

Stenotrophomonas maltophilia, un patógeno nosocomial de importancia creciente

Juan E. Corzo-Delgado y Jesús M. Gómez-Mateos

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

Stenotrophomonas maltophilia, inicialmente conocido como *Pseudomonas maltophilia* y más tarde denominado *Xanthomonas maltophilia*¹, es un bacilo gramnegativo no fermentador con una importancia creciente como agente nosocomial. Originalmente descrito como un microorganismo colonizador de limitado poder patogénico, en los últimos años se está describiendo como un verdadero patógeno asociado a una significativa morbimortalidad¹. Es un bacilo de distribución universal que se ha aislado en el suelo, el agua, los vegetales y los animales, así como en diferentes ambientes hospitalarios (agua de grifos, humidificadores, jabones y desinfectantes, catéteres, etc.), incluidas las manos del personal sanitario. Tan extendida distribución ambiental estaría en relación con la amplia diversidad genética que presentan los aislados clínicos, incluso en las cepas detectadas en un mismo centro durante un período concreto².

No son bien conocidos los mecanismos de virulencia de *S. maltophilia*, aunque recientemente se ha relacionado su patogenicidad con la expresión de determinados factores (hemolisina, elastasa y disminución de la estimulación de neutrófilos), de forma similar a como ocurre en otros bacilos no fermentadores³. Tampoco se conoce a fondo su modo de adquisición, si bien se asume que la hospitalización prolongada y la antibioterapia de amplio espectro actuarían seleccionando al microorganismo en las vías respiratorias o en el tracto gastrointestinal, pasando más tarde a colonizar otras localizaciones o producir diversas infecciones en pacientes especialmente predisuestos; de ahí su consideración como patógeno oportunista de ámbito nosocomial¹. En este sentido, *S. maltophilia* se ha aislado en las heces del 9,5% de pacientes oncológicos con diarrea y hasta en un tercio de pacientes con neoplasia hematológica^{1,4}. También se ha comprobado, mediante técnicas epidemiológicas de tipificación molecular, que es posible una verdadera transmisión horizontal intrahospitalaria⁵.

S. maltophilia se aísla con frecuencia del tracto respiratorio de pacientes en riesgo, donde y se suele considerar un contaminante⁶, aunque también es un verdadero causante de infección respiratoria como demuestran Del Toro et al⁷ en el estudio que se presenta en este número de la revista. En dicho estudio, así como en otro multicéntrico reciente coordinado por el mismo grupo⁸, se evalúa el papel global de *S. maltophilia* como patógeno hospitalario, y

se ha encontrado que el origen respiratorio fue el más frecuente (42-46% del total) en pacientes con infección significativa, y la neumonía la infección de mayor relevancia (26,7-32%), sobre todo por asociarse a una mortalidad importante⁷. En un estudio multinacional realizado durante 1997-99 (programa SENTRY)⁹, la infección respiratoria por *S. maltophilia* fue la más frecuente de las producidas por dicho agente en todos los centros participantes, con una tendencia creciente durante el período de estudio en los hospitales europeos. A su vez, el foco respiratorio constituye el origen más frecuente, junto con los catéteres intravenosos, de la bacteriemia por *S. maltophilia*^{9,10}. Parece, por tanto, que la localización respiratoria podría tener un papel fundamental en la colonización e infección humana por este microorganismo.

La colonización e infección por *S. maltophilia* se ha relacionado con determinados factores predisponentes, tanto intrínsecos al paciente (en especial inmunodepresión de diferentes causas, enfermedades crónicas subyacentes, neoplasias sólidas y hematológicas, fibrosis quística y neutropenia), como extrínsecos (presencia de catéteres venosos centrales, estancia en cuidados intensivos, ventilación mecánica y hospitalización prolongada), y es de especial importancia el tratamiento antibiótico previo^{1,7,8}. Del Toro et al⁷ encuentran que el 82,2% de los pacientes habían recibido antibioterapia en los 2 meses precedentes, sobre todo cefalosporinas (59%) y carbapenemes (36%). En un estudio realizado en Andalucía ya mencionado los factores asociados con *S. maltophilia* fueron la presencia de ventilación mecánica y el uso previo de antibióticos (carbapenemes, ceftazidima y quinolonas)⁸. Aparecen resultados similares al analizar pacientes con bacteriemia por *S. maltophilia*^{10,11}, quienes recibieron en el 45-70% de los casos antibioterapia reciente (especialmente cefalosporinas, carbapenemes y quinolonas). *S. maltophilia* presenta una resistencia intrínseca de alto grado que junto con las resistencias adquiridas por presión selectiva de los antibióticos, le aportan una ventaja ecológica sobre otros posibles patógenos en el medio hospitalario¹². Probablemente la exposición a antibióticos de amplio espectro tenga un papel más relevante en la selección del patógeno que la exposición a un determinado fármaco¹².

