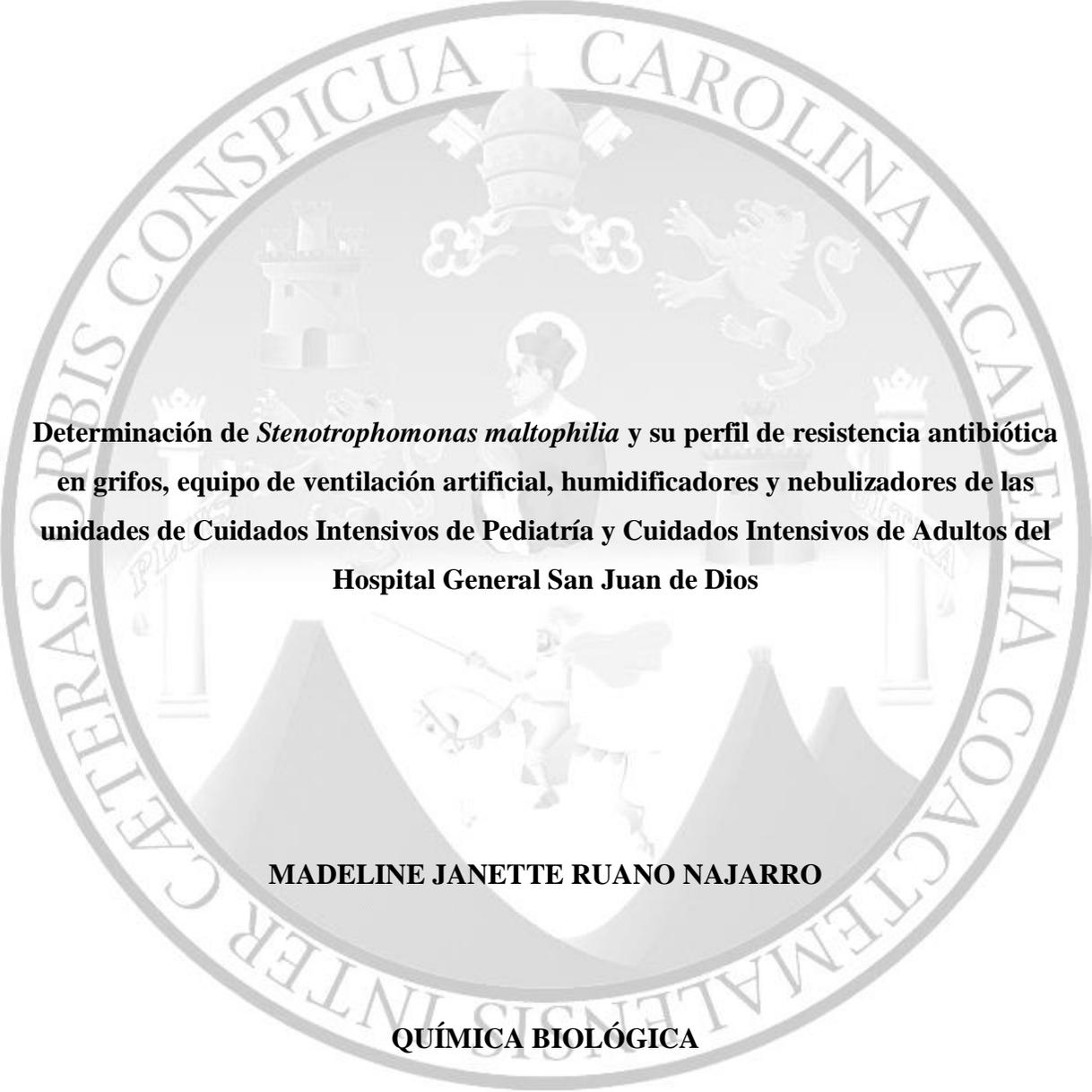


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a man on horseback, likely a saint or historical figure, surrounded by various symbols including a crown, a lion, and a shield. The Latin motto "LETTERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER" is inscribed around the perimeter of the seal.

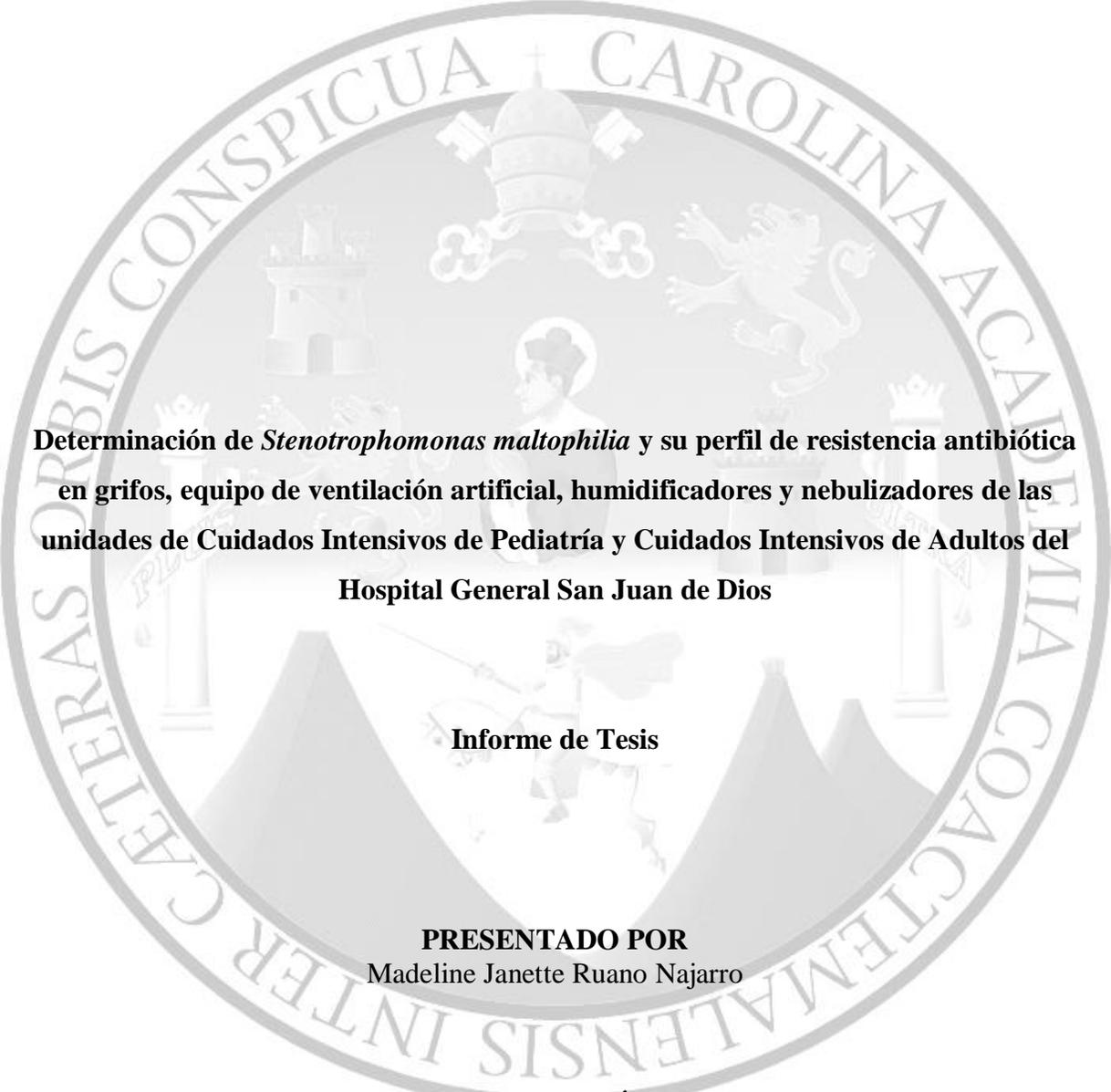
**Determinación de *Stenotrophomonas maltophilia* y su perfil de resistencia antibiótica  
en grifos, equipo de ventilación artificial, humidificadores y nebulizadores de las  
unidades de Cuidados Intensivos de Pediatría y Cuidados Intensivos de Adultos del  
Hospital General San Juan de Dios**

**MADÉLINE JANETTE RUANO NAJARRO**

**QUÍMICA BIOLÓGICA**

**GUATEMALA, JULIO 2020**

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a saint, likely St. Charles, surrounded by various symbols including a crown, a lion, and a shield. The Latin motto "LETTERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER" is inscribed around the perimeter of the seal.

**Determinación de *Stenotrophomonas maltophilia* y su perfil de resistencia antibiótica  
en grifos, equipo de ventilación artificial, humidificadores y nebulizadores de las  
unidades de Cuidados Intensivos de Pediatría y Cuidados Intensivos de Adultos del  
Hospital General San Juan de Dios**

**Informe de Tesis**

**PRESENTADO POR**  
Madeline Janette Ruano Najarro

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
QUÍMICA BIOLÓGICA**

**Guatemala, julio 2020**

## **JUNTA DIRECTIVA**

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Giovani Rafael Funes Tovar	Vocal IV
Br. Carol Merarí Cáceres Castañeda	Vocal V

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A DIOS**

“Mas gracias sean dadas a Dios, que nos da la victoria por medio de nuestro Señor Jesucristo” 1 Corintios 15:57.

### **A MIS PADRES**

Por su apoyo incondicional, amor y excelente ejemplo de esfuerzo y honestidad. Gracias por ayudarme a salir adelante.

### **A MI FAMILIA**

Por darme ánimos y apoyarme siempre que lo necesité.

### **A MIS ASESORES Y REVISORA**

Por su guía, tiempo y acompañamiento para realizar esta investigación de la mejor manera posible.

## **DEDICATORIAS**

### **A DIOS**

“Encomienda a Jehová tu camino, Y confía en él; y él hará” Salmos 37:5. Gracias a Dios por su guía y brindarme las habilidades necesarias para alcanzar esta meta.

### **A MIS PADRES**

Los amo, gracias por inspirarme a seguir mis sueños y apoyarme en el camino.

### **A MI FAMILIA**

A mis hermanos Mónica y Estuardo por darme siempre ánimos cuando lo necesité. A mis abuelos, tíos y primos por brindarme siempre su apoyo.

### **A PABLO**

Mi mejor amigo y amor, gracias por apoyarme en mis sueños y creer en mí.

