote nosocomial ocurrido en una UCI neonatal. La misma cepa de *S. maltophilia* fue encontrada en el aspirado traqueal de 5 pretérminos y en tres grifos de los lavabos donde eran bañados los niños.

La ERIC-PCR también ha sido utilizada con éxito para tipar *S. maltophilia*. Chatelut y cols. analizaron 38 aislamientos clínicos, 9 de una unidad de quemados, 20 no relacionados epidemiológicamente, y 9 procedentes del esputo de un paciente con fibrosis quística, durante un periodo de 22 meses <sup>(200)</sup>. Todas las cepas fueron diferentes excepto las del paciente con fibrosis quística que estaban estrechamente relacionadas. Los autores comparan ERIC-PCR con RAPD y concluyen que ambas son rápidas, reproducibles y discriminatorias, aunque la interpretación de los resultados es más fácil con ERIC-PCR. Berg y cols. analizaron 40 aislamientos de *S. maltophilia* procedentes de fuentes clínicas y ambientales con tres métodos moleculares; ribotipificación, BOX-PCR y PFGE tras la digestión con *DraI* <sup>(70)</sup>. Los tres métodos demostraron una gran diversidad de patrones, sin agrupamientos. Sin embargo, PFGE fue el más discriminatorio, aunque BOX-PCR fue el método más rápido. García de Viedma y cols. realizaron un estudio molecular de 11 aislamientos de *S. maltophilia* procedentes de 7 neonatos mediante PCR, PFGE y ERIC-PCR <sup>(16)</sup>. Con los tres métodos se demostró que todos los aislamientos excepto uno tenían una alta homogeneidad, y, por tanto, la existencia de transmisión cruzada.



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

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

A pesar de los numerosos brotes comunicados en los que se identifican agrupamientos de cepas con el mismo patrón <sup>(1-2, 4, 17, 20, 61, 67, 104-105, 184, 189-190, 193, 195-196)</sup>, aún no se tiene un conocimiento exacto de las fuentes y de los modos de transmisión de *S. maltophilia*. Se han descrito posibles reservorios ambientales, como grifos, desagües, humidificadores de ventiladores <sup>(1, 20, 61, 66, 67, 184, 190, 195)</sup>. Algunos estudios epidemiológicos moleculares han demostrado evidencias de transmisión cruzada nosocomial <sup>(16)</sup>, aunque otros consideran que la transmisión se produce por múltiples adquisiciones independientes desde las fuentes ambientales, dada la diversidad de cepas identificadas en una misma institución <sup>(67, 194)</sup>, su frecuente aislamiento en una gran variedad de fuentes ambientales, y la similitud de estos aislamientos ambientales a los de las muestras clínicas <sup>(66)</sup>.

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

*S. maltophilia* puede producir un amplio espectro clínico de infecciones. Desde las primeras series de casos publicados se ha considerado un microorganismo de baja patogenicidad (41, 162, 203), debido a la dificultad para diferenciar entre colonización e infección, sobre todo cuando *S. maltophilia* se aísla en lugares superficiales y habitualmente no estériles, como la piel y el tracto respiratorio alto. Esta dificultad se ve incrementada cuando, además, se aísla en cultivos mixtos. Recientes estudios utilizando criterios más estrictos para definir la infección, y en los que se ha aislado *S. maltophilia* de lugares estériles, han encontrado unas tasas de infección más altas, situándose alrededor del 50% de los aislamientos (3, 6, 23, 60, 61). A pesar de que *S. maltophilia* se ha considerado fundamentalmente un patógeno nosocomial (23, 35, 63), produce también infecciones en la comunidad (2, 42, 60, 100, 189, 203), y con frecuencia superior a la anteriormente considerada.

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

Los aislamientos de *S. maltophilia* procedentes del tracto respiratorio son los más frecuentes en los pacientes hospitalizados, con porcentajes que varían desde el 40 al 89% (2, 5, 6, 23, 61, 63, 67). Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones se considera a *S. maltophilia* como un simple colonizador (2, 6, 60, 61).

Los pacientes con infección respiratoria por *S. maltophilia* suelen padecer problemas pulmonares de base, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las bronquiectasias, la cifoescoliosis o la obstrucción endobronquial (2, 5, 6, 23), que los predisponen a la adquisición respiratoria de *S. maltophilia*. Se ha descrito un caso de infección pulmonar después de un trasplante de pulmón (204).

Aunque no es lo más habitual, *S. maltophilia* puede producir neumonías adquiridas en la comunidad (205-208), gran parte de ellas en pacientes con condiciones predisponentes (2, 205-207). Sales y cols. describen un caso de neumonía de la comunidad en un paciente con SIDA (205), y Franzetti y cols. en un estudio sobre infecciones por *Pseudomonas* en pacientes con SIDA, describen dos neumonías por *S. maltophilia* (206). Irufine y cols. comunican un

caso de neumonía de la comunidad por una cepa mucoide de *S. maltophilia* en una mujer con bronquiectasias <sup>(207)</sup>.

Los pacientes con fibrosis quística son otro grupo de enfermos en los que la prevalencia de *S. maltophilia* se ha incrementado con los años, con una gran variabilidad dependiendo del centro hospitalario. Así, Frederiksen y cols. refieren en un centro de fibrosis quística de Dinamarca un incremento de la prevalencia de menos del 2% en 1.975 a un 19% en 1.993 <sup>(209)</sup>, y en un centro británico de 0% en 1.983 a 10% en 1.990 <sup>(59)</sup>. De 1.993 a 1.994 la prevalencia subió en otro centro británico de un 10 a un 19% <sup>(11)</sup>, y en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid lo hizo hasta un 30% <sup>(77)</sup>. Denton y cols. en un centro británico de fibrosis quística refieren una incidencia de un 25% entre 1.993 y 1.995 <sup>(7)</sup>, y Valdezate y cols. en el hospital Ramón y Cajal de Madrid del 24% entre 1.991 y 1.998 <sup>(91)</sup>. Aunque la prevalencia e incidencia en EEUU han aumentado, se han mantenido en cifras algo más bajas. Denko y cols. refieren entre 1.982 a 1.994, un incremento de la prevalencia del 5,6% al 8,76%, y de la incidencia del 1,6 al 5,7% <sup>(210)</sup>, mientras que Talmauci y cols. describen un aumento de incidencia del 2,8% al 6,2% entre 1.993 a 1.997 <sup>(24)</sup>. Este incremento del número de aislamientos a lo largo de los años puede tener un origen multifactorial. Denton y cols. en un estudio de casos y controles identifican a la hospitalización prolongada, la utilización crónica de antimicrobianos antipseudomonas, el haber estado colonizado por *P. aeruginosa* en el pasado, o estar crónicamente colonizado por otros microorganismos, como factores de riesgo para la adquisición de *S. maltophilia* <sup>(11)</sup>. Talmauci y cols., en otro estudio de casos y controles, observan que la administración crónica de antimicrobianos (orales, intravenosos o inhalados) y la administración de corticosteroides orales son factores de riesgo para su adquisición <sup>(24)</sup>. Los pacientes con fibrosis quística pueden estar colonizados durante largos periodos de tiempo por *S. maltophilia* <sup>(91, 200-211)</sup>, sobre todo aquellos de mayor edad <sup>(91, 211)</sup>. En los últimos años, la utilización de medios selectivos para la identificación de *S. maltophilia* en el esputo puede que haya contribuido al aumento del número de aislamientos <sup>(150)</sup>, junto a los factores anteriormente señalados.

No existe evidencia de transmisión nosocomial de *S. maltophilia* entre pacientes con fibrosis quística <sup>(7, 197, 212)</sup>. Aunque Denton y cols. demostraron

alguna evidencia de adquisición del microorganismo desde el ambiente hospitalario, no pudieron demostrar esta adquisición desde las superficies domésticas <sup>(7)</sup>. Hutchinson y cols. en una investigación en pacientes con fibrosis quística encontraron *S. maltophilia* en los nebulizadores de 4 pacientes, pero ninguno de ellos estaba colonizado por el microorganismo <sup>(76)</sup>.

No se conoce claramente el significado pronóstico de *S. maltophilia* en la función pulmonar de los pacientes con fibrosis quística. En algunos estudios no se ha demostrado una peor evolución en los pacientes colonizados o infectados <sup>(24, 59, 210)</sup>, aunque en otros se ha observado un progresivo deterioro de la función pulmonar, particularmente en aquellos pacientes colonizados crónicamente durante largos periodos de tiempo y con recuentos de *S. maltophilia* en esputo superiores a  $10^5 - 10^6$  UFC/ml <sup>(77, 160, 210)</sup>.

Algunas series han encontrado que *S. maltophilia* es responsable del 5% de las neumonías nosocomiales, aunque en otras series no se considera un agente causante de las mismas <sup>(41)</sup>. Los casos de neumonía nosocomial se han observado con mayor frecuencia durante los brotes de infección <sup>(3, 4, 20, 61, 184, 185)</sup>. Estas neumonías se han asociado con la ventilación mecánica, traqueostomía, exposición previa a antimicrobianos, y con la utilización de equipos de terapia respiratoria, como nebulizadores y aerosoles de polimixina <sup>(2, 4, 5, 9, 23, 61, 63)</sup>.

La neumonía nosocomial por *S. maltophilia* se ha asociado con un incremento significativo de la mortalidad <sup>(6, 28, 32, 63)</sup>. Kollef y cols., en un estudio sobre la mortalidad en pacientes con neumonía tardía asociada a ventilación mecánica encuentran *S. maltophilia* como factor de riesgo de mortalidad hospitalaria <sup>(213)</sup>. La mortalidad en los pacientes inmunodeprimidos con neumonía por *S. maltophilia* es también elevada. Khardori y cols. describen en una serie de infecciones nosocomiales por este microorganismo en pacientes con cáncer a 5 pacientes con neumonías, de los que 3 fallecen <sup>(61)</sup>. Fujita y cols., en otra serie de neumonías en inmunodeprimidos refieren 5 muertes en 10 pacientes <sup>(13)</sup>.

La fuente desde la que los pacientes adquieren *S. maltophilia* no está aclarada <sup>(60)</sup>. Aunque se ha aislado *S. maltophilia* en los circuitos de ventilación mecánica <sup>(1, 4, 184, 214)</sup>, puede que sólo signifique una contaminación desde los pacientes en vez de la fuente de infección en sí. Klick y Du Moulin describieron

un agrupamiento de casos en una unidad de cuidados intensivos en la cual estuvo implicado un analizador de oxígeno contaminado por *S. maltophilia* <sup>(215)</sup>, y Korn y cols. describieron también un brote asociado con la línea de temperatura de un ventilador <sup>(216)</sup>. Turner-Hubbard y cols. atribuyeron el aislamiento de *S. maltophilia* en lavados broncoalveolares a la falta de protocolos de esterilización de los broncoscopios <sup>(195)</sup>. No encontraron infección clínica tras la utilización de los broncoscopios contaminados.

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

### **Bacteriemia.**

*S. maltophilia* se aísla con gran frecuencia en muestras de hemocultivo (3, 6, 21, 22, 29, 30, 42, 61, 63, 217, 218), y con una incidencia en aumento <sup>(29, 219, 220)</sup>. Puede ser secundaria a infecciones cardiopulmonares, urinarias, gastrointestinales, o de piel y tejidos blandos <sup>(12, 22, 29-30, 32, 187, 221-222)</sup>, pero a menudo se trata de bacteriemias primarias. Los dispositivos intravasculares son una causa importante de bacteriemia y han cobrado una importancia creciente en los últimos años (3, 12, 21-22, 28-30, 32, 42, 53, 63, 217-218, 220). Por ello, cuando el foco de infección responsable de la bacteriemia no es aparente en un paciente con un catéter intravascular, se tiende a pensar que dicho catéter es el origen de la misma. En algunos estudios ha sido posible identificar el reservorio ambiental a través del cual se ha producido la bacteriemia por *S. maltophilia*. Flaherty y cols. investigaron un brote de bacteriemias por bacilos gramnegativos que incluían 3 casos producidos por *S. maltophilia* y uno producido por *S. maltophilia* y *Enterobacter cloacae*, y en el cual se identificó la superficie contaminante en una anilla del hemodializador <sup>(188)</sup>. En otro estudio se simuló una diálisis tras la contaminación de las anillas del hemodializador con *S. maltophilia* y *Mycobacterium chelonae* con su posterior esterilización, y a pesar de ello se demostró contaminación del compartimento sanguíneo por estos microorganismos <sup>(223)</sup>. Una inadecuada desinfección de los capilares de los dializadores también se ha visto implicada en otro brote de bacteriemias por *S. maltophilia* <sup>(56)</sup>. Se ha comunicado un brote de bacteriemias por *S. maltophilia*

tras cirugía cardíaca en niños, donde la fuente de bacteriemia fueron los monitores de medición de presión arterial <sup>(186)</sup>.

Es importante distinguir entre bacteriemias y pseudobacteriemias debidas a la contaminación sanguínea a través de los materiales utilizados en la extracción, como es el caso de la inoculación de la sangre en tubos anticoagulantes no estériles previa a la inoculación en los tubos de hemocultivos <sup>(187, 224)</sup>.

En algunos casos se han descrito recidivas de bacteriemias <sup>(21, 32, 55, 193, 225)</sup>. La mayor parte de ellos eran de pacientes con catéteres venosos centrales, y la bacteriemia se controló tras su retirada. Técnicas moleculares demostraron que los episodios eran producidos por los mismos microorganismos <sup>(193)</sup>.

La mortalidad asociada a la bacteriemia por *S. maltophilia* puede ser elevada <sup>(22, 30, 32, 217)</sup>. En una serie de 32 casos, Jang y cols. encontraron un pronóstico fatal en 22 de los pacientes (69%), de los que 13 (41%) murieron por una causa directamente atribuible a la septicemia <sup>(217)</sup>. En otra serie de 91 bacteriemias, Muder y cols. observaron una mortalidad cruda y aguda del 38% y el 25%, respectivamente <sup>(30)</sup>. En otra serie de 37 bacteriemias significativas en pacientes hematológicos se observó una mortalidad aguda del 24% <sup>(30)</sup>. Sin embargo, Herrero y cols. comunicaron 11 casos de bacteriemias significativas sin muertes atribuibles a ellas <sup>(21)</sup>. Las bacteriemias polimicrobianas con *S. maltophilia* son frecuentes <sup>(32)</sup>. Diversos estudios han sugerido que no existen diferencias significativas en el pronóstico comparadas con las monomicrobianas <sup>(12, 30, 32)</sup>, aunque en algunos estudios se ha descrito una mayor mortalidad en estas últimas <sup>(22, 29)</sup>. La mortalidad se ha asociado a factores relacionados con la patología de base del paciente, como la neutropenia severa y la gravedad de la enfermedad de base, con la utilización de un tratamiento antimicrobiano no adecuado <sup>(22, 30, 217)</sup>, y con factores relacionados con la infección por *S. maltophilia*, como la presencia de “shock” séptico al inicio, o cuando el foco primario de la bacteriemia es una neumonía <sup>(28, 32, 63)</sup>. Se han descrito complicaciones en la septicemia por *S. maltophilia*, como la coagulación intravascular diseminada, púrpura fulminante o ectima gangrenoso <sup>(41, 62, 217, 163, 225)</sup>.

**Endocarditis.**

Según nuestro conocimiento, se han descrito 23 casos de endocarditis en la literatura (8, 32, 75, 217, 221-222, 224-234). El 87% de los pacientes tenía factores de riesgo para endocarditis: antecedente de cirugía cardiaca (60%), adicción a drogas por vía parenteral (32%), dispositivos intravasculares (2 catéteres venosos centrales, 1 reservorio, y 1 catéter ventriculoatrial) (18%), extracción o manipulación dentaria (14%), cistoscopia, y contaminación de la sustancia anticoagulante del sistema venoso del paciente. El 52% de las endocarditis ocurrieron sobre válvulas protésicas, y de las ocurridas sobre válvulas nativas, en el 60% no existía patología valvular de base. Las endocarditis sobre válvulas protésicas afectaron al lado izquierdo del corazón; y de las nativas, el 50% se produjo en la válvula aórtica y el 38% en la tricúspide. Catorce endocarditis fueron postoperatorias, tanto tempranas (32), como tardías (224). En ausencia de abuso a drogas y de cirugía valvular la endocarditis es rara. Gutiérrez Rodero y cols. describen un caso de endocarditis sobre válvula nativa seguido de la infección de una derivación ventriculoatrial (75).

La forma de presentación clínica es similar a la de otros bacilos gramnegativos, y puede complicarse con abscesos en el anillo valvular o miocardio (8, 222, 225), con embolismos sépticos (222, 224) o absceso de pulmón (75). El pronóstico de la endocarditis por *S. maltophilia* es variable; se produjo una mortalidad del 39%, que fue similar para las endocarditis protésicas que para las nativas. El 50% de los pacientes tuvieron que ser intervenidos (62% de las endocarditis protésicas). En casi todos los pacientes se utilizaron en el tratamiento dos o más antimicrobianos.

Se han descrito también casos de pericarditis (32, 221), infección del saco pseudopericárdico en el recipiente de un corazón artificial (41), y pseudoaneurisma de la arteria subclavia izquierda en un paciente con leucemia aguda y neumonía (235).

**Infección del Sistema Nervioso Central.**

La meningitis causada por *S. maltophilia* es rara. En neonatos y niños suele aparecer espontáneamente (236-237), mientras que en adultos suele ser secundaria a procedimientos neuroquirúrgicos (225, 238-239). La presencia de material extraño como derivaciones de líquido cefalorraquídeo, tubos de

ventriculotomía o reservorios subcutáneos para el tratamiento de meningitis carcinomatosas puede ser un factor importante en la patogénesis de estas infecciones <sup>(240-241)</sup>. Se ha descrito un caso de absceso epidural tras la colocación de un catéter espinal epidural <sup>(242)</sup>. La meningitis en adultos sin antecedentes neuroquirúrgicos es muy rara <sup>(243)</sup>. La otra especie de *Stenotrophomonas*, *S. africana*, fue aislada en el líquido cefalorraquídeo de un refugiado de Ruanda infectado por el VIH que sufría un cuadro de meningoencefalitis <sup>(112)</sup>.

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

*S. maltophilia* se aísla con cierta frecuencia en muestras de orina, pero se desconoce su papel como patógeno <sup>(41)</sup>, y, por tanto, es considerado una causa infrecuente de infección urinaria <sup>(61, 103, 221, 253)</sup>. En la mayoría de las ocasiones la infección suele ser nosocomial <sup>(2)</sup>, y generalmente se asocia a patología estructural del tracto urinario <sup>(14)</sup>, a cirugía, o a instrumentalización del mismo (incluido el sondaje urinario) <sup>(61, 221, 253-254)</sup>. VanCouwenberghe y cols. en un estudio caso y control de factores de riesgo asociados a la adquisición de *S. maltophilia* <sup>(5)</sup>, encuentran que los casos están sondados con mayor frecuencia y durante más tiempo que los controles, pero no evalúan su significación dado el bajo número de pacientes. Se ha descrito un brote de infección nosocomial por la instilación intravesical de un desinfectante contaminado <sup>(103)</sup>. Las infecciones urinarias por *S. maltophilia* de la comunidad son raras <sup>(5, 254)</sup>. Se han comunicado 2 casos en pacientes con infección por el VIH <sup>(255)</sup>.

*S. maltophilia* puede producir también uretritis, abscesos periuretrales y epididimitis <sup>(41, 256)</sup>, incluso se ha aislado en una muestra de semen de un hombre fértil <sup>(41)</sup>.

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

*S. maltophilia* es un aislamiento relativamente frecuente de heridas y otras lesiones de la piel <sup>(41, 61, 63, 253, 256)</sup>. Su papel como patógeno es difícil de establecer debido a la falta de información clínica, microbiológica y de criterios diagnósticos de los casos comunicados <sup>(35, 41, 62)</sup>, problema que se ve agravado cuando se aísla en cultivos polimicrobianos. La infección de la herida puede



ocurrir tras traumatismos, cirugía o quemaduras <sup>(41, 253)</sup>. También puede ocurrir por pérdida iatrogénica de la continuidad de la piel por osteomas o inserción de catéteres, ya sean vasculares o percutáneos <sup>(32, 54, 62)</sup>.

La celulitis primaria o metastásica también se ha descrito en algunos pacientes, sobre todo en aquellos con neoplasias sólidas y hematológicas <sup>(22, 32, 41, 62, 257)</sup>. Vartivarian y cols. en una serie de 114 infecciones por *S. maltophilia* en pacientes con cáncer, describen 5 casos de celulitis primaria y 6 casos de celulitis metastásica <sup>(62)</sup>. La celulitis metastásica puede presentarse como un ectima gangrenoso, que aunque está asociado con bacteriemias por *P. aeruginosa*, también se ha descrito en infecciones sistémicas por *S. maltophilia* en pacientes oncológicos <sup>(32, 62, 159, 163, 217)</sup>. Cinco de los 6 casos de celulitis metastásica en esa misma serie se manifestaron como lesiones dérmicas nodulares que simulaban una infección diseminada por hongos, y que se acompañaron de un mal pronóstico <sup>(62)</sup>.

*S. maltophilia* puede producir lesiones mucocutáneas y perineales en pacientes con neoplasias <sup>(41, 62)</sup>. Otras infecciones de tejidos blandos por *S. maltophilia* descritas son: celulitis umbilical <sup>(103)</sup>, heridas por arañazo de gatos y picaduras <sup>(203)</sup>.

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

Algunos individuos pueden ser portadores gastrointestinales asintomáticos de *S. maltophilia*, aunque es una causa muy rara de infección del tracto digestivo. Se han comunicado casos de aislamientos en líquido ascítico <sup>(41, 203, 260)</sup>, pero los más importantes son los casos de peritonitis en pacientes en diálisis crónica peritoneal ambulatoria <sup>(49, 50, 51, 54, 55, 261-262)</sup>. Estas peritonitis pueden ser secundarias a la infección del lugar de inserción de la cánula Tenckhoff, aunque no siempre progresan a peritonitis <sup>(54)</sup>. La infección local del lugar de inserción del catéter no suele precisar retirada del mismo y evolucionan favorablemente con tratamiento antimicrobiano o simplemente con curas locales <sup>(49, 54)</sup>. Las peritonitis sí precisan en la mayoría de los casos retirada del catéter y tratamiento antimicrobiano intravenoso <sup>(49, 50, 51, 54, 262)</sup>. Dapena y cols. compararon la infección del sitio de inserción del catéter peritoneal por *S. maltophilia* en 13 pacientes, con 17 pacientes con infección por *Pseudomonas* <sup>(54)</sup>, y encontraron que la infección por *S. maltophilia* se

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

*S. maltophilia* puede producir otro tipo de infecciones intraabdominales, como abscesos pancreáticos secundarios a pancreatitis necrotizante <sup>(263)</sup>, abscesos hepáticos <sup>(264)</sup> o colangitis. Se han descrito 6 casos de colangitis; una en un paciente con SIDA <sup>(265)</sup> y 5 en pacientes con obstrucción de la vía biliar secundaria a neoplasias <sup>(266)</sup>.

Zuravleff y cols. describieron un caso de bacteriemia secundaria a una gastroenteritis <sup>(221)</sup>, aunque no estuvo clara la relación entre ambos eventos. También se ha aislado *S. maltophilia* formando parte de la flora oral de pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia <sup>(41)</sup>, aunque sin observarse signos de infección.

Se ha sugerido que algunas variantes de *S. maltophilia* con pared defectuosa pudieran tener algún papel en la patogénesis de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa <sup>(41)</sup>. Graham y cols. mediante técnicas de hibridación de ADN identificaron secuencias homólogas a las de *S. maltophilia* en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal <sup>(267)</sup>, pero estudios adicionales inmunológicos, serológicos e inmunohistoquímicos no lo pudieron corroborar <sup>(41, 268-269)</sup>.

### **Infección Ocular.**

La incidencia de infecciones oculares por *S. maltophilia* parece estar en aumento <sup>(244)</sup>. Se ha descrito una gran variedad de síndromes, como conjuntivitis, queratitis, escleritis, dacriocistitis y celulitis preseptal <sup>(41, 244)</sup>. También se han observado casos de conjuntivitis, queratitis y úlceras corneales en portadores de lentes de contacto en las cuales se ha aislado *S. maltophilia* <sup>(41, 244-245)</sup>. Se han comunicado 5 casos de endoftalmitis, dos tras la extracción de cataratas <sup>(246-247)</sup>, uno tras la implantación de una lente intraocular <sup>(248)</sup>, uno tras la implantación de un preparado de ganciclovir <sup>(41)</sup>, y otro después de una herida penetrante con un objeto de madera <sup>(249)</sup>. Se ha

referido un caso de absceso intralenticular <sup>(250)</sup>. *S. maltophilia* se ha aislado en las lentes de contacto y en los objetos para su cuidado <sup>(41, 244, 251)</sup>, y aunque se ha sugerido que existe sinergia entre *S. maltophilia* y *Acanthamoeba* spp., que puede ser importante en la patogénesis de la queratitis amebiana asociada a lentes de contacto <sup>(41)</sup>, no se ha demostrado en otros estudios <sup>(251)</sup>. *S. maltophilia* también se ha aislado en los sistemas de aspiración de fluidos utilizados en las vitrectomías e intervenciones de cataratas <sup>(252)</sup>.

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

La infección ósea y la articular son raras. Suelen ir seguidas de cirugía ortopédica o de traumatismos <sup>(41, 60, 253, 258-259)</sup>. Se ha descrito el caso de un adicto a drogas por vía parenteral con infección de la sínfisis del pubis por *S. maltophilia* y *P. aeruginosa* <sup>(41)</sup>, y un caso de bursitis prepatelar <sup>(41)</sup>.

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

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

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

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

Los resultados de las diferentes pruebas de sensibilidad pueden afectarse por numerosos factores. La composición del medio de cultivo es un factor determinante en la realización de dichas pruebas in vitro con *S. maltophilia*. Para el grupo de los betalactámicos, parece que influyen tanto el tipo de nutriente utilizado en el medio como su concentración <sup>(270)</sup>. Bonfiglio y

cols. mencionan al medio *Isosensitest* como el más adecuado al ofrecer menos variaciones en sus resultados. El agar Mueller-Hinton produjo una disminución de sensibilidad a los diferentes agentes, que fue más evidente con los betalactámicos, y más acusada con la progresiva disminución de los nutrientes de dicho medio <sup>(270)</sup>. La concentración de  $Zn^{2+}$  en el medio de cultivo, pero no la de  $Ca^{2+}$  y  $Mg^{2+}$ , influye en la sensibilidad de *S. maltophilia* a imipenem <sup>(271)</sup>. Este efecto no ocurre, sin embargo, con meropenem, pues la sensibilidad disminuye con pequeños incrementos en la concentración de los iones <sup>(272)</sup>. Esto puede ser debido a que la betalactamasa L1 (ver posteriormente) necesita de su estructura multimérica para hidrolizar imipenem, mientras que bastaría con la monomérica (que requiere menos zinc) para hidrolizar meropenem, pues si la resistencia principal a las carbapenemas es mediada por la hidrólisis de la betalactamasa L1 se deberían de afectar ambos agentes por igual <sup>(273)</sup>. La concentración de iones divalentes afecta a la concentración mínima inhibitoria (CMI) de las carboxi- y ureidopenicilinas <sup>(83, 274)</sup>. Se han observado efectos similares con las tetraciclinas, polimixina B, aminoglucósidos y trimetoprim-sulfametoxazol <sup>(83, 274)</sup>. Con la gentamicina y la tobramicina se han encontrado diferencias en la CMI cuando se comparan técnicas de caldo y de agar <sup>(41)</sup>.

Durante la última década varios autores han ofrecido resultados poco concordantes entre los métodos de sensibilidad y las recomendaciones del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Los métodos de difusión con disco, en general, parece que son inapropiados y poco reproducibles <sup>(41, 48, 53, 73, 275)</sup>, con marcadas variaciones en los resultados observados a las 24 y las 48 horas de incubación <sup>(68, 275)</sup>. A pesar de que Arpi y cols. señalan que la difusión con disco es tan fiable como el E test y la dilución en agar cuando determinan la sensibilidad a ciprofloxacino de 124 aislamientos clínicos de *S. maltophilia* <sup>(276)</sup>, otros autores han señalado que la determinación de la sensibilidad a las quinolonas, y particularmente ciprofloxacino, mediante difusión con disco parecen tener grandes problemas <sup>(41, 275, 277)</sup>. Hohl y cols., en un estudio de 33 aislamientos clínicos comparan la dilución en agar y la difusión con disco <sup>(73)</sup>, y observan un 12% de errores máximos y un 58% de errores menores en la determinación de la sensibilidad a ciprofloxacino. A pesar de que la mayoría de los investigadores coinciden en

los errores de la difusión con disco que sobreestiman la sensibilidad de las quinolonas frente a *S. maltophilia*, también han sido descritos falsas resistencias <sup>(277)</sup>. El NCCLS recomienda la dilución en caldo o en agar como método de determinación de sensibilidad para *S. maltophilia* <sup>(79)</sup>. Yao y cols. comparan el método E test con la dilución en agar en 176 aislamientos clínicos de *S. maltophilia*, y encuentran una correlación del 94% entre ambos <sup>(48)</sup>, destacando que es un método fiable para los betalactámicos, tobramicina, trimetoprim-sulfametoxazol y fluorquinolonas, dados los escasos errores graves que ofrece. Sin embargo, Pankuch y cols. observan importantes diferencias en los resultados de sensibilidad obtenidos por los distintos métodos, que incluían la dilución en agar, la microdilución en caldo, el E test y la difusión con disco <sup>(275)</sup>. La dilución en agar era el método que mejor se correlacionaba con los resultados obtenidos en la curva de muerte bacteriana para ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam y ciprofloxacino, y, por tanto, era el más apropiado para la determinación de la CMI en esta especie. La difusión con disco, el E test y la microdilución deberían ser modificados para obtener una mejor correlación con los otros métodos <sup>(275)</sup>.

Traub y cols., ante las discrepancias entre los métodos de difusión y la dilución en agar, propusieron esclarecer esta situación con la inclusión de nuevos criterios para la interpretación de los resultados obtenidos por la difusión con disco para aminoglucósidos, cefalosporinas, cloranfenicol, piperacilina-tazobactam y ticarcilina-ácido clavulánico, aumentando el diámetro del halo de inhibición de las cepas que habían sido incluidas en la categoría de sensibilidad intermedia a los antimicrobianos <sup>(278)</sup>.

Carroll y cols. estudian la sensibilidad de 57 aislamientos clínicos por difusión con disco y 19 los aleatorizan para comparar la sensibilidad de cinco métodos diferentes (difusión con disco, E test, microdilución en caldo *Alamar colimetric*, *Vitek*, y *MicroScan*) con el método de microdilución en caldo habitual <sup>(280)</sup>. Entre los métodos de difusión con disco y el E test encuentran una estrecha relación, pero grandes inconsistencias para todos los antimicrobianos ensayados, excepto el cotrimoxazol, con los métodos que empleaban caldo (microdilución y sistemas comerciales de microdilución). Las mayores discrepancias las obtienen cuando el periodo de incubación se extiende hasta 48 horas, al igual que Pankuch y cols., que también habían

establecido previamente que las menores variaciones en los tiempos de lectura se producían en dilución en agar <sup>(275)</sup>. Tras estos hallazgos, sumados a los trabajos anteriores de su grupo con modelos de simulación farmacodinámica <sup>(281)</sup>, en los cuales los recrecimientos bacterianos eran evidentes, Carroll y cols. recomiendan que con los antimicrobianos como doxiciclina, minociclina o cotrimoxazol, que muestran gran actividad frente a *S. maltophilia* independientemente del método y del tiempo de lectura empleados, es preferible la interpretación de los resultados transcurridas 16-18 horas, mientras que para los agentes bactericidas es aconsejable la incubación de las pruebas hasta 48 horas <sup>(280)</sup>. Esta independencia de la metodología a cotrimoxazol fue posteriormente puesta de manifiesto por Wiles y cols. con diversos métodos, entre los que existió buena correlación <sup>(382)</sup>.

La temperatura de incubación es otro de los factores que influye en los resultados de las pruebas de sensibilidad. Se observó que la sensibilidad a los aminoglucósidos y a la polimixina B disminuía cuando las bacterias se incubaban a 30°C, en comparación con los resultados obtenidos a 37°C <sup>(41, 81)</sup>. Wilcox y cols. establecieron una fuerte correlación entre las alteraciones en las proteínas de la membrana externa y la resistencia dependiente de la temperatura a la gentamicina <sup>(283)</sup>. Más tarde, y en sucesivas publicaciones, Rahmati-Bahram y cols. <sup>(284)</sup> relacionan la disminución de la sensibilidad a 30°C con cambios en la conformación de la estructura del lipopolisacárido, en relación con un mayor contenido en el antígeno O y una variación en el contenido de fosfatos, sitio de unión más importante de los aminoglucósidos <sup>(284-286)</sup>. Con las quinolonas también se ha encontrado una dependencia de la temperatura, con incrementos de la CMI cuando *S. maltophilia* se incubaba a 30°C <sup>(81)</sup>. Howe y cols. comunicaron una disminución de la sensibilidad a 30°C para colistina, quinolonas, aminoglucósidos, y macrólidos, con mínimo efecto con los betalactámicos, cloranfenicol, tetraciclinas, rifampicina, fosfomicina y vancomicina <sup>(287)</sup>. Con cotrimoxazol no hubo diferencia. En un estudio de sensibilidad dependiente de temperatura realizado con 20 antimicrobianos en 104 cepas de *S. maltophilia* <sup>(357)</sup>, se encontró que la sensibilidad era al menos cuatro veces mayor a 37°C para la gentamicina (51% de las cepas), amikacina (47%), colistina (44%) y tetraciclina (34%). Para una temperatura de 30°C la

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

Algunos autores han propuesto que dado que muchas infecciones producidas por *S. maltophilia*, como el “shock” séptico, lesiones de la piel o peritonitis en pacientes sometidos a diálisis, pueden cursar con bajas temperaturas, la determinación de la sensibilidad debería realizarse a 30°C (283-285).

Diversos estudios han determinado la sinergia in vitro de diferentes combinaciones de antimicrobianos frente a *S. maltophilia*, particularmente de cotrimoxazol y fluoroquinolonas con otros antimicrobianos. La mayoría de las investigaciones se han realizado utilizando la técnica del “tablero de ajedrez” en caldo o agar, la cual tiene algunos inconvenientes <sup>(41)</sup>. Uno de ellos es que da la información de forma discontinua, es decir, informa sólo si existe crecimiento bacteriano o no. La técnica de la curva de muerte bacteriana dependiente del tiempo ofrece, sin embargo, una información continua de la respuesta antimicrobiana. Otros inconvenientes del método del “tablero de ajedrez” son que permite sólo obtener una información precisa del efecto de las concentraciones antimicrobianas por encima y por debajo de la CMI, y que se asume que la inhibición del crecimiento bacteriano sigue una curva dosis-respuesta lineal, hecho no siempre cierto. A pesar de estas desventajas, la técnica del “tablero de ajedrez” puede ser útil en los análisis preliminares de sinergia, como cuando ninguno de los antimicrobianos estudiados sería efectivo si se utilizase sólo.

### **Mecanismos de Resistencia**

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

## Betalactámicos

La multirresistencia a los betalactámicos, fundamentalmente de carácter intrínseco, se debe principalmente a la producción heterogénea de dos tipos de betalactamasas, denominadas L1 y L2 (26, 288-289). La expresión de las betalactamasas es intrínseca e inducible, por lo que se pensó que al igual que sucedía en otras especies bacterianas, la codificación de L1 y L2 era de tipo cromosómico. Un estudio reciente muestra que la codificación de estas enzimas se localiza en un fragmento de tipo plasmídico de gran tamaño que puede considerarse como parte de un cromosoma fragmentado (136).

L1, producida por casi todas las cepas, pertenece a la familia de las metaloenzimas, aunque su secuencia de aminoácidos muestra significativas diferencias con las enzimas de esta clase producidas por *Aeromonas hydrophila* y *Bacillus cereus* (41). Estas enzimas son dependientes del zinc en el centro activo, y aunque este catión puede ser sustituido por  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ , o  $\text{Ni}^{2+}$ , las enzimas resultantes son menos activas que la nativa (41). La holoenzima, que consiste en un tetrámero de cuatro subunidades idénticas, hidroliza a una amplia gama de betalactámicos, con grados diferentes de eficiencia catalítica. Esta holoenzima tiene fundamentalmente actividad penicilinasas, y no puede hidrolizar monobactámicos como el aztreonam. Esta betalactamasa ha sido estudiada profundamente por su capacidad para hidrolizar carbapenemas, como imipenem y meropenem. El enzima es sensible a agentes quelantes como el EDTA, pero no a los inhibidores de la betalactamasa habituales, como el ácido clavulánico. Payne y cols. han demostrado la inhibición de L1 y otras metalo-betalactamasas por derivados del ácido tiol ester mercaptoacético (290). L1 presenta un contenido en G + C del 68,4% y tiene una masa molecular aproximada de 29 kD, con un pI de 6,5.

L2, que se presenta en forma de dímero en estado nativo, es una enzima con una serina en el centro activo. La comparación de su secuencia de aminoácidos con la de otras enzimas ha mostrado que está estrechamente relacionada con las TEM-betalactamasas (134). L2 tiene fundamentalmente actividad penicilinasas y cefalosporinasas, pero hidroliza también el aztreonam (288). Al contrario que L1, no hidroliza apenas a las carbapenemas y es sensible a los inhibidores de la betalactamasa. Aunque L2 es más sensible al ácido clavulánico que a tazobactam y a sulbactam, no parece existir relación entre el



inhibidor de betalactamasa y la CMI de la combinación betalactámico-inhibidor <sup>(41)</sup>. L2 es resistente a la acción del EDTA (100 µM), tiene un contenido G + C del 71,6%, una masa molecular aproximada de 31,5 kD, y presenta un pI de 8,4.

Ambas L1 y L2 incrementan su expresión en presencia de un betalactámico inductor, por lo que se pensó que esta expresión se hallaba coordinada de forma conjunta <sup>(291-292)</sup>. Datos más recientes indican que estas enzimas se inducen por distintas vías, posiblemente divergentes, aunque la regulación de ambos mecanismos posiblemente esté solapada <sup>(293)</sup>.

Cullmann y Dick fueron los primeros en describir la presencia de seis betalactamasas diferentes en 20 aislamientos clínicos de *S. maltophilia* <sup>(294)</sup>. Esta heterogeneidad fue confirmada posteriormente por Paton y cols. <sup>(289)</sup>. Actualmente se conocen cinco isoformas enzimáticas activas de L1, codificadas como L1a <sup>(133)</sup>, L1b <sup>(135)</sup>, L1c, L1d y L1e <sup>(136)</sup>, que presentan diferentes variaciones de su secuencia de aminoácidos. Estos alelos del gen que codifica L1 comparten semejante actividad hidrolítica sobre imipenem, a excepción de la L1e, cuya hidrólisis se haya disminuida de forma importante, debido a la sustitución de aminoácidos en zonas próximas a la unión con el sustrato y en zonas de unión con el zinc. L2 posee también varias isoformas, codificadas como L2a, L2b, L2c, y L2c <sup>(136)</sup>.

La resistencia que estas enzimas confieren a las penicilinas y las cefalosporinas se ve reforzada por una baja permeabilidad de la membrana externa a estos antimicrobianos <sup>(41, 295)</sup>, aunque aún no está claro si esto es debido a cambios cuantitativos o cualitativos de las proteínas de dicha membrana externa <sup>(41, 295)</sup>. Se ha notificado la transferencia de la resistencia a las cefalosporinas y aztreonam de cepas nosocomiales de *S. maltophilia* a cepas de *E. coli*, *Proteus mirabilis*, y *P. aeruginosa* <sup>(41)</sup>. Kelly y cols. publicaron un caso de transferencia de resistencia a penicilinas y cefazolina en una cepa de *S. maltophilia* asociado con un plásmido de 5,6 kb <sup>(296)</sup>. Recientemente Blahova y cols. comunicaron tres casos de transferencia de resistencia a carbenicilina y cefaloridina desde *S. maltophilia* a *E. coli* y *P. mirabilis* <sup>(297- 298)</sup>. Avison y cols. han observado la presencia de una betalactamasa TEM-2, con una pI de 5,6, mediada por un gen localizado en un transposón, transferible a través de un plásmido conjugativo a una cepa de *E. coli* <sup>(299)</sup>. Todo esto sugiere

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

### Aminoglucósidos

La resistencia a aminoglucósidos mediada por enzimas modificadoras de aminoglucósidos es rara en *S. maltophilia*. Vanhoof y cols. en un estudio de seis aislamientos clínicos, encuentran que una de las cepas expresa una nucleotidiltransferasa de aminoglucósido y una 6'-N-acetiltransferasa de aminoglucósido <sup>(300)</sup>. Lambert y cols. caracterizan el gen cromosómico *aac(6')*-Iz que codifica la 6'-N-acetiltransferasa de aminoglucósidos en las 80 cepas de *S. maltophilia* estudiadas, responsable de la resistencia a amikacina, netilmicina y tobramicina, y en menor medida a gentamicina <sup>(301)</sup>.

El mecanismo más importante de resistencia a los aminoglucósidos posiblemente sea la disminución de su captación. La resistencia a aminoglucósidos dependiente de temperatura fue atribuida inicialmente a los cambios de la membrana externa <sup>(283)</sup>. Estudios posteriores, sugieren que la alteración de la conformación de la membrana externa de *S. maltophilia*, secundario a un aumento del contenido del antígeno O de los lipopolisacáridos <sup>(284-285, 300)</sup>, es el mecanismo más común de resistencia. Rahmati y cols. <sup>(286)</sup> han observado que la sensibilidad a los aminoglucósidos dependiente de temperatura se correlaciona con el contenido de fosfatos en esos polisacáridos (las cepas a 37°C son más sensibles que a 30°C), y que el mayor lugar de interacción iónica de los aminoglucósidos en *S. maltophilia* es el fosfato de estos polisacáridos. Yu y cols. describen un caso de adquisición de resistencia a amikacina en un paciente con endocarditis por *S. maltophilia* <sup>(222)</sup>, que fue transferida por una cepa de *P. aeruginosa*, aunque el mecanismo de resistencia no fue estudiado.

### Quinolonas

La resistencia a quinolonas en *S. maltophilia* está mal caracterizada. Pueden seleccionarse fácilmente in vitro mutantes resistentes, en las que sobrevienen cambios cualitativos y cuantitativos en las proteínas de la membrana externa <sup>(302)</sup>, o en las regiones determinantes de la resistencia a las quinolonas de las subunidades de las topoisomerasas II y IV <sup>(81)</sup>. A diferencia

de lo que se conoce en *E. coli* y en otros bacilos gramnegativos, la importancia de las alteraciones de las topoisomerasas en la resistencia de *S. maltophilia* a quinolonas es mal conocida. Tampoco existe una explicación clara de porqué las cepas de *S. maltophilia* son tan o más sensibles a ácido nalidíxico que a algunas fluoroquinolonas, circunstancia extraordinariamente infrecuente en otros bacilos gramnegativos. También se ha observado resistencia cruzada a cloranfenicol y doxiciclina en los aislamientos resistentes a quinolonas <sup>(302)</sup>.

En los últimos años se ha comunicado la existencia de un sistema de resistencia a múltiples antimicrobianos, similar a los descritos en *P. aeruginosa* <sup>(45, 303)</sup>. Este sistema es una bomba de expulsión activa dependiente, por tanto, de energía, que además de la resistencia a antibióticos, promueve la resistencia a inhibidores, solventes y detergentes. En *P. aeruginosa* estos sistemas de expulsión activa se componen de tres proteínas localizadas respectivamente en la membrana interna, en el espacio periplásmico, y en la membrana externa de los microorganismos gramnegativos, formando un canal capaz de eliminar un gran número de sustancias mediante un mecanismo dependiente de la energía generada por la fuerza motriz de protones. De los cuatro sistemas descritos hasta ahora en *P. aeruginosa*, el más importante es MexA-MexB-OprM, que se expresa de forma basal en la práctica totalidad de las cepas de esta especie.

Los primeros en comunicar un sistema de resistencia multidroga en *S. maltophilia* fueron Alonso y Martínez <sup>(305)</sup>. El mecanismo de multiresistencia fue seleccionado por la exposición a bajas concentraciones de tetraciclina. Este sistema no sólo elimina a tetraciclinas, sino también quinolonas y cloranfenicol, pero no aminoglucósidos y betalactámicos. Las cepas de *S. maltophilia* con este sistema tienen aumentada la expresión de una proteína de membrana externa que reacciona frente a anticuerpos monoclonales anti-OprM, apareciendo también reactividad frente a las proteínas MexA y MexB. En mutantes defectivos para las betalactamasas L1 y L2 continúa existiendo, aunque en menor grado, resistencia a algunos betalactámicos, lo que indicaría que en *S. maltophilia* puede existir un sistema similar a MexA-MexB-OprM que contribuiría a la resistencia frente a estos agentes <sup>(303)</sup>. Recientemente, Martínez y Alonso caracterizaron a SmeDEF, un nuevo sistema de expulsión activa, que posteriormente asociaron a los perfiles de resistencia de diversos

aislamientos clínicos <sup>(306-307)</sup>. Zhang y cols. analizaron y compararon la actividad antibacteriana de siete fluorquinolonas (ciprofloxacino, BAYy3118, clinafloxacino, gemifloxacino, moxifloxacino, esparfloxacino y trovafloxacino) frente a cepas de *S. maltophilia*, *P. aeruginosa* y *B. cepacia* con resistencia multidroga mediado por expulsión activa <sup>(304)</sup>, y encontraron que todas ellas eran sustrato del sistema de eliminación. Clinafloxacino fue la más activa frente a las cepas que poseían este sistema.

Los estudios in vivo han recibido comparativamente menos atención que los realizados in vitro. Manian y cols. observaron que 5 de 10 aislamientos perdieron la sensibilidad a al menos un antibiótico durante repetidos aislamientos en una unidad de cuidados intensivos <sup>(308)</sup>. Pero los aislamientos no fueron estudiados fenotípicamente, por lo que cabe la posibilidad de una adquisición exógena de una cepa más resistente. Sin embargo, Garrison y cols. utilizaron PFGE para demostrar que las cepas resistentes de *S. maltophilia* recogidas de pacientes después de haber recibido tratamiento con betalactámicos, quinolonas y aminoglucósidos, eran indistinguibles de las de pretratamiento <sup>(281)</sup>. Además, desarrollaron un modelo farmacodinámico in vitro que permitió observar la aparición de múltiples fenotipos de resistencia durante la exposición a ceftazidima, ciprofloxacino, gentamicina, y ticarcilina-ácido clavulánico.

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

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

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

Existen pocos trabajos en los cuales se haya determinado la sensibilidad de las cepas de *S. maltophilia* en diferentes regiones geográficas. Sader y cols. estudiaron aislamientos procedentes de Estados Unidos, Brasil y Suiza, pero no compararon la sensibilidad antimicrobiana entre los países de procedencia <sup>(74)</sup>. Gales y cols., en un estudio de seguimiento europeo de resistencia antimicrobiana en *S. maltophilia* en pacientes críticos <sup>(106)</sup>, encuentran patrones de resistencia antimicrobiana muy variables dependiendo de la región geográfica, sobre todo en los aislamientos nosocomiales. La mayor actividad frente a *S. maltophilia* la tuvieron trimetoprim-sulfametoxazol, ticarcilina-ácido clavulánico y trovafloxacin. Las resistencias encontradas para el primero oscilaron entre un 2% en Canadá y Latino-América, a un 10% en Europa. Por otro lado, Hanberger y cols., en otro estudio europeo realizado en unidades de cuidados intensivos <sup>(309)</sup>, encontraron patrones de resistencia más altos en los países del Sur de Europa, y más bajos en Escandinavia.

A pesar de todas estas limitaciones, existen datos para poder hacer recomendaciones sobre el tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia*. Con algunas excepciones <sup>(6, 22, 34, 64, 69, 72)</sup>, la mayoría de los trabajos demuestran que trimetoprim-sulfametoxazol es el antimicrobiano más activo frente a la mayoría de las cepas, y, por tanto, se ha considerado el fármaco de elección en caso de infección por *S. maltophilia* <sup>(30-31, 41, 73, 106-108, 276, 310-311)</sup>. El principal inconveniente de trimetoprim-sulfametoxazol es que sólo ejerce un efecto bacteriostático frente a la mayoría de las cepas, por lo que se ha recomendado su uso a la dosis máxima tolerada <sup>(34)</sup>, recomendación que tiene su limitación en la toxicidad del componente sulfonamida de la combinación <sup>(46)</sup>.

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

<b>Antimicrobiano</b>	<b>Sensibilidad (%)</b>	<b>Referencias</b>
<b><i>Betalactámicos</i></b>		
<b>Ampicilina</b>	0	69, 72
<b>Amoxicilina-a. clavulánico</b>	0-37	6, 69,72, 73, 311
<b>Aztreonam</b>	0-35	6, 9, 12, 31, 32, 42, 61, 69, 72, 88, 107
<b>Aztreonam-a. clavulánico</b>	34	69
<b>Carbenicilina</b>	25-50	32, 72, 43
<b>Cefepima</b>	11-55	22, 31, 48, 64, 69, 74, 107
<b>Cefoperazona</b>	11-59	27, 34, 61, 89
<b>Cefotaxima</b>	3-63	6, 48, 61, 69, 72, 83, 88, 107
<b>Cefoxitina</b>	0	48, 83
<b>Cefpirona</b>	5-12	27, 48, 72
<b>Ceftazidima</b>	15-77	2, 6, 9, 12, 21, 22, 27, 30, 31, 32, 34, 42, 48, 61, 64, 69, 72, 73, 74, 88, 89, 107, 311
<b>Ceftazidima-tazobactam</b>	29	316
<b>Ceftriaxona</b>	0-10	6, 31, 48, 61, 73, 88, 89
<b>Imipenem</b>	0-21	6, 9, 12, 30, 32, 34, 48, 61, 69, 73, 74, 88, 89, 107, 308
<b>Meropenem</b>	3-27	22, 69, 72, 74
<b>Mezlocilina</b>	7	61
<b>Moxalactam</b>	74-98	32, 61, 69, 72
<b>Piperacilina</b>	0-50	2, 9, 21, 22, 31, 32, 42, 48, 61, 64, 69, 72, 83, 88, 89, 107, 308
<b>Piperacilina-tazobactam</b>	2-100	2, 6, 12, 22, 31, 48, 64, 69, 72, 89, 107, 316
<b>Ticarcilina</b>	11-69	2, 9, 31, 42, 61, 69, 72, 83, 107
<b>Ticarcilina-a. clavulánico</b>	12-94	2, 12, 21, 22, 30, 31, 34, 42, 48, 61, 64, 69, 73, 107, 308, 311, 316
<b><i>Aminoglucósidos</i></b>		
<b>Amikacina</b>	0-62	2, 6, 9, 12, 31, 32, 42, 48, 64, 69, 72, 73, 83, 88, 107
<b>Gentamicina</b>	0-47	6, 9, 12, 27, 31, 32, 42, 48, 69, 73, 83, 88, 107
<b>Tobramicina</b>	0-47	2, 6, 9, 12, 31, 42, 48, 61, 69, 72, 83, 88, 89, 107
<b><i>Tetraciclinas</i></b>		
<b>Doxiciclina</b>	81-99	2, 69, 73, 325
<b>Minociclina</b>	97-100	34, 69, 83
<b>Tetraciclina</b>	3-64	6, 12, 31, 69, 73, 107

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

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

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

En los primeros estudios publicados ya se describieron resistencias a trimetoprim-sulfametoxazol<sup>(310)</sup>, pero éstas no parecen haber aumentado mucho en los últimos años. Vartivarian y cols. observaron en un hospital oncológico durante un periodo de 12 años un incremento de la sensibilidad de los aislamientos a trimetoprim-sulfametoxazol. Los autores atribuyen este hecho a que éste fármaco se dejó de utilizar en la profilaxis antibacteriana. Paralelamente se produjo un aumento en la resistencia a las quinolonas, que fueron los fármacos que sustituyeron a trimetoprim-sulfametoxazol durante esos años<sup>(34)</sup>. Fass y cols., en un estudio de 5 años, observaron que la actividad al cotrimoxazol se mantuvo sobre el 90-95%<sup>(89)</sup>, sin embargo, oscilaron más la de ticarcilina-ácido clavulánico (70-85%) y la de ceftazidima (50-70%). En un trabajo estadounidense, que recoge por una parte la sensibilidad in vitro de 123 cepas de *S. maltophilia* procedentes de diferentes hospitales del país, y realizada en un laboratorio de referencia, y por otra, la sensibilidad de la base de datos del Surveillance Network (TSN), que agrupa a los aislamientos procedentes de 229 centros durante un periodo de 15 meses (1.998-1.999), muestra que cotrimoxazol continúa siendo el fármaco más

activo con una sensibilidad del 94,3% y el 98,7%, respectivamente <sup>(90)</sup>. Le siguen levofloxacino (88,6% y 78,2%), ceftazidima (64,2% y 43,4%), piperacilina-tazobactam (31,7% y 55,7%), y ciprofloxacino (34,1% y 28,9%). En otro estudio realizado en un hospital español se comparó la sensibilidad de todas las cepas de *S. maltophilia* recogidas en diferentes periodos desde 1.993 a 1.999 <sup>(107)</sup>. Se observó una disminución de la resistencia de *S. maltophilia* a cotrimoxazol del 16,8% en 1.995-1.996, al 4,7% en 1.997-1.999, que según los autores pudo estar relacionada con la disminución de su consumo en esos últimos cinco años. También se observó en los mismos periodos un incremento de la resistencia a ciprofloxacino (del 54% al 68,7%) y a norfloxacino (del 68,3% al 80,7%), que según los mismos autores pudo ser debido al mayor uso hospitalario de las dos quinolonas. La sensibilidad al resto de los antimicrobianos no ofreció apenas variaciones.