Aunque considerado generalmente como patógeno nosocomial, en los últimos años se comunica con frecuencia *S. maltophilia* en pacientes extrahospitalarios, y se relaciona con la edad avanzada de los enfermos y la presencia de enfermedades crónicas, especialmente patología respiratoria¹³. Este grupo supuso el 9-32% en los estudios ya mencionados^{7,8}. Sin embargo, una parte importante de estos pacientes pueden pertenecer al subgrupo actualmente denominado como "relacionado con la atención sanitaria"¹⁴, pacientes con características propias en cuanto a

Correspondencia: Dr. Juan E. Corzo-Delgado.
Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario de Valme.
Autovía de Cádiz, s/n. 41018 Sevilla. España.
Correo electrónico: jecorzo@nacom.es

Manuscrito recibido el 26-8-2005; aceptado el 6-9-2005.

factores epidemiológicos implicados y que debería tenerse en cuenta de cara a planificar estrategias preventivas, e incluso de terapia empírica, frente a *S. maltophilia* y a otros patógenos multirresistentes.

Las tasas de aislamiento de *S. maltophilia* en hospitales se han ido incrementando en los últimos años, tanto como colonizador, como agente causante de infección, en especial en aquellos pacientes en los que concurren varios de los factores de riesgo antes mencionados¹. En dos estudios nacionales realizados en hospitales con más de 500 camas la incidencia de casos de cualquier localización osciló entre 3,4 y 12,1 por cada 10.000 ingresos⁸, o bien 0,24 episodios de bacteriemia por cada 1.000 ingresos/año¹¹. En cuanto al pronóstico, en pocos estudios no focalizados a situaciones clínicas concretas (principalmente bacteriemias y neumonías) se ha evaluado la mortalidad directamente relacionada con la propia infección por *S. maltophilia*. Del Toro et al⁷ obtienen una mortalidad bruta global del 44%, dependiendo básicamente de la gravedad de los pacientes (índice APACHE II con *odds ratio* [OR]: 1,5; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,2-2,0). En los casos con neumonía la mortalidad bruta fue del 83%, y estaba directamente relacionada con la infección en el 50% de ellos. En estudios de bacteriemias la mortalidad atribuible ha sido del 26,7-44%^{10,15}, y llegó al 46% en los primeros 3 días¹⁰. En pacientes con neumonía y bacteriemia por *S. maltophilia* la mortalidad se ha relacionado de manera directa con un tratamiento inicial inadecuado^{10,15,16}, por lo que este dato debe tenerse en cuenta si se establece un tratamiento empírico precoz.

Una importante característica de *S. maltophilia* es su elevada y múltiple resistencia antibiótica debido a diferentes mecanismos en los que participan la producción de betalactamasas (L1 y L2), la impermeabilidad de la membrana externa y la expresión de bombas de expulsión activa¹². Estos mecanismos le confieren resistencia de alto grado frente a betalactámicos, incluyendo cefalosporinas de tercera generación y carbapenemes, aminoglucósidos, macrólidos y, de forma variable, a quinolonas. La presencia de un sistema de expulsión activa frente a diferentes antibióticos (SmeC) podría tener un papel relevante en la resistencia antimicrobiana de muestras clínicas¹⁷. *In vitro* trimetoprima-sulfametoxazol (TS) es el fármaco con mayor potencia frente a *S. maltophilia*, con tasas de sensibilidad generalmente superiores al 90% en estudios internacionales sobre resistencia antibiótica⁹, aunque la resistencia al mismo es variable y puede alcanzar hasta el 25-58%¹. En un estudio multinacional (programa SENTRY)⁹ sobre 842 cepas de *S. maltophilia* la tasa de resistencia a TS osciló entre el 2% en Canadá y América Latina hasta el 10% en Europa, con la posibilidad de que la variabilidad geográfica detectada estuviera relacionada con la heterogeneidad y falta de reproducibilidad de las técnicas de sensibilidad empleadas en los distintos centros. Ticarcilina-ácido clavulánico suele ser el betalactámico con mejor actividad frente a *S. maltophilia* (10-30% de resistencias en el estudio SENTRY)⁹ y las nuevas fluorquinolonas presentan generalmente menos resistencias que ciprofloxacino (2-15% para gatifloxacino y trovafloxacino frente a 21-53% para ciprofloxacino)⁹. Estos datos coinciden con estudios realizados *in vitro* y en modelos experimentales^{18,19} en los que la actividad antibacteriana de gatifloxacino y moxifloxacino fue superior a la de ciprofloxacino, aunque se ha detectado la aparición de resistencias durante el tra-

tamiento con ambos fármacos¹⁹. Este hecho puede ser de trascendencia clínica ya que apoyaría el uso de terapias combinadas y en dosis máximas, en vez de monoterapias, en el tratamiento de infecciones graves por *S. maltophilia*.