## ÍNDICE

<b>I. RESUMEN</b> .....	1
<b>II. INTRODUCCIÓN</b> .....	2
<b>III. ANTECEDENTES</b> .....	3
A. Introducción.....	3
B. Significancia histórica y clínica de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....	3
C. Características de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....	4
1. Identificación microbiana de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....	5
2. Espectrometría de masas MALDI TOF.....	5
D. Infecciones nosocomiales .....	6
E. Factores de riesgo .....	7
1. Enfermedades pulmonares.....	7
2. Fibrosis Quística .....	8
3. Pacientes inmunocomprometidos y cáncer.....	8
F. Tratamiento de infecciones por <i>S. maltophilia</i> .....	9
G. Resistencia antibiótica.....	10
1. Bombas de eflujo .....	11
2. Resistencia a Quinolonas.....	12
3. Transmisión horizontal de genes (HGT) .....	12
4. Metodología de sensibilidad antimicrobiana .....	13
H. Estudios realizados.....	15
<b>IV. JUSTIFICACIÓN</b> .....	16
<b>V. OBJETIVOS</b> .....	17
A. General .....	17
B. Específicos.....	17
<b>VI. HIPÓTESIS</b> .....	18
<b>VII. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	19
A. Universo de Trabajo.....	19
B. Muestra.....	19

C. Criterios de inclusión y exclusión.....	19
1. Criterios de Inclusión (sensibilidad) .....	19
2. Criterios de Exclusión (especificidad) .....	19
D. Recursos .....	20
1. Recursos Humanos.....	20
2. Recursos Institucionales .....	20
3. Recursos Físicos .....	20
E. Metodología.....	21
1. Toma de Muestra .....	21
2. Identificación Bacteriana.....	22
3. Perfil de Resistencia Antibiótica.....	23
F. Diseño Experimental.....	24
<b>VIII.RESULTADOS</b> .....	<b>25</b>
<b>IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b> .....	<b>31</b>
<b>X. CONCLUSIONES</b> .....	<b>37</b>
<b>XI. RECOMENDACIONES</b> .....	<b>38</b>
<b>XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>39</b>
<b>XIII.ANEXOS</b> .....	<b>43</b>

## I. RESUMEN

Existen varios factores que contribuyen a que distintas superficies inanimadas puedan llegar a causar infecciones tales como neumonías o infecciones del tracto respiratorio superior en pacientes con ventilación artificial. Durante los últimos años *Stenotrophomonas maltophilia* ha sido reportado como un patógeno oportunista nosocomial de gran interés, debido a su amplio espectro de manifestaciones clínicas y amplia resistencia intrínseca a varios antimicrobianos. Aún no se han realizado estudios en Guatemala que demuestren la presencia de *S. maltophilia* en ambientes nosocomiales, por lo que este estudio tuvo el objetivo de determinar la presencia dicha bacteria en grifos y equipo ventilación artificial de las unidades de Cuidados Intensivos de Pediatría y Cuidados intensivos de Adultos del Hospital General San Juan de Dios. Estas unidades hospitalarias presentan la mayor cantidad de pacientes con terapias respiratorias y ellos presentan sistemas inmunes vulnerables a infecciones de origen nosocomial.

En este estudio se realizó el análisis microbiológico de 50 superficies para buscar la presencia de *S. maltophilia*, tanto en grifos como en tubos endotraqueales y de traqueostomías. Se obtuvo el hallazgo de varios microorganismos comprendidos entre los grupos de bacilos Gram negativo no fermentadores del género *Pseudomonas* sp. y *Acinetobacter* sp. (43.92%), también enterobacterias (47.65%) y por último bacterias Gram positivo (8.43%), no se obtuvieron aislamientos positivos para *S. maltophilia*. Para el análisis, debido a la falta de aislamientos positivos de la bacteria en interés, se realizó una aproximación bayesiana de datos, con base a resultados *a priori* de estudios previos en América Latina y México en intervalos de credibilidad del 95% de confianza. Este análisis mostró que la probabilidad máxima de aislar *S. maltophilia* en Guatemala es del 3%, lo cual indica la necesidad de realizar más estudios epidemiológicos de este microorganismo con muestreos seriados en periodos de tiempo más largos y establecer así la prevalencia de la bacteria en el país.

## II. INTRODUCCIÓN

*Stenotrophomonas maltophilia* es un microorganismo cuyo hábitat natural es el ambiente acuático, sin embargo, su importancia radica en la patología nosocomial, debido fundamentalmente a su elevada resistencia a los antimicrobianos que está asociada con tasas brutas de mortalidad que van desde 14% hasta 69% (Brooke, 2012). Los aislados clínicos describen cuadros graves de neumonía e infecciones del tracto respiratorio en pacientes con ventilación mecánica, así como bacteriemias asociadas a catéter venoso central (Juliet y Fernández, 2006). Aún no se han realizado estudios en Guatemala que demuestren la presencia de *S. maltophilia* en ambientes nosocomiales y que describan cómo las infecciones causadas por dicha bacteria podrían aumentar la mortalidad entre pacientes internados. Por tales motivos, esta investigación buscó determinar la presencia y perfil de resistencia antibiótica de *S. maltophilia* en grifos, equipo ventilación artificial, humidificadores y nebulizadores de las unidades de Cuidados Intensivos de Pediatría y Cuidados intensivos de Adultos del Hospital General San de Dios; así como, establecer en qué tipo de equipo médico se aísla con mayor proporción la bacteria en relación con las unidades hospitalarias anteriormente mencionadas.

### III. ANTECEDENTES

#### A. Introducción

El surgimiento de infecciones intra-hospitalarias asociadas a bacilos Gram negativo no fermentadores (NGNB) es una de las principales preocupaciones en salud a nivel mundial. Durante los últimos años *Stenotrophomonas maltophilia* ha sido reportado como un patógeno oportunista nosocomial de gran interés, debido a su amplio espectro de manifestaciones clínicas y a su amplia resistencia a antimicrobianos, dejando pocas opciones terapéuticas ante infecciones por este microorganismo (Motamedifar, Heidari, Yasemi y Sedigh, 2017). La colonización e infección por *S. maltophilia* se ha relacionado con determinados factores predisponentes, tales como inmunodepresión, estancia en cuidados intensivos, ventilación mecánica y hospitalización prolongada. Estudios han demostrado que 42-46% de las infecciones por *S. maltophilia* son de origen respiratorio y 26.7%-32% de los casos evolucionan a neumonías (Corzo y Gómez, 2006). Algunos factores de riesgo para adquirir infecciones por *S. maltophilia* son los pacientes con asistencia de ventiladores mecánicos, estadías prolongadas en el hospital, enfermedades pulmonares de base y exposición extensiva a antibióticos de amplio espectro. Debido a la propiedad de dicha bacteria para formar biofilms, con frecuencia se encuentran colonizaciones de tal bacteria en el tracto respiratorio de pacientes hospitalizados (Chawla, Vishwanath & Gupta, 2014).

#### B. Significancia histórica y clínica de *Stenotrophomonas maltophilia*

*Stenotrophomonas maltophilia*, fue aislada por primera vez en 1943 como *Bacterium bookeri* y conocida años más tarde como *Xanthomonas maltophilia*, es un bacilo Gram negativo no fermentador con una importancia creciente como agente nosocomial asociado con tasas brutas de mortalidad que van desde 14% hasta 69% en pacientes con bacteremia (Brooke, 2012). Las infecciones asociadas con *S. maltophilia* incluye principalmente infecciones del tracto respiratorio, bacteremia, sepsis biliar, infección de huesos y circulación, tracto urinario, endocarditis y meningitis. Cabe resaltar que tal bacteria es un patógeno significativo en pacientes con cáncer, particularmente en aquellos con cáncer de pulmón. La incidencia de infecciones asociadas al cuidado por *S. maltophilia* va en aumento, particularmente en pacientes inmunocomprometidos. La transmisión de la bacteria a individuos susceptibles podría ocurrir a través del contacto directo con la fuente de infección.

Otros estudios han reportado que las manos del personal de la salud son una de las fuentes de transmisión de *S. maltophilia* en las unidades de cuidados intensivos (Brooke, 2012).

*S. maltophilia* es un patógeno ambiental y oportunista que puede infectar a pacientes inmunocomprometidos o a pacientes sanos cuando son introducidos a equipo médico invasivo infectado, tales como: tecnología de diálisis, intubación, implantes artificiales y otros materiales médicos ampliamente utilizados pueden ser colonizados por bacterias, y *S. maltophilia* se ha observado en biofilms bacterianos en dicho equipo (Sun *et al*, 2016).

### C. Características de *Stenotrophomonas maltophilia*

*S. maltophilia* es un bacilo Gram negativo no fermentador, oxidasa negativo, aerobio obligado, móvil y capaz de persistir en ambientes acuosos bajos en nutrientes. Una de las cualidades más significativas de *S. maltophilia* es su habilidad de adhesión a superficies y formación de biofilms. Dicha bacteria se ha co-aislado con otros microorganismos tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia* sp, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella* sp, *Escherichia coli* y *Candida albicans*. Las bacterias Gram negativo no fermentadoras como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. maltophilia* son patógenos del tracto respiratorio humano. La principal diferencia ente *P. aeruginosa* y *S. maltophilia* radica en la producción de ácido a partir de maltosa y no de glucosa, como en el caso de *P. aeruginosa*(Brooke, 2012). *S. maltophilia* se encuentra asociado con una alta tasa de mortalidad y es un patógeno de preocupación significativa en infecciones del torrente sanguíneo en pacientes con cáncer y en pacientes con catéter venoso central (Stewart & Costerton, 2001).

En el 2012, el Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY reportó a *S. maltophilia* como uno de los 10 patógenos causantes de neumonía en América Latina. Dicho microorganismo se ha aislado de suelos, plantas rizosferas, animales, agua, superficies acuosas y soluciones acuosas en ambientes clínicos y domésticos. Así mismo, la formación de biofilm es otra de las características importantes de *S. maltophilia*, debido a que este modo de crecimiento se encuentra asociado a la naturaleza crónica de infecciones subsecuentes y a resistencia inherente hacia antibióticos (Stewart & Costerton, 2001). A pesar que la virulencia de *S. maltophilia* no es tan alta, se ha reconocido a este microorganismo como un

significante patógeno nosocomial y la incidencia de infecciones nosocomiales por dicha bacteria van en aumento (Brooke, 2014).

### 1. Identificación microbiana de *Stenotrophomonas maltophilia*

*S. maltophilia* es una bacteria aerobia de metabolismo oxidativo, poco exigente y se caracteriza por presentar una forma colonial rugosa de 3 a 5 mm de diámetro, color amarillo en agar MacConkey y café verdoso en agar sangre, generalmente no es hemolítica y produce un olor característico a amoníaco, con una temperatura óptima de crecimiento a 35 °C y movilidad provista por un flagelo polar multitríco. El diagnóstico de laboratorio se determina a partir del frote de Gram, pruebas presuntivas y reacciones bioquímicas. La clave para la identificación de la bacteria es la incubación de hasta 72 horas para evitar falsos negativos. Otras pruebas incluyen la oxidación de la glucosa y maltosa en medio OF, decarboxilación de la lisina, licuefacción de la gelatina, hidrólisis de la esculina y producción de H<sub>2</sub>S (Juliet y Fernández, 2006).

Los métodos de identificación bacteriana usados habitualmente en microbiología clínica se siguen basando en pruebas presuntivas y bioquímicas. Sin embargo, los avances tecnológicos pueden modificar radicalmente estas metodologías. Actualmente, se han utilizado metodologías de espectros proteínicos tales como MALDI TOF para la identificación bacteriana habitual en el laboratorio de microbiología clínica (March y Eiros, 2012).

### 2. Espectrometría de masas MALDI TOF

La denominación "MALDI" deriva de las siglas de las palabras en inglés Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization (desorción/ionización láser asistida por matriz) y "TOF" que alude al detector de iones que se acopla al MALDI, que es del tipo de tiempo de vuelo (Time of Flight) (March y Eiros, 2012). MALDI TOF se trata de una metodología de ionización suave utilizada en espectrometría de masas que representa una técnica analítica instrumental de alta sensibilidad capaz de identificar cualitativamente y cuantitativamente cualquier tipo de mezclas de sustancias. Asimismo, esta técnica también permite determinar la masa molecular de un compuesto, y la de los diversos fragmentos que resultan de la rotura del mismo, proporcionando una información muy valiosa sobre la estructura de la molécula

(March y Eiros, 2012). La identificación de microorganismos basada en la espectrometría de masas MALDI-TOF MS es una técnica que existe hace más de 30 años, cuando se observó que utilizando una fuente de láser ultravioleta y embebiendo la muestra en una matriz formada por moléculas aromáticas se conseguía una ionización blanda, proporcionando la fragmentación adecuada para la identificación de moléculas lábiles como proteínas, péptidos, azúcares y oligonucleótidos (March y Eiros, 2012). En el Anexo 1 se describe el proceso de identificación de microorganismos por MALDI-TOF.

