



Protocolo de investigación

Caracterización de adultos con aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia* en una institución de alta complejidad entre 2019 y 2023

Autor:

Gabriel Burgos Angulo

Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de especialista en Infectología

Bogotá DC-Colombia

2023

Título del documento

“Caracterización de adultos con aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia* en una institución de alta complejidad entre 2019 y 2023”

Autor

Gabriel Burgos Angulo

Tutores

Jairo Enrique Pérez

Danna Lesley Cruz

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Infectología

Universidad del Rosario

Bogotá DC - Colombia

2023

## **Identificación del proyecto**

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: “Caracterización de adultos con aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia* en una institución de alta complejidad entre 2019 y 2023”

Instituciones participantes: Fundación Cardio infantil – La Cardio  
Universidad del Rosario

Tipo de investigación: Original

Investigador principal:

José Cruz

Investigadores asociados:

Gabriel Burgos Angulo

Jairo E. Pérez

Yuri Mercedes Mendieta Alvarado

Danna Lesley Cruz

Asesor clínico o temático: Jairo Enrique Pérez

Asesor metodológico: Danna Lesley Cruz

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## Contenido

<b>1. Introducción</b> .....	8
1.1. <i>Planteamiento del problema</i> .....	8
1.2. <i>Justificación</i> .....	9
<b>2. Marco Teórico</b> .....	9
<b>3. Pregunta de investigación</b> .....	15
<b>4. Objetivos</b> .....	15
4.1. <i>Objetivo general</i> .....	15
4.2. <i>Objetivos específicos</i> .....	15
<b>5. Metodología</b> .....	16
5.1. <i>Tipo y diseño de estudio:</i> .....	16
5.2. <i>Población</i> .....	16
5.3. <i>Tamaño de muestra</i> .....	16
5.4. <i>Criterios de selección</i> .....	17
5.4.1. <i>Criterios de inclusión</i> .....	18
5.4.2. <i>Criterios de exclusión</i> .....	18
5.5. <i>Variables</i> .....	18
5.6. <i>Hipótesis</i> .....	28
5.7. <i>Plan de análisis</i> .....	29
5.8. <i>Proceso de recolección de la información</i> .....	30
<b>6. Aspectos éticos</b> .....	32
<b>7. Administración del proyecto</b> .....	33
7.1. <i>Cronograma</i> .....	33
7.2. <i>Presupuesto</i> .....	33
<b>8. Resultados</b> .....	34
<b>9. Discusión</b> .....	44
<b>10. Referencias</b> .....	49
<b>11. Anexos</b> .....	57

## Resumen

**Antecedentes:** Las infecciones por *S. maltophilia* presentan desafíos clínicos debido a las limitadas opciones terapéuticas y su asociación con resultados adversos. En nuestro país no existen datos acerca de susceptibilidad antimicrobiana, tratamientos, o desenlaces en pacientes con este microorganismo.

**Metodología:** Se realizó un estudio de cohorte único retrospectivo para caracterizar las infecciones por *S. maltophilia*. Se recopilaron datos demográficos, comorbilidades, adquisición de la infección, focos infecciosos, sensibilidad antimicrobiana y desenlaces clínicos. Se realizó un análisis exploratorio para establecer asociación entre los desenlaces y las variables clínicas más relevantes.

**Resultados:** Se incluyeron 58 pacientes en un periodo de 5 años. La mortalidad fue de 51.7% y la adquisición nosocomial fue común en el 82.8% de los casos. La neumonía fue la presentación clínica más común (34.5%), seguida de la traqueítis (22.4%) y la bacteriemia (19%). El 20% de la población fueron pacientes con trasplante de órgano sólido, y se observó asociación entre la Co-infección por SARS-CoV-2 y mortalidad.

**Conclusión:** Los hallazgos resaltan los pobres desenlaces asociados a *S. maltophilia* destacando la necesidad de una vigilancia continua y estrategias preventivas para mejorar los desenlaces clínicos en esta población. Es importante profundizar en el entendimiento de la respuesta al tratamiento en pacientes con trasplante de órgano sólido, dada su alta prevalencia en nuestra cohorte. En conjunto, estos hallazgos proporcionan una visión detallada de las características clínicas, el manejo terapéutico y los resultados en pacientes con infecciones por *S. maltophilia*, ofreciendo una base sólida para futuras investigaciones y una guía práctica para mejorar la atención de estos pacientes.

**Palabras claves:** *Stenotrophomonas maltophilia*; Farmacorresistencia Bacteriana; Infección Hospitalaria; Bacteriemia; Neumonía Bacteriana.

## Abstract

Abstract (250 words)

**Background:** Infections caused by *S. maltophilia* pose a clinical challenge due to limited therapeutic options and their association with adverse outcomes. In our country, there is a lack of data on antimicrobial susceptibility, treatments, or outcomes in patients with this microorganism.

**Methodology:** A single retrospective cohort study was conducted to characterize *S. maltophilia* infections. Demographic data, comorbidities, infection acquisition, infectious foci, antimicrobial sensitivity, and clinical outcomes were collected. An Exploratory analysis was performed to establish associations between outcomes and the most relevant clinical variables.

**Results:** 58 patients were included over a 5-year period. Mortality was 51.7%, with nosocomial acquisition in 82.8% of cases. Pneumonia was the most common clinical presentation (34.5%), followed by tracheitis (22.4%) and bacteremia (19%). 20% of the population were solid organ transplant patients, and an association between SARS-CoV-2 coinfection and mortality was observed.

**Conclusion:** Results highlight the poor outcomes associated with *S. maltophilia*, underscoring the need for continuous monitoring and preventive strategies to improve clinical outcomes. It is important to deepen understanding of treatment response in solid organ transplant patients, given their high prevalence in our cohort. Together, these findings provide a detailed insight into the clinical characteristics, therapeutic management, and outcomes in patients with *S. maltophilia* infections, offering a solid foundation for future research and practical guidance to enhance patient care.

**Key Word:** **Stenotrophomonas maltophilia; Drug Resistance, Bacterial; Cross Infection; bacteriemia; Pneumonia, Bacterial.**

## **I. Introducción**

### *1.1. Planteamiento del problema*

La Fundación Cardio infantil – LaCardio es un centro de referencia nacional para pacientes con enfermedades complejas, incluyendo patologías cardiovasculares, hepáticas y hematológicas. Adicionalmente es un referente internacional en cirugía cardiovascular y trasplante de órgano sólido. Conforme la complejidad de los pacientes aumenta, requiriendo procedimientos invasivos, estancias hospitalarias prolongadas y estados de inmunosupresión, es frecuente observar complicaciones infecciosas, particularmente por gérmenes multidrogo resistentes (MDR), que representan un reto clínico (1,2).

A nivel mundial, entre el 30 y 60% de los pacientes con cirrosis descompensada presentan infecciones por bacterias MDR (3,4). En Colombia la literatura es escasa, limitándose a un informe de 78 pacientes que reportó una prevalencia infecciones por MDR del 25.6% en pacientes con cirrosis y bacteriemia (5). Una tendencia similar se ha observado en los receptores de órgano sólido y en pacientes con neoplasias hematológicas, donde incluso algunas series han reportado que más de la mitad de los aislamientos corresponden a MDR y confieren una mortalidad intrahospitalaria de hasta el 60% (6,7).

La *Stenotrophomonas maltophilia* es una bacteria gramnegativa aerobia ampliamente distribuida en el medio ambiente y es el agente causal de infecciones que incluyen el tracto respiratorio, el tracto urinario, la piel, tejidos blandos, bacteriemia y sepsis (8). Estas infecciones son inusuales en personas inmunocompetentes y sin presión antibiótica previa, sin embargo, es un germen relativamente frecuente en pacientes tratados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), expuestos a antibióticos de amplio espectro y con múltiples comorbilidades (9) como la población que se atiende en la Fundación Cardio–infantil–LaCardio.

La importancia de la *S. maltophilia* como patógeno está claramente establecida. En Europa y Estados Unidos se encuentra dentro de los 10 patógenos más aislados en neumonía nosocomial y dentro de las 6 principales causas de neumonía en las UCI (10,11). En Latinoamérica, en el año 2010, fue uno de 10 patógenos más frecuentemente aislados en neumonía en general (12).

La *S. maltophilia* se caracteriza por que de manera constitutiva expresa dos betalactamasas que le confieren resistencia natural virtualmente a todos los betalactámicos, incluyendo los carbapenémicos y los nuevos inhibidores de betalactamasas, al igual que otros mecanismos de resistencia que impiden el uso de muchos otros grupos de antimicrobianos, limitando sus opciones terapéuticas(9). Recientemente Varón et al. describieron en nuestra institución, cómo las infecciones por bacterias resistentes a carbapenémicos en pacientes críticamente enfermos se relacionan con altas tasas de complicaciones clínicas, prolongación de estancia en UCI y mortalidad intrahospitalaria (13).

Además de sus mecanismos de resistencia naturales, la *S. maltophilia* puede adquirir mecanismos de resistencia a las pocas opciones terapéuticas disponibles, generando incertidumbre acerca de cómo tratar las infecciones por este microorganismo y como evitar un mal desenlace en los pacientes con este aislamiento (14).

## 1.2. Justificación

Actualmente, en Colombia solo existen reportes de casos de infecciones por *S. maltophilia* siendo la más grande la reportada por Algarín-Lara y cols. con 7 aislamientos (15). Esta situación impide conocer datos epidemiológicos locales de prevalencia, factores asociados a la infección, resistencia antimicrobiana y desenlaces clínicos de la población que se enfrenta a estas infecciones. Teniendo en cuenta que las infecciones por esta bacteria se asocian a altas tasas de mortalidad, además de contar con pocas opciones terapéuticas, es de vital importancia describir el comportamiento en nuestro medio, incluyendo la existencia de patrones de resistencia adquirida, los tratamientos utilizados y la tasa de respuesta, para permitir orientar el manejo de los pacientes.

## 2. Marco Teórico

Las infecciones por bacterias Gram negativas resistentes son una amenaza para la salud global. Los entes nacionales e internacionales de vigilancia de la resistencia bacteriana han alertado sobre un aumento progresivo a través de los años, por lo que la OMS las incluye en su lista de patógenos priorizados para la investigación y desarrollo de nuevas terapias antimicrobianas (16).

*S. maltophilia* es un bacilo Gram negativo ambiental, aerobio, no fermentador, oxidasa negativo y muy relacionado con el género *Pseudomonas*. Durante la historia recibió múltiples nombres, categorizada inicialmente dentro del género *Pseudomonas*. Sin embargo, desde 1993 se clasificó como *S. maltophilia* dadas sus características filogenéticas (8). En general es considerado un patógeno oportunista con baja virulencia. Pese a lo anterior, es una bacteria con la capacidad de generar biofilm y otros factores de virulencia que le permiten colonizar e infectar a pacientes vulnerables como aquellos con enfermedades pulmonares o neoplasias hematológicas (17), encontrando tasas de mortalidad en algunas series de casos de casi el 70% (9).

En los últimos años se ha evidenciado un aumento progresivo en la incidencia de infecciones por *S. maltophilia*, con un estimado de 7.1 a 37.7 casos por 10.000 egresos hospitalarios (18). Los focos de origen de la infección descrito más frecuentemente son la neumonía y la bacteriemia, seguido con menor frecuencia por infección de vías urinarias, infección de piel y tejidos blandos y endocarditis. Particularmente para el foco respiratorio, en Europa y Estados Unidos se encuentra dentro de los 10 patógenos más aislados en neumonía nosocomial y dentro de los 6 más frecuentes de neumonía en UCI (10,11). Para el año 2010 fue uno de los 10 patógenos más frecuentemente aislados en neumonía en Latinoamérica (12). Además de su alta frecuencia en escenarios particulares, históricamente la mortalidad asociada a la neumonía por *S. maltophilia* ha sido mayor al 60% (19), y de manera preocupante, los estudios recientes describen una mortalidad no muy distante de la anterior, cercana al 50% (20).

