

***Stenotrophomonas maltophilia*: UN PATÓGENO NOSOCOMIAL EMERGENTE**

Emilia Cercenado Mansilla

**Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Madrid.**

Stenotrophomonas maltophilia (anteriormente denominado *Pseudomonas maltophilia* y *Xanthomonas maltophilia*) es un bacilo gramnegativo no fermentador cuyo hábitat principal es el acuático, si bien se encuentra en el suelo, en las plantas y en los animales y actualmente se considera un patógeno nosocomial emergente. *Stenotrophomonas maltophilia* se ha aislado de una gran variedad de superficies y objetos hospitalarios, como monitores de presión, máquinas de diálisis, soluciones desinfectantes, tubos para recogida de muestras de sangre, piscinas de hidroterapia, máquinas de hielo, equipos de terapia para inhalación, nebulizadores, humidificadores, sumideros, grifos, circuitos de aparatos de ventilación mecánica, así como de las manos del personal sanitario. También se ha encontrado en superficies domésticas en estudios realizados en pacientes con fibrosis quística. Aunque *S. maltophilia* es un microorganismo con limitada virulencia, presenta resistencia intrínseca a múltiples antimicrobianos y puede producir un amplio espectro clínico de infecciones, principalmente en pacientes predispuestos.

COMENTARIOS SOBRE EL CASO CLÍNICO Y LA CEPA OBJETO DE ESTE CONTROL

En general, es difícil establecer el significado clínico de *S. maltophilia* en muestras no estériles ya que, en muchos casos, su aislamiento no se asocia a un peor pronóstico. En pacientes hospitalizados, cuando se aísla *S. maltophilia* de cualquier otra localización, suele ser un contaminante que no se acompaña de manifestaciones clínicas. No obstante, este microorganismo puede estar implicado en numerosos procesos infecciosos, siendo los más frecuentes los de vías respiratorias, como el caso que nos ocupa. Las infecciones por *S. maltophilia* se describen principalmente en pacientes con fibrosis quística, en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (como en este caso), en unidades neonatales y en pacientes con neoplasias. Se han descrito como potenciales factores predisponentes para la adquisición de *S. maltophilia* la utilización previa de antimicrobianos, como carbapenemas, fluoroquinolonas o ceftazidima, presencia de catéteres venosos centrales, neutropenia, quimioterapia, corticosteroides, hospitalización prolongada, estancia en unidades de cuidados intensivos o de neonatología, ventilación mecánica, traqueostomía, neoplasias y enfermedades respiratorias. Se cree que la hospitalización prolongada y la antibioterapia de amplio espectro podrían seleccionar este microorganismo en las vías respiratorias, como parece ser el caso de este control de calidad que, asimismo, presenta varios de los factores de riesgo asociados a la adquisición de este microorganismo.

En cuanto a la cepa objeto del presente control se trata de un aislado de *S. maltophilia* con las características propias de esta especie: bacilo gramnegativo no fermentador, oxidasa negativa, no esporulado, móvil, aerobio estricto, con una temperatura óptima de crecimiento es 35°C y cuyas colonias son lisas, brillantes y de color blanco a amarillento. Los diferentes sistemas comerciales existentes, algunos de ellos automáticos, permiten identificar este microorganismo con bastante fiabilidad,

aunque en ocasiones se han descrito errores en la identificación y confusiones con *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida* y *Burkholderia cepacia*. Esta situación se ha producido entre los participantes del Control, tal como puede apreciarse en el análisis adjunto que se publica en este número.