Está sobradamente comprobado que las penicilinas y cefalosporinas, salvo algunas excepciones, tienen poca actividad frente a *S. maltophilia*. También es conocida la resistencia de este microorganismo a las carbapenemas, incluidos los nuevos miembros de esta clase, como biapenem <sup>(312-313)</sup>. Se han descrito variaciones en la actividad de cada uno de ellos, con mayor sensibilidad a meropenem que a imipenem <sup>(291, 314-315)</sup>. Sin embargo, imipenem induce resistencia a meropenem al inducir la producción de la carbapenemasa L1 <sup>(315)</sup>. Muchos estudios han demostrado que la mayoría de las cepas de *S. maltophilia* estudiadas son sensibles al oxa- $\beta$ -lactámico moxalactam (Tabla 4), pero por sus efectos colaterales hematológicos se ha dejado de utilizar en la práctica clínica. La cefalosporina de tercera generación ceftazidima posee una razonable actividad sobre *S. maltophilia* (Tabla 4), aunque esta actividad es muy variable entre las diferentes cepas, y, por tanto, no se recomienda como terapia empírica.

En numerosos estudios se ha observado una buena actividad de ticarcilina-ácido clavulánico frente a *S. maltophilia* <sup>(2, 12, 22, 31, 48, 275, 311-312, 316)</sup>, así como sinergia a concentraciones terapéuticas <sup>(316)</sup>, por lo que se ha sugerido como fármaco de elección en caso de intolerancia a trimetoprim-sulfametoxazol. Otras combinaciones de betalactámico con inhibidor de betalactamasa, como piperacilina-tazobactam <sup>(2, 12, 31, 48, 64, 69, 72, 276, 317)</sup>, amoxicilina-ácido clavulánico (Tabla 4), y ampicilina-sulbactam <sup>(34, 72, 318-319)</sup>



tienen una peor actividad frente a *S. maltophilia*, aunque Sader y cols. encontraron un 100% de las cepas sensibles a piperacilina-tazobactam <sup>(319)</sup>.

También se han estudiado otras combinaciones de betalactámicos más inhibidor de betalactamasa, como aztreonam-sulbactam, aztreonam-tazobactam <sup>(72)</sup>, y ácido clavulánico combinado con carbenicilina, imipenem, ceftazidima, o aztreonam <sup>(34, 72, 320-321)</sup>, que no ofertan un incremento de la actividad frente a *S. maltophilia*, a excepción de aztreonam-ácido clavulánico a concentraciones 2:1 y 1:1 <sup>(276, 318, 321)</sup>. Desgraciadamente, las diferencias farmacocinéticas de estos dos componentes hacen que los niveles de ácido clavulánico disminuyan en plasma más rápidamente que los de aztreonam, y, por tanto, su aplicabilidad clínica queda limitada <sup>(321)</sup>. Se ha probado también la combinación ácido clavulánico-imipenem sin buenos resultados <sup>(320)</sup>. Elkhaili y cols. observaron un aumento de la actividad in vitro de ácido clavulánico-cefepima comparado con cefepima sólo <sup>(322)</sup>. Recientemente se ha comunicado que esta asociación cefepima-ácido clavulánico además de aumentar su actividad sobre cefepima, muestra un porcentaje de cepas resistentes menor que la combinación ticarcilina-ácido clavulánico <sup>(88, 323)</sup>. Neu y cols. encontraron que algunas de las cepas analizadas eran sensibles a cefoperazona-sulbactam <sup>(320)</sup>; Vartivarian y cols. en un estudio de 130 aislamientos clínicos de *S. maltophilia*, sólo encuentran un 8% de aislamientos sensibles a esta combinación <sup>(34)</sup>. Zhang y cols. combinan sulbactam con ceftazidima, cefuroxima y cefotaxima sin encontrar aumento de sensibilidad en comparación con éstos últimos solos <sup>(324)</sup>. Los betalactámicos tricíclicos, como el GV104326, tampoco han mostrado in vitro ser útiles en el tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia* <sup>(327)</sup>.

La sensibilidad a las quinolonas varía marcadamente tanto de un estudio a otro, como de una clase a otra (Tabla 4). Aunque se han descrito casos de respuesta a estos fármacos en el tratamiento de las infecciones sistémicas por *S. maltophilia* <sup>(41)</sup>, también se han comunicado casos de fallo terapéutico cuando estas infecciones se trataban con quinolonas, y casos de sobreinfección por este microorganismo en pacientes a los que se les estaba administrando previamente <sup>(11, 24, 41, 62)</sup>. Sin embargo, las nuevas quinolonas tienen una mayor actividad frente a los aislamientos de *S. maltophilia* <sup>(2, 27, 34, 41, 68, 71, 74, 80-82, 86, 89, 317, 328-331)</sup>. Pankuch y cols. comunicaron que de 98 cepas

resistentes a ciprofloxacino, un 93% eran sensibles a clinafloxacino <sup>(68)</sup>. Visalli y cols. estudiaron la sensibilidad de 100 aislamientos clínicos de *S. maltophilia*, y encontraron una CMI<sub>90</sub> para ciprofloxacino de 16 µg/ml, para levofloxacino de 4 µg/ml, y para trovafloxacino de 2 µg/ml <sup>(27)</sup>. De 20 cepas escogidas para las pruebas de sinergia, 16 fueron resistentes a ciprofloxacino, de las cuales 15 (93,75%) fueron sensibles a trovafloxacino y 13 (81,25%) lo fueron a levofloxacino. Biedenbach y cols. en un estudio de 105 aislamientos, encuentran que gatifloxacino, sparfloxacino y trovafloxacino son las más activas frente a *S. maltophilia*, con una potencia similar, siendo algo menor la actividad de levofloxacino, aunque superior a la de ciprofloxacino <sup>(330)</sup>. Valdezate y cols. estudiaron la actividad de 9 quinolonas frente a 105 aislamientos de *S. maltophilia* <sup>(331)</sup>. Grepafloxacino, trovafloxacino, y moxifloxacino tuvieron similar actividad intrínseca (CMI<sub>90</sub> 0,5 µg/ml), con un porcentaje de sensibilidad del 95,4, 96,4, y 96,4% respectivamente. Ofloxacino y ciprofloxacino tuvieron una CMI<sub>90</sub> de 4 µg/ml, con una sensibilidad para este último del 76,1%, norfloxacino tuvo una CMI<sub>90</sub> de 64µg/ml, mientras que el ácido nalidíxico la tuvo de 32 µg/ml. Estos mismos autores, en un estudio posterior realizado con 99 aislamientos <sup>(69)</sup>, encuentran una CMI<sub>90</sub> de 0,5 µg/ml para trovafloxacino, clinafloxacino, moxifloxacino, y sparfloxacino, CMI<sub>90</sub> de 1 µg/ml para gatifloxacino y grepafloxacino, CMI<sub>90</sub> de 2 µg/ml para levofloxacino, CMI<sub>90</sub> de 4 µg/ml para ciprofloxacino, ofloxacino y perfloxacino, CMI<sub>90</sub> de 64 µg/ml para norfloxacino, y de 32 µg/ml para ácido nalidíxico. Es curiosa la observación en estos dos últimos estudios, que la CMI<sub>90</sub> del ácido nalidíxico sea menor que la del norfloxacino, hecho raro en los bacilos gramnegativos. Weiss y cols., en un estudio comparativo de siete quinolonas frente a 326 aislamientos clínicos de *S. maltophilia* encuentran una actividad para cada quinolona menor que la descrita en los estudios previos <sup>(71)</sup>: CMI<sub>90</sub> de 16 µg/ml para ciprofloxacino, 8 µg/ml para levofloxacino y gatifloxacino, 4 µg/ml para sparfloxacino, moxifloxacino y trovafloxacino, y 2 µg/ml para clinafloxacino. Estas cuatro últimas inhiben, a las concentraciones que se alcanzan en el suero y los pulmones, a la mayoría de las cepas. Por otro lado, Muñoz y cols. observan valores de CMI aún más altos para las nuevas quinolonas cuando estudian su actividad frente a 22 aislamientos clínicos de *S. maltophilia* resistentes a ticarcilina y ceftazidima <sup>(80)</sup>. Ellos atribuyen estos

resultados a factores epidemiológicos, como son el uso excesivo de fluoroquinolonas en pacientes con cepas multirresistentes a betalactámicos o en áreas donde este tipo de cepas es más frecuente. Se ha descrito un aumento de las resistencias de *S. maltophilia* a las quinolonas, con un incremento de la CMI de ciprofloxacino de 16 a 64 µg/ml <sup>(34)</sup>.

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

Los macrólidos tienen muy poca actividad frente a *S. maltophilia*, con CMI<sub>90</sub> iguales o superiores a 128 µg/ml <sup>(81)</sup>.

Los aminoglucósidos tienen una limitada actividad frente a las cepas de *S. maltophilia* (Tabla 4), incluyendo a los de la nueva generación como isepamicina <sup>(325, 328, 332)</sup>. Aunque no tienen utilidad en monoterapia, sí se ha observado sinergia in vitro cuando se combina con otros antimicrobianos (Tabla 5). Los preparados liposomales con aminoglucósidos pudieran disminuir la CMI, pero son necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos <sup>(41)</sup>.

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

En algunos estudios se ha encontrado una buena actividad de cloranfenicol frente a *S. maltophilia* (Tabla 4), y se han comunicado algunos casos de tratamiento exitoso en infecciones por esta bacteria <sup>(61, 208, 234)</sup>. Sin embargo, la depresión de médula ósea que puede producir, sumado a que muchos de los pacientes con infección por *S. maltophilia* tienen enfermedades

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

En general, el pronóstico de las infecciones graves por *S. maltophilia* tratadas con monoterapia no suele ser bueno, por lo que se ha propuesto la utilización de combinaciones de antimicrobianos (27, 83-85, 87, 279, 316, 322, 329, 333-337). Se ha sugerido que las combinaciones de trimetoprim-sulfametoxazol con ticarcilina-ácido clavulánico o con cefalosporinas de espectro ampliado podrían ser superiores a trimetoprim-sulfametoxazol solo. Smit y cols. ya observaron que existía un efecto potenciador en la combinación trimetoprim-sulfametoxazol más ticarcilina-ácido clavulánico (311). Posteriormente, dados los buenos resultados obtenidos en las pruebas de sensibilidad para *S. maltophilia*, comenzó a recomendarse esta combinación en las infecciones graves por este microorganismo (30, 34). Se han comunicado buenos resultados de casos de infección tratadas con esta combinación (75, 232, 233).

Sin embargo, antes de recomendar la utilización de combinaciones de antimicrobianos, hay que demostrar si existe sinergia in vitro frente a *S. maltophilia*. Los métodos utilizados para demostrar la sinergia varían de un estudio a otro, por lo que es difícil extraer conclusiones de los resultados obtenidos. El sinergismo que se detecta por una técnica (“tablero de ajedrez” en caldo o agar) no siempre es demostrable mediante otras (curvas de muerte bacteriana) (41, 81). Además, la sinergia puede ser cepa dependiente (85), y aunque las combinaciones que demuestran sinergia in vitro se asocian a una buena respuesta clínica, otras que no demostraron sinergia han tenido buenos resultados clínicos (222). También hay que tener en cuenta que no todas las combinaciones que han demostrado sinergismo alcanzan las concentraciones deseables en suero (83). En la tabla 5 se muestran los estudios que han demostrado sinergia y que han sido confirmadas mediante las curvas de muerte bacteriana.

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

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

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

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

Felegie y cols., por el método del “tablero de ajedrez”, encontraron sinergia entre cotrimoxazol y carbenicilina en un 86% de las cepas testadas (83). Todos los aislamientos eran sensibles a cotrimoxazol. La confirmación de estos resultados por el método de la curva de muerte bacteriana sólo fue realizada con una cepa, por lo que puede no reflejar el comportamiento del resto de los aislamientos. Poulos y cols. observaron que aparecía sinergismo con el método del tablero entre cotrimoxazol y ticarcilina-ácido clavulánico en el 100% de las cepas testadas, sinergismo que se confirmó por la curva de muerte bacteriana (84). Todas las cepas eran resistentes a cotrimoxazol,

ticarcilina y ticarcilina-ácido clavulánico. Cuando estudiaron la sinergia entre ciprofloxacino y ticarcilina-ácido clavulánico, y entre ciprofloxacino y ceftazidima por el método de la curva de muerte bacteriana, encontraron que ésta dependía de la CMI de ciprofloxacino: existía sinergia con CMIs < 32 µg/ml. Elkhaili y cols. encontraron por el método de la curva de muerte bacteriana que la combinación cefepima-ácido clavulánico producía un descenso del inóculo bacteriano de 2 log en 6 horas, y a las 24 horas casi no existía crecimiento bacteriano <sup>(322)</sup>. Si se añadía gentamicina a esta combinación apenas existía crecimiento bacteriano a las 6 horas, y había una erradicación completa a las 24 horas. Para la combinación cefepima-ácido clavulánico-ciprofloxacino el descenso bacteriano no se modificaba con la adición de ciprofloxacino a las 6 horas, pero se producía un descenso del inóculo de 5 log a las 24 horas. Gould y cols. estudiaron la sinergia piperacilina-tazobactam más gentamicina y piperacilina-tazobactam más ciprofloxacino en 6 cepas de *S. maltophilia*, y observaron un descenso bacteriano en 24 horas de 3 log en 5 de las 6 cepas para las dos combinaciones <sup>(85)</sup>. Krueger y cols. observaron (por el método del “tablero de ajedrez” y por la curva de muerte bacteriana) un aumento de la actividad de ticarcilina-ácido clavulánico cuando se combinaba con trimetoprim-sulfametoxazol <sup>(108)</sup>. Visalli y cols. estudiaron en 36 cepas de *S. maltophilia* la sinergia de trovafloxacino con ceftazidima, amikacina e imipenem <sup>(86)</sup>. Por el método del “tablero de ajedrez” hubo sinergia en el 88,8, 11,1, y 2,7% de las cepas, respectivamente. De tres cepas estudiadas por el método de la curva de muerte bacteriana, en las tres hubo sinergia entre trovafloxacino y ceftazidima, en dos entre trovafloxacino y amikacina, y en una entre trovafloxacino e imipenem. En un estudio posterior, estos mismos autores determinaron la sinergia entre trovafloxacino, levofloxacino, y ciprofloxacino con cefoperazona, ceftazidima, cefpiroma, y gentamicina para 20 cepas de *S. maltophilia* <sup>(27)</sup>. La sinergia fue más pronunciada después de las 12 horas, debido a que había recrecimiento bacteriano después de las 24 horas. Los porcentajes de sinergia que se obtuvieron a las 12 horas se muestran en la tabla 5. Para todas las combinaciones, la curva de muerte bacteriana fue más discriminatoria que el “tablero de ajedrez”. Tripodi y cols. compararon la actividad de isepamicina, amikacina, ciprofloxacino, cefepima, ceftazidima,

ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, y trimetoprim-sulfametoxazol en combinación <sup>(325)</sup>. La actividad bactericida sólo se observó con las combinaciones que tenían aminoglucósidos, siendo isepamicina superior que amikacina. La mayoría de las combinaciones con isepamicina fueron sinérgicas, principalmente con cefepima. Steele-Moore y cols. comunicaron la sinergia entre trovafloxacino y cefepima o cefoperazona, observando un efecto aditivo cuando no existía sinergia <sup>(338)</sup>. También se ha demostrado sinergia entre gatifloxacino y ceftazidima, ticarcilina-ácido clavulánico, y aztreonam, pero no con minociclina <sup>(339)</sup>.

En estudios recientes realizados utilizando la técnica de “tablero de ajedrez” se han obtenido también buenos resultados con las asociaciones de antimicrobianos. En la tabla 6 se muestra el efecto de diferentes combinaciones de antimicrobianos por métodos diferentes a la curva de muerte bacteriana. Muñoz y cols. determinaron la actividad bactericida del cotrimoxazol en asociación con polimixina B, y observaron que ésta se incrementaba hasta llegar a eliminar a todas las cepas cuando la concentración de la polimixina B se acercaba a la CMI de *S. maltophilia*, pero no hubo sinergia <sup>(337)</sup>. Las cepas eran tanto sensibles como resistentes a cotrimoxazol. También se han comunicado incrementos en la actividad y disminución de las cepas resistentes a clinafloxacino y cotrimoxazol en asociación con polimixina o rifampicina (4µg/ml en ambos casos) <sup>(340)</sup>. Aunque con polimixina B los resultados fueron menos espectaculares, con rifampicina se incrementó el número de cepas sensibles a meropenem (3-29%), cefepima (0-34%), piperacilina (0-60%), y ciprofloxacino (8-26%). Johnson y cols. estudiaron la interacción de las combinaciones trovafloxacino con azitromicina, cefepima, cefoperazona y ceftazidima con el método del “tablero de ajedrez” en 43 cepas de *S. maltophilia* <sup>(87)</sup>. Con las tres cefalosporinas se encontró sinergia parcial o total mayor del 80%, con azitromicina sólo hubo sinergia parcial en una cepa. En otro trabajo se combinó ciprofloxacino, levofloxacino y trovafloxacino, con cefoperazona, ceftriaxona, imipenem y meropenem, para el estudio de sinergia frente a aislamientos nosocomiales de *S. maltophilia* <sup>(341)</sup>. Para ciprofloxacino-cefoperazona, -ceftriaxona y -meropenem hubo sinergia frente al 50, 25, y 30% de los aislamientos, respectivamente. Para el resto de las combinaciones la sinergia fue igual o

menor del 15%, excepto con levofloxacino-imipenem para la que no hubo sinergia. Traub y cols. también estudiaron el efecto bactericida en suero y en sangre de diferentes combinaciones frente a 4 cepas de *S. maltophilia* (279). Las combinaciones rifampicina-polimixina B, -polimixina B nonapéptido, -ofloxacino, y -ceftazidima fueron bactericidas en suero y sangre frente a las 4 cepas. Ceftazidima-ofloxacino fue bactericida incluso frente a las cepas de sensibilidad intermedia a ofloxacino. La combinación ticarcilina-ácido clavulánico-cefepima fue bactericida incluso para cepas resistentes a cefepima, y ticarcilina-ácido clavulánico-cotrimoxazol sólo fue bactericida en sangre, no en suero.

Son pocos los estudios en los que se utilizan estas combinaciones en la práctica clínica, por lo que a pesar de los resultados alentadores *in vitro*, no contamos con datos clínicos suficientes acerca de su eficacia (30, 75, 222). Rouse y cols. observaron en un modelo experimental de neumonía por *S. maltophilia* en ratones que existía sinergia en la combinación cefoperazona-sulbactam (326). Recientemente, Martín y cols. demostraron que ceftazidima sólo y las combinaciones ceftazidima-cotrimoxazol o moxifloxacino-cotrimoxazol son eficaces en la neumonía experimental en ratones por *S. maltophilia* (342-343).

Se han investigado nuevas estrategias en el tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia*. Giacometti y cols. demostraron una rápida eliminación (en 10 a 30 minutos) de *S. maltophilia* en presencia de péptidos activos frente a la membrana (344). Los péptidos buforina II, cecropina P1 y magainina II, en rangos de 0,5 a 16 µg/ml mostraron efecto sinérgico con piperacilina, ceftazidima, meropenem, claritromicina y polimixina E. May y cols. estudiaron aceites esenciales derivados de la planta del té que mostraron una rápida actividad bactericida (345).

En el manejo de estas infecciones por *S. maltophilia*, además de la administración de una antibioterapia adecuada, son necesarias otras medidas, como la retirada de los dispositivos intravasculares (21, 32 62), catéteres peritoneales (49, 50, 51, 54) o material protésico (75, 240-241), cuando sean la causa de la infección.



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

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

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

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

Para la prevención de las infecciones por *S. maltophilia* se han propuesto diferentes estrategias, pero dado que no se conocen bien los modos de transmisión no existen normas de actuación. Si la emergencia de *S. maltophilia* parece estar relacionada en el uso de antimicrobianos, la prescripción prudente de éstos puede ser la mejor forma de prevención <sup>(107)</sup>. Al igual que con otro tipo de infecciones, es mandatorio un buen uso de los dispositivos y procedimientos invasivos <sup>(109, 110)</sup>, el lavado de manos y la correcta utilización de guantes <sup>(111)</sup>. Es también importante evitar la colonización ambiental, no sólo con la limpieza y la apropiada desinfección y/o esterilización de las salas hospitalarias, lavabos y desagües <sup>(111)</sup>, sino también de los equipos de ventilación mecánica y terapia respiratoria, de los aparatos de bypass cardiopulmonar y de los hemodializadores <sup>(4, 103, 170, 184, 186, 188)</sup>. Wilkinson y Kerr aislaron *S. maltophilia* en las botellas de agua mineral no carbonatada, pero no en las carbonatadas, por lo que aconsejaron evitar su uso en pacientes neutropénicos para evitar infecciones por este microorganismo <sup>(346)</sup>. Durante los brotes epidémicos de colonización/infección nosocomial es necesario reforzar las medidas de control comentadas anteriormente <sup>(4)</sup>, aunque los programas de vigilancia y búsqueda activa de *S. maltophilia* en pacientes de alto riesgo aún no están recomendados <sup>(347)</sup>.

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

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

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

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

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

de casos y controles de factores de riesgo para la infección de *S. maltophilia* en 16 pacientes oncológicos, encuentran una mortalidad atribuible del 38%, pero no fue comparada con el grupo control. En algunas series se ha observado que el pronóstico de los pacientes infectados por *S. maltophilia* no se asocia a un tratamiento antimicrobiano inadecuado <sup>(23, 42, 60)</sup>, aunque en otras se ha observado lo contrario <sup>(22, 30, 61)</sup>.

Estudios de pacientes con infecciones nosocomiales indican que en algunos casos, *S. maltophilia*, al igual que otros bacilos gramnegativos, puede comportarse con agresividad. Así, Martino y cols., en un estudio de 115 bacteriemias en pacientes oncológicos producidas por bacilos gramnegativos no fermentadores y por *Aeromonas spp.* <sup>(28)</sup>, encuentran a *S. maltophilia* como uno de los patógenos más agresivos junto a *P. aeruginosa*, *Aeromonas spp.*, *Acinetobacter spp.* y *B. cepacia*, que producen cuadros sépticos o neumonías en más del 40% de los casos. Por otro lado, Kollef y cols. encuentran que *S. maltophilia* es uno de los microorganismos de “alto riesgo” de mortalidad en pacientes con neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica <sup>(213)</sup>.

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

*Stenotrophomonas maltophilia*:

Estudio clínico, epidemiológico y pronóstico.

---

## **JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**

A partir de la década de los 80 comienzan a publicarse numerosos trabajos que comunican un aumento de la frecuencia de los aislamientos de *S. maltophilia* en muestras clínicas, así como la aparición de brotes epidémicos nosocomiales causados por este microorganismo. Estos hechos, junto a su característica resistencia intrínseca a la mayoría de los antimicrobianos, le han hecho adquirir importancia como patógeno nosocomial emergente. En nuestro medio no se han realizado estudios sobre la epidemiología de este microorganismo.

La situación ocasionada por *Acinetobacter baumannii* y otros microorganismos multirresistentes (y, por tanto, la utilización de antibioterapia de amplio espectro) en algunos de nuestros hospitales podría estar creando las condiciones ideales para la emergencia de *S. maltophilia*.

Existe controversia acerca de las fuentes del microorganismo en los hospitales y de los modos de transmisión. Pueden existir múltiples reservorios ambientales independientes, fundamentalmente húmedos, a través de los cuales *S. maltophilia* coloniza a los pacientes, o bien ser los pacientes colonizados por este microorganismo la fuente de infección a través fómites, circuitos de ventilación mecánica, o las manos del personal sanitario. No sabemos si ha podido existir transmisión cruzada en nuestros hospitales ni el papel que ha podido jugar en la aparición de posibles brotes epidémicos.

Aunque se intuyen los factores de riesgo asociados a la adquisición de *S. maltophilia*, existen pocos trabajos analíticos que los evalúen. Los estudios publicados hasta ahora están realizados en situaciones epidemiológicas concretas y en poblaciones específicas, que pueden no ser extrapolables a otras situaciones epidemiológicas ni ser representativas del resto de la población hospitalaria. Son necesarios, por tanto, estudios comparativos que incluyan gran número de pacientes de diferentes áreas hospitalarias, y distintos hospitales, que ayuden a esclarecer los verdaderos factores de riesgo que intervienen en la adquisición de *S. maltophilia* en el ambiente nosocomial.

La patogenicidad de *S. maltophilia* es otro de los campos mal conocidos. En qué circunstancias se produce infección, si ésta va asociada a algún factor de riesgo, y si existe una mayor patogenicidad cuando se asocia con otro microorganismo, son cuestiones que quedan por dilucidar.

*S. maltophilia* produce infecciones con frecuencia en enfermos inmunodeprimidos o debilitados que terminan en una evolución fatal. Sin embargo, no están bien determinados los factores pronósticos que se asocian a la infección por *S. maltophilia*, ni la influencia que un tratamiento correcto puede tener sobre la supervivencia.

Parece que se ha producido un incremento en el número de cepas de *S. maltophilia* resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol, uno de los pocos fármacos activos frente a la mayoría de las cepas. Ignoramos si en nuestro medio han aumentado las resistencias y si lo han hecho, si existe relación con la utilización previa de este antimicrobiano. Desconocemos también en nuestro entorno, la sensibilidad a otros antimicrobianos que pudieran ser una alternativa al tratamiento de la infección por *S. maltophilia*.

*Stenotrophomonas maltophilia*:

Estudio clínico, epidemiológico y pronóstico.

---

## **OBJETIVOS**



## **Objetivos**

---

### **I. Objetivo general**

El objetivo general de este trabajo es conocer las características clínicas de los pacientes con colonización o infección por *S. maltophilia*, su epidemiología, y el pronóstico asociado a las infecciones producidas por este microorganismo.

### **II. Objetivos concretos**

1. Descripción la incidencia de infecciones y colonizaciones por *S. maltophilia* en nuestro medio.
2. Estudio de los factores de riesgo para la adquisición nosocomial de *S. maltophilia*.
3. Evaluación de las diferencias entre individuos colonizados e infectados por *S. maltophilia*.
4. Descripción de la clínica asociada a las infecciones por este microorganismo.
5. Descripción de la epidemiología clínica y molecular de *S. maltophilia*.
6. Estudio de los patrones de sensibilidad a los diferentes antimicrobianos en nuestro medio.
7. Evaluación de los factores asociados a la mortalidad, y de forma observacional, la respuesta a los distintos tratamientos antimicrobianos.

*Stenotrophomonas maltophilia*:

Estudio clínico, epidemiológico y pronóstico.

---

## **METODOLOGÍA**

## **1. DISEÑO DE LOS ESTUDIOS**

Para responder a los objetivos señalados en el apartado anterior se diseñaron dos tipos de estudios:

- I. Estudio multicéntrico de casos y controles.

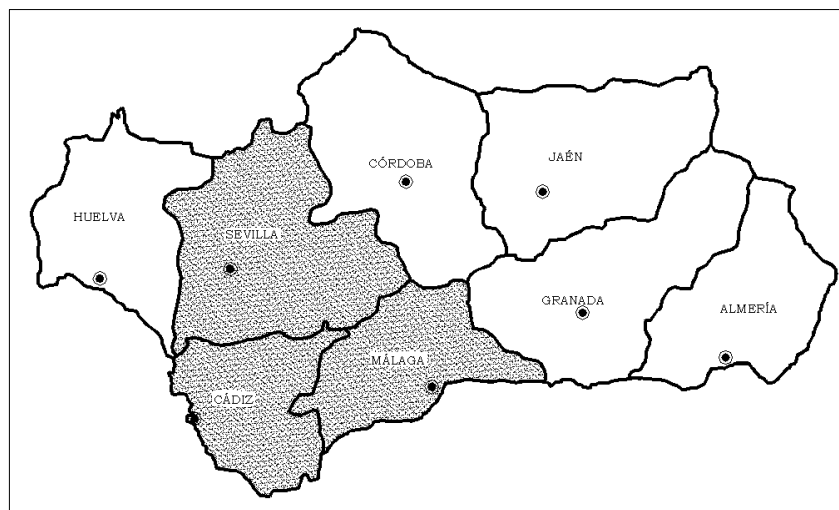
Con este trabajo pretendimos llevar a cabo los objetivos 1, 2 y 3.

- II. Estudio de la cohorte de casos en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

Con este trabajo pretendimos llevar a cabo los objetivos 4, 5, 6 y 7.

### **1.1. Diseño del estudio multicéntrico de casos y controles.**

Se diseñó un estudio de casos y controles de pacientes colonizados o infectados por *S. maltophilia*. Participaron en el estudio 6 hospitales de tercer nivel de tres capitales andaluzas: Hospitales Universitarios Virgen Macarena, Virgen del Rocío, y Virgen de Valme de Sevilla, Hospital Universitario Virgen de la Victoria y Carlos Haya de Málaga, y Hospital Puerta del Mar de Cádiz (Figura 1). El tamaño de los hospitales se hallaba entre las 532 y las 1700 camas.



**Figura 1. Provincias andaluzas (sombreado) participantes en el estudio multicéntrico de casos y controles.**

Con este estudio se investigaron:

1. La incidencia de colonizaciones e infecciones por *S. maltophilia* en los diferentes centros;
2. Los factores de riesgo asociados a la adquisición (infección/colonización) de este microorganismo en pacientes hospitalizados; y
3. Los factores que predisponen a la infección, mediante la comparación de pacientes colonizados e infectados.

El periodo para el desarrollo del estudio fue de 17 meses: desde el 1 de Febrero de 1998 hasta el 30 de Junio de 1999.

Se consideraron casos todos aquellos pacientes ingresados en las diferentes unidades de los hospitales citados, en los que se aisló *S. maltophilia* en cualquier muestra clínica durante el periodo de estudio. Los casos fueron detectados mediante una revisión diaria de los informes microbiológicos. Se incluyeron tanto los pacientes colonizados como los infectados por *S. maltophilia*. Cuando hubo más de un cultivo positivo en una misma localización, o cultivos positivos en más de una localización, se incluyó en el estudio la primera muestra detectada.

Se obtuvieron 2 controles por cada caso. Los controles fueron elegidos aleatoriamente entre los pacientes hospitalizados a los que se había tomado una muestra de la misma procedencia del caso en la que no se hubiese aislado *S. maltophilia*. Se realizó apareamiento por frecuencia en función del servicio o área de hospitalización. De entre los posibles controles se eligieron aquellos con fecha de ingreso más cercana al caso.

Se diseñó un mismo protocolo de recogida de datos para los casos y los controles (Protocolo I; Apartado 4.1.). Se incluyeron las características demográficas, intrínsecas y extrínsecas de ambos grupos. Las variables demográficas fueron el sexo, la edad y el servicio de procedencia. Como características intrínsecas de los pacientes se incluyeron el tipo y la severidad de la enfermedad crónica de base de acuerdo a la clasificación de McCabe <sup>(92)</sup>. Se definió como enfermedad crónica de base a la insuficiencia de algún órgano, o el estado de inmunosupresión previo a la hospitalización del paciente, y de acuerdo con los siguientes criterios:

- Cirrosis hepática, cuando estaba probada por biopsia, o hipertensión portal documentada, o sangrado digestivo atribuido a hipertensión portal, o episodios previos de fallo hepático, encefalopatía o coma hepático.
- Insuficiencia cardíaca si se encontraba en la clase IV de la New York Heart Association.
- Enfermedad pulmonar crónica, cuando existía enfermedad pulmonar crónica restrictiva, obstructiva, o vascular que cursara con disnea a moderados esfuerzos; o hipoxia crónica documentada, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (mayor de 40 mmHg), o dependencia de un respirador.
- Insuficiencia renal crónica, si se requería algún tipo de diálisis.
- Inmunodepresión, si el paciente había recibido terapia inmunosupresora, como quimioterapia, radioterapia, corticoterapia (en tratamientos largos o recientes, a dosis de más de 20 mg de prednisona al día o equivalente), o tenía alguna enfermedad que disminuyese la resistencia a la infección, como leucemia, linfoma, inmunodepresión primaria.
- SIDA: cuando el paciente con infección VIH se encontraba en las categorías C1, C2, C3, según la última clasificación revisada de la infección por VIH propuesta por los CDC (Center for Disease Control and Prevention) <sup>(93, 94)</sup>.
- Neoplasias: se incluyen tanto sólidas como hematológicas
- Diabetes mellitus: tipos 1 y 2.

Según la clasificación de la enfermedad crónica de base de McCabe, se consideró a ésta como no fatal, si la supervivencia esperada del paciente era mayor de 5 años; últimamente fatal, si la supervivencia esperada se encontraba entre 1 y 5 años; y rápidamente fatal, si la supervivencia esperada era menor a un año <sup>(92)</sup>.

Como características extrínsecas al paciente se incluyeron en el estudio las siguientes variables: los antimicrobianos, cuando fueron administrados al menos durante 48 horas y previos al aislamiento de *S. maltophilia*; las drogas inmunosupresoras, si fueron prescritas durante el ingreso hospitalario; los corticoesteroides, si se utilizaron más de 20 mg de prednisona o producto equivalente al día durante más de 3 días; la neutropenia, cuando existían menos de 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> o menos de 1.000 leucocitos si no se realizó fórmula diferencial; los procedimientos invasivos (cirugía de cualquier tipo realizada durante el ingreso, inserción de catéteres intravasculares y/o urinarios, y sometimiento a ventilación mecánica, en la semana previa a la inclusión del paciente); la alimentación parenteral, si fue administrada en la semana previa al aislamiento. Otras variables incluidas fueron la estancia en UCI antes o durante el aislamiento de *S. maltophilia*; los días de hospitalización, considerados desde el ingreso del paciente hasta la fecha del primer aislamiento; y la hospitalización en los 3 meses previos al actual ingreso.

### **1.2. Diseño del estudio de la cohorte de pacientes colonizados o infectados por *S. maltophilia* en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.**

Estudio de la cohorte de pacientes colonizados o infectados por *S. maltophilia* en el área hospitalaria Virgen Macarena de Sevilla. Esta área engloba una población de 483.434 habitantes. Incluye al hospital de crónicos de San Lázaro, con 120 camas, y al hospital Virgen Macarena, centro de tercer nivel, con 1.000 camas. Este último posee Unidad de Cuidados Intensivos Generales (UCI-G), Unidad de Cuidados Coronarios, Unidad de Reanimación Posquirúrgica, servicios de Hematología y Oncología, y presta atención médica y quirúrgica, pediátrica y de adultos, con unos ingresos medios aproximados de 38.500 pacientes al año. La Unidad de Cuidados Intensivos Generales posee 30 camas médico-quirúrgicas, incluidas las de cirugía cardiovascular, con aproximadamente 1.250 ingresos al año y una estancia media de 6,8 días.

Se investigó la incidencia de *S. maltophilia* en dicha área hospitalaria.

Se estudió la relación existente entre el consumo de antimicrobianos de amplio espectro y la incidencia de *S. maltophilia*. Los antimicrobianos

estudiados fueron las fluoroquinolonas (ofloxacino, ciprofloxacino, y levofloxacino), las cefalosporinas de amplio espectro sin actividad antipseudomonas (cefotaxima, ceftriaxona) y con actividad antipseudomonas (ceftazidima, cefepima), y las carbapenemas (imipenem, meropenem); todos ellos en sus fórmulas intravenosas, excepto levofloxacino, en que se incluyó la fórmula oral dada su alta biodisponibilidad. Se comprobó si los periodos de mayor consumo antimicrobiano coincidían a su vez con la aparición de brotes de otros microorganismos multirresistentes.

Se realizó una descripción de las características clínicas de los pacientes infectados por *S. maltophilia*, los tipos de infección, la evolución de los casos de infección tras la instauración del tratamiento, y el pronóstico de todos ellos de forma prospectiva. El estudio pronóstico de los casos de infección por *S. maltophilia* incluyó la mortalidad global y la atribuible a la infección por *S. maltophilia*. Se comparó la mortalidad de los pacientes colonizados versus los infectados. Se eligió a un grupo control con los mismos criterios que en el estudio multicéntrico para estudiar los factores de riesgo asociados a la mortalidad de los pacientes que adquieren *S. maltophilia* y la de aquellos que se infectan por este microorganismo.

El periodo establecido para el desarrollo del estudio fue de 37 meses: desde el 1 de Enero de 1.998 hasta el 31 de Enero de 2.001. Para el cálculo de la incidencia se amplió el periodo de estudio hasta el 30 de Septiembre de 2.001.

Se diseñaron dos protocolos de recogida de datos (Protocolos II y III; Apartado 4.2. y 4.3.). El primero (Protocolo II), similar al protocolo del estudio multicéntrico, además de las variables comentadas anteriormente, incluyó el pronóstico de los casos y los controles. Se definió la estancia hospitalaria posterior como los días transcurridos desde el primer aislamiento de *S. maltophilia* hasta el alta o el fallecimiento del paciente. Exitus, si el paciente falleció, y exitus relacionado, si el investigador consideró que la muerte estaba directamente relacionada con la infección por *S. maltophilia*. El pronóstico de los pacientes ingresados en UCI se evaluó mediante el APACHE II (*Acute physiology and chronic health evaluation score system*) <sup>(95)</sup>. Éste es un índice basado en la medida de 12 parámetros fisiológicos, la edad y el estado previo de salud de los pacientes, que proporciona una medida de la severidad de la

enfermedad. El incremento de la puntuación (rango de 0 a 71) está estrechamente relacionado con el riesgo posterior de muerte hospitalaria en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos <sup>(95)</sup>.

El segundo protocolo de estudio se diseñó sólo para los casos (Protocolo III). En este protocolo se incluyeron el origen de adquisición de *S. maltophilia*, la existencia de infección o colonización por este microorganismo, y en caso de infección, el tipo y las características de ésta, así como el tratamiento prescrito. Se consideró que la adquisición era intrahospitalaria si el aislamiento se produjo después de las 48 horas del ingreso hospitalario del paciente y no hubo evidencia de que se estuviera incubando al ingreso, y hasta 48 horas después del alta del paciente. En caso contrario se consideró la adquisición extrahospitalaria. La existencia y el tipo de infección fueron definidas según los criterios modificados de los CDC <sup>(36, 39)</sup>. Cuando el diagnóstico fue de neumonía, se describió como unilobar, bilobar, bilateral, segmentaria y/o asociada a derrame pleural. Se consideró que existía neumonía en pacientes en ventilación mecánica cuando *S. maltophilia* se aisló en sangre o líquido pleural, o en muestra tomada con técnica broncoscópica o cultivo cuantitativo de aspirado traqueal. En caso de infección de la herida se clasificó a ésta como superficial, profunda, o de órgano/espacio. Si hubo infección urinaria, se especificó la existencia de piuria, disuria y/o pielonefritis.

Se definió la fiebre como una temperatura axilar mayor o igual a 38°C. Se consideró la existencia de sepsis cuando se encontraron 2 o más de los siguientes síntomas o signos: taquicardia mayor de 90 latidos por minuto, taquipnea mayor de 20 respiraciones por minuto (o PaCO<sub>2</sub> menor de 32 mmHg), fiebre o hipotermia (temperatura menor de 36°C), leucocitosis mayor de 12.000/mm<sup>3</sup> o leucopenia menor de 4.000/mm<sup>3</sup>. Y existencia de “shock” séptico si la tensión arterial sistólica era menor de 90 mmHg, o había una disminución mayor de 40 mmHg de la tensión arterial basal, a pesar de la reposición adecuada de volumen.

En cuando al tratamiento prescrito, se consideró empírico si se instauró antes de conocer la etiología de la infección, dirigido si se instauró tras conocer su etiología, adecuado siempre que el paciente recibiera al menos 24 horas de tratamiento con un antimicrobiano a dosis estándar al que el



microorganismo se considera in vitro como sensible o con sensibilidad intermedia. Se especificó la práctica de un tratamiento quirúrgico cuando el paciente se intervino quirúrgicamente como parte del tratamiento de su infección, así como la retirada del catéter en caso de infección de catéter o sospecha de ella, y cambio de sonda uretral si ésta existía en caso de infección urinaria.

## **2. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS:**

### **2.1. Origen e identificación de los microorganismos**

#### **Estudio multicéntrico.**

Se estudiaron las cepas de *S. maltophilia* procedentes de las muestras clínicas de los pacientes hospitalizados. Sólo se incluyó el primer aislamiento de cada paciente. Estas muestras se procesaron en cada hospital participante siguiendo protocolos estandarizados. La identificación de *S. maltophilia* se realizó utilizando los sistemas comerciales Vitek System (BioMérieux-Vitek, Hazelwood, Montana, EEUU) o bien AutoScan Walk-Away (Dade-Behring, Sacramento, California). Las pruebas de determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos se realizaron por el método de microdilución o en difusión en disco. Los microorganismos se clasificaron como sensibles, con sensibilidad intermedia o resistentes de acuerdo con los criterios del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) <sup>(79)</sup>.

#### **Estudio de la cohorte de casos.**

Se estudiaron las cepas de *S. maltophilia* aisladas a partir de muestras clínicas procedentes de los pacientes del Área Hospitalaria Virgen Macarena, incluyendo tanto a los pacientes ingresados como a los no ingresados, en el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 1.998 y el 31 de Enero de 2.001. Se incluyeron todos los aislamientos de cada paciente.

La identificación de *S. maltophilia* se llevó a cabo utilizando el sistema comercial automatizado Vitek 2 System (BioMérieux-Vitek, Hazelwood, Montana, EEUU). Todas las cepas identificadas como *S. maltophilia* se

conservaron congeladas en alícuotas de caldo de soja tripticasa con glicerol al 10% a - 30° C.

## **2.2. Materiales. Estudio de la cohorte de casos.**

### 2.2.1. Medios de Cultivo

- Agar sangre.
- Agar Mueller Hinton (Difco, Madrid, España).
- Caldo Mueller Hinton (Difco) suplementado con  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , según las recomendaciones del NCCLS <sup>(79)</sup>.

### 2.2.2. Antimicrobianos

Se empleó sustancia valorada de los siguientes compuestos: amoxicilina (Sigma, Madrid, España), ácido clavulánico (Smithkline Beecham, Madrid, España), aztreonam (Bristol-Myers, Madrid, España), cefotaxima (Sigma), ceftazidima (GlaxoWellcome, Madrid, España), cefepima (Bristol-Myers), imipenem (Merck, Madrid, España), amikacina (Sigma), gentamicina (Sigma), tobramicina (Sigma), doxiciclina (Pfizer, Madrid, España), tetraciclina (Sigma), ciprofloxacina (Bayer, Leverkusen, Alemania), moxifloxacina (Bayer), trimetoprim (Galoso, Madrid, España) y sulfametoxazol (Galoso).

Se emplearon igualmente tiras de E test (Biodisk, Solna, Suecia) de: ticarcilina, ácido nalidíxico, y norfloxacino.

### 2.2.3. Reactivos para la biología molecular

- Endonucleasas de restricción:
  - *Sma*I 10 U/ $\mu$ l (Roche, Madrid, España);
  - *Xba*I 40 U/ $\mu$ l (Boehringer Mannheim, Madrid, España);
  - *Spe*I 10 U/ $\mu$ l (Boehringer Mannheim).
- Marcador de peso molecular: *S. aureus* NCTC 8325 (cedida por el Dr. M. J. Struelens, Servicio de Microbiología, Hospital Erasme, Bruselas, Bélgica). La digestión de su ADN con *Sma*I permite diferenciar 14 fragmentos de 674, 361, 324, 262, 257, 208, 175, 135, 117, 80, 76, 44, 36, y 10 kilobases.

- Agarosa
  - Agarosa de bajo punto de fusión: SeaplaqueGTGAgarose (FMC Bioproducts, Rockland, EE.UU)
  - Agarosa de alto punto de fusión: Pulsed Field Certified Agarose (ultra pure DNA grade agarose) (Bio-Rad, Madrid, España)
- Otros reactivos:
  - EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) 0,5 M, pH 8 (Sigma)
  - EDTA 0,1 mM, pH 7,6 (Sigma)
  - Lauril sarcosina sódica (N-lauril sarcosina) al 10% (Sigma)
  - Proteinasa K 1 µg/ml (Boehringer Mannheim)
  - Tris (tris[hidroximetil] aminometano) 10 mM, pH 7,6 (Sigma)
  - TBE 10 M (Roche, Madrid, España)
  - Bromuro de etidio (Sigma)
- Tampones:
  - Tampón (x10) de restricción: Tampón A para *SmaI* (tris-acetato 33mM, K-acetato 66 mM, Mg-acetato 10 mM, ditiotreititol 0,5 mM, pH 7,9 a 37° C). Tampón H para *XbaI* y *SpeI* (tris-HCl 50 mM, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ditioeritritol 1 mM, pH 7,5 a 37° C).
  - ES: 0,5 M EDTA, pH 8; N-lauril sarcosina al 10%.
  - ESP: 0,5 M EDTA, pH 8; N-lauril sarcosina al 1%, proteinasa K 50 µg/ml.
  - TE: 10 mM Tris, pH 7,6; 0,1 mM EDTA, pH 7,6.

#### 2.2.4. Cubeta de electroforesis: CHEF-DR II (Bio-Rad)

### **2.3. Métodos. Estudio de la cohorte de casos.**

#### 2.3.1. Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana: Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI)

Para determinar las CMIs de los diferentes antimicrobianos se utilizó el método de microdilución en caldo siguiendo las recomendaciones del NCCLS <sup>(79)</sup>. Debido a las dificultades para obtener sustancia valorada de ticarcilina, ácido nalidixico y norfloxacino, las CMIs de estos antimicrobianos se determinaron en agar Mueller-Hinton utilizando tiras de E Test siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Se utilizaron placas de microdilución de poliestireno con 96 pocillos y fondo en U (Soria Greiner, Madrid, España). Los antimicrobianos se prepararon utilizando los solventes y diluyentes recomendados por el fabricante. Como medio de cultivo se utilizó caldo Mueller-Hinton suplementado con 25 mg/l de Ca<sup>2+</sup> y 12,5 mg/l de Mg<sup>2+</sup>. Los rangos de concentraciones usadas para los distintos antimicrobianos fueron: de 512/256 a 0,25/0,125 µg/ml para amoxicilina-clavulánico; de 256 a 0,125 µg/ml para aztreonam, cefotaxima, ceftazidima, cefepima, imipenem, doxiciclina, tetraciclina, amikacina, gentamicina, y tobramicina; de 64 a 0,003 µg/ml para ciprofloxacino y moxifloxacino; y de 32/608 a 0,015/0,285 µg/ml para trimetoprim-sulfametoxazol.

A partir de un cultivo del microorganismo de 18-24 horas en agar sangre, se preparó una suspensión bacteriana en suero salino para conseguir una densidad óptica equivalente a 0,5 de la escala de McFarland, medida a 520 nm (Spectronic 501. Bausch & Lomb. Milton Roy Company. Rochester. Nueva York, EEUU), y correspondiente a aproximadamente 10<sup>8</sup> UFC/ml. Esta suspensión se diluyó para obtener un inóculo final de 10<sup>5</sup> UFC/ml. Una vez inoculadas las placas se incubaron a 35°C durante 18 horas. Se establecieron controles de esterilidad para el caldo y los antimicrobianos. Como cepas de control se utilizaron *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 35218, y *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Se consideró la CMI como la concentración más baja de antimicrobiano que inhibió completamente el crecimiento visible del microorganismo. Para trimetoprim-sulfametoxazol la CMI fue la menor concentración que inhibía el

80% del crecimiento, se ignoraron pequeñas turbideces y/o botón bacteriano menores de 2 mm en el fondo del pocillo cuando persistían después de varias diluciones. Los criterios de sensibilidad y resistencia para los diferentes antimicrobianos se basaron en las recomendaciones del NCCLS <sup>(79)</sup>.

### *E Test*

Se utilizaron placas de agar Mueller-Hinton. Para determinar la sensibilidad de ticarcilina-ácido clavulánico se utilizó agar Mueller-Hinton suplementado con ácido clavulánico (2 µg/ml). Como inóculo bacteriano se usó una suspensión en suero salino de densidad 0,5 de McFarland. Las placas se sembraron empleando una torunda de algodón. A los 10 minutos tras la inoculación de la placa, se colocaron las tiras de E Test según las recomendaciones del fabricante. Las placas se incubaron durante 18 horas a 35°C.

Se leyó la CMI en la confluencia de la línea de inhibición del crecimiento con la tira de E test. Si no existía inhibición de crecimiento la CMI se consideraba superior a la máxima concentración de la tira; si no existía intersección entre la zona de inhibición y la tira, la CMI se consideraba menor que la mínima concentración de la tira. Cuando la intersección del crecimiento bacteriano con la tira de E test ocurrió entre dos valores de la misma, se definió la CMI como el valor más alto. En los casos en los que la CMI correspondía a un valor intermedio entre dos valores de la escala habitual en base 2, se consideró el valor inmediatamente más alto en dicha escala. La interpretación de la CMI, así como los criterios de sensibilidad y resistencia para los diferentes antimicrobianos, se basaron en las recomendaciones del NCCLS <sup>(79)</sup>.

### 2.3.2. Estudio Epidemiológico y Molecular: Análisis de los fragmentos de restricción del ADN cromosómico utilizando la electroforesis de campo pulsante (PFGE).

Para realizar el estudio de los fragmentos de restricción del ADN cromosómico se extrajo el ADN bacteriano, se aplicó sobre él el enzima de restricción y posteriormente se separaron los fragmentos obtenidos mediante electroforesis en campo pulsante (PFGE). La digestión del ADN cromosómico

de todas las cepas de *S. maltophilia* se realizó con dos enzimas de restricción; *Xba*I y *Spe*I.

#### *Preparación del ADN bacteriano*

El ADN se preparó siguiendo una modificación de un método descrito previamente <sup>(66)</sup>. Cada cepa se sembró en placas de agar sangre y se incubó a 37°C durante 24 horas. A continuación se preparó una suspensión bacteriana en tampón ES para conseguir 10<sup>9</sup> UFC/ml, ajustada mediante espectrofotometría a 520 nm (Spectronic 501). Posteriormente se preparó una solución de agarosa de bajo punto de fusión al 1,6% en tampón ES y se mezcló en partes iguales con la suspensión bacteriana preparada con anterioridad (v/v). La mezcla se vertió en un molde 2 x 5 x 5 mm. Tras dejar solidificar el bloque de agarosa a 4°C durante 30 minutos, se desmoldó y se pasó a tubo Eppendorf para proceder a lisar las células bacterianas. Para la lisis bacteriana cada bloque se incubó con 1 ml de tampón ESP a 50 °C durante 24 horas. Tras la incubación se lavó el bloque con 1 ml de tampón TE cada 20 minutos, 6 veces, y a temperatura ambiente, pudiendo ser almacenado a 4°C hasta su posterior utilización.

#### *Digestión del ADN por el enzima de restricción*

Para proceder a la digestión del ADN, se cortó un fragmento de 1 x 1 x 4 mm del bloque de ADN y se colocó en un tubo Eppendorf con 100 µl de tampón A (si se trataba de ADN de *S. aureus* NCTC 8325, utilizado como marcador de peso molecular, y se iba a utilizar el enzima de restricción *Sma*I), o de tampón H (en el caso de ADN de *S. maltophilia*, para utilizar los enzimas *Xba*I o *Spe*I). Se incubó durante media hora a 30°C para *S. aureus* y a 37° C para *S. maltophilia*. Tras esta incubación se eliminó el tampón. Para el ADN de *S. aureus* se añadieron 30 unidades de *Sma*I disueltas en 100 µl de tampón A y se incubó a 30°C durante 24 horas; para el fragmento de ADN de *S. maltophilia* se añadieron 70 unidades de enzima *Xba*I o 25 unidades de *Spe*I disueltas en 100 µl de tampón H y se incubó a 37°C durante 24 horas.

### *Separación de los fragmentos de restricción mediante electroforesis en campo pulsante*

Para realizar la electroforesis se preparó un gel de agarosa de alto punto de fusión al 1,6% en 150 ml de tampón TBE 0,5 M. Una vez solidificado el gel en su correspondiente molde se refrigeró a 4°C unos 15 minutos aproximadamente. La electroforesis se realizó empleando el sistema CHEF-DR II, se añadió tampón TBE 0,5 M a la cubeta de electroforesis y tras 15 minutos a 14°C se colocó el gel de agarosa y se realizó la electroforesis en las siguientes condiciones:

- Temperatura: 14 °C.
- Voltaje: 6 V/cm<sup>2</sup>.
- Tiempo total de electroforesis: 22 horas.
  - Programa n° 1: 10 horas
    - . Pulso inicial: 1 segundo para *Xba*I; 0,1 segundos para *Spe*I.
    - . Pulso final: 15 segundos para *Xba*I; 10 segundos para *Spe*I.
  - Programa n° 2: 12 horas
    - . Pulso inicial: 15 segundos.
    - . Pulso final: 30 segundos.

Una vez finalizada la electroforesis, el gel se tiñó durante 1 hora en una solución de bromuro de etidio (1µg/ml), y a continuación se sumergió durante 1 hora en agua destilada a temperatura ambiente para eliminar el bromuro de etidio no unido al ADN bacteriano. Las bandas de ADN obtenidas se observaron con un transiluminador de luz ultravioleta y posteriormente se fotografiaron (Polaroid MP-4, Cambridge, Massachusetts, EEUU.).

### *Estudio de los fragmentos de restricción*

Para estudiar los fragmentos de ADN obtenidos mediante la digestión con los enzimas *Xba*I y *Spe*I, se siguieron los criterios de Tenover y cols. <sup>(96)</sup>. Se realizó inicialmente una comparación visual del patrón de bandas de las diferentes cepas de *S. maltophilia*. Las cepas con idéntico patrón de PFGE se consideraron relacionadas clonalmente; aquellas con una diferencia de entre

una y tres bandas, equivalente a un único evento genético (p.e. una mutación puntual que resulta en la pérdida o en la ganancia de un lugar de restricción, una inserción, una delección, o una inversión cromosómica) fueron consideradas subtipos clonalmente relacionados; y las cepas con 4 ó más bandas diferentes fueron consideradas diferentes <sup>(96)</sup>. A cada pulsotipo se le asignó un número, y a los subpulsotipos, además, una letra subíndice.

Posteriormente se calculó el coeficiente de DICE <sup>(97, 98)</sup>, que permite establecer la homología genética entre dos poblaciones bacterianas de una misma especie, considerando que dos aislamientos pertenecen al mismo clon cuando dicho coeficiente es igual o superior al 85%. Para el cálculo del coeficiente de DICE (C.D.) se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{C.D.} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de bandas comunes de dos cepas} \times 2}{\text{N}^\circ \text{ total de bandas de las dos cepas}} \times 100$$

Una vez obtenidos todos los coeficientes, y utilizando el programa estadístico SPSS 10.0, se diseñó un dendograma de similitud genética tras la obtención de matrices. La representación gráfica se realizó por el método de la vinculación intergrupos.