#### D. Infecciones nosocomiales

El término “nosocomial” se describe como cualquier enfermedad adquirida por patógenos bajo cuidados médicos durante la estadía del paciente. Recientemente, el nuevo término “infecciones asociadas al cuidado” es utilizado para las infecciones causadas por estadías prolongadas dentro del hospital y cuenta como un mayor factor de riesgo para serias complicaciones médicas que llevan a la muerte. Aproximadamente 75% de estas infecciones se presentan en países en desarrollo. Pacientes asintomáticos podrían considerarse infectados si estos patógenos son encontrados en fluidos corporales o sitios estériles del cuerpo. Las infecciones adquiridas por el personal del hospital, visitantes u otro tipo de personal médico podría considerarse como nosocomial. Debido a estas infecciones, no solo el costo y el uso de antibióticos ha aumentado junto con las hospitalizaciones extendidas. Lo anterior ha resultado en una elevada mortalidad y morbilidad en donde 5%-10% de las hospitalizaciones en Norte América y Europa resultan en infecciones nosocomiales, mientras en América Latina, África y Asia reportan más de 40% de las hospitalizaciones evolucionan a infecciones nosocomiales (Khan, Ahmad & Mehboob, 2015).

Las infecciones nosocomiales son causadas por microorganismos, en donde las bacterias son las responsables de aproximadamente el 99% de las infecciones. Los agentes que se encuentran usualmente involucrados en las infecciones asociadas al cuidado incluyen bacterias como *Streptococcus* spp., estafilococos coagulasa negativo, *Staphylococcus aureus*, enterobacterias y bacilos no fermentadores como *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*. Un décimo de las infecciones nosocomiales bacterianas es causado por *P. aeruginosa*, la cual se distribuye uniformemente en todo el cuerpo. El uso excesivo e

inapropiado de los antibióticos, especialmente en ambientes hospitalarios, han elevado la cantidad de infecciones nosocomiales y la distribución de las bacterias causantes ha ido cambiando con el tiempo (Khan *et al*, 2015).

El surgimiento de infecciones intra-hospitalarias asociadas a bacilos Gram negativo no fermentadores (NGNB) es una de las principales preocupaciones en salud a nivel mundial. Durante los últimos años *Stenotrophomonas maltophilia* ha sido reportado como un patógeno oportunista nosocomial de gran interés, debido a su amplio espectro de manifestaciones clínicas y a su amplia resistencia a antimicrobianos, dejando pocas opciones terapéuticas ante infecciones por este microorganismo (Motamedifar, Heidari, Yasemi y Sedigh, 2017). La colonización e infección por *S. maltophilia* se ha relacionado con determinados factores pre disponentes, tales como inmunodepresión, estancia en cuidados intensivos, ventilación mecánica y hospitalización prolongada. Estudios han demostrado que 42-46% de las infecciones por *S. maltophilia* son de origen respiratorio y 26.7-32% de los casos evolucionan a neumonías (Corzo y Gómez, 2006).

#### E. Factores de riesgo

Un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. *S. maltophilia* es un patógeno de suma peligrosidad para la vida de muchos, particularmente en pacientes inmunocomprometidos, pacientes con fibrosis quística con infecciones pulmonares polimicrobianas y pacientes con infecciones crónicas (Brooke, 2014).

##### 1. Enfermedades pulmonares

La neumonía asociada a ventilación (VAP) es la causa más común de infecciones nosocomiales en pacientes ventilados mecánicamente. Bacterias Gram negativo son la causa más frecuente de VAP. *S. maltophilia* se encuentra en el listado de los organismos más comúnmente aislados de pacientes hospitalizados con neumonía en los Estados Unidos y Europa. La colonización e infección por *S. maltophilia* es difícil de diferenciar ya que el tracto respiratorio de pacientes críticos es frecuentemente colonizado por *S. maltophilia* sin presentación sintomática y casi el 44% de los fluidos respiratorios muestra la presencia de *S. maltophilia* con otros microorganismos. Sin embargo, pacientes infectados o colonizados por

tal bacteria muestran una tasa de mortalidad aumentada y la tasa de mortalidad atribuida a *S. maltophilia* podría estar entre 20% y 38% (Scholte *et al*, 2016).

## 2. Fibrosis Quística

La fibrosis quística o mucoviscidosis es el desorden autosomal recesivo más común en la población caucásica. La incidencia de fibrosis quística es variable alrededor del mundo y se han caracterizado más de 1,700 mutaciones distintas en el gen regulador de la conductancia del canal de cloruro dependientes de ATP y AMPc de las células epiteliales que revisten las glándulas exocrinas. El desequilibrio de la concentración iónica a través de la membrana celular debido a la ausencia de dicho canal resulta en la secreción de fluidos viscosos que eventualmente pueden resultar en atascamiento o atrofia de los ductos. En las vías aéreas de los pacientes con fibrosis quística, la secreción de cloruro se ve disminuido, mientras la absorción de sodio aumenta y hace que la producción de moco sea más densa, viscosa y difícil de despejar. En adición a lo anteriormente mencionado, el pulmón afectado se convierte en un ambiente favorable para el desarrollo de colonizaciones crónicas de distintos microorganismos (Vidigal, 2014). Las infecciones crónicas por *S. maltophilia* son un factor de riesgo independiente en pacientes con fibrosis quística con severas exacerbaciones pulmonares. Varios centros de fibrosis quística a nivel mundial han observado un aumento en la prevalencia de infecciones por tal microorganismo (Waters, Atenafu, Lu, Yau, Tullis & Ratjen, 2013).

## 3. Pacientes inmunocomprometidos y cáncer

*Stenotrophomonas maltophilia* es un patógeno nosocomial emergente en pacientes inmunocomprometidos. A pesar que tal microorganismo presenta una patogenicidad limitada en pacientes inmunocompetentes, se ha observado que causa infecciones fatales en pacientes con sistemas inmunes debilitados. Muchos de los pacientes admitidos en las unidades de cuidados intensivos suelen tener trastornos multisistémicos muy complejos que afectan su habilidad de combatir enfermedades oportunistas. Tales pacientes tienden a ser hospitalizados por largos periodos de tiempo y tienen tratamientos prolongados con antibióticos de amplio espectro. Algunas veces el tratamiento se extiende para incluir una cobertura antibacteriana aún más amplia con agentes microbianos tales como carbapenemasas. Bajo tales circunstancias, las infecciones oportunistas altamente resistentes

surgen con frecuencia, lo cual lleva a un aumento significativo en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes (Latzner, Paret, Rubinstein, Keller, Barkai & Pessach, 2018).

La infección y colonización de *S. maltophilia* en pacientes con cáncer ha aumentado significativamente en las últimas dos décadas. Pacientes con cáncer, particularmente aquellos con neutropenia profunda y prolongada, corren un alto riesgo de infección por bacterias Gram negativas, especialmente por bacilos Gram negativos no fermentadores (NFGNB). Se ha observado a un número substancial de casos de bacteremias por *S. maltophilia* en pacientes con cáncer que se asocian a una gran carga bacteriana, lo cual podría representar a tal bacteria como un patógeno emergente en pacientes con cáncer. La neutropenia inducida por la quimioterapia deja al cuerpo en una posición no favorable para combatir la infección por el agente patógeno, dando lugar a la diseminación de la infección y resultando fatal para el paciente. Las afecciones subsecuentes de la infección pueden manifestarse como endocarditis, infecciones pulmonares, infecciones cutáneas y meningitis (Safdar & Rolston, 2007).

#### F. Tratamiento de infecciones por *S. maltophilia*

El adoptar un régimen antimicrobiano adecuado para tratar infecciones por *S. maltophilia* sigue siendo un gran desafío ya que dicha bacteria presenta resistencia intrínseca de alto nivel. El uso de trimetoprim-sulfametoxazol por sí solo, o en combinación con otro agente antimicrobiano, es considerado como la primera línea de tratamiento para cultivos sospechosos o positivos de infecciones por *S. maltophilia*. Estudios *in vitro* indican que trimetoprim-sulfametoxazol actúa como agente bacteriostático contra este patógeno. Sin embargo, la hipersensibilidad de los pacientes hacia este agente, debido a la producción de metabolitos nitrosos del sulfametoxazol, pueden limitar su uso (Vidigal, 2014).

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos muestran menor actividad, debido a la resistencia intrínseca mencionada anteriormente, el uso de penicilinas y cefalosporinas, particularmente carbapenemes, se limita a infecciones por *S. maltophilia*. En algunos casos, inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, como el ácido clavulánico pueden aumentar la susceptibilidad de la bacteria a estos agentes. Otros estudios *in vitro* han demostrado que se ha reforzado la resistencia de *S. maltophilia* a cefalosporinas de alto grado, tales como ceftazidima, cefoperazona y cefepime.

De manera similar se ha visto poca actividad de aminoglucósidos hacia la bacteria en cuestión, ya que su resistencia intrínseca no les permite actuar como monoterapias. Por otra parte, nuevas fluoroquinolonas exhiben superior actividad *in vitro* que las generaciones anteriores. Así también, las tetraciclinas minociclina, doxiciclina y especialmente la tigeciclina han demostrado muy buena actividad *in vitro* contra aislamientos clínicos de *S. maltophilia*, pero la experiencia clínica con este último componente aún es limitada (Vidigal, 2014).

#### G. Resistencia antibiótica

El rápido surgimiento de la resistencia bacteriana ha puesto en peligro la eficiencia de los antibióticos que han transformado la medicina y salvado la vida de millones de personas a lo largo del mundo. Tras varias décadas después de los primeros pacientes tratados con antibióticos, las infecciones bacterianas se han convertido en una amenaza creciente. Dicha resistencia antibiótica se ha atribuido al sobreuso y desuso de estos medicamentos, así como a la falta de desarrollo de nuevas drogas por parte de las industrias farmacéuticas debido a la reducción de incentivos económicos y a las rígidas normas regulatorias. El centro de Control y Prevención Contra Enfermedades (CDC) ha clasificado a cierto número de bacterias como amenazas urgentes, serias y preocupantes, de las cuales destacan las bacterias Gram negativo ya que su resistencia antibiótica abarca casi a todas las opciones de tratamiento disponibles. Las infecciones más serias por bacterias Gram negativo ocurren, en mayor parte, en las unidades de cuidados intensivos donde los pacientes no se encuentran con estados inmunológicos óptimos. Dichas infecciones se generan particularmente por la infección de Enterobacterias o bacilos Gram negativo no fermentadores (Ventola, 2015)

La Organización Mundial de la Salud (OPS) enlista a *Stenotrophomonas maltophilia* como uno de los principales patógenos resistentes a medicamentos dentro de los ámbitos hospitalarios. *S. maltophilia* es un patógeno oportunista asociado a serias infecciones en humanos y se recupera frecuentemente de infecciones respiratorias. Dicho microorganismo muestra una baja susceptibilidad hacia varios antibióticos, incluyendo a aquellos antibióticos utilizados comúnmente en el tipo de infecciones que produce tal bacteria. Algunos estudios han demostrado que la presión antibiótica aumenta la variabilidad en la secuencia de genes

relacionados con la resistencia antibiótica de *S. maltophilia* como reguladores moleculares. A continuación, se describen los mecanismos de resistencia asociados a *S. maltophilia*:

### 1. Bombas de eflujo

El uso de quinolonas en *S. maltophilia* permite la aparición de cepas mutantes con sobreexpresión de bombas de eflujo tipo SmeDEF y SmeVWY. En ambos casos tal sobreexpresión se asocia principalmente a mutaciones en sus reguladores SmeT y SmeRv respectivamente (Sánchez, 2015)

Las bombas de eflujo son mecanismos proteicos que se encuentran involucrados en la expulsión de antibióticos. Las bombas de eflujo con resistencia de la división de nodulación, son conocidas como tipo RND, confieren una resistencia a una gran variedad de drogas y otorgan una significativa contribución a la resistencia antibiótica en bacterias Gram negativo tales como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *S. maltophilia*. En adición a los roles de expulsión antibiótica, las bombas de eflujo tipo RND son ampliamente reconocidas como componentes asociados a la fisiología y virulencia de ciertas bacterias. Estudios han revelado la existencia de ocho clases de bombas tipo RND en el genoma K279a de *S. maltophilia*, en donde la clase de bomba de eflujo SmeYZ se expresa en gran proporción y es redundante en la expulsión de aminoglucósidos. Así también, se ha observado que la inactivación de la bomba SmeYZ compromete las funciones fisiológicas de virulencia de *S. maltophilia* en cuanto a la formación de flagelos, susceptibilidad al estrés oxidativo, formación de biofilm, secreción proteica, funciones de movilidad y, por lo tanto, virulencia *in vivo*. Esta evidencia apoya la posibilidad de fijar a SmeYZ como un nuevo blanco para el tratamiento de infecciones por *S. maltophilia* (Lin, Huang, Chen, Chang & Yang, 2015).