Respecto a la sensibilidad a los antimicrobianos, *S. maltophilia* se caracteriza por ser intrínsecamente resistente a muchos de ellos. Además, debido a su lento crecimiento y a su elevada tasa de mutación puede desarrollar rápidamente resistencia adquirida frente a varias clases de antimicrobianos, principalmente por presión selectiva de éstos, lo que puede dar lugar en ocasiones a discordancias entre los resultados de sensibilidad *in vitro* y la evolución clínica. Por otra parte, no existe ningún método estandarizado para la determinación de la sensibilidad de este microorganismo, y se han descrito problemas con todos los métodos. No obstante, son preferibles el método de dilución en agar, los de dilución y microdilución en caldo, y el E-test frente al de difusión con discos que presenta una baja reproducibilidad. La cepa de este control de calidad presenta las características propias de esta especie: resistencia intrínseca a β -lactámicos y carbapenemas, también presenta resistencia a aminoglucósidos y es sensible a fluoroquinolonas y al cotrimoxazol.

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS

La dependencia de la metodología en la determinación de la sensibilidad de *S. maltophilia* a los antimicrobianos ha sido ampliamente discutida. Existen diversos problemas metodológicos asociados con la realización e interpretación de las pruebas en el laboratorio, y los resultados se pueden afectar por numerosos factores. La composición del medio de cultivo es un factor determinante. El medio IsoSensitest® parece el más adecuado, al ofrecer menores variaciones en los resultados, mientras que el agar Mueller-Hinton produce una disminución de la sensibilidad a diferentes agentes, especialmente con los β -lactámicos. La concentración de Zn^{2+} puede influir en la sensibilidad de *S. maltophilia* al imipenem, pero no al meropenem, y la concentración de iones divalentes como Ca^{2+} o Mg^{2+} afecta a la concentración mínima inhibitoria (CMI) de las carboxipenicilinas y ureidopenicilinas.

La temperatura de incubación es otro factor que influye en los resultados de las pruebas de sensibilidad. Se ha observado que la sensibilidad a los aminoglucósidos, quinolonas, macrólidos, colistina y polimixina B disminuye cuando las bacterias se incuban a 30°C, en comparación con los resultados obtenidos a 37°C. Este efecto de disminución de la sensibilidad a 30°C se observa mínimamente con los β -lactámicos, cloranfenicol, tetraciclinas, rifampicina y fosfomicina, mientras que con el cotrimoxazol, prácticamente no se ha observado ninguna diferencia.

En cuanto a los métodos de determinación de la sensibilidad, el de dilución en agar es el que mejor se correlaciona con los resultados obtenidos en las curvas de muerte bacteriana y, por lo tanto, es el más apropiado para la determinación de la CMI en esta especie. El NCCLS recomienda la dilución en agar o en caldo como método de determinación de sensibilidad para *S. maltophilia*. Los métodos de microdilución en caldo y E-test® proporcionan resultados más fiables que el de difusión con disco que, en general, es inapropiado, poco reproducible y con marcadas variaciones en los resultados observados a las 24 h y a las 48 h de incubación. Para los β -lactámicos, fluoroquinolonas, cotrimoxazol y tobramicina, el E-test® resulta ser un método bastante fiable en comparación con el de dilución en agar. Es importante señalar que, en algunos estudios, los sistemas comerciales de microdilución no han resultado fiables para ninguno de los antimicrobianos ensayados, excepto para el cotrimoxazol.

Algunos autores recomiendan que para la 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 h, mientras que para los agentes bactericidas es aconsejable la incubación hasta 48 h.

La resistencia mediada por la temperatura, a juicio de algunos autores puede tener importantes repercusiones clínicas. Dado que algunas infecciones producidas por *S. maltophilia*, como el *shock* séptico, las lesiones de la piel o la peritonitis en pacientes sometidos a diálisis, pueden cursar con bajas temperaturas, estos autores proponen que, en estos casos, se realice la determinación de la sensibilidad a 30°C.

MECANISMOS DE RESISTENCIA DE *S. maltophilia* A LOS ANTIMICROBIANOS

La resistencia de *S. maltophilia* a los diferentes antimicrobianos es un proceso multifactorial en el que están implicados la disminución de la permeabilidad de la membrana externa de la pared bacteriana, la presencia de sistemas de expulsión activa y la producción de enzimas hidrolíticas o inactivantes. Así, en la resistencia a un mismo grupo de antimicrobianos pueden estar implicados varios mecanismos.