Con respecto a los factores de riesgo para la infección, Wang et al. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de 18 estudios de pacientes con neumonía (n=4697) resaltando que la ventilación mecánica invasiva (OR=14.16 IC95% 5.85-34.39), hospitalización prolongada (OR=14.56 IC95% 6.12-23.01), el uso de 3 o más tipos de antimicrobianos (OR=6.21 IC95% 1.24-31.14) y la intubación orotraqueal (OR=6.07 IC95% 1.97-3.64) se

asociaron con un mayor riesgo de infección del tracto respiratorio inferior por *S.maltophilia* (21). Adicionalmente, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los tumores sólidos, el uso de corticoesteroides y el uso de dispositivos invasivos como traqueostomías, catéter venoso central y sondas urinarias también se encuentran asociados a estos cuadros (22).

En cuanto a la bacteriemia Hotta et al. compararon los factores de riesgo y la mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *S. maltophilia* con aquellos con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii*. De forma llamativa se encontró que de estos tres bacilos Gram negativos no fermentadores, *S. maltophilia* tiene mayor mortalidad a 30 días (33.3% vs 21.5% en *P. aeruginosa* y 17.3% en *A. baumannii*). Los principales factores de riesgo asociados con la infección del torrente sanguíneo por este germen fueron el uso de carbapenémicos (OR 2.8), cefalosporinas antipseudomónicas (OR 4.0) y el aislamiento previo de *S. maltophilia* (OR 16.4) (23).

Un estudio más reciente realizado por Tuncel et al. describió una cohorte de 140 pacientes con mortalidad a 30 días del 45.7%. Adicionalmente, el uso de esteroides en el último mes, tumores sólidos y un puntaje en la escala de bacteriemia de Pittsburg  $\geq 4$  se asociaban a mayor riesgo de desenlace fatal. En contraparte, el retiro del catéter venoso central fue el principal factor protector para la mortalidad a 14 y 30 días (OR 0.05 y 0.039 respectivamente) (24).

En Colombia se cuenta con pocos datos con respecto a este microorganismo. El Instituto Nacional de Salud dentro de sus programas de vigilancia de la resistencia antimicrobiana y de infecciones asociadas a la atención en salud reportó que en el año 2021 *S. maltophilia* representó el 2.1% de las infecciones del torrente sanguíneo asociado a dispositivos de pacientes en UCI. Adicionalmente, representó el 4.4% de las neumonías asociadas al ventilador y tan solo el 0.2% de infecciones del tracto urinario (25). De estos datos se desconoce más información como la mortalidad o la resistencia antibiótica.

De igual manera no existen estudios descriptivos o analíticos de esta bacteria en Colombia salvo por la serie de casos de 7 casos publicada por Algarín-Lara et al (15). En esta serie se describió el aislamiento de *S. maltophilia* por lavado broncoalveolar de pacientes con infección severa por SARS-CoV-2, quienes además cumplieron criterios de neumonía asociada al ventilador. La mortalidad de esta serie fue del 100% a pesar de que 6 de los 7 pacientes recibieron tratamiento dirigido para *S. maltophilia*. En este estudio tampoco se describen resultados de susceptibilidad antimicrobiana.

*S. maltophilia* crece bien en los medios de cultivo convencionales usados de manera frecuente en los laboratorios de microbiología, como hemocultivos automatizados aerobios y agar MacConkey. En agar sangre sus colonias expiden olor característico a amonio, son no hemolíticas y de color “lavanda”, mientras que en MacConkey son incoloras por no fermentar azucres, muy similar a las colonias de *P. aeruginosa* (26). Si bien existen medios selectivos con imipenem, vancomicina, anfotericina B, y azul de bromotimol con buenas tasas de aislamiento, estos no están ampliamente distribuidos en nuestro medio (27,28).

Para la identificación en el laboratorio actualmente se utilizan diferentes sistemas automatizados que ocasionalmente clasifican erróneamente los aislamientos como otros bacilos no fermentadores como *P. aeruginosa* y *B. cepacia* (9). En los últimos años han surgido diferentes métodos de identificación con mayor rapidez y certeza diagnóstica, principalmente técnicas moleculares de amplificación de ácidos nucleicos y la espectrometría de masas por ionización-desorción asistida por matriz con tiempo de vuelo (MALDI-TOF). Dentro de las técnicas moleculares ampliamente difundidas existen las reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex, las cuales pueden identificar múltiples patógenos de forma simultánea en diferentes muestras clínicas. Específicamente para *S. maltophilia* existen paneles de hemocultivos positivos con una correlación de identificación para Gram negativos del 90%. Sin embargo, esta prueba no permite amplificar genes de resistencia asociados a *S. maltophilia* (29).

Con respecto al MALDI-TOF tiene una alta concordancia con la secuenciación del rRNA16S bacteriano y es superior a la identificación fenotípica convencional (30). Aún más, la combinación de MALDI-TOF con los métodos de identificación automatizados tienen una certeza cercana al 100% siempre que la base de datos para identificación se encuentre actualizada (31), por lo que actualmente se considera el mejor método de identificación disponible en los laboratorios de microbiología médica.

*S. maltophilia* es intrínsecamente resistente a una gran cantidad de antibióticos. Esta resistencia está mediada principalmente por modificación enzimática y bombas de expulsión. Los betalactámicos, uno de los grupos de antibióticos más utilizados, son hidrolizados por dos betalactamasas cromosómicas L1 y L2. L1 es una metalo- $\beta$ -lactamasa que hidroliza penicilinas, cefalosporinas, y carbapenémicos, pero no aztreonam. Por otro lado, L2 es una serina betalactamasa, con actividad contra cefalosporinas y aztreonam(9). La combinación

de estas dos enzimas confiere resistencias virtualmente a todos los  $\beta$ -lactámicos. También está ampliamente descrita la resistencia intrínseca a aminoglucósidos, mediada por bombas de eflujo y las enzimas modificadoras ClpA y HtpX, entre otros grupos de antimicrobianos (32).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para el año 2023 únicamente considera posible las pruebas de susceptibilidad para levofloxacin, minociclina, trimetoprima sulfametoxazol (TMP/STO), cefiderocol, y ceftazidima, sin que existan métodos para evaluar la tigeciclina (33). No obstante, evidencia reciente ha demostrado las altas tasas de errores asociados a los diferentes métodos de susceptibilidad.

El método de referencia para obtener la susceptibilidad de *S. maltophilia* es la microdilución en caldo, que solo se realiza por laboratorios de referencia y no está ampliamente distribuido. Buscando una alternativa más disponible, Khan et al. evaluaron la correlación de los aislamientos por métodos manuales y automatizados (34). Para los métodos manuales (difusión en disco y difusión en gradiente) se encontró una excelente correlación para TMP/STO y minociclina, especialmente en el método de difusión en gradiente, cercana al 100%. Por el contrario, para la levofloxacin los métodos manuales encontraron una correlación menor al 90%. Para los métodos automatizados evaluaron el rendimiento de Vitek 2, MicroScan, Walkaway y Phoenix comparado con la microdilución en caldo. En general el rendimiento fue subóptimo para los tres sistemas con tasas de falsos susceptibles mayor al 3% para TMP/STO en MicroScan y Phoenix, al igual que levofloxacin en MicroScan. Los porcentajes de falsos resistentes fueron mayores al 3% para TMP/STO en Vitek 2 y para levofloxacin en Phoenix. Considerando estos hallazgos, siempre que se obtenga la susceptibilidad por métodos automatizados y no haya una respuesta clínica al tratamiento instaurado, se debería confirmar el perfil con métodos manuales (prefiriendo la difusión en gradiente).

Está claro que el uso de antimicrobianos susceptibles tiene un gran impacto en lo desenlace clínicos. En una cohorte de 214 pacientes críticos con bacteriemia por *S. maltophilia* el tener un tratamiento óptimo se asoció una menor mortalidad comparados con aquellos que no (10.5% vs 46.9%  $p < 0.001$ ) (35). A pesar de esto, existen controversias con respecto al

tratamiento debido a los mecanismos de resistencia, dificultades para la identificación y realización de pruebas de susceptibilidad.

Según lo expuesto anteriormente, el conocimiento de la resistencia a los antimicrobianos utilizados en una población es muy importante para orientar el tratamiento antibiótico. Dadashi et al. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de la distribución y prevalencia global de la resistencia antibiótica por *S. maltophilia*. Incluyeron 39 series de casos y 184 estudios de prevalencia reportando que la levofloxacina es el antibiótico con mayores tasas de resistencia (14.4%), seguido por TMP/STO (9.2%) y minociclina (1.4%) (36). Específicamente para América la tasa de resistencia para TMP/STO fue 7%. Como se mencionó previamente, en nuestro país no contamos con datos de susceptibilidad antimicrobiana.

Adicionalmente Ko et al. evaluaron en un metaanálisis (n=632) los desenlaces clínicos asociados al uso de TMP/STO vs quinolonas, sin encontrar diferencias entre los dos grupos(37). Con respecto a otras opciones terapéuticas como la minociclina y el cefiderocol tienen pocos datos clínicos y no están ampliamente disponibles en nuestro medio. La tigeciclina, aunque disponible, no tiene pruebas de susceptibilidad y tiene poca utilidad en bacteriemia e infección de vías urinarias por su farmacocinética (38). En los últimos años, se ha evaluado el uso de aztreonam más ceftazidima avibactam aprovechando el efecto del avibactam para inhibir a L2 y la incapacidad de L1 para hidrolizar aztreonam. Aunque existen datos de eficacia, estos son de reportes de caso y estudios in-vitro por lo que es una opción de último recurso de uso no aprobado (39,40).

Sumando todo lo anterior, las estrategias terapéuticas para *S. maltophilia* sugeridas por guías internacionales son la administración de TMP/STO para infecciones leves, y en caso de resistencia o contraindicación levofloxacina, minociclina o tigeciclina (38). En caso de infecciones moderadas o severas se podrá considerar la terapia combinada basada en TMP/STO más minociclina, levofloxacina, o tigeciclina. Como último recurso se describe el uso de ceftazidima/avibactam más aztreonam.

En conclusión, *S. maltophilia* es una bacteria Gramnegativa emergente que puede causar infecciones en pacientes inmunocomprometidos y hospitalizados con dispositivos médicos. Aunque se considera un microorganismo de baja virulencia, presenta factores de virulencia

y capacidad para formar biopelículas que contribuyen a su persistencia y resistencia a los desinfectantes. Además, su resistencia intrínseca y adquirida a múltiples antimicrobianos dificulta el tratamiento de las infecciones.

### **3. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las características y desenlaces clínicos de los pacientes adultos con aislamiento de *S. maltophilia* en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología entre 2019 y 2023?