Por otra parte, la bomba de eflujo SmeDEF es responsable de la resistencia intrínseca y adquirida hacia tetraciclina, cloranfenicol, macrólidos y fluoroquinolonas. Su sobreexpresión, usualmente por mutaciones en el regulador SmeT, reduce la susceptibilidad de la bacteria a varios antibióticos, mientras la delección del gen *smeE* hace a *S. maltophilia* más susceptible a dichos antibióticos. Algunos estudios han demostrado que SmeDEF se encuentra presente ubicuamente en varias cepas de *S. maltophilia* de origen distinto y que, a pesar de ser un determinante relevante en la resistencia a quinolonas, también se encuentra involucrado en la colonización de las raíces de plantas. Debido a que bombas SmeDEF son

un gran determinante en la resistencia a quinolonas en *S. maltophilia*, el tratamiento con dichos antibióticos, o cualquier otro tratamiento que seleccione a cepas mutantes que lleven a la sobreexpresión de SmeDEF, reducirá la susceptibilidad de *S. maltophilia* a co-trimoxazol (Sánchez y Martínez, 2015).

## 2. Resistencia a Quinolonas

Las quinolonas atacan a dos tipos esenciales de enzimas topoisomerasas bacterianas, la primera de ellas es la ADN girasa y la segunda es la ADN topoisomerasa IV. Ambas enzimas actúan catalizando la ruptura de la doble hebra de ADN, pasando otra hebra de ADN a través de la ruptura y resellando la ruptura. Las quinolonas bloquean el sellado de la rotura de la hebra de ADN, inhibiendo así la actividad enzimática y estabilizando los intermediarios catalíticos de los complejos covalentes de las enzimas y del ADN, los cuales sirven como barrera del movimiento de la replicación de ADN (Hooper & Jocaby, 2015).

*Stenotrophomonas maltophilia* es la única bacteria conocida en la cual la resistencia a quinolonas no se encuentra asociada a mutaciones en genes codificadores de topoisomerasas bacterianas (García et al, 2015). El gen *qnrha* sido identificado recientemente como un nuevo gen cromosomal de resistencia en *S. maltophilia*, codificando la repetición de la proteína pentapeptídica SmQnr. Smqnr confiere una baja resistencia a quinolonas en *Escherichia coli* y podría transferir genes de resistencia a otras bacterias (Kanamori et al, 2015).

## 3. Transmisión horizontal de genes (HGT)

En adición a su resistencia intrínseca antibiótica gracias a su baja permeabilidad de membrana, presencia de enzimas modificantes, bombas de eflujo y el gen de resistencia a quinolonas Smqnr, *S. maltophilia* puede adquirir resistencia a través mecanismos moleculares de transferencia horizontal de genes (HGT). Tal mecanismo de resistencia puede ser adquirido de ambientes compartidos con otros microorganismos que provean tales genes exógenos (Sánchez, 2015).

La transferencia horizontal de genes se ha considerado como el factor más importante en las recientes pandemias de resistencia antimicrobiana. A pesar que la resistencia antibiótica y su esparcimiento a través de HGT son mecanismos antiguos, la velocidad a la que estos procesos ocurren y el número de cepas resistentes ha aumentado tremendamente

en las últimas décadas debido a la presión selectiva a través del uso de antibióticos. El uso y desuso de antibióticos en la medicina, agricultura y acuicultura ha sido vinculado a la aparición de bacterias resistentes en estos ambientes. Sin embargo, el impacto que tiene el uso de antibióticos se extiende aún más como residuos de antibióticos, resistencia bacteriana y elementos de resistencia genética que se extienden posteriormente a ambientes adyacentes (von Wintersdorff, 2016).

#### 4. Metodología de sensibilidad antimicrobiana

##### a. Test de Kirby-Bauer

El test de Kirby-Bauer determina la sensibilidad o resistencia de microorganismos patógenos ante varios componentes antimicrobianos. Tales microorganismos son cultivados en agar Mueller-Hinton junto a varios discos de papel filtro impregnados por determinados antibióticos, inmediatamente los discos absorben agua del agar y empieza el proceso de difusión del antimicrobiano en el agar circundante. La tasa de difusión del antimicrobiano a través del agar no es tan rápida como la tasa de extracción del compuesto antimicrobiano fuera del disco de papel filtro, por lo que la concentración de antimicrobiano es más elevada cerca del disco y ocurre una reducción logarítmica de dicha concentración a medida que aumenta la distancia desde el disco. La difusión del antimicrobiano a través del agar depende del peso molecular de sus componentes, ya que moléculas más grandes se difunden a velocidades más lentas en comparación con componentes de menor peso molecular. La combinación de estos factores resulta en un punto de quiebre o “breakpoint” único para cada antibiótico e indica la susceptibilidad de los microorganismos ante el antimicrobiano. El punto en donde la bacteria ha alcanzado un crecimiento crítico es demostrado por la formación de un círculo bien definido, o halo, alrededor del disco antibiótico. La concentración del compuesto antimicrobiano en el margen del halo es conocido como concentración crítica y se aproxima a la concentración mínima inhibitoria obtenida en los ensayos de susceptibilidad por diluciones en caldo. La interpretación de la resistencia o susceptibilidad antibiótica es determinada a través de la correlación de los tamaños de los halos de inhibición con los estándares establecidos por el Clinical & Laboratory Standards Institute (Hudzicki, 2009).

#### b. Concentración mínima inhibitoria (CIM)

La concentración mínima inhibitoria (CIM) de un microorganismo se define como la concentración mínima en la cual se mantiene o se reduce la vitalidad de un inóculo microbiológico. La determinación de CIM se basa en procedimientos semicuantitativos que proveen datos aproximados a la menor concentración posible en la que un antimicrobiano previene el crecimiento microbiano. Anteriormente, el método usaba caldos de crecimiento con diferentes concentraciones de antimicrobianos, a los cuales se les añadía un inóculo conocido de microorganismos. El resultado final de la prueba era la concentración mínima de antimicrobiano que mostrara una solución clara sin crecimiento visual. Actualmente se ha reemplazado el uso de tubos con caldo de crecimiento por métodos de micro titulación semiautomatizada, en donde se utilizan indicadores como diacetato de fluorosceína y resazurina para determinar el punto final de crecimiento microbiano (Lambert & Pearson, 2001).

#### c. Tarjetas de sensibilidad

Las tarjetas de sensibilidad AST de Biomérieux están diseñadas con 64 micropocillos. Un pocillo de control, que contiene únicamente medio de cultivo microbiológico y se encuentra presente en todas las tarjetas de sensibilidad de bacterias Gram negativo y Gram positivo. Los pocillos restantes contienen concentraciones distintas de antibióticos específicos según el tipo de bacteria, combinado con el medio de cultivo. Las tarjetas AST-GN cuentan con una amplia gama de antibióticos, además de la configuración necesaria para distinguir varios tipos de mecanismos de resistencia tales como el test BLEE, utilizando cefepima, cefotaxima y ceftazidima, con y sin ácido clavulánico, para determinar un resultado positivo o negativo. Debido a la resistencia natural de *S. maltophilia* a la mayoría de los antibióticos, Trimetoprim-sulfametoxazol, levofloxacin, ceftazidima, minociclina y ticarcilina-ácido clavulánico son los únicos antibióticos analizados en infecciones por *S. maltophilia* (CLSI, 2018). Las tarjetas AST-GN solo son capaces de realizar el análisis de resistencia de *S. maltophilia* hacia los tres primeros antibióticos de los anteriormente mencionados, ya que éstos son los antimicrobianos utilizados con mayor frecuencia.

## H. Estudios realizados

En un estudio realizado en 2009 por Barchitta *et al.*, en Catania, Italia se evidenció la propagación de *S. maltophilia* en 55.5% de los aislamientos realizados a pacientes en unidades de cuidados intensivos. Dicho estudio también establece que los equipos de ventilación mecánica son el principal factor de riesgo para la infección oportunista por *S. maltophilia*, con un OR de 8.4 y un intervalo de confianza del 95% (Barchitta *et al*, 2009). En el estudio realizado por Campos *et al.*, 2000 en Costa Rica se observó que 47% de los aislamientos de *S. maltophilia* provenían de pacientes con ventilación artificial, indicando que la ventilación mecánica también es un factor de riesgo de infección por *S. maltophilia* en Centro América (Campos *et al*, 2000). Así también, en el estudio de casos y controles realizado por Nseir *et al.*, 2006 en el Calmette Hospital de Francia describen que el tiempo promedio para adquirir una infección por *S. maltophilia* en las unidades de cuidados intensivos es de 11 a 14 días. Adicionalmente se observó que 30 de 38 pacientes (78%) con inmunosupresión grave y admitidos en las unidades de cuidados intensivos por más de 48 horas desarrollaron infecciones relacionadas con *S. maltophilia*; 22 de dichos pacientes expresaron neumonías tipo VAP (neumonías asociadas a ventiladores), mientras el resto de pacientes desarrollaron traqueobronquitis asociadas a ventiladores (Nseir *et al*, 2006).

#### IV. JUSTIFICACIÓN

*Stenotrophomonas maltophilia* es un microorganismo ubicuo cuya incidencia anual nosocomial ha aumentado en los últimos años como una importante causa de infección hospitalaria en pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades crónicas debilitantes. Debido a su amplio espectro de manifestaciones clínicas y a su amplia resistencia a antimicrobianos, las opciones terapéuticas ante infecciones por este microorganismo son limitadas. En los últimos diez años, varios estudios han evidenciado los factores de riesgo para desarrollar infecciones por *S. maltophilia*, los cuales incluyen afecciones como: neutropenia, presencia de catéter venoso central (CVC), ventilación artificial, hospitalizaciones prolongadas y terapias con antibióticos de amplio espectro. El aislamiento de *S. maltophilia* ha ido aumentando en las últimas décadas, así como la incidencia de infecciones serias asociadas a mortalidades significativas. En estudios no controlados, la mortalidad bruta y la mortalidad atribuible asociadas a bacteremias por *S. maltophilia* se han estimado en 14-69% y 12.5-41% respectivamente (Senol, 2004).