### **3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En el estudio de los casos y controles, el análisis univariante de las variables dicotómicas cualitativas se realizó mediante el test de la Chi cuadrado de Mantel-Haenszel, o de Fisher cuando fue preciso, y el de las variables continuas mediante el test de la T de Student. Se consideró significativo un valor de la  $p \leq 0,05$ . Se calcularon las odds ratios y sus intervalos de confianza al 95%. Se realizó un análisis multivariante de los potenciales factores de riesgo incluyendo las potenciales interacciones mediante regresión logística. La selección de las variables se realizó por el método "hacia atrás", en el cual las variables con menos significación fueron eliminadas en cada escalón. Las variables "hospital" y "servicio" se mantuvieron por frecuencia en los modelos obtenidos dado que fueron utilizadas en el emparejamiento de los casos y controles.

Igualmente, en el estudio de la cohorte de casos realizado en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, se utilizaron para el análisis del estudio de mortalidad y en la comparación de sensibilidad antibiótica, el test de la Chi cuadrado de Mantel-Haenszel para las variables dicotómicas, o de Fisher cuando fue preciso, y el de la T de Student para las variables continuas. Cuando fue posible realizar el análisis multivariante se hizo también por el método "hacia atrás".





**4.3. PROTOCOLO III:**

**SOLO PARA LOS CASOS**

**1. INFECCIÓN; 2. COLONIZACIÓN. FECHA DE AISLAMIENTO:** .....

**ADQUISICIÓN:** 1. INTRAHOSPITALARIA; 2. EXTRAHOSPITALARIA

**MUESTRA:** .....

**OTRAS MUESTRAS:**.....

**ANTIBIOGRAMA:** Anotar CMI y categoría clínica (S= sensible, R= resistente, I= sensibilidad intermedia). Anotar si se estudió otro antimicrobiano similar.

<b>Ampicilina</b>	<b>Cefotaxima</b>	<b>Gentamicina</b>
<b>Amoxi/clav</b>	<b>Ceftazidima</b>	<b>Tobramicina</b>
<b>Ticarcilina</b>	<b>Aztreonam</b>	<b>Amikacina</b>
<b>Pipera/tazo</b>	<b>Imipenem</b>	<b>Tetraciclina</b>
<b>Cefazolina</b>	<b>TMP/SMX</b>	<b>Cloranfenicol</b>
<b>Cefuroxima</b>	<b>Ciprofloxacina</b>	

**SOLO SI INFECCIÓN:**

**FIEBRE:** 1. SÍ; 2. NO. **SEPSIS:** 1. SÍ; 2. NO. **SHOCK SÉPTICO:** 1. SÍ; 2. NO.

**LEUCOCITOS:** **HGB:** **ALBÚMINA:**

**TIPO DE INFECCIÓN:** 1. Neumonía; 2. Bronquitis purulenta; 3. Meningitis; 4. Infección urinaria; 5. Catéter vascular; 6. Bacteriemia primaria; 7. Herida quirúrgica; 8. Úlcera de decúbito; 9. Piel y subcutáneo; 10. Intraabdominal; 12. Otras:

**EN CASO DE NEUMONÍA:** 1. UNILOBAR; 2. BILOBAR; 3. BILATERAL; 4. SEGMENTARIA; 5. DERRAME PLEURAL.

**EN CASO DE INFECCIÓN DE HERIDA:** 1. SUPERFICIAL; 2. PROFUNDA; 3. DE ÓRGANO/ESPACIO.

**EN CASO DE INF. URINARIA:** 1. PIURIA; 2. DISURIA; 3. PIELONEFRITIS.

**EN CASO DE OTRA INFECCIÓN:** descripción breve

**TRATAMIENTO EMPÍRICO:** **ADECUADO:** 1. SÍ; 2. NO

**TRATAMIENTO DIRIGIDO:** **ADECUADO:** 1. SÍ; 2. NO

**DRENAJE QUIRÚRGICO:** 1. SÍ; 2. NO **RETIRADA CATÉTER:** (solo si inf. catéter) 1. SÍ; 2. NO. **CAMBIO SONDA:** (solo si ITU) 1. SÍ; 2. NO

*Stenotrophomonas maltophilia*:

Estudio clínico, epidemiológico y pronóstico.

---

## **RESULTADOS**

## 1. ESTUDIO MULTICÉNTRICO:

### 1.1. Incidencia de *S. maltophilia*.

Durante los 17 meses del periodo de estudio (desde el 1 de Febrero de 1.998 al 30 de Junio de 1.999), se aisló *S. maltophilia* en 139 pacientes hospitalizados en los 6 hospitales participantes. La incidencia media global fue de 5,73 por 10.000 ingresos, oscilando en los diferentes centros entre 3,4 y 12,1 por 10.000 ingresos. Todos los hospitales eran públicos, tenían unidades de cuidados intensivos y unidades oncohematológicas, y asistían a pacientes médicos y quirúrgicos, tanto adultos como niños. La mayor parte de ellos estaban dotados de unidades de cirugía cardiovascular y neurocirugía. Sólo dos de ellos poseían programa de trasplantes y unidad de quemados. En la tabla 1.1.1. se muestran las características de los diferentes centros, así como su incidencia media. No hubo relación entre la incidencia, y el tamaño o las características de los hospitales. No se observó ningún agrupamiento aparente de casos durante el periodo de estudio en ninguno de los hospitales.

**Tabla 1.1.1. Características de los hospitales participantes e incidencia de aislamientos de *S. maltophilia* en muestras clínicas.**

Hospital	Nº de camas	Universitario	Trasplantes	Unidad de quemados	Cirugía cardiaca/ neurocirugía	Incidencia (por 10.000 ingresos)
1	1000	Sí	No	No	Sí / sí	5,6
2	1700	Sí	Sí	Sí	Sí / sí	4,8
3	625	Sí	No	No	Sí/ no	12,1
4	1100	No	Sí	Sí	Sí / sí	4,9
5	850	Sí	No	No	Sí / sí	3,6
6	530	Sí	No	No	No/ no	3,4

Hospital: 1= Virgen Macarena; 2= Virgen del Rocío; 3= Virgen de la Victoria; 4= Carlos Haya; 5= Puerta del Mar; 6= Virgen de Valme.

## **1.2. Descripción de los pacientes infectados / colonizados por**

### ***S. maltophilia*.**

De los 139 pacientes en los que se aisló *S. maltophilia*, 10 fueron excluidos del estudio por falta de información. De los 129 casos incluidos, 7 fueron neonatos (5%), uno tenía 6 años de edad, y el resto fueron adultos (94%). La edad media de los neonatos fue de 33 días (rango de 3 a 98), y la de los adultos de 56 años (rango de 19 a 90). Ochenta y seis de los casos fueron hombres (67%). En el momento del aislamiento de *S. maltophilia*, 46 pacientes (36%) estaban ingresados en UCI, 24 (18%) en servicios quirúrgicos, 14 (11%) en servicios de oncología y hematología, y 45 (35%) en otros servicios médicos. Doce pacientes (9%) habían estado ingresados previamente en UCI en el actual ingreso.

De los 129 pacientes, 102 (79%) padecían alguna enfermedad crónica de base. De ellas, la enfermedad pulmonar crónica fue la más frecuente (25% de los casos), seguida de las neoplasias (21%), la diabetes (19%), y la insuficiencia renal crónica (11%). Otras enfermedades encontradas con menos frecuencia fueron la insuficiencia cardíaca (8%), cirrosis hepática (3%), SIDA (2%) e inmunodepresión (1%). La enfermedad de base fue considerada no fatal en el 35% de los casos, últimamente fatal en el 52%, y rápidamente fatal en el 13%. El motivo de ingreso hospitalario más frecuente fue la descompensación de la enfermedad de base (31% de los casos).

La mediana de duración de la hospitalización previa al aislamiento de *S. maltophilia* fue de 17 días (rango de 0 a 180). Un 30% de los pacientes había estado ingresado en los tres meses previos al actual ingreso. En 12 pacientes (9%), el aislamiento del microorganismo se produjo cuando el paciente llevaba ingresado en el hospital 2 días o menos (6 de ellos habían estado ingresados recientemente).

Durante el actual ingreso, se habían intervenido quirúrgicamente un 41% de los pacientes, siendo la cirugía abdominal la más frecuente (30%), seguida de la ortopédica (17%), la cardíaca (11%) y la craneal (11%). Habían recibido terapia inmunosupresora un 30% de los pacientes, y un 7% estaban neutropénicos. En cuanto a los dispositivos invasivos, tenían sonda urinaria el 48% de los pacientes, con una mediana de duración de 12,5 días (rango de 1 a 71); y catéter vascular el 92%, con una mediana de duración de 14 días

(rango de 1 a 360). El 43% de los pacientes tenían catéteres vasculares centrales, un 17% centrales de inserción periférica, un 6% tunelizados, y un 9% arteriales. Habían sido sometidos a ventilación mecánica en la semana previa al aislamiento de *S. maltophilia* un 36% de los casos, con una mediana de duración de 8 días (rango de 1 a 98), y el 12% habían recibido nutrición parenteral. Ciento catorce de los 129 casos (88%) habían recibido terapia antimicrobiana durante el ingreso y con anterioridad al aislamiento del microorganismo. El número medio de antimicrobianos recibido fue de 2,7 (rango de 1 a 7), y la mediana de duración del tratamiento fue de 11 días (rango de 2 a 67). Los antimicrobianos administrados fueron por orden de frecuencia: cefotaxima/ceftriaxona (30%), aminoglucósidos (29%), carbapenemas (28%), glucopéptidos (25%), fluoroquinolonas (23%), aminopenicilinas (17%), ceftazidima (11%), cefuroxima (11%), clindamicina (9%), macrólidos (8%), piperacilina-tazobactam (7%), metronidazol (6,5%), imidazoles (6,5%), anfotericina B (5%), trimetoprim-sulfametoxazol (5%), aztreonam (3%), y cefepima (2%). En las tablas 1.4.1 y 1.4.2. (véase más adelante) se resumen los principales antimicrobianos con la media de días de administración.

### **1.3. Microbiología clínica de *S. maltophilia*.**

*S. maltophilia* se aisló de muestras respiratorias en el 52% de los casos, seguido de heridas (18%), orina (9%), sangre (9%), punta de catéteres (5%), fluidos intraabdominales (4%), y otras muestras (3%). La distribución de las muestras no fue la misma en los diferentes servicios. Así, las muestras respiratorias se obtuvieron con más frecuencia en las unidades de neonatología (85%), servicios de neumología (72%), UCI (67%) y medicina interna (57%); los hemocultivos en las salas de oncología y hematología (35%); las orinas en nefrología (35%); y las heridas en los servicios quirúrgicos (58%). En el 21% de los pacientes, *S. maltophilia* se aisló en más de una muestra. En el 26% de las muestras se aisló junto con uno o más microorganismos, siendo los más frecuentes *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* spp., otros bacilos gramnegativos no fermentadores y *Staphylococcus* spp.



### *Tipos de infección*

Se consideró que existía infección por *S. maltophilia* en el 53,5% de los casos, el resto se consideró como colonización. Todos los pacientes en los que el microorganismo se aisló de hemocultivos y fluidos intraabdominales se estimaron infectados. La proporción de pacientes que se consideraron infectados al aislarse *S. maltophilia* de muestras de orina, respiratorias y heridas fue del 50%, 49%, y 43%, respectivamente. *S. maltophilia* produjo una gran variedad de infecciones, siendo las del tracto respiratorio las más frecuentes, seguidas de la infección de la herida quirúrgica, infección del tracto urinario, e infecciones intraabdominales. En la tabla 1.3.1 se muestran los diferentes tipos de infección así como la frecuencia con la que se presentan.

**Tabla 1.3.1. Tipos de infecciones por *S. maltophilia*.**

<b>Tipo de infección</b>	<b>Nº de casos (%)</b>
<b>Neumonía</b>	23 (33)
Asociada a ventilación mecánica	15
No asociada a ventilación mecánica	8
<b>Otras infecciones del tracto respiratorio</b>	10 (14,5)
<b>Infecciones de localización quirúrgica</b>	10 (14,5)
<b>Bacteriemia primaria</b>	8 (11)
<b>Infecciones del tracto urinario</b>	6 (9)
<b>Infecciones intraabdominales</b>	6 (9)
<b>Infecciones relacionadas con el catéter</b>	5 (7)
<b>Infecciones de la piel y tejidos blandos</b>	4 (5)

Tuvieron neumonía 7 de los 32 pacientes infectados que se encontraban en servicios médicos, y 15 de los 16 que se encontraban en UCIs. Diecisiete de los 23 pacientes (74%) con neumonía tenía alguna enfermedad de base. Sólo en dos casos la adquisición de *S. maltophilia* fue extrahospitalaria (un paciente con bronquitis crónica y otro con parálisis cerebral). Quince pacientes estaban sometidos a ventilación mecánica, con una media de duración de 11,5 días (rango de 2 a 25). Todos los pacientes habían recibido antibioterapia durante una media de 10 días, y con una media de 3 antimicrobianos antes del aislamiento. De los 10 pacientes con bronquitis purulenta, 9 tenían

enfermedad crónica de base (7 con bronquitis crónica y 2 con insuficiencia cardiaca congestiva), y 6 (60%) estaban en tratamiento con esteroides sistémicos. Tres de los 10 estaban sometidos a ventilación mecánica, y todos habían recibido antimicrobianos de amplio espectro en la semana previa al aislamiento. La adquisición fue nosocomial en 9 de los 10 casos.

En doce pacientes hubo bacteriemia; las fuentes de la bacteriemia fueron la respiratoria en 3 pacientes, el catéter vascular en otros 3, el tracto urinario en uno, y desconocida en 5. La bacteriemia primaria fue la infección más frecuente en los pacientes ingresados en los servicios de oncología y hematología: 4 de los 9 pacientes infectados. Todos los pacientes con bacteriemia de origen desconocido tenían catéteres vasculares (1 central y 4 tunelizados).

De los 10 pacientes con infecciones de localización quirúrgica, en 3 se les había practicado cirugía ortopédica, en 2 amputaciones de miembros, en 2 cirugía intraabdominal, en otros dos una toracostomía, y en uno un drenaje por una fascitis. En cuatro de estos casos la infección fue polimicrobiana. Ocho de los diez pacientes con infección de localización quirúrgica habían recibido con anterioridad al menos 2 antimicrobianos de amplio espectro. La infección de localización quirúrgica fue la más frecuente entre los pacientes ingresados en servicios quirúrgicos (6 de los 12).

Las infecciones intraabdominales fueron 2 abscesos pancreáticos, 2 peritonitis secundarias, 1 colecistitis aguda y una colangitis aguda. Tres pacientes habían sido sometidos a cirugía abdominal, y todos habían sido tratados con antimicrobianos de amplio espectro con una duración media de 21,5 días.

De los 6 pacientes con infección del tracto urinario, 5 tenían alguna enfermedad de base que los predisponía a la infección (3 diabetes, 2 insuficiencia renal crónica, 1 trasplante renal, 1 neoplasia), 3 estaban sondados (incluido el caso sin enfermedad de base), 2 tomaban fármacos inmunosupresores y todos habían recibido antibioterapia en la semana previa a la infección. La adquisición fue nosocomial en todos los casos.

De las 4 infecciones de piel y tejidos blandos, 3 fueron infecciones de úlceras crónicas vasculares (las 3 de origen extrahospitalario) y una, un

absceso perirrectal en un paciente diabético. Tres de los 4 habían recibido antibioterapia previa.

### Colonización versus infección

Comparado con los pacientes colonizados, los pacientes infectados por *S. maltophilia* fueron con menos frecuencia hombres, tuvieron más hospitalizaciones previas, estuvieron menos a menudo ingresados en UCI y sometidos a ventilación mecánica, y recibieron con más frecuencia tratamiento con ceftazidima y metronidazol (tablas 1.3.2 y 1.3.3.). En el análisis multivariante, no estar en UCI y haber estado en tratamiento con ceftazidima se asociaron independientemente con la infección por *S. maltophilia* (tabla 1.3.4.).

**Tabla 1.3.2. Infección versus colonización por *S. maltophilia*. Análisis bivariado de las variables continuas.**

Variable*	Infección	Colonización	p
<b>Edad</b>			
<b>Adultos</b> (años)	59 (17)	60 (18)	0,7
<b>Neonatos</b> (días)	-	33 (35)	-
<b>Hospitalización</b> (días)	26,3 (27)	22,4 (20)	0,3
<b>Tratamiento antimicrobiano</b> (días)	12,4 (12)	12,3 (11)	0,9
<b>Antimicrobianos</b> (N°)	2,8 (1,4)	2,5 (1,2)	0,2
<b>Catéter urinario</b> (días)	7,8 (12)	9,3 (16)	0,5
<b>Ventilación mecánica</b> (días)	3,5 (7)	6,5 (15)	0,1
<b>Catéter intravascular</b> (días)	18,4 (17)	19,3 (46)	0,8
<b>Aminopenicilinas</b> (días)	1,1 (3,8)	1,8 (4,1)	0,2
<b>Piperacilina-tazobactam</b> (días)	0,3 (1,6)	0,6 (2,1)	0,2
<b>Cefuroxima</b> (días)	0,7 (2,1)	0,4 (1,7)	0,4
<b>Cefotaxima/ceftriaxona</b> (días)	2,1 (4,1)	2,4 (4,5)	0,6
<b>Ceftazidima</b> (días)	1,7 (4,7)	0,2 (1,4)	0,01
<b>Carbapenemas</b> (días)	3,4 (9,2)	2,9 (5,7)	0,7
<b>Fluoroquinolonas</b> (días)	1,2 (2,6)	1,7 (4,3)	0,4
<b>Aminoglucósidos</b> (días)	2,3 (5,1)	2,6 (4,3)	0,7
<b>Clindamicina</b> (días)	0,7 (2,7)	0,6 (2,0)	0,8
<b>Metronidazol</b> (días)	0,8 (2,4)	0,3 (2,4)	0,3
<b>Glucopéptidos</b> (días)	1,9 (3,7)	2,3 (4,9)	0,6

\* Datos expresados en media (desviación estándar).

**Tabla 1.3.3. Infección versus colonización por *S. maltophilia*. Análisis bivariado de las variables categóricas.**

Variable	Infección (%)	Colonización (%)	OR	IC 95%	p
<b>Sexo</b> (Referencia: hombre)	56,5	78,3	0,7	0,5-0,9	0,009
<b>Severidad de la enfermedad de base</b> (Referencia: no enfermedad de base)					
<b>No fatal</b>	24,6	31,7	1,5	0,5-4,2	0,4
<b>Últimamente fatal</b>	46,4	35	0,8	0,3-2,3	0,8
<b>Rápidamente fatal</b>	7,2	15	2,4	0,6-9,3	0,1
<b>Insuficiencia renal crónica</b>	8,7	13,3	0,6	0,2-1,7	0,3
<b>Neoplasias</b>	20,7	20	1	0,5-2,1	0,8
<b>Diabetes mellitus</b>	18,8	20	0,9	0,4-1,9	0,8
<b>Enfermedad pulmonar crónica</b>	21,7	28,3	0,7	0,4-1,4	0,3
<b>Insuficiencia cardiaca congestiva</b>	7,2	10	0,7	0,2-2,2	0,5
<b>Cirrosis hepática</b>	4,3	1,7	2	0,2-24	0,3
<b>Estancia en UCI (pasada o presente)</b>	36,2	53,3	0,6	0,4-1,0	0,05
<b>Hospitalización reciente</b>	41,2	17,5	2,3	1,2-4,4	0,04
<b>Cirugía</b>	41,2	41,7	0,9	0,6-1,4	0,9
<b>Fármacos inmunosupresores</b>	30,4	28,3	1,07	0,6-1,8	0,7
<b>Neutropenia</b>	8,7	5	1,7	0,4-6,6	0,4
<b>Catéter urinario</b>	42,6	55	0,7	0,5-1,1	0,1
<b>Catéter intravascular</b>	94,1	90	1	0,9-1,1	0,3
<b>Ventilación mecánica</b>	27,5	46,7	0,5	0,3-0,9	0,02
<b>Nutrición parenteral</b>	10,1	13,3	0,7	0,2-1,9	0,5
<b>Tratamiento antimicrobiano</b>	89,9	86,7	1	0,9-1,1	0,5
<b>Aminopenicilinas</b>	12,1	22,4	0,5	0,2-1,2	0,12
<b>Piperacilina-tazobactam</b>	4,5	10,3	0,4	1,1-1,6	0,2
<b>Cefuroxima</b>	10,6	6,9	1,5	0,4-4,9	0,4
<b>Cefotaxima/ceftriaxona</b>	30,3	29,3	1	0,6-1,7	0,9
<b>Ceftazidima</b>	18,2	1,7	10	1,4-78	0,03
<b>Carbapenemas</b>	28,8	27,6	1	0,5-1,8	0,8
<b>Fluoroquinolonas</b>	22,7	23,7	0,9	0,5-1,8	0,8
<b>Aminoglucósidos</b>	24,2	36,2	0,6	0,3-1,15	0,1
<b>Clindamicina</b>	9,1	8,6	1	0,3-3,2	0,9
<b>Metronidazol</b>	10,6	1,7	6	0,7-48	0,04
<b>Gluco péptidos</b>	25,8	24,6	1	0,5-1,9	0,8

Abreviaturas: OR= odds ratio; IC = Intervalo de Confianza.

**Tabla 1.3.4. Infección versus colonización por *S. maltophilia*. Análisis multivariante.**

Variable	$\beta$	OR	IC 95%	P
UCI	-0,99	0,37	0,17-0,8	0,012
Ceftazidima	2,9	18,2	2,2-150,8	0,007

*Sensibilidad a los antimicrobianos*

A título orientador (dada la diferente metodología utilizada en cada laboratorio de microbiología de los diferentes hospitales), en la tabla 1.3.5. se muestra la sensibilidad a algunos antimicrobianos. Todas las cepas fueron resistentes a ampicilina. Aztreonam y carbapenemas tuvieron una pobre actividad frente a *S. maltophilia*. Los 17 aislamientos que fueron testados con meropenem fueron resistentes a él. La cefalosporina más activa fue la ceftazidima (50,4% de aislamientos resistentes). Ninguno de los aminoglucósidos presentó buena actividad frente a *S. maltophilia*. Ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, ciprofloxacino y tetraciclina presentaron una moderada actividad, con una resistencia del 30,8%, 36,2%, 45,8%, y 50%, respectivamente. El fármaco más activo fue el cotrimoxazol (81% de aislamientos sensibles).

El tratamiento previo con ceftazidima fue más frecuente en aquellos pacientes con aislamientos resistentes o con sensibilidad intermedia a la ceftazidima, con diferencias en el límite de la significación estadística (16% versus 4%, OR= 4,1; IC 95%: 0,86-19,4; p= 0,05). Por otro lado, aquellos pacientes con aislamientos resistentes a cotrimoxazol, habían recibido previamente tratamiento con este antimicrobiano con más frecuencia que los pacientes con aislamientos sensibles, con diferencias significativas (17% versus 2%, OR= 9,5; IC 95%: 1,6-55,4; p= 0,01). Estos pacientes también padecían con más frecuencia neoplasias sólidas que los pacientes con aislamientos sensibles (25% versus 6,9%; OR= 4,5; IC 95%: 1,3-15; p= 0,01).

**Tabla 1.3.5. Sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *S. maltophilia*.**

Antimicrobiano (N° de cepas testadas)	Sensibilidad		
	Sensibles (%)	Intermedia (%)	Resistentes (%)
<b>Ampicilina</b> (114)	0	0	100
<b>Ticarcilina-ácido clavulánico</b> (13)	23,1	46,2	30,8
<b>Piperacilina-tazobactam</b> (47)	53,2	10,6	36,2
<b>Cefotaxima</b> (126)	10,3	12,7	77
<b>Ceftazidima</b> (121)	38	11,6	50,4
<b>Aztreonam</b> (118)	3,4	4,2	92,4
<b>Imipenem/meropenem</b> (122)	1,6	-	98,4
<b>Trimetoprim-sulfametoxazol</b> (126)	81	-	19
<b>Ciprofloxacino/ofloxacino</b> (118)	21,2	33,1	45,8
<b>Amikacina</b> (125)	18,4	5,6	76
<b>Tetraciclina</b> (66)	13,6	36,4	50

#### **1.4. Factores de riesgo para la adquisición de *S. maltophilia*.**

Los 129 casos que habían adquirido *S. maltophilia* se compararon con 250 controles para evaluar los factores de riesgo asociados a esta adquisición. En 8 de los casos, sólo pudo encontrarse un control. Los análisis bivariados de los potenciales factores de riesgo asociados con el aislamiento de *S. maltophilia* en muestras clínicas se muestran en las tablas 1.4.1. y 1.4.2. Los casos y los controles fueron similares en edad y sexo. Tener una enfermedad crónica de base rápidamente fatal y la insuficiencia renal crónica fueron significativamente más frecuentes en los casos que en los controles. No hubo diferencias en otras enfermedades de base, incluidas las neoplasias, diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar, cirrosis hepática, infección VIH, u otros estados de inmunosupresión. Tampoco hubo diferencias en la hospitalización en los meses previos, la estancia en UCI, o los servicios u hospitales donde estuviesen ingresados. La hospitalización fue más prolongada en los casos que en los controles. Los casos se habían intervenido quirúrgicamente con más frecuencia que los controles durante el presente ingreso, aunque con diferencias en los límites de la significación estadística. También recibieron más terapias inmunosupresoras, pero no hubo diferencias en la frecuencia de neutropenias. El porcentaje de pacientes con catéter urinario, catéter vascular, ventilación mecánica o nutrición parenteral fue

similar entre casos y controles; sin embargo, la duración de la ventilación mecánica y la cateterización urinaria o vascular fue significativamente más prolongada en los casos.

**Tabla 1.4.1. Análisis bivariado de las variables categóricas asociadas al aislamiento de *S. maltophilia* en muestras clínicas.**

Variable	Casos (%)	Controles (%)	OR	IC 95%	P
<b>Sexo</b> (Referencia: hombre)	66,7	61,0	1,2	0,8-1,9	0,2
<b>Severidad de la enfermedad de base</b> (Referencia: no enfermedad de base)					
<b>No fatal</b>	27,9	41,2	0,7	0,4-1,4	0,4
<b>Últimamente fatal</b>	41,1	30,4	1,5	0,8-2,7	0,1
<b>Rápidamente fatal</b>	10,9	5,2	2,4	0,99-5,8	0,05
<b>Insuficiencia renal crónica</b>	10,9	5,2	2,2	1,01-4,8	0,04
<b>Neoplasias</b>	20,9	16,8	1,3	0,7-2,2	0,3
<b>Diabetes mellitus</b>	19,4	16,8	1,1	0,6-2,0	0,5
<b>Enfermedad pulmonar crónica</b>	24,8	21,6	1,1	0,7-1,9	0,4
<b>Insuficiencia cardiaca congestiva</b>	8,5	11,6	0,7	0,3-1,4	0,3
<b>Cirrosis hepática</b>	3,1	2,4	1,3	0,3-4,6	0,7
<b>Estancia en UCI (pasada o presente)</b>	44,2	41,6	1,1	0,7-1,7	0,6
<b>Hospitalización reciente</b>	30,4	25,8	1,2	0,7-2,0	0,3
<b>Cirugía</b>	41,4	31,7	1,5	0,9-2,3	0,06
<b>Fármacos inmunosupresores</b>	29,5	18,8	1,8	1,1-2,9	0,01
<b>Neutropenia</b>	7	6,4	1	0,4-2,5	0,8
<b>Catéter urinario</b>	48,4	41,4	1,3	0,8-2	0,1
<b>Catéter intravascular</b>	92,2	87,6	1,6	0,7-3,5	0,1
<b>Ventilación mecánica</b>	36,4	29,7	1,3	0,8-2,1	0,1
<b>Nutrición parenteral</b>	11,6	6,9	1,7	0,7-3,5	0,1
<b>Tratamiento antimicrobiano</b>	88,4	71,1	3,0	1,6-5,6	<0,001
<b>Aminopenicilinas</b>	16,9	10,5	1,7	0,9-3,2	0,08
<b>Piperacilina-tazobactam</b>	7,3	6,9	1,0	0,4-2,4	0,8
<b>Cefuroxima</b>	8,9	12,1	0,7	0,3-1,4	0,3
<b>Cefotaxima/ceftriaxona</b>	29,8	24,3	1,3	0,8-2,1	0,2
<b>Ceftazidima</b>	10,5	3,6	3,0	1,2-7,4	0,009
<b>Carbapenemas</b>	28,2	9,3	3,8	2,1-6,8	0,009
<b>Fluoroquinolonas</b>	23,1	11,7	2,2	1,2-4,0	0,004
<b>Aminoglucósidos</b>	29,8	12,4	2,7	1,6-4,6	<0,001
<b>Clindamicina</b>	8,9	15,7	1,6	0,7-3,6	0,2
<b>Metronidazol</b>	6,5	4,9	1,3	0,5-3,3	0,5
<b>Glucopéptidos</b>	25,2	12,6	2,3	1,3-4,0	0,002

Abreviaturas: OR= odds ratio; IC = Intervalo de confianza.

El tratamiento con antimicrobianos previo al aislamiento de *S. maltophilia* fue más frecuente en los casos. También recibieron mayor número de antimicrobianos y en un periodo de tiempo más prolongado. Con respecto al tipo de antimicrobianos, los casos recibieron significativamente más ceftazidima, carbapenemas, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y glucopéptidos. La duración de la terapia con estos antimicrobianos y la de las aminopenicilinas fue también significativamente más larga en los casos.

**Tabla 1.4.2. Análisis bivariado de las variables continuas asociada al aislamiento de *S. maltophilia* en muestras clínicas.**

Variable*	Casos	Controles	P
<b>Edad</b>			
<b>Adultos</b> (años)	56 (21)	52 (22)	0,1
<b>Neonatos</b> (días)	33 (74)	38 (34)	0,8
<b>Hospitalización</b> (días)	24,5 (24)	12,4 (15)	<0,001
<b>Tratamiento antimicrobiano</b> (días)	12,4 (11)	6,4 (8)	<0,001
<b>Antimicrobianos</b> (N°)	2,6 (1,3)	2,0 (1,1)	<0,001
<b>Catéter urinario</b> (días)	8,5 (14)	4,1 (10)	0,001
<b>Ventilación mecánica</b> (días)	4,9 (11)	1,8 (4)	<0,001
<b>Catéter intravascular</b> (días)	18,8 (34)	9,2 (15)	<0,001
<b>Aminopenicilinas</b> (días)	1,4 (3,7)	0,6 (2,1)	0,03
<b>Piperacilina-tazobactam</b> (días)	0,4 (1,8)	0,4 (1,8)	0,8
<b>Cefuroxima</b> (días)	0,5 (1,9)	0,5 (2,3)	0,9
<b>Cefotaxima/ceftriaxona</b> (días)	2,2 (4,2)	1,5 (3,3)	0,09
<b>Ceftazidima</b> (días)	1,0 (3,0)	0,2 (1,2)	0,002
<b>Carbapenemas</b> (días)	3,2 (7,7)	0,6 (2,4)	<0,001
<b>Fluoroquinolonas</b> (días)	1,4 (3,5)	0,7 (2,3)	0,01
<b>Aminoglucósidos</b> (días)	2,4 (4,7)	0,9 (2,7)	<0,001
<b>Clindamicina</b> (días)	0,6 (2,4)	0,3 (1,7)	0,2
<b>Metronidazol</b> (días)	0,5 (2,4)	0,3 (1,7)	03
<b>Glucopéptidos</b> (días)	2,0 (4,3)	0,8 (3,1)	0,007

\* Datos expresados en media (desviación estándar).

Para identificar a aquellas variables independientes que estaban asociadas con el incremento de la adquisición de *S. maltophilia*, se realizó un análisis multivariante. Todas las variables se introdujeron en dos análisis diferentes. El primero de ellos, el “modelo cualitativo”, los antimicrobianos y los procedimientos invasivos se consideraron variables dicotómicas (presencia



o ausencia), y se introdujo la variable “duración de la hospitalización” (tabla 1.4.3.). En el segundo análisis (“modelo cuantitativo”), los antimicrobianos y los procedimientos invasivos se consideraron como variables continuas (número de días), y no se introdujo la variable “duración de la hospitalización” (tabla 1.4.4.). Se investigaron las interacciones entre los procedimientos invasivos y las enfermedades de base con los antimicrobianos. En el modelo cualitativo, las variables asociadas con la colonización o infección por *S. maltophilia* fueron: el sexo varón, la duración de la hospitalización, la ventilación mecánica, y el tratamiento previo con ceftazidima, carbapenemas o fluoroquinolonas. En el modelo cuantitativo, las variables significativas fueron: días de tratamiento con ceftazidima, días de tratamiento con carbapenemas, días de tratamiento con fluoroquinolonas, y días de ventilación mecánica. La *deviance* fue similar para ambos modelos (razón de verosimilitud de  $-2 \log$ , 285 versus 286,  $p= 0,8$ ).

**Tabla 1.4.3. Análisis multivariante de los factores de riesgo para el aislamiento de *S. maltophilia* en muestras clínicas. Modelo “cualitativo”.**

Variable	OR	IC 95%	P
<b>Sexo</b> (Referencia: mujer)	1,74	1,00-3,02	0,04
<b>Duración de la hospitalización</b> (días)	1,02	1,01-1,03	0,0009
<b>Ceftazidima</b>	2,96	1,07-8,12	0,03
<b>Carbapenemas</b>	3,75	1,83-7,69	0,0003
<b>Fluoroquinolonas</b>	2,30	1,17-4,52	0,01
<b>Ventilación mecánica</b>	2,79	1,00-7,77	0,04

Abreviaturas: Véase en tablas anteriores.

**Tabla 1.4.4. Análisis multivariante de los factores de riesgo para el aislamiento de *S. maltophilia* en muestras clínicas. Modelo “cuantitativo”.**

Variable	OR	IC 95%	P
<b>Ceftazidima</b> (días)	1,16	1,03-1,31	0,01
<b>Carbapenemas</b> (días)	1,11	1,04-1,31	0,002
<b>Fluoroquinolonas</b> (días)	1,08	0,99-1,17	0,07
<b>Ventilación mecánica</b> (días)	1,04	0,99-1,09	0,06

Abreviaturas: Véase en tablas anteriores.

## **2. ESTUDIO DE LA COHORTE DE CASOS.**

Entre el 1 de Enero de 1.998 y el 31 de Enero de 2.001 se obtuvieron 129 aislamientos de *S. maltophilia* de 87 pacientes. Para el estudio de sensibilidad antimicrobiana se dispusieron de 79 cepas de 62 pacientes, y para el estudio molecular de 78 cepas de 61 pacientes. Para el cálculo de la incidencia se amplió el periodo de estudio hasta el 30 de Septiembre de 2.001, encontrándose 140 aislamientos de 95 pacientes.

### **2.1. Sensibilidad antimicrobiana de *S. maltophilia*.**

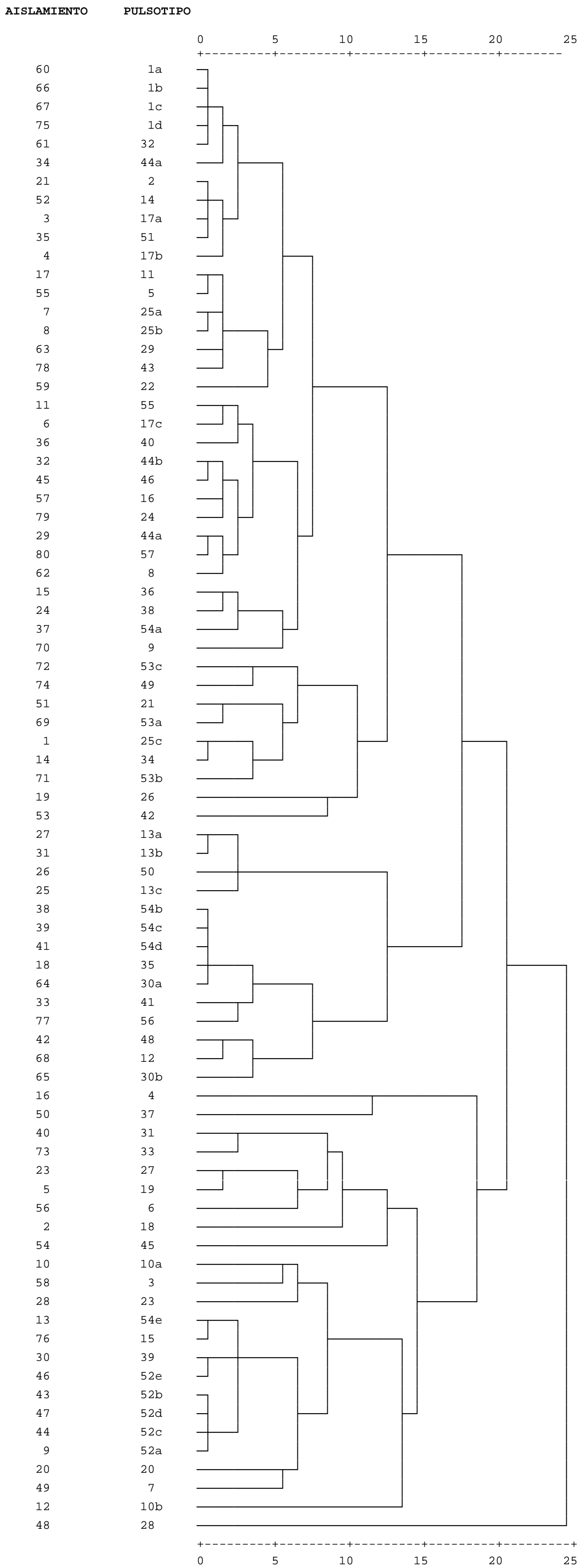
Se dispuso de 79 cepas de *S. maltophilia*, aisladas de muestras clínicas de 62 pacientes, para el estudio de sensibilidad antimicrobiana. Se investigó la CMI de todos los aislamientos encontrados en un mismo paciente, y de aquellos que estuvieron clonalmente relacionados, para evaluar posibles cambios en el patrón de resistencia secundario a la presión antimicrobiana.

La sensibilidad a los diferentes antimicrobianos de los aislamientos de un mismo paciente, y la de aquellos que estuvieron clonalmente relacionados, fue prácticamente la misma (diferencia de más / menos una dilución). Sólo en dos casos hubo aumento de la resistencia antimicrobiana entre el primer y el último aislamiento. En el caso de un paciente de nefrología, con tres aislamientos sucesivos de muestras de orina, se produjo a lo largo de un periodo de 15 semanas una disminución de la sensibilidad a aztreonam, ticarcilina y ticarcilina-ácido clavulánico. La CMI de aztreonam pasó de 4 µg/ml a 64 µg/ml, la de ticarcilina de 1,5 µg/ml a >128 µg/ml, y la de ticarcilina-ácido clavulánico de 1 µg/ml a 32 µg/ml. En otro paciente de nefrología se observó un incremento de la resistencia en los aislamientos repetidos de muestras de sangre, en un periodo de 5 meses y medio. La CMI a tetraciclina aumentó de 4 µg/ml a 16 µg/ml, la de doxiciclina lo hizo de 0,25 µg/ml a 2 µg/ml, la de gentamicina de 2 a 16 µg/ml, la de ciprofloxacino de 1 a 8 µg/ml, y la de moxifloxacino de 0,12 a 2 µg/ml. El primer paciente había recibido ambulatoriamente varios antisépticos urinarios entre el primer y el último aislamiento, pero no pudo conocerse cuáles. El segundo paciente había hecho tratamiento con vancomicina, ciprofloxacino y trimetoprim-sulfametoxazol.

Se realizó una comparación de todas las CMI de todas las cepas mediante un programa de matrices (Figura 2.1.1.). El patrón de resistencia antimicrobiana presentó una similitud igual o superior al 80% para 78 de las 79 cepas evaluadas; la similitud por grupos fue superior al 90%. No hubo relación entre la CMI y los resultados genotípicos encontrados (véase en el siguiente apartado), dado que la gran diversidad genética no se relacionó con la gran homogeneidad en la sensibilidad.

Para evitar que los aislamientos repetidos pudieran tener un efecto acumulativo sobre los resultados del examen de sensibilidad, se excluyeron aquellos aislamientos de un mismo paciente que presentaron la misma sensibilidad, o que como resultado de una transmisión cruzada presentaron un perfil electroforético idéntico. Se incluyeron en total 62 cepas.

En la tabla 2.1.1. se muestra la CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> de 18 antimicrobianos frente a *S. maltophilia* tras 18-20 horas de incubación, con sus rangos de CMI y los porcentajes de sensibilidad, de los 62 aislamientos incluidos. Cuando se consideran los puntos de corte del NCCLS, los mayores porcentajes de resistencia se encontraron para imipenem, aztreonam, tetraciclina y ticarcilina (100%, 92%, 89%, y 83%, respectivamente). Presentaron también una pobre actividad in vitro la cefotaxima (11% de las cepas sensibles) y los aminoglucósidos (sensibilidad del 19, 24 y 16% para amikacina, gentamicina y tobramicina, respectivamente). Aunque la mayoría de los aislamientos no fueron sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico (sólo un 8%), un alto porcentaje presentó sensibilidad intermedia a él (58%). Ceftazidima presentó una actividad moderada (sensibilidad del 52%), pero mayor que cefepima (sensibilidad del 23%). La adición de ácido clavulánico a la ticarcilina aumentó la sensibilidad de un 11% a un 65%. Las antiguas quinolonas presentaron una moderada actividad frente a *S. maltophilia*: 68% para ácido nalidíxico, 60% para norfloxacin, y 50% para ciprofloxacino. Las CMIs para el ácido nalidíxico fueron generalmente (75% de las cepas) una o dos diluciones menores que para norfloxacin. Moxifloxacino presentó una buena actividad frente a *S. maltophilia* (90% de las cepas sensibles). La mayor actividad la presentaron doxiciclina y trimetoprim-sulfametoxazol, para los que los porcentajes de sensibilidad fueron del 100%, y 98%, respectivamente. La CMI<sub>90</sub> de estos tres últimos fármacos se mantuvo por debajo del punto de corte



**Figura 2.2.1. Dendrograma de sensibilidad de las 79 cepas de *S. maltophilia*.**

Se muestra una gran homogeneidad en el patrón de resistencia antimicrobiana a pesar de la diversidad genética encontrada en el estudio molecular (pulsotipos). La escala representa el porcentaje de disimilitud de los patrones de sensibilidad.

de sensibilidad; 0,5 µg/ml para trimetoprim-sulfametoxazol, 2 µg/ml para moxifloxacino, y 4 µg/ml para doxiciclina. Ticarcilina-ácido clavulánico, ceftazidima, ácido nalidíxico, norfloxacin y ciprofloxacino presentaron CMI<sub>50</sub> de 16 µg/ml, 8 µg/ml, 4 µg/ml, 4 µg/ml, y 1 µg/ml respectivamente.

**Tabla 2.1.1. Actividad in vitro de 18 antimicrobianos frente a 62 aislamientos de *S. maltophilia* con diferente perfil electroforético. Valores determinados tras 18-20 horas de incubación.**

Antimicrobiano	CMI (µg/ml)			Cepas Sensibles (%)	Cepas con Sensibilidad Intermedia (%)
	50%	90%	Rango		
<b>Ticarcilina</b>	>256	>256	1.5 - >256	11	6
<b>Amoxicilina-ácido clavulánico</b>	64	128	8 - 256	8	58
<b>Ticarcilina-ácido clavulánico</b>	16	>256	1 - >256	65	16
<b>Ceftazidima</b>	8	64	0.5 - 128	52	18
<b>Cefepima</b>	32	64	2 - 256	23	19
<b>Cefotaxima</b>	64	256	4 - >256	11	16
<b>Imipenem</b>	128	256	32 - >256	0	0
<b>Aztreonam</b>	256	>256	4 - >256	6	2
<b>Amikacina</b>	128	>256	2 - >256	19	8
<b>Gentamicina</b>	32	256	0.5 - >256	24	10
<b>Tobramicina</b>	32	256	1 - >256	16	10
<b>Tetraciclina</b>	32	64	4 - 128	3	8
<b>Doxiciclina</b>	1	4	0.25 - 4	100	0
<b>Ácido nalidíxico</b>	2	16	1 - >64	68	21
<b>Norfloxacin</b>	4	32	1.5 - >64	60	21
<b>Ciprofloxacino</b>	1	16	0.25 - 64	50	16
<b>Moxifloxacino</b>	0.25	2	<0.03 - 16	90	3
<b>Trimetoprim-sulfametoxazol</b>	0.25	0.5	0.03 - >32	98	0

Nota: Para amoxicilina-ácido clavulánico se utilizó el punto de corte de ticarcilina-ácido clavulánico que el NCCLS recomienda en la interpretación clínica de la CMI de *P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos no pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*. Para ácido nalidíxico se utilizó el punto de corte de norfloxacin, y para moxifloxacino, el de levofloxacino.

La CMI<sub>50</sub> y la CMI<sub>90</sub> de los 18 antimicrobianos para los mismos aislamientos de *S. maltophilia* tras 42-44 horas de incubación se muestran en

la tabla 2.1.2. Tomando como referencia los mismos puntos de corte considerados para evaluar los datos obtenidos a las 18-20 horas, para todos los antimicrobianos existió un incremento de resistencia a las 42-44 horas, excepto para moxifloxacino e imipenem que la mantuvieron. El mayor incremento de resistencia se observó para la doxiciclina, que pasó de no observarse ninguna resistencia a tener un 89% de las cepas resistentes.

**Tabla 2.1.2. Actividad in vitro de 18 antimicrobianos frente a 62 aislamientos de *S. maltophilia* con diferente perfil electroforético. Valores determinados tras 42-44 horas de incubación.**

Antimicrobiano	CMI (µg/ml)			Cepas Sensibles (%)	Cepas con Sensibilidad Intermedia (%)
	50%	90%	Rango		
<b>Ticarcilina</b>	>256	>256	1 - >256	6	5
<b>Amoxicilina-ácido clavulánico</b>	128	256	32 - 512	0	18
<b>Ticarcilina-ácido clavulánico</b>	32	>256	1 - >256	45	23
<b>Ceftazidima</b>	64	256	0.5 - >256	27	10
<b>Cefepima</b>	64	128	4 - >256	6	11
<b>Cefotaxima</b>	256	>256	8 - >256	6	2
<b>Imipenem</b>	256	>256	64 - >256	0	0
<b>Aztreonam</b>	>256	>256	4 - >256	3	2
<b>Amikacina</b>	256	>256	4 - >256	13	3
<b>Gentamicina</b>	64	>256	0.5 - >256	10	3
<b>Tobramicina</b>	128	>256	2 - >256	8	3
<b>Tetraciclina</b>	256	>256	64 - >256	0	0
<b>Doxiciclina</b>	32	128	1 - 256	5	6
<b>Ácido nalidíxico</b>	16	>64	2 - >64	29	18
<b>Norfloxacino</b>	8	>64	2 - >64	40	29
<b>Ciprofloxacino</b>	4	16	0.5 - >64	11	32
<b>Moxifloxacino</b>	0.5	4	0.12 - 16	85	8
<b>Trimetoprim-sulfametoxazol</b>	0.5	16	0.12 - >32	82	0

Nota: Para amoxicilina-ácido clavulánico se utilizó el punto de corte de ticarcilina-ácido clavulánico que el NCCLS recomienda en la interpretación clínica de la CMI de *P. aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos no pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*. Para ácido nalidíxico se utilizó el punto de corte de norfloxacino, y para moxifloxacino el de levofloxacino.

En la tabla 2.1.3. se muestran los incrementos de CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> a las 42-44 horas en comparación con los correspondientes valores a las 18-20 horas. En general, para todos los antimicrobianos, excepto para ticarcilina que mantiene la misma CMI, existe un mayor porcentaje de sensibilidad a las 18-20 horas. Esta diferencia es más notoria en ceftazidima, tetraciclina, doxiciclina, ácido nalidíxico y trimetoprim-sulfametoxazol.

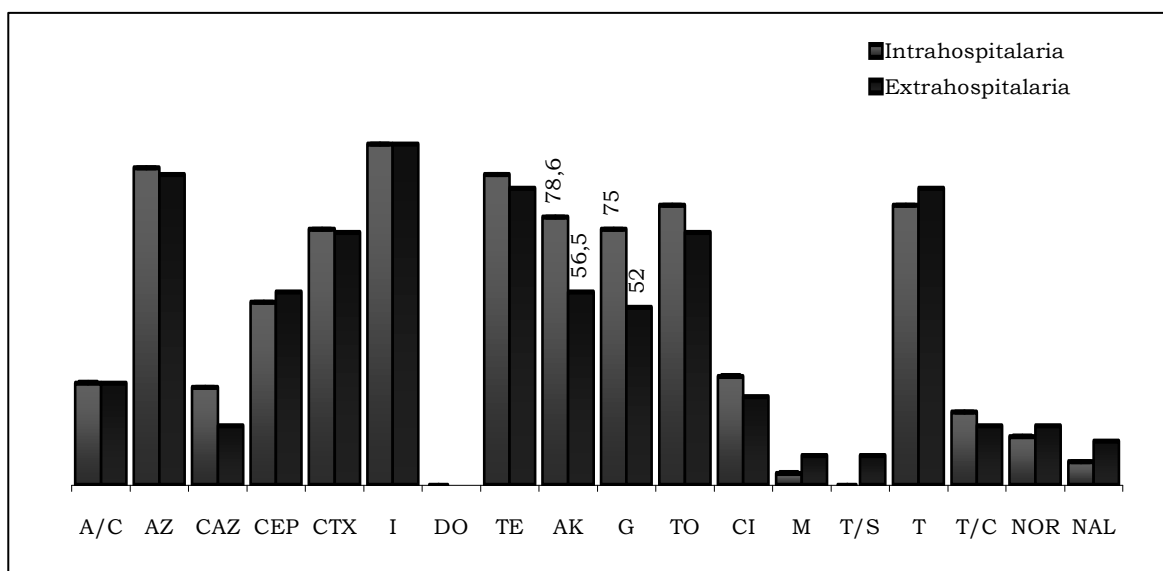
**Tabla 2.1.3. Número de diluciones en base 2 que aumenta la CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> de los 18 antimicrobianos frente a los 62 aislamientos de *S. maltophilia*, tras la incubación a las 42-44 horas en comparación con los valores a las 18-20 horas.**

Antimicrobiano	Incremento del n° de diluciones en base 2	
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>
Ticarcilina	-	-
Amoxicilina-ácido clavulánico	1	1
Ticarcilina-ácido clavulánico	1	-
Ceftazidima	3	2
Cefepima	1	1
Cefotaxima	2	1
Imipenem	1	1
Aztreonam	1	-
Amikacina	1	-
Gentamicina	1	1
Tobramicina	2	1
Tetraciclina	3	3
Doxiciclina	5	5
Ácido nalidíxico	2	3
Norfloxacino	1	2
Ciprofloxacino	2	-
Moxifloxacino	1	1
Trimetoprim-sulfametoxazol	1	5

De las 79 cepas disponibles, 56 fueron de adquisición nosocomial y 23 de adquisición comunitaria. En la figura 2.1.2. se muestran las resistencias a los diferentes antimicrobianos de ambos tipos de cepas. Las cepas intrahospitalarias fueron más resistentes a ceftazidima (28,6% versus 17,4%), amikacina (78,6% versus 56,4%), gentamicina (75% versus 52%), tobramicina (82% versus 74%), ciprofloxacino (32% versus 26%), y ticarcilina-ácido clavulánico (21,4% versus 17,4%). Las cepas extrahospitalarias fueron más

resistentes a moxifloxacino (8,7% versus 3,6%), norfloxacino (17,4% versus 14,3%), ácido nalidíxico (13% versus 7%), ticarcilina (87% versus 82%), y trimetoprim-sulfametoxazol (8,7% versus 0%). Sin embargo, estas diferencias sólo fueron estadísticamente significativas para la amikacina (OR 2,8; IC 95%: 0,99-7,6; p= 0,04) y la gentamicina (OR 2,7; IC 95%: 0,99-7,6; p= 0,04) (test de la Chi-cuadrado o exacto de Fisher cuando fue preciso). El patrón de sensibilidad del único aislamiento no clínico (contaminación de un líquido cefalorraquídeo en la sala de auptosia) fue semejante al de otros aislamientos clínicos (sensible a ceftazidima, cefepima, doxiciclina, todas las quinolonas, ticarcilina-ácido clavulánico, y trimetoprim-sulfametoxazol).

**Figura 2.1.2. Comparación de la resistencia a diferentes antimicrobianos de cepas intra- y extrahospitalarias del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.**



Se muestran sólo los porcentajes para los antimicrobianos en los que se observaron diferencias significativas en la categoría clínica de resistente. A/C= amoxicilina-ácido clavulánico; AZ= aztreonam; CAZ= ceftazidima; CEP= cefepima; CTX= ceftriaxona; I= imipenem; DO= doxiciclina; TE= tetraciclina; AK= amikacina; G= gentamicina; TO= tobramicina; CI= ciprofloxacino; M= moxifloxacino; T/S= trimetoprim-sulfametoxazol; T= ticarcilina; T/C= ticarcilina-ácido clavulánico; NOR= norfloxacino; NAL= ácido nalidíxico.