### **4. Objetivos**

#### *4.1. Objetivo general*

Describir las características clínicas y microbiológicas de los pacientes adultos con aislamiento de *S. maltophilia* en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología entre 2019 y 2023

#### *4.2. Objetivos específicos*

1. Determinar la prevalencia del aislamiento de *S. maltophilia* en el total de cultivos y en los cultivos positivos de pacientes adultos en el periodo evaluado
2. Describir las características demográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes adultos con infección o colonización por *S. maltophilia*.
3. Describir las características microbiológicas y de resistencia antimicrobiana de los aislamientos de *S. maltophilia*.
4. Caracterizar los esquemas antibióticos recibidos antes del aislamiento y el tratamiento que se recibió para el aislamiento
5. Documentar los desenlaces clínicos de pacientes con infección o colonización por *S. maltophilia* (requerimiento de UCI, ventilación mecánica, falla renal, diálisis, mortalidad intrahospitalaria)

6. Explorar los factores clínicos, microbiológicos y terapéuticos que se asocian con mortalidad en pacientes con infección o colonización por *S. maltophilia*

## 5. Metodología

### 5.1. Tipo y diseño de estudio:

Estudio observacional de cohorte retrospectivo, descriptivo con componente analítico exploratorio.

### 5.2. Población

- *Población de referencia*: Pacientes mayores de 18 años hospitalizados en UCI, sala general o urgencias con al menos un cultivo positivo para *S. maltophilia*
- *Población objetivo*: Pacientes mayores de 18 años hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil en UCI, sala general o urgencias con al menos un cultivo positivo para *S. maltophilia*
- *Población accesible*: Pacientes mayores de 18 años hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil en UCI, sala general o urgencias entre enero de 2019 y diciembre de 2023 con al menos un cultivo positivo para *S. maltophilia* que cuenten con registro en la historia clínica electrónica

### 5.3. Tamaño de muestra

Teniendo en cuenta el carácter descriptivo del estudio, se calculó el tamaño de la muestra utilizando la metodología descrita por Lohr et al. para estudios de prevalencia (41):

$$n = (Z^2 * p * q) / E^2$$

Donde:

- n es el tamaño de muestra necesario.
- Z es el valor z correspondiente al nivel de confianza deseado. En este caso se utilizará Z=1.96 para un nivel de confianza del 95%
- p es la estimación de la prevalencia o proporción esperada de pacientes con aislamiento de *S. maltophilia* en la población de interés. Basados en la literatura previa se espera una prevalencia del 2% (42), por lo que p=0.02
- q es 1 – p, es decir q = 0.98

- E es el margen de error aceptable. Representa la máxima diferencia aceptable entre la muestra y la población real. Para este caso se define  $E = 0.03$ , que corresponde a  $\pm 3\%$ .

Sustituyendo los valores en la fórmula, tenemos:

$$n = (1.96^2 * 0.02 * (1 - 0.02)) / (0.03^2)$$

$$n = (3.8416 * 0.02 * 0.98) / 0.001$$

$$n = 0.07529 / 0.001$$

$$n \approx 83.66$$

Se considera una tasa de deserción del 10% en tu estudio:

$$n = n / (1 - d)$$

Donde:

- n es el tamaño de muestra calculado anteriormente (84 en nuestro caso).
- d es la tasa de deserción expresada como decimal (10% se traduce a 0.1).

Aplicando la fórmula:

$$n = 83.66 / (1 - 0.1)$$

$$n = 83.66 / 0.9$$

$$n \approx 94$$

Por lo tanto, para tener en cuenta una tasa de deserción del 3%, se recomendaría un tamaño de muestra de 94 pacientes adultos con aislamiento de *S. maltophilia* en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología entre 2019 y 2023. Se pretende incluir todos los pacientes elegibles disponibles en el periodo evaluado, que de acuerdo con los registros del laboratorio de microbiología corresponden aproximadamente a 100 cultivos positivos para *S. maltophilia*

#### 5.4. Criterios de selección

#### 5.4.1. Criterios de inclusión

- Pacientes  $\geq 18$  años hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil entre el 01 de enero de 2019 y el 31 de diciembre 2023
- Al menos un cultivo positivo para *S. maltophilia* con pruebas de sensibilidad durante la hospitalización
- Disponibilidad de historia clínica electrónica para su consulta

#### 5.4.2. Criterios de exclusión

- Paciente sin consentimiento informado institucional

#### 5.5. Variables

Tabla 1. Definición de variables

Nombre	Definición	Naturaleza	Tipo de variable	Unidad de medida o categoría
<b>DEMOGRÁFICO</b>				
Régimen de salud	Tipo de afiliación al sistema de salud colombiano	Cualitativo	Nominal	0=subsidiado 1=contributivo 2=especial
Edad	Número de años cumplidos al momento de la infección	Cuantitativa	Continua	Años
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Cualitativo	Nominal	Masculino: 1 Femenino: 0
Peso	Valor del peso del paciente al momento de la infección	Cuantitativa	Continua	Kilogramos (kg)
Talla	Medida longitudinal del paciente al momento de la infección	Cuantitativa	Continua	Centímetros (cm)
IMC	Medida de asociación entre peso y talla al momento de la infección	Cuantitativa	Continua	kg/m <sup>2</sup>

Fecha de ingreso a hospitalización	Día en el que el paciente es admitido a la Fundación Cardioinfantil	Cualitativo	Ordinal	DD/MM/AAAA
ANTECEDENTES				
Hipertensión arterial (HTA)	Antecedente de diagnóstico médico de HTA (TA $\geq$ 140/90 mmHg) en tratamiento con antihipertensivos	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Diabetes mellitus (DM)	Antecedente de diagnóstico médico de DM (glicemia $\geq$ 126mg/dL en ayunas; $\geq$ 200mg/dL al azar o poscarga de glucosa; o HbA1c $\geq$ 6,5%) y/o en tratamiento con insulina o euglicemiantes orales	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	EPOC diagnosticada por espirometría, o en caso de no tener espirometría uso de por lo menos uno o dos de inhaladores (beta2 agonista de acción corta, anticolinérgico) con o sin oxígeno domiciliario	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Hipertensión pulmonar (HTP)	Antecedente de diagnóstico médico de HTP (presión sistólica de arteria pulmonar $>$ 50mmHg por ecocardiograma; o confirmado por cateterismo derecho) que se encuentre en tratamiento y seguimiento médico	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Enfermedad renal crónica (ERC)	Antecedente de diagnóstico médico de ERC (CKD-EPI: TFG $<$ 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) y/o con alteraciones estructurales al menos por 3 meses.	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No

Terapia de reemplazo renal - antecedente	Antecedente de alguna modalidad de diálisis por falla renal, incluyendo diálisis peritoneal o hemodiálisis	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Falla cardiaca	Síndrome clínico generado por alteración estructural o funcional del corazón con disminución en el volumen de eyección o aumento en las presiones de llenado	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Cardiopatía isquémica (CI)	Antecedente de diagnóstico médico de CI (infarto agudo al miocardio; angina) que se encuentre en tratamiento y seguimiento médico.	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Valvulopatía	Antecedente de diagnóstico médico de valvulopatía (alteración ecográfica valvular; intervención quirúrgica valvular)	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Enfermedad autoinmune	Antecedente de enfermedad autoinmune, en manejo por reumatología.	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Cirrosis	Antecedente de diagnóstico médico de cirrosis hepática.	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Antecedente de neoplasia de origen solido	Antecedente de diagnóstico médico de neoplasia de origen en tejidos no hematológicos	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Antecedente de neoplasia de origen hematológico	Antecedente de diagnóstico Médico de neoplasia de origen en tejidos hematológicos	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Antecedente de trasplante de órgano solido	Antecedente de ser receptor de trasplante de órgano solido	Cualitativo	Nominal	0=No 1=Riñón 2=Hígado 3=Pulmón

				4=Corazón 5=Precusores hematopoyéticos
Antecedente de rechazo de trasplante	Disfunción de injerto mediado por actividad inmunológica del huésped de tipo humoral o celular	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Infección previa	Si el paciente presentó una infección requiriendo manejo médico específico en los 90 (noventa) días previos al aislamiento	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Tipo de Antimicrobiano utilizado previamente	Si recibió uno o más esquemas antibióticos antes de presentar la infección	Cualitativo	Nominal	0=Ninguno 1= Cefalosporina 1° 2=Cefalosporina 2° 3=Cefalosporina 3° 4=Cefalosporina 4° 5=Cefalosporina 5° 6=Ampicilina/sulbactam 7=Piperacilina/tazobactam 8=Carbapenémico 9=Vancomicina 10=Linezolida 11=TMP/SMX 12=Tetraciclina 13=Quinolona 14=Otro
Inmunosupresores	Uso crónico de fármacos con actividad sobre el sistema inmune para manejo de enfermedad autoinmune, inflamatoria o trasplante	Cualitativo	Nominal	0=No 1=Esteroides 2=Inhibidor de calcineurina 3=Micofenolato 4=Azatioprina 5=AntiCD20+ 6=Ciclofosfamida 7=Inhibidores del mTOR 8=Anti-TNF
VIH	Infección por virus de la inmunodeficiencia humana	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No

Immunodeficiencia primaria	Errores genéticos germinales que condicionan a deficiencias del sistema inmunológico con mayor riesgo de infecciones, patologías autoinmunes y cáncer	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Cirugía mayor	Procedimiento quirúrgico invasivo mayor a 30 minutos en los últimos 30 días o durante la hospitalización índice previo al cultivo positivo	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
<b>CLÍNICAS</b>				
Tipo de hospitalización	Nivel de complejidad y localización al momento de tomar el cultivo positivo	Cualitativo	Nominal	0=Urgencias 1=Piso 2=UCI
Días de hospitalización	Número de días hospitalizado al momento de la toma del cultivo positivo	Cuantitativo	Continuo	días
Diagnóstico de ingreso	Diagnóstico consignado en la historia clínica de ingreso de la especialidad tratante	Cualitativo	Nominal	Texto libre
Fiebre	Temperatura axilar, sublingual o rectal $\geq 38.0$ °C previo a la toma del cultivo positivo	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Ventilación mecánica	Terapia de soporte vital artificial de ventilación con presión positiva previo a la toma del cultivo positivo	Cualitativo	Nominal	1=Invasiva 2=No invasiva 0=No
Días de ventilación mecánica invasiva	Número de días de terapia de soporte vital artificial de ventilación con presión positiva previo a la toma del cultivo positivo	Cuantitativo	Continuo	días
Colonización previa	Aislamiento previo de <i>S. maltophilia</i>	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No

Uso de esteroides durante la hospitalización	Administración de esteroides durante la hospitalización previo al aislamiento de <i>S. maltophilia</i>	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Dosis de esteroide	Dosis diaria recibida de esteroide en equivalencia a prednisolona	Cuantitativo	Continuo	mg
Días de esteroide	Duración de terapia con esteroide durante la hospitalización previo al cultivo positivo	Cuantitativo	Continuo	días
<b>PARACLÍNICOS</b>				
Leucocitos	Concentración de células sanguíneas blancas con función inmunológica al momento de la toma del cultivo positivo	Cuantitativo	Continuo	Cel/ml
Neutrófilos	Concentración de células sanguíneas leucocitaria granulocíticas con función inmunológica al momento de la toma del cultivo positivo	Cuantitativo	Continuo	Cel/ml
Hemoglobina	Concentración de molécula transportadora de oxígeno al momento de la toma del cultivo positivo	Cuantitativo	Continuo	g/dL
Plaquetas	Concentración de cuerpos formes derivados de megacariocitos con función hemostática al momento de la toma del cultivo positivo	Cuantitativo	Continuo	g/dL
Proteína C reactiva	Concentración de proteína producida por el hígado con actividad inmunológica innata	Cuantitativo	Continuo	mg/dL
Procalcitonina	Concentración de prohormona producida en el contexto de infecciones bacterianas	Cuantitativo	Continuo	mg/dL