Resistencia a los β -lactámicos

La baja permeabilidad de la membrana externa de *S. maltophilia* a los antibióticos β -lactámicos, debida probablemente al bajo número de moléculas de porinas, podría explicar en parte la resistencia intrínseca basal de este microorganismo a estos antibióticos, aunque también la presencia de sistemas de expulsión activa puede contribuir a dicha resistencia. No obstante, este fenotipo de multiresistencia a los β -lactámicos, se debe, principalmente, a la producción de dos tipos de β -lactamasas inducibles, L1 y L2. La codificación de estos enzimas se localiza en un plásmido de gran tamaño que puede considerarse parte de un cromosoma fragmentado. La L1 es una metaloenzima dependiente de Zn^{2+} , fundamentalmente con actividad penicilinasas, pero capaz de hidrolizar a todos los β -lactámicos, incluidas penicilina, cefalosporinas y carbapenemas, pero no las monobactamas (aztreonam). Es sensible a la acción de agentes quelantes como el EDTA, pero no a la de los inhibidores de β -lactamasas. La L2 es una cefalosporinasa que contiene serina en su centro activo, e hidroliza penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, pero no carbapenemas. Es sensible a la acción de los inhibidores de β -lactamasas, especialmente a la del ácido clavulánico, y resistente a la acción del EDTA.

Resistencia a los aminoglucósidos

El principal mecanismo de resistencia intrínseca que explica la baja actividad de los aminoglucósidos frente a *S. maltophilia* es la disminución en la acumulación de estos antimicrobianos en el interior de la bacteria, lo que puede ser debido a cambios en las proteínas de membrana externa o en el lipopolisacárido. Se pueden producir variaciones en la sensibilidad a los aminoglucósidos según la temperatura de incubación (30°C y 37°C). La disminución de la sensibilidad a 30°C se debe a cambios en la conformación de la membrana externa. La resistencia mediada por enzimas modificadoras de aminoglucósidos es rara en *S. maltophilia*. Un elevado número de cepas de *S. maltophilia* poseen una acetiltransferasa, la AAC(6')Iz, que explicaría la resistencia intrínseca de este organismo a la amikacina, netilmicina y tobramicina y, en menor medida, a la gentamicina.

En la tabla 1 se indican los principales fenotipos de resistencia a aminoglucósidos en *Stenotrophomonas maltophilia*.

Tabla 1. Fenotipos de resistencia a los aminoglucósidos en *S. maltophilia*^a.

Gen	Tob	Akn	Esp	Mecanismo	Frecuencia
S	S	S	S	-	Infrecuente
S	S	S	R	ANT(3') ₉	Infrecuente
S	R	R	S	AAC(6') _{Iz}	Muy frecuente
R	R	R	S	Permeabilidad	Muy frecuente

^aAbreviaturas. S: Sensible; R: resistente; Gen: gentamicina; Tob: tobramicina; Akn: amikacina; Esp: espectinomycin; AAC: acetilasa.

Resistencia a las quinolonas

La resistencia a las quinolonas de *S. maltophilia* no está bien caracterizada. Esta resistencia difiere de la de otros bacilos gramnegativos no fermentadores en el hecho de que las mutaciones en los genes *gyrA* y *parC*, que codifican las subunidades A de la ADN girasa y topoisomerasa IV (proteínas diana de las quinolonas) no parecen tener un papel importante en la adquisición de la resistencia a estos antimicrobianos. Tampoco existe una explicación clara de por qué muchas cepas de *S. maltophilia* son sensibles al ácido nalidíxico y resistentes al norfloxacin o al ciprofloxacino. La sobreexpresión de un sistema de expulsión activa que afectara a estos últimos compuestos, pero no al primero, podría explicar este fenotipo.