## 2.2. Epidemiología de *S. maltophilia*.

### *Incidencia*

Entre el 1 de Enero de 1.998 y el 30 de Septiembre de 2.001 se detectaron 140 aislamientos de *S. maltophilia* en 95 pacientes del Área Hospitalaria Virgen Macarena de Sevilla. En la figura 2.2.1. se muestra una

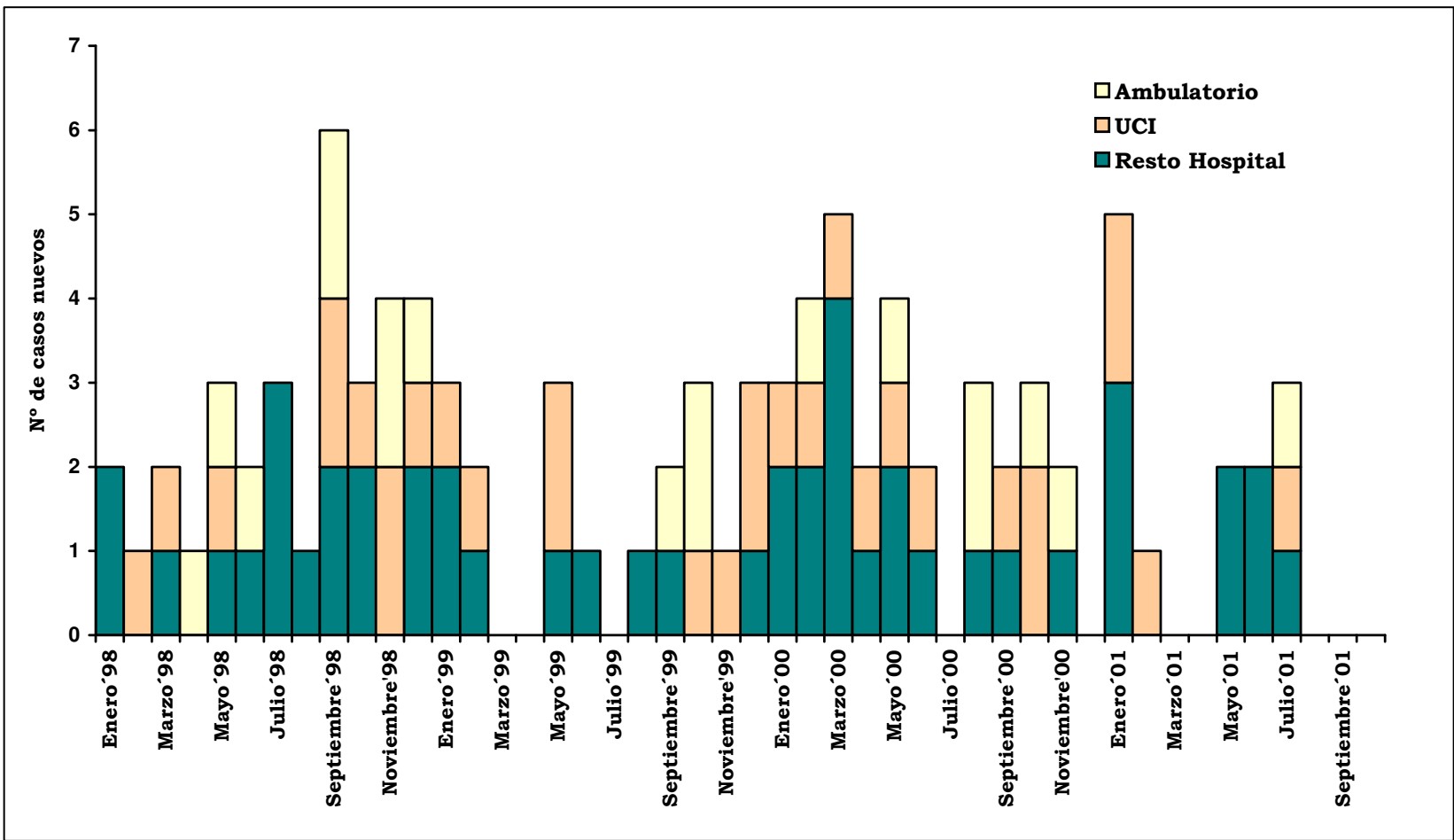


gráfica con el número mensual de casos nuevos de *S. maltophilia*, así como la procedencia de los mismos. De los 95 pacientes que habían adquirido el microorganismo, 80 estaban hospitalizados, y 38 de ellos estaban o habían estado en algún momento del ingreso en UCI.

La incidencia nosocomial media fue de 5,01 casos por 10.000 ingresos (0,7 casos por 10.000 pacientes-día), con una variabilidad por trimestre que osciló entre 2,22 y 10,04 casos por 10.000 ingresos (0,3 a 1,4 casos por 10.000 pacientes-día). La incidencia media anual fue oscilante; 6,69 casos por 10.000 ingresos en 1.998, 4,02 en 1.999, 5,69 en 2.000, y 3,64 casos por 10.000 ingresos en 2.001. La incidencia media en UCI fue de 6,1 casos por 1.000 ingresos, con oscilaciones trimestrales de ningún caso a 13 casos por 1.000 ingresos (de 0 a 1,86 casos por 1.000 pacientes-día). La incidencia anual en UCI fue paralela a la incidencia global; 7,19 casos por 1.000 ingresos en 1.998, 6,15 en 1.999, 7,04 en 2.000, y 3,87 casos por 1.000 ingresos en 2.001.

En la figura 2.2.2. se muestra la gráfica de incidencia nosocomial trimestral global y en UCI desde Enero de 1.998 a Septiembre de 2.001 en el Hospital Universitario Virgen Macarena. Se observó un primer pico de incidencia global en descenso durante el primer trimestre de 1.998, y otros dos picos entre el tercer y cuarto trimestre de 1.998, y el primer y segundo trimestre de 2.000, respectivamente. Estos picos de incidencia coincidieron con incrementos de la incidencia en UCI.

En la figura 2.2.3. se refleja la estancia en UCI de los pacientes en los que se aisló *S. maltophilia* en el periodo de estudio (1 de Enero de 1.998 a 31 de Enero de 2.001). Pueden apreciarse dos agrupamientos de casos que coinciden en el tiempo con los incrementos de incidencia. En sombreado se señalan aquellos pacientes cuyos aislamientos estuvieron disponibles para el estudio epidemiológico molecular.



**Figura 2.2.1. Casos nuevos mensuales de *S. maltophilia* en diferentes áreas asistenciales del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.**

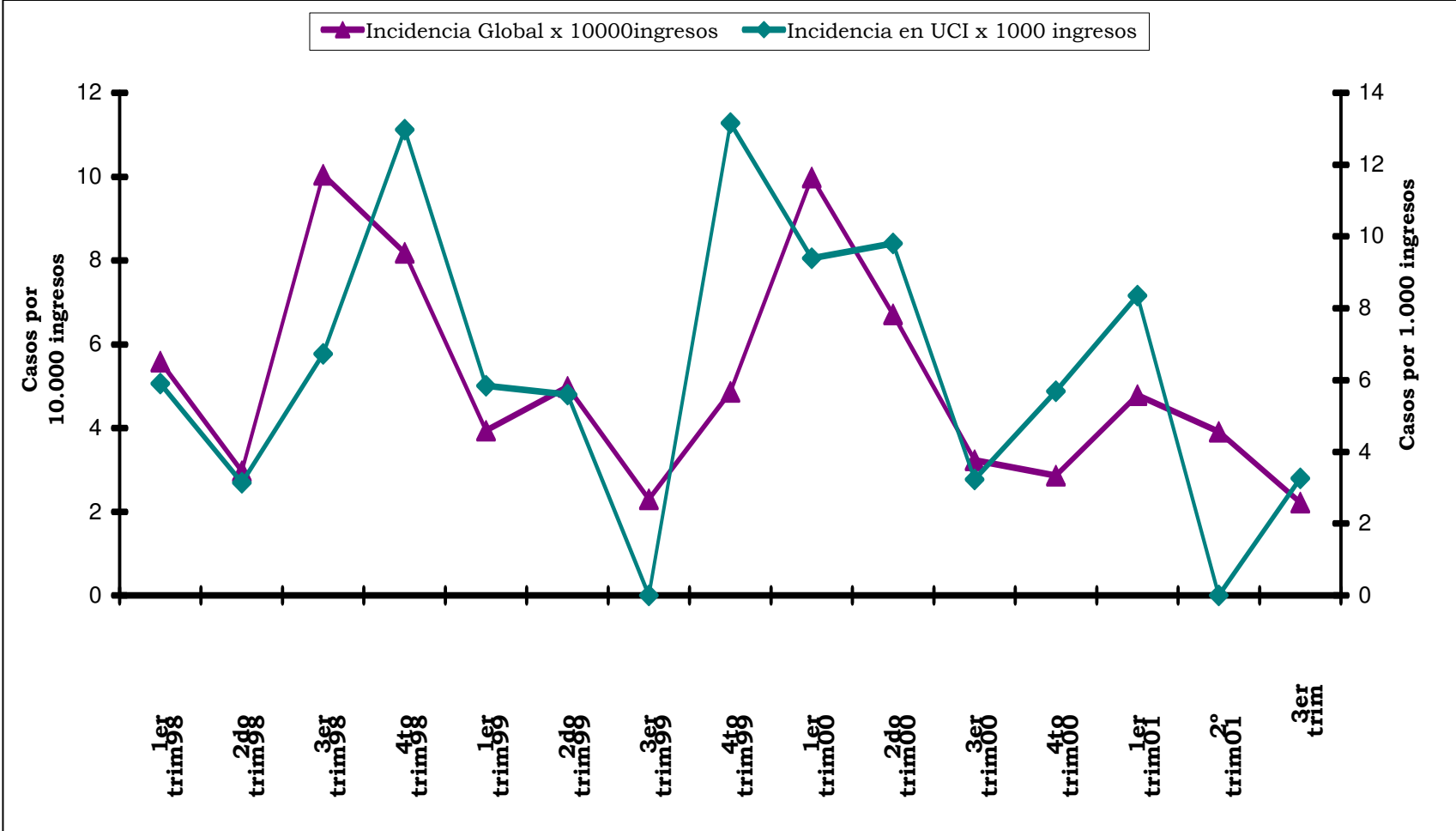
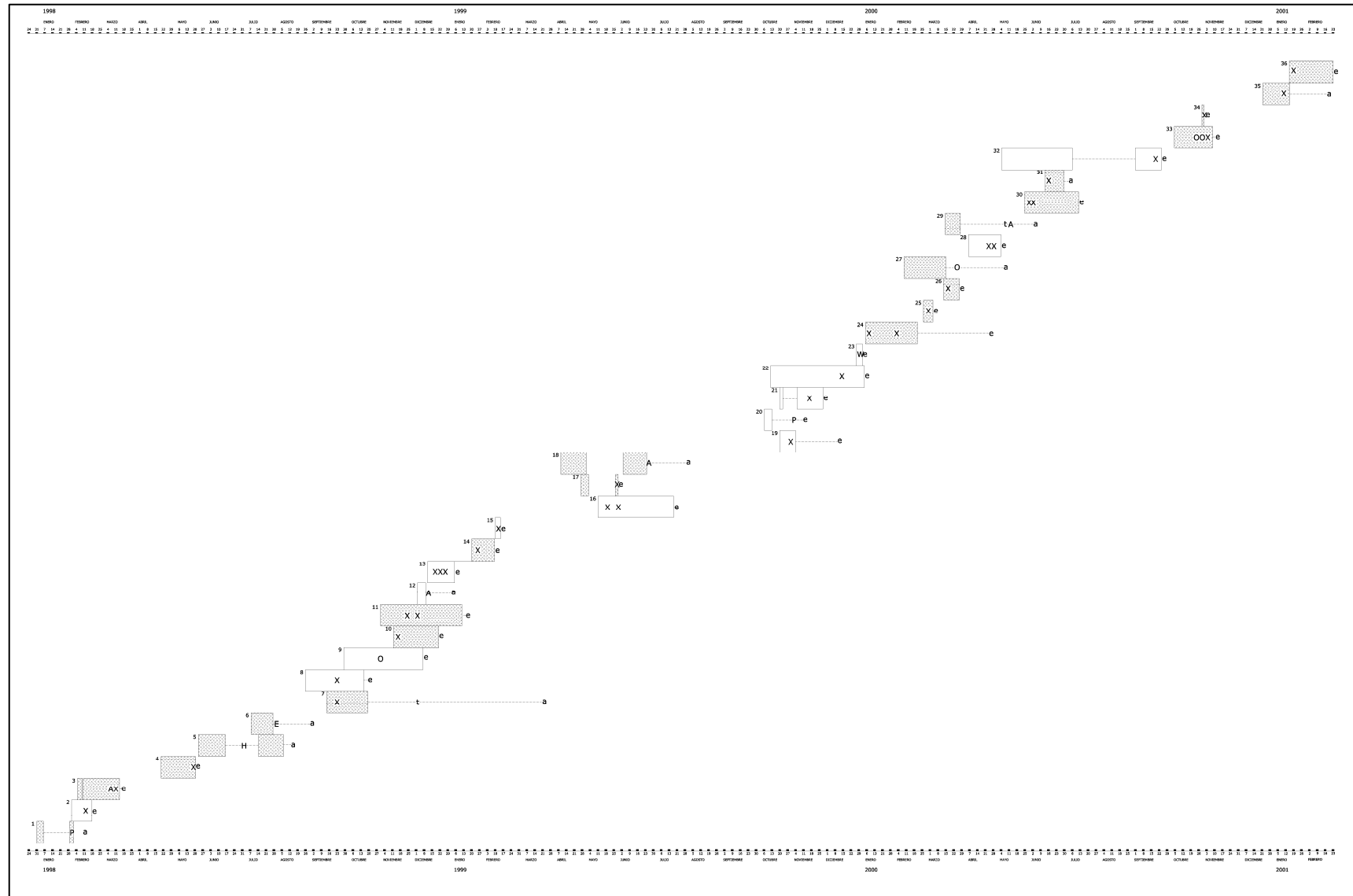


Figura 2.2.2. Incidencia trimestral global y en UCI de *S. maltophilia* en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

**Resultados**

**Figura 2.2.3. Estancia en UCI de los pacientes con aislamientos de *S. maltophilia*, en el Hospital Virgen Macarena de Sevilla.**

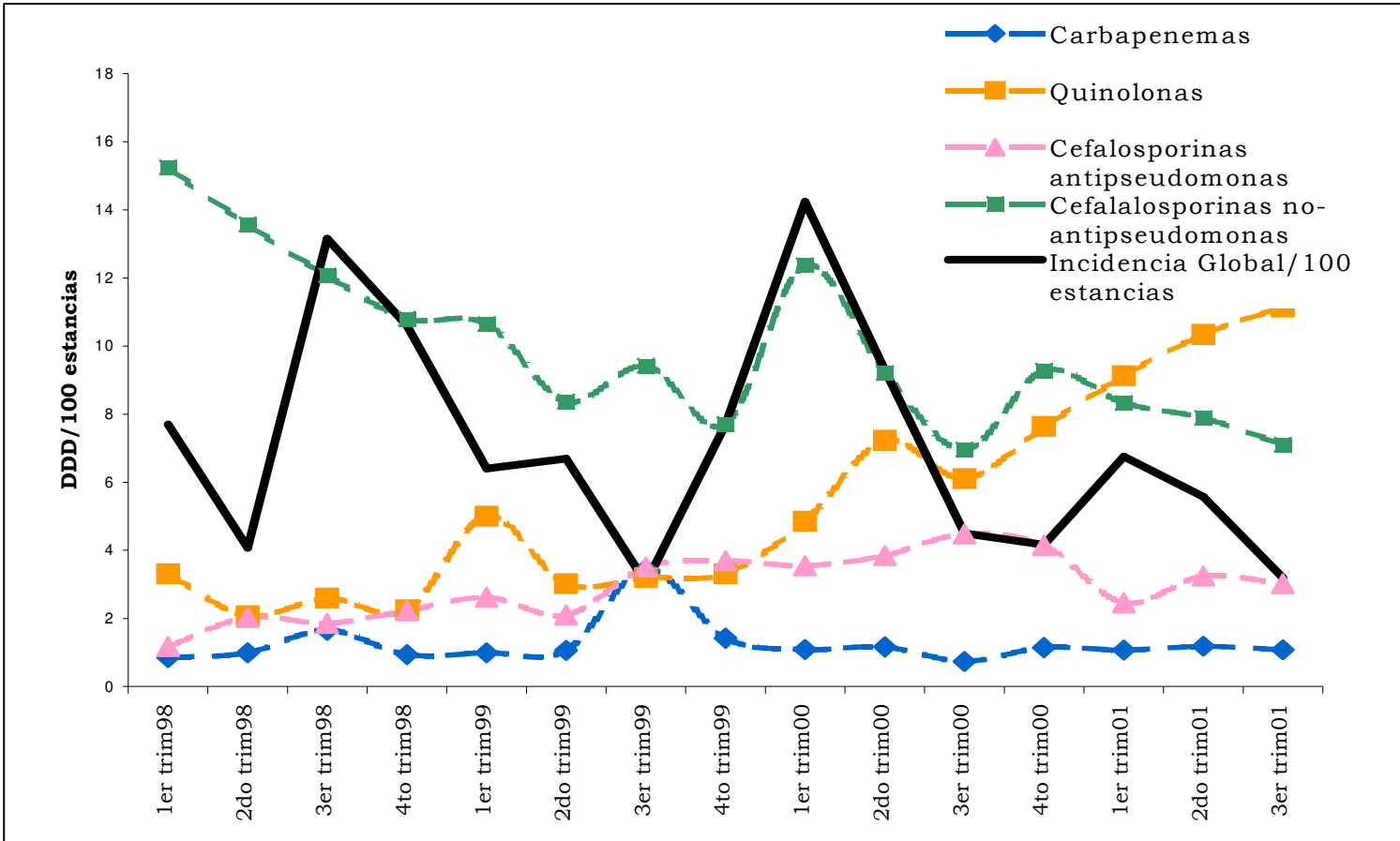


Claves: Los recuadros representan la estancia en UCI de cada uno de los pacientes. Las letras mayúsculas muestran el día del aislamiento de *S. maltophilia*: A= aspirado de absceso, H= hemocultivo, O= orina, P= esputo, X= aspirado bronquial. Las letras minúsculas muestran el destino de los pacientes: a= alta, e= exitus, t= traslado. Los recuadros sombreados representan a los pacientes cuyos aislamientos estuvieron disponibles para el estudio molecular. Los aislamientos de los pacientes 3 y 7 fueron genéticamente indistinguibles, los de los pacientes 1 y 11 estuvieron genéticamente relacionados.

### *Relación con el consumo de antimicrobianos*

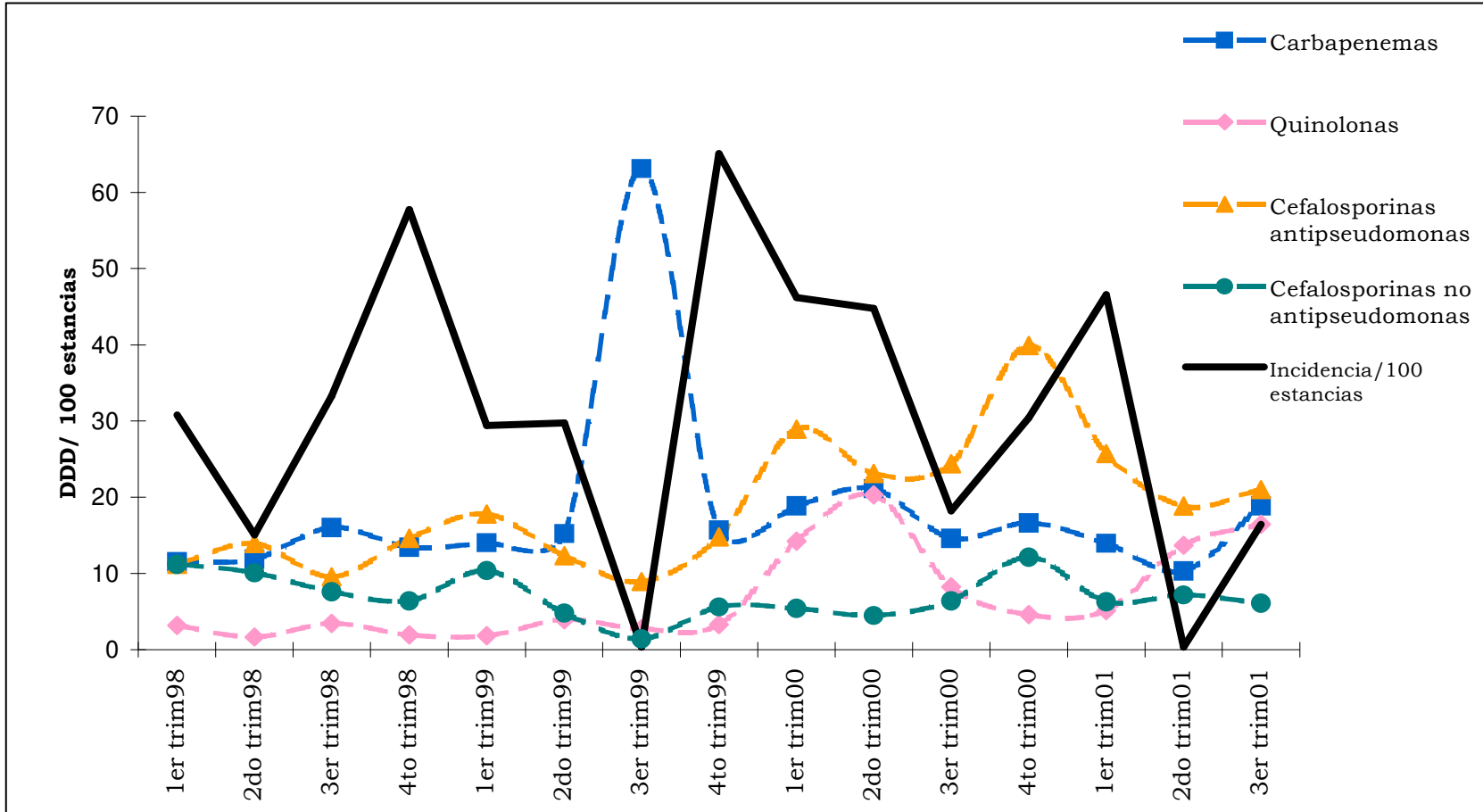
Investigamos la relación existente entre el consumo de antimicrobianos y la incidencia de *S. maltophilia*. Los antimicrobianos estudiados fueron carbapenemas (imipenem, meropenem); cefalosporinas de amplio espectro sin actividad antipseudomonas (cefotaxima, ceftriaxona), y con actividad antipseudomonas (ceftazidima, cefepima), y fluoroquinolonas (ofloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino). Levofloxacino fue el único antimicrobiano incluido en su forma de presentación oral además de la parenteral dada su gran biodisponibilidad por esa vía. En las figuras 2.2.4. y 2.2.5. se muestran el consumo de carbapenemas, fluoroquinolonas, y cefalosporinas de amplio espectro con y sin actividad antipseudomonas, en Dosis Diaria Definida (DDD) por 100 estancias, y la incidencia de *S. maltophilia* por 100 estancias, global y en UCI, respectivamente.

Entre el 1 de Enero de 1.998 y el 30 de Septiembre de 2.001, el consumo hospitalario trimestral de carbapenemas osciló entre 0,74 y 3,45 DDD por 100 estancias. El consumo anual medio fue de 1,24 por 100 estancias. Se observó un mayor consumo en el tercer trimestre de 1.998 y en el de 1.999. El mayor consumo en 1.998 coincidió con un aumento en el tiempo de la incidencia de *S. maltophilia*, el de 1.999 precedió al mayor pico de incidencia registrado por este microorganismo. El consumo de cefalosporinas con actividad antipseudomonas creció lentamente, con pequeñas oscilaciones, y descendió a lo largo del año 2.001, sin relación directa con la incidencia de *S. maltophilia*. El consumo de fluoroquinolonas tuvo un progresivo aumento a lo largo de los 4 años, con dos picos de mayor consumo en el primer trimestre de 1.999 y el segundo de 2.000, sin clara relación con la incidencia de *S. maltophilia*. En la tabla 2.2.1. queda referido el consumo de todos estos antimicrobianos en DDD por 100 estancias, y la incidencia de *S. maltophilia* por 100 estancias.



**Figura 2.2.4. Incidencia global de *S. maltophilia* y consumo de antimicrobianos de amplio espectro en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.**

La incidencia se expresa en casos por 100 estancias y el consumo de antimicrobianos en DDD (Dosis Diaria Definida) por 100 estancias.



**Figura 2.2.5. Incidencia de *S. maltophilia* y consumo de antimicrobianos de amplio espectro en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.**

La incidencia se expresa en casos por 100 estancias y el consumo de antimicrobianos en DDD (Dosis Diaria Definida) por 100 estancias.

**Tabla 2.2.1. Consumo de antimicrobianos en DDD\* e incidencia de *S. maltophilia* / 100 estancias. Estudio hospitalario global.**

Año	Trimestre	Carbapenemas	Cefalosporinas			Cefalosporinas no-antipseudomonas	Incidencia de <i>S. maltophilia</i>
			Fluoro-quinolonas	antipseudomonas	Ceftazidima		
1.998	1°	0,85	3,31	1,17	0,81	15,24	0,77x10 <sup>-2</sup>
	2do	0,99	2,07	2,03	1,15	13,57	0,4x10 <sup>-2</sup>
	3°	1,66	2,59	1,85	1,14	12,08	1,32x10 <sup>-2</sup>
	4°	0,94	2,25	2,22	0,82	10,8	1,01x10 <sup>-2</sup>
	<b>Media</b>	<b>1,11</b>	<b>0,98</b>	<b>2,55</b>	<b>1,8</b>	<b>9,92</b>	<b>0,88x10<sup>-2</sup></b>
1.999	1°	0,99	5,00	2,62	0,88	10,65	0,64x10 <sup>-2</sup>
	2do	1,06	3,02	2,1	0,73	8,37	0,67x10 <sup>-2</sup>
	3°	3,45	3,2	3,51	0,74	9,42	0,3x10 <sup>-2</sup>
	4°	1,42	3,31	3,7	0,8	7,71	0,77x10 <sup>-2</sup>
	<b>Media</b>	<b>1,73</b>	<b>0,78</b>	<b>3,63</b>	<b>2,98</b>	<b>9,03</b>	<b>0,59x10<sup>-2</sup></b>
2.000	1°	1,09	4,85	3,55	0,57	12,37	1,42x10 <sup>-2</sup>
	2do	1,16	7,23	3,85	0,49	9,21	0,93x10 <sup>-2</sup>
	3°	0,47	6,1	4,48	0,47	6,96	0,45x10 <sup>-2</sup>
	4°	1,14	7,63	4,14	0,43	9,28	0,42x10 <sup>-2</sup>
	<b>Media</b>	<b>1,03</b>	<b>0,49</b>	<b>6,45</b>	<b>4</b>	<b>9,45</b>	<b>0,8x10<sup>-2</sup></b>
2.001	1°	1,07	9,13	2,46	0,48	8,33	0,67x10 <sup>-2</sup>
	2do	1,18	10,34	3,24	0,47	7,89	0,56x10 <sup>-2</sup>
	3°	1,08	11,14	3,02	0,11	7,1	0,32x10 <sup>-2</sup>
	<b>Media</b>	<b>1,11</b>	<b>0,35</b>	<b>10,2</b>	<b>2,9</b>	<b>7,77</b>	<b>0,52x10<sup>-2</sup></b>

\*DDD = Dosis Diaria Definida. Cefalosporinas antipseudomonas = ceftazidima + cefepima.

El consumo de estos antimicrobianos en UCI tuvo algo más de relación con la incidencia de *S. maltophilia*. En la figura 2.2.5. se refleja el consumo de carbapenemas, fluoroquinolonas y cefalosporinas de amplio espectro con y sin actividad antipseudomonas (en DDD/100 estancias), así como la incidencia de *S. maltophilia* por estancia hospitalaria. El primer incremento de consumo de carbapenemas en el tercer trimestre de 1.998 coincidió con el inicio de un aumento en el número de casos en UCI, el segundo precedió (más estrechamente que en el consumo global) al segundo incremento de incidencia ocurrido entre el 4° trimestre de 1.999 y el 2° trimestre de 2.000, el tercero coincidió con la meseta de este último incremento, y el cuarto coincidió con un nuevo aumento de la incidencia de *S. maltophilia* en Enero de 2.001. Es destacable el gran pico de consumo de carbapenemas en el tercer trimestre de 1.999, seguido del aumento de casos de *S. maltophilia* en el cuarto trimestre, y que dura hasta el 2° trimestre de 2.000. Durante este periodo no se observó sin embargo aumento en la incidencia de otros microorganismos



multirresistentes. El consumo de cefalosporinas antipseudomonas también fue casi paralelo a la incidencia de *S. maltophilia*, sin embargo, esta relación no existió con el consumo de fluoroquinolonas y cefalosporinas sin actividad antipseudomonas. En la tabla 2.2.2. se recogen los DDD por 100 estancias de los 4 grupos de antimicrobianos y la incidencia de *S. maltophilia* por 100 estancias.

**Tabla 2.2.2. Consumo de antimicrobianos en DDD\* e incidencia de *S. maltophilia* / 100 estancias. Estudio en la Unidad de Cuidados Intensivos.**

Año	Trimestre	Cefalosporinas				Cefalosporinas no-antipseudomonas	Incidencia de <i>S. maltophilia</i>
		Carbapenemas	Fluoroquinolonas	antipseudomonas	Ceftazidima		
1.998	1º	11,52	3,19	11,2	5,86	32,03	8,83x10 <sup>-2</sup>
	2do	11,87	1,67	13,93	7,67	28,79	4,3x10 <sup>-2</sup>
	3º	16,04	3,44	9,57	5,62	21,78	9,57x10 <sup>-2</sup>
	4º	13,44	1,94	14,63	6,13	18,38	16,5x10 <sup>-2</sup>
	<b>Media</b>	<b>13,2</b>	<b>2,56</b>	<b>12,3</b>	<b>6,32</b>	<b>25,24</b>	<b>9,8x10<sup>-2</sup></b>
1.999	1º	14,02	1,8	17,8	9,64	29,65	8,4x10 <sup>-2</sup>
	2do	15,24	3,93	12,34	4,55	13,7	8,5x10 <sup>-2</sup>
	3º	63,1	2,74	8,95	1,1	4,08	0
	4º	15,69	3,28	14,83	2,53	16	18,6x10 <sup>-2</sup>
	<b>Media</b>	<b>27</b>	<b>2,93</b>	<b>13,48</b>	<b>4,45</b>	<b>16,58</b>	<b>11,8x10<sup>-2</sup></b>
2.000	1º	18,86	14,23	28,92	2,88	15,47	13,2x10 <sup>-2</sup>
	2do	21,12	20,29	23,14	1,36	12,81	12,77x10 <sup>-2</sup>
	3º	14,13	8,24	24,41	2,99	18,3	5,2x10 <sup>-2</sup>
	4º	16,63	4,62	39,9	1,1	34,74	8,7x10 <sup>-2</sup>
	<b>Media</b>	<b>17,81</b>	<b>11,84</b>	<b>29,1</b>	<b>2,08</b>	<b>20,33</b>	<b>9,96x10<sup>-2</sup></b>
2.001	1º	13,98	4,12	25,72	0,29	17,99	13,31x10 <sup>-2</sup>
	2do	10,34	13,7	18,85	1,8	20,53	0
	3º	18,87	16,43	21,01	0,08	17,41	4,7x10 <sup>-2</sup>
	<b>Media</b>	<b>14,4</b>	<b>11,75</b>	<b>21,86</b>	<b>0,75</b>	<b>18,6</b>	<b>6x10<sup>-2</sup></b>

\*DDD = Dosis Diaria Definida. Cefalosporinas antipseudomonas = ceftazidima + cefepima.

### Estudio epidemiológico

En el periodo de estudio comprendido entre el 1 de Enero de 1.998 y el 31 de Enero de 2.001 se detectaron 129 aislamientos de *S. maltophilia* en 87 pacientes del área hospitalaria Virgen Macarena de Sevilla. Estuvieron disponibles para el estudio molecular 78 aislamientos de 61 pacientes. Un 30% de las muestras (n= 23) procedía de unidades de cuidados intensivos (20 de la UCI general y 3 de la unidad de reanimación postoperatoria), 17% de

nefrología (n= 13), 13% de neumología (n= 10), 24% de otros servicios médicos (n= 19), 10% de servicios quirúrgicos (n= 8), 5% de centros ambulatorios periféricos (n= 4), y 1% (n= 1) de una muestra procedente de material de aseptosis contaminado.

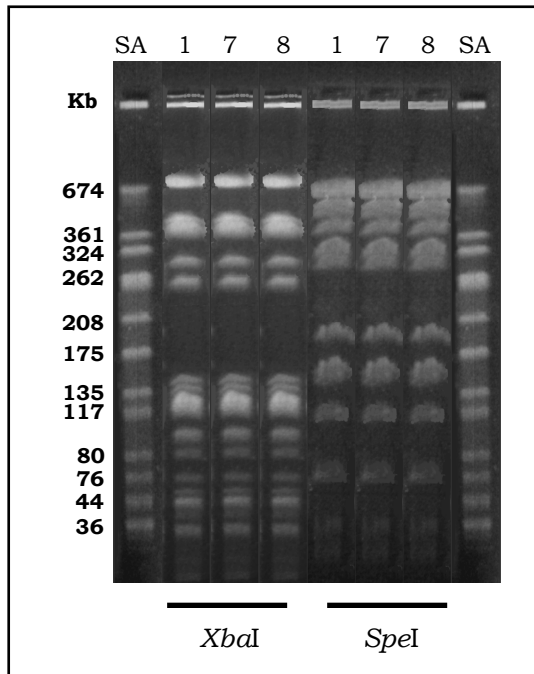
De las 20 muestras procedentes de la UCI general, 17 fueron aspirados traqueales (85%), 2 orinas, y un aspirado de herida. De las 18 muestras de nefrología, 10 fueron orinas, 3 hemocultivos, 2 exudados de heridas, y 1 catéter. Las 10 muestras procedentes de neumología fueron respiratorias, 8 esputos y 2 lavados broncoalveolares. De las 8 muestras quirúrgicas, 4 procedían de cirugía general (2 aspirados de abscesos y 2 exudados de heridas), 2 de cirugía de tórax (ambas líquidos pleurales), y 2 de urología (ambas orinas). El resto de las muestras fueron: 5 esputos, 5 aspirados de abscesos, 4 exudados de heridas, 3 orinas, un hemocultivo y un exudado ocular.

El análisis genotípico del ADN mediante PFGE se realizó en los 78 aislamientos disponibles con los enzimas *Xba*I y *Spe*I. Con *Xba*I, y de acuerdo con los criterios de Tenover <sup>(96)</sup>, se identificaron 55 tipos y 23 subtipos. La digestión con este enzima permitió distinguir entre 11 y 20 bandas (media de 16) con pesos moleculares de 36 Kb a 674 Kb. En aquellos pacientes con más de un aislamiento, éstos resultaron ser clonalmente indistinguibles. Los aislamientos 1, 7 y 8 (éstos dos últimos de un mismo paciente) fueron indistinguibles (Figura 2.2.7.). Procedían de 2 pacientes que estuvieron ingresados en UCI en el momento del aislamiento, aunque con una diferencia de 6 meses. Los aislamientos 3 y 4 (de un mismo paciente) estuvieron estrechamente relacionados con el aislamiento 6 (se diferenciaron visualmente en tres bandas) (Figura 2.2.8.), y pertenecían también a 2 pacientes ingresados en el momento del aislamiento en UCI, con una diferencia de 10 meses. Los aislamientos 37, 38, 39 y 41 (de un mismo paciente) y el aislamiento 13 también estuvieron clonalmente relacionadas (diferenciación visual de 1 banda) (Figura 2.2.9.). Los primeros procedían de una paciente ingresada en UCI que pasó a una planta de medicina interna, y el último de un paciente de cirugía. Aunque entre los primeros y éste último hubo una diferencia de 13 meses, el paciente de cirugía tuvo un nuevo ingreso cercano al ingreso de la paciente de medicina interna, pero sin aparente relación

epidemiológica entre ellos. Los aislamientos 43 y 47 (de un mismo paciente) y 44 fueron indistinguibles (Figura 2.2.10.) . Los primeros procedían de una muestra de esputo y un lavado broncoalveolar de un paciente ingresado en neumología que se realizó una fibrobroncoscopia; el tercer aislamiento procedía de una muestra de lavado broncoalveolar de un paciente ambulatorio que se realizó una fibrobroncoscopia unos días después que el primer paciente, en la misma sala y con la misma instrumentalización. El aislamiento 46 estuvo estrechamente relacionado con los aislamientos 43, 44 y 47 (diferenciación visual de 1 banda) (Figura 2.2.10.), y procedía de un aspirado bronquial de un paciente que hacía 9 meses que se había realizado una fibrobroncoscopia, y 5 meses antes había estado ingresado en el servicio de neumología. El aislamiento 9 fue indistinguible de los aislamientos 43, 44 y 47 (Figura 2.2.10.). Ese aislamiento procedía de la muestra de orina de un paciente de nefrología tomada un año antes, y aparentemente sin relación epidemiológica con estos últimos.

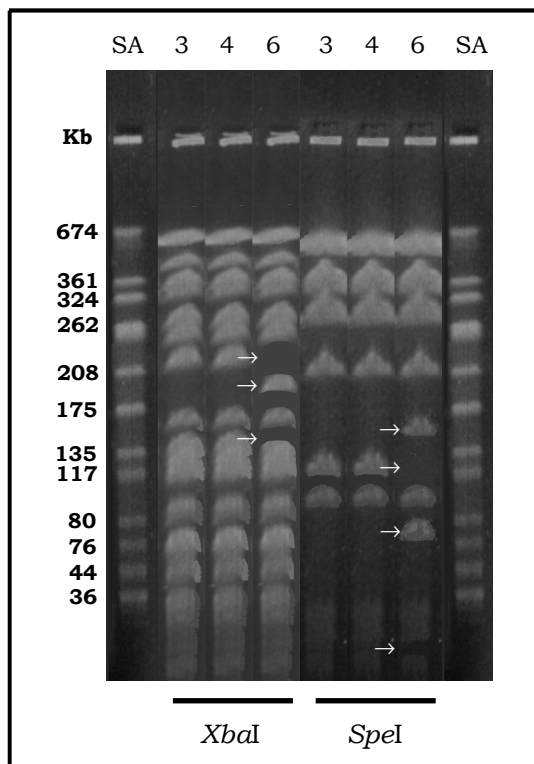
En la digestión con *SpeI*, y siguiendo los criterios de Tenover <sup>(96)</sup>, se identificaron también 55 tipos y 23 subtipos. La digestión con este enzima produjo un menor número de bandas (entre 5 y 14). Los aislamientos de un mismo paciente continuaron siendo indistinguibles. Los aislamientos 1, 7, y 8, indistinguibles con *XbaI*, lo siguieron siendo con *SpeI* (Figura 2.2.7.). El aislamiento 6, que se diferenciaba de los aislamientos 3 y 4 en tres bandas con *XbaI*, ahora se diferenciaban en 4 bandas (Figura 2.2.8.). El aislamiento 13, que se diferenciaba en 1 banda de los aislamientos 37, 38, 39, y 41 con *XbaI*, ahora se diferenciaban en dos bandas (Figura 2.2.9.). Los aislamientos 43, 44, 47, fueron idénticos a los aislamientos 9 y 46 con *SpeI* (Figura 2.2.10.).

La heterogeneidad genética de los 55 patrones de ADN obtenidos mediante PFGE con *XbaI* está reflejada en el dendograma de la figura 2.2.11.



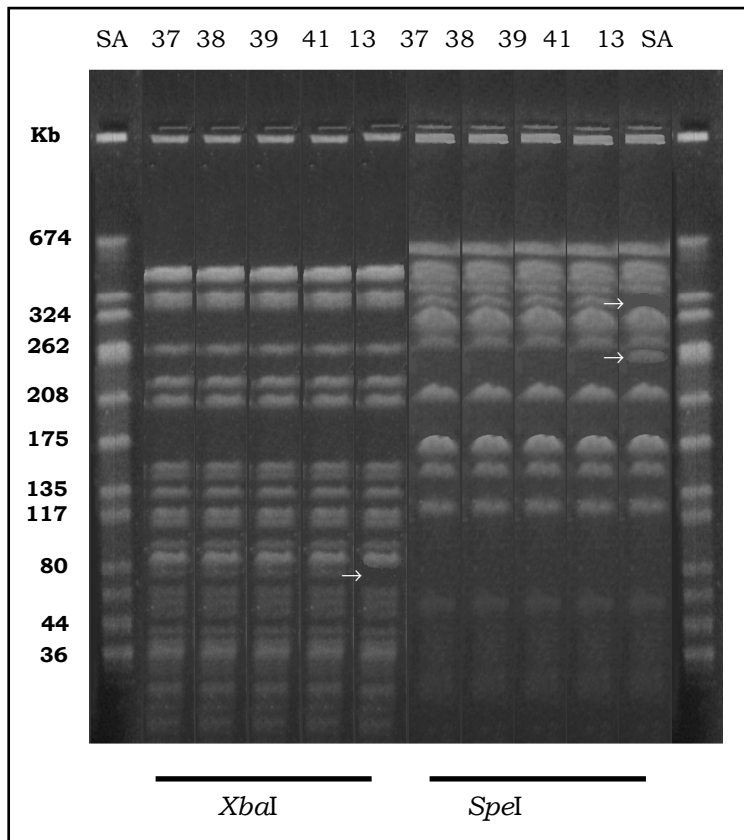
**Figura 2.2.7.**

Patrones de ADN obtenidos mediante PFGE tras la digestión con los enzimas *XbaI* y *SpeI* de los aislamientos 1, 7 y 8 (véase el texto). Los patrones de los tres aislamientos fueron los mismos con ambos enzimas. SA: *S. aureus* NCTC 8325.



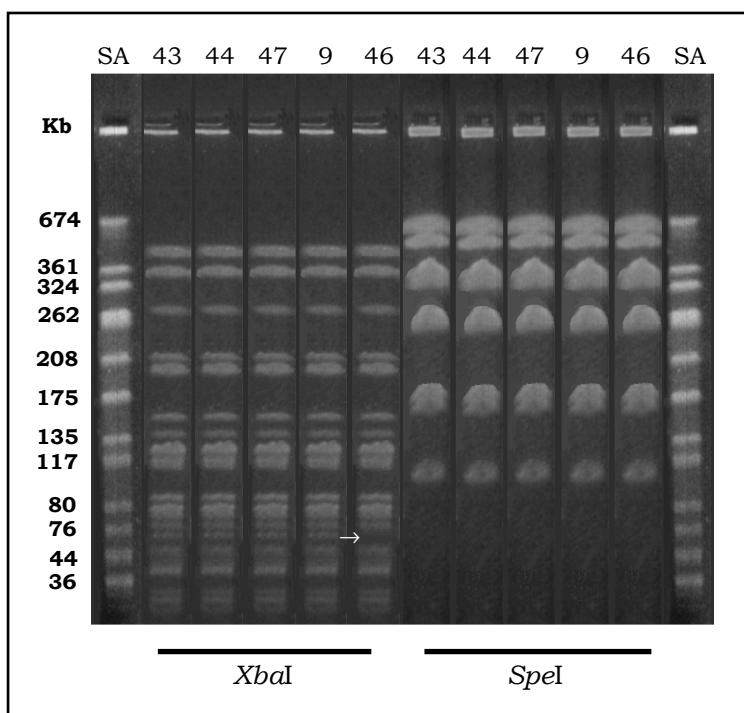
**Figura 2.2.8.**

Patrones de ADN obtenidos mediante PFGE tras la digestión con los enzimas *XbaI* y *SpeI* de los aislamientos 3, 4 y 6 (véase el texto). El patrón del aislamiento 6 difiere de los del 3 y 4 en tres bandas con *XbaI*, y en cuatro bandas con *SpeI*. SA: *S. aureus* NCTC 8325.



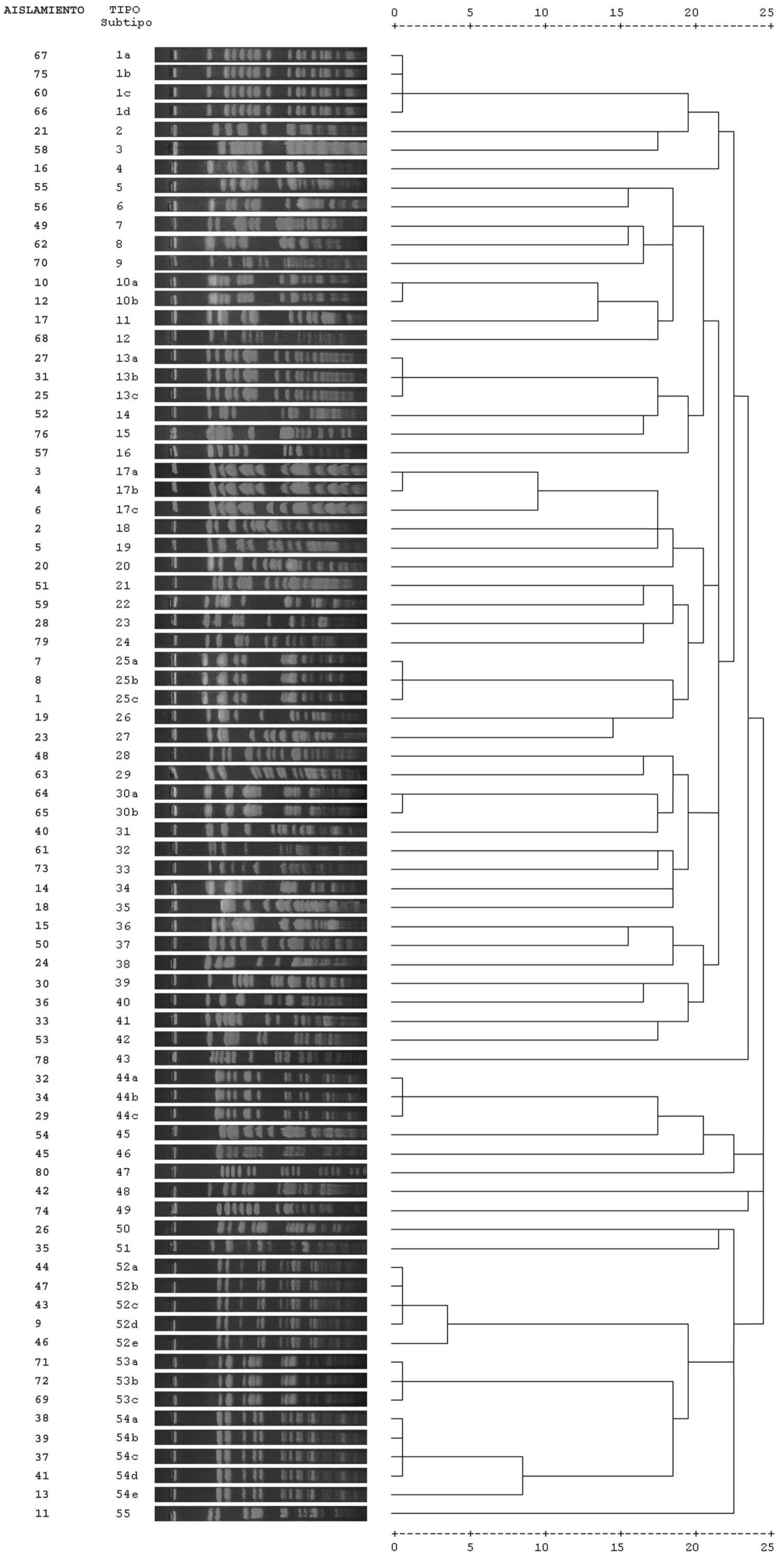
**Figura 2.2.9.**

Patrones de ADN obtenidos mediante PFGE tras la digestión con los enzimas *XbaI* y *SpeI* de los aislamientos 37, 38, 39, 41, y 13 (véase el texto). Los patrones de los aislamientos 37, 38, 39, y 41 (de un mismo paciente) son idénticos con ambas enzimas. El patrón del aislamiento 13 difiere del resto en una banda con *XbaI*, y en dos bandas con *SpeI*. SA: *S. aureus* NCTC 8325.



**Figura 2.2.10.**

Patrones de ADN obtenidos mediante PFGE tras la digestión con los enzimas *XbaI* y *SpeI* de los aislamientos 43, 44, 46, 47, y 9 (véase el texto). Los patrones de todos los aislamientos son idénticos con *SpeI*. Con *XbaI* el aislamiento 46 difiere del resto en una banda. SA: *S. aureus* NCTC 8325.



**Figura 2.2.11. Patrones de ADN de las 78 cepas de *S. maltophilia* obtenidos por PFGE tras la digestión con XbaI, y dendograma de similitud genética.** Los tipos se denominan numéricamente y los subtipos con una letra minúscula subíndice. La escala representa el porcentaje de disimilitud genética.

### **2.3. Descripción de las características clínicas y del pronóstico de los pacientes con infección por *S. maltophilia*.**

#### 2.3.1. Descripción de los casos de infección por *S. maltophilia*.

De los 87 pacientes en los que se aisló *S. maltophilia* en el Área Hospitalaria Virgen Macarena durante el periodo de estudio, 45 presentaron criterios de infección (58,4%) y 32 presentaron colonización (41,6%). En los 10 casos restantes no se pudo determinar el papel de *S. maltophilia* por falta de datos, dado que fueron pacientes ambulatorios.

De los 45 casos de infección por *S. maltophilia*, el 57,8% fueron hombres. La media de edad fue de 62,4 años (rango de 17 a 93). En el momento del aislamiento, 18 pacientes (40%) estaban ingresados en UCI, 6 (13,3%) en servicios quirúrgicos, 2 (4,4%) en unidades oncohematológicas, y 13 (28,8%) en otros servicios médicos. Cinco pacientes (11,1%) habían estado previamente en UCI en el presente ingreso. Las muestras de los restantes 6 casos (13,3%) habían sido recogidas en consultas externas o ambulatoriamente.

Treinta y cinco pacientes (77,8%) tenían alguna patología crónica de base; de ellas, la diabetes (33,3% de los casos) fue la más frecuente, seguida de la enfermedad pulmonar crónica (28,9%), neoplasias (13,3%), insuficiencia renal crónica (8,9%), insuficiencia cardíaca (6,7%) y cirrosis hepática (6,7%). Se consideró a la enfermedad de base como no fatal en el 36,1% de los casos, últimamente fatal en el 58,3%, y rápidamente fatal en el 5,55%. Las causas más frecuentes de ingreso hospitalario fueron la descompensación de la enfermedad de base y la infección (26,3% en ambas).

En los 38 pacientes ingresados (84,4%), la mediana de duración de la hospitalización previa al aislamiento de *S. maltophilia* fue de 19 días (rango de 1 a 133 días). Un 45,5% de los pacientes habían estado hospitalizados en los tres meses previos. Fueron intervenidos quirúrgicamente durante el actual ingreso hospitalario un 34,9% de los pacientes, siendo la cirugía abdominal la más frecuentemente practicada (46,7%), seguida de la de cabeza y cuello (13,3%), y la de tórax (13,3%). Habían recibido drogas inmunosupresoras antes del aislamiento del microorganismo el 11,1% de los pacientes, y un 2,2% de ellos estaban neutropénicos. Recibieron terapia antimicrobiana el

81,4% de los casos. La media de antimicrobianos recibidos fue de 3,8 (rango de 1 a 15), con una mediana de duración de 15 días (rango de 2 a 129). Los antimicrobianos que se administraron con más frecuencia fueron las carbapenemas (35,9%), las cefalosporinas de amplio espectro no antipseudomonas (33,3%), las cefalosporinas con actividad antipseudomonas (25,6%), y los glucopeptidos (23,1%), seguidos de piperacilina-tazobactam (20,5%), metronidazol (20,5%), amoxicilina-ácido clavulánico (17,9%), aminoglucósidos (17,9%), macrólidos (12,8%), imidazoles (12,8%), fluoroquinolonas (10,3%), penicilinas y cefalosporinas de segunda generación (5,2%), aztreonam (2,6%), clindamicina (2,6%), y anfotericina B (2,6%). Ningún paciente recibió trimetoprim-sulfametoxazol antes del aislamiento de *S. maltophilia*.

En cuando a los dispositivos invasivos, al 53,5% de los casos se les había colocado una sonda urinaria en la semana previa al aislamiento o la tenían colocada en ese momento (con una mediana de duración de 18 días, rango de 1 a 180), y el 72,1% eran portadores de catéteres vasculares (mediana de duración de 16 días, rango de 1 a 300). Los catéteres vasculares fueron centrales o centrales con inserción periférica en el 53,5% de los casos. Estuvieron sometidos a ventilación mecánica en la semana previa al aislamiento un 34,9% de los pacientes, con una mediana de duración de 12 días (rango de 1 a 26). Un 9,1% de los pacientes recibieron nutrición parenteral.

### 2.3.2. Aspectos microbiológicos de los casos de infección.

De los 38 pacientes ingresados, en 7 (18,4%) se consideró que la adquisición de *S. maltophilia* había sido extrahospitalaria. Cuatro de estos 7 pacientes habían estado hospitalizados en los tres meses previos. De los 6 pacientes ambulatorios, 3 habían estado recientemente ingresados. *S. maltophilia* se aisló con más frecuencia en muestras respiratorias (46,7%), seguidas de las urinarias (15,6%), heridas (13,3%), abscesos (13,3%), sangre (8,9%), catéteres (4,4%) y otros líquidos corporales (6,7%). La distribución de las muestras no fue homogénea en los diferentes servicios. Las muestras respiratorias fueron más frecuentes en UCI (83,5%) y en los servicios médicos (26,7%), las muestras de heridas y abscesos en los servicios quirúrgicos



(100%) y en los médicos (30%), las de orina en los servicios médicos (13,3%) y en consultas externas/ ambulatorios (66,7%). *S. maltophilia* se aisló en el 26,7% de los pacientes en más de una muestra clínica. En el 33,3% de los casos se aisló junto a uno o más microorganismos, éstos fueron: *S. aureus* (26,7%), *Enterobacteriaceae* (20%), *Enterococcus* spp. (20%), otros bacilos gramnegativos no fermentadores (13,3%), *Staphylococcus coagulasa* negativo (6,7%), *Streptococcus* spp. (6,7%), y anaerobios (6,7%).

### 2.3.3. Tipos de infección por *S. maltophilia*.

En la tabla 2.3.3.1. se muestra la procedencia de los diferentes aislamientos con el número de infecciones y colonizaciones. En los pacientes con muestras respiratorias y urinarias positivas para *S. maltophilia* los porcentajes de infección y colonización fueron similares, mientras que para las muestras de exudados, heridas, y abscesos los porcentajes de infección fueron mayores. En todos los pacientes con hemocultivos positivos se consideró que existía infección por *S. maltophilia*.