Creatinina sérica	Concentración de producto derivado del metabolismo muscular eliminado por vía renal que se utiliza para estimar la filtración glomerular	Cuantitativo	Continuo	mg/dL
Potasio sérico	Concentración de electrolito sérico K <sup>+</sup>	Cuantitativo	Continuo	mEq/L
Sodio sérico	Concentración de electrolito sérico Na <sup>+</sup>	Cuantitativo	Continuo	mEq/L
Alanino aminotransferasa	Enzima con alta concentración a nivel de los hepatocitos que hace parte de metabolismo del amonio. Medición más cercana previo a la toma del cultivo índice	Cuantitativo	Continuo	mg/dL
Aspartato aminotransferasa	Enzima con alta concentración a nivel de los hepatocitos que hace parte de metabolismo del amonio. Medición más cercana previo a la toma del cultivo índice	Cuantitativo	Continuo	mg/dL
Bilirrubina total	Concentración sérica de pigmento derivado del metabolismo del grupo heme. Medición más cercana previo a la toma del cultivo índice	Cuantitativo	Continuo	mg/dL
SOFA al momento del diagnóstico	Puntaje de disfunción multiorgánica	Cuantitativo	Discreto	Puntos
APACHE-II	Puntaje de disfunción multiorgánica	Cuantitativo	Discreto	Puntos
<b>INFECCIÓN/MICROBIOLÓGICO</b>				
Fecha del cultivo	Día en que se tomaron las muestras para el cultivo índice	Cualitativo	Ordinal	DD/MM/AAAA
Sitio de toma del cultivo	Localización anatómica o tipo de muestra obtenida para cultivarse en	Cualitativo	Nominal	0=Esputo 1=Secreción orotraqueal

	laboratorio donde se obtiene crecimiento de <i>S. maltophilia</i>			2=Lavado broncoalveolar 3=Secreción abdominal 4=Drenaje biliar 5=Colección hepática 6=Coprocultivo 7=Urocultivo 8=Hemocultivo 9=Colección en piel o tejidos blando 10=Líquido cefalorraquídeo
Infección por <i>S. maltophilia</i>	Patología secundaria a la presencia de microorganismos patológicos en un tejido que genera respuesta inmunológica con riesgo de consecuencia negativas para el paciente	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=Colonización
Sitio de adquisición de la infección	Escenario en el cual se adquiere la infección	Cualitativo	Nominal	0=Comunidad 1=Hospital
Tipo de infección por <i>S. maltophilia</i>	Síndrome clínico que se genera por el crecimiento de microorganismo patogénico en un tejido, en este caso <i>S. maltophilia</i>	Cualitativo	Nominal	0=Colonización 1=Neumonía 2=Traqueítis 3=Bacteriemia 4=Intraabdominal 5=Urinaria 6=Piel y tejidos blandos 7=Gastrointestinal 8=Hígado y vía biliar 9=Neuroinfección
Patrón de resistencia TMP/STO	Resultado de susceptibilidad para TMP/STO medido por metodo de Kirbi bauer	Cualitativo	Nominal	1=Resistente 0=Sensible
Patrón de resistencia levofloxacina	Resultado de susceptibilidad para levofloxacina medido por método de Kirby-Bauer	Cualitativo	Nominal	1=Resistente 0=Sensible

Coinfección/sobreinfección	Infección concurrente por algún otro microorganismo que haya requerido tratamiento	Cualitativo	Nominal	0=No 1=Enterobacteria 2=Gram negativo no fermentador 3=Gram positivo 4=Aspergilosis probable o definitiva 5=Otro hongo 6=COVID-19 7=Otro virus
TRATAMIENTO				
Antibiótico empírico previo a resultado	Tratamiento antibiótico recibido por el paciente previo al resultado del cultivo	Cualitativo	Nominal	0=Ninguno 1= Cefalosporina 1° 2=Cefalosporina 2° 3=Cefalosporina 3° 4=Cefalosporina 4° 5=Cefalosporina 5° 6=Ampicilina/sulbactam 7=Piperacilina/tazobactam 8=Carbapenémico 9=Vancomicina 10=Linezolid 11=TMP/SMX 12=Tetraciclina 13=Quinolona 14=Otro
Días de antibiótico empírico con terapia previo a ajuste	Número de días que recibió el esquema antibiótico previo al resultado del cultivo	Cuantitativo	Continuo	Días
Cambio de esquema antibiótico	Modificación de tipo de antibiótico con resultado positivo del cultivo	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Tratamiento antibiótico dirigido	Tipo de antibiótico(s) recibido(s) posterior a resultado de cultivo	Cualitativo	Nominal	0=TMP/SMX 1=Levofloxacina 2=Moxifloxacina 3=Minociclina 4=CAZ/AVI más aztreonam 5= Tigeciclina

Vía de administración	Tipo de administración de un medicamento para lograr efectos sistémicos o locales	Cualitativo	Nominal	0=Intravenoso 1=Oral 2=Sonda nasogástrica
Dosis diaria de antibiótico dirigido	Dosis en mg/d (o mg/kg/día para TMP/SMX) recibida de antibiótico definitivo	Cuantitativo	Continuo	Mg/día
Duración de antibiótico dirigido	Número de días de antibiótico definitivo que recibió	Cuantitativo	Continuo	Días
Ajuste en terapia dirigida	Cambio en el esquema antibiótico dirigido	Cualitativo	Nominal	0=No 1=Si, por nuevo crecimiento 2=Si, por deterioro clínico 3=Si, por efecto adverso
<b>DESENLACES</b>				
Lesión renal aguda	Deterioro de la tasa de filtración glomerular que ocurre entre 48 horas y 7 días determinada por elevación de la creatinina > 0.3 mg/dl o disminución del gasto urinario	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Terapia de reemplazo renal	Necesidad de terapia de reemplazo renal por falla renal	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Hiperkalemia	Elevación en potasio sérico > 5.0 mEq/L	Cualitativo	Ordinal	0=No 1=Leve (5.0-6.0 mEq/L) 2=Moderada (6.0-6.5 mEq/L) 3=Severa (>6.5 mEq/L)
Reacción de hipersensibilidad a medicamento	Reacción idiosincrática medida por el sistema inmunológico ante un agente externo, puede incluir reacciones cutáneas, respiratorias,	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No

	cardiovasculares, hepáticas, entre otras			
QTc largo	Prolongación en el intervalo entre la onda Q y la onda T ajustado por la frecuencia cardiaca >450 ms en hombres y 460 ms en mujeres	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Arritmia ventricular	Alteración en el ritmo cardiaco que se origina en los ventrículos potencialmente letal, incluyen: taquicardia ventricular monomórfica, taquicardia ventricular polimórfica, ritmo ideoventricular, fibrilación ventricular	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No
Días de estancia posterior a cultivo	Número de días transcurrido entre la toma del cultivo y el egreso	Cuantitativo	Continuo	Días
Días en UCI	Número de días en cuidado intensivo posterior a la toma del cultivo índice	Cuantitativo	Continuo	Días
Días con soporte vasopresor	Número de días con requerimiento de vasopresores posterior a la toma del cultivo índice	Cuantitativo	Continuo	Días
Días con terapia de reemplazo renal	Número de días con requerimiento de terapia de reemplazo renal posterior a la toma del cultivo índice	Cuantitativo	Continuo	Días
Mortalidad	Mortalidad reportada en la historia clínica durante la hospitalización	Cualitativo	Nominal	1=Si 0=No

### 5.6. Hipótesis

Por tratarse de un estudio descriptivo no se realizan hipótesis

### 5.7. Plan de análisis

La prevalencia de la infección por *S. maltophilia* se calculará dividiendo el número de cultivos positivos para este germen entre el total de cultivos realizados en el periodo evaluado. Además, se calculará la prevalencia específica por tipo de cultivo (hemocultivo, esputo/secreción orotraqueal/lavado broncoalveolar, urocultivo, líquido ascítico, secreción de herida, etc.) de la misma forma. Estos cálculos se llevarán a cabo tanto para el periodo global como para cada año.

La unidad de análisis serán los eventos de infección, definidos como episodios clínicos que motivan la toma de cultivos por el médico tratante ante la sospecha de infección, obteniendo al menos un resultado positivo para *S. maltophilia*. En el caso de que un paciente tenga más de un cultivo positivo en diferentes fechas y los nuevos cultivos no se hayan tomado durante el tratamiento para el cultivo previo, estos serán considerados como eventos de infección independientes.

Las variables cualitativas se describirán en términos de frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se describirán en términos de promedio, desviación estándar o mediana (rango intercuartílico), según la distribución de las variables.

En un análisis exploratorio, se evaluará la asociación entre las variables clínicas de interés previamente descritas en la literatura (estancia en UCI, ventilación mecánica, trasplante, enfermedad oncológica, inmunosupresores, diálisis, etc.) y la mortalidad intrahospitalaria. La variable dependiente será la mortalidad, mientras que las variables independientes serán los factores descritos en la literatura que se asocian con la mortalidad. Para evaluar las asociaciones entre variables cuantitativas, se utilizará la prueba estadística t de Student o la prueba de Mann-Whitney, según corresponda. Para evaluar las asociaciones entre variables categóricas, se utilizará la prueba estadística de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según corresponda.

Con el fin de determinar la relación entre cada variable independiente y la variable dependiente, se reportará la diferencia de medias para variables cuantitativas y la razón de momios (OR) para variables categóricas, junto con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. El nivel de significancia global de las pruebas de hipótesis se estableció en 5%. En caso de que se encuentren asociaciones estadísticamente significativas, se realizará una regresión

logística multivariada ajustando por las variables: edad, sexo, tiempo de hospitalización, ventilación mecánica, foco de infección, tratamiento antibiótico, falla renal, puntaje SOFA y puntaje APACHE-II.

Todos los análisis se llevarán a cabo utilizando el software R (versión 4.2.2), una herramienta ampliamente utilizada en análisis estadístico y manipulación de datos.

#### *5.8. Proceso de recolección de la información*

Con aval del comité de investigaciones y el comité de ética, los investigadores solicitarán acceso a la base de datos del laboratorio de microbiología para conocer los registros de cultivos positivos para *S. maltophilia*, relacionado con el número de identificación e identificador único del paciente al que se le realizó la muestra.

Posteriormente se utilizará la plataforma Qlik®, en el tablero de investigaciones para obtener una base de datos de los pacientes y episodios que cumplen criterios de selección. Se obtendrá en formato csv. la información relacionada con las variables previamente descritas que se encuentren disponibles en la herramienta. Esta información se adicionará a la herramienta de recolección de datos Research Electronic Data Capture (REDCap), donde posteriormente se completará la información de las variables faltantes por medio de búsqueda manual en las historias clínicas

#### *5.9 Plan de manejo de datos*

Durante la realización y publicación del estudio los datos serán almacenados en REDCap, en la cuenta institucional del investigador principal. Una vez concluido el estudio la base de datos será entregada al departamento de investigaciones de la Fundación Cardioinfantil.

El responsable de los datos personales será la Fundación Cardioinfantil y los encargados serán los investigadores principales. La información será almacenada por el tiempo que transcurra el estudio y posteriormente se entregará a la institución para determinar su destino final por parte de ellos.