Aún no se han realizado estudios en Guatemala que demuestren la presencia de *Stenotrophomonas maltophilia* en ambientes nosocomiales y debido a que las opciones de tratamiento antibiótico son limitadas, hacen que esta investigación sea de suma importancia. Por tanto, la finalidad de este estudio fue determinar la presencia de *S. maltophilia* en grifos, equipo ventilación artificial, humidificadores y nebulizadores de las unidades Cuidados Intensivos de Pediatría y las de Cuidados Intensivos de Adultos dentro del Hospital General San Juan de Dios, así como los perfiles de resistencia antimicrobiana de *S. maltophilia*, ya que esta bacteria puede llegar a provocar una infección nosocomial multirresistente que comprometa la vida o produzca secuelas graves en los pacientes.

## V. OBJETIVOS

### A. General

Determinar la presencia de *Stenotrophomonas maltophilia* en grifos, equipo ventilación artificial, humidificadores y nebulizadores de las unidades de Cuidados Intensivos de Pediatría y Cuidados intensivos de Adultos.

### B. Específicos

1. Calcular la prevalencia de *Stenotrophomonas maltophilia* en grifos, equipo ventilación artificial, humidificadores y nebulizadores
2. Identificar la unidad hospitalaria con mayor prevalencia de *S. maltophilia*.
3. Designar en qué tipo de equipo médico (ventilación artificial, humidificador o nebulizador) se aísla con mayor proporción *S. maltophilia*.
4. Establecer el perfil de resistencia antibiótica de *S. maltophilia* en la unidad de estudio.

## **VI. HIPÓTESIS**

Esta investigación no posee hipótesis por ser un estudio de tipo descriptivo.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### A. Universo de Trabajo

Grifos, equipo de ventilación artificial, humidificadores y nebulizadores de las unidades de Cuidados Intensivos de Pediatría y de Adultos del Hospital General San Juan de Dios.

### B. Muestra

La constituyeron 14 grifos de los servicios de Cuidados Intensivos de Adultos y Cuidados Intensivos de Pediatría. 36 equipos de ventilación de los servicios hospitalarios anteriormente mencionados.

### C. Criterios de inclusión y exclusión

#### 1. Criterios de Inclusión (sensibilidad)

- Superficies de grifos, equipo ventilación artificial, humidificadores y nebulizadores que se encuentren en uso en las unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos y Cuidados Intensivos de Adultos.
- Equipo de ventilación artificial, humidificares y nebulizadores con más de una semana de uso en pacientes de las unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos y Cuidados Intensivos de Adultos.

#### 2. Criterios de Exclusión (especificidad)

- Superficies de grifos, equipo ventilación artificial, humidificadores y nebulizadores diferentes a las unidades hospitalarias de Cuidados Intensivos Pediátricos y Cuidados Intensivos de Adultos.
- Superficies previamente desinfectadas de grifos, equipo ventilación artificial, humidificadores y nebulizadores de las unidades hospitalarias anteriormente mencionadas.

## D. Recursos

### 1. Recursos Humanos

- a. Estudiantiles
  - Madeline Janette Ruano Najarro
- b. Asesores de Investigación
  - Lic. Martin Gil
  - Licda. Laura Valenzuela
- c. Co-Asesores de Investigación
  - Lic. Manuel Díaz
- d. Asesor Estadístico
  - Dr. Jorge Luis de León

### 2. Recursos Institucionales

- Universidad de San Carlos de Guatemala
- Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia
- Departamento de Microbiología
- Hospital General San Juan de Dios
- Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios
- Área de Bacteriología del Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios

### 3. Recursos Físicos

- Computadora
- Impresora
- Microscopio
- VITEK 2
- VITEK MS

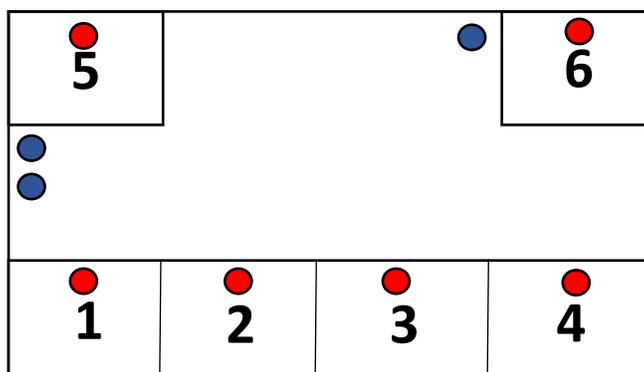
## E. Metodología

### 1. Toma de Muestra

#### a. Hisopado de Superficies

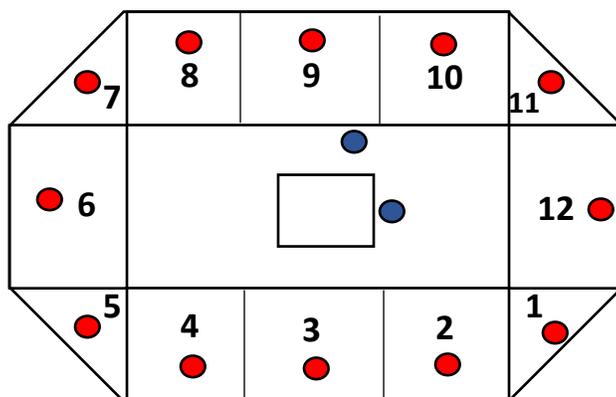
Esta técnica se puede utilizar en superficies que sean regulares, lisas o pulidas. El procedimiento consiste en frotar un aplicador de madera y algodón (hisopo) estéril y humedecido previamente con la solución diluyente sobre un área de 5 x 5 cm delimitada por una plantilla estéril. Con el hisopo inclinado, se frota la superficie delimitada en tres sentidos (horizontal, vertical y oblicuo). Para una mayor recuperación de microbiota de la superficie muestreada, es preferible rotar al hisopo mientras se frota contra la superficie. Finalmente se suspende el hisopo en caldo Leethen (ver Anexo 5) para ser transportado al laboratorio (González, Lozada y Santiago, 2014). El muestreo se realizará tal como se muestra en el siguiente mapa:

**Gráfico 1.** Mapa de muestreo del servicio de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital General San Juan de Dios.



En el gráfico se muestran con puntos rojos las ubicaciones de los equipos de ventilación artificial en cada habitación de los servicios de Cuidados Intensivos de Adultos. Los puntos azules indican la ubicación de los grifos utilizados en dichas áreas.

**Gráfico 2.** Mapa de muestreo del servicio de Cuidados de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.



En el gráfico se muestran con puntos rojos las ubicaciones de los equipos de ventilación artificial en cada habitación del servicio de Cuidados Intensivos de Adultos, tales como los mostrados en el Anexo 6. Los puntos azules indican la ubicación de los grifos utilizados en dichas áreas (ver Anexo 7).

## 2. Identificación Bacteriana

### a. Desorción/ionización Láser Asistida por Matriz (MALDI-TOF)

Las colonias de bacilos Gram negativo no fermentadores que mostraron un resultado negativo para la prueba de oxidasa se identificaron en el equipo VITEK MS. La identificación se debe realizar a partir de una colonia pura y aislada del microorganismo, tal y como se muestra en el Anexo 8B, la cual es aplicada sobre una placa de metal pulido. La placa permite la aplicación de 16 a 192 muestras para ser analizadas en una misma corrida. Sobre la colonia aplicada en la placa se añade una matriz en solución, la cual se cristaliza al dejarse secar a temperatura ambiente. Posteriormente se introduce la placa en el equipo VITEK MS para iniciar con el proceso de desorción/ionización. Una vez ionizadas las proteínas, éstas viajan por una cámara de vacío hasta el detector de partículas ubicado al final. Dependiendo de la relación masa/carga de cada fragmento, así será el tiempo que ésta demore en llegar al detector. Este “tiempo de vuelo” es utilizado para construir el espectro específico de las masas (ver Anexo 9B) La manera en que este espectro es analizado depende del software

utilizado para realizar la identificación. El Anexo 9A muestra al espectro comparado automáticamente con un archivo y el resultado generado automáticamente (Hoyos, 2015).

### 3. Perfil de Resistencia Antibiótica

#### a. Tarjetas de Sensibilidad Antimicrobianas

La determinación del perfil de resistencia antibiótica se realiza a través de un cultivo puro del microorganismo de interés, el cual es utilizado para preparar un estándar de McFarland con turbidez de 0.5. Dicho estándar permite calcular la resistencia antibiótica de una cantidad conocida de colonias bacterianas. Posteriormente se toman 148  $\mu$ L del estándar y se homogenizan con 2 mL de solución salina estéril. A continuación, se introduce la tarjeta de sensibilidad AST-GN de Biomerieux en la solución preparada anteriormente, para introducir dicha tarjeta en el equipo VITEK 2. Una vez dentro del equipo, se mide la susceptibilidad antimicrobiana de la bacteria bajo distintas concentraciones de antibióticos específicos. Al cabo de 24 horas los resultados se muestran en la base de datos del VITEK 2.

## F. Diseño Experimental

1. Tipo de muestreo: Se muestrearon un total de 50 superficies, recolectadas de acuerdo al Anexo 2, comprendidas entre los Servicios de Cuidados Intensivos de Adultos y Cuidados Intensivos de Pediatría. La cantidad de superficies a muestrear se distribuyeron de la siguiente manera:
  - 18 tubos endotraqueales
  - 18 traqueostomías
  - 14 grifos
  
2. Forma de Muestreo: No Probabilístico, por intención
  
3. Variables a Estudiar
  - Presencia/Ausencia de *S. maltophilia*
  - Prevalencia de *S. maltophilia* en Guatemala
  
4. Análisis de Datos
  - Se analizaron los datos según presencia/ausencia de *S. maltophilia* para determinar prevalencias en diferentes tipos de muestra.
  - Se utilizó el programa estadístico Epidat 4.1 para el análisis bayesiano de criterios de credibilidad de aislamientos de *S. maltophilia* en Guatemala.

## VIII. RESULTADOS

Se seleccionaron 2 áreas del Hospital General San Juan de Dios para evidenciar la presencia de *Stenotrophomonas maltophilia* y su perfil de resistencia antibiótica a partir de un muestreo de superficies. Sin embargo, no se logró obtener aislamientos positivos de *S. maltophilia* sobre las superficies muestreadas, por lo que se calculó el intervalo de credibilidad de aislamientos positivos del microorganismo en Guatemala a partir de las frecuencias de dicha bacteria en América Latina y México, ya que este último comparte condiciones climáticas y poblacionales semejantes a las de nuestro país. Se obtuvo así un intervalo de máxima densidad del 95% con límite inferior 0.000 y límite superior 0.030 (Tabla 1).