En la tabla 2.3.3.2. se reflejan los diferentes tipos de infección de los 45 pacientes infectados. La infección más frecuente fue la neumonía (26,7% de los casos), seguida de otras infecciones respiratorias (15,6%), infección urinaria (15,6%), infecciones de la piel y tejidos blandos (15,6%), infección de la herida quirúrgica (8,9%), bacteriemias primarias (8,8%: 4,4% sin focalidad, 4,4% relacionada con el catéter), infecciones intraabdominales (6,6%) y conjuntivitis (2,2%).

**Tabla 2.3.3.1. Infección/ colonización por *S. maltophilia*.**

<b>Muestra (n)</b>	<b>Colonización (%)</b>	<b>Infección (%)</b>
<b>Respiratoria</b> (38)	19 (50)	19 (50)
<b>Urinaria</b> (14)	7 (50)	7 (50)
<b>Heridas</b> (12)	4 (33,3)	8 (66,6)
<b>Abscesos</b> (8)	2 (25)	6 (75)
<b>Hemocultivos</b> (4)	0 (0)	4 (100)
<b>Exudados</b> (1)	0 (0)	1 (100)
<b>N = 77</b>	<b>32 (42)</b>	<b>45 (58)</b>

**Tabla 2.3.3.2. Tipos de infección por *S. maltophilia*.**

<b>Tipo de infección</b>	<b>Nº de casos (%)</b>
<b>Neumonía</b>	12 (26,7)
<b>Otras infecciones respiratorias</b>	7 (15,6)
<b>Infección urinaria</b>	7 (15,6)
<b>Infección de piel y tejidos blandos</b>	7 (15,6)
<b>Infección de localización quirúrgica</b>	4 (8,9)
<b>Bacteriemia primaria</b>	
<b>. Sin foco identificado</b>	2 (4,4)
<b>. Asociada a catéteres</b>	2 (4,4)
<b>Infección intraabdominal</b>	3 (6,6)
<b>Otras (conjuntivitis)</b>	1 (2,2)
<b>Total</b>	45 (100)

*Infección respiratoria.*

De los 19 casos de infección respiratoria, 12 fueron neumonías, y 7 bronquitis purulentas. La edad media de los pacientes con neumonía fue de 57 años. Nueve (75%) de los casos de neumonía ocurrieron en hombres y 3 en mujeres (25%). Todos los pacientes estaban ingresados en UCI, excepto uno que estaba en el servicio de hematología. En la tabla 2.3.3.3. se muestran las características de los pacientes con neumonía.

Nueve de los 12 pacientes con neumonía tenía alguna enfermedad crónica de base, que se consideró últimamente fatal en 5 de ellos y rápidamente fatal en uno. Los pacientes 1, 4 y 7 (tabla 2.3.3.3.), aunque sin enfermedad crónica de base, tuvieron un motivo grave de ingreso hospitalario; hemorragia cerebral, abdomen agudo y traumatismo torácico, respectivamente. Para los pacientes ingresados en UCI, el índice APACHE II medio fue de 21,4. La mediana de hospitalización previa a la infección fue de 19,5 días (rango de 1 a 133). Todos los pacientes habían recibido anteriormente antibioterapia, con una mediana de 15 días (rango de 2 a 129) y una media de 4 antimicrobianos (rango de 2 a 7). Todos menos uno eran portadores de sonda urinaria y catéter venoso central. Diez de los 12 pacientes estaban intubados orotraquealmente y sometidos a ventilación mecánica, con una media de 10 días (rango de 1 a 23). La adquisición del microorganismo fue nosocomial en todos los casos menos en uno (paciente 6, tabla 2.3.3.3.), que fue el único no sometido a maniobras invasivas. Tres de los 12 casos tuvieron cultivos mixtos, dos de ellos por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y uno por *Candida tropicalis*.

Con relación a las características de la neumonía, seis fueron unilobares, una bilobar y 5 bilaterales. En 2 casos se acompañaron de derrame pleural. Siete de ellas se presentaron con signos y síntomas de sepsis, y las cinco restantes como “shock” séptico. Diez de los 12 pacientes (83,3%) fallecieron. La muerte estuvo relacionada con la infección por *S. maltophilia* en 6 casos (mortalidad atribuible del 50%). Los dos casos de curación recibieron un tratamiento correcto frente al microorganismo, uno de ellos no tenía enfermedad de base, y el otro tenía una enfermedad de base no fatal. De las 6 muertes atribuibles a la infección por *S. maltophilia*, 5 tenían una enfermedad de base últimamente fatal y uno rápidamente fatal; 3 no recibieron tratamiento antimicrobiano adecuado. De los dos casos de neumonía mixta por SARM, una curó, el caso de neumonía mixta por *Candida tropicalis* tuvo un pronóstico fatal. Los antimicrobianos administrados para la infección fueron trimetoprim-sulfametoxazol en 7 casos, y levofloxacino, levofloxacino más vancomicina, ceftazidima más teicoplanina, ceftriaxona más eritromicina, y meropenem más vancomicina más amikacina, en los 6 restantes, respectivamente.

Se observaron 7 casos de bronquitis purulenta. La edad media de los casos fue de 60 años. Cuatro casos ocurrieron en mujeres (57%) y 3 en hombres. En el momento de la infección, 4 pacientes estaban ingresados en UCI, 2 en el servicio de neumología, y una era revisada en las consultas de pediatría. Como se observa en la tabla 2.3.3.4., todos los pacientes tenían como patología de base una enfermedad pulmonar crónica, 7 padecían una patología obstructiva, y una (la paciente pediátrica) una fibrosis quística. En 5 de los 7 casos la enfermedad de base fue últimamente fatal. Seis de los 7 pacientes habían tenido ingresos hospitalarios en los tres meses previos, todos habían recibido antibioterapia previa a la infección, 4 hacían tratamiento con esteroides sistémicos, y tres de ellos tenían sonda urinaria, catéter venoso central y estaban sometidos a ventilación mecánica. La mediana de hospitalización previa a la infección fue de 30 días (rango de 0 a 46). La infección fue nosocomial en 5 de los 7 casos. El cultivo fue mixto en otros 5 de los 7 casos; los microorganismos aislados junto a *S. maltophilia* fueron *S. aureus* sensible a meticilina en 2 casos, y SARM, *Proteus vulgaris*, y *Acinetobacter baumannii* en los otros tres, respectivamente.

Las manifestaciones sistémicas de la bronquitis purulenta fueron la fiebre en un caso, sepsis en otro, y shock séptico en otro. Dos casos no tuvieron manifestaciones sistémicas, y en otros dos no se pudo obtener esta información. Fallecieron cuatro de los siete pacientes, pero ninguna muerte estuvo relacionada con la infección por *S. maltophilia*. De los tres pacientes que curaron, dos recibieron tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol y uno con ciprofloxacino.

#### *Infección del tracto urinario.*

Siete pacientes fueron diagnosticados de infección del tracto urinario. La edad media de los pacientes fue de 75 años, 5 eran hombres y 2 mujeres. El aislamiento del microorganismo fue ambulatorio en 4 de los 7 casos, de servicios médicos en 2 y de la UCI en uno. En la tabla 2.3.3.5. se recogen las características de los pacientes con infección urinaria por este microorganismo. Todos los pacientes padecían alguna enfermedad crónica de base que los predisponía a la adquisición urinaria de *S. maltophilia*; 6 de los 7 tenían problemas ureterorrenales, 2 tenían sondaje urinario, y uno una ureterostomía bilateral. Cinco de los 7 casos habían recibido previamente antibioterapia. La adquisición del microorganismo fue extrahospitalaria en 4 de los 7 casos, y sólo en uno de ellos *S. maltophilia* se cultivó junto a otro microorganismo (*Enterococcus faecalis*).

Sólo un paciente presentó fiebre por la infección, el resto sólo tuvo manifestaciones locales de la misma (disuria, polaquiuria, dolor suprapúbico). Tres pacientes fallecieron por causas no relacionadas con la infección, dos curaron con la administración de trimetoprim-sulfametoxazol, y uno con la retirada de la sonda uretral. De dos pacientes no se dispuso de información.

#### *Infección de piel y partes blandas.*

En la tabla 2.3.3.6. se muestran las características de los 7 pacientes con infección de piel y partes blandas. La edad media de los pacientes fue de 65 años, 4 fueron hombres y 3 mujeres. Tres pacientes procedían de servicios quirúrgicos y los otros 4 de servicios médicos. La mediana de hospitalización previa a la infección fue de 5 días (rango de 0 a 62). Seis de los 7 pacientes tenían alguna enfermedad crónica de base, y 4 habían estado previamente en

tratamiento antimicrobiano. Seis fueron infecciones superficiales sobre úlceras crónicas, y una un absceso perirrectal.

De las 6 infecciones de úlceras crónicas, 2 habían ocurrido sobre úlceras vasculares en pacientes con isquemia arterial crónica, otras 2 sobre úlceras de diabéticos, una sobre una úlcera de decúbito, y otra sobre la úlcera crónica de una calcinosis cutánea en un paciente con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal. Hubo 3 curaciones y una muerte no relacionada con la infección; las curaciones ocurrieron con limpieza local en un caso, y con cirugía más antibioterapia en otros dos (uno fue tratado con amoxicilina-clavulánico y el otro con trimetoprim-sulfametoxazol). De los otros dos pacientes no se pudo seguir la evolución.

El absceso perirrectal ocurrió en un paciente diabético con una pancreatitis crónica. La evolución fue favorable con drenaje quirúrgico y tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol.

La adquisición del microorganismo fue nosocomial en 5 de los 7 casos, y en dos de ellos se asoció a otros microorganismos; *E. faecalis* y *S. epidermidis* en uno, *A. baumannii* en otro.

#### *Infección de localización quirúrgica.*

Cuatro pacientes fueron diagnosticados de infección de localización quirúrgica (tabla 2.3.3.7.). La edad media fue de 50 años. Tres de los 4 fueron hombres. Dos pacientes estuvieron ingresados en servicios quirúrgicos y otros dos en servicios médicos. La media de hospitalización fue de 47 días (rango de 2 a 90). Una de las infecciones de localización quirúrgica fue una infección profunda tras cirugía ortopédica en un paciente con infección VIH, la otras tres fueron infecciones de órgano y espacio; un empiema en un paciente con fistula pleurobronquial tras ser intervenido de una neoplasia de pulmón, y dos colecciones intraabdominales tras la intervención de sendas pancreatitis agudas necrotizantes. Estos tres últimos pacientes habían recibido antibioterapia de amplio espectro y habían estado ingresados en UCI. Todas las infecciones curaron; la infección profunda con curas y tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol, el empiema con drenaje quirúrgico y trimetoprim-sulfametoxazol, una de las colecciones intraabdominales con drenaje no quirúrgico y trimetoprim-sulfametoxazol, y la otra con drenaje quirúrgico sólo.

Dos de las infecciones de órgano y espacio fueron mixtas; por *M. catarrhalis* y *S. liquefaciens* en un caso, y por *E. faecalis* en otra.

#### *Bacteriemias primarias.*

Se detectaron 4 bacteriemias primarias. No hubo ninguna bacteriemia secundaria a otras infecciones. Tres ocurrieron en mujeres y una en un hombre. La edad media fue de 61 años. Un paciente estaba ingresado en UCI en el momento del aislamiento, dos estaban en servicios médicos, y una estaba en hemodiálisis. Todos padecían alguna enfermedad crónica de base, y ésta fue últimamente fatal en todos los casos. Tres de los cuatro casos habían estado hospitalizados en los tres meses previos. La hospitalización media previa a la bacteriemia fue de 42 días. Todos habían recibido antibioterapia antes del aislamiento de *S. maltophilia*, y todos eran portadores de catéteres venosos centrales. La adquisición del microorganismo fue nosocomial en 3 de los 4 casos. Dos bacteriemias fueron polimicrobianas, por *Flavobacterium* spp. y por *S. epidermidis*. En dos de los casos no se identificó foco de la bacteriemia, en uno fue el catéter vascular, y en la paciente en hemodiálisis una endoprótesis vascular.

La forma de presentación clínica fue con fiebre y escalofríos en dos casos y en forma de sepsis en otros dos. La bacteriemia asociada a catéter y la secundaria a la endoprótesis curaron con la retirada de éstos y con trimetoprim-sulfametoxazol. La bacteriemia secundaria a la endoprótesis recidivó repetidamente tras los ciclos de tratamiento con cotrimoxazol, sólo curó tras la retirada definitiva de la misma. Una de las bacteriemias sin foco aparente curó con trimetoprim-sulfametoxazol, en la otra hubo fallecimiento a los 4 días sin poderse determinar la causa. En la tabla 2.3.3.8. se muestran las características de los pacientes con bacteriemias primarias.

#### *Infección intraabdominal.*

Tres pacientes fueron diagnosticados de infección intraabdominal (tabla 2.3.3.9.). La edad media de los pacientes fue de 75 años, las tres ocurrieron en mujeres. Una estaba ingresada en UCI, una en cirugía y la otra en medicina interna. La media de hospitalización previa al aislamiento de *S. maltophilia* fue

de 14 días. En las tres existía patología crónica de base y habían recibido antibioterapia de amplio espectro con anterioridad a la infección.

Dos infecciones fueron abscesos; uno hepático tras una colangitis aguda, y otro perivesicular tras una colecistitis aguda. La otra infección fue una peritonitis secundaria en una paciente con una neoplasia ovárica. Todas fueron de origen nosocomial. *S. maltophilia* se aisló en dos de los casos junto a otros microorganismos; *S. intermedius* y *S. epidermidis* en uno de ellos, y *E. cloacae* y *C. farmeri* en otro.

Las dos colecciones intraabdominales evolucionaron hasta la curación, una de ellas con drenaje quirúrgico sólo, y la otra con drenaje más trimetoprim-sulfametoxazol. La paciente con peritonitis murió por causas no relacionadas con la infección por *S. maltophilia*.

#### *Otras infecciones.*

El restante caso de infección fue una queratoconjuntivitis por *S. maltophilia* en un paciente al que se le había realizado una queratoplastia tras una queratitis herpética. Fue tratado con colirios de tobramicina con buena evolución.

Once de los 45 pacientes con infección (28%) no presentaron síntomas o signos de infección sistémica, 12 pacientes se presentaron con fiebre (31%), 9 con sepsis (23%) y 7 con shock séptico (18%). Antes de conocerse la etiología de la infección se inició tratamiento antimicrobiano empírico en un 46% de los pacientes, y en sólo un 11% fue adecuado de acuerdo con el antibiograma (sensible o sensibilidad intermedia). Una vez conocido éste, se modificó el tratamiento en el 65% de los pacientes, que fue adecuado en el 96% de los casos. De las 6 muertes que se produjeron relacionadas con la infección (todas en casos de neumonías), 3 habían recibido un tratamiento antimicrobiano adecuado. De los 20 casos que se evolucionaron hasta su curación, todos recibieron tratamiento adecuado, bien con tratamiento antimicrobiano sólo (6 con cotrimoxazol y 2 con fluoroquinolonas), bien sólo con procedimientos quirúrgicos o limpieza del lugar de infección (n = 4), o bien con éstos últimos más antibioterapia adecuada (n= 6), o retirada del catéter más antibioterapia (n= 2). De los 14 casos en los que se utilizaron

antimicrobianos, éstos fueron cotrimoxazol en 12 (85,7%), y fluoroquinolonas en 2 (1 levofloxacino, 1 ciprofloxacino).



Tabla 2.3.3.3. Características de los casos de neumonía por *S. maltophilia*.

Caso	Edad/ Sexo	Proced.	Enfermedad de base	Días Hosp.	Factores de riesgo extrínsecos	Clínica	Origen	Coinfección	Tratamiento	Evolución
1	54/Hombre	UCI	Hematoma cerebral. Cirugía craneal.	23	VM, CVC, sonda urinaria, AB	Neumonía unilobar + derrame pleural. "Shock" séptico	Nosocomial	SARM	TMP/SMZ	Muerte no relacionada
2	66/Hombre	UCI	EPOC. Diabetes.	15	VM, CVC, Sonda urinaria, AB	Neumonía bilobar + derrame pleural. "Shock" séptico.	Nosocomial	-	Ceftazidima + Teicoplanina	Muerte relacionada
3	75/Hombre	UCI	EPOC.	30	VM, CVC, Sonda urinaria, AB	Neumonía unilobar. "Shock" séptico.	Nosocomial	-	Meropenem + Vancomicina + Amikacina	Muerte relacionada
4	55/Hombre	UCI	Postoperatorio abdomen agudo	10	VM, CVC, Sonda urinaria, AB	Neumonía unilobar. Sepsis	Nosocomial	SARM	Vancomicina+ Levofloxacino	Curación
5	65/Mujer	UCI	Hidrocefalia. Drenaje ventricular	90	VM, CVC, Sonda urinaria, AB	Neumonía bilateral Sepsis	Nosocomial	-	TMP/SMZ	Muerte no relacionada
6	25/Hombre	UCI	Parálisis cerebral severa.	1	AB	Neumonía unilobar. Sepsis	Comunidad	-	Ceftriaxona + Eritromicina	Muerte relacionada
7	68/Hombre	UCI	Traumatismo Torácico.	16	VM, CVC, Sonda urinaria, AB	Neumonía unilobar. Sepsis	Nosocomial	-	TMP/SMZ	Muerte no relacionada
8	49/Mujer	Hematol	LMA. Neutropenia.	52	CVC, Sonda urinaria, AB	Neumonía bilateral. Sepsis	Nosocomial	-	Levofloxacino	Muerte relacionada
9	38/Mujer	UCI	Tabaquismo. Enolismo.	4	VM, CVC, Sonda urinaria, AB	Neumonía bilateral Sepsis	Nosocomial	-	TMP/SMZ	Curación
10	67/Hombre	UCI	IRC. Diabetes.	3	VM, CVC, Sonda urinaria, AB	Neumonía unilobar "Shock" séptico	Nosocomial	<i>Candida tropicalis</i>	TMP/SMZ	Muerte relacionada
11	58/Hombre	UCI	EPOC. Pancreatitis aguda	133	VM, CVC, Sonda urinaria, AB	Neumonía bilateral. Sepsis	Nosocomial	-	TMP/SMZ	Muerte no relacionada
12	68/Hombre	UCI	Neoplasia vesical.	32	VM, CVC, Sonda urinaria, AB	Neumonía bilateral "Shock" séptico	Nosocomial	-	TMP/SMZ	Muerte relacionada

Abreviaturas: Proced: procedencia; Hematol.: hematología; Hosp.: hospitalización; UCI, unidad de cuidados intensivos; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LMA: leucemia mielocítica aguda; IRC, insuficiencia renal crónica; VM, ventilación mecánica; CVC: catéter venoso central; AB: antibioterapia; SARM, *S. aureus* resistente a meticilina; TMP/SMZ: trimetoprim/sulfametoxazol.

**Tabla 2.3.3.4. Características de los pacientes con bronquitis purulenta por *S. maltophilia*.**

Caso	Edad/ Sexo	Procedencia	Enfermedad de Base	Días Hosp.	Factores de riesgo extrínsecos	Origen	Coinfección	Tratamiento	Evolución
1	85/Hombre	UCI	EPOC	4	AB, VM, CVC, Sonda urinaria	Nosocomial	-	TMP/SMZ	Muerte no relacionada
2	78/Mujer	UCI	EPOC	46	AB, esteroides sistémicos, VM, CVC, sonda urinaria	Nosocomial	SAMS	TMP/SMZ	Muerte no relacionada
3	53/Mujer	UCI	EPOC	40	AB, VM, CVC, sonda urinaria	Nosocomial	SAMR	ND	Muerte no relacionada
4	81/Hombre	UCI	EPOC	0	AB, esteroides sistémicos.	Comunidad	<i>Proteus vulgaris</i>	Ceftriaxona + Eritromicina	Muerte no relacionada
5	61/Mujer	Neumología	EPOC	38	AB, esteroides sistémicos, CVP	Nosocomial	-	TMP/SMZ	Curación
6	66/Hombre	Neumología	EPOC	22	AB, esteroides sistémicos.	Nosocomial	<i>A. baumannii</i>	Ciprofloxacino	Curación
7	17/Mujer	Pediatría	FQ	0	AB	Comunidad	SAMS	TMP/SMZ	Curación

Abreviaturas: Véanse en la tabla anterior. FQ: fibrosis quística; CVP: catéter venoso periférico; ND: No disponible. SAMS: *S. aureus* sensible a metilicina.

**Tabla 2.3.3.5. Características de los pacientes con infección urinaria por *S. maltophilia*.**

Caso	Edad/ Sexo	Procedencia	Días Hosp.	Enfermedad de base	Factores de riesgo extrínsecos	Origen	Coinfección	Evolución
1	70/Mujer	Ambulatorio	0	Vejiga neurógena.	AB	Comunidad	-	ND
2	74/Hombre	Ambulatorio	0	Ureterostomía bilateral. Neoplasia vesical. Diabetes.	AB, catéteres ureterostomía	Comunidad	<i>Enterococcus faecalis</i>	Muerte no relacionada
3	83/Hombre	Ambulatorio	0	Adenoma prostático.	AB. Sondaje permanente	Comunidad	-	Curación con TMP/SMZ
4	75/Hombre	M. Interna	8	IRC. Diabetes.	AB	Nosocomial	-	Muerte no relacionado
5	93/Mujer	Ambulatorio	0	Incontinencia urinaria.	-	Comunidad	-	ND
6	65/Hombre	UCI	30	AVC. Diabetes.	AB, VM, CVC, sondaje urinario	Nosocomial	-	Curación con cambio de sonda. Muerte no relacionada
7	70/Hombre	M. Interna	7	Adenoma prostático. Diabetes.	No	Nosocomial	-	Curación con TMP/SMZ

Abreviaturas: Véanse en las tablas anteriores. M. Interna: Medicina Interna. AVC: accidente vasculocerebral.

**Tabla 2.3.3.6. Características de los pacientes con infección de piel y partes blandas por *S. maltophilia***

Caso	Edad/ Sexo	Proced.	Días Hosp.	Enfermedad de Base	Factores de riesgo extrínsecos	Clínica	Origen	Coinfección	Tratamiento	Evolución
1	53/ Hombre	Nefrología	0	IRC. Calcinosis cutánea. Diabetes.	Diálisis peritoneal	Infección superficial de úlceras de calcinosis.	Comunidad	-	ND	ND
2	53/ Hombre	Quirúrgico	5	Isquemia arterial crónica.	No	Infección superficial de úlceras vascular.	Nosocomial	-	Cura local	Curación
3	78/ Mujer	M. Interna	5	Diabetes. Isquemia arterial crónica. Amputación MI.	No	Infección superficial de úlceras vascular.	Nosocomial	-	Cirugía + Amox/clav	Curación
4	83/ Mujer	Quirúrgico	7	Diabetes. Amputación MII.	AB, CVP.	Infección superficial de úlceras diabética.	Nosocomial	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	Curas + Pipera/tazo	Muerte no relacionada
5	62/ Hombre	Quirúrgico	1	Diabetes. Úlceras MMII.	AB.	Infección superficial de úlceras diabéticas.	Comunidad	-	Cirugía + TMP/SMZ	Curación
6	74/ Mujer	M. Interna	62	No	AB, UCI.	Infección superficial de úlceras de decúbito.	Nosocomial	<i>A. baumannii</i>	ND	ND
7	52/ Hombre	M. Interna	16	Diabetes. Enolismo. Pancreatitis crónica.	AB, CVP.	Absceso perirrectal	Nosocomial	-	Drenaje + TMP/SMZ	Curación

Abreviaturas: Véanse en las tablas anteriores. MMII: miembros inferiores; Amox/clav: amoxicilina/ácido clavulánico; Pipera/tazo: piperacilina/tazobactam.

**Tabla 2.3.3.7. Características de los pacientes con infección de localización quirúrgica por *S. maltophilia***

Caso	Edad/ Sexo	Proced.	Días Hosp.	Enfermedad de Base	Factores de riesgo extrínsecos	Clínica	Origen	Coinfección	Tratamiento	Evolución
1	34/Hombre	M. Interna	2	VIH. VHC. ADVP.	Cirugía de fractura abierta MMII.	Infección profunda de herida quirúrgica.	Comunidad	-	Curas + TMP/SMZ	Curación
2	67/Hombre	Quirúrgico	42	Neoplasia de pulmón intervenida	AB, CVP, UCI.	Fistula broncopleural. Infección de órgano y espacio de la herida quirúrgica.	Nosocomial	<i>M. catarrhalis</i> <i>S. liquefaciens</i>	Drenaje + TMP/SMZ	Curación
3	55/Hombre	Cirugía	35	Pancreatitis aguda.	AB, CVC, UCI sonda urinaria.	Absceso pancreático. Infección de órgano y espacio de la herida quirúrgica.	Nosocomial	<i>E. faecalis</i>	Cirugía	Curación
4	44/Mujer	M. Interna	90	Pancreatitis aguda.	AB, CVC, UCI.	Absceso pancreático. Infección de órgano y espacio de la herida quirúrgica.	Nosocomial	-	Drenaje + TMP/SMZ	Curación tópida

Abreviaturas: Véanse en las tablas anteriores. MMII: miembros inferiores; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHC: hepatitis por virus C; ADVP: adicto a drogas por vía parenteral.

**Tabla 2.3.3.8. Características de los pacientes con bacteriemias primarias por *S. maltophilia***

Caso	Edad/Sexo	Servicio	Enfermedad de base	Días Hosp.	Factores de riesgo extrínsecos	Tipo de infección	Origen	Coinfección	Tratamiento	Evolución
1	63/Mujer	Médico	Colangitis esclerosante.	43	AB, CVC, UCI. Cía. abdominal.	Bacteriemia de foco desconocido.	Nosocomial	<i>Flavobacterium</i> spp.	TMP/SMZ	Curación
2	42/Mujer	Nefrología	IRC. Cirrosis hepática.	0	Hickman. Endoprótesis vascular. Hemodiálisis.	Bacteriemia por endoprótesis vascular.	Comunidad	<i>S. epidermidis</i>	TMP/SMZ + Retirada de prótesis	Curación
3	54/Hombre	UCI	Neoplasia de esófago.	56	AB, CVC, sonda urinaria, cirugía de tórax.	Bacteriemia asociada a catéter.	Nosocomial	-	TMP/SMZ + Retirada de catéter	Curación
4	84/Mujer	Médico	IRC. Diabetes.	26	AB, CVC.	Bacteriemia de foco desconocido.	Nosocomial	-	ND	Muerte relacionada?

Abreviaturas: Véanse en las tablas anteriores.

**Tabla 2.3.3.9. Características de los pacientes con infecciones intraabdominales y del tracto gastrointestinal por *S. maltophilia***

Caso	Edad/Sexo	Procedencia	Días Hosp.	Enfermedad de base	Factores de riesgo extrínsecos	Clínica	Origen	Coinfección	Tratamiento	Evolución
1	78/Mujer	M. Interna	16	Colecistectomía. Ingreso por colangitis.	AB, CVP.	Absceso hepático.	Nosocomial	<i>S. intermedius</i> <i>S. epidermidis</i>	Drenaje + TMP/SMZ	Curación
2	78/Mujer	Cirugía	10	Litiasis biliar.	AB, CVP.	Colecistitis. Absceso perivesicular.	Nosocomial	-	Cirugía	Curación
5	70/Mujer	UCI	16	Neoplasia ovárica	AB, CVC, NPT. Sonda urinaria.	Peritonitis secundaria.	Nosocomial	<i>E. cloacae</i> <i>C. farmeri</i>	Cirugía + Piperina/tazo	Muerte no relacionada

Abreviaturas: Véanse en las tablas anteriores. NPT: nutrición parenteral

#### 2.3.4. Pronóstico de los pacientes colonizados o infectados por *S. maltophilia*.

La mortalidad cruda de los pacientes que adquirieron *S. maltophilia* fue del 50,7%. No encontramos diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes colonizados y los infectados (50% versus 50%, OR= 1, IC 95%: 0,38-2,57; p= 1). En el grupo de pacientes infectados la mortalidad atribuible a la propia infección fue del 17,6%, y ésta sólo ocurrió en los pacientes con neumonía (50% de los pacientes con neumonía); no hubo mortalidad atribuible en los restantes tipos de infección.

Para los pacientes que fallecieron (n= 35), el tiempo transcurrido desde el aislamiento de *S. maltophilia* hasta la muerte tuvo una mediana de 17 días (rango de 1 a 330), y aunque los pacientes infectados (n= 20) fallecieron antes que los colonizados (n= 15) (mediana de 11 versus 35 días), estas diferencias no fueron significativas (p= 0,26) (Tabla 2.3.4.1.).

La estancia hospitalaria posterior a la adquisición de *S. maltophilia* para los pacientes que sobrevivieron (n= 33) tuvo una mediana de duración de 17 días (rango de 1 a 96). Para los pacientes infectados (n= 19) la mediana estuvo en 18 días (rango de 1 a 69), y para los colonizados (n= 14) en 13,5 días (rango de 1 a 96), sin diferencias significativas entre ambos (p= 0,5) (Tabla 2.3.4.1).

**Tabla 2.3.4.1. Días transcurridos hasta la muerte y días de supervivencia de casos de infección / colonización por *S. maltophilia* y sus controles.**

<b>Tiempo transcurrido hasta la muerte*</b>		<b>p</b>
<b>Colonizados</b> (n= 15)	<b>Infectados</b> (n= 20)	
27 (17)	18 (25)	0,26
<b>Casos</b> (n=35)	<b>Controles</b> (n=32)	
31 (56)	15 (15)	0,13
<b>Estancia hospitalaria de los pacientes que sobreviven*</b>		
<b>Colonizados</b> (n= 14)	<b>Infectados</b> (n= 19)	
21 (25)	26 (21)	0,5
<b>Casos</b> (n=33)	<b>Controles</b> (n=64)	
24 (23)	27 (30)	0,5

\*Media en días (Desviación estándar)

La mortalidad cruda de los pacientes que habían adquirido *S. maltophilia* fue significativamente mayor que la de los controles (71/96; 50,7% versus 33,3%; OR= 2,0; IC 95%: 1,09-3,8; p= 0,02). La mortalidad cruda de los pacientes con infección por *S. maltophilia* también fue significativamente

superior que la de sus controles correspondientes (50% versus 27,4%; OR= 2,6; IC 95%: 1,1-6,1; p= 0,02). Sin embargo, cuando escogimos de entre estos controles sólo aquellos que tenían infección por otro microorganismo, no se encontró diferencia significativa (50% versus 40%, OR= 0,6; IC 95%: 0,2-1,6; p= 0,3). Cuando comparamos la mortalidad atribuible a la infección (es decir, la mortalidad en los casos con infección por *S. maltophilia* versus la mortalidad en los controles con infección por cualquier otro microorganismo), no encontramos tampoco diferencias estadísticamente significativas (17,6% versus 19,4%, OR= 1,1; IC 95%: 0,3-3,9; p= 0,8). Los datos de mortalidad pueden observarse en la tabla 2.3.4.2.

En el grupo control (n = 32) la mediana de días hasta el fallecimiento fue de 10,5 días (rango de 0 a 60), sin diferencias significativas con los casos (p= 0,13) (tabla 2.3.4.1.). Para el grupo de pacientes control que sobrevivieron la mediana de hospitalización posterior a los cultivos fue de 17 días (rango de 1 a 150), sin diferencias significativas con la estancia hospitalaria de los casos (p= 0,5) (tabla 2.3.4.1.).

**Tabla 2.3.4.2. Mortalidad comparada de casos y controles.**

	<b>Casos de <i>S. maltophilia</i> (colonización / infección) (n = 71)</b>	<b>Controles (n = 96)</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Mortalidad cruda (%)</b>	50,7	33,3	2	1,09-3,8	0,024
<b>Mortalidad atribuible (%)</b>	17,6	19,4	1,1	0,3-3,9	0,8
	<b>Casos de infección (n = 40)</b>	<b>Todos los controles (n = 96)</b>			
<b>Mortalidad cruda (%)</b>	50	27,4	2,6	1,1-6,1	0,02
	<b>Casos de infección (n = 40)</b>	<b>Controles infectados (n = 40)</b>			
<b>Mortalidad cruda (%)</b>	50	40	0,6	0,2-1,6	0,3

Dado que la mortalidad fue similar entre pacientes colonizados e infectados, investigamos si la colonización o infección por *S. maltophilia* era un marcador del riesgo de muerte en el hospital. En este análisis, la variable dependiente fue la muerte, y se analizaron los distintos factores que pudieran estar relacionados con la misma, incluyendo entre ellos el estar colonizados o

infectados por *S. maltophilia*. Para ello, estudiamos el riesgo de muerte en toda la población del estudio, es decir, en todos los casos y controles.

**Tabla 2.3.4.3. Análisis bivariante de las variables categóricas asociadas al riesgo de muerte en los casos (colonización / infección por *S. maltophilia*) y sus controles.**

		Fallecen n (%)	OR	IC 95%	P
<b>Colonización / infección por <i>S. maltophilia</i> (casos) (n = 71)</b>		36 (50,7)	2	1,09-3,8	0,02
<b>Controles (n = 96)</b>		32 (33,3)			
<b>Sexo</b>	Mujer	51 (46,8)	2,1	1,07-4,2	0,029
	Hombre	17 (29,3)			
<b>Severidad enfermedad de base</b> (Referencia: no enfermedad de base)					0,04
No fatal		6 (20)			
Últimamente fatal		22 (39,3)	2,6	0,9-7,3	0,07
Rápidamente fatal		33 (46,5)	3,5	1,2-9,5	0,01
		6 (66,7)	8	1,5-41	0,01
<b>Cirrosis</b>	Sí	1 (20)	0,3	0,03-3,2	0,3
	No	66 (41)			
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	Sí	10 (71,4)	4	1,2-14	0,01
	No	57 (37,5)			
<b>Enfermedad pulmonar crónica</b>	Sí	29 (53,7)	2,2	1,1-4,4	0,01
	No	38 (33,9)			
<b>Insuficiencia renal crónica</b>	Sí	4 (50)	1,5	0,3-6,2	0,5
	No	63 (39,9)			
<b>Neoplasias</b>	Sí	12 (40)	0,9	0,4-2,2	0,9
	No	55 (40,4)			
<b>Diabetes</b>	Sí	24 (52,2)	1,9	0,9-3,8	0,05
	No	43 (35,8)			
<b>Hospitalización previa</b>	Sí	25 (39,1)	0,9	0,4-1,7	0,7
	No	42 (41,2)			
<b>Drogas inmunosupresoras</b>	Sí	8 (50)	1,5	0,5-4,3	0,4
	No	58 (39,5)			
<b>Neutropenia</b>	Sí	1 (33,3)	0,7	0,06-8,2	0,7
	No	65 (40,6)			
<b>Cirugía</b>	Sí	24 (42,1)	1,1	0,5-2,1	0,7
	No	42 (39,2)			
<b>Estancia en UCI</b>	Sí	52 (62,7)	8	3,8-16,6	<0,0001
	No	14 (17,3)			
<b>Antibioterapia</b>	Sí	54 (44,6)	2,1	1,01-4,5	0,04
	No	12 (27,3)			
<b>Sonda urinaria</b>	Sí	55 (59,1)	8,6	3,9-19	<0,0001
	No	10 (14,3)			
<b>Ventilación mecánica</b>	Sí	46 (70,8)	10,2	4,9-21	<0,0001
	No	19 (19,2)			
<b>Catéter vascular</b>	Sí	63 (43,8)	6,6	1,4-29,6	0,005
	No	2 (10,5)			
<b>Catéter vascular central</b>	Sí	48 (59,3)	5,6	2,8-11	<0,0001
	No	17 (20,5)			
<b>Nutrición parenteral</b>	Sí	5 (41,7)	1	0,3-3,5	0,9
	No	61 (39,9)			



**Tabla 2.3.4.4. Análisis bivariante de las variables continuas asociadas al riesgo de muerte en los casos (colonización / infección por *S. maltophilia*) y sus controles.**

	Fallecen*	No Fallecen*	p
<b>Edad</b>	67 (14)	60 (17)	0,01
<b>Hospitalización</b> (días)	23,5 (27)	16 (18)	0,02
<b>Antimicrobianos</b> (días)	13 (19)	10 (13)	0,2
<b>Antimicrobianos</b> (N°)	3,2 (2,6)	2,4 (1,6)	0,03
<b>Sonda urinaria</b> (días)	16,5 (30)	8,5 (20)	0,04
<b>Ventilación mecánica</b> (días)	8 (11)	2 (19)	0,001
<b>Catéter vascular</b> (días)	16 (21)	14 (34)	0,6

\*Media (Desviación estándar)

En las tablas 2.3.4.3. y 2.3.4.4. se muestra el análisis bivariante del riesgo de muerte de esta población. En este análisis, además de estar colonizado o infectado por *S. maltophilia*, se asociaron a un mayor riesgo de muerte el ser hombre, tener enfermedades de base últimamente o rápidamente fatales, y padecer insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad pulmonar crónica. Se asoció también a un aumento del riesgo la mayor edad, la hospitalización prolongada, la estancia en UCI, la antibioterapia previa a los cultivos con numerosos antimicrobianos, la ventilación mecánica prolongada, el sondaje urinario prolongado y la cateterización vascular, fundamentalmente la venosa central. En el análisis multivariante se encontraron como factores independientes de riesgo de muerte la edad (OR= 1,03; IC 95%: 1-1,06; p= 0,04), tener una enfermedad de base, y de tenerla, ser ésta fatal (OR= 3,5 para enfermedad de base no fatal, OR= 5 para últimamente fatal, y OR= 29 para rápidamente fatal), estar sometido a ventilación mecánica (OR= 10; IC 95%: 3,8-28; p= <0,0001), y ser portador de un catéter venoso central (OR= 1,2; IC 95%: 1,2-9; p= 0,01) (tabla 2.3.4.5.). Haber adquirido *S. maltophilia* no fue un factor de riesgo independiente de muerte (OR= 1,6; IC 95%: 0,7-4,3; p= 0,1).

**Tabla 2.3.4.5. Análisis multivariante de los factores de riesgo de muerte en los casos (colonización / infección por *S. maltophilia*) y sus controles.**

	$\beta$	OR	IC 95%	p
<b>Caso/ control</b>	0,6	1,8	0,7-4,3	0,16
<b>Edad</b>	0,03	1,03	1-1,06	0,04
<b>Severidad enfermedad de base</b> (Referencia: no enfermedad de base)				0,009
<b>No fatal</b>	1,2	3,5	0,9-13	0,06
<b>Últimamente fatal</b>	1,6	5	1,3-19	0,01
<b>Rápidamente fatal</b>	3,3	29	4-213	0,001
<b>Ventilación mecánica</b>	2,3	10	3,8-28	<0,0001
<b>Catéter venoso central</b>	1,2	3,4	1,2-9	0,01

Estudiamos también al subgrupo de pacientes ingresados en UCI (38 casos y 45 controles). En estos pacientes se determinó a su ingreso el APACHE II. Para los pacientes que habían adquirido *S. maltophilia* (tanto si estaban infectados como colonizados) el índice APACHE II medio al ingreso en UCI fue de 19 ( $\pm 7$ ), y de 16 ( $\pm 7$ ) para los controles, sin encontrar diferencias significativas entre ellos ( $p = 0,064$ ). Cuando se estudiaron los factores de riesgo de muerte en esta población (casos y controles), no se encontró en el análisis bivariante diferencias en la mortalidad de los casos y los controles. Si supusieron un riesgo incrementado de mortalidad el sexo varón, la edad, el tener enfermedad crónica de base, el padecer insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad pulmonar crónica o diabetes, el estar sometido a ventilación mecánica de forma prolongada y el incremento en el índice APACHE II. En las tablas 2.3.4.6. y 2.3.4.7. se muestran los análisis bivariantes de las variables categóricas y continuas para el riesgo de muerte de pacientes en UCI. En el análisis multivariante encontramos como variables independientes de riesgo de muerte para los pacientes ingresados en UCI, al APACHE II (OR= 1,1; IC 95%: 1,02-1,21;  $p = 0,01$ ) y a la enfermedad pulmonar crónica (OR= 5,7; IC 95%: 1,6-20,5;  $p = 0,007$ ) (Tabla 2.3.4.8.).

Por otro lado, analizamos los factores de riesgo de mortalidad entre los pacientes que tenían infección por *S. maltophilia*. Estos pacientes tuvieron mayor riesgo de muerte con la edad, haber estado ingresado en UCI o sometido a procedimientos invasivos, el inicio de la infección en forma de sepsis o “shock” séptico, y si el tipo de infección fue la neumonía (tablas 2.3.4.9. y 2.3.4.10.). Haber recibido un tratamiento antimicrobiano adecuado para la infección no disminuyó dicho riesgo, pero sí lo disminuyó si además del tratamiento antimicrobiano se había realizado algún otro procedimiento terapéutico, como retirada de dispositivos invasivos, curas de heridas, drenajes o cirugía (24,6% versus 78,6%, OR= 0,14; IC 95%: 0,03-0,65;  $p = 0,008$ ). En el análisis multivariante, los factores de riesgo independientes para la muerte fueron la edad ( $\beta$  0,08; OR= 1,08; IC 95%: 1,017-0,16;  $p = 0,01$ ) y el padecer neumonía como tipo de infección ( $\beta$  3,37; OR= 29; IC 95%: 2,7-309;  $p = 0,005$ ) (tabla 2.3.4.11.).

**Tabla 2.3.4.6. Análisis bivariante de las variables categóricas asociadas al riesgo de muerte en los pacientes ingresados en UCI (n= 83).**

		Fallecen n (%)	OR	IC 95%	p
<b>Caso</b> (n= 38)		27 (51,9)	1,9	0,7-4,9	0,14
<b>Control</b> (n= 45)		25 (48,1)			
<b>Sexo</b>	Mujer		3,3	1,2-8,1	0,01
	Hombre				
<b>Severidad enfermedad de base</b> (Referencia: no enfermedad de base)		6 (31,6)			0,004
<b>No fatal</b>		17 (60,7)	3	0,9-11	0,05
<b>Últimamente fatal</b>		27 (79,4)	8	2,3-30	0,001
<b>Rápidamente fatal</b>		2 (100)	2900	0-3400	0,7
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	Sí	10 (90,9)	7,1	0,8-58	0,03
	No	42 (58,3)			
<b>Enfermedad pulmonar crónica</b>	Sí	25 (86,2)	6,2	1,9-20,3	0,001
	No	27 (50)			
<b>Neoplasias</b>	Sí	8 (57,1)	0,7	0,2-2,4	0,6
	No	44 (63,8)			
<b>Diabetes</b>	Sí	17 (85)	4,5	1,2-17	0,01
	No	35 (55,6)			
<b>Cirugía</b>	Sí	21 (55,3)	0,5	0,2-1,3	0,2
	No	31 (68,9)			
<b>Antibioterapia</b>	Sí	42 (61,8)	0,8	0,2-2,6	0,7
	No	10 (66,7)			
<b>Sonda urinaria</b>	Sí	50 (64,9)	3,7	0,6-21	0,1
	No	2 (33,3)			
<b>Ventilación mecánica</b>	Sí	46 (71,9)	5,5	1,8-16,8	0,001
	No	6 (31,6)			
<b>Catéter vascular central</b>	Sí	47 (66,2)	2,7	0,7-9,5	0,1
	No	5 (41,7)			
<b>Nutrición parenteral</b>	Sí	5 (45,5)	0,4	0,1-1,6	0,2
	No	47 (65,3)			

**Tabla 2.3.4.7. Análisis bivariante de las variables continuas asociadas al riesgo de muerte en los pacientes ingresados en UCI.**

	Fallecen *	No fallecen*	p
<b>Edad</b>	64 (14)	56 (15)	0,02
<b>APACHE II</b>	19,7 (6)	14,5 (7)	0,002
<b>Hospitalización</b> (días)	25 (29)	22,5 (22)	0,6
<b>Antimicrobianos</b> (días)	14 (21)	16 (18)	0,6
<b>Antimicrobianos</b> (N°)	3,5 (2,7)	2,8 (1,8)	0,2
<b>Sonda urinaria</b> (días)	15 (22)	12 (16)	0,5
<b>Ventilación mecánica</b> (días)	10 (11)	3,3 (5)	0,002
<b>Catéter vascular</b> (días)	17 (22)	19 (21)	0,6

\*Media (Desviación estándar)

**Tabla 2.3.4.8. Análisis multivariante de los factores de riesgo de muerte en los pacientes ingresados en UCI.**

	$\beta$	OR	IC 95%	p
<b>Caso/control</b>	0,15	1,2	0,4-3,5	0,7
<b>APACHE II</b>	0,1	1,1	1,02-1,21	0,01
<b>Enfermedad pulmonar crónica</b>	1,7	5,7	1,6-20,5	0,007

**Tabla 2.3.4.9. Análisis bivariante de las variables categóricas asociadas al riesgo de muerte en los pacientes con infección por *S. maltophilia* (n= 35).**

		Fallecen n (%)	OR	IC 95%	p
<b>Severidad enfermedad de base</b>					0,1
(Referencia: no enfermedad de base)		2 (22)			
<b>No fatal</b>		7 (77,8)	12	1,3-113	0,08
<b>Últimamente fatal</b>		10 (47,6)	3	0,5-19	0,02
<b>Rápidamente fatal</b>		1 (100)	4696	-	0,2
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	Sí	1 (33,3)	0,4	0,04-5,6	0,5
	No	19 (51,4)			
<b>Enfermedad pulmonar crónica</b>	Sí	8 (61,5)	2	0,5-7,7	0,3
	No	12 (44,4)			
<b>Insuficiencia renal crónica</b>	Sí	2 (66,7)	2	0,1-25	0,5
	No	18 (48,6)			
<b>Neoplasias</b>	Sí	4 (66,7)	2,2	0,3-14	0,3
	No	16 (47,1)			
<b>Diabetes</b>	Sí	10 (71,4)	4	0,9-16,2	0,04
	No	10 (38,5)			
<b>Drogas inmunosupresoras</b>	Sí	3 (60)	1,5	0,2-11	0,6
	No	16 (48,5)			
<b>Estancia en UCI</b>	Sí	15 (65,2)	5,6	1,3-23,27	0,02
	No	4 (25)			
<b>Cirugía</b>	Sí	6 (42,9)	0,6	0,18-2,5	0,5
	No	13 (52)			
<b>Antibioterapia</b>	Sí	19 (57,6)	5,6	1,3-23,2	0,01
	No	0 (0)			
<b>Sonda urinaria</b>	Sí	16 (76,2)	24	4-143	<0,0001
	No	2 (11,8)			
<b>Ventilación mecánica</b>	Sí	13 (86,7)	23	4-140	<0,0001
	No	5 (21,7)			
<b>Catéter vascular central</b>	Sí	15 (71,4)	11,6	2,4-56	0,001
	No	3 (17,6)			
<b>Nutrición parenteral</b>	Sí	3 (75)	3,5	0,3-37	0,2
	No	16 (45,7)			
<b>Sepsis o "shock" séptico</b>	Sí	12 (75)	9	1,9-41	0,003
	No	5 (25)			
<b>Neumonía</b>	Sí	10 (83,3)	9	1,6-49	0,006
	No	10 (35,7)			
<b>Tratamiento antimicrobiano adecuado</b>	Sí	9 (40,9)	0,4	0,1-1,5	0,2
	No	11 (61,1)			
<b>Antibioterapia más otro procedimiento terapéutico</b>	Sí	9 (34,6)	0,14	0,03-0,65	0,008
	No	11 (78,6)			

**Tabla 2.3.4.10. Análisis bivariante de las variables continuas asociadas al riesgo de muerte en los pacientes con infección por *S. maltophilia*.**

	<b>Fallecen *</b>	<b>No fallecen*</b>	<b>P</b>
<b>Edad</b>	66 (14)	57 (16)	0,06
<b>Hospitalización</b> (días)	30 (33)	27 (25)	0,7
<b>Antimicrobianos</b> (días)	22 (32)	18 (20)	0,6
<b>Antimicrobianos</b> (N°)	4 (4)	3 (2)	0,4
<b>Sonda urinaria</b> (días)	28 (48)	7 (17)	0,07
<b>Ventilación mecánica</b> (días)	9 (9)	0,6 (2,5)	<0,0001
<b>Catéter vascular</b> (días)	23 (31)	34 (67)	0,5

\*Media (Desviación estándar)

**Tabla 2.3.4.11. Análisis multivariante de los factores de riesgo de muerte en los pacientes con infección por *S. maltophilia*.**

	<b>β</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Edad</b>	0,08	1,08	1,017-1,163	0,01
<b>Neumonía</b>	3,37	29	2,7-309	0,005

*Stenotrophomonas maltophilia*:

Estudio clínico, epidemiológico y pronóstico.

---

## **DISCUSIÓN**

En los últimos años se ha incrementado de forma significativa el consumo de carbapenemas y otros antimicrobianos de amplio espectro debido a la emergencia de bacilos gramnegativos multirresistentes, como *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* productoras de betalactamasas de espectro extendido, o mutantes desreprimidas de AmpC. Esta situación puede haber creado el marco adecuado para la emergencia de microorganismos resistentes a las carbapenemas <sup>(44)</sup>. Uno de estos microorganismos es *S. maltophilia*, cuya importancia como patógeno nosocomial se ha incrementado en las últimas décadas <sup>(35, 40-42)</sup>. Durante los años 80 y 90 se han publicado diversos estudios que describen en diferentes centros un aumento importante en la incidencia de aislamientos y de bacteriemias por *S. maltophilia* <sup>(4, 29, 32, 35, 41-42, 63)</sup>.

La incidencia de *S. maltophilia* en los hospitales andaluces que participaron en el estudio multicéntrico fue mucho más baja que la descrita en la literatura de los últimos años <sup>(4, 35, 41-42, 63)</sup>. El índice anual de aislamientos en el University of Virginia Hospital se duplicó de 7,1 a 14,1 por 10.000 altas de 1.981 a 1.984 <sup>(63)</sup>, y en la Clínica Mayo aumentó de 12,8 en 1.984 a 37,7 por 10.000 altas en 1.987 <sup>(35)</sup>. Paralelamente, se ha descrito un incremento en la incidencia de bacteriemias por *S. maltophilia*. En el Anderson Cancer Center entre 1.972 y 1.984 la incidencia de bacteriemias aumentó de 2 a 8 por 10.000 ingresos <sup>(32)</sup>, en el National Cancer Institute en Bratislava aumentó de 1 caso en 1.990 a 16 en 1.994 coincidiendo con el aumento del consumo de imipenem durante dicho periodo <sup>(29)</sup>. La mayoría de estos estudios se realizaron cuando se detectó un aumento en el número de aislamientos, y recogen fundamentalmente pacientes oncológicos o de cuidados intensivos.

La incidencia de los 6 hospitales participantes en el estudio multicéntrico osciló entre 3,4 y 12,1 casos por 10.000 ingresos, sin ningún agrupamiento de casos aparente durante los 17 meses de estudio. Con los datos disponibles, no se pudo investigar si las diferencias de incidencia encontradas en los distintos hospitales se debieron a diferencias en el consumo de antimicrobianos en cada centro o a otros factores. Estas cifras reflejan una situación de baja endemia, la cual posiblemente sea semejante a la que presentan la mayoría de los hospitales de tercer nivel.

Gran parte de las investigaciones realizadas sobre la epidemiología de *S. maltophilia* se llevaron a cabo en el contexto de brotes o cuando se percibió un aumento de su incidencia. Por otro lado, la mayoría de estos estudios incluyen sólo a determinadas poblaciones, fundamentalmente pacientes de unidades de cuidados intensivos (1, 4, 9, 23, 99), pacientes oncológicos (3, 13-14, 17-18, 20, 22, 28-29, 61), o pacientes con fibrosis quística (7, 11, 24, 59). Los resultados de estos estudios pueden, por tanto, no ser extrapolables a otras situaciones epidemiológicas u a otro tipo de pacientes hospitalizados. Nuestro estudio multicéntrico incluye a todo el conjunto de pacientes hospitalizados de diversos centros de tercer nivel, lo que puede dar una visión más global de la epidemiología de este microorganismo.

La incidencia de *S. maltophilia* se investigó específicamente y con mayor detalle en el Hospital Universitario Virgen Macarena a lo largo de casi cuatro años. Este hospital, uno de los participantes en el estudio multicéntrico, dispone de unidades de cuidados intensivos, unidades oncológicas y hematológicas, pero no de trasplantes. La incidencia media trimestral osciló entre 2,22 a 10,04 casos por 10.000 ingresos (0,3 a 1,4 casos por 10.000 pacientes-día), con 2 picos claros de incidencia que coincidieron con aumentos de la incidencia en la UCI general. La incidencia media anual mostró una tendencia descendente, pasando de 6,69 casos por 10.000 ingresos en 1.998, a 3,64 casos por 10.000 ingresos en los tres primeros trimestres de 2.001. La incidencia global de *S. maltophilia* apenas si estuvo relacionada con el consumo de los antimicrobianos que habían resultado factores de riesgo independientes para su adquisición en el estudio multicéntrico de casos y controles, es decir, carbapenemas, cefalosporinas antipseudomonas y fluoroquinolonas. Esto puede ser explicado por el bajo consumo de carbapenemas y cefalosporinas antipseudomonas fuera de las unidades de cuidados intensivos, y a que a escala global cualquier relación queda diluida.

La incidencia de *S. maltophilia* en la UCI general del Hospital Universitario Virgen Macarena durante esos casi 4 años fue más alta y con oscilaciones más extremas que la global; de no encontrar ningún caso por trimestre a los 13,16 casos por 1.000 ingresos. Así mismo, y paralela a la global, la incidencia anual decreció de 7,19 casos por 1.000 ingresos en 1.998, a 3,87 casos por 1.000 ingresos en 2.001. El consumo de antimicrobianos de



amplio espectro en la UCI fue, como es lógico, mucho más elevado. A lo largo del periodo estudiado, se encontró una relación temporal entre un incremento en el consumo de carbapenemas y un incremento de la incidencia de *S. maltophilia*. Esta relación fue algo menor con el consumo de cefalosporinas antipseudomonas. Como sucedió en el resto del hospital, el consumo de fluoroquinolonas aumentó progresivamente, sin relación clara con la incidencia de *S. maltophilia*. Ya algunos autores habían encontrado una relación directa entre el consumo de carbapenemas y la incidencia de *S. maltophilia* (43, 102). Se puede especular que el mantenimiento de la alta incidencia de *S. maltophilia* en la UCI general en el año 1.998, una vez que el consumo de carbapenemas había disminuido a niveles previos, pudiera deberse en cierto modo a la transmisión cruzada, ya que fue en ese año cuando hubo aislamientos clonalmente relacionados en diferentes pacientes de la UCI. El alto consumo de carbapenemas en el tercer trimestre de 1.999, que se siguió de un aumento de la incidencia de *S. maltophilia* en UCI, no estuvo relacionado con un aumento de la incidencia de otros microorganismos multirresistentes.