Resistencia a múltiples antimicrobianos

La presencia de bombas de expulsión activa es un mecanismo que contribuye de forma importante al fenotipo de resistencia múltiple, sea intrínseca o adquirida, en *S. maltophilia*. Estos sistemas de expulsión se componen de tres proteínas localizadas en la membrana interna, en el espacio periplásmico, y en la membrana externa formando un canal capaz de eliminar hacia el exterior de la bacteria un gran número de sustancias mediante un mecanismo dependiente de protones. Estos sistemas activos denominados SmeM (*Stenotrophomonas* multidrug efflux), presentarían un comportamiento análogo a los descritos en *P. aeruginosa*. Recientemente se ha caracterizado un nuevo sistema de expulsión activa denominado SmeDEF.

PATRONES DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS

En general, *S. maltophilia* demuestra una escasa sensibilidad a los aminoglucósidos y a los β -lactámicos, aunque las asociaciones de estos últimos con inhibidores de β -lactamasas aumentan su actividad. Las asociaciones con ácido clavulánico son las más activas *in vitro*, en especial ticarcilina-ácido clavulánico que, además de potente, es sinérgica a concentraciones terapéuticas de ambos agentes. Salvo algunas excepciones, las penicilinas y las cefalosporinas presentan una escasa actividad frente a este microorganismo. Menos del 25% de las cepas son sensibles a la ticarcilina, piperacilina y aztreonam, y aproximadamente el 50% de las cepas son sensibles a la ceftazidima, cefepima y piperacilina-tazobactam. Las combinaciones de amoxicilina-ácido clavulánico y ampicilina-sulbactam tienen escasa actividad frente a *S. maltophilia*. Los aminoglucósidos presentan una actividad reducida frente a las cepas de *S. maltophilia*, generalmente inferior al 20%. La sensibilidad a las quinolonas es variable, aunque las nuevas quinolonas como el moxifloxacino y el grepafloxacino parecen tener una mayor actividad que el levofloxacino y el ciprofloxacino. La minociclina y la doxiciclina (pero no la tetraciclina) tienen una buena actividad *in vitro*, y el cotrimoxazol continúa siendo el agente más activo *in vitro* frente a esta bacteria, con

una actividad cercana al 100%. En la tabla 2 se indica la actividad *in vitro* de diferentes antimicrobianos frente a los aislados de *S. maltophilia* obtenidos en el Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" en los últimos cinco años (1999-2003).

Tabla 2. Actividad *in vitro* de diferentes antimicrobianos frente a cepas de *S. maltophilia* obtenidas en el Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" en los últimos cinco años^a.

Antimicrobiano	Año				
	1999	2000	2001	2002	2003
Amoxicilina-clavulánico	100	100	100	100	100
Cefotaxima	99	99	98	100	100
Ceftazidima	63	56	57	61	66
Cefepima	90	90	88	84	90
Aztreonam	96	98	95	95	97
Meropenem	100	100	100	100	100
Imipenem	100	100	100	100	100
Ticarcilina	72	74	62	77	75
Piperacilina	52	55	58	60	62
Gentamicina	79	76	53	73	78
Amicacina	75	70	49	69	68
Tobramicina	74	70	48	62	70
Ciprofloxacino	51	49	64	54	59
Ofloxacino	39	37	47	48	58
Cotrimoxazol	4	0	1	1	1
Total cepas	163	135	181	192	186

^aLas cifras expresan el porcentaje de resistencia.

La elección del antimicrobiano adecuado para el tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia* puede ser en ocasiones difícil, debido a los problemas metodológicos asociados con las pruebas de sensibilidad y, como se ha indicado anteriormente, a la resistencia intrínseca de este microorganismo a la mayoría de los antimicrobianos. Con algunas excepciones, el cotrimoxazol es el más activo frente a la mayoría de las cepas, y por lo tanto, se considera el fármaco de elección. Su principal inconveniente es que es bacteriostático por lo que, en las infecciones moderadas o graves, se aconseja su uso a la dosis máxima tolerada. Aunque existen algunas cepas resistentes, esta resistencia no parece haber aumentado en los últimos años. En el caso de intolerancia a cotrimoxazol, se ha sugerido la combinación ticarcilina-ácido clavulánico como fármaco de elección. En algunos estudios se ha utilizado el levofloxacino como otra alternativa válida, pero hay que tener en cuenta que el tratamiento en monoterapia con este agente puede conducir a la aparición de resistencias. Debido a la no siempre buena respuesta a la monoterapia, junto con la rápida aparición de fenotipos de resistencia múltiple, se ha propuesto la utilización de asociaciones de antimicrobianos (dos, e incluso tres) y el empleo de las máximas dosis toleradas, para el tratamiento de las infecciones producidas por este microorganismo, destacando principalmente cotrimoxazol, minociclina, ticarcilina-ácido clavulánico y cefalosporinas de tercera o cuarta generación.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR *S. maltophilia*