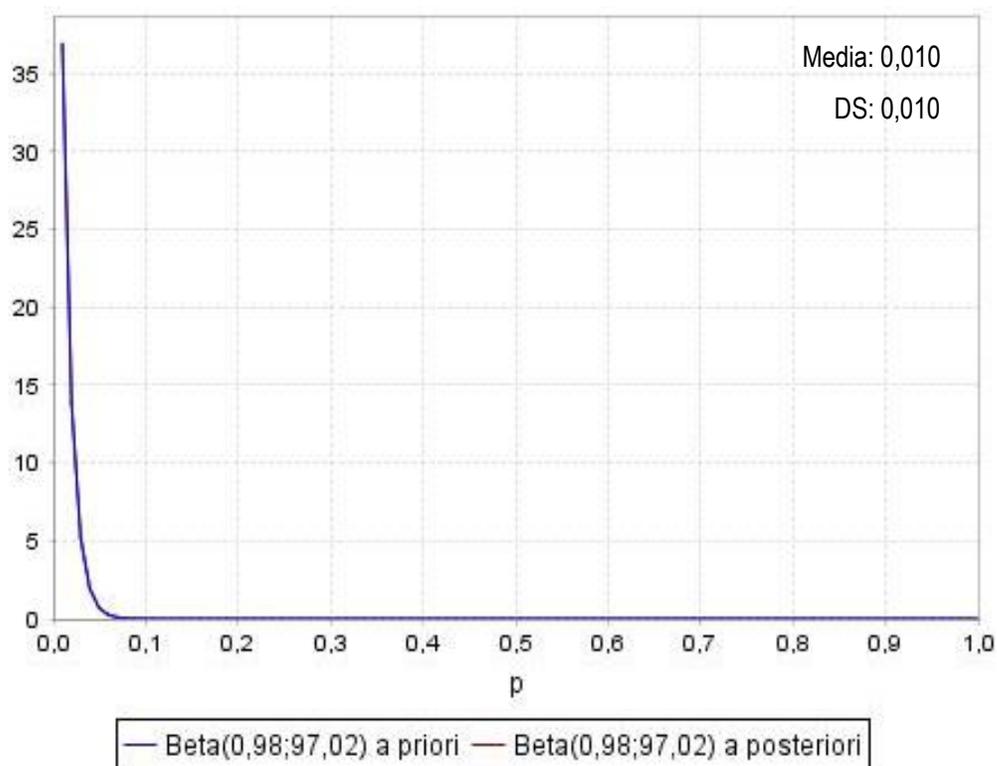
**Tabla 1.** Intervalo de credibilidad al 95% según percentiles relevantes en distribución beta *a priori* y *posteriori*.

Percentil	Valor
0.025	0.000
0.500	0.000
0.100	0.001
0.250	0.003
0.500	0.007
0.750	0.014
0.900	0.023
0.950	0.030
0.975	0.037

Fuente: Datos experimentales analizados en Epidat 4.1.

El Gráfico 1 detalla las distribuciones beta *a priori* y *posteriori* de *Stenotrophomonas maltophilia* en América Latina y México. El eje “X” indica la probabilidad de aislamientos de *S. maltophilia* en Guatemala. Eje “Y” representa los intervalos de credibilidad calculados. Se obtuvo una media *a priori* y *posteriori* de 0.010 y una desviación estándar de 0.010, los cuales definen la distribución de los parámetros *a* y *b* de 0.980 y 97.020 respectivamente en la distribución beta paralela a la proporción “P” del eje “X”. Los parámetros *a* y *b* indican la función de densidad continua en la distribución beta que se extiende únicamente sobre el intervalo de credibilidad estimado, concentrando la probabilidad de que se produzca el fenómeno de interés hacia la izquierda.

**Gráfico 1.** Distribución beta *a priori* y *posteriori*



Fuente: Datos experimentales analizados en Epidat 4. 1.

Se tomó un total de 50 muestras, de las cuales se obtuvo un 19.63% de aislamientos positivos de varios microorganismos en la unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría y un 80.37% de aislamientos positivos de distintos grupos de microorganismos en la unidad de Cuidados Intensivos de Adultos (Tabla 2).

**Tabla 2.** Presencia de microorganismos aislados en las Unidades de Cuidados Intensivos de Pediatría y Cuidados Intensivos de Adultos, del Hospital General San Juan de Dios. (N=50)<sup>1</sup>.

Microorganismo	Unidad hospitalaria	
	Cuidados Intensivos Pediatría (n=12) <sup>2</sup>	Cuidados Intensivos Adultos (n=38)
<i>Klebsiella</i> sp.	8 (7.48) <sup>a</sup>	21 (19.63)
<i>Escherichia coli</i>	0 (0.00)	16 (14.95)
<i>Proteus</i> sp.	0 (0.00)	4 (3.74)
<i>Morganella</i> sp.	0 (0.00)	1 (0.93)
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0.00)	1 (0.93)
<i>Acinetobacter</i> sp.	3 (2.80)	15 (14.02)
<i>Pseudomonas</i> sp.	6 (5.61)	23 (21.50)
<i>Staphylococcus</i> sp.	4 (3.74)	5 (4.67)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0.00)	0 (0.00)
<b>TOTAL</b>	<b>21 (19.63)</b>	<b>86 (80.37)</b>

1. N=Número total de superficies muestreadas; 2. Número de superficies muestreadas en cada servicio.

a. Frecuencia (Porcentaje)

Fuente: Datos experimentales

Como se describe en la Tabla 3, la unidad de Cuidados Intensivos de Adultos se divide en 6 áreas y el servicio con mayor número de aislamientos positivos fue la unidad de Cuidados Coronarios con un 52.63%. Los microorganismos aislados con más frecuencia en este servicio fueron *Klebsiella* sp. con un 30%, seguido por *Acinetobacter* sp. y *Escherichia coli* con un 25% y 20% respectivamente. No se encontraron aislamientos positivos para *S. maltophilia* en los servicios de Cuidados Intensivos de Adultos.

**Tabla 3.** Presencia de microorganismos aislados en los servicios del área de Cuidados Intensivos de Adultos, del Hospital General San Juan de Dios (n=38)<sup>1</sup>.

Microorganismo	Servicios Cuidados Intensivos de Adultos					
	UCC <sup>2</sup>	UCIA <sup>3</sup>	UCIA II <sup>4</sup>	UCM <sup>5</sup>	UCN <sup>6</sup>	UPR <sup>7</sup>
<i>Klebsiella</i> sp.	6 (15.79) <sup>a</sup>	4 (10.53)	4 (10.53)	2 (5.26)	1 (2.63)	4 (10.53)
<i>Escherichia coli</i>	4 (10.53)	3 (7.89)	4 (10.53)	1 (2.63)	2 (5.26)	2 (5.26)
<i>Proteus</i> sp.	1 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.63)	0 (0.00)	2 (5.26)
<i>Morganella</i> sp.	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.63)
<i>Serratia marcescens</i>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.63)
<i>Acinetobacter</i> sp.	5 (13.16)	0 (0.00)	4 (10.53)	1 (2.63)	2 (5.26)	3 (7.89)
<i>Pseudomonas</i> sp.	2 (5.26)	4 (10.53)	6 (15.79)	3 (7.89)	3 (7.89)	5(13.16)
<i>Staphylococcus</i> sp.	2 (5.26)	1 (2.63)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.63)	1 (2.63)
<i>S. maltophilia</i>	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
<b>TOTAL</b>	<b>20 (52.63)</b>	<b>12 (31.58)</b>	<b>18 (47.37)</b>	<b>8 (21.05)</b>	<b>9 (23.68)</b>	<b>19 (50.00)</b>

1. n = número de superficies muestreadas en cada servicio del área de Cuidados Intensivos de Adultos; 2. Unidad de Cuidados Coronarios; 3. UCIA: Unidad de Cuidados Intensivos Adultos; 4. UCIA II: Unidad de Cuidados Intensivos Adultos II; 5. UCM: Unidad de Cuidados Intermedios; 6. UCN: Cuidados Neuroquirúrgicos; 7. UPR: Unidad de Cuidados Progresivos.

a. Frecuencia (Porcentaje)

Fuente: Datos experimentales.

La Tabla 4 que se encuentra a continuación muestra que de los aislamientos positivos en la unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría, el 38.10% fue de *Klebsiella* sp., 28.57% de *Pseudomonas* sp. y 14.29% para *Acinetobacter* sp. No hubo ningún aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia*.

**Tabla 4.** Microorganismos aislados en la unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios (n=12)<sup>1</sup>.

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
<i>Klebsiella</i> sp.	8	38.10
<i>Escherichia coli</i>	0	0.00
<i>Proteus</i> sp.	0	0.00
<i>Acinetobacter</i> sp.	3	14.29
<i>Pseudomonas</i> sp.	6	28.57
<i>Staphylococcus</i> sp.	4	19.04
<i>S. maltophilia</i>	0	0.00
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>100.00</b>

1. n= número de superficies muestreadas en la unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría.

Fuente: Datos experimentales.

Las superficies que se tomaron en cuenta para el muestreo fueron las cánulas internas de traqueostomías, conexiones de tubos endotraqueales y grifos de lavamanos en las unidades hospitalarias mencionadas anteriormente. No se muestrearon las superficies de humidificadores y nebulizadores. Las superficies con mayor número de aislamientos positivos fueron los tubos endotraqueales con un 35.51%, de los cuales el 47.37% de aislamientos fueron bacterias Gram negativo no fermentadoras, seguido de enterobacterias y bacterias Gram positivo con 39.47% y 13.16% respectivamente (Tabla 5).

**Tabla 5.** Microorganismos aislados de superficies en las unidades de Cuidados Intensivos de Adultos y Cuidados Intensivos de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios (N=50)<sup>1</sup>.

Superficie	Enterobacterias	BGNNF <sup>2</sup>	Gram positivo	Total de microorganismos por superficie
Grifo	15 (40.54) <sup>a</sup>	20 (54.05)	2 (5.41)	37 (34.58)
TO <sup>3</sup>	12 (37.50)	18 (56.25)	2 (6.25)	32 (29.91)
TEN <sup>4</sup>	15 (39.47)	18 (47.37)	5 (13.16)	38 (35.51)

1. N=Número total de superficies muestreadas; 2. Bacilos Gram negativo no fermentadores; 3. Traqueostomía; 4. Tubo endotraqueal.

a. Frecuencia (Porcentaje)

Fuente: Datos experimentales

Se determinó la frecuencia de enterobacterias, bacilos Gram negativo no fermentadores y bacterias Gram positivo hallados en todas las superficies muestreadas y se detallaron los porcentajes de cada microorganismo aislado en la Tabla 6. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia según grupo fueron *Klebsiella* sp. con 54.72% para las enterobacterias, *Pseudomonas* sp. con 64.44% para el grupo de bacilos Gram negativo no fermentadores y *Staphylococcus* sp. (55.56%) en las bacterias Gram positivo. No hubo aislamientos positivos de *S. maltophilia* en ninguna de las superficies muestreadas.

**Tabla 6.** Microorganismos aislados según grupo en áreas muestreadas del Hospital General San Juan de Dios (n=107)<sup>1</sup>

Grupo	Microorganismo	Aislamientos positivos	Porcentaje total	Porcentaje según grupo
Enterobacterias	<i>Klebsiella</i> sp.	29	27.10	54.72
	<i>Escherichia coli</i>	16	14.95	30.19
	<i>Proteus</i> sp.	4	3.74	7.55
	<i>Morganella</i> sp.	1	0.93	1.89
	<i>Serratia marcescens</i>	1	0.93	1.89
BGNNF <sup>2</sup>	<i>Acinetobacter</i> sp.	18	16.82	40.00
	<i>Pseudomonas</i> sp.	29	27.10	64.44
	<i>S. maltophilia</i>	0	0.00	0.00
Gram positivo	<i>Staphylococcus</i> sp.	9	8.41	100

1. n= aislamientos positivos; 2. Bacilos Gram negativo no fermentadores.

Fuente: Datos experimentales

## IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El constante aumento en la incidencia de infecciones nosocomiales por *Stenotrophomonas maltophilia* en la última década ha despertado el interés de varias regiones del mundo para realizar estudios sobre la prevalencia y perfil de resistencia de dicho microorganismo en ambientes hospitalarios. En este estudio se realizó un muestreo de superficies de grifos, tubos endotraqueales y traqueostomías de las unidades de Cuidados Intensivos de Pediatría y Adultos del Hospital General San Juan de Dios en busca de *S. maltophilia*. A pesar que se logró aislar un total de 107 microorganismos colonizantes sobre las superficies anteriormente mencionadas, ninguno de estos aislamientos fue positivo para *S. maltophilia*. Es importante resaltar que los datos obtenidos en este estudio sobre *S. maltophilia* son los primeros reportados para el país.