Más de un tercio de los aislamientos del Hospital Universitario Virgen Macarena procedían de UCI, y la incidencia encontrada fue mucho más elevada que en otras áreas hospitalarias, con aparentes agrupamientos de casos. Esta incidencia no fue tan alta como la descrita en brotes epidémicos ocurridos en UCI en algunos estudios (4), aunque sí semejante a la referida en otros (1). Villarino y cols., en un hospital traumatológico de 470 camas y después de un brote en una unidad de cuidados intensivos, observan que la incidencia de aislamientos aumentó de 7,4 a 18,3 por 1.000 pacientes y día de 1.987 a 1.989 (4). Alfieri y cols., en otra unidad de cuidados intensivos, observan en un año una incidencia de 8,2 casos por 1.000 ingresos, cuando anteriormente raramente aparecía alguno (1).

Las unidades de neonatología y las UCIs son las áreas hospitalarias donde *S. maltophilia* se aísla con mayor frecuencia (1-2, 4, 6, 9, 16, 20, 23, 99, 101, 185, 189-190), como sucede con otros microorganismos multirresistentes nosocomiales. En nuestros dos estudios, el 45% de los pacientes estaban o habían estado recientemente ingresados en UCI. La alta incidencia de *S. maltophilia* en estas áreas, sumado a la posibilidad de encontrar reservorios ambientales con más

frecuencia que en otras unidades, probablemente refleje el alto consumo de antimicrobianos en ellas. Sin embargo, más del 50% de nuestros casos no estuvieron relacionados con UCI, y ocurrieron en medicina interna, neumología, nefrología, onco-hematología, traumatología y servicios de cirugía general.

Se ha especulado que la colonización por *S. maltophilia* no debe ser infrecuente fuera de los hospitales. Algunos autores han observado que los porcentajes de aislamientos de adquisición comunitaria en pacientes hospitalizados están entre el 17 y el 30% (2, 5, 42, 60, 100, 189), o incluso mayor (203). Ejemplos de este tipo de adquisición se observan en los pacientes con fibrosis quística, que adquieren *S. maltophilia* en muchas ocasiones sin relación con el medio hospitalario; en las endocarditis en los adictos a drogas por vía parenteral (8, 222, 225); o en las meningitis no posquirúrgicas, la mayoría de la comunidad (236, 243). En el estudio multicéntrico, sólo el 9% de los casos se consideró de adquisición extrahospitalaria, y la mitad de ellos habían estado previamente hospitalizados, lo que sugiere que *S. maltophilia* podría comportarse primariamente como un patógeno nosocomial, de acuerdo con lo referido por otros autores (23, 35, 63). Las diferencias geográficas de la epidemiología comunitaria de este microorganismo están poco estudiadas y podría explicar en parte las diferencias encontradas en estos estudios.

Aunque en los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la epidemiología de *S. maltophilia*, los modos de transmisión aún no están del todo claros. *S. maltophilia* se ha aislado en una gran variedad de superficies ambientales, principalmente en lugares húmedos (revisado en la referencia 41), y de muestras clínicas (70, 126), pero no se ha identificado como flora habitual humana (41, 104). Las investigaciones realizadas en caso de brotes o agrupamientos de casos han identificado a *S. maltophilia* en diversos reservorios ambientales (1, 4, 18, 20, 61, 66-67, 76, 103-105, 184, 186, 190, 195, 261), y en las manos del personal sanitario (4, 20, 104-105). Estas fuentes ambientales parecen ser el principal origen de la adquisición nosocomial. Sin embargo, en situaciones endémicas la fuente de transmisión suele ser desconocida. Se ha demostrado la transmisión cruzada de *S. maltophilia* en unidades de neonatología (16), lo que probablemente se relaciona con la sobrecarga de

trabajo y la falta de cumplimiento de las medidas de higiene adecuadas, aunque no parece ser tan importante como la producida por otros microorganismos multirresistentes. En la mayoría de los estudios de brotes nosocomiales, la evidencia de transmisión desde fómites o desde las manos del personal ha sido sólo circunstancial <sup>(104-105)</sup>. Dado que es un patógeno no habitual, cuando se encuentran dos aislamientos muy próximos en el tiempo, se tiende a asumir que están estrechamente relacionados. Sin embargo, para probar esta transmisión es necesario demostrar que son genotípicamente idénticos, aunque esto no determine la dirección de la transmisión.

En estudios epidemiológicos de *S. maltophilia* se ha recomendado el uso de la electroforesis en campo pulsante (PFGE) <sup>(2, 7, 25, 70, 91)</sup>, que ha demostrado ser una técnica de gran reproducibilidad, y la más discriminatoria en la diferenciación molecular de esta especie <sup>(7, 16)</sup>. En nuestro estudio, la endonucleasa de restricción *XbaI* proporcionó una media de 16 bandas, con un buen poder discriminatorio que permitió una adecuada comparación de las mismas. Este enzima fue utilizado por primera vez en el estudio de *S. maltophilia* por VanCouwenberghe y Cohen para investigar su clonalidad en lugares endémicos y epidémicos <sup>(104)</sup>. Se ha utilizado para comprobar la estabilidad de una cepa de *S. maltophilia* durante un periodo de 15 meses en un paciente con fibrosis quística <sup>(202)</sup>, para estudiar la relación entre los aislamientos de *S. maltophilia* en pacientes con fibrosis quística y en el ambiente <sup>(7)</sup>, así como la incidencia clonal en estos pacientes <sup>(91)</sup>. También ha sido utilizado en el estudio de brotes nosocomiales <sup>(16-17, 196)</sup>. Otros estudios han utilizado el enzima *SpeI* <sup>(1-2, 31, 195)</sup> o *DraI* <sup>(66, 70, 189)</sup>. Algunos autores utilizaron *XbaI* y posteriormente corroboraron los resultados con *SpeI*, obteniendo resultados similares <sup>(16, 74)</sup>. VanCouwenberghe y Cohen utilizaron *SspI* después de la digestión con *XbaI* y encontraron que dos cepas que se diferenciaban en sólo una banda con éste último enzima, aparecían diferentes con *SspI*, por lo que concluyen que cuando haya diferencias de 1 a 3 bandas entre el ADN de dos cepas, la clonalidad debe ser comprobada con otra enzima o con otra técnica <sup>(104)</sup>. Valdezate y cols. realizaron su estudio de incidencia clonal con *XbaI* y posteriormente con *SpeI*, y aunque encontraron con ambas los mismos patrones de ADN, la primera fue más eficiente en la distinción entre subtipos, ya que algunas cepas que aparecían clonalmente relacionadas

con *Xba*I, no pudieron ser identificadas como tal con *Spe*I (presentaron idéntico perfil electroforético) <sup>(91)</sup>. Nosotros también obtuvimos los mismos tipos clonales con ambas enzimas. *Spe*I permitió comprobar las cepas que fueron clonalmente indistinguibles, y cuando estuvieron estrechamente relacionadas, en dos ocasiones diferenció a las cepas con un mayor número de bandas (al contrario que Valdezate y cols.), y en una no logró encontrar diferencias. Una explicación a las diferencias encontradas en los resultados obtenidos con ambas enzimas, podría ser que las bandas de bajo peso molecular halladas en la digestión con *Xba*I son muchas veces difícilmente distinguibles a simple vista, y los cortes en diferentes sitios producidos por *Spe*I permitiría distinguir estos fragmentos de ADN. De todas formas, la digestión con *Spe*I produjo un número pequeño de bandas (5 a 14), por lo que la robustez y el poder discriminatorio de los criterios utilizados en la comparación de las bandas de cada cepa se reduce <sup>(96)</sup>. *Xba*I sería, por tanto, más recomendable en los estudios epidemiológicos, y *Spe*I podría utilizarse para comprobar la clonalidad de las cepas.

La digestión con estas enzimas del ADN de las cepas de *S. maltophilia* permitió observar una gran diversidad genética, con 55 tipos y 23 subtipos. Esta diversidad genética puede observarse en el dendograma de la Figura 2.2.11., la cual, contrasta con la homogeneidad de los resultados obtenidos en la comparación de su sensibilidad (Figura 2.1.1.) (véase más adelante). Ya otros autores habían referido en diversos estudios la gran heterogeneidad genética de *S. maltophilia* <sup>(2, 7, 31, 66-67, 70, 74, 103-104)</sup>.

En nuestro estudio de cohortes, se identificaron en la UCI dos agrupamientos significativos de casos de *S. maltophilia*, uno en el último trimestre de 1.998, y otro desde el último trimestre de 1.999 al segundo trimestre de 2.000 (Figura 2.2.3.). Sin embargo, ni siquiera entre los casos de estas agrupaciones se observó relación clonal, y hubo una gran heterogeneidad genética, si bien es cierto que algunas cepas que se aislaron en los periodos de agrupamiento no estuvieron disponibles para el estudio molecular. Las cepas de los pacientes 1 y 11 estuvieron clonalmente relacionadas, con 10 meses de diferencia entre ellos; y las cepas de los pacientes 3 y 7 fueron indistinguibles, con 6 meses de diferencia entre ellos. Estas observaciones apoyarían los resultados de otros autores, que sugieren

que la forma más importante de transmisión de este microorganismo sería la transmisión directa desde diversas fuentes ambientales nosocomiales y no la transmisión cruzada (7, 70).

Encontramos un paciente ingresado en el servicio de neumología en cuyo esputo se había aislado *S. maltophilia*, y posteriormente se había realizado una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar donde se aisló de nuevo una cepa de *S. maltophilia* genéticamente indistinguible a la previa. Unos días más tarde, un paciente ambulatorio se realizó otra fibrobroncoscopia en la misma sala y con la misma instrumentación, y en el lavado broncoalveolar se aisló también la misma cepa de *S. maltophilia*. Aunque no se tomaron muestras ambientales ni del fibrobroncoscopio, la relación clonal, de espacio y de tiempo, sugieren que hubo transmisión a través del fibrobroncoscopio. Turner-Hubbard y cols. demostraron mediante PFGE que aislamientos obtenidos de lavados broncoalveolares eran indistinguibles de aquellos tomados de los broncoscopios que no estaban esterilizados correctamente (195). Este hecho, sumado al conocimiento de la existencia de reservorios ambientales a través de los cuales puede transmitirse *S. maltophilia*, hacen necesario el cumplimiento de las normas limpieza y desinfección ambiental, así como la de la instrumentación utilizada con los pacientes. Otro de los pacientes con una cepa de *S. maltophilia* clonalmente relacionada con la de los dos pacientes anteriores, procedente de un aspirado traqueal, estuvo ingresado en la misma sala que el primer paciente 5 meses antes, y se había realizado una fibrobroncoscopia 9 meses antes. Es posible que esta cepa hubiera permanecido en algún reservorio ambiental a través del cual se contaminó el primer paciente antes referido. Por último, una cepa de *S. maltophilia* de la orina de un paciente de nefrología aislada un año antes que las cepas de los pacientes anteriormente comentados, estuvo clonalmente relacionada con ellas; no hubo relación epidemiológica evidente entre ellos. Puede que, aunque la relación epidemiológica no fuese evidente, en realidad la hubiera, ya que los pacientes hospitalizados continuamente se trasladan de un servicio a otro para la realización de pruebas complementarias. De todas formas, en pacientes con fibrosis quística, el aislamiento de un tipo clonal en un paciente previamente colonizado después de años de aparente ausencia sugiere un bajo grado de persistencia que puede no ser detectado por los

cultivos microbiológicos habituales, y los diferentes subtipos de algunos pacientes en el tiempo sugieren eventos genéticos durante la colonización crónica <sup>(91)</sup>. Algunos pacientes podrían estar colonizados crónicamente de esta forma, y puesto que no se realizan cultivos de vigilancia, no pueden ser detectados.

En definitiva, la gran diversidad genética y lo que se conoce de los reservorios ambientales de *S. maltophilia* sugieren: que la transmisión cruzada, aunque se ha descrito <sup>(16)</sup>, es poco importante, a diferencia de lo que ocurre con otros microorganismos multirresistentes como *A. baumannii* y *S. aureus* resistente a meticilina; y que la forma de adquisición más importante es a través de fuentes ambientales diversas.

En diferentes series descriptivas se han sugerido potenciales factores predisponentes para la adquisición de *S. maltophilia*. Estos factores son la utilización previa de antimicrobianos, los catéteres venosos centrales, la neutropenia, la quimioterapia, la terapia con corticosteroides, la hospitalización prolongada, la estancia en UCIs o en unidades de neonatología, la ventilación mecánica, la traqueostomía, las neoplasias, y las enfermedades respiratorias <sup>(3-6, 11-14, 17-18, 21-24, 28-30, 32-33, 37-38, 41-42, 46-47, 49, 60-63, 99-101)</sup>. De todos ellos, la utilización previa de antimicrobianos, y especialmente de aquellos que pueden seleccionar microorganismos multirresistentes como el imipenem <sup>(2, 19, 29, 30, 47, 61, 99)</sup>, ha sido el factor de riesgo más frecuentemente observado. Sin embargo, sólo se han publicado 6 estudios de casos y controles o estudios de cohortes especialmente diseñados para la investigación de los factores de riesgo asociados a la adquisición de *S. maltophilia* (tabla 1). Cinco de estos estudios incluyen sólo a una población específica de pacientes, como son los pacientes con fibrosis quística <sup>(11, 24)</sup>, pacientes de UCI <sup>(4, 99)</sup> o pacientes con neoplasias <sup>(3)</sup>. Por tanto, y según nuestro conocimiento, sólo se ha publicado hasta la fecha un estudio de casos y controles que incluya población hospitalaria global <sup>(5)</sup>.

En pacientes con fibrosis quística, Denton y cols. estudiaron a 11 pacientes con cultivos de esputo positivos para *S. maltophilia* y 24 controles con cultivos negativos para la misma, y encontraron que los colonizados o infectados por *S. maltophilia* habían recibido tratamiento con ciprofloxacino

oral y con antimicrobianos antipseudomonas intravenosos durante más tiempo, habían recibido un mayor número de antimicrobianos, más nebulizaciones con aminoglucósidos, y estaban con mayor frecuencia crónicamente infectados por otros microorganismos <sup>(11)</sup>. Talmaciu y cols. en una población similar, pero con 51 casos y 102 controles, encontraron en el análisis multivariante que los factores predictores para la adquisición de *S. maltophilia* estaban relacionados con el tratamiento antimicrobiano: número de días de tratamiento antibiótico intravenoso y uso crónico de los mismos <sup>(24)</sup>.

Elting y cols., en un estudio de casos y controles realizado en una unidad de cuidados intensivos de un hospital oncológico, con 16 casos de infección nosocomial por *S. maltophilia* y 32 controles con cultivos positivos para otros bacilos gramnegativos aerobios (16 de la misma unidad y 16 de otras áreas hospitalarias), observaron para ambos grupos control, que las variables que incrementaban de forma independiente el riesgo de adquisición de *S. maltophilia* eran el uso de imipenem y otros antimicrobianos, y los catéteres venosos centrales, mientras que el tratamiento previo con cotrimoxazol fue un factor protector <sup>(3)</sup>. En una UCI traumatológica, Villarino y cols. realizaron un estudio de cohorte histórica durante un brote de *S. maltophilia*, y compararon a 45 pacientes que adquirieron el microorganismo con 103 controles con cultivos negativos para el mismo <sup>(4)</sup>. Fueron factores de riesgo independientes para adquirir *S. maltophilia* haber recibido un gran número de antimicrobianos, estar traqueostomizado, recibir ventilación mecánica, y ser transportado en aeroplano. Ningún antimicrobiano de forma individual se identificó como factor de riesgo. Raffenberg y cols., en una UCI de medicina interna, realizaron un estudio de casos y controles con 16 pacientes con infección respiratoria por *S. maltophilia* y 95 controles con cultivos negativos para el mismo <sup>(99)</sup>. Encontraron como predictores independientes del riesgo de infección por *S. maltophilia* a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la estancia prolongada en UCI, y el tratamiento con carbapenemas previo al ingreso en la misma.

En el último estudio de casos y controles, VanCouwenberghe y cols. investigaron los factores de riesgo asociados al aislamiento de *S. maltophilia* en 60 casos y 120 controles <sup>(5)</sup>. Los controles eran pacientes con cultivos

positivos para otros bacilos gramnegativos, por tanto, estudiaron los factores de riesgo para aislar *S. maltophilia* en vez de otros bacilos gramnegativos. Realizaron dos modelos de análisis multivariante. Las variables que estuvieron significativamente asociadas con un incremento del riesgo de adquirir *S. maltophilia* en los dos modelos fueron: el tratamiento previo con ampicilina, gentamicina, metronidazol, y eritromicina (protector). El tratamiento previo con penicilina, piperacilina, cefotaxima, y tobramicina, tener una enfermedad pulmonar crónica, y el sexo mujer fueron significativos en sólo uno de los modelos. Imipenem no fue un factor de riesgo en este estudio, aunque el número de pacientes que fueron tratados con él fue muy pequeño.

En un estudio de cohorte histórica, Carmeli y Samore compararon a 759 pacientes tratados con ceftazidima, 294 con imipenem y 84 con ambos, y concluyeron que no existía un mayor riesgo de adquisición nosocomial de *S. maltophilia* en los pacientes tratados con ceftazidima o con imipenem, pero sí existía una mayor riesgo en aquellos tratados con ambos antimicrobianos <sup>(19)</sup>. Sin embargo, no se realizó un análisis multivariante, y el estudio no se controló para diferentes variables, como los procedimientos invasivos. Krupova y cols., cuando estudiaron 64 bacteriemias en pacientes neutropénicos que realizaban profilaxis con ciprofloxacino, y 128 controles que no recibían profilaxis, encontraron que las bacteriemias por *S. maltophilia* eran más frecuentes en los primeros, con un riesgo relativo (RR) de 13,8 <sup>(33)</sup>.

La conclusión que se obtiene de estos estudios es que la utilización previa de antimicrobianos, principalmente los de amplio espectro, tiene un papel importante en la adquisición de *S. maltophilia*. Sin embargo, todos ellos se realizaron con poblaciones concretas, en situaciones epidemiológicas diferentes, y con un número de pacientes en general pequeño, que hace que no tengan potencia suficiente. Existe, además, controversia sobre si las carbapenemas son o no un factor de riesgo para adquirir *S. maltophilia*. Diferentes estudios han encontrado alguna asociación <sup>(3, 47, 99, 102)</sup>, pero no así otros <sup>(4, 5, 9, 62, 100)</sup>.

Nosotros tuvimos un interés especial en investigar el papel de los antimicrobianos como factor de riesgo para la adquisición de *S. maltophilia*. Las diferentes situaciones epidemiológicas en cada uno de los hospitales participantes y en sus unidades, se controlaron en los emparejamientos de los



casos con los controles. Por el diseño del estudio, la implicación de algunas enfermedades de base (aquellas particularmente tratadas en una unidad) en el riesgo de adquisición de *S. maltophilia* se controló también, y puede, por tanto, no haber sido investigada. Las variables de confusión y las interacciones se evaluaron en el análisis multivariante. Nuestros controles fueron pacientes en cuyos cultivos no creció *S. maltophilia*. Por tanto, los factores de riesgo encontrados se refieren al riesgo de aislamiento de *S. maltophilia* “*per se*”. El número de pacientes incluidos fue mayor que los publicados hasta ahora. En los dos modelos desarrollados en el estudio, las variables asociadas con un incremento del riesgo de adquirir *S. maltophilia* fueron: el tratamiento previo con carbapenemas, ceftazidima y fluoroquinolonas, y la ventilación mecánica, ambos como variables categóricas y continuas.

La implicación de carbapenemas, ceftazidima, y fluoroquinolonas como factores de riesgo puede explicarse por su amplio espectro de actividad. Podemos aceptar la hipótesis de que los pacientes pueden adquirir *S. maltophilia* antes de ser ingresados en el hospital, o más probablemente, que lo adquieran durante su estancia en el hospital, fundamentalmente desde diversos reservorios ambientales. El tratamiento con estos antimicrobianos de amplio espectro podría seleccionar *S. maltophilia* debido a su resistencia intrínseca a la mayoría de los antimicrobianos, de manera que la colonización puede ser detectada en los cultivos clínicos, y puede favorecer la posibilidad de infección en pacientes debilitados o en relación con procedimientos invasivos. El papel de las carbapenemas es más importante, pues al ser mayor su espectro, elimina antes a la flora residente favoreciendo el crecimiento de *S. maltophilia*. La ventilación mecánica, referida ya en estudios previos como un potencial factor de riesgo para la adquisición de *S. maltophilia* (2, 4-6, 9, 23, 60-61), al igual que para la adquisición de otros microorganismos multirresistentes, es un procedimiento invasivo que favorece la colonización antes de ser puesta de manifiesto por el uso de antimicrobianos.

Los resultados de nuestro estudio pueden tener algunas implicaciones en la práctica clínica. Primero, que *S. maltophilia* puede considerarse una causa potencial de infección nosocomial en pacientes debilitados que previamente han recibido tratamientos prolongados con carbapenemas, ceftazidima o fluoroquinolonas. Y segundo, que el uso prudente de estos

antimicrobianos pudiera ayudar a prevenir y controlar la emergencia de *S. maltophilia* en los hospitales.

El estudio multicéntrico tiene algunas limitaciones. La primera es que no se realiza un seguimiento activo para detectar la colonización de *S. maltophilia*. Los pacientes detectados como colonizados por medio de muestras clínicas probablemente representen sólo a una pequeña proporción de la población colonizada. Sin embargo, la información que nos proporciona nuestros datos puede ser útil para propósitos prácticos. La segunda limitación pudiera estar relacionada con el hecho que el estudio es multicéntrico. La identificación del microorganismo y el estudio de la sensibilidad antimicrobiana se realizó en cada uno de los laboratorios de los centros participantes con diferente metodología. Finalmente, no pudimos realizar un estudio de tipado molecular de los aislamientos. Por tanto, aunque no hubo ningún aparente agrupamiento de casos, pudiera haber ocurrido transmisión de algunas de las cepas. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que en ausencia de brote epidémico, la transmisión de *S. maltophilia* es rara (2, 41, 66, 104-105), como también hemos demostrado que ocurría en el Hospital Universitario Virgen Macarena.

Aunque *S. maltophilia* se ha aislado en ocasiones en individuos sin enfermedad asociada (2, 42, 60, 100), la mayoría de las veces se aísla en pacientes debilitados con enfermedades de base severas, que precisan dispositivos y/ o procedimientos invasivos, antimicrobianos o fármacos inmunosupresores, en los que *S. maltophilia* puede comportarse como un patógeno oportunista. En el estudio multicéntrico, casi el 80% de los pacientes tenía alguna enfermedad crónica de base, que se consideró últimamente o rápidamente fatal en el 65% de los casos. Las patologías de base que se encontraron con más frecuencia en los diferentes estudios se resumen en la tabla 2. Ya comentamos que el diseño de nuestro estudio, en el que utilizamos la unidad o servicio de ingreso en el emparejamiento de los casos con los controles, no nos permite estudiar la asociación de las enfermedades de base que se tratan de forma específica en una unidad (como la enfermedad pulmonar crónica o las neoplasias), con la adquisición de *S. maltophilia*. Por tanto, se describirán sólo los datos obtenidos en este estudio.

La enfermedad de base más frecuente fue la enfermedad pulmonar crónica (24,8%), y de ella, la mayoría bronconeumopatía crónica obstructiva. Numerosos estudios describen la enfermedad pulmonar crónica como la comorbilidad más habitual en pacientes infectados o colonizados por *S. maltophilia* (2-3, 5-6, 23, 63), aunque es la fibrosis quística la enfermedad pulmonar por excelencia y de la que más casos de adquisición respiratoria se ha comunicado (7, 11, 24, 59, 77, 91). En nuestro estudio sólo se recoge un caso con fibrosis quística, posiblemente porque nuestros hospitales no son centros de referencia de esta patología y sólo se incluyeron casos hospitalarios. Las neoplasias sólidas y hematológicas también han sido referidas como una de las patologías más frecuentes en pacientes con *S. maltophilia* (2-3, 6, 23, 61, 100-101), sobre todo en pacientes con bacteriemia (10, 12, 21-22, 28-30, 32). En nuestro estudio, el 20% de los pacientes tenía alguna neoplasia de base. La insuficiencia renal crónica parece ser otra enfermedad de base frecuente en pacientes con *S. maltophilia*: 11% de nuestros pacientes (14 de 129) requirieron hemodiálisis o diálisis peritoneal crónica. Esta patología se ha descrito con menos frecuencia en estudios previos de *S. maltophilia*: Muder y cols. en un estudio multicéntrico de 91 bacteriemias, encontraron que un 5% de los pacientes estaban en diálisis (30); Laing y cols., en otro estudio multicéntrico de 63 pacientes que adquirieron *S. maltophilia*, observaron que un 6% tenían fallo renal (2); en otro estudio un 5% de 76 pacientes con *S. maltophilia* padecían insuficiencia renal crónica (100); y Gopalakrishnan y cols. en un estudio de 143 pacientes de unidades de cuidados intensivos, encontraron un 8% de pacientes con insuficiencia hepática o renal, sin describir las mismas (23). Se han descrito casos de infección local o peritonitis por *S. maltophilia* en pacientes en diálisis peritoneal (49-52, 54-55), así como infecciones asociadas a catéteres en pacientes en hemodiálisis (46, 53, 56-58). La adquisición de *S. maltophilia* en pacientes con insuficiencia renal crónica puede estar relacionada con otros factores predisponentes: contaminación de los sistemas de hemodiálisis (57-58), otras comorbilidades (malnutrición, inmunosupresión), utilización de catéteres venosos centrales y accesos vasculares, y administración de antimicrobianos de amplio espectro. Por tanto, parece que *S. maltophilia* es un microorganismo que se aísla con frecuencia creciente en unidades de hemodiálisis. La diabetes mellitus también ha sido considerada

como un factor predisponente en algunos estudios (2-3, 12, 23, 29, 100); 19% de nuestros pacientes eran diabéticos. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la frecuencia de la diabetes de casos y controles.

*S. maltophilia* se aisló en nuestros estudios con mayor frecuencia en muestras respiratorias (52% en el multicéntrico), seguidas de muestras de heridas, orina y hemocultivos. En la mayoría de los estudios, las muestras respiratorias fueron el origen más frecuente en el que se aisló *S. maltophilia*, representando del 40 al 89% de las muestras (2, 5-6, 23, 60-61, 63, 100). En la tabla 3 se muestra el lugar de procedencia de los aislamientos de *S. maltophilia* en diferentes series de casos. La distribución de las muestras, tanto en nuestros estudios como en los otros, depende de la unidad donde se ingrese al paciente para ser tratado, y posiblemente esté en relación con su patología de base. De esta forma, las muestras respiratorias son más frecuentes en pacientes médicos o en individuos sometidos a ventilación mecánica (4, 9, 23, 67, 99-100), los hemocultivos en pacientes onco-hematológicos o severamente inmunodeprimidos (3, 61), y los exudados de heridas en pacientes quirúrgicos (4).

Como sucede con otros microorganismos oportunistas de baja virulencia, la diferencia entre colonización e infección es bastante difícil de establecer. Esto es especialmente cierto para las muestras respiratorias o para los exudados de heridas, o bien cuando se obtienen cultivos polimicrobianos. Holmes y cols., en un estudio retrospectivo realizado entre 1.966 y 1.976 consideraron que sólo 6 de 128 (5%) aislamientos de *S. maltophilia* eran causa de infección (256). Series más recientes encontraron porcentajes más altos de infección, oscilando entre el 13 y el 60% (2, 6, 23, 42, 47, 61). La mayoría de estas series utilizaron los criterios estandarizados de los CDC para el diagnóstico de infección (36). En nuestros estudios, aproximadamente la mitad de los pacientes se consideraron infectados. Villarino y cols. encontraron un 71% de casos de infección en pacientes en UCI (4). Laing y cols. observaron que los pacientes ingresados en UCI se infectaban más frecuentemente que los ingresados en otros servicios (2). Nosotros encontramos, sin embargo, que los pacientes de UCI estaban con más frecuencia colonizados que infectados en relación a otras unidades, probablemente debido al uso de diferentes criterios de infección. Laing y cols. observaron también que los pacientes infectados tenían más edad que los colonizados (2). Khardori y cols. describieron que los

pacientes con infección estaban más neutropénicos y tenían con más frecuencia leucemia aguda que los colonizados <sup>(61)</sup>, al igual que Vartivarian y cols. en su serie de aislamientos urinarios de *S. maltophilia* <sup>(14)</sup>. Julve y cols. no hallaron sin embargo diferencias entre pacientes colonizados e infectados <sup>(6)</sup>. Gopalakrishnan y cols., en una serie de pacientes en UCI, encontraron que los pacientes infectados tenían un APACHE II discretamente más alto que los colonizados. Heath y col. observaron que los pacientes colonizados estaban con más frecuencia intubados que los infectados <sup>(60)</sup>. En los pacientes ingresados en UCI en nuestro estudio cohortes, no encontramos diferencias entre el índice APACHE de ambos grupos de pacientes. En el estudio multicéntrico, los pacientes infectados habían estado en UCI con menos frecuencia, y se les había administrado más a menudo ceftazidima que los pacientes colonizados. Posiblemente, el hecho que los pacientes colonizados estén con más frecuencia en UCI que los infectados, se deba a que en nuestro estudio hemos utilizado los criterios de los CDC de forma estricta a la hora de considerar los aislamientos respiratorios de *S. maltophilia* (los más frecuentes en UCI). La intubación orotraqueal y la ventilación mecánica aumenta la colonización respiratoria por microorganismos multirresistentes como *S. maltophilia*; y los pacientes que se infectan son aquellos que tienen un riesgo aumentado para la infección por cualquier microorganismo, como sería el caso de los neutropénicos o inmunodeprimidos.

A pesar de la dificultad para comparar los resultados de los diferentes estudios, parece estar claro que *S. maltophilia* causa infecciones en proporción similar que coloniza. Sin embargo, es necesario considerar estrictamente los criterios clínicos y microbiológicos para interpretar los aislamientos de *S. maltophilia* en las muestras clínicas.

Se ha descrito un amplio espectro de síndromes infecciosos producidos por *S. maltophilia* <sup>(41)</sup>. La mayoría de las series publicadas incluyen un bajo número de pacientes (tabla 4), y los trabajos descriptivos de los tipos de infección son escasos. Excluyendo a los pacientes con fibrosis quística, las infecciones del tracto respiratorio son las más comúnmente descritas (22 a 88%). En estos casos, la diferenciación entre infección y colonización es particularmente difícil. Sólo 33 de 67 (49%) pacientes con muestras

respiratorias positivas a *S. maltophilia* en el estudio multicéntrico, y 19 de 38 (50%) en el de cohortes, se consideraron que tuvieron una infección del tracto respiratorio. Las infecciones del tracto respiratorio inferior son las más frecuentes, y dentro de ellas hay que diferenciar dos entidades con un comportamiento clínico claramente diferente: las neumonías y las bronquitis purulentas.

Aunque la mayoría de las neumonías por *S. maltophilia* descritas en la literatura son de origen nosocomial (6, 9, 13, 23, 60-61), también se han descrito neumonías comunitarias (2, 60, 205-208). Éstas suelen aparecer en pacientes con alguna patología de base, como infección VIH (205-206) o enfermedad pulmonar crónica (2, 207), y se suelen manifestar como infiltrados pulmonares unilobares (207-208). Nosotros encontramos que 2 de las 23 neumonías por *S. maltophilia* en el estudio multicéntrico, y 1 de las 12 neumonías en el estudio de cohortes eran de origen extrahospitalario. Estas neumonías ocurrieron en un paciente con parálisis cerebral severa e infecciones respiratorias de repetición (incluido en los dos estudios) que se manifestó radiológicamente con un infiltrado pulmonar unilobar, y en un paciente con una bronquitis crónica con múltiples exacerbaciones. Ambos habían recibido por su patología antimicrobianos periódicamente.

Las neumonías nosocomiales por *S. maltophilia* se han asociado con frecuencia a la estancia en UCI, la ventilación mecánica, traqueostomías y utilización de nebulizadores (2, 4-5, 9, 13, 23, 41, 63, 99, 213), a las enfermedades respiratorias crónicas (2, 5, 23, 99), a los estados de inmunosupresión (3, 13, 23, 61, 235, 348-349), y a la utilización previa de antimicrobianos de amplio espectro (2-5, 9, 23, 99, 213, 350). En ambos estudios encontramos que todos los pacientes con neumonía nosocomial habían recibido con anterioridad antibioterapia de amplio espectro durante un tiempo prolongado y con al menos dos antimicrobianos. Quince de las 21 neumonías nosocomiales del estudio multicéntrico y 10 de las 11 del estudio de cohortes, ocurrieron en pacientes ingresados en UCI y sometidos a ventilación mecánica. La duración media de la ventilación mecánica fue superior a los 7 días en los dos estudios. El índice APACHE II medio de los pacientes en UCI del estudio de cohortes fue de 21,4. Estos hallazgos apoyan los resultados de investigaciones previas que encontraron una fuerte asociación entre la neumonía nosocomial relacionada

con la ventilación mecánica por microorganismos multirresistentes, y la utilización de antibioterapia de amplio espectro, la duración de la ventilación mecánica, y la patología de base grave <sup>(213, 351-352)</sup>.

Fujita y cols. fueron los únicos que realizaron una descripción radiológica de una serie de neumonías nosocomiales por *S. maltophilia* <sup>(13)</sup>. Describieron 10 neumonías en pacientes inmunocomprometidos, 5 de ellas bilaterales y las otras cinco unilaterales, 2 con derrame pleural asociado, y ninguna con cavitación. En su serie, todos los pacientes cursaron con fiebre alta y aumento de la proteína C reactiva, uno de ellos con bacteriemia secundaria, pero no hacen referencia a la presencia de sepsis o “shock” séptico. De las 5 muertes relacionadas con la neumonía, tres fueron confirmadas por autopsia; *S. maltophilia* se encontró en los espacios aéreos, y las lesiones infiltrativas se acompañaron de necrosis focal o hemorragia. Se han descrito 2 casos de neumonía abscesificada por *S. maltophilia* <sup>(235, 349)</sup>, y 3 de hemorragia pulmonar en pacientes con leucemia aguda <sup>(348)</sup>. Estos hallazgos confirman la potencial patogenicidad de este microorganismo. Elting y cols., en un estudio de 68 septicemias en inmunodeprimidos, observan que 23 son secundarias a neumonía, y que éstas se presentan en la mayoría de los casos de forma bilateral o afectando a múltiples lóbulos <sup>(32)</sup>. En el estudio de cohortes encontramos 7 neumonías unilaterales (6 unilobares y 1 bilobar) y 5 bilaterales; en dos casos hubo derrame pleural acompañante. Siete se presentaron en forma de sepsis y 5 como “shock” séptico, ninguna se acompañó de bacteriemia secundaria. Diez pacientes fallecieron, en 6 casos la muerte estuvo relacionada con la infección (50% de las neumonías), 4 de ellas cursaron con “shock” séptico y 3 no recibieron un tratamiento antimicrobiano adecuado. Otros autores han encontrado también una mayor mortalidad asociada a la neumonía por *S. maltophilia* <sup>(9, 13, 32, 63, 221)</sup> (véase más adelante).

En ambos estudios encontramos que la mayoría de los pacientes con bronquitis purulenta tenía patología pulmonar de base, especialmente bronquitis crónica. Esto refuerza el papel de *S. maltophilia* como colonizador del tracto respiratorio cuando existe patología bronquial crónica y como potencial agente patógeno oportunista <sup>(2, 6, 60-61, 99)</sup>. Todos los pacientes habían recibido tratamiento antimicrobiano previo, y aproximadamente un tercio estaban en ventilación mecánica, hechos que por otro lado favorecen también

la adquisición de *S. maltophilia*. La infección se podría ver favorecida en algunos de los casos por el tratamiento esteroideo sistémico de forma mantenida. En estos pacientes fue más frecuente el aislamiento polimicrobiano que en los pacientes con neumonía. El curso clínico fue menos severo que para la neumonía, las manifestaciones sistémicas de infección fueron menores y no hubo ninguna muerte relacionada con la misma. Los casos de curación respondieron al tratamiento antimicrobiano adecuado.

Aunque *S. maltophilia* se aísla con frecuencia en orina (14, 42, 61, 221, 253-254), no está totalmente claro el papel que juega como patógeno urinario. En ambos estudios consideramos que el 50% de los aislamientos de orina producían infección. Khardori y cols. describieron que 3 de 6 pacientes con *S. maltophilia* en orina tenían infección (61), sin embargo, Sattler y cols. (en una serie de infecciones no respiratorias por *S. maltophilia* en niños) sólo la consideraron en 3 de 9 pacientes (42), y Laing y cols. en 2 de 13 (2). VanCowenberghe y cols. observaron que los pacientes con *S. maltophilia* en orina estaban sondados con mayor frecuencia y durante más tiempo que los pacientes que no lo tenían, aunque no distinguen los casos de infección de los de colonización (5). Sattler y cols. encontraron en los 3 casos de infección del tracto urinario patología genitourinaria de base: espina bífida con vejiga neurógena, “stent” uretral, e hidronefrosis bilateral por reflujo vesicoureteral (42). Se manifestaron con dolor en flanco, supuración a través del “stent”, y fiebre con vómitos, respectivamente. Se han comunicado otros casos de infección urinaria asociada a la cateterización uretral y a las manipulaciones de la vía urinaria (citoscopia, resección transuretral) en pacientes con patología genitourinaria (neoplasia vesical, hiperplasia prostática) (221, 253), que se han presentado con disuria y fiebre, y han respondido bien a tratamiento antimicrobiano. Vartivarian y cols. observaron en una serie de 15 infecciones urinarias por *S. maltophilia* en pacientes con neoplasias (11 genitourinarias, 3 linfomas, y una leucemia), que aquellas se encontraban asociadas, en comparación con los pacientes colonizados, a la neutropenia y a las anormalidades estructurales de la vía urinaria (14). El curso clínico fue severo; 9 se presentaron con fiebre, escalofríos y síntomas locales, 3 como sepsis y otras 3 como “shock” séptico. Esto fue debido esencialmente a la patología de base y al retraso del tratamiento antimicrobiano adecuado.



Todos los pacientes con infección urinaria en nuestros estudios tenían alguna patología de base o factor de riesgo urológico que los predisponía a la colonización o infección por *S. maltophilia* (neoplasias vesicales, hipertrofia de próstata, catéteres, diabetes, insuficiencia renal crónica, tratamiento antimicrobiano previo). Ningún paciente estaba neutropénico. En el estudio de cohorte, el curso clínico de la infección fue leve, sólo un paciente se presentó con fiebre, el resto lo hizo con síntomas locales. Dos pacientes curaron con tratamiento antimicrobiano y uno con la retirada de la sonda uretral, hubo tres muertes no relacionadas con la infección. Otros autores han comunicado una buena respuesta al tratamiento médico y/ o retirada del catéter urinario, incluida la serie de pacientes neoplásicos de Vartivarian y cols. (14, 42, 61, 221, 253). Todos estos datos hacen pensar que la morbilidad de este tipo de infecciones por *S. maltophilia* es baja.

La mayoría de los casos de infección urinaria comunicados en la literatura tuvieron una adquisición nosocomial (2, 14, 103, 221, 253), aunque se han descrito algunos casos en la comunidad (2, 254). Nosotros encontramos en el estudio de cohortes que 4 de las 7 infecciones eran comunitarias, por lo *S. maltophilia* es un patógeno que debería considerarse en las infecciones urinarias extrahospitalarias en pacientes predispuestos (patología urogenital crónica, sondaje urinario, antibioterapia previa).

No es raro que *S. maltophilia* se aísle en heridas y úlceras, muchas veces en cultivos mixtos, y frecuentemente, parece comportarse sólo como agente colonizador (41). El modo con el que la muestra ha sido obtenida, y los datos clínicos, deben ser tenidos en cuenta antes de atribuir a *S. maltophilia* la infección de una herida. Sin embargo, hay que enfatizar que aunque este bacilo no es una causa importante de infección de la herida quirúrgica, en el estudio multicéntrico encontramos a 10 pacientes (13%) con este tipo de infección. Otros autores han observado porcentajes de infección del 10 al 25% (tabla 4), y se ha destacado su importancia sobre todo en la transmisión nosocomial de este microorganismo (4). Consecuentemente, *S. maltophilia* debería ser considerado como una potencial causa de infección de localización quirúrgica en pacientes que han recibido previamente un tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro.

En el estudio de cohortes sólo se observaron 4 infecciones del lugar quirúrgico: una infección profunda y 3 infecciones de órgano y espacio. Estas tres últimas ocurrieron en pacientes con una estancia hospitalaria prolongada, que habían pasado por UCI, y habían recibido antibioterapia de amplio espectro. Todas evolucionaron hacia la curación; con limpieza local la infección de la herida profunda, y con drenajes las infecciones de órgano y espacio. En tres casos se utilizó, además, tratamiento antimicrobiano adecuado.

Encontramos 7 infecciones de piel y tejidos blandos no quirúrgicas, 6 de ellas sobre úlceras crónicas, y un absceso perirrectal. Todas las infecciones de úlceras evolucionaron favorablemente con curas locales y con o sin antibioterapia adecuada, y el absceso lo hizo tras drenaje quirúrgico y antibioterapia. Existen escasos estudios con series de infecciones de herida o tejidos blandos que describan su evolución. Gilardi describió la buena evolución de dos heridas de localización quirúrgica y de dos infecciones de tejidos blandos con tratamiento antimicrobiano, pero no hizo referencia a la aplicación de drenajes y cirugía para conseguir la curación <sup>(253)</sup>. Vartivarian y cols., en una serie de infecciones mucocutáneas y de tejidos blandos por *S. maltophilia* en pacientes con neoplasias, observaron 5 celulitis primarias; 3 evolucionaron favorablemente con un tratamiento antimicrobiano adecuado y el drenaje del foco infeccioso, o la retirada de los catéteres responsables de la infección, las otras 2 evolucionaron bien sólo con la retirada de los catéteres <sup>(62)</sup>. Micozzi y cols. en su serie de bacteriemias en pacientes con neoplasias, describieron 6 celulitis en el lugar de inserción del catéter vascular, y en 5 casos fue necesaria su retirada para la curación <sup>(22)</sup>. La infección local del lugar de inserción de los catéteres peritoneales por *S. maltophilia* suele evolucionar favorablemente con curas locales y antibioterapia, y precisan con menos frecuencia la retirada del catéter <sup>(49, 54)</sup>. En las infecciones de la piel y los tejidos blandos parece evidente la importancia de la retirada de los dispositivos invasivos y el drenaje del foco infeccioso. El hallazgo de que algunas infecciones curen sin antibioterapia o incluso sin la retirada de dispositivos invasivos, refleja también la baja patogenicidad de *S. maltophilia* en estas infecciones, o que algún caso pudiera tratarse de una colonización.

La adquisición del microorganismo se consideró extrahospitalaria en 1 caso de herida quirúrgica y en dos de úlceras crónicas; sin embargo, estos pacientes habían tenido ingresos hospitalarios previos al actual. Puede que *S. maltophilia*, que es un microorganismo fundamentalmente nosocomial, colonice rápidamente a este tipo de pacientes cuando están ingresados, y permanezca como colonizador durante periodos de tiempo prolongados <sup>(62)</sup>. Un hallazgo interesante fue que 4 de los 6 pacientes con úlceras crónicas y el paciente del absceso perirrectal eran diabéticos. Tsiodras y cols., en su serie de casos de *S. maltophilia* resistentes a cotrimoxazol, observaron que todos los pacientes con infección de tejidos blandos eran diabéticos, y que por tanto este microorganismo podría ser importante en la patología infecciosa de las úlceras diabéticas de miembros inferiores, al ser seleccionado por la gran presión antimicrobiana a la que se ven sometidos estos pacientes <sup>(101)</sup>.

Las infecciones intraabdominales por *S. maltophilia* son poco frecuentes. Se han descrito peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal <sup>(49-51, 54-55, 261)</sup>, un caso de pancreatitis necrotizante <sup>(263)</sup>, un absceso hepático en un neonato <sup>(264)</sup>, un caso de colangitis en un paciente con SIDA <sup>(265)</sup> y 5 en pacientes con obstrucción de la vía biliar por neoplasias <sup>(266)</sup>. En nuestro estudio encontramos 2 colecciones pancreáticas secundarias a pancreatitis aguda complicada que fueron intervenidas (infecciones quirúrgicas, por tanto), una colección perivesicular secundaria a una colecistitis, una colección hepática secundaria a una colangitis y una peritonitis secundaria. El tiempo de hospitalización media de estos pacientes fue prolongado, y todos habían recibido antibioterapia de amplio espectro durante el ingreso, por lo que posiblemente sufrieron una colonización endógena por *S. maltophilia*. La mitad de los pacientes con colecciones intraabdominales curaron con cirugía sólo, y la otra mitad con drenaje y tratamiento antimicrobiano adecuado. Sólo hubo una muerte no relacionada con la infección. En este tipo de infecciones, *S. maltophilia* no es tampoco un microorganismo con una alta patogenicidad si se toman las medidas terapéuticas oportunas, sobre todo cuando el paciente no está inmunodeprimido.

La bacteriemia por *S. maltophilia* (17% de los infectados en el estudio multicéntrico) fue particularmente frecuente en los pacientes con cáncer o severamente inmunodeprimidos, como ya se ha referido en la literatura <sup>(10-12,</sup>

17-18, 21-22, 28-30, 32). Su frecuencia en cada hospital depende por tanto, del tipo de pacientes que asista (tabla 4). Muder y cols., en un estudio multicéntrico de bacteriemias por *S. maltophilia*, encontraron que el 78% de los pacientes padecía alguna neoplasia, el 82% era portador de un catéter venoso central, y el 80% había recibido antibioterapia sistémica en las dos semanas previas a la bacteriemia (el 25% de los antimicrobianos fue imipenem) (30). El foco de la bacteriemia fue el catéter en un 20%, pulmonar en un 11%, intraabdominal en un 6%, y tejidos blandos en un 3%. El 56% no tuvo foco aparente de infección, aunque el 84% de éstos era portador de un catéter venoso central. Ellos sugieren en estos casos que debe considerarse siempre la infección relacionada con el catéter. Otros autores observaron resultados similares (10-12, 21, 28-29, 32). Nosotros observamos que la mayoría de los episodios fueron bacteriemias primarias (8 de las 12 en el estudio multicéntrico, y las 4 del estudio de cohortes); 5 de ellas relacionadas con el catéter, y 7 desconocidas, posiblemente originadas por los catéteres intravasculares, ya que en todos los casos existía cateterización venosa central. En el estudio de cohortes, aunque sólo uno de los casos padecía una neoplasia, todos tenían enfermedades de base fatales y habían recibido antibioterapia sistémica previo al aislamiento de *S. maltophilia*.

Las bacteriemias pueden ser polimicrobianas, y se han descrito porcentajes variables entre 0 y 72% (6, 10, 12, 21-23, 29-30, 32, 42, 63), con una mediana del 51%. Tres de las 12 bacteriemias en el estudio multicéntrico y 2 de 4 en el de cohortes fueron polimicrobianas. Aunque se ha sugerido que la mortalidad es mayor en las bacteriemias polimicrobianas, el número de casos analizados es muy pequeño para llegar a esta conclusión (22, 29). La bacteriemia primaria, cuando es significativa, se presenta con signos sistémicos de infección. En el estudio de cohortes, dos casos se presentaron con fiebre y escalofríos, y otros dos como sepsis. Elting y cols. observaron que el 20% de las bacteriemias por *S. maltophilia* se presentaban con “shock” séptico (32). Micozzi y cols. encontraron que el 27% de las bacteriemias por *S. maltophilia* se manifestaba con hipotensión, pero no difería de las bacteriemias por *P. aeruginosa* (22). Se ha comunicado una mortalidad para las bacteriemias por *S. maltophilia* del 10 al 41% (12, 22, 28-29, 30, 32, 63, 217, 218). Diversos autores han referido diferentes factores responsables de un mal pronóstico; casi todos parecen coincidir en

que uno de ellos es el tratamiento antimicrobiano inadecuado (22, 30, 32, 217). Otros han observado una mayor mortalidad cuando el foco primario es una neumonía (32, 63), o cuando la bacteriemia se inicia con “shock” (32), existe una neutropenia severa (22), o se es mayor de 40 años y se está ingresado en UCI (63). La retirada del catéter cuando existe bacteriemia primaria es un factor que mejora el pronóstico (32). En nuestro estudio, la bacteriemia asociada a catéter y la secundaria a la endoprótesis vascular evolucionaron hacia la curación con la retirada de éstos y tratamiento antimicrobiano correcto. La bacteriemia secundaria a la endoprótesis recidivó en varias ocasiones a pesar del tratamiento antimicrobiano, y no se controló definitivamente hasta la retirada de la misma. Otros autores han comunicado también la necesidad de la retirada del catéter venoso para la curación definitiva de la bacteriemia (21, 30, 32, 53, 193). Una de las bacteriemias sin foco aparente evolucionó bien con antibioterapia adecuada, en la otra hubo fallecimiento a los 4 días de su inicio sin poderse determinar la causa, aunque no se llegó a prescribir un tratamiento antimicrobiano adecuado.

Observamos también un caso de queratoconjuntivitis en un paciente que se había realizado una queratoplastia tras una queratitis herpética. *S. maltophilia* se aísla con cierta frecuencia en los exudados oculares, sobre todo cuando los pacientes son portadores de lentes de contacto (244-245) o se ha realizado cirugía intraocular (246-248). La evolución de la infección fue buena con colirios de tobramicina ocular, al que la cepa causante fue sensible.

En general, un buen número de pacientes con infección por *S. maltophilia* no presentó sintomatología sistémica de infección, lo que refuerza la creencia de su baja patogenicidad. La mayor morbilidad ocurrió en los pacientes con neumonías y bacteriemias. La mortalidad estuvo asociada sólo a la neumonía. Los casos que se evolucionaron hasta su curación recibieron todos un tratamiento adecuado, bien antimicrobiano sólo (6 con cotrimoxazol y 2 con fluoroquinolonas), bien con procedimientos quirúrgicos o limpieza del lugar de infección, bien con éstos más antibioterapia, o retirada del catéter más antibioterapia. De los 14 casos en los que se utilizaron antimicrobianos, en 12 fue cotrimoxazol (85,7%), y en 2 fluoroquinolonas (1 levofloxacino, 1 ciprofloxacino). Es destacable que cuando se inició tratamiento empírico para la infección, sólo en el 11% de los casos éste fue adecuado para *S. maltophilia*.

Esto refleja que no es un microorganismo que se tenga en cuenta a la hora de cubrir determinados tipos de infecciones. Aunque continúa siendo un microorganismo inusual, fundamentalmente en nuestro medio, sí debiera considerarse en pacientes largamente hospitalizados, debilitados, sometidos a múltiples maniobras invasivas, y que han recibido tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, sobre todo cuando tienen infecciones que no responden a la terapia habitual.

Se encontraron aislamientos polimicrobianos en la cuarta parte de los casos, habiéndose notificado en diversos estudios porcentajes de 16 a 66% de las muestras (6, 22-23, 29-30, 32, 42). Los microorganismos más frecuentes encontrados en el estudio multicéntrico fueron las enterobacterias, enterococos, otros bacilos gramnegativos no fermentadores y estafilococos, en frecuencia similar. En el estudio de cohortes *S. aureus* se situó en primera posición. La prevalencia de un microorganismo u otro depende de la procedencia de la muestra y de la epidemiología del lugar.

La sensibilidad a los antimicrobianos de los aislamientos de *S. maltophilia* en nuestro estudio fue muy similar a la descrita previamente en la literatura (revisado en la referencia 41 y en la introducción). Todos los aislamientos fueron resistentes a la mayoría de los antimicrobianos. Sólo un 6% de los aislamientos estudiados fueron sensibles a aztreonam, y el 11% a ticarcilina y cefotaxima. De los betalactámicos, ceftazidima fue el más activo, con un 30% de resistencias. Todas las cepas fueron resistentes a imipenem (100%), lo que indica la existencia en todas ellas de carbapenemasas. La multirresistencia a los betalactámicos es una característica intrínseca de *S. maltophilia*, debida fundamentalmente a la producción de dos tipos de betalactamasas inducibles, L1 y L2 (26, 288-289). L1 tiene fundamentalmente actividad penicilinasas y carbapenemasa, y no hidroliza a aztreonam; L2 tiene actividad penicilinasas y cefalosporinasas, e hidroliza a aztreonam. Si estas cepas fueran hiperproductoras de L1 y no de L2, justificaría que el 100% de ellas fueran resistentes a imipenem y en menor grado a cefalosporinas y aztreonam, pero no justificaría que un 11% fueran sensibles a ticarcilina, si bien Felici y Amicosante demostraron que L1 hidrolizaba menos

eficientemente a ticarcilina que a piperacilina <sup>(355)</sup>. Aunque los datos crudos de CMI sugieren que algunas cepas son sensibles a varios de los betalactámicos evaluados, en ausencia de estudios más detallados sobre mecanismos de resistencia, es muy difícil valorar adecuadamente este hecho, porque a diferencia de lo que sucede con las enterobacterias, y en menor medida que *P. aeruginosa*, no hay en la actualidad información suficiente para realizar una lectura interpretada del antibiograma de *S. maltophilia*.

La sensibilidad a ceftazidima puede ser muy variable de unas cepas a otras; en diferentes trabajos se han descrito porcentajes de sensibilidad del 15 al 75% <sup>(9, 21-22, 28, 30-32, 34, 37, 42, 61, 64, 69, 72-73, 89-90, 106-107)</sup>. En el estudio multicéntrico, donde observamos que las resistencias a este betalactámico eran significativamente menores que en el estudio de cohortes, encontramos una tendencia a la asociación entre su utilización previa y la aparición de resistencias. Una posible explicación es la inducción de la producción de betalactamasa L2 en pacientes previamente colonizados, o bien la selección de cepas previamente resistentes. Sin embargo, estos datos deben ser considerados cautelosamente, pues el número de pacientes tratados previamente con este antimicrobiano fue pequeño. La inducción de la producción de L2 también podría haber sido debida a la utilización de otros antimicrobianos inductores, relación que no se estudió.