Otros fármacos que presentan buena actividad *in vitro* son minociclina y doxiciclina, aunque no hay suficiente experiencia clínica con ellos^{1,18}. El uso en combinación de ciprofloxacino y ceftazidima, o bien de ticarcilina-ácido clavulánico y TS, ha mostrado efecto sinérgico en estudios *in vitro* preliminares²⁰. Es complejo extraer conclusiones clínicas de las diferentes asociaciones identificadas como sinérgicas *in vitro* debido a las distintas metodologías empleadas para su determinación y a que los resultados pueden variar en función de la técnica empleada¹². Por otro lado, faltan estudios que utilicen estas asociaciones en la práctica clínica, por lo que no contamos con datos suficientes acerca de su eficacia. Son necesarios estudios controlados que determinen el tratamiento óptimo de elección, con uno o más fármacos, dado que las recomendaciones actuales están basadas en trabajos retrospectivos y de casos aislados.

S. maltophilia se posiciona hoy en día como un patógeno nosocomial de ámbito general, añadiéndose a otros multirresistentes como *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*, falta por delimitar su trascendencia real como patógeno relacionado con la atención sanitaria extrahospitalaria. No está bien definido su tratamiento óptimo, pero debido a su resistencia antibiótica y a su potencial mortalidad relacionada, el tratamiento combinado con varios fármacos activos (TS, ticarcilina-ácido clavulánico y/o fluorquinolonas) debería ser evaluado mediante estudios adecuados. Todo ello sin olvidar que la prevención de *S. maltophilia* se fundamenta en una aplicación prudente de la antibioterapia en los centros sanitarios.

Bibliografía

1. Senol E. *Stenotrophomonas maltophilia*. The significance and role as a nosocomial pathogen. J Hosp Infect. 2004;57:1-7.
2. Valdezate S, Vindel A, Martín-Dávila P, Sánchez del Saz B, Baquero F, Cantón R. High genetic diversity among *Stenotrophomonas maltophilia* strains despite their originating at a single hospital. J Clin Microbiol. 2004;42:693-9.
3. Podschun R, Sahly H, Vellmer N, Ullman U. Expression of putative pathogenicity factors by clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2004 May 1-4; Prague, Czech Republic. Abstract P1562.
4. Apisarnthanarak A, Fraser VJ, Dunne WM, Little JR, Hoppe-Bauer J, Mayfield JL, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* intestinal colonization in hospitalized oncology patients with diarrhoea. Clin Infect Dis. 2003;37:1131-5.
5. García de Viedma D, Marín M, Cercenado E, Alonso R, Rodríguez-Creixems 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.
6. Pathmanathan A, Waterer GW. Significance of positive *Stenotrophomonas maltophilia* culture in acute respiratory tract infection. Eur Respir J. 2005;25:911-4.
7. Del Toro MD, Rodríguez-Baño J, Martínez-Martínez L, Pascual A, Pérez-Cano R, Perea E, et al. Características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de la infección por *Stenotrophomonas maltophilia*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23.
8. Del Toro MD, Rodríguez-Baño J, Herrero M, Rivero A, García-Ordóñez MA, Corzo J, et al. Clinical epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* colonization and infection: a multicenter study. Medicine. 2002;81:228-39.
9. 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 Suppl 2: 104-13.
10. Lai CH, Chi CY, Chen HP, Chen TL, Lai CJ, Fung CP, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004;37:350-8.
 11. 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.
 12. Sevillano D, Valdezate S, Gómez-Lus ML. Estado actual de la sensibilidad de *Stenotrophomonas maltophilia*. *Rev Esp Quimioter*. 2001;14: 138-54.
 13. Pearlman E, Butala S, Bilello L, Stauffer J. *Stenotrophomonas maltophilia* (SM) in an ambulatory patient population. 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2002 April 24-27; Milan, Italy. Abstract P1435.
 14. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137:791-7.
 15. Senol E, DesJardin J, Stark PC, Barefoot L, Snyderman DR. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002;34: 1653-6.
 16. Hanes SD, Demirkan K, Tolley E, Boucher BA, Croce MA, Wood GC, et al. Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. *Clin Infect Dis*. 2002;35: 228-35.
 17. Li XZ, Zhang L, Poole K, SmeC, an outer membrane multidrug efflux protein of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46: 333-43.
 18. Nicodemo AC, Araujo MRE, Ruiz AS, Gales AC. *In vitro* susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: comparison of disc diffusion, Etest and agar dilution methods. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:604-8.
 19. Ba BB, Feghali H, Arpin C, Saux MC, Quentin C. Activities of ciprofloxacin and moxifloxacin against *Stenotrophomonas maltophilia* and emergence of resistant mutants in an *in vitro* pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:946-53.
 20. Liaw SJ, Teng LJ, Hsueh PR, Ho SW, Luh KT. *In vitro* activities of antimicrobial combinations against clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Formos Med Assoc*. 2002;101:495-501.