#### *5.10 Descripción y manejo del sesgo*

Teniendo en cuenta el diseño de investigación planteado, existen varios sesgos a controlar que deben tenerse en consideración al momento de interpretar los resultados. El primero es el sesgo de información por el carácter retrospectivo. Para mitigar este sesgo se evaluará en el periodo de tiempo en el cual se cuenta con el sistema actual de historia clínica electrónica y se escogen variables que están parametrizadas en la historia. Además, se diseñará una herramienta de recolección y registro de datos unificada para los investigadores. Adicionalmente existe el riesgo de sesgo de clasificación, en el cual los investigadores asignen de forma errónea el carácter de infección o colonización a un paciente; para esto se han planteado unos criterios de inclusión específicos y detallados, así como se recurrirá a identificar a los pacientes elegibles por medio del registro electrónico de la base de datos del servicio de microbiología. Por otro lado, al tratarse de un único centro de alta complejidad, las conclusiones a las que se llegue estarán limitadas a la población estudiada sin poder hacer extrapolación a otros contextos. Finalmente, teniendo en cuenta la gran cantidad de variables consideradas, existe riesgo de presentarse sesgo de confusión.

#### 6.12 Alcances y límites de la investigación

Se espera que con la información encontrada en este estudio se pueda tener un panorama inicial de las características clínicas y microbiológica de la infección por *S. maltophilia* en población colombiana. Adicionalmente, por realizarse la evaluación en un periodo de 5 años, podrá observarse la tendencia y la influencia que tuvo la pandemia de COVID-19 en esta infección. Como limitación está el tratarse de un estudio en un único centro de alta complejidad, que limita su extrapolación y generalización a otras poblaciones.

A pesar de lo anterior, este estudio sirve de base para futuras investigaciones que permitan establecer diferencias entre la población colombiana y otras poblaciones a nivel global. Adicionalmente es un primer paso para conocer los patrones de resistencia locales y así definir los esquemas de antibiótico más útiles. El análisis exploratorio de factores asociados a mortalidad permitirá perfilar al paciente con mayor severidad para hacer un manejo más intensivo

El presente trabajo proporciona información relevante para la comunidad médico-científica nacional e internacional, por lo cual podrá ser presentado en congresos de especialidades

afines a la temática tratada como lo es medicina interna, cuidado intensivo e infectología. Así mismo, el estudio será sometido a la evaluación por pares con el fin de publicarse en una revista científica indexada de las especialidades mencionadas.

## **6. Aspectos éticos**

El estudio se realizará dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59<sup>a</sup> Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008 (43)

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría sin riesgo por su carácter observacional retrospectivo. Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional. El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

## 7. Administración del proyecto

### 7.1. Cronograma

ACTIVIDADES	Mes 1	Mes 1-3	Mes 3-8	Mes 8-10
Organización logística y administrativa	X			
Recolección de información		X	X	
Análisis parcial de resultados			X	
Análisis de la información			X	
Informe final				X
Aplicación para publicación				X

### 7.2. Presupuesto

TIPO	RECURSO	DESCRIPCIÓN	AFILIACIÓN	MONTO
Recursos disponibles	Equipo	Computador		No aplica
	Software	Microsoft Office		Licencia de FCI
	Software estadístico	R		Gratis en línea
Recursos Necesarios	Papelería	Recolección de datos	FCI	\$ 50.000
	Gastos de publicación	Traducción, gastos de sometimiento a revistas	FCI	\$ 1.000.000
	Divulgación	Congresos y simposios	FCI	\$ 1.000.000

Recursos Profesionales	Investigador	Fellow de Infectología (1 horas/semana)	Fundación Cardioinfantil	Costo asumido por el investigador
	Investigador	Internista	Fundación Cardioinfantil	Costo asumido por el investigador
	Investigador	Epidemiólogo	Fundación Cardioinfantil	Costo asumido por el investigador
	Investigador	Infectólogo (Tiempo variable)	Fundación Cardioinfantil	Costo asumido por el investigador
Costo total del proyecto				\$ 2.050 000

## 8. Resultados

### 8.1 Prevalencia de cultivos positivos para *S. maltophilia*

En el periodo de tiempo evaluado (2019-2023) se realizaron 42,198 egresos de adultos atendidos de forma intrahospitalaria, realizando en total 148,586 cultivos. En esta población se identificaron 135 cultivos (0.09%), de 58 pacientes adultos (0.13%), positivos para *S. maltophilia*, lo que configura una incidencia de 1.37 por cada 10,000 egresos. La incidencia varió en los diferentes años evaluados, con una tendencia creciente después del 2020 que se mantuvo los siguientes años (figura 1).

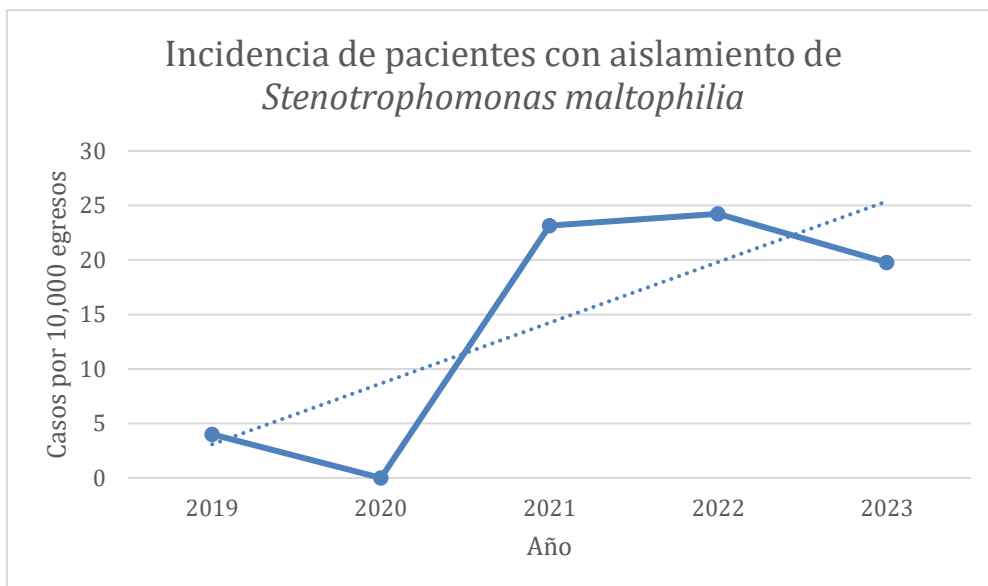


Figura 1. Incidencia de pacientes con aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia*

## 8.2 Características Demográficas de los Pacientes

Se identificaron un total de 58 pacientes adultos con cultivo positivo para *S. maltophilia*. La media de la edad de los pacientes fue 59.5 años (desviación estándar: 17.2) y el 50% (n=29) eran hombres. De los pacientes que presentaron al menos un cultivo positivo, 84.5% (n=49) fueron catalogados como infección por el grupo clínico tratante, mientras que solo el 15.5% (n=9) fueron colonización.

## 8.2 Comorbilidades y Adquisición de la Infección

La población estudiada tenía frecuentemente comorbilidades o factores de riesgo asociados, siendo lo más frecuentes la hipertensión arterial (39.7%), seguido del uso de inmunosupresores (31%), diabetes mellitus (27.6%), cirugía mayor reciente (27.6%), enfermedad renal crónica (20.7%) y trasplante de órgano sólido (20.7%). La adquisición de la infección por *S. maltophilia* se clasificó como adquirida en el hospital en el 82.8% (n=48) de los casos, y la media de tiempo de hospitalización previo a la infección fue 18.1 días.

La mayoría de los aislamientos se realizaron en pacientes atendidos en la unidad de cuidado intensivo (74.1%, n=43). Asimismo, el 69.0% (n=40) de los pacientes recibieron ventilación mecánica previo al aislamiento con una media de 22.2 días antes de la toma del cultivo, mientras que 79.3% (n=46) de la población tuvieron un proceso infeccioso previo al aislamiento, siendo este el factor predisponente más frecuentemente encontrado en la cohorte. En la tabla 1 se resumen las características demográficas y antecedentes de los pacientes.

*Tabla 1. Características demográficas y clínicas*

<b>Nombre</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Edad (media)	59.5 años	
Sexo masculino	29	50%
Hipertensión arterial	23	39.7%
Diabetes mellitus	16	27.6%
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	6	10.3%
Hipertensión pulmonar	5	8.62%
Enfermedad renal crónica	12	20.7%
Terapia de reemplazo renal	6	10.3%
Falla cardiaca	10	17.2%
Enfermedad autoinmune	6	10.3%
Cirrosis	9	15.5%
Antecedente de neoplasia de origen solido	7	12.1%
Antecedente de neoplasia de origen hematológico	2	3.45%
Antecedente de trasplante de órgano solido	12	20.7%
Trasplante de hígado	7	12.1%
Trasplante renal	5	8.62%
Infección previa	46	79.3%
Inmunosupresores	18	31.0%
Esteroides	15	25.9%
Inhibidores de calcineurina	10	17.2%
Micofenolato	11	19.0%
Infección por VIH	1	1.72%

Cirugía mayor	16	27.6%
Hospitalización en UCI	43	74.1%
Días de hospitalización previos	18.1 (23.2) *	
Fiebre	37	63.8%
Ventilación mecánica	40	69.0%
Días de ventilación mecánica invasiva (n=40)	22.1 (21.0) *	
Uso de esteroides durante la hospitalización	23	39.7%
PARACLÍNICOS	Media	Desviación estándar
Leucocitos (cel/uL)	14203	8532
Neutrófilos (cel/uL)	11881	8160
Hemoglobina (g/dL)	10.6	2.49
Plaquetas (cel/uL)	177,193	117,278
Proteína C reactiva (mg/dL)	9.93	8.04
Creatinina sérica (mg/dL)	1.67	1.74
Potasio sérico (mEq/L)	4.32	0.71
Sodio sérico (mEq/L)	127	36.6
Alanino aminotransferasa (U/L)	66.6	82.9
Aspartato aminotransferasa (U/L)	102	217
Bilirrubina total (mg/dL)	2.63	4.65
SOFA al momento del diagnóstico	6.50	4.20