Como se ha indicado anteriormente, se considera que *S. maltophilia* es un patógeno nosocomial emergente. Este hecho ha quedado demostrado en las últimas décadas, ya que en numerosos estudios se han comunicado incrementos en la incidencia de cepas de *S. maltophilia* en muestras clínicas de pacientes hospitalizados y también de pacientes con fibrosis quística. En un estudio multicéntrico realizado

entre febrero de 1998 y junio de 1999 en seis grandes hospitales andaluces en los que no había habido evidencia de brotes epidémicos, la incidencia media fue de 5,7 casos por 10.000 ingresos, con un intervalo de entre 3,4 y 12,1 casos por 10.000 ingresos. Es muy posible que esta situación sea equiparable a la de otros hospitales españoles.

Aunque la adquisición de este microorganismo se produce principalmente en el ámbito hospitalario, existen pocos estudios que demuestren su transmisión nosocomial. Los estudios que han evaluado el modo de transmisión y el origen de los asilamientos, en muy escasas ocasiones han demostrado la existencia de brotes producidos por este microorganismo por transmisión cruzada. Por el contrario, se ha observado una gran heterogeneidad genética entre los obtenidos de diferentes pacientes del mismo centro o servicio. No obstante, en algunas situaciones se han identificado agrupamientos de casos producidos por cepas genotípicamente similares o indistinguibles. Estos datos sugieren que la forma más habitual de adquisición nosocomial de este microorganismo sería la adquisición directa desde reservorios ambientales o del tracto gastrointestinal de los pacientes, aunque la puerta de entrada frecuentemente es desconocida.

Los pacientes infectados por este microorganismo también suelen presentar factores de riesgo intrínsecos, como la inmunodepresión de diferente naturaleza o la existencia de una patología previa subyacente. Tal es el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), afecciones cardiovasculares, hepatobiliares, trasplante, diálisis, infección por el VIH, o diabetes mellitus, entre otros. Un factor especialmente asociado a la adquisición de *S. maltophilia* es la presencia de neoplasias, destacando entre ellas las leucemias agudas y el carcinoma de mama. Los factores de riesgo extrínsecos ya se han descrito anteriormente y entre ellos cabe destacar muy especialmente la administración previa de antibióticos de amplio espectro. Los pacientes con fibrosis quística son un grupo especial de riesgo para el desarrollo de infecciones por *S. maltophilia*. La hospitalización prolongada, la utilización crónica de antimicrobianos, la administración de corticosteroides orales, la colonización previa por *P. aeruginosa* o la colonización crónica por diferentes microorganismos son factores de riesgo para la adquisición de *S. maltophilia* en este tipo de pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E INFECCIÓN RESPIRATORIA