El ácido clavulánico aumentó la sensibilidad de la ticarcilina de un 11 a un 65%, y posiblemente fue el responsable del alto porcentaje de cepas con sensibilidad intermedia a la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (58%). Estos resultados posiblemente son consecuencia de la presencia de betalactamasas L2, que son inhibidas por el ácido clavulánico <sup>(134)</sup>. En numerosos trabajos se ha observado una buena actividad de ticarcilina-ácido clavulánico frente a *S. maltophilia* <sup>(2, 12, 22, 31, 106-108, 189, 275)</sup>, incluso sinergia a concentraciones terapéuticas <sup>(316)</sup>, por lo que se ha sugerido como fármaco de elección en caso de resistencia o intolerancia a cotrimoxazol. Otras combinaciones de betalactámico con inhibidor de betalactamasa han mostrado una menor actividad que ticarcilina-ácido clavulánico <sup>(2, 12, 31, 34, 41, 64, 69, 319)</sup>. Al contrario que en otros estudios <sup>(2, 12, 31, 48, 64, 69, 72, 276, 317)</sup>, Sader y cols. encontraron que el 100% de las cepas de *S. maltophilia* eran sensibles a piperacilina-tazobactam <sup>(319)</sup>. Sin embargo, en su estudio utilizaron la difusión

en disco, que ha demostrado ser un método cuyos resultados producen grandes discrepancias en comparación con otros <sup>(276)</sup>. Con la combinación aztreonam-ácido clavulánico a concentraciones 2:1 y 1:1 <sup>(276, 318, 321)</sup> se han obtenido buenos resultados, pero las diferencias farmacocinéticas de estos dos componentes hacen que los niveles de ácido clavulánico disminuyan en plasma más rápidamente que los de aztreonam, y por tanto su aplicabilidad clínica queda limitada <sup>(321)</sup>.

Todos los aminoglucósidos mostraron una escasa actividad frente a *S. maltophilia*. Esta resistencia puede ser debida bien a la producción de enzimas cromosómicas modificadoras de aminoglucósidos, sobre todo en lo que se refiere a la resistencia de amikacina y tobramicina <sup>(301)</sup>, o bien a la expresión de sistemas de expulsión activa <sup>(303)</sup>. Estos sistemas son bombas dependientes de energía que pueden afectar también a la sensibilidad de otros antimicrobianos, como las tetraciclinas, quinolonas y cloranfenicol <sup>(305)</sup>.

Es destacable que, a pesar de encontrar que todos los aislamientos fueron sensibles a doxiciclina, sólo un 3% lo fueron a la tetraciclina. Esto es un hallazgo que ya han comunicado otros autores <sup>(69, 73, 331)</sup>, y que se ha observado también con la minociclina <sup>(34, 69, 83)</sup>, y que podría ser de utilidad clínica teniendo en cuenta siempre que al igual que trimetoprim-sulfametoxazol, la doxiciclina y la minociclina se comportan como agentes bacteriostáticos. De hecho, se ha propuesto la utilización de estos antimicrobianos en combinación con otros en las infecciones por *S. maltophilia* <sup>(34)</sup>.

Las quinolonas han mostrado en diferentes estudios actividad in vitro frente a *S. maltophilia*, aunque con una gran variabilidad en los porcentajes de sensibilidad <sup>(2, 22, 27, 31, 34, 64, 71)</sup>. Esto posiblemente se deba a la diferente metodología y a los criterios utilizados en la evaluación de la sensibilidad en cada trabajo, y al pequeño número de cepas incluidas en cada uno de ellos. En los últimos años se han comunicado aumentos en los índices de resistencia a ciprofloxacino y norfloxacino, posiblemente relacionados con su mayor utilización <sup>(34, 107)</sup>. Las nuevas fluoroquinolonas parecen tener mayor actividad intrínseca que ciprofloxacino <sup>(27, 31, 34, 64, 68-69, 71, 106-108)</sup>, aunque algunas de ellas, como clinafloxacino y trovafloxacino, han tenido que ser retiradas del mercado por sus efectos indeseables. En nuestro trabajo,



moxifloxacino mostró una buena actividad intrínseca al inhibir al 90% de las cepas de *S. maltophilia* a una concentración 8 veces menor que ciprofloxacino (2 µg/ml versus 16 µg/ml). Otros autores han observado resultados similares con las nuevas fluoroquinolonas (27, 68-69, 71, 331). Las quinolonas tienen un efecto bactericida concentración-dependiente. Las nuevas fluoroquinolonas pueden alcanzar en el pulmón concentraciones hasta 5 veces superiores a las del suero (353), y en algunos modelos, se ha sugerido que un índice entre la concentración máxima alcanzada en el alveolo y la CMI<sub>90</sub> mayor de 10 es predecible de erradicación microbiológica y de prevención de resistencias. Estos antimicrobianos podrían ser, por tanto, una buena opción en el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio por cepas sensibles (71), sobre todo teniendo en cuenta que la infección más frecuente y con mayor morbilidad producida por *S. maltophilia* es la neumonía. Dado que la concentración que alcanzan las nuevas fluoroquinolonas en los alvéolos está entre los 30-80 µg/ml (dependiendo de la fluoroquinolona) (353), el índice concentración alveolar máxima / CMI<sub>90</sub>, será mayor de 10 para la mayoría de ellas (71). Sin embargo, a pesar de la buena actividad in vitro de las nuevas fluoroquinolonas son necesarios estudios clínicos con estos fármacos en los que se demuestre su eficacia in vivo.

Encontramos que las CMIs de ácido nalidíxico eran una o dos diluciones menores que para norfloxacino. Este hecho lo han observado algunos autores (69, 331, 354), y contrasta con los resultados de CMIs obtenidos para los miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, donde ácido nalidíxico es la quinolona con menor actividad intrínseca. Esto sugiere que los mecanismos de resistencia de *S. maltophilia* a quinolonas pueden diferir de los de otros bacilos gramnegativos. En la actualidad carecemos de información suficiente para comprender el significado de estos hallazgos.

Como era de esperar, trimetoprim-sulfametoxazol fue uno de los antimicrobianos más activos in vitro: 98% de las cepas sensibles en el estudio de cohortes y 81% en el estudio multicéntrico. A pesar de ser un agente bacteriostático frente a *S. maltophilia*, esta combinación es considerada habitualmente el fármaco de elección en las infecciones por este microorganismo (30-31, 41, 73, 106-108). Diferentes trabajos han demostrado que no existe mucha disparidad entre los resultados obtenidos por los distintos

métodos utilizados en el estudio de la sensibilidad de *S. maltophilia* a cotrimoxazol (48, 73, 280, 282). Las diferencias de sensibilidad encontradas entre el estudio multicéntrico y el de cohortes (aunque no fueron estadísticamente significativas, véase en la tabla 5) podrían ser debidas, bien a que se tomaron diferentes puntos de corte en el estudio de sensibilidad (69), o bien por motivos epidemiológicos. El Hospital Universitario Virgen Macarena, aunque dispone de unidades de hematología y oncología, no dispone de unidad de trasplante, y el número de aislamientos de *S. maltophilia* en pacientes oncológicos fue escaso. En el estudio multicéntrico participaron hospitales con unidades de trasplante y donde los aislamientos de *S. maltophilia* fueron más frecuentes. Teniendo en cuenta que los pacientes en los que se aislaron cepas resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol eran pacientes que habían recibido tratamiento previo con éste (posiblemente como profilaxis, ya que se asociaban de forma significativa a pacientes con neoplasias), podría justificar la diferencia de sensibilidad entre ambos estudios. En diferentes trabajos se han observado porcentajes significativos de resistencia a cotrimoxazol (22, 34, 64, 69). Vartivarian y cols. observaron en el M. D. Anderson Cancer Center durante un periodo de 12 años un descenso de la resistencia a cotrimoxazol, y que atribuyeron a su retirada en la profilaxis antimicrobiana de pacientes neutropénicos (34). En España, Betriu y cols. también encontraron un descenso en la resistencia a cotrimoxazol en 5 años, posiblemente relacionada con la disminución de su prescripción hospitalaria (107). En otros estudios la sensibilidad a cotrimoxazol se ha mantenido en el tiempo (89-90). También se ha observado una variabilidad intercontinental de la sensibilidad. Así, Gales y cols. encontraron que la resistencia a cotrimoxazol era mayor en Europa, Asia y EEUU (10%, 8%, y 5% de los aislamientos de *S. maltophilia* respectivamente) que en Canadá o Latinoamérica (2%) (106).

Aunque trimetoprim-sulfametoxazol y las nuevas quinolonas parecen ser buenas opciones terapéuticas en el tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia*, la rápida emergencia de fenotipos de resistencia múltiple y la no siempre buena respuesta a la monoterapia han hecho proponer asociaciones de antimicrobianos. Los resultados de un estudio observacional han sugerido que el tratamiento combinado de cotrimoxazol con ticarcilina-ácido clavulánico o con cefalosporinas de amplio espectro podría ser superior a

cotrimoxazol sólo en pacientes neutropénicos o severamente inmunodeprimidos <sup>(30)</sup>. Se han descrito buenos resultados in vitro de esta combinación <sup>(84, 279)</sup>, y de otras constituidas por nuevas fluoroquinolonas y cefalosporinas de amplio espectro <sup>(27, 84-87, 279, 338)</sup>. Recientemente se ha comunicado que la adición de aztreonam a ticarcilina-ácido clavulánico intensifica la actividad de éstos últimos <sup>(108)</sup>.

Cuando comparamos la sensibilidad de *S. maltophilia* a los diferentes antimicrobianos en el estudio de cohortes y en el estudio multicéntrico, encontramos ciertas diferencias, que se muestran en la tabla 5. Las cepas del Hospital Universitario Virgen Macarena fueron significativamente más resistentes ( $p < 0,05$  en el test de la Chi-cuadrado) a tetraciclina (89% versus 50%), mientras que las del estudio multicéntrico lo fueron a ceftazidima (50% versus 30%) y ciprofloxacino (46% versus 34%). Estas diferencias podrían ser secundarias: i) a la diferente metodología utilizada; los métodos automatizados, utilizados en los laboratorios de los diferentes hospitales del estudio multicéntrico, no son muy fiables y hay pocos estudios acerca de su eficacia <sup>(48, 73, 280, 282)</sup>; ii) a que la interpretación de CMI es muy difícil; existen pocos estudios clínicos, las condiciones están mal definidas, y hay una pobre relación mecanismo-fenotipo; iii) a diferencias epidemiológicas en cada uno de los centros.

Cuando realizamos el estudio molecular de las cepas de *S. maltophilia*, encontramos una gran diversidad genética que no se relacionó con la gran homogeneidad obtenida en el estudio de sensibilidad. Diez pacientes tuvieron aislamientos repetidos de *S. maltophilia* a lo largo del periodo de estudio. Los aislamientos de cada paciente tuvieron un mismo perfil en PFGE, y excepto en dos pacientes, todos tuvieron la misma sensibilidad antimicrobiana. Estos dos pacientes habían recibido diversos tratamientos con antimicrobianos entre el primer y el último aislamiento. En uno de ellos hubo disminución de la sensibilidad a aztreonam, ticarcilina y ticarcilina-ácido clavulánico, en aislamientos sucesivos tomados de muestras de orina. La CMI de aztreonam aumentó de 4 a 64  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , la de ticarcilina lo hizo de 1,5 a  $>128 \mu\text{g}/\text{ml}$ , y la de ticarcilina-ácido clavulánico de 1 a 32  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Esto podría ser explicado por un aumento de la producción de betalactamasas L2, que tienen actividad

penicilinasa e hidrolizan el aztreonam <sup>(134)</sup>. La hiperproducción de L2 podría no ser inhibida completamente por el ácido clavulánico y, por tanto, la sensibilidad a ticarcilina-ácido clavulánico también se vería afectada, aunque pudiera existir algún otro mecanismo responsable de esta disminución de sensibilidad. En el otro paciente, en repetidos aislamientos de *S. maltophilia* en hemocultivos, se observó un incremento de la CMI de tetraciclina, doxiciclina, gentamicina, ciprofloxacino y moxifloxacino. Este fenómeno pudiera ser debido a la hiperexpresión de bombas de eliminación dependientes de energía que pueden afectar simultáneamente a la sensibilidad de varios antimicrobianos <sup>(303-307)</sup>. Serían necesarios estudios moleculares de los mecanismos de resistencia para demostrar estos hallazgos.

Comparamos la sensibilidad de los aislamientos de adquisición intrahospitalaria y extrahospitalaria. Sólo encontramos diferencias en el límite de la significación estadística para una mayor resistencia de las cepas nosocomiales a la amikacina y la gentamicina. El único aislamiento no clínico del estudio mostró un patrón de sensibilidad semejante al de los aislamientos clínicos, aunque fue destacable su sensibilidad a ceftazidima, cefepima, y todas las fluoroquinolonas, hecho que por otro lado carece de valor al tratarse de un sólo aislamiento. Berg y cols., en un estudio de 40 aislamientos clínicos y ambientales observaron que el perfil de resistencia de estos aislamientos no estaba relacionado con su origen, y sugirieron que *S. maltophilia* no adquiere las resistencias durante el tratamiento antimicrobiano <sup>(70)</sup>. Wüst y cols. demostraron que una única cepa de *S. maltophilia* podía incrementar su resistencia tras un periodo de 15 meses con tratamiento intensivo antimicrobiano, y que esta resistencia podría producirse tras el tratamiento con imipenem <sup>(202)</sup>. Sin embargo, Berg y cols. argumentaron que sus aislamientos ambientales ya presentaban una alta resistencia antimicrobiana, incluido imipenem <sup>(70)</sup>. Denton y cols., en su estudio sobre aislamientos clínicos en pacientes con fibrosis quística y aislamientos ambientales relacionados, encontraron resistencias significativamente mayores a ceftazidima, ciprofloxacino y aztreonam en los aislamientos clínicos <sup>(7)</sup>, y sugirieron que podía deberse al uso de tratamiento antimicrobiano en estos pacientes, y que los aislamientos clínicos en el momento de la adquisición podían ser más sensibles. Nosotros también observamos en los aislamientos

de dos pacientes un aumento de resistencia a diferentes antimicrobianos a lo largo del tiempo y después de que ambos hubieran recibido a antibioterapia. Por otro lado, vimos que existía una correlación entre el consumo de ceftazidima, cefepima y fluoroquinolonas, y la resistencia de *S. maltophilia* a ellos. De tal forma que, de 1.998 a 1.999, al caer el consumo de ceftazidima, su resistencia disminuyó de un 34,6% a un 9,5%, para volver a aumentar en el año 2.000 al producirse un gran consumo de cefepima. A su vez, la resistencia a éste aumentó de un 47% en 1.999 a un 63% en 2.000. El aumento en el consumo de fluoroquinolonas se relacionó con un aumento de la resistencia de *S. maltophilia* a ciprofloxacino, que se incrementó de un 19% en 1.998, a un 38% en 2.000.

Carroll y cols., en un trabajo donde comparan diferentes métodos de sensibilidad in vitro para *S. maltophilia*, recomiendan que con antimicrobianos bacteriostáticos como doxiciclina, minociclina y cotrimoxazol, que muestran gran actividad frente a este microorganismo, independientemente del método y del tiempo de lectura empleados, es preferible la interpretación de los resultados transcurridas las 16-18 horas, mientras que para los antimicrobianos bactericidas aconsejan la incubación hasta las 48 horas <sup>(280)</sup>. Otros autores no encontraron diferencias en los resultados de sensibilidad al considerar diferentes tiempos de incubación <sup>(48, 278)</sup>. Nosotros determinamos la sensibilidad a las 42-44 horas además de las 18-20 horas recomendadas por el NCCLS <sup>(79)</sup>. Para todos los antimicrobianos, excepto para moxifloxacino, existió un incremento de resistencia al incrementar el tiempo de incubación. El 87% de las cepas se hicieron resistentes a doxiciclina. Moxifloxacino y cotrimoxazol fueron los únicos que mantuvieron la CMI<sub>50</sub> por debajo del punto de corte de sensibilidad. Esto hace sugerir que en infecciones severas por *S. maltophilia*, y sobre todo en enfermos debilitados, cotrimoxazol y las nuevas fluoroquinolonas constituyen el tratamiento de elección, fundamentalmente cuando se utilice la monoterapia.

Aunque inicialmente se creyó que *S. maltophilia* era un microorganismo que actuaba fundamentalmente como colonizador <sup>(41, 47, 256)</sup>, posteriormente se observó que podía producir infección en porcentajes similares a la colonización <sup>(2, 6, 23, 42, 61)</sup>. En pocos trabajos se ha estudiado la patogenicidad de este

microorganismo y los factores que influyen en el pronóstico de los pacientes que se infectan por él. Morrison y cols. estudiaron la mortalidad de 99 pacientes que adquirieron *S. maltophilia*, y observaron que era mayor cuando los cultivos eran mixtos que cuando eran puros (50% versus 30%,  $p= 0,05$ ), y que estaba asociada a la hospitalización en UCI, a la edad mayor de 40 años, y a los aislamientos respiratorios de *S. maltophilia* <sup>(63)</sup>. En la literatura de los últimos años se han publicado algunos trabajos en los que se investiga el pronóstico de las infecciones por *S. maltophilia*, aunque gran parte de ellos están realizados en pacientes con bacteriemia. Muder y cols., en su estudio de bacteriemias en inmunodeprimidos, observaron que la mortalidad aguda de estos pacientes estaba asociada a las neoplasias hematológicas, trasplantes de órganos, neutropenia, tratamiento inmunosupresor, y severidad de la patología de base del paciente <sup>(30)</sup>. La supervivencia estuvo asociada a la administración de un tratamiento antimicrobiano adecuado, pero no realizaron análisis multivariante. De igual modo, Micozzi y cols., en otro estudio de bacteriemias en pacientes con neoplasias hematológicas, encontraron que la mortalidad aguda de estos pacientes estaba asociada a la neutropenia severa o persistente, a la quimioterapia, la severidad de la patología de base, y al tratamiento antimicrobiano inadecuado, pero tampoco realizaron análisis multivariante <sup>(22)</sup>. En otro estudio se comparó la mortalidad de los pacientes oncohematológicos con la de pacientes sin neoplasias, y a pesar que los primeros estaban más neutropénicos e inmunodeprimidos, la mortalidad no fue mayor en este grupo <sup>(12)</sup>. Sin embargo, el número de pacientes evaluados era demasiado pequeño como para establecer conclusiones. En una serie descriptiva se ha observado que la mortalidad cruda de los pacientes que adquieren *S. maltophilia* está relacionada con la broncopatía crónica, el sondaje uretral, el sondaje nasogástrico, la necesidad de intubación y ventilación asistida, y la presencia de sepsis o neumonía <sup>(6)</sup>. Según estos trabajos, los factores de riesgo más importantes de mortalidad parecen ser la enfermedad de base del paciente y los procedimientos que conllevan la gravedad de la misma.

Para los pacientes que adquieren *S. maltophilia* se han descrito mortalidades crudas que oscilan entre el 7 y el 67% (4, 6, 9, 12, 21, 23, 29, 60, 63, 100-101, 217), siendo los porcentajes más altos los correspondientes a las bacteriemias

en pacientes con neoplasias o inmunodeprimidos <sup>(29, 217)</sup>. La mortalidad asociada a la propia infección por *S. maltophilia* se ha estimado en los diferentes estudios entre el 0 y el 41% <sup>(3-4, 12, 21-22, 29-30, 60-61, 99, 101, 217-218)</sup>, y también los mayores porcentajes se presentan en pacientes inmunodeprimidos con bacteriemias <sup>(217)</sup>. Nosotros encontramos una mortalidad cruda del 50,7% para todos aquellos pacientes en los que se aisló *S. maltophilia*. Cuando comparamos la mortalidad de los pacientes infectados y los colonizados, no observamos diferencias significativas entre ambas. Tampoco encontramos diferencias entre los dos grupos cuando comparamos los días de estancia hospitalaria posterior al aislamiento de *S. maltophilia* de los que sobreviven, y el tiempo transcurrido hasta la muerte de los que fallecen. Otros autores tampoco encontraron diferencias de mortalidad entre colonizados e infectados <sup>(60)</sup>. Que la mortalidad y el pronóstico de los pacientes colonizados e infectados sea la misma sugiere que la infección por *S. maltophilia* no conlleva un mayor riesgo de muerte, y que ésta, está relacionada con el tipo de pacientes que adquiere al microorganismo.

Aunque la mortalidad cruda de los casos de adquisición de *S. maltophilia* fue significativamente más alta que la de sus controles, la mortalidad atribuible a la infección por *S. maltophilia* no tuvo diferencias significativas con la atribuible a otros microorganismos. Como la mortalidad fue la misma en pacientes colonizados que en infectados, investigamos si la adquisición (colonización o infección) de *S. maltophilia* era un marcador del riesgo de muerte en el hospital. Para ello, estudiamos el riesgo de muerte en todos los pacientes hospitalizados a los que en algún momento se les había tomado un cultivo, es decir, en todos los casos y controles. En el análisis bivariable la mortalidad fue mayor para los casos (adquirían *S. maltophilia*), los hombres, los de mayor edad, los que tenían enfermedades de base fatales, los pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar crónica, los que estaban en UCI, con antibioterapia, o sometidos a procedimientos invasivos (catéteres vasculares, urinarios, ventilación mecánica). Sin embargo, sólo resultaron ser factores de riesgo independientes de mortalidad, la edad, la severidad de la enfermedad de base, tener un catéter venoso central, y estar sometido a ventilación mecánica. Haber adquirido *S. maltophilia* no supuso, por tanto, un factor de riesgo de muerte.

Investigamos también el riesgo de muerte en el subgrupo de pacientes que se encontraba ingresado en UCI, dado que el mayor porcentaje de aislamientos de *S. maltophilia* provenía de ellos. Además, estos pacientes poseían las características identificadas en el apartado anterior como factores de riesgo independientes de mortalidad. El riesgo de muerte no fue mayor para los que adquirieron *S. maltophilia* que para los controles. Los factores de riesgo que se asociaron independientemente con mayor riesgo de muerte fueron el índice APACHE II y la enfermedad pulmonar crónica. Por tanto, parece que *S. maltophilia* no es un marcador del riesgo de muerte, y que ésta, está relacionada con la enfermedad de base del paciente y su severidad.

Con excepciones, la mortalidad atribuible a la infección por *S. maltophilia* es en general escasa. Villarino y cols., en un estudio de factores de riesgo, no encontraron ninguna muerte atribuible a la infección por *S. maltophilia*, y observaron que la mortalidad de los casos y los controles era la misma <sup>(4)</sup>. Herrero y cols. tampoco encontraron mortalidad atribuible a la infección en su serie de bacteriemias <sup>(21)</sup>. Sin embargo, Jang y cols., en su serie de 32 bacteriemias, observaron una mortalidad atribuible del 41%, y la asociaron al tratamiento antimicrobiano inadecuado <sup>(217)</sup>. El único trabajo en el que se analiza el riesgo de muerte en los pacientes infectados por *S. maltophilia* mediante análisis multivariante es un estudio de infecciones por cepas de este microorganismo resistentes a cotrimoxazol <sup>(101)</sup>. En este estudio, Tsiodras y cols. encontraron una mortalidad atribuible a la infección por *S. maltophilia* del 10%, pero ya en el análisis bivariante este patógeno no se asociaba a un mayor riesgo de muerte, aunque sí la enfermedad de base rápidamente fatal y el número de órganos que fracasan durante la infección. En el análisis multivariante sólo resultó ser riesgo de muerte el número de órganos que fracasan. Nosotros encontramos también una mortalidad atribuible a la infección por *S. maltophilia* baja (17,6%), y que sólo se producía en los casos de neumonía (50% de las neumonías). Cuando estudiamos los factores de riesgo de mortalidad entre aquellos pacientes con infección por este microorganismo, observamos que la edad y la neumonía eran factores de riesgo independientes de mortalidad en estos pacientes. El recibir un tratamiento apropiado para la infección (ya fuera antimicrobiano o no), aunque tuvo efecto protector, no disminuyó el riesgo de muerte. Esto puede



deberse a que se incluyen infecciones que de por sí no tienen riesgo de muerte (como las infecciones urinarias y de heridas), y a la falta de poder estadístico, al ser el número de pacientes con infección relativamente bajo. Diferentes autores observaron que la mortalidad de los pacientes con infección por *S. maltophilia* era mayor cuando no recibían un tratamiento antimicrobiano apropiado (22, 61, 217), hecho que no fue observado por otros (23, 30, 101). De todas formas, ya destacamos la importancia de la retirada del catéter o el drenaje quirúrgico para la curación de la infección por *S. maltophilia* sin necesidad de antibioterapia (22, 32, 62).

En diferentes trabajos se ha encontrado que la sepsis grave o el “shock” (3, 32, 42, 61, 99, 101) y la neumonía (32, 60-61, 63, 101) son factores que influyen en la mortalidad de los pacientes con infección por *S. maltophilia*. En los 6 pacientes que fallecieron por neumonía en nuestro estudio de cohortes la infección se inició en forma de sepsis (n= 2) o “shock” séptico (n= 4), tres habían recibido tratamiento antimicrobiano adecuado y otros tres no, de éstos, 2 tenían “shock” séptico. Cuatro de los 6 pacientes tuvieron una neumonía asociada a ventilación mecánica. Estudios previos han demostrado que en neumonías nosocomiales asociadas a ventilación mecánica, *S. maltophilia* es uno de los microorganismos de “alto riesgo de mortalidad” (213, 356), fundamentalmente si está asociada a enfermedad de base severa o a fallo multiorgánico (351). En otro estudio se ha considerado a *S. maltophilia* uno de los patógenos más agresivos junto a *P. aeruginosa*, *Aeromonas* spp., *A. baumannii* y *B. cepacia*, al producir neumonías y cuadros sépticos en más del 40% de los casos (28). La mortalidad de las neumonías no pareció estar relacionada con su presentación radiológica, pero el número de casos es muy pequeño como para establecer conclusiones.

Podemos concluir que la mortalidad de los pacientes que adquieren *S. maltophilia* parece estar relacionada fundamentalmente con la gravedad de su enfermedad de base. La curación se produce en el 82% de las infecciones, a veces sin tratamiento. Sin embargo, en el caso de neumonías y cuadros sépticos puede comportarse como un patógeno potencialmente mortal. Somos conscientes de la limitación de los resultados obtenidos en este estudio dado el pequeño número de pacientes que pudo ser analizado. Como estas infecciones se producen básicamente en pacientes muy enfermos, son

necesarios estudios bien diseñados, con un número suficiente de pacientes infectados y controles adecuados, que permitan esclarecer la verdadera patogenicidad de *S. maltophilia* y el pronóstico de sus infecciones. Con relación a la terapia, serían necesarios estudios comparativos aleatorizados, difíciles de llevar a cabo dada la relativa baja frecuencia con que hasta ahora encontramos este tipo de infecciones.

**Tabla 1. Revisión de los factores de riesgo asociados a la colonización y/o infección por *S. maltophilia* en estudios caso-control y en estudios de cohorte.**

	<b>Estudio actual</b>	<b>Elting y cols. (3)</b>	<b>Talmaciu y cols. (24)</b>	<b>VanCouwenberghe y cols. (5)</b>	<b>Villarino y cols. (4)</b>	<b>Raffenberg y cols. (99)</b>
<b>Lugar</b>	Multicéntrico Hospital comunitario	Hospital oncológico	Hospital pediátrico	Hospital universitario	Hospital comunitario	Hospital universitario
<b>Tipo de estudio</b>	Caso-control	Caso-control	Caso-control	Caso-control	Cohorte histórica	Caso-control
<b>Población</b>	General	General	Fibrosis quística	General	UCI	UCI médica
<b>Casos (n°)</b>	129	16*	51	60	45	16*
<b>Definición de controles</b>	Muestra similar sin Sm	Infección por otro microorganismo	No aislamiento de Sm	Otros BGN	Cohorte de UCI	No aislamiento de Sm
<b>Factores de riesgo</b>	Ceftazidima, Carbapenemas, Quinolonas, VM	Imipenem, Otros antimicrobianos, TMP-SMZ (p), CVC	Antimicrobianos iv (días), Uso crónico de antimicrobianos	Ampicilina, Gentamicina, Metronidazol, Eritromicina (p)	VM, Traqueostomía, Transporte en aeroplano, N° de antimicrobianos	EPOC, Larga estancia en UCI, Carbapenemas

Sólo se incluyen los estudios con análisis multivariante. Abreviaturas: Sm = *Stenotrophomonas maltophilia*; BGN= Bacilo gramnegativo; TMP-SMZ = Trimethoprim-sulfamethoxazol; p = protector; CVC = Catéter venoso central; IV = intravenoso; VM= Ventilación mecánica.

\* Sólo pacientes con infección.

**Tabla 2. Revisión de la patología crónica de base de pacientes colonizados o infectados con *S. maltophilia* en otros estudios\*.**

	<b>Estudio actual</b>	<b>Laing y cols. (2)</b>	<b>Elting y cols. (3)</b>	<b>VanCouwenberghe y cols. (5)</b>	<b>Julve y cols. (6)</b>	<b>Gopalakrishnan y cols. (23)</b>	<b>Schaumann y cols. (100)</b>
<b>Lugar</b>	Multicéntrico. Hospitales Comunitarios	Multicéntrico. Hospital de agudos General	Centro Oncológico	Hospital Universitario	Hospital Comunitario	Dos Hospitales Comunitarios	Hospital Universitario
<b>Población</b>	General	General	General	General	General	UCI	General
<b>Nº de Casos</b>	129	63	16	60	15	143	76
<b>Enfermedad pulmonar crónica</b>	25	11	ND	13	46	20	10.5
<b>Neoplasias</b>	21	14	100	ND	26	18	28
<b>Insuficiencia renal crónica</b>	11	ND	ND	2	ND	ND	5
<b>Diabetes</b>	19	2	6	7	40	16	20
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	8.5	2	ND	0	ND	ND	ND
<b>Cirrosis hepática</b>	3	ND	ND	3	ND	ND	ND
<b>Inmunodepresión</b>	4	ND	56	8	66	25	ND

\*Los datos se muestran en porcentajes. ND: No disponible.

**Tabla 3. Revisión del lugar de aislamiento de *S. maltophilia* de pacientes colonizados o infectados en otros estudios.**

	<b>Estudio Actual</b>	<b>Laing y cols. (2)</b>	<b>VanCouwenberghe y cols. (5)</b>	<b>Julve y cols. (6)</b>	<b>Gopalakrishnan y cols. (23)</b>	<b>Khardori y cols. (61)</b>	<b>Morrison y cols. (63)</b>	<b>Davin-Regli y cols. (67)</b>
<b>Lugar</b>	Multicéntrico Hospital Comunitario	Multicéntrico Hospital de agudos	Hospital Universitario	Hospital Comunitario	Dos Hospitales Comunitarios	Centro Oncológico	Hospital Universitario	Hospital Comunitario
<b>Población</b>	General	General	General	General	UCI	General	General	UCI/Cirugía
<b>Nº de casos</b>	129	63	60	15	143	35	99	43 (38/ 5)
<b>Respiratorio</b>	52	60	60	40	89.5	48.5	62	69
<b>Heridas</b>	18	9	22	20	ND	8.5	14	15
<b>Orina</b>	9	16	10	6	ND	17	6	4
<b>Sangre</b>	7	5	7	33	ND	20	12	6
<b>Catéter</b>	5	3	0	0	0	6	ND	0
<b>Abscesos</b>	4	5	0	0	0	0	ND	6
<b>Otros</b>	5	2	1	0	ND	0	ND	0

\*Los datos se muestran en porcentajes. ND: No disponible.

**Tabla 4. Revisión del tipo de infección causado por *S. maltophilia* en otros estudios.**

	<b>Estudio Actual</b>	<b>Elting y cols. (3)</b>	<b>Villarino y cols. (4)</b>	<b>Julve y cols. (6)</b>	<b>Gopalakrishnan y cols. (23)</b>	<b>Heath y cols.(60)</b>	<b>Khardori y cols. (61)</b>
<b>Lugar</b>	Multicéntrico Hospital Comunitario	Centro Oncológico	Hospital Comunitario Traumatológico	Hospital Comunitario	Dos Hospitales Comunitarios	Hospital Comunitario	Centro Oncológico
<b>Población</b>	General	General	UCI	General	UCI	General	General
<b>Nº de casos de infección (%)</b>	69 (53)	16 (46)	32 (71)	9 (60)	61 (43)	10 (55.5)	17 (48.5)
<b>Infección del tracto respiratorio</b>	47,5	31	ND	22	88	40	29
<b>Infección de la herida quirúrgica</b>	14,5	0	25	11	0	10	0
<b>Infección de piel y tejidos blandos</b>	5	13	ND	0	0	ND	12
<b>Infección del tracto urinario</b>	9	6	ND	0	2	ND	18
<b>Bacteriemia primaria</b>	11	50	6	44	10	10	41
<b>Infección intraabdominal</b>	9	0	ND	0	0	ND	0
<b>Otras infecciones</b>	7	0	ND	22	0	ND	0

ND: No disponible.

**Tabla 5. Resistencia de *S. maltophilia* a diferentes antimicrobianos en el hospital Virgen Macarena y en el estudio multicéntrico.**

<b>Antimicrobiano</b>	<b>Cepas resistentes (%)</b>	
	<b>H. V. Macarena</b>	<b>Multicéntrico</b>
<b>Ticarcilina-clavulánico</b>	19	31
<b>Ceftazidima<sup>a</sup></b>	30	50
<b>Cefotaxima</b>	73	77
<b>Imipenem</b>	100	98
<b>Aztreonam</b>	92	92
<b>Amikacina</b>	73	76
<b>Tetraciclina<sup>a</sup></b>	89	50
<b>Ciprofloxacino<sup>a</sup></b>	34	46
<b>Trimetoprim-sulfametoxazol</b>	2	19

<sup>a</sup>  $p < 0.05$ , test Chi-cuadrado.

*Stenotrophomonas maltophilia*:

Estudio clínico, epidemiológico y pronóstico.

---

## **CONCLUSIONES**



1. *S. maltophilia* es un microorganismo que, en ausencia de brotes epidémicos, se encuentra en nuestros hospitales en forma de baja endemia. Las áreas de mayor incidencia son las Unidades de Cuidados Intensivos.
2. Los factores de riesgo para la adquisición de *S. maltophilia* son el consumo previo de carbapenemas, ceftazidima y quinolonas, y la ventilación mecánica, así como la duración de los mismos.
3. En algunas ocasiones, incrementos en el número de casos de colonización o infección por *S. maltophilia* en unidades de hospitalización específicas, pueden estar asociados a incrementos en el consumo de carbapenemas.
4. Existe una gran variabilidad genética en *S. maltophilia* que no se corresponde con la gran homogeneidad de la sensibilidad antimicrobiana de las cepas. Aunque se ha demostrado la transmisión cruzada de forma ocasional, nuestros datos sugieren que la forma más habitual de transmisión del microorganismo podría estar en relación con la adquisición independiente desde diversas fuentes ambientales.
5. Trimetoprim-sulfametoxazol continúa siendo uno de los fármacos más activos in vitro frente a *S. maltophilia*. Doxiciclina fue el fármaco más activo (100% de las cepas sensibles). Las nuevas fluoroquinolonas, como moxifloxacino, son fármacos con buenas expectativas para el tratamiento.

6. Entre los pacientes que adquieren *S. maltophilia* en nuestro estudio, la administración previa de ceftazidima y el no estar ingresado en UCI se asociaron a la presencia de infección por este microorganismo.
  
7. *S. maltophilia* produce un amplio espectro clínico de infecciones, fundamentalmente nosocomiales, y en pacientes predispuestos. Las infecciones más frecuentes son las del tracto respiratorio inferior, sobre todo neumonías. Estas ocurren en pacientes severamente enfermos, tienen un curso clínico grave y se asocian a una elevada mortalidad. En general, el resto de las infecciones evolucionan favorablemente con un tratamiento antimicrobiano adecuado, drenaje quirúrgico o limpieza de heridas y abscesos, y retirada de dispositivos invasivos.
  
8. La adquisición nosocomial de *S. maltophilia* no parece suponer un marcador de riesgo de mortalidad hospitalaria. El pronóstico de la mayoría de las infecciones producidas por *S. maltophilia* es favorable. Los factores de riesgo asociados a la mortalidad en los pacientes que adquieren *S. maltophilia* están relacionados con la edad y la severidad de su enfermedad de base. La mortalidad asociada a la infección por *S. maltophilia* está relacionada con la edad y la neumonía (50% de las muertes).

*Stenotrophomonas maltophilia*:

Estudio clínico, epidemiológico y pronóstico.

---

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. **Alfieri N, Ramotar K, Armstrong P, Spornitz ME, Ross G, Winnick J, Cook DR.** Two consecutive outbreaks of *Stenotrophomonas maltophilia* (*Xanthomonas maltophilia*) in an intensive-care unit defined by restriction fragment-length polymorphism typing. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 553-556.
2. **Laing FPY, Ramotar K, Read RR, Alfieri N, Kureishi A, Henderson EA, Louie TJ.** Molecular epidemiology of *Xanthomonas maltophilia* colonization and infection in the hospital environment. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 513-8.
3. **Elting LS, Khardori N, Bodey GP, Fainstein V.** Nosocomial infection caused by *Xanthomonas maltophilia*: a case-control study of predisposing factors. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11: 134-138.
4. **Villarino ME, Stevens LE, Schable B, Mayers G, Miller JM, Burke JP, Jarvis WR.** Risk factors for epidemic *Xanthomonas maltophilia* infection/colonization in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 201-206.
5. **VanCouwenberghe CJ, Farver TB, Cohen SH.** Risk factors associated with isolation of *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* in clinical specimens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 316-321.
6. **Julve R, Rovira E, Belda A, Prat J, Escoms R, Albert A, Gonzalvo F.** Manifestaciones clínicas de la infección por *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *An Med Interna* 1998; 15: 476-480.
7. **Denton M, Todd NJ, Kerr KG, Hawkey PM, Littlewood JM.** Molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from clinical specimens from patients with cystic fibrosis and associated environmental samples. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1953-1958.
8. **Oñate J, Aguirrebengoa K, Ibáñez de Maeztu JC, Hernández JL, Montejo M.** Endocarditis aórtica por *Xanthomonas maltophilia* en un paciente ADVP y revisión de la literatura *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13: 188-190.
9. **Maningo E, Watanakunakorn C.** *Xanthomonas maltophilia* and *Pseudomonas cepacia* in lower respiratory tracts of patients in critical care units. *J Infect* 1995; 31: 89-92.
10. **Campos-Herrero MI, Pena MJ, Pérez MC, Bordes A, Mosquera M.** Bacteremia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1997; 15: 223-225.
11. **Denton M, Todd NJ, Littlewood JM.** Role of anti-pseudomonal antibiotics in the emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 402-405.

12. **Úbeda P, Salavert M, Giner S, Jarque I, López-Aldaguer J, Pérez-Bellés C, Gobernado M.** Bacteriemia por *Stenotrophomonas maltophilia*: estudio clínico-epidemiológico y perfil de resistencias. Rev Esp Quimioter 1998; 11: 205-215.
13. **Fujita J, Yamadori I, Xu G, Hojo S, Negayama K, Miyawaki H, Yamaji Y, Takahara J.** Clinical features of *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia in immunocompromised patients. Respir Med 1996; 90: 35-38.
14. **Vartivarian SE, Papadakis KA, Anaissie EJ.** *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* urinary tract infection. A disease that is usually severe and complicated. Arch Intern Med 1996; 156: 433-435.
15. **VanCouwenberghe CJ.** Evidence of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* cross-infection in a neonatology unit analyzed by three molecular typing methods. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 433-434.
16. **García de Viedma D, Marín M, Cercenado E, Alonso R, Rodríguez-Créixems M, Bouza E.** Evidence of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* cross-infection in a neonatology unit analyzed by three molecular typing methods. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 816-20.
17. **Labarca JA, Leber AL, Kern VL, Territo MC, Brankovic LE.** Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in allogeneic bone marrow transplant patients: role of severe neutropenia and mucositis. Clin Infect Dis 2000; 30:195-197.
18. **Klausner JD, Zukerman C, Limaye AP, Corey L.** Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia among patients undergoing bone marrow transplantation: association with faulty replacement of handwashing soap. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 756-758.
19. **Carmeli Y, Samore MH.** Comparison of treatment with imipenem vs. ceftazidime as a predisposing factor for nosocomial acquisition of *Stenotrophomonas maltophilia*: a historical cohort study. Clin Infect Dis 1997; 24: 1131-1134.
20. **Verweij PE, Meis JFGM, Christmann V, Van der Bor M, Melchers WJG, Hilderink BGM, Voss A.** Nosocomial outbreak of colonization and infection with *Stenotrophomonas maltophilia* in preterm infants associated with contaminated tap water. Epidemiol Infect 1998; 120: 251-256.
21. **Herrero M, Gómez MJ, Pachón J, Cisneros JM.** Bacteriemias por *Stenotrophomonas maltophilia*: epidemiología, características clínicas y factores pronósticos. Rev Clin Esp 2000; 200: 315-7.

22. **Micozzi A, Venditti M, Monaco M, Friedrich A, Taglietti F, Santilli S, Martino P.** Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 705-711.
23. **Gopalakrishnan R, Hawley HB, Czachor JS, Markert RJ, Bernstein JM.** *Stenotrophomonas maltophilia* infection and colonization in the intensive care units of two community hospitals: A study of 143 patients. *Heart Lung* 1999; 28:134-41.
24. **Talmauci I, Varlotta L, Mortensen J, Schidlow DV.** Risk factors for emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:10-15.
25. **Marty N.** Epidemiological typing of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Hosp Infection* 1997; 36: 261-266.
26. **Denton M, Keer V, Hawkey PM.** Correlation between genotype and  $\beta$ -lactamases of clinical and environmental strains of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 555-558.
27. **Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC.** Activities of three quinolones, alone and in combination with extended-spectrum cephalosporins or gentamicin, against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2002-2005.
28. **Martino R, Martínez C, Pericas R, Salazar R, Solá C, Brunet S, Sureda A, Domingo-Albós A.** Bacteremia due to glucose-non-fermenting gram-negative bacilli in patients with hematological neoplasias and solid tumors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15: 610-615.
29. **Kremery Jr, Pichna P, Oravcova E, Lacka J, Kukuckova E, Studena M, Grausova S, Stopkova K, Krupova I.** *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in cancer patients: report on 31 cases. *J Hosp Infect* 1996; 34: 75-77.
30. **Muder RR, Harris AP, Muller S, Edmond M, Chow JW, Papadakis K, Wagener Mw, Bodey GP, Steckelberg JM.** Bacteremia due to *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*: a prospective, multicenter study of 91 episodes. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 508-512.
31. **Schmitz FJ, Sadurski R, Verhoef J, Milatovic D, Fluit AC, European SENTRY participants.** Typing of 154 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* by pulsed-field gel electrophoresis and determination of the in vitro susceptibilities of these strains to 28 antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 921-924.
32. **Elting Ls, Bodey GP.** Septicemia due to *Xanthomonas* species and non-aeruginosa *Pseudomonas* species: increasing incidence of catheter-related infections. *Medicine* 1990; 69: 296-306.

33. **Krupova Y, Novotny J, Sabo A, Mateicka F, Krcmery VJr.** Aetiology, cost of antimicrobial therapy and outcome in neutropenic patients who developed bacteremia during antimicrobial prophylaxis: a case control study. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 313-316.
34. **Vartivarian S, Anaissie E, Bodey G, Sprigg H, Rolston K.** A changing pattern of susceptibility of *Xanthomonas maltophilia*: implications for therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 624-7.
35. **Marshall WF, Keating MR, Anhalt JP, Steckelberg JM.** *Xanthomonas maltophilia*: an emerging nosocomial pathogen. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1097-1104.
36. **Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM.** CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16:128-140.
37. **González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, Salar A, Peris J, Grañena A, Gudiol F.** Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 539-544.
38. **Krcmery VJr, Spanik S, Krupova I, Trupl J, Smid M, Pichnova E.** Bacteremia due to multiresistant gram-negative bacilli in neutropenic cancer patients: a case controlled study. *J Chemother* 1998; 10: 320-325.
39. **Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG.** CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Inf Control Hospital Epidemiol* 1992; 13: 606-608.
40. **Spencer RC.** The emergence of epidemic, multiple-antibiotic-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. *J Hosp Infect* 1995; 30 (Supl.): 453-464.
41. **Denton M, Kerr KG.** Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11: 57-80.
42. **Sattler CA, Mason EOJr, Kaplan SL.** Nonrespiratory *Stenotrophomonas maltophilia* infection at a children's hospital. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1321-30.
43. **Lemmen SW, Häfner H, Kotterik S, Lütticken R, Töpfer R.** Influence of an infectious disease service on antibiotic prescription behavior and selection of multiresistant pathogens infection 2000; 28: 384-387.
44. **Quinn JP.** Clinical problems posed by multiresistant nonfermenting gram-negative pathogens. *Clin Infect Dis* 1998; 278(Supl 1): S117-124.

45. **Hancock REW.** Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. Clin Infect Dis 1998; 27(Supl 1): S93-99.
46. **Korzets A, Ori Y, Rudnicki C, Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Zevin D, Gafter U.** *Xanthomonas maltophilia*: a growing problem in the haemodialysis population. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 2174-2176.
47. **Hulisz DT, File TM.** Predisposing factors and antibiotic use in nosocomial infections caused by *Xanthomonas maltophilia*. Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13: 489-490.
48. **Yao JDC, Louie M, Louie L, Goodfellow J, Simor AE.** Comparison of E test and agar dilution for antimicrobial susceptibility testing of *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. J Clin Microbiol 1995; 33: 1428-1430.
49. **Al-Hilali N, Nampoory MR, Johny KV, Chugh TD.** *Xanthomonas maltophilia* infections in chronic peritoneal dialysis patients. Scand J Urol Nephrol 2000; 34: 67-69.
50. **Taylor G, McKenzie M, Buchanan-Chell M, Perry D, Chui L, Dasgupta M.** Peritonitis due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. Perit Dial Int 1999; 19: 259-62.
51. **Szeto CC, Li PK, Leung CB, Yu AW, Lui SF, Lai KN.** *Xanthomonas maltophilia* peritonitis in uremic patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 1997; 29: 91-95.
52. **Ponferrada LP, Prowant BF, Rackers JA, Pickett B, Satalowich R, Khanna R, Twardowski ZJ, Nolph KD.** A cluster of gram-negative peritonitis episodes associated with reuse of HomeChoice cyclor cassettes and drain lines. Perit Dial Int 1996; 16: 636-8.
53. **Ganadu M, Mura GL, Campus AM, Cherchi GL, Fanelli V, Calvisi L, Canu G, Cherchi GB.** Relapsing pyrogenic reactions due to *Xanthomonas maltophilia* in a dialysis patient with a long-term central venous catheter. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 197-198.
54. **Dapena F, Selgas R, Garcia-Perea A, Del Peso G, Bajo MA, Fernandez Reyes MJ, Jimenez C, Sanchez C, Munoz I, De Alvaro F.** Clinical significance of exit-site infections due to *Xanthomonas* in CAPD patients: a comparison with *Pseudomonas* infection. Nephrol Dial Transplant 1994; 9:1774-1777.
55. **Berbari N, Johnson DH, Cunha BA.** *Xanthomonas maltophilia* peritonitis in a patient undergoing peritoneal dialysis. Heart Lung 1993; 22: 282-283.



56. **Vanholder R, Vanhaecke E, Ringoir S.** *Pseudomonas* septicemia due to deficient disinfectant mixing during reuse. *Int J Artif Organs* 1992; 15: 19-24.
57. **Blagg CR, Tenckhoff H.** Microbial contamination of water used for hemodialysis. *Nephron* 1975; 15: 81-86.
58. **Favero MS, Carson LA, Bond WW, Petersen NJ.** Factors that influence microbial contamination of fluids associated with hemodialysis machines. *Appl Microbiol* 1974; 28: 822-830.
59. **Gladman G, Connor PJ, Williams RF, David TJ.** Controlled study of *Pseudomonas cepacia* and *Pseudomonas maltophilia* in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 192-195.
60. **Heath T, Currie B.** Nosocomial and community-acquired *Xanthomonas maltophilia* infection in tropical Australia. *J Hosp Infect* 1995; 30: 309-313.
61. **Khardori N, Elting L, Wong E, Schable B, Bodey GP.** Nosocomial infections due to *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*) in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 997-1003.
62. **Vartivarian SE, Papadakis KA, Palacios JA, Manning JTJr, Anaissie EJ.** Mucocutaneous and soft tissue infections caused by *Xanthomonas maltophilia*. A new spectrum. *Ann Intern Med* 1994; 121:969-973.
63. **Morrison AJJr, Hoffmann KK, Wenzel RP.** Associated mortality and clinical characteristics of nosocomial *Pseudomonas maltophilia* in a University Hospital. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 52-55.
64. **Venditti M, Monaco M, Micozzi A, Tarasi A, Friedrich A, Martino P.** In vitro activity of moxifloxacin against *Stenotrophomonas maltophilia* blood isolates from patients with hematologic malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 34-46.
65. **Lemmen SW, Häfner H, Reinert RR, Zollmann D, Kümmerer K, Lütticken R.** Comparison of serum bactericidal activity of ceftazidime, ciprofloxacin and meropenem against *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 118-120.
66. **Talon D, Bailly P, Leprat R, Godard C, Deconnink E, Cahn J-Y, Michel-Briand Y.** Typing of hospital strains of *Xanthomonas maltophilia* by pulsed-field gel electrophoresis. *J Hosp Infect* 1994; 27: 209-217.
67. **Davin-Regli A, Bollet C, Auffray JP, Saux P, De Micco Ph.** Use of random amplified polymorphic DNA for epidemiological typing of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Hosp Infect* 1996; 32: 39-50.

68. **Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC.** Susceptibilities of 123 *Xanthomonas maltophilia* strains to clinafloxacin, PD 131628, PD 138312, PD 140248, ciprofloxacin, and ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 369-370.
69. **Valdezate S, Vindel A, Loza E, Baquero F, Canton R.** Antimicrobial susceptibilities of unique *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1581-1584.
70. **Berg G, Roskot N, Smalla K.** Genotypic and phenotypic relationships between clinical and environmental isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3594-3600.
71. **Weiss K, Restieri C, De Carolis E, Laverdière M, Guay H.** Comparative activity of new quinolones against 326 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 363-365.
72. **García-Rodríguez JA, García-Sánchez JE, García-García MI, García-Sánchez E, Muñoz Bellido JL.** Antibiotic susceptibility profile of *Xanthomonas maltophilia*. In vitro activity of  $\beta$ -lactam/  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *Diag Microbiol Infect Dis* 1991; 14:239-243.
73. **Hohl P, Frei R, Aubry P.** In vitro susceptibility of 33 clinical case isolates of *Xanthomonas maltophilia*. Inconsistent correlation of agar dilution and disk diffusion test results. *Diag Microbiol Infect Dis* 1991; 14:447-450.
74. **Sader HS, Pignatari AC, Frei R, Hollis RJ, Jones RN.** Pulsed-field electrophoresis of restriction-digested genomic DNA and antimicrobial susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* strains from Brazil, Switzerland and the USA. *J Antimicrobial Chemother* 1994; 33: 615-618.
75. **Gutiérrez-Rodero F, Masiá MM, Cortés J, Ortiz de la Tabla V, Mainar V, Vilar A.** Endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1996; 23:1261-5.
76. **Hutchinson GR, Parker S, Pryor JA, Duncan-Skingle F, Hoffman PN, Hodson ME, Kaufmann ME, Pitt TL.** Home-use nebulizers: a potential primary source of *Burkholderia cepacia* and other colistin-resistant, gram-negative bacteria in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 584-7.
77. **Ballesteros S, Virsela I, Escobar H, Suárez L, Baquero F.** *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis patients. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 728-9.
78. **King A.** Recommendations for susceptibility tests on fastidious organisms and those requiring special handling. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 (Supl. S1): 77-80.

79. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A5. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Ferraro MJ, 2000.
80. **Muñoz Bellido JL, Sánchez Hernández FJ, Gutiérrez Zufiaurre MN, García-Rodríguez JA.** In vitro activity of newer fluorquinolones against *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 323-42.
81. **Sevillano D, Valdezate S, Gómez-Lus ML.** Estado actual de la sensibilidad de *Stenotrophomonas maltophilia*. *Rev Esp Quimioterap* 2001; 14: 138-54.
82. **Sánchez Hernández J, Alonso Manzanares MA, Gutiérrez Zufiaurre MN, Muñoz Criado S, Muñoz Bellido JL, García-Rodríguez JA.** Actividad in vitro de ocho fluoroquinolonas frente a *Stenotrophomonas maltophilia* multirresistente. *Rev Esp Quimioterap* 1999; 12: 234-6.
83. **Felegie TP, Yu VL, Rumans LW, Yee RB.** Susceptibility of *Pseudomonas maltophilia* to antimicrobial agents, singly and in combination. *Antimicrob Agents Chemother* 1979: 833-37.
84. **Poulos CD, Matsumura SO, Willey BM, Low DE, McGeer A.** In vitro activities of antimicrobial combinations against *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995: 2220-23.
85. **Gould IM, Milne K.** In vitro pharmacodynamic studies of piperacillin/tazobactam with gentamicin and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 53-61.
86. **Visalli MA, Bajaksouzian S, Jacobs MR, Appelbaum PC.** Comparative activity of trovafloxacin, alone and in combination with other agents, against gram-negative nonfermentative rods. *Antimicrob Agents Chemother* 1997: 1475-81.
87. **Johnson DM, Jones RN, Pfaller MA.** Antimicrobial interactions of trovafloxacin and extended-spectrum cephalosporins or azithromycin tested against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 557-59.
88. **Sevillano D, Valero E, García R, Calvo A, Alou L, Gómez-Lus ML.** Actividad sinérgica de cefepima-ácido clavulánico frente a aislamientos clínicos de *Stenotrophomonas maltophilia*. *Rev Esp Quimioterap* 2001; 14 (Supl.1): 190.
89. **Fass RJ, Barnishan J, Solomon MC, Ayers LW.** In vitro activities of quinolones,  $\beta$ -lactams, tobramycin, and trimetoprim-sulfametoxazole against nonfermentative gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 1996: 1412-18.