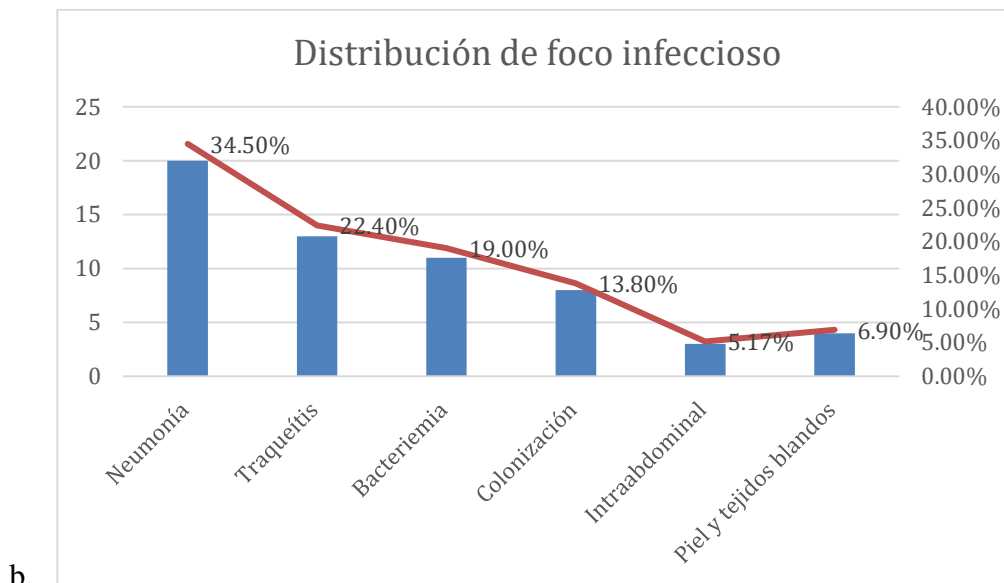
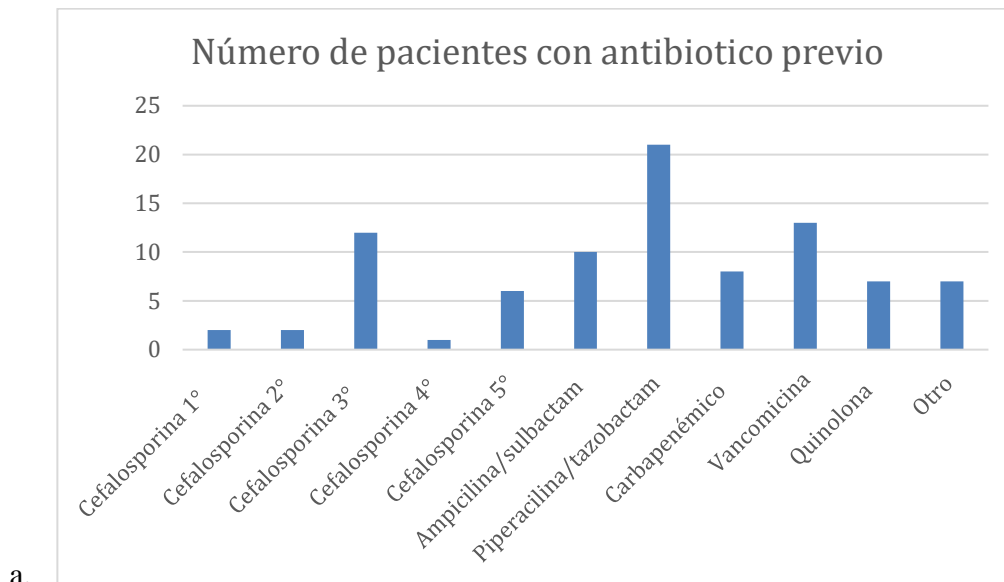
\* Media de días (desviación estándar).

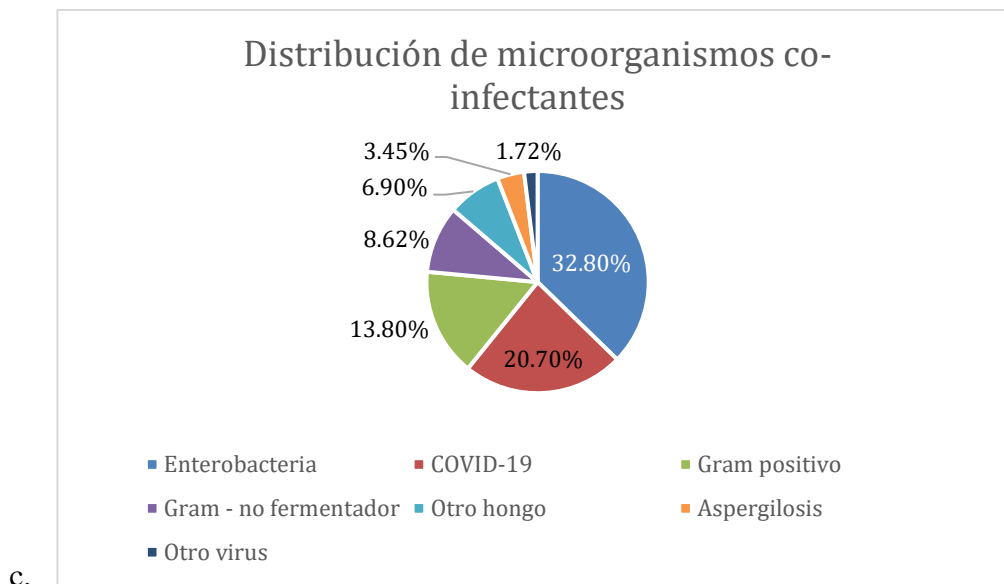
### 8.3 Focos de Infección y Manifestaciones Clínicas

Las infecciones por *S. maltophilia* se presentaron principalmente como neumonía, traqueítis y bacteriemia con el 34.5%, 22.4%, y 19% respectivamente. El 63.8% (n=37) presentaron fiebre, la media de leucocitos fue 14,208 cel/mm<sup>3</sup> y la media de proteína C reactiva fue 9.93 mg/dL (valor de referencia 0.0-0.3 mg/dL). El puntaje promedio de SOFA fue de 6.5.

La frecuencia de co-infección con otros microorganismos fue elevada, encontrándose Enterobacteriales en el 34.5% y SARS-COV2 en el 22.4%. En la Figura 1. Se esquematiza los tratamientos previos, los focos infecciosos, y los microorganismos coinfectantes.

Figura 2 .





#### 8.4 Sensibilidad a los Antimicrobianos

La sensibilidad antimicrobiana de *S. maltophilia* en general fue elevada, siendo el 91.4% (n=53) de las cepas sensibles a trimetoprim-sulfametoxazol, y 94.7% (n=54) sensibles a levofloxacina. En la Tabla 2. Se resumen los datos de susceptibilidad y los tratamientos utilizados.

Tabla 2. Susceptibilidad y esquemas antibióticos

Nombre	Número de pacientes	Porcentaje
Sensibilidad a TMP/STO	53	91.4%
Sensibilidad a levofloxacina	54	94.7%
<b>TRATAMIENTO</b>		
Días de antibiótico empírico previo a ajuste	5.93 (4.52) *	
Cambio de esquema antibiótico	41	70.7%
Tratamiento antibiótico dirigido con TMP/STO	29	50.0%
Tratamiento antibiótico dirigido con levofloxacina	14	24.1%

Tratamiento antibiótico dirigido con minociclina	1	1.72%
Tratamiento antibiótico dirigido con Ceftazidime/avibactam y aztreonam	1	1.72%
Tratamiento antibiótico dirigido con tigeciclina	1	1.72%
Duración de antibiótico dirigido	8.66 (7.76) *	
Ajuste en terapia dirigida	6	10.3%
Por nuevo crecimiento	2	4.08%
Por deterioro clínico	1	2.04%
Por efecto adverso	3	6.12%

\*media (desviación estándar) de días de antibiótico

### 8.5 Resultados Clínicos y Mortalidad

La mayoría de los pacientes (79.3%, n=46) recibieron tratamiento antimicrobiano dirigido contra *S. maltophilia*. Sin embargo, 70.7% (n = 41) requirieron ajuste del tratamiento antibiótico con el aislamiento, y tuvieron un promedio de tiempo con esquema antibiótico empírico no efectivo de 5.9 días antes del ajuste. Ninguno de los casos de colonización recibió tratamiento dirigido, y solo 4 (6.8%) de los pacientes con infección no recibieron antibioticoterapia dirigida. Dentro de los tratamientos dirigidos, 50% recibieron TMP/STO, 24.1% levofloxacina, y para minociclina, tigeciclina, y la combinación de ceftazidime avibactam más aztreonam, solo 1 paciente recibió cada una de estas terapias.

La mortalidad general durante la hospitalización fue 51.7% (n=30). La lesión renal aguda se documentó en 34.5% de los pacientes, y los efectos adversos asociados al tratamiento antibiótico tanto en piel como cardiacos fueron raros: 11 casos de hiperkalemia, 1 reacción de hipersensibilidad al TMP/STO, 1 arritmia ventricular y 0 casos de prolongación del QT. Otros desenlaces clínicos se encuentran resumidos en la tabla 3.

Tabla 3. Desenlaces

Nombre	Número de pacientes	Porcentaje
Mortalidad	30	51.7%
Lesión renal aguda	20	34.5%
Terapia de reemplazo renal	12	20.7%

Hiperkalemia	11	18.97%
Reacción de hipersensibilidad a medicamento	1	1.72%
QTc largo	0	0%
Arritmia ventricular	1	1.72%
	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>
Días de estancia posterior a cultivo	25.0	28.2
Días en UCI	15.0	15.5
Días con soporte vasopresor	11.7	14.4
Días con terapia de reemplazo renal	16.4	18.6

### 8.6 Análisis Exploratorio

Dentro del análisis exploratorio se encontró que la estancia en unidad de cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica, SOFA elevado, infección adquirida en el hospital y la coinfección por SARS-CoV2 se asociaban con mayor mortalidad. Aunque no alcanzó a ser estadísticamente significativo, la resistencia a TMP/STO evidenció una tendencia hacia mayor mortalidad. En la tabla 4 se resumen los principales hallazgos del análisis exploratorio para los diferentes desenlaces.

Además, se realizó regresión lineal para los desenlaces de días de estancia postcultivo, días de estancia en UCI, días con soporte vasopresor y días de terapia reemplazo renal. Para los días de terapia reemplazo renal no hubo ninguna asociación estadísticamente significativa, para las otras variables los resultados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 4. Análisis Exploratorio

<b>Nombre</b>			
<b>Mortalidad</b>	Si	No	Valor P
Estancia en UCI	27 (90.0%)	16 (57.1%)	0.004
Ventilación mecánica	27 (90.0%)	13 (46.4%)	0.001
Días de ventilación mecánica (media y desviación estándar)	27.2 (23.3)	11.5 (9.09)	0.004

Hemoglobina (g/dL, media y desviación estándar)	9.57 (1.53)	11.7 (2.88)	0.002
Plaquetas (cel/mL, media y desviación estándar)	121683 (68815)	236668 (129839)	<0.001
SOFA (puntos, media y desviación estándar)	8.70 (4.02)	3.75 (2.45)	<0.001
Infección adquirida en el hospital	28 (93.3%)	28 (93.3%)	0.038
Resistencia a TMP/STO	5 (16.7%)	0 (0.00%)	0.053
Co-infección por SARS-COV-2	10 (33.3%)	2 (7.14%)	0.033
<b>Lesión renal aguda</b>	Si	No	Valor P
Días de estancia a la toma del cultivo	21.7 (27.0)	11.2 (11.1)	0.042
<b>Terapia de reemplazo renal</b>	Si	No	Valor P
Antecedente de hipertensión	8 (66.7%)	15 (32.6%)	0.047
Hemoglobina (g/dL, media y desviación estándar)	9.42 (0.91)	10.9 (2.69)	0.003
Plaquetas (cel/mL, media y desviación estándar)	107592 (52856)	195350 (122923)	0.001
SOFA (puntos, media y desviación estándar)	11.3 (3.47)	5.12 (3.28)	<0.001
<b>Infección por <i>S. maltophilia</i></b>	Si	No	Valor P
Leucocitos (cel/mL, media y desviación estándar)	14872 (8938)	10564 (4659)	0.044
Neutrófilos (cel/mL, media y desviación estándar)	12533 (8530)	8334 (4590)	0.044
Creatinina (mg/dL, media y desviación estándar)	1.77 (1.85)	1.07 (0.33)	0.020

Tabla 5. Regresión lineal

<b>Variable</b>	<b>Coficiente</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Valor T</b>	<b>Valor P</b>
<b>Días de estancia posterior a cultivo</b>				
Antecedente de enfermedad autoinmune	35.96458	15.58329	2.308	0.02654
Antecedente de neoplasia hematológica	78.27275	23.28558	3.361	0.00178
<b>Días de estancia en UCI</b>				
Antecedente de cardiopatía isquémica	23.8140	8.7404	2.725	0.01238
Antecedente de enfermedad autoinmune	35.8906	11.9932	2.993	0.00671
Antecedente de trasplante hepático	46.2704	20.7626	2.229	0.03638
<b>Días con soporte vasopresor</b>				
Antecedente de trasplante renal	65.07707	28.28382	2.301	0.0469

## 9. Discusión

Las infecciones causadas por *S. maltophilia*, a pesar de ser infrecuentes, representan un desafío clínico significativo debido a alta carga de morbilidad de las personas en las que ocurren, las limitadas opciones terapéuticas y su asociación con resultados clínicos adversos. En nuestro conocimiento, esta cohorte retrospectiva de 58 pacientes con aislamiento por *S. maltophilia*, es el registro más grande descrito en nuestro país para este patógeno.