Para verificar la prevalencia de *S. maltophilia* en Guatemala, se procedió a realizar una aproximación bayesiana de los resultados obtenidos. Esta aproximación de datos se basa en probabilidades *a priori* acerca de los posibles valores en torno a los cuales pudiera estar la proporción  $\theta$  (conocimiento previo) y una distribución probabilística *a posteriori* en donde se encuentra contenida la información de la proporción desconocida. El análisis bayesiano se encuentra estrechamente relacionado con la presencia de intervalos de credibilidad, los cuales evocan a los intervalos de confianza clásicos, pero a diferencia de éstos, el intervalo de credibilidad es un intervalo dentro del cual se hallaría el parámetro con cierta probabilidad especificada (Epidat 4, 2014). Es decir, los intervalos de credibilidad son una estimación del riesgo probable de un suceso en específico que se basa en datos que se han encontrado anteriormente en otros estudios.

Para este caso se establecieron los intervalos de credibilidad detallados en la Tabla 1 a partir de una población *a priori* en América Latina y México, en donde se observaron prevalencias de *S. maltophilia* del 2.3% y 3.1% respectivamente (Herrera, 2017). Después de analizar las prevalencias en el programa de análisis estadístico de datos Epidat 4.1, se observó que Guatemala cuenta con un límite inferior de aislamientos positivos para *S. maltophilia* de 0.000 y un límite superior de 0.030 en un intervalo de credibilidad al 95% (percentil 0.950). Esto quiere decir que el máximo de probabilidades de aislar al microorganismo en Guatemala

es del 3%. En el Gráfico 1 se observa que los parámetros  $a$  de 0.980 y  $b$  de 97.020 de la distribución beta dibujan una línea paralela a la proporción “P” del eje “X”, los cuales definen dicha distribución con la media de 0.010 y desviación estándar de 0.010 establecidas.

Los resultados obtenidos en las unidades hospitalarias muestreadas del Hospital General San Juan de Dios evidenciaron que el área de Cuidados Intensivos de Adultos obtuvo una mayor cantidad de aislamientos positivos para distintos microorganismos (80.37%), debido a que esta área cuenta con mayor cantidad de servicios y por lo tanto, una mayor cantidad de pacientes en estado crítico. Charitos *et al*, 2009 describen que muchos de estos pacientes admitidos en las unidades de Cuidados Intensivos (UCI) necesitan soporte respiratorio a través de equipos de ventilación artificial y el desarrollo de neumonías asociadas a ventiladores (VAP) suele ser común en estos casos. En comparación con la unidad de Cuidados Intensivos de Adultos, la unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría tuvo un menor número de aislamientos positivos (19.63%) ya que había una menor cantidad de pacientes internados con uso activo de un equipo de ventilación artificial (Tabla 2).

El área de Cuidados Intensivos de Adultos se encuentra dividida en seis servicios diferentes según el estado clínico del paciente, la Unidad de Cuidados Coronarios obtuvo un hallazgo de 52.63% de aislamientos positivos, y a pesar que no se obtuvieron aislamientos de *S. maltophilia*, hubo una predominancia de bacterias Gram negativo del género *Klebsiella* sp. seguida por *Acinetobacter* sp. y *Escherichia coli* (Tabla 3). En los otros servicios de la unidad de Cuidados Intensivos de Adultos se observó una mayor prevalencia de bacilos Gram negativo no fermentadores del género *Pseudomonas*.

Jones en 2010 describe que existen seis microorganismos que se encuentran constantemente en equipos de ventilación artificial y causan hasta un 80% de las neumonías de los pacientes admitidos en UCI. En éste se demuestra que los microorganismos con mayor prevalencia en Estados Unidos son *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* mientras que en América Latina existe un aumento en la incidencia de casos con bacilos Gram negativo no fermentadores. Hallazgos obtenidos por el Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY en el período de 1997 al 2008 demuestran que especies de *Pseudomonas* fueron aisladas en un 21.8% de los casos, seguidas por diferentes especies de *Klebsiella* en un 9.8% de los casos, mientras otros microorganismos como *Escherichia coli*

y *Acinetobacter* sp. solamente se aislaron un 6.9% y 6.8% de las veces respectivamente. También se ha observado que existe una menor prevalencia de casos de *Stenotrophomonas maltophilia* colonizando dichos equipos (Jones, 2010).

Al igual que la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos, la unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría presentó un mayor porcentaje de aislamientos positivos de bacterias Gram negativo como *Klebsiella* sp. (38.10%), seguido por bacilos Gram negativo no fermentadores del género *Pseudomonas* sp. y *Acinetobacter* sp., mas no hubo aislamientos de *S. maltophilia* (Tabla 4). Se obtuvo un hallazgo de bacterias Gram positivo del 19.04%, siendo *Staphylococcus* sp. el único microorganismo en este grupo. Estas tendencias bacterianas se deben a que las variaciones regionales que existen entre América Latina en comparación con Estados Unidos favorecen la difusión de infecciones nosocomiales por bacterias Gram negativo, ya que el apareamiento y reapareamiento de enfermedades infecciosas incluye deficiencias en las medidas de salud pública en dicha región del mundo. Lamentablemente, Guatemala tiene un sistema de salud altamente fragmentado donde solamente el 48% de la población recibe atención médica por parte del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) y a pesar que la Constitución Política de la República de Guatemala establece el derecho de todos los ciudadanos guatemaltecos al seguro social, la cobertura real alcanzada por el Instituto Guatemalteco del Seguro Social (IGSS) es menos del 17.45% (Becerril y López, 2011)

Por otra parte, el libre acceso a medicamentos es una práctica muy común en varios países con pocos o medianos ingresos económicos, por lo que el uso no controlado de antibióticos se encuentra estrechamente relacionado con el aumento emergente de resistencias antibióticas (Jones, 2010). En el país el uso indiscriminado de antibióticos ha provocado que nuestro país sea el cuarto lugar en Latinoamérica con mayor resistencia a los antibióticos, por lo que el 7 de agosto del 2019 el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social aprobó el Acuerdo Ministerial 181-2019, el cual tiene la función de ser una normativa para la regulación de medicamentos de prescripción médica antimicrobiana (Acuerdo Ministerial 181-2019, 2019).

Las superficies que se tomaron como muestra fueron cánulas internas de traqueostomías, conexiones de tubos endotraqueales (Anexo 3 y 4) y grifos, ya que estas son

superficies que tienen mayor contacto y proximidad con el paciente y pueden contribuir al desarrollo de infecciones por microorganismos de interés epidemiológico. No se muestrearon las superficies de humidificadores y nebulizadores ya que dichos equipos solo se utilizan en períodos cortos de tiempo y mientras el paciente se encuentra en estados críticos que amenazan la vida. Las superficies en los grifos tienen un riesgo mínimo de transmisión directa de infección, pero pueden contribuir a la contaminación cruzada secundaria, por medio de las manos de los profesionales de la salud y posteriormente a los pacientes u otras superficies (Lima, 2004).

En la Tabla 5 se observa que los microorganismos aislados con mayor frecuencia en las superficies de los grifos en las unidades de Cuidados Intensivos de Adultos y Pediatría fueron bacilos Gram negativo no fermentadores, ello puede ser consecuencia de una posible contaminación del agua del Hospital. En el estudio sobre la evaluación del agua de distribución del Hospital General San Juan de Dios realizado por Cruz en 1992 menciona el aislamiento de 14 especies de bacterias, de las cuales resalta la presencia de microorganismos no fermentadores de glucosa como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* sp. Durante el estudio de Lima en 2004 sobre la determinación de posibles fuentes de infección nosocomial en las unidades de Cuidados Intensivos del Hospital General San Juan de Dios se menciona nuevamente la presencia de dichos microorganismos en las superficies de grifos de las unidades de Cuidados Intensivos del Hospital y recalca una posible falta de tratamiento regular del agua que se distribuye en el Hospital.

En la misma tabla de datos se observa que las superficies de los tubos endotraqueales tuvieron un 35.51% de aislamientos positivos para distintos grupos de microorganismos, siendo estas las superficies con los hallazgos más altos. Lo que se debe a la formación de biopelículas en el lumen interno de los tubos endotraqueales que albergan una gran concentración de bacterias quienes se desarrollan con gran facilidad debido al ambiente húmedo, oxigenado y a temperaturas corporales de 37°C ideales (Inglis, Millar, Jones & Robinson, 1989). La formación de la biopelícula inicia cuando los microorganismos se adhieren a la superficie sintética, se multiplican y desarrollan una matriz polimérica que se coloniza por el crecimiento de bacterias. Chifiriuc *et al*, 2011 describen las bacterias que dominan en el consorcio bacteriano de biopelículas son los bacilos Gram negativos no

fermentadores tales como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* sp. seguido por enterobacterias como *Klebsiella* sp, *Escherichia coli* y *Proteus* sp. y en menor porcentaje por cocos Gram positivo como *Staphylococcus* sp (Chifiriuc, Banu, Beotu & Lazăr, 2011). Esto explica por qué se obtuvieron mayores aislamientos positivos de bacilos Gram negativo no fermentadores en todas las superficies, los cuales comprenden porcentajes desde 47.34% hasta 56.25%.

También se observa que bacterias Gram negativo como las enterobacterias tuvieron mayores porcentajes de aislamiento cuando se comparan con los cocos Gram positivo encontrados, ya que se debe a que los bacilos Gram negativos son un grupo de bacterias ampliamente distribuidas, particularmente en ambientes nosocomiales, donde ocupan un lugar importante y de manera más específica, en las unidades de cuidados intensivos (Khan *et al*, 2015).

La menor cantidad de microorganismos colonizantes en las superficies de las cánulas internas de traqueostomías se debe a que los mecanismos de humidificación en estos equipos forman sustancias viscosas mucho más delgadas que en los tubos endotraqueales debido a que las cánulas de las traqueostomías son sistemas de oxígeno de bajo flujo que no permiten que se excedan los 44 mg/L de humedad absoluta en el sistema tubular, formando así viscosidades menos acuosas que evitan la formación de tapones de moco. De esta forma se observó una diferencia del 1.18% en el total de microorganismos aislados por superficie entre ambos equipos de ventilación artificial (Chifiriuc *et al*, 2011).

En la Tabla 6 se detallan las frecuencias de la totalidad de los microorganismos hallados en todas las superficies previamente mencionadas y se observaron frecuencias muy similares para los aislamientos de *Klebsiella* sp. y *Pseudomonas* sp. del 27.10%. Como se ha mencionado con anterioridad, las bacterias con dominancia en biopelículas de equipos de ventilación artificial son los bacilos Gram negativo no fermentadores y enterobacterias (Chifiriuc *et al*, 2011). La microbiota del suelo representa uno de los orígenes evolutivos más antiguos de la resistencia a los antibióticos y se ha propuesto como un reservorio de genes de resistencia disponibles para el intercambio con patógenos clínicos, lo cual explica por qué ambas bacterias aisladas comparten amplias mutaciones que les permiten tener una mayor supervivencia en varias superficies y, particularmente, superficies de ambientes hospitalarios

(Forsberg, Reyes, Wang, Selleck & Dantas, 2012). La única bacteria Gram positivo aislada fue *Staphylococcus* sp. ya que este microorganismo se transporta con mayor facilidad que otros cocos Gram positivo y en consecuencia, dicho transporte estafilocócico puede preceder a infecciones más frecuentes, sin mencionar la capacidad de la bacteria de formar biopelículas que contribuyen a la elevada prevalencia en las unidades de Cuidados Intensivos tanto de adultos como de pacientes pediátricos (Fosberg, 2012).