Stenotrophomonas maltophilia produce un amplio espectro de infecciones clínicas como neumonía, bronquitis purulenta, bacteriemia, endocarditis, infección asociada a catéter, infecciones del sistema nervioso central, infecciones de piel y tejidos blandos, del tracto urinario, intraabdominales, oculares y osteoarticulares. Estas infecciones son principalmente de adquisición nosocomial, y sólo ocasionalmente se han descrito como adquiridas en la comunidad. Ante el aislamiento de *S. maltophilia* en una muestra clínica habitualmente no estéril, como los exudados de heridas y del tracto respiratorio superior, o cuando se aísla junto a otros microorganismos, siempre se debe plantear el significado clínico de dicho aislamiento, ya que es muy difícil diferenciar en estos casos entre colonización e infección. En general, cuando se utilizan criterios estrictos para definir esta última, sólo un 50-60% de los pacientes en los que se aísla *S. maltophilia* en una muestra clínica tienen una infección causada por este microorganismo. Entre el 40 y el 89% de los aislamientos de *S. maltophilia* proceden del tracto respiratorio, como en este control, y en una gran parte de estos casos se considera que *S. maltophilia* es un simple colonizador de la vía respiratoria superior. Los pacientes con infección respiratoria por *S. maltophilia* suelen padecer alguna enfermedad pulmonar de base, como EPOC, fibrosis quística, o bronquiectasias que los predisponen a la adquisición respiratoria de este microorganismo. *Stenotrophomonas maltophilia* puede ser responsable de hasta un

5% de las neumonías nosocomiales, que se han asociado con la ventilación mecánica, con la utilización de antimicrobianos de amplio espectro, y con las neumonías previas por otros microorganismos como *P. aeruginosa*, como es el caso que nos ocupa. Radiológicamente pueden manifestarse como infiltrados unilaterales o bilaterales, afectando a uno o varios lóbulos, con o sin derrame pleural. Como se ha dicho, la fuente a través de la cual este microorganismo accede al aparato respiratorio no está bien aclarada. Aunque se ha aislado *S. maltophilia* en los circuitos de ventilación mecánica, este hecho también pudiera reflejar la contaminación de estos equipos desde los pacientes.

Se ha descrito que la mortalidad cruda de los pacientes que adquieren *S. maltophilia* oscila entre el 7% y el 69%, correspondiendo los porcentajes más altos a los que padecen una neoplasia o a los inmunodeprimidos con bacteriemia. Es difícil atribuir esta mortalidad en todos los casos a la infección causada por el patógeno *per se*, ya que las enfermedades de base de los pacientes contribuyen en la mayoría de las situaciones a esta elevada tasa. No obstante, algunos datos sugieren que, especialmente en pacientes con una neumonía asociada a la ventilación mecánica, las infecciones por *S. maltophilia* pueden, además de producir una morbilidad sustancial, incrementar la mortalidad.

PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES

Stenotrophomonas maltophilia es un microorganismo multirresistente emergente, por lo que debe vigilarse su incidencia en todos los centros que tratan a pacientes de riesgo, para detectar de forma precoz la aparición de brotes epidémicos. Las medidas de prevención deben incluir la aplicación de protocolos de limpieza y desinfección adecuados de los objetos ambientales de riesgo en función de sus características, la aplicación de las medidas de prevención de infecciones asociadas a dispositivos invasores, el seguimiento de las medidas de higiene básicas y el uso apropiado de los antimicrobianos de amplio espectro.

BIBLIOGRAFÍA

- ARPI M, VICTOR MA, MORTENSON I, GOTTSCHAU A, BRUUN B. In vitro susceptibility of 124 *Xanthomonas maltophilia* isolates: comparison of the agar dilution method with the E-test and two agar diffusion methods. *APMIS* 1996; 104:108-114.
- BONFIGLIO G, LIVERMORE DM. Effect of media composition on the susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28:837-842.
- DEL TORO MD, RODRÍGUEZ-BAÑO J, HERRERO M *et al.* Clinical epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* colonization and infection. *Medicine* 2002; 81:228-239.
- ELTING LS, KHANDORI N, BODEY GP, FAINSTEIN V. Nosocomial infections caused by *Xanthomonas maltophilia*: a case-control study of predisposing factors. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11:134-138.
- 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; 20:816-820.

SEVILLANO D, VALDEZATE S, GÓMEZ-LUS ML. Estado actual de la sensibilidad de *Stenotrophomonas maltophilia*. Rev Esp Quimioterap 2001; 14:138-154.

VILA J, MARCO F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002; 20:304-312.