La incidencia de cultivo positivo para *S. maltophilia* en la institución fue 1.37 por cada 10,000 egresos, lo cual es inferior a los rangos reportados previamente en la literatura que varía entre 7.1 y 37.7 por cada 10,000 egresos (44). Particularmente, la incidencia varió significativamente entre cada año, probablemente en relación con la pandemia por COVID-19 que dio lugar a un aumento en los pacientes en unidad de cuidado intensivo con comorbilidades que requirieron ventilación mecánica invasiva por periodos prolongados (45). La media de edad de nuestros pacientes fue de 59.5 años, con una distribución equitativa entre hombres y mujeres. La mayoría de los pacientes presentaban comorbilidades significativas, incluyendo hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedades pulmonares crónicas como ha sido reportado previamente por otros estudios (20-22). Además, la adquisición nosocomial de la infección fue común, destacando la importancia de las medidas de control de infecciones en entornos hospitalarios.

De manera interesante, se encontró que el trasplante de órgano sólido fue muy prevalente en la cohorte. Las series de casos de pacientes trasplantados con infecciones por *S. maltophilia* son escasas, y en este caso obedece a que el estudio se realizó en una institución de alta complejidad referente en trasplante. Un estudio polaco describió una serie de 26 pacientes con trasplante renal o hepático con aislamientos de *S. maltophilia*, y en otra serie de 12 pacientes con trasplante de pulmón, la infección por este microorganismo no estuvo directamente asociada con mortalidad, lo que contrasta con nuestro estudio que evidencio una mortalidad elevada (46,47). Se necesitan más datos en

esta población para establecer el verdadero comportamiento y respuesta al tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia* en el trasplante de órgano sólido.

En esta cohorte se describió como la mayoría de los pacientes con infecciones requirieron previamente de ventilación mecánica invasiva, tenían hospitalizaciones prolongadas, y casi el 80% habían presentado procesos infecciosos previos al aislamiento de *S. maltophilia*. Nuestros resultados concuerdan con los resultados de un metaanálisis reciente de 18 estudios de pacientes con neumonía donde la ventilación mecánica invasiva (OR=14.16 IC95% 5.85-34.39), la hospitalización prolongada (OR=14.56 IC95% 6.12-23.01), y el uso de 3 o más tipos de antimicrobianos (OR=6.21 IC95% 1.24-31.14) se asoció con mayor riesgo de infección del tracto respiratorio inferior por *S. maltophilia* (21). De igual manera, el uso de inmunosupresores, principalmente esteroides, estaba presente en un cuarto de esta cohorte, siendo este un factor de riesgo ampliamente descrito para este patógeno (22,24). A pesar de que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los tumores sólidos, están asociados a esta infección, representaron menos del 15% de nuestra población (22,24).

Observamos una variada distribución de antibióticos previos entre nuestros pacientes, destacando el uso frecuente de piperacilina/tazobactam (36.2%), seguido por la administración de vancomicina (22.4%) y cefalosporinas de tercera generación (20.7%). Lo anterior cobra importancia teniendo en cuenta que el uso de medicamentos antipseudomónicos y cefalosporinas de amplio espectro son factores de riesgo para este aislamiento (16). Estos datos reflejan la diversidad de los regímenes terapéuticos utilizados de manera empírica ante el síndrome clínico infeccioso que generalmente no son efectivos contra *S. maltophilia*, retrasando el tiempo de inicio del adecuado cubrimiento antibiótico alrededor de 5 días. Esta demora en el tratamiento adecuado puede repercutir de manera negativa en los desenlaces clínicos, por lo que se requiere sospechar la infección en pacientes con factores de riesgo y buscarla activamente.

En cuanto a los focos infecciosos, la neumonía fue la presentación clínica más común, seguida por traqueítis y bacteriemia. Sin embargo, es importante destacar que una

proporción significativa de pacientes también fueron colonizados por *S. maltophilia*, principalmente en el tracto urinario, lo que plantea interrogantes sobre el manejo adecuado de estos casos y su potencial contribución a la propagación de la bacteria en entornos clínicos. Como variables asociadas a un proceso infeccioso vs una colonización, encontramos como la leucocitosis principalmente mediada por neutrófilos, y la elevación de la creatinina, podrían ser herramientas útiles en el momento de decidir tratar un aislamiento.

La presencia de bacterias coinfectantes fue común en nuestra cohorte, con Enterobacterales siendo los más frecuentes (32.8%), seguidos por Gram negativos no fermentadores (8.62%) y Gram positivos (13.8%). Además, la coexistencia de infecciones por SARS-CoV-2 (20.7%) se asoció a mayor mortalidad, como fue descrito previamente en nuestro país en una serie de casos en donde los pacientes con co-infección con SARS-CoV-2 presentaron desenlace fatal (15). Esto resalta la importancia de considerar la posible interacción entre diferentes patógenos y su impacto en los resultados clínicos de los pacientes con infecciones por *S. maltophilia*.

La tasa de mortalidad general durante la hospitalización fue del 51.7%. La lesión renal aguda fue una complicación común, observada en el 34.5% de los pacientes, y aproximadamente el 20.7% requirió terapia de reemplazo renal. De manera preocupante, nuestros resultados concuerdan con lo reportado en la literatura que describen una mortalidad cercana al 50% (20). Nuestro análisis exploratorio reveló varios factores predictores de desenlaces clínicos adversos. Recientemente, Huang y colaboradores (48), realizaron un metaanálisis buscando los principales factores de riesgo asociados a la mortalidad en 1248 pacientes con bacteriemia por *S. maltophilia*. En general sus resultados son concordantes con los nuestros debido a que la estancia en UCI, la ventilación mecánica invasiva, y la severidad de la infección (SOFA), fueron variables asociadas a la mortalidad.

El tiempo promedio para el cambio a un esquema dirigido fue de 5.9 días, lo que indica el papel de una vigilancia clínica activa y una evaluación constante de la respuesta al

tratamiento en pacientes con infecciones por *S. maltophilia*, debido a que en el metaanálisis mencionado previamente, la terapia antibiótica inadecuada aumenta la probabilidad de desenlaces fatales (48).

En nuestra institución todas las pruebas de susceptibilidad se realizaron por métodos manuales, lo que va acorde con lo reportado por Khan et al. quienes evaluaron la correlación de los aislamientos por métodos manuales y automatizados (34), describiendo que los métodos manuales presentaron una mejor concordancia con los métodos de referencia. La resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol mostró una tendencia hacia mayor mortalidad, aunque no alcanzó significancia estadística. En general se encontró una alta tasa de sensibilidad a trimetoprim-sulfametoxazol y a levofloxacin en los aislamientos estudiados. Con respecto a lo reportado por Dadashi et al. en una revisión sistemática y metaanálisis de la distribución y prevalencia global de la resistencia antibiótica por *S. maltophilia*, las tasas de resistencia son más bajas a lo reportado en el mundo para levofloxacin (14.4%), y es similar a lo reportado para trimetoprim-sulfametoxazol (9.2%) (36), siendo este el primer dato en nuestro país acerca de la resistencia a la primera línea de tratamiento. En general, en nuestra institución hay un bajo uso de quinolonas debido a restricciones generadas por el programa de optimización de antimicrobianos, lo que podría explicar porque nuestra institución presenta una resistencia mucho menor a la descrita en el mundo.

En nuestra cohorte, se observó un alto porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano dirigido contra *S. maltophilia*, con el trimetoprim-sulfametoxazol y la levofloxacin como agentes más comúnmente utilizados. Sin embargo, aproximadamente el 29.3% de los pacientes requirieron un cambio de esquema antibiótico debido a diversos factores, como la falta de respuesta clínica o la aparición de efectos adversos.

Es importante destacar que algunos pacientes recibieron terapias menos convencionales, como minociclina, tigeciclina y la combinación de ceftazidima-avibactam con aztreonam, lo que refleja la necesidad de explorar opciones terapéuticas alternativas en casos de resistencia antimicrobiana o intolerancia a los tratamientos estándar.

En nuestra institución las terapias utilizadas no se asociaron a desenlaces adversos, y no se utilizó terapia combinada pese a lo recomendado por guías internacionales. Sin embargo, las conductas de nuestra cohorte van acorde con datos recientes de dos metaanálisis en donde los desenlaces clínicos asociados al uso de trimetropim-sulfametoxazol vs quinolonas, no son diferentes (37), y la superioridad de la terapia combinada no ha sido demostrada (49). Según los datos reportados en nuestra institución, se deben evaluar estrategias terapéuticas diferentes a la monoterapia con trimetropim-sulfametoxazol y levofloxacina teniendo en cuenta los pobres desenlaces descritos.

Teniendo en cuenta lo anterior, fue interesante encontrar el uso de aztreonam más ceftazidima avibactam dado el efecto teórico del avibactam para inhibir a L2 y la incapacidad de L1 para hidrolizar aztreonam. Durante la pandemia del COVID-19, Ranieri y colaboradores evaluaron la sinergia in vitro por E-test de ceftazidime avibactam más aztreonam de 50 aislamientos pulmonares. Encontraron que la combinación era efectiva contra el 86% de las cepas (50). Si bien los datos clínicos son escasos, esta combinación cada vez parece ser una opción terapéutica viable.

En resumen, nuestra cohorte retrospectiva proporciona una visión detallada de las características clínicas, el manejo terapéutico y los resultados de los pacientes con infecciones por *S. maltophilia*. Estos hallazgos destacan la importancia de un enfoque multidisciplinario e individualizado en el manejo de estas infecciones, así como la necesidad de una vigilancia continua y estrategias de prevención para mejorar los resultados clínicos en esta población de pacientes vulnerables.