90. **Sahm DF, Critchley IA, Kelly LJ, Karlowsky JA, Mayfield DC, Thornsberry C, Mauriz YR, Kahn J.** Evaluation of current activities of fluorquinolones against gram-negative bacilli using centralized in vitro testing and electronic surveillance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 267-74.
91. **Valdezate S, Vindel A, Maiz L, Baquero F, Escobar H, Cantón R.** Persistence and variability of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis patients, Madrid, 1991-1998. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 113-122.
92. **McCabe WR, Jackson GG.** Gram-negative bacteremia I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110: 847-855.
93. Centers for Disease Control 1993 revised classification system for human immunodeficiency virus infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41:RR-17.
94. Centers for Disease Control 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43 (RR-12): 1-10.
95. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.
96. **Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, Swaminathan B.** Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2233-39.
97. **Hunter PR, Gaston MA.** Numerical index of discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 2465-6
98. **Freney J, Renaud F, Hausen W, Bollet C.** Manuel de bacteriologie clinique. Vol. 1. 2<sup>a</sup> Edit. Elsevier.
99. **Raffenberg M, Szymanski T, Lubasch A, Erbes R, Wagner S, Weist K, Mansmann U, Lode H.** Infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* (SMA) in patients in intensive care units: a prospective case-control study. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 514-518.
100. **Schaumann R, Stein K, Eckhardt C, Ackermann G, Rodloff AC.** Infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. A prospective study. *Infection* 2001; 29: 205-208.
101. **Tsiodras S, Pittet D, Carmeli Y, Eliopoulos G, Boucher H, Harbarth S.** Clinical Implications of *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: a study of 69 patients at 2 University Hospitals. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 651-656.

102. **Sanyal SC, Mokaddas EM.** The increase in carbapenem use and emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* as an important nosocomial pathogen. *J Chemother* 1999; 11: 28-33.
103. **Wishart MM, Riley TV.** Infection with *Pseudomonas maltophilia*: hospital outbreak due to contaminated disinfectant. *Med J Aust* 1976; 2: 710-712.
104. **VanCouwenberghe C, Cohen S.** Analysis of epidemic and endemic isolates of *Xanthomonas maltophilia* by contour-clamped homogeneous electric field gel electrophoresis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15: 691-696.
105. **VanCouwenberghe CJ, Cohen SH, Tang YJ, Gumerlock PH, Silva Jr J.** Genomic fingerprinting of epidemic and endemic strains of *Stenotrophomonas maltophilia* (formerly *Xanthomonas maltophilia*) by arbitrarily primed PCR. *J Clin Microbiol* 1995; 33:1289-1291.
106. **Gales Ac, Jones RN, Forward KR, Liñares J, Sader HS, Verhoef J.** 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 (Supl 2): S104-S113.
107. **Betriu C, Sánchez A, Palau ML, Gómez M, Picazo JJ.** Antibiotic resistance surveillance of *Stenotrophomonas maltophilia*, 1993-1999. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:141-156.
108. **Krueger TS, Clark EA, Nix DE.** In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* to various antimicrobial combinations. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 41:71-78.
109. **Mermel LA.** Preventive strategies for intravascular catheter-related infections. En: *Infections associated with indwelling medical devices*, 3<sup>rd</sup> edition. Editores: Waldvogel FA, Bisno AL. ASM Press, Washington, D.C., 2000.
110. **Dieckhaus KD, Garibaldi RA.** Prevention of catheter-associated urinary tract infections. En: *Saunders infection control reference service*, 2<sup>a</sup> edition, 2001.
111. **Garner JS.** Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hospital Epidemiol* 1996; 17: 53-80.
112. **Drancourt M, Bollet C, Raoult D.** *Stenotrophomonas africana* sp. nov., an opportunistic human pathogen in Africa. *Int J Syst Bacteriol* 1997; 47:160-163.

113. **Fenton JJ, Harsch HH, Klein D.** Production of volatile nitrogenous compounds from the degradation of streptomycin by *Pseudomonas maltophilia*. J Bacteriol 1973; 116:1267-1272.
114. **Mai P, Jacobsen OS, Aamand J.** Mineralization and co-metabolic degradation of phenoxyalkanoic acid herbicides by a pure bacterial culture isolated from an aquifer. Appl Microbiol Biotechnol 2001; 56:486-490.
115. **Rousseaux S, Hartmann A, Soulas G.** Isolation and characterisation of new Gram-negative and Gram-positive atrazine degrading bacteria from different French soils. FEMS Microbiol Ecol 2001; 36:211-222.
116. **Zissi U, Lyberatos G.** Partial degradation of p-aminoazobenzene by a defined mixed culture of *Bacillus subtilis* and *Stenotrophomonas maltophilia*. Biotechnol Bioeng 2001; 72:49-54.
117. **Juhász AL, Naidu R.** Enrichment and isolation of non-specific aromatic degraders from unique uncontaminated (plant and faecal material) sources and contaminated soils. J Appl Microbiol 2000; 89: 642-650.
118. **Boonchan S, Britz ML, Stanley GA.** Degradation and mineralization of high-molecular-weight polycyclic aromatic hydrocarbons by defined fungal-bacterial cocultures. Appl Environ Microbiol 2000; 66:1007-1019.
119. **Boonchan S, Britz ML, Stanley GA.** Surfactant-enhanced biodegradation of high molecular weight polycyclic aromatic hydrocarbons by *Stenotrophomonas maltophilia*. Biotechnol Bioeng 1998; 59:482-494.
120. **Fiorenza S, Ward CH.** Microbial adaptation to hydrogen peroxide and biodegradation of aromatic hydrocarbons. J Ind Microbiol Biotechnol 1997; 18:140-151.
121. **Carson DB, Heitkamp MA, Hallas LE.** Biodegradation of N-phosphonomethyliminodiacetic acid by microorganisms from industrial activated sludge. Can J Microbiol 1997; 43:97-101.
122. **Binks PR, Nicklin S, Bruce NC.** Degradation of hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine (RDX) by *Stenotrophomonas maltophilia* PB1. Appl Environ Microbiol 1995; 61:1318-1322.
123. **Phale PS, Mahajan MC, Vaidyanathan CS.** A pathway for biodegradation of 1-naphthoic acid by *Pseudomonas maltophilia* CSV89. Arch Microbiol 1995; 163: 42-47.
124. **Nawaz MS, Franklin W, Cerniglia CE.** Degradation of acrylamide by immobilized cells of a *Pseudomonas* sp. and *Xanthomonas maltophilia*. Can J Microbiol 1993; 39: 207-212.

125. **Schable B, Rhoden DL, Hugh R, Weaver RE, Khardori N, Smith PB, Bodey GP, Anderson RL.** Serological classification of *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*) based on heat-stable O antigens. J Clin Microbiol 1989; 27:1011-1014.
126. **Schable B, Rhoden DL, Jarvis WR, Miller JM.** Prevalence of serotypes of *Xanthomonas maltophilia* from world-wide sources. Epidemiol Infect 1992; 108:337-341.
127. **Grover S, Odell WD.** Characterization of the 48.5 kDa chorionic gonadotropin-like protein from *Xanthomonas maltophilia*. Endocr Res 1993; 19:147-162.
128. **Grover S, Odell WD.** Partial characterization of the 30 kD Ig-binding protein from *Pseudomonas maltophilia*. Biochem Biophys Res Commun 1992; 182:1075-1081.
129. **Grover S, Woodward SR, Caticha O, Carrell DT, Odell WD.** Partial nucleotide sequence of the *Xanthomonas maltophilia* chorionic gonadotropin-like receptor. Biochem Biophys Res Commun 1993; 190:371-376.
130. **Grover S, Woodward SR, Odell WD.** A bacterial protein has homology with human chorionic gonadotropin (hCG). Biochem Biophys Res Commun 1993; 193:841-847.
131. **Grover S, Woodward SR, Odell WD.** Complete sequence of the gene encoding a chorionic gonadotropin-like protein from *Xanthomonas maltophilia*. Gene 1995; 156:75-78.
132. **Carrell DT, Hammond ME, Odell WD.** Evidence for an autocrine/paracrine function of chorionic gonadotropin in *Xanthomonas maltophilia*. Endocrinology 1993; 132:1085-1089.
133. **Walsh TR, Hall L, Assinder SJ, Nichols WW, Cartwright SJ, MacGowan AP, Bennett PM.** Sequence analysis of the L1 metallo-beta-lactamase from *Xanthomonas maltophilia*. Biochim Biophys Acta 1994; 1218:199-201.
134. **Walsh TR, MacGowan AP, Bennett PM.** Sequence analysis and enzyme kinetics of the L2 serine beta-lactamase from *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:1460-1464.
135. **Sanschagrin F, Dufresne J, Levesque RC.** Molecular heterogeneity of the L-1 metallo-beta-lactamase family from *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:1245-1248.
136. **Avison MB, Higgins CS, von Heldreich CJ, Bennett PM, Walsh TR.** Plasmid location and molecular heterogeneity of the L1 and L2 beta-lactamase genes of *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:413-419.

137. **Lee NR, Hwang MO, Jung GH, Kim YS, Min KH.** Physical structure and expression of alkBA encoding alkane hydroxylase and rubredoxin reductase from *Pseudomonas maltophilia*. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 218:17-21.
138. **Wang GL, Shen P, Yang L, Peng ZR.** Cloning and expression of tyrosinase gene from *Pseudomonas maltophilia* in *E. coli*. *Yi Chuan Xue Bao* 1999; 26:274-279.
139. **Shen P, Huang M, Peng Z.** Studies of plasmids of *Pseudomonas maltophilia*. *Yi Chuan Xue Bao* 1992; 19:355-361.
140. **Pohlman JK, Kirkley BA, Easley KA, Basille BA, Washington JA.** Controlled clinical evaluation of BACTEC Plus Aerobic/F BacT/Alert Aerobic FAN bottles for detection of bloodstream infections. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2856-2858.
141. **Pohlman JK, Kirkley BA, Easley KA, Washington JA.** Controlled clinical comparison of Isolator and BACTEC 9240 Aerobic/F Resin bottle for detection of bloodstream infections. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2525-2529
142. **Hellinger WC, Cawley JJ, Alvarez S, Hogan F, Harmsen WS, Ilstrup DM, Cockerill III FR.** Clinical comparison of the Isolator and BacT/Alert aerobic blood culture systems. *J Clin Microbiol* 1995; 33:1787-1790.
143. **Kirkley BA, Easley KA, Basille BA, Washington JA.** Controlled clinical comparison of two lysis-based blood culture systems, Isolator and Septi-Chek Release, for detection of bloodstream infections. *J Clin Microbiol* 1993; 31:2114-2117.
144. **Kirkley BA, Easley KA, Washington JA.** Controlled clinical evaluation of Isolator and ESP aerobic blood culture systems for detection of bloodstream infections. *J Clin Microbiol* 1994; 32:1547-1549.
145. **Daley C, Lim I, Modra J, Wilkinson I.** Comparative evaluation of non-radiometric BACTEC and improved Oxoid Signal blood culture systems in a clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 1990; 28:1586-1590.
146. **Stevens CM, Swaine D, Butler C, Carr AH, Weighman A, Catchpole CR, Healing DE, Elliott TSJ.** Development of o.a.s.i.s., a new automated blood culture system in which detection is based on measurement of bottle headspace pressure changes. *J Clin Microbiol* 1994; 34: 1750-1756.
147. **Juhnke ME, des Jardin E.** Selective medium for isolation of *Xanthomonas maltophilia* from soil and rhizosphere environments. *Appl Environ Microbiol* 1989; 55:747-750.



148. **Von Graevenitz A, Bucher C.** Isolation of *Pseudomonas maltophilia* from human stools with thienamycin. Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg 1983; 254:403-404.
149. **Bollet C, Davin-Regli A, De Micco P.** A simple method for selective isolation of *Stenotrophomonas maltophilia* from environmental samples. Appl Environ Microbiol 1995; 61:1653-1654.
150. **Kerr KG, Denton M, Todd N, Corps CM, Kumari P, Hawkey PM.** A new selective differential medium for isolation of *Stenotrophomonas maltophilia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15:607-610.
151. **Kerr JR.** Inhibition of growth of fungi pathogenic to man by *Stenotrophomonas maltophilia*. J Med Microbiol 1996; 45:380-382.
152. **Kobayashi D, Guglielmoni M, Clarke BB.** Isolation of the chitinolytic bacteria *Xanthomonas maltophilia* and *Serratia marcescens* as biological control agents for summer patch disease of turf grass. Soil Biol Biochem 1995; 27:1479-1487.
153. **Jakobi M, Winkelmann G, Kaiser D, Kempler C, Jung G, Berg G, Bahl H.** Maltophilin: a new antifungal compound produced by *Stenotrophomonas maltophilia* R3089. J Antibiot 1996; 49:1101-1104.
154. **Mortensen JE, Fisher MC, Lipuma JJ.** Recovery of *Pseudomonas cepacia* and other *Pseudomonas* species from the environment. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16:30-32.
155. **Moffet HL, Williams T.** Bacteria recovered from distilled water and inhalation equipment. Am J Child 1967; 114:7-11.
156. **Hirai Y.** Survival of bacteria under dry conditions; from a viewpoint of nosocomial infection. J Hosp Infect 1999; 19:191-200.
157. **Hugh R, Ryschenkow E.** *Pseudomonas maltophilia*, an *Alcaligenes*-like species. J Gen Microbiol 1961; 26:123-132.
158. **Rosenthal SL.** Sources of *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species found in human culture. Am J Clin Pathol 1974; 62:807-811.
159. **Kerr KG, Corps CM, Hawkey PM.** Infections due to *Xanthomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancy. Rev Infect Dis 1991; 13:762.
160. **Karpati F, Malmberg AS, Alfredsson H, Hjelte L, Strandvik B.** Bacterial colonisation with *Xanthomonas maltophilia*: a retrospective study in a cystic fibrosis patient population. Infection 1994; 22:258-263.
161. **Harris NB, Rogers DG.** Septicemia associated with *Stenotrophomonas maltophilia* in a West African dwarf crocodile (*Osteolaemus tetraspis* subsp. *tetraspis*). J Vet Diagn Invest 2001; 13:255-258.

162. **Gardner P, Griffin WB, Swartz MN, Kunz LJ.** Non-fermentative gram-negative bacilli of nosocomial interest. *Am J Med* 1970; 48:735-749.
163. **Bottone EJ, Reitano M, Janda JM, Troy K, Cuttner J.** *Pseudomonas maltophilia* exoenzyme activity as correlate in pathogenesis of ecthyma gangrenosum. *J Clin Microbiol* 1986; 24:995-997.
164. **Jucker BA, Harms H, Zehnder AJ.** Adhesion of the positively charged bacterium *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* 70401 to glass and Teflon. *J Bacteriol* 1996; 178: 5472-5479.
165. **O'Hara CM, Tenover FC, Miller JM.** Parallel comparison of accuracy of API 20E, Vitek GNI, MicroScan Walk/Away Rapid ID, and Becton Dickinson Cobas Micro ID-E/NF for identification of members of the family *Enterobacteriaceae* and common gram-negative, non-glucose-fermenting bacilli. *J Clin Microbiol* 1993; 31:3165-3169.
166. **Robinson A, McCarter YS, Tetreault.** Comparison of Crystal Enteric/Nonfermenter system, API 20E system, and Vitek AutoMicrobic system for identification of gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 1995; 33:364-370.
167. **Ghozzi R, Morand P, Ferroni A, Beretti JL, Bingen E, Segonds C, Husson MO, Izard D, Berche P, Gaillard JL.** Capillary electrophoresis-single-strand conformation polymorphism analysis for rapid identification of *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative nonfermenting bacilli recovered from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3374-9.
168. **Hogardt M, Trebesius K, Geiger AM, Hornef M, Rosenecker J, Heesemann J.** Specific and rapid detection by fluorescent in situ hybridization of bacteria in clinical samples obtained from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 2000; 38:818-25.
169. **Whitby PW, Carter KB, Burns JL, Royall JA, LiPuma JJ, Stull TL.** Identification and detection of *Stenotrophomonas maltophilia* by rRNA-directed PCR. *J Clin Microbiol* 2000; 38:4305-9.
170. **Wauters G, Boel A, Voorn GP, Verhaegen J, Meunier F, Janssens M, Verbist L.** Evaluation of a new identification system, Crystal Enteric/Non-Fermenter, for gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 1995; 33:845-849.
171. **Sogaard P, Gahrn-Hansen B, Hui-Ping Z, Frederiksen W.** An investigation of three commercial methods for rapid identification of non-enteric gram-negative rods. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Sect* 1986; 94:357-363.

172. **Kiska DL, Kerr A, Jones MC, Caracciolo JA, Eskridge B, Jordan M, Miller S, Hughes D, King N, Gilligan PH.** Accuracy of four commercial systems for identification of *Burkholderia cepacia* and other gram-negative nonfermenting bacilli recovered from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1996; 34:886-891.
173. **Tenover FC, Mizuki TS, Carlson LG.** Evaluation of AutoSCAN-W/A automated microbiology system for the identification of non-glucose-fermenting gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 1990; 28:1628-1634.
174. **Pfaller MA, Sahn D, O'Hara C, Ciaglia C, Yu M, Yamane N, Scharnweber G, Rhoden D.** Comparison of the autoSCAN-W/A rapid bacterial identification system and the Vitek AutoMicrobic system for identification of gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 1991; 29:1422-1428.
175. **Visser MR, Bogaards L, Rozenberg-Arska M, Verhoef J.** Comparison of the autoSCAN-W/A and Vitek AutoMicrobic system for identification and susceptibility testing bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:979-984.
176. **Miller JM, Rhoden DL.** Preliminary evaluation of Biolog, a carbon source utilization method for bacterial identification. *J Clin Microbiol* 1991; 29:1143-1147.
177. **Holmes B, Costas M, Thaker T, Stevens M.** Evaluation of two BBL Crystal systems for identification of some clinically gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 1994; 32:2221-2224.
178. **Chester V, Cleary TJ.** Evaluation of Minitex system for identification of nonfermentative gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 1980; 12:509-516.
179. **Staneck JL, Weckbach LS, Tilton RC, Zabransky RJ, Bayola-Mueller L, O'Hara CM, Miller JM.** Collaborative evaluation of Radiometer Sensititre AP80 for identification of gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1179-1184.
180. **Kitch TT, Jacobs MR, Applebaum PC.** Evaluation of the 4-hour Rapid NF Plus method for identification of 345 gram-negative nonfermentative rods. *J Clin Microbiol* 1992; 30:1267-1270.
181. **Kampfer P, Dott W.** Evaluation of the Titertek-NF system for identification of gram-negative bacteria. *J Clin Microbiol* 1989; 27:1201-1205.
182. **Barry AL, Badal RE.** Reliability of early identifications obtained with Enterobacteriaceae-Plus biomedical cards in the AutoMicrobic system. *J Clin Microbiol* 1982; 16:257-265.

183. **Joyanes P, Conejo MC, Martinez-Martinez L, Perea EJ.** Evaluation of the vitek 2 system for the identification and susceptibility testing of three species of nonfermenting gram-negative rods frequently isolated from clinical samples. *J Clin Microbiol* 2001; 39:3247-53.
184. **Orr K, Gould FK, Sisson PR, Lightfoot NF, Freeman R, Burdess D.** Rapid inter-strain comparison by pyrolysis mass spectrometry in nosocomial infection with *Xanthomonas maltophilia*. *J Hosp Infect* 1991; 17:187-95.
185. **Schable B, Villarino ME, Favero MS, Miller JM.** Application of multilocus enzyme electrophoresis to epidemiologic investigations of *Xanthomonas maltophilia*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12:163-7.
186. **Fisher MC, Long SS, Roberts EM, Dunn JM, Balsara RK.** *Pseudomonas maltophilia* bacteremia in children undergoing open heart surgery. *JAMA* 1981; 246:1571-4.
187. **Aoun M, Van der Auwera P, Devleeshouwer C, Daneau D, Seraj N, Meunier F, Gerain J.** Bacteraemia caused by non-aeruginosa *Pseudomonas* species in a cancer centre. *J Hosp Infect* 1992; 22:307-16.
188. **Flaherty JP, Garcia-Houchins S, Chudy R, Arnow PM.** An outbreak of gram-negative bacteremia traced to contaminated O-rings in reprocessed dialyzers. *Ann Intern Med* 1993; 119:1072-8.
189. **Yao JD, Conly JM, Krajden M.** Molecular typing of *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* by DNA macrorestriction analysis and random amplified polymorphic DNA analysis. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2195-8.
190. **Weber DJ, Rutala WA, Blanchet CN, Jordan M, Gergen MF.** Faucet aerators: A source of patient colonization with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Am J Infect Control* 1999; 27:59-63.
191. **Barbier-Frebour N, Boutiba-Boubake I, Nouvello M, Lemelan J.** Molecular investigation of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates exhibiting rapid emergence of ticarcillin-clavulanate resistance. *J Hosp Infect* 2000; 45:35-41.
192. **Rogues AM, Maugein J, Allery A, Fleureau C, Boulestreau H, Surcin S, Bebear C, Janvier G, Gachie JP.** Electronic ventilator temperature sensors as a potential source of respiratory tract colonization with *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Hosp Infect* 2001; 49:289-92.
193. **Bingen EH, Denamur E, Lambert-Zechovsky NY, Bourdois A, Mariani-Kurkdjian P, Cezard JP, Navarro J, Elion J.** DNA restriction fragment length polymorphism differentiates crossed from independent infections in nosocomial *Xanthomonas maltophilia* bacteremia. *J Clin Microbiol* 1991; 29:1348-50.

194. **Gerner-Smidt P, Bruun B, Arpi M, Schmidt J.** Diversity of nosocomial *Xanthomonas maltophilia* (*Stenotrophomonas maltophilia*) as determined by ribotyping. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:137-40.
195. **Turner-Hubbard K, Hadley WK, Geberding JL, Chambers HF, Perdreau-Remington F.** Bronchoscope sterilization failure causing contamination of bronchoalveolar lavage with *Xanthomonas* (*Stenotrophomonas*) *maltophilia*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17(Supl.):P43.
196. **Fabe C, Rodriguez P, Cony-Makhoul P, Parneix P, Bebear C, Maugein J.** Typage moleculaire par electrophorese en champ pulsé de souches de *Stenotrophomonas maltophilia* isolees dans un service d'hematologie. *Pathol Biol* 1996; 44:435-41.
197. **Vu-Thien H, Moissenet D, Valcin M, Dulot C, Tournier G, Garbarg-Chenon A.** Molecular epidemiology of *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Alcaligenes xylosoxidans* in a cystic fibrosis center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:876-9.
198. **Tripkovic V, Muller-Premru M, Kalenic S, Plecko V, Jelic I, Filipovic-Grcic B, Jandrlic M.** Clustering of infections caused by different PFGE types of *Stenotrophomonas maltophilia* occurring simultaneously in a university hospital. *J Hosp Infect* 2001; 47:333-5.
199. **Van Belkum A, van Leeuwen W, Kluytmans J, Verbrugh H.** Molecular nosocomial epidemiology: high speed typing of microbial pathogens by arbitrary primed polymerase chain reaction assays. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16:658-66.
200. **Chatelut M, Dournes JL, Chabanon G, Marty N.** Epidemiological typing of *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* by PCR. *J Clin Microbiol* 1995; 33:912-4.
201. **Rademaker JL, Hoste B, Louws FJ, Kersters K, Swings J, Vauterin L, Vauterin P, de Bruijn FJ.** Comparison of AFLP and rep-PCR genomic fingerprinting with DNA-DNA homology studies: *Xanthomonas* as a model system. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000; 50:665-77.
202. **Wüst J, Frei R, Gunthard H, Altwegg M.** Analysis of restriction fragment length polymorphism and ribotyping of multiresistant *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from persisting lung infection in a cystic fibrosis patient. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:499-502.
203. **Southern PM Jr, Schneider ML.** *Pseudomonas maltophilia* in clinical specimens. *Texas Rep Biol Med* 1974; 32:880.
204. **Yousem SA.** Graft eosinophilia in lung transplantation. *Hum Pathol* 1992; 23:1172-7.

205. **Sales P, Garcia R, Saballs P, Drobnic L, Gimeno JL.** Bacteriemia y neumonía de la comunidad por *Stenotrophomonas maltophilia* en un paciente con SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16:437.
206. **Franzetti F, Cernuschi M, Esposito R, Moroni M.** *Pseudomonas* infections in patients with AIDS and AIDS-related complex. *J Intern Med* 1992; 231:437-43.
207. **Irifune K, Miyazaki Y, Ishida T, Kaku M, Koga H, Kohno S, Hara K.** A report to 2 cases where *Stenotrophomonas maltophilia* with a mucoid phenotype was isolated from the sputum. *Kansenshogaku Zasshi* 1995; 69:199-201.
208. **Sarkar TK, Gilardi G, Aguam AS, Josephson J, Leventhal GL.** Primary *Pseudomonas maltophilia* infection of the lung. *Postgrad Med* 1979; 65:253-6.
209. **Frederiksen B, Hoiby N, Koch C.** *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* at the Danish Cystic Fibrosis Centre 1974-1993. *Pediatr Pulmonol* 1995; 12 (Supl):287. (Resumen).
210. **Demko CA, Stern RC, Doershuk CF.** *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: incidence and prevalence. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25:304-8.
211. **Ferrer Marcelles A, Bellver Moreira P, Cobos Barroso N, Linan Cortes S, Codina Grau G, Fernandez Perez F.** Fibrosis quística: estudio microbiológico en 8 años. *Arch Bronconeumol* 1995; 31:494-500.
212. **Denton M, Todd NJ, Kerr KG, Littlewood JM, Hawkey PM.** Molecular typing of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from cystic fibrosis patients. *J Infect* 1996; 32:88.
213. **Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E.** The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995; 108:1655-62.
214. **Malecka-Griggs B, Reinhardt DJ.** Direct dilution sampling, quantitation, and microbial assessment of open-system ventilation circuits in intensive care units. *J Clin Microbiol* 1983; 17:870-7.
215. **Klick JM, Du Moulin GC.** An oxygen analyzer as a source of *Pseudomonas*. *Anesthesiology* 1978; 49:293-294.
216. **Korn C, Burke R, O'Donnell C, Smail E.** An outbreak of *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* with reusable interline ventilator temperature probes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17 (Supl):P48.

217. **Jang TN, Wang FD, Wang LS, Liu CY, Liu IM.** *Xanthomonas maltophilia* bacteremia: an analysis of 32 cases. J Formos Med Assoc 1992; 91:1170-6.
218. **Victor MA, Arpi M, Bruun B, Jonsson V, Hansen MM.** *Xanthomonas maltophilia* bacteremia in immunocompromised hematological patients. Scand J Infect Dis 1994; 26:163-70.
219. **Krcmery V, Trupl J, Svetlansky I.** Susceptibility to antimicrobial agents of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from patients with cancer and bacteremia. Clin Infect Dis 2001; 32:1656.
220. **Arpi M, Victor MA, Moller JK, Jonsson V, Hansen MM, Peterslund NA, Bruun B.** Changing etiology of bacteremia in patients with hematological malignancies in Denmark. Scand J Infect Dis 1994; 26:157-62.
221. **Zuravleff JJ, Yu VL.** Infections caused by *Pseudomonas maltophilia* with emphasis on bacteremia: case reports and a review of the literature. Rev Infect Dis 1982; 4:1236-46.
222. **Yu VL, Rumans LW, Wing EJ, McLeod R, Sattler FN, Harvey RM, Deresinski SC.** *Pseudomonas maltophilia* causing heroin-associated infective endocarditis. Arch Intern Med 1978; 138:1667-71.
223. **Bland LA, Arduino MJ, Agüero SM, Favero MS.** Recovery of bacteria from reprocessed high flux dialyzers after bacterial contamination of the header spaces and O-rings. ASAIO Trans 1989;35:314-6. (Resumen)
224. **Semel JD, Trenholme GM, Harris AA, Jupa JE, Levin S.** *Pseudomonas maltophilia* pseudosepticemia. Am J Med 1978; 64:403-6.
225. **Muder RR, Yu VL, Dummer JS, Vinson C, Lumish RM.** Infections caused by *Pseudomonas maltophilia*. Expanding clinical spectrum. Arch Intern Med 1987; 147:1672-4.
226. **Fischer JJ.** *Pseudomonas maltophilia* endocarditis after replacement of the mitral valve: a case study. J Infect Dis 1973;128::771-3.
227. **Narasimhan SL, Gopaul DL, Hatch LA.** *Pseudomonas maltophilia* bacteremia associated with a prolapsed mitral valve. Am J Clin Pathol 1977; 68:304-6.
228. **Subbannayya K, Ramnarayan K, Shivananda PG, Shatapathy P, Mathai A.** *Pseudomonas maltophilia* endocarditis. Indian J Pathol Microbiol 1984; 27:311-5.
229. **Soriano V, Valencia E, Alba A, Gonzalez-Lahoz J.** Endocarditis por *Xanthomonas maltophilia* en un paciente con SIDA. Med Clin 1994; 102:399.

230. **Munter RG, Yinnon AM, Schlesinger Y, Hershko C.** Infective endocarditis due to *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17:353-6.
231. **Shimoni S, Abend Y, Shimon A, Landau Z, Caspi A.** *Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis following dental treatment in a previously healthy patient. J Infect 1998; 37:305-6.
232. **Meimoun P, Mainardi JL, Berrebi A, Choucair J, Chevalier P, Buu-Hoi A, Gutmann L, Carpentier A.** [*Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis following mitral valve prosthesis implantation. Report of a case.] Arch Mal Coeur Vaiss 1999; 92:1389-92. (Resumen)
233. **Aydin K, Koksal I, Kaygusuz S, Kaklikkaya I, Caylan R, Ozdemir R.** Endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. Scand J Infect Dis 2000; 32:427-30.
234. **Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Gulati A.** *Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis of prosthetic aortic valve: report of a case and review of literature. Heart Lung 2000; 29:351-5.
235. **Ohkoshi Y, Ninomiya H, Mukai HY, Mochizuki N, Hori M, Nagasawa T, Jikuya T, Saida Y.** Pseudoaneurysm of the subclavian artery due to *Xanthomonas* pneumonia in a patient with acute myeloid leukemia: its rupture treated by transcatheter coil embolization. Intern Med 1999; 38:671-4.
236. **Denis F, Sow A, David M, Chiron JP, Samb A, Diop Mar I.** Meningitis a *Pseudomonas maltophilia*. A propos de deux cas. Med Mal Infect 1977; 7:228-231.
237. **Sarvamangala Devi JN, Venkatesh A, Shivananda PG.** Neonatal infections due to *Pseudomonas maltophilia*. Indian Pediatr 1984; 21:72-74.
238. **Girijaratnakumari T, Raja A, Ramani R, Antony B, Shivananda PG.** Meningitis due to *Xanthomonas maltophilia*. J Postgrad Med 1993; 39:153-5.
239. **Nguyen MH, Muder RR.** Meningitis due to *Xanthomonas maltophilia*: case report and review. Clin Infect Dis 1994; 19:325-6.
240. **Trump DL, Grossman SA, Thompson G, Murray K.** CSF infections complicating the management of neoplastic meningitis. Clinical features and results of therapy. Arch Intern Med 1982; 142:583-6.
241. **Papadakis KA, Vartivarian SE, Vassilaki ME, Anaissie EJ.** *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis. Report of two cases and review of the literature. J Neurosurg 1997; 87:106-8.



242. **Wagn P, Hansen HM, Duun PS, Kolmos HJ.** [*Xanthomonas maltophilia*. A cause of epidural abscess in a patient with epidural catheterization]. Ugeskr Laeger 1994; 156:7229-30. (Resumen)
243. **Patrick S, Hindmarch JM, Hague RV, Harris DM.** Meningitis caused by *Pseudomonas maltophilia*. J Clin Pathol 1975; 28:741-3.
244. **Penland RL, Wilhelmus KR.** *Stenotrophomonas maltophilia* ocular infections. Arch Ophthalmol 1996; 114:433-6.
245. **Spraul CW, Lang GE, Lang GK.** *Xanthomonas maltophilia* keratitis associated with contact lenses. CLAO J 1996; 22:158.
246. **Kaiser GM, Tso PC, Morris R, McCurdy D.** *Xanthomonas maltophilia* endophthalmitis after cataract extraction. Am J Ophthalmol 1997; 123:410-1.
247. **Chaudhry NA, Flynn HW Jr, Smiddy WE, Miller D.** *Xanthomonas maltophilia* endophthalmitis after cataract surgery. Arch Ophthalmol 2000; 118:572-5.
248. **Horio N, Horiguchi M, Murakami K, Yamamoto E, Miyake Y.** *Stenotrophomonas maltophilia* endophthalmitis after intraocular lens implantation. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2000; 238:299-301.
249. **Lai TY, Kwok AK, Fung KS, Chan WM, Fan DS, Lam DS.** *Stenotrophomonas maltophilia* endophthalmitis after penetrating injury by a wooden splinter. Eye 2001; 15:353-4.
250. **Hutchinson K, Kempster R, Conrad D.** Intralenticular abscess caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. Eye 2001; 15:349-50.
251. **Kelly LD, Xu L.** The effect of concurrent *Pseudomonas* or *Xanthomonas* exposure on adherence of *Acanthamoeba castellanii* to soft contact lenses. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1996; 234:311-4.
252. **Mino de Kaspar H, Grasbon T, Kampik A.** [Sterilization of phacoemulsification and vitrectomy instruments. Contamination and evaluation]. Ophthalmologe 2000; 97:703-7. (Resumen)
253. **Gilardi GL.** *Pseudomonas maltophilia* infections in man. Am J Clin Pathol 1969; 51:58-61.
254. **McDonald GR, Pernenkil R.** Community-acquired *Xanthomonas maltophilia* pyelonephritis. South Med J 1993; 86:967-8.
255. **Manfredi R, Nanetti A, Ferri M, Chiodo F.** *Xanthomonas maltophilia*: an emerging pathogen in patients with HIV disease. Int J STD AIDS 1998; 9:201-7.

256. **Holmes B, Lapage SP, Easterling BG.** Distribution in clinical material and identification of *Pseudomonas maltophilia*. *J Clin Pathol* 1979; 32:66-72.
257. **Burns RL, Lowe L.** *Xanthomonas maltophilia* infection presenting as erythematous nodules. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:836-8.
258. **Belzunegui J, De Dios JR, Intxausti JJ, Iribarren JA.** Septic arthritis caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:265.
259. **Baltimore RS, Jenson HB.** Puncture wound osteochondritis of the foot caused by *Pseudomonas maltophilia*. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:143-4.
260. **Tamura H, Yamashita S, Kusano N, Suzuki C, Yamaguchi Y, Tanigawa K, Masuhara M, Okita K, Murakami F.** Fulminant hepatitis complicated by small intestine infection and massive hemorrhage. *J Gastroenterol* 1998; 33:412-8.
261. **Cheng VC, Lo WK, Woo PC, Chan SB, Cheng SW, Ho M, Yuen KY.** Polymicrobial outbreak of intermittent peritoneal dialysis peritonitis during external wall renovation at a dialysis center. *Perit Dial Int* 2001; 21:296-301.
262. **Taber TE, Hegeman TF, York SM, Kinney RA, Webb DH.** Treatment of *Pseudomonas* infections in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1991; 11:213-6.
263. **Monkemuller KE, Morgan DE, Baron TH.** *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* infection in necrotizing pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1999; 25:59-63.
264. **Doerr CA, Demmler GJ, García-Prats, Brandt ML.** Solitary pyogenic liver abscess in neonates: report of three cases and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:64-69.
265. **Ortiz Cansado A, Morales Blanco PJ, Arrobas Vaca I, Lopez Cupido V.** Colangitis con hepatoesplenomegalia causada por *Xanthomonas maltophilia* en un paciente con SIDA. *Rev Clin Esp* 1997; 197:382-3.
266. **Papadakis KA, Vartivarian SE, Vassilaki ME, Anaissie EJ.** *Stenotrophomonas maltophilia*: an unusual cause of biliary sepsis. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1032-4.
267. **Graham DY, Yoshimura HH, Estes MK.** DNA hybridization studies of the association of *Pseudomonas maltophilia* with inflammatory bowel diseases. *J Lab Clin Med* 1983; 101:940-54.
268. **Ibbotson JP, Pease PE, Allan RN.** Serological studies in Crohn's disease. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6:286-90.

269. **Purmann J, Stelzner M, Brunner H, Borchard F, Ehms H, Welters B, Miller B, Strohmeyer G.** [Role of *Pseudomonas maltophilia* and "Pseudomonas like bacteria group Va" in the etiology of Crohn disease]. *Z Gastroenterol* 1987; 25:749-55. (Resumen).
270. **Bonfiglio G, Livermore DM.** Effect of media composition on the susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28:837-42.
271. **Hawkey PM, Birkenhead D, Kerr KG, Newton KE, Hyde WA.** Effect of divalent cations in bacteriological media on the susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to imipenem, with special reference to zinc ions. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:47-55.
272. **Cooke P, Heritage J, Kerr K, Hawkey PM, Newton KE.** Different effects of zinc ions on in vitro susceptibilities of *Stenotrophomonas maltophilia* to imipenem and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2909-10.
273. **Bonfiglio G, Livermore DM.** Zinc ions and medium-dependent susceptibility to beta-lactams in *Xanthomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:181-3.
274. **D'Amato RF, Thornsberry C, Baker CN, Kirven LA.** Effect of calcium and magnesium ions on the susceptibility of *Pseudomonas* species to tetracycline, gentamicin, polymixin B, and carbenicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 7:596-600.
275. **Pankuch GA, Jacobs MR, Rittenhouse SF, Appelbaum PC.** Susceptibilities of 123 strains of *Xanthomonas maltophilia* to eight beta-lactams (including beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations) and ciprofloxacin tested by five methods. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2317-22.
276. **Arpi M, Victor MA, Mortensen I, Gottschau A, Bruun B.** In vitro susceptibility of 124 *Xanthomonas maltophilia* (*Stenotrophomonas maltophilia*) isolates: comparison of the agar dilution method with the E-test and two agar diffusion methods. *APMIS* 1996; 104:108-14.
277. **Grimard D, Bergeron MG.** False-resistance of *Streptococcus faecalis* and *Pseudomonas maltophilia* to norfloxacin by disc diffusion susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16:132-3.
278. **Traub WH, Leonhard B, Bauer D.** Antibiotic susceptibility of *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*: comparative (NCCLS criteria) evaluation of antimicrobial drugs with the agar dilution and the agar disk diffusion (Bauer-Kirby) tests. *Chemotherapy* 1998; 44:164-73.
279. **Traub WH, Leonhard B, Bauer D.** *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*: in vitro susceptibility to selected antimicrobial drugs, single and combined, with and without defibrinated human blood. *Chemotherapy* 1998; 44:293-304.

280. **Carroll KC, Cohen S, Nelson R, Campbell DM, Claridge JD, Garrison MW, Kramp J, Malone C, Hoffmann M, Anderson DE.** Comparison of various in vitro susceptibility methods for testing *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32:229-35.
281. **Garrison MW, Anderson DE, Campbell DM, Carroll KC, Malone CL, Anderson JD, Hollis RJ, Pfaller MA.** *Stenotrophomonas maltophilia*: emergence of multidrug-resistant strains during therapy and in an in vitro pharmacodynamic chamber model. : *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2859-64.
282. **Wiles T, Turng B, Towns V, Lilli H, Wulff S.** Comparative studies of antibiotic susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* with trimethoprim/sulfamethoxazole using different test methodologies. *Clin Microbiol Infect* 1998; 5 (Supl.3): 370.
283. **Wilcox MH, Winstanley TG, Spencer RC.** Outer membrane protein profiles of *Xanthomonas maltophilia* isolates displaying temperature-dependent susceptibility to gentamicin. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:663-6.
284. **Rahmati-Bahram A, Magee JT, Jackson SK.** Growth temperature-dependent variation of cell envelope lipids and antibiotic susceptibility in *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36:317-26.
285. **Rahmati-Bahram A, Magee JT, Jackson SK.** Temperature-dependent aminoglycoside resistance in *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*; alterations in protein and lipopolysaccharide with growth temperature. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:665-76.
286. **Rahmati-Bahram A, Magee JT, Jackson SK.** Effect of temperature on aminoglycoside binding sites in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:19-24.
287. **Howe RA, Bowker KE, Wootton M, Bennett PM, Walsh TR, Macgowan AP.** Selective temperature dependence in susceptibility of 66 clinical strains of *Stenotrophomonas maltophilia* to 31 antimicrobials. 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canadá 2000; Abstr. 518.
288. **Saino Y, Inoue M, Mitsuhashi S.** Purification and properties of an inducible cephalosporinase from *Pseudomonas maltophilia* GN12873. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25:362-5.
289. **Paton R, Miles RS, Amyes SG.** Biochemical properties of inducible beta-lactamases produced from *Xanthomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2143-9.

290. **Payne DJ, Bateson JH, Gasson BC, Khushi T, Proctor D, Pearson SC, Reid R.** Inhibition of metallo-beta-lactamases by a series of thiol ester derivatives of mercaptophenylacetic acid. *FEMS Microbiol Lett* 1997; 157:171-5.
291. **Akova M, Bonfiglio G, Livermore DM.** Susceptibility to beta-lactam antibiotics of mutant strains of *Xanthomonas maltophilia* with high- and low-level constitutive expression of L1 and L2 beta-lactamases. *J Med Microbiol* 1991; 35:208-13.
292. **Rosta S, Mett H.** Physiological studies of the regulation of beta-lactamase expression in *Pseudomonas maltophilia*. *J Bacteriol* 1989; 171:483-7.
293. **Avison MB, Higgins CS, Ford PJ, von Heldreich CJ, Walsh TR, Bennett PM.** Differential regulation of L1 and L2  $\beta$ -lactamase expression in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:387-389.
294. **Cullmann W, Dick W.** Heterogeneity of beta-lactamase production in *Pseudomonas maltophilia*, a nosocomial pathogen. *Chemotherapy* 1990;36:117-26.
295. **Cullmann W.** Antibiotic susceptibility and outer membrane proteins of clinical *Xanthomonas maltophilia* isolates. *Chemotherapy* 1991; 37:246-50.
296. **Kelly MD, Mortensen JE.** A low-copy number plasmid mediating beta-lactamase production by *Xanthomonas maltophilia*. *Adv Exp Med Biol* 1995; 390:71-80.
297. **Blahova J, Kralikova K, Krcmery V Sr, Torsova V.** Transferable antibiotic resistance in nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* strain. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 29:129-32.
298. **Blahova J, Kralikova K, Krcmery V Sr, Chmelarova E, Torsova V.** Two nosocomial strains of *Stenotrophomonas maltophilia* transferring antibiotic resistance to *Proteus mirabilis* P-38 recipient strain. *J Chemother* 1998; 10:22-4.
299. **Avison MB, von Heldreich CJ, Higgins CS, Bennett PM, Walsh TR.** A TEM-2beta-lactamase encoded on an active Tn1-like transposon in the genome of a clinical isolate of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:879-84.
300. **Vanhoof R, Sonck P, Hannecart-Pokorni E.** The role of lipopolysaccharide anionic binding sites in aminoglycoside uptake in *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:167-71.

301. **Lambert T, Ploy MC, Denis F, Courvalin P.** Characterization of the chromosomal *aac(6)-Iz* gene of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2366-71.
302. **Lecso-Bornet M, Pierre J, Sarkis-Karam D, Lubera S, Bergogne-Berezin E.** Susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to six quinolones and study of outer membrane proteins in resistant mutants selected in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:669-71.
303. **Zhang L, Li XZ, Poole K.** Multiple antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: involvement of a multidrug efflux system. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:287-93.
304. **Zhang L, Li XZ, Poole K.** Fluoroquinolone susceptibilities of efflux-mediated multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:549-52.
305. **Alonso A, Martínez JL.** Multiple antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1140-2.
306. **Alonso A, Martínez JL.** Cloning and characterization of SmeDEF, a novel multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:3079-86.
307. **Alonso A, Martínez JL.** Expression of multidrug efflux pump SmeDEF by clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1879-81.
308. **Manian FA, Meyer L, Jenne J, Owen A, Taff T.** Loss of antimicrobial susceptibility in aerobic gram-negative repeatedly isolated from patients in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:222-226.
309. **Hanberger H, Diekema D, Fluit A, Jones R, Struelens M, Spencer R, Wolff M.** Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. *J Hosp Infect* 2001; 48:161-76.
310. **Moody MR, Young WM.** In vitro susceptibility of *Pseudomonas cepacia* and *Pseudomonas maltophilia* to trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 7:836-9.
311. **Smit WJ, Boquest AL, Geddes JE, Tosolini FA.** The antibiotic susceptibilities of *Xanthomonas maltophilia* and their relation to clinical management. *Pathology* 1994; 26:321-4.
312. **Ismaeel NA.** Susceptibilities of 97 strains of *Xanthomonas maltophilia* to antibiotics and the effect of beta-lactamase inhibitors. *Microbios* 1997; 91:97-103.

313. **Sade HS, Jones RN.** Antimicrobial activity of the new carbapenem biapenem compared to imipenem, meropenem and others broad spectrum beta-lactam drugs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12:384-391.
314. **Piddock LJ, Turner HL.** Activity of meropenem against imipenem-resistant bacteria and selection in vitro of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:1186-91.
315. **Howe RA, Wilson MP, Walsh TR, Millar MR.** Susceptibility testing of *Stenotrophomonas maltophilia* to carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:13-7.
316. **Lecso-Bornet M, Bergogne-Berezin E.** Susceptibility of 100 strains of *Stenotrophomonas maltophilia* to three beta-lactams and five beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:717-20.
317. **Spangler SK, Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC.** Susceptibilities of non-*Pseudomonas aeruginosa* gram-negative nonfermentative rods to ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, D-ofloxacin, sparfloxacin, ceftazidime, piperacillin, piperacillin-tazobactam, trimethoprim-sulfamethoxazole, and imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:772-5.
318. **Muñoz Bellido JL, Muñoz Criado S, García García I, Alonso Manzanares MA, Gutiérrez Zufiaurre MN, García-Rodríguez JA.** In vitro activities of beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations against *Stenotrophomonas maltophilia*: correlation between methods for testing inhibitory activity, time-kill curves, and bactericidal activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2612-5.
319. **Sader HS, Tosin I, Sejas L, Miranda E.** Comparative evaluation of the in vitro activity of three combinations of beta-lactams with beta-lactamase inhibitors: piperacillin/tazobactam, ticarcillin/clavulanic acid and ampicillin/sulbactam. *Braz J Infect Dis* 2000; 4:22-8
320. **Neu HC, Saha G, Chin NX.** Resistance of *Xanthomonas maltophilia* to antibiotics and the effect of beta-lactamase inhibitors. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989; 12:283-5.
321. **García-Rodríguez JA, García Sánchez JE, García García MI, García Sánchez E, Muñoz Bellido JL.** Antibiotic susceptibility profile of *Xanthomonas maltophilia*. In vitro activity of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 14:239-43.
322. **Elkhaili H, Pompei D, Linger L, Kamili N, Monteil H, Jehl F.** Cinétique de bactéricidie de céfépime et ceftirome seuls ou associés à la gentamicine, amikacine ou ciprofloxacine sur *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* et *Enterobacter cloacae* hyperproducteur de céphalosporinase. *Pathol Biol* 1996; 44:367-73.

323. **Cantón R, Valdezate S, Sánchez del Sanz B y cols.** Cefepime and betalactamase inhibitor combinations againsts clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Infect* 1998; 5 (Supl.3): 379.
324. **Zhang YL, Li JT.** The in vitro activity of sulbactam combined with third generation cephalosporins against third generation cephalosporin-resistant bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:143-6.
325. **Tripodi MF, Andreana A, Sarnataro G, Ragone E, Adinolfi LE, Utili R.** Comparative activities of isepamicin, amikacin, cefepime, and ciprofloxacin alone or in combination with other antibiotics against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:73-5.
326. **Rouse MS, Tallan BM, Henry NK, Steckelberg JM, Wilson WI.** Treatment of *Xanthomonas maltophilia* experimental pneumonia. *Chest* 1991; 12(Supl.):147S.
327. **Wise R, Andrews JM, Brenwald N.** In vitro activity of the tricyclic beta-lactam GV104326. : *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1248-53.
328. **Khadori N, Reuben A, Rosenbaum B, Rolston K, Bodey GP.** In vitro susceptibility of *Xanthomonas (Pseudomonas) maltophilia* to newer antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1609-10.
329. **Biedenbach DJ, Croco MA, Barrett TJ, Jones RN.** Comparative in vitro activity of gatifloxacin against *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia* species isolates including evaluation of disk diffusion and E test methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:428-31.
330. **Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC.** Comparative activities of six different fluoroquinolones against 9.682 clinical bacterial isolates from 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. The SENTRY participants group. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12:311-7.
331. **Valdezate S, Vindel A, Baquero F, Cantón R.** Comparative in vitro activity of quinolones against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:908-11.
332. **Jones RN.** Isepamicin (SCH 21420, 1-N-HAPA gentamicin B): microbiological characteristics including antimicrobial potency of spectrum of activity. *J Chemother* 1995; 7 (Supl.2):7-16.
333. **Nord CE, Wadstrom T, Wretling B.** Synergistic effect of combinations of sulfamethoxazole, trimethoprim, and colistin against *Pseudomonas maltophilia* and *Pseudomonas cepacia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 6:521-3.
334. **Yu VL, Felegie TP, Yee RB, Pasculle AW, Taylor FH.** Synergistic interaction in vitro with use of three antibiotics simultaneously against *Pseudomonas maltophilia*. *J Infect Dis* 1980; 142:602-7.



335. **Berenbaum MC, Yu VL, Felegie TP.** Synergy with double and triple antibiotic combinations compared. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12:555-63.
336. **Chow AW, Wong J, Bartlett KH.** Synergistic interactions of ciprofloxacin and extended-spectrum beta-lactams or aminoglycosides against multiply drug-resistant *Pseudomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:782-4.
337. **Muñoz JL, García MI, Muñoz S, Leal S, Fajardo M, García-Rodríguez JA.** Activity of trimethoprim/sulfamethoxazole plus polymyxin B against multiresistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:879-82.
338. **Steele-More L, Furness K, Stark K, Holloway W.** *Stenotrophomonas maltophilia* time-kill curves with trovafloxacin plus cefepime and trovafloxacin plus cefoperazone. 21<sup>st</sup> International Congress of Chemotherapy, Birmingham, UK 1999; Abstr. P144.
339. **Gradelski E, Valera L, Bonner D, Fung-Tomc J.** Synergistic activity of gatifloxacin in combination with other antimicrobial agents against *Pseudomonas* and related species. 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canadá 2000; Abstr. 527.
340. **Chin N, Whittier S, Della-Latta P.** In vitro combination of polymyxin B and rifampin with beta-lactams, quinolones, and TMP/SXT against *Stenotrophomonas maltophilia*. 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, USA 1999; Abstr. 2280.
341. **Isenberg HD, Alperstein P, France K.** In vitro activity of ciprofloxacin, levofloxacin, and trovafloxacin, alone and in combination with beta-lactams, against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Burkholderia cepacia*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33:81-6.
342. **Marín D, Pichardo C, Herrero M, Jiménez ME, Bernabeu M, Pachón ME, Rodríguez MJ, García A, Pachón J.** Eficacia de ceftazidima y cotrimoxazol y su combinación, en la neumonía experimental por *Stenotrophomonas maltophilia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(Supl.1): P360.
343. **Marín D, Pichardo C, Herrero M, Jiménez ME, Bernabeu M, Pachón ME, Rodríguez MJ, García A, Pachón J.** Eficacia de moxifloxacin y cotrimoxazol y su combinación, en la neumonía experimental por *Stenotrophomonas maltophilia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(Supl.1): P361.

344. **Giacometti A, Cirioni O, Del Prete MS, Barchiesi F, Fortuna M, Drenaggi D, Scalise G.** In vitro activities of membrane-active peptides alone and in combination with clinically used antimicrobial agents against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1716-9.
345. **May J, Chan CH, King A, Williams L, French GL.** Time-kill studies of tea tree oils on clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:639-43.
346. **Wilkinson FH, Kerr KG.** Bottled water as a source of multi-resistant *Stenotrophomonas* and *Pseudomonas* species for neutropenic patients. *Eur J Cancer Care* 1998; 7:12-4.
347. **Henderson E, Ledgerwood E, Hope K, Ross G, Krulicki W, Louie T.** Screening and isolation for patients with multi-resistant organisms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:30.
348. **Elsner HA, Duhrsen U, Hollwitz B, Kaulfers PM, Hossfeld DK.** Fatal pulmonary hemorrhage in patients with acute leukemia and fulminant pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Ann Hematol* 1997; 74:155-61.
349. **Amano K, Maruyama H, Takeuchi T.** Nosocomial pneumonia likely caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in two patients with polymyositis. *Intern Med* 1999; 38:910-6.
350. **Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH.** A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117:1434-42.
351. **Kollef MH.** Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270:1965-70.
352. **Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C.** Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531-9.
353. **Zhanel G, Walkty A, Vercaigne L, Karlowsky JA, Embil J, Gin A, y cols.** The new fluoroquinolones: a critical review. *Canadian Journal of Infectious Diseases* 1999; 10:207-238.
354. **Ribera A, Jurado A, Ruiz J, Marco F, Del Valle O, Mensa J, Chaves J, Hernandez G, Jimenez de Anta MT, Vila J.** In vitro activity of clinafloxacin in comparison with other quinolones against *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates in the presence and absence of reserpine. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 42:123-8.

355. **Felici A, Amicosante G.** Kinetic analysis of extension of substrate specificity with *Xanthomonas maltophilia*, *Aeromonas hydrophila*, and *Bacillus cereus* metallo- $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:192-9.
356. **Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G.** Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104:1230-5.
357. **Hejnar P, Kolar M, Hajek V, Koukalova D, Hamal P.** Occurrence of variants with temperature-dependent susceptibility (TDS) to antibiotics among *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. *Folia Microbiol* 2001; 46:151-5. (Resumen).