## 10. Referencias

1. Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2018 Dec 4;7(1):79. Available from: <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-018-0370-9>
2. Liu P, Li X, Luo M, Xu X, Su K, Chen S, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis. *Microb Drug Resist* [Internet]. 2018 Mar;24(2):190–8. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/mdr.2017.0061>
3. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, et al. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 Apr;156(5):1368-1380.e10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508518354027>
4. Piano S, Tonon M, Angeli P. Changes in the epidemiology and management of bacterial infections in cirrhosis. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2021 Jul 1;27(3):437–45. Available from: <http://e-cmh.org/journal/view.php?doi=10.3350/cmh.2020.0329>
5. Luján-Ramos MA, Díaz Ramírez GS, Martínez-Casas OY, Morales-Ortíz AF, Donado-Gómez JH, Restrepo-Gutiérrez JC, et al. Caracterización de pacientes con cirrosis hepática y bacteriemia de un hospital universitario en Medellín, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2020 Dec 21;35(4):455–64. Available from: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/557>
6. Yuan X, Liu T, Wu D, Wan Q. Epidemiology, susceptibility, and risk factors for acquisition of MDR/XDR Gram-negative bacteria among kidney transplant recipients with urinary tract infections. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2018 May;Volume 11:707–15. Available from: <https://www.dovepress.com/epidemiology-susceptibility-and-risk-factors-for-acquisition-of-mdrxdr-peer-reviewed-article-IDR>
7. Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. *Virulence* [Internet]. 2017 May

- 19;8(4):391–402. Available from:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21505594.2016.1213472>
8. Denton M, Kerr KG. Microbiological and Clinical Aspects of Infection Associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1998 Jan;11(1):57–80. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.11.1.57>
  9. Brooke JS. Advances in the Microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2021 Jun 16;34(3). Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.00030-19>
  10. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009–2012. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014 Apr;43(4):328–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857914000211>
  11. Sader HS, Castanheira M, Mendes RE, Flamm RK. Frequency and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria isolated from patients with pneumonia hospitalized in ICUs of US medical centres (2015–17). *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 Nov 1;73(11):3053–9. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/73/11/3053/5060374>
  12. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2012 Aug;73(4):354–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732889312001563>
  13. Varón FA, Uribe AM, Palacios JO, Sánchez EG, Gutiérrez D, Carvajal K, et al. Mortalidad y desenlaces clínicos en pacientes críticamente enfermos con infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de alta complejidad en Bogotá, Colombia. *Infectio* [Internet]. 2020 Sep 6;25(1):16. Available from: [http://revistainfectio.org/P\\_OJS/index.php/infectio/article/view/903](http://revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/903)
  14. Wang C-H, Lin J-C, Lin H-A, Chang F-Y, Wang N-C, Chiu S-K, et al. Comparisons between patients with trimethoprim–sulfamethoxazole-susceptible and trimethoprim–sulfamethoxazole-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*

- monomicrobial bacteremia: A 10-year retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2016 Jun;49(3):378–86. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1684118214001169>
15. Algarín-Lara H, Rudas Moscarella JM, Aldana-Roa J, Patiño-Patiño J, Sajona-Nieves E, Aldana-Roa M, et al. Superinfección por *Stenotrophomonas maltophilia* en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos. Análisis de una serie de casos. *Acta Colomb Cuid Intensivo* [Internet]. 2022 Jun;22:S138–42. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0122726221000744>
  16. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018 Mar;18(3):318–27. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309917307533>
  17. Trifonova A, Strateva T. *Stenotrophomonas maltophilia* – a low-grade pathogen with numerous virulence factors. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2019 Mar 4;51(3):168–78. Available from:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2018.1531145>
  18. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an Emerging Global Opportunistic Pathogen. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2012 Jan;25(1):2–41. Available from:  
<https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00019-11>
  19. Nseir S, Di Pompeo C, Brisson H, Dewavrin F, Tissier S, Diarra M, et al. Intensive care unit-acquired *Stenotrophomonas maltophilia*: Incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care* [Internet]. 2006;10(5). Available from:  
<https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc5063>
  20. Hafiz TA, Aldawood E, Albloshi A, Alghamdi SS, Mubaraki MA, Alyami AS, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* Epidemiology, Resistance Characteristics, and Clinical Outcomes: Understanding of the Recent Three Years' Trends. *Microorganisms* [Internet]. 2022 Dec 18;10(12):2506. Available from:  
<https://www.mdpi.com/2076-2607/10/12/2506>
  21. Wang Y, Wang Y, Rong H, Guo Z, Xu J, Huang X. Risk factors of lower respiratory tract infection caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: Systematic review and

- meta-analysis. *Front Public Heal* [Internet]. 2023 Jan 10;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.1035812/full>
22. Wang N, Tang C, Wang L. Risk Factors for Acquired *Stenotrophomonas maltophilia* Pneumonia in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med* [Internet]. 2022 Jan 12;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.808391/full>
  23. Hotta G, Matsumura Y, Kato K, Nakano S, Yunoki T, Yamamoto M, et al. Risk Factors and Outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteraemia: A Comparison with Bacteraemia Caused by *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Species. Anjum M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Nov 6;9(11):e112208. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0112208>
  24. Tuncel T, Akalin H, Payashioğlu M, Yılmaz E, Kazak E, Heper Y, et al. Healthcare-Associated *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteraemia: Retrospective Evaluation of Treatment and Outcome. *Cureus* [Internet]. 2021 Oct 20; Available from: <https://www.cureus.com/articles/74757-healthcare-associated-stenotrophomonas-maltophilia-bacteraemia-retrospective-evaluation-of-treatment-and-outcome>
  25. Ovalle MV, Duarte C, Castro ALL. Resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a dispositivos (IAD), Colombia 2021. 2022.
  26. Mahdi O, Eklund B, Fisher N. Laboratory Culture and Maintenance of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Curr Protoc Microbiol* [Internet]. 2014 Feb 6;32(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780471729259.mc06f01s32>
  27. Pinot C, Deredjian A, Nazaret S, Brothier E, Cournoyer B, Segonds C, et al. Identification of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from environmental and clinical samples: a rapid and efficient procedure. *J Appl Microbiol* [Internet]. 2011 Nov;111(5):1185–93. Available from: <https://academic.oup.com/jambio/article/111/5/1185/6715479>
  28. Denton M, Hall MJ, Todd NJ, Kerr KG, Littlewood JM. Improved isolation of *Stenotrophomonas maltophilia* from the sputa of patients with cystic fibrosis using a selective medium. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2000 Jul;6(7):395–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14649867>

29. Caméléna F, Péan de Ponfilly G, Pailhoriès H, Bonzon L, Alanio A, Poncin T, et al. Multicenter Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification 2 Panel for Pathogen Detection in Bloodstream Infections. Doucet-Populaire FC, editor. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2023 Feb 14;11(1). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/spectrum.02547-22>
30. Homem de Mello de Souza HAP, Dalla-Costa LM, Vicenzi FJ, Camargo de Souza D, Riedi CA, Filho NAR, et al. MALDI-TOF: A useful tool for laboratory identification of uncommon glucose non-fermenting Gram-negative bacteria associated with cystic fibrosis. *J Med Microbiol* [Internet]. 2014 Sep 1;63(9):1148–53. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.076869-0>
31. Florio W, Tavanti A, Barnini S, Ghelardi E, Lupetti A. Recent Advances and Ongoing Challenges in the Diagnosis of Microbial Infections by MALDI-TOF Mass Spectrometry. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 May 29;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.01097/full>
32. Huang H-H, Lin Y-T, Chen P-Y, Li L-H, Ning H-C, Yang T-C. ClpA and HtpX Proteases Are Involved in Intrinsic Aminoglycoside Resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* and Are Potential Aminoglycoside Adjuvant Targets. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2018 Aug;62(8). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00554-18>
33. Lewis JS, Weinstein MP, Bobenchik AM, Campeau S, Cullen SK, Dingle T, et al. M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Vol. 43, Clinical and Laboratory Standards Institute. 2023.
34. Khan A, Pettaway CH, Dien Bard J, Arias CA, Bhatti MM, Humphries RM. Evaluation of the Performance of Manual Antimicrobial Susceptibility Testing Methods and Disk Breakpoints for *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2021 Apr 19;65(5). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.02631-20>
35. Lai J-J, Siu LK, Chang F-Y, Lin J-C, Yu C-M, Wu R-X, et al. Appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with *Stenotrophomonas maltophilia*

- blood stream infection in the intensive care unit. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2023 Mar; Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1684118223000695>
36. Dadashi M, Hajikhani B, Nazarinejad N, Nourisepehr N, Yazdani S, Hashemi A, et al. Global prevalence and distribution of antibiotic resistance among clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2023 Mar; Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213716523000395>
  37. Ko J-H, Kang C-I, Cornejo-Juárez P, Yeh K-M, Wang C-H, Cho SY, et al. Fluoroquinolones versus trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019 May;25(5):546–54. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X18307353>
  38. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC  $\beta$ -Lactamase–Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022 Jul 6;74(12):2089–114. Available from:  
<https://academic.oup.com/cid/article/74/12/2089/6453394>
  39. Lin Q, Zou H, Chen X, Wu M, Ma D, Yu H, et al. Avibactam potentiated the activity of both ceftazidime and aztreonam against *S. maltophilia* clinical isolates in vitro. *BMC Microbiol* [Internet]. 2021 Dec 22;21(1):60. Available from:  
<https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-021-02108-2>
  40. Diarra A, Pascal L, Carpentier B, Baclet N, Cabaret P, Georgel AF, et al. Successful use of avibactam and aztreonam combination for a multiresistant *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infection in a patient with idiopathic medullary aplasia. *Infect Dis Now* [Internet]. 2021 Oct;51(7):637–8. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666991921000348>
  41. Lohr SL. Sampling [Internet]. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC; 2021. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/9780429298899>
  42. Chang Y-T, Lin C-Y, Chen Y-H, Hsueh P-R. Update on infections caused by

*Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. *Front Microbiol* [Internet]. 2015 Sep 2;6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmicb.2015.00893/abstract>

43. Asociación Médica Mundial. DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM – PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS [Internet]. 2017. Available from: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
44. TORO, MARIA DOLORES DEL M.D.; RODRÍGUEZ-BAÑO, JESÚS PH.D.; HERRERO, MARTA M.D.; RIVERO, ANTONIO PH.D.; GARCÍA-ORDOÑEZ, MIGUEL A. M.D.; CORZO, JUAN M.D.; PÉREZ-CANO RMDGAPEEDLEI (GAEI). Clinical Epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* Colonization and Infection A Multicenter Study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2002 [cited 2024 Apr 26];81(3):228–39. Available from: [https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2002/05000/clinical\\_epidemiology\\_of\\_stenotrophomonas.6.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2002/05000/clinical_epidemiology_of_stenotrophomonas.6.aspx)
45. Raad M, Abou Haidar M, Ibrahim R, Rahal R, Abou Jaoude J, Harmouche C, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* pneumonia in critical COVID-19 patients. *Sci Rep* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Apr 26];13(1). Available from: </pmc/articles/PMC9971679/>
46. Hofmann P, Hombach M, Schuurmans M, Bürgi U, Isenring B, Müller N, et al. Isolation of *stenotrophomonas maltophilia* in lung transplant recipients: effects of treatment on prevalence and outcome. In: 82 Transplantation [Internet]. European Respiratory Society; 2015. p. PA4554. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.congress-2015.PA4554>
47. Usarek P, Dobrzaniecka K, Szymanek-Majchrzak K, Sawicka-Grzelak A, Mlynarczyk A, Durlik M, et al. Drug Susceptibility Assessment in *Stenotrophomonas Maltophilia* Strains Isolated From the Blood of Organ Transplantation Recipients in a Warsaw Teaching Hospital During 2011 to 2014. *Transplant Proc* [Internet]. 2016 Jun;48(5):1411–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134516003316>
48. Huang C, Lin L, Kuo S. Risk factors for mortality in *Stenotrophomonas maltophilia*

bacteremia – a meta-analysis. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2024 May 3;56(5):335–47. Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2024.2324365>

49. Maraolo AE, Licciardi F, Gentile I, Saracino A, Belati A, Bavaro DF. *Stenotrophomonas maltophilia* Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Efficacy of Available Treatments, with Critical Assessment of Novel Therapeutic Options. *Antibiotics* [Internet]. 2023 May 15;12(5):910. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/12/5/910>
50. Ranieri EM, Denicolò S, Stolfa S, Dalfino L, Bavaro DF, Saracino A, et al. Looking for *Stenotrophomonas maltophilia* treatment: in vitro activity of ceftazidime/avibactam alone and in combination with aztreonam. *J Chemother* [Internet]. 2023 Oct 3;35(7):610–3. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1120009X.2023.2247199>

## **11. Anexos**