Aunque Guatemala presenta probabilidades de aislamiento de *S. maltophilia* muy bajas, ello no quiere decir que no exista un riesgo de infección por la bacteria, ya que la habilidad de *S. maltophilia* de sobrevivir y persistir en superficies inertes probablemente asociada a la producción de biopelículas, puede tener un importante papel en la capacidad del microorganismo de ocasionar infecciones nosocomiales y brotes. Así mismo, los mecanismos intrínsecos de resistencia de *S. maltophilia* ante varios antibióticos hace que las opciones de un tratamiento efectivo sean más reducidas, sin mencionar el aumento constante en los porcentajes de resistencia del microorganismo del 30% en países asiáticos y más del 32% en México ante el tratamiento básico de infecciones por *S. maltophilia* con Trimetoprim-Sulfametoxazole (TMP-SXT), posicionando a México como uno de los países con mayor resistencia al TMP-SXT a nivel mundial y posiblemente Guatemala se encuentre en una situación similar debido a las características regionales, ambientales y poblacionales que se comparten con dicho país.

Finalmente, es necesario mencionar que la variabilidad genotípica y fenotípica de este microorganismo, la falta de metodologías unificadas para los diversos ensayos *in vitro*, la dificultad de transferir los resultados *in vitro* a la práctica clínica y la baja disponibilidad de estudios epidemiológicos en América Latina dificulta el tratamiento de infecciones causadas por *S. maltophilia* (Herrera, 2017).

La mayor limitante de esta investigación fue la falta de estudios previos en el país que determinen la prevalencia de *S. maltophilia* en ambientes nosocomiales. Por tal motivo este estudio es el primero en abordar este tema, y permite así que los análisis y resultados obtenidos sean de utilidad para futuras investigaciones sobre *S. maltophilia* en ambientes hospitalarios.

## X. CONCLUSIONES

1. De las 50 superficies muestreadas de grifos, tubos endotraqueales y traqueostomías, no se logró determinar la presencia de *Stenotrophomonas maltophilia* en las unidades de Cuidados Intensivos de Pediatría y Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital General San Juan de Dios
2. Se realizó una aproximación bayesiana de los resultados obtenidos, debido a que no se logró determinar la presencia de *S. maltophilia* y se observó que el máximo de probabilidades de aislar a esta bacteria en Guatemala es del 3%.
3. Los microorganismos aislados con más frecuencia en las superficies de grifos fueron bacilos Gram negativo no fermentadores (54.05%) y enterobacterias (40.54%).
4. En las superficies de tubos endotraqueales y traqueostomías, los microorganismos aislados con más frecuencia fueron bacilos Gram negativo no fermentadores con un 47.37% y 56.25% respectivamente.
5. La unidad hospitalaria con más aislamientos positivos fue Cuidados Coronarios de adultos, con una prevalencia de 15.79% para *Klebsiella* sp. y 13.16% para *Acinetobacter* sp.
6. Las superficies de los tubos endotraqueales permiten la formación de viscosidades más acuosas que favorecen el crecimiento bacteriano, por lo que esta fue la superficie con mayor presencia de microorganismos.

## XI. RECOMENDACIONES

1. Realizar un muestreo seriado por largos periodos de tiempo en busca de *S. maltophilia*.
2. Promover estudios epidemiológicos en Guatemala para establecer prevalencias de *S. maltophilia* en diferentes regiones del país, guiándose con criterios de credibilidad de análisis previamente realizados en países con poblaciones y condiciones ambientales similares.
3. Tomar medidas de control en el proceso de limpieza y manipulación de equipo de ventilación artificial para reducir porcentajes de colonización bacteriana en cánulas internas de traqueostomías y en conexiones de tubos endotraqueales.
4. Capacitar a médicos, enfermeras y al personal de terapia respiratoria sobre la correcta manipulación aséptica del equipo de ventilación artificial.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acuerdo Ministerial 181-2019. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Guatemala, Guatemala, 07 de Agosto de 2019.
- Barchitta, M., Cipresso, R., Gianquinta, L., Romeo, A., Denaro, C., Pennisi, C. & Agodi, A. (2009). Acquisition and spread of *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia* in intensive care units. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 212(1), 330-337.
- Becerril, V. y López, L. (2011). Sistema de salud de Guatemala. *Salud Pública de México*, 53(2), 15 – 18.
- Brooke, J. (2012). *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(1), 3-4.
- Brooke, J. (2014). New strategies against *Stenotrophomonas maltophilia*: a serious worldwide intrinsically drug-resistant opportunistic pathogen. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 12(1), 1 – 4.
- Campos, M., Vargas, A., Herrera, M., Moya, T. y Yock, I. (2000). Aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia* en el Hospital Nacional de Niños. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños*, 35(1), 14-20.
- Charitos, T., van der Gaag, L., Visscher, S., Schurink, K. & Lucas, P. (2009). A dynamic Bayesian network for diagnosing ventilator-associated pneumonia in ICU patients. *Expert Systems with Applications*, 36(1), 1249 – 1258.
- Chawla, K., Vishwanath, S. & Gupta, A. (2014). *Stenotrophomonas maltophilia* in lower respiratory tract infections. *Journal of Clinical Diagnostic Research*, 8(12), 20 – 23.
- Chifiriuc, M., Banu, O., Bleotu, C. & Lazăr, V. (2011). Interaction of bacteria isolated from clinical biofilms with cardiovascular prosthetic devices and eukaryotic cells. *Anaerobe*, 17(1), 419 – 421.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. (2018). M100: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. (28th. ED). Pennsylvania, USA: *Clinical and Laboratory Standards Institute*. 84-85.
- Corzo, J. y Gómez, J. (2006). *Stenotrophomonas maltophilia*, un patógeno de importancia creciente. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 24(1), 7–9.

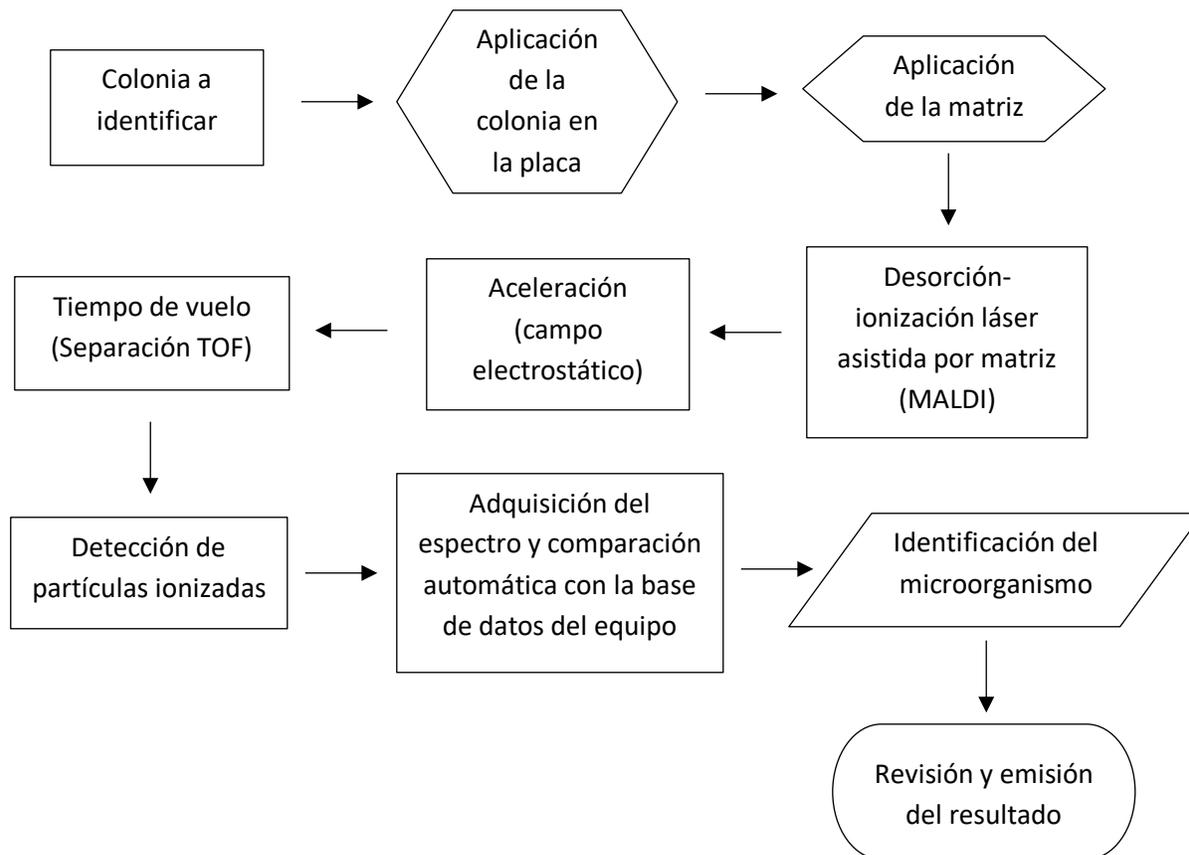
- Cruz, E. (1992). *Evaluación bacteriológica del agua de distribución del Hospital General San Juan de Dios*. (Tesis de pregrado). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala, Guatemala.
- Fosberg, K., Reyes, A., Wang, B., Selleck, E., Sommer, M. & Danta, G. (2012). The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science*, 337(6098). 1107 – 1111.
- García, G., Alegría, C., García, C., Martínez, L., Martínez, J. & Sánchez, M. (2015). Quinolone resistance is associated with the over expression of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(5), 1 – 4.
- García, P. *et.al.* (2012) Identificación bacteriana basada en el espectro de masas de proteínas: Una nueva mirada a la microbiología del siglo XXI. *Revista Chilena Infectología* 29(3), 263-272.
- González, S., Lozada, M. y Santiago, I. (2014). Análisis bacteriológico de superficies inertes. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 52(3), 314 -320.
- Herrera, S. (2017). *Mecanismos de resistencia a antimicrobianos de aislamientos clínicos de Stenotrophomonas maltophilia en dos hospitales de tercer nivel de México*. (Tesis de maestría). Universidad Autónoma de Nuevo León. Nuevo León, México.
- Hooper, D. & Jacoby, G. (2015). Mechanisms of resistance: quinolone resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1354(1), 12 - 31.
- Hoyos, Y. (2015) *Aplicación de la tecnología MALDI-TOF MS para la detección de carbapenemasas*. (Tesis doctoral). Universidad de Granada. Granada, España.
- Hudzicki, J. (2009). Kirby-Bauer disk diffusion susceptibility test protocol. *American Society for Microbiology*, 15(1), 1-23.
- Inglis, T., Millar, M., Jones, G. & Robinson, D. (1989). Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *Journal of Clinical Microbiology*, 27(9). 2014 – 2018.
- Jones, R. (2010). Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 51(1), 81 – 87.
- Juliet, C. y Fernández, A. (2006). *Stenotrophomonas maltophilia*. *Revista Chilena de Infectología*, 23(3), 15 – 32.
- Kanamori, H., Yano, H., Tanouchi, A., Kakuta, R., Endo, S., Ichimura, S. & Kaku, M. (2015). Prevalence of *Smqnr* and plasmid-mediated quinolone resistance determinants in clinical

- isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* from Japan: novel variants of Smqnr. *New Microbes and New Infections*, 4(9), 8 – 14.
- Khan, H., Ahmad, A. & Mehboob, R. (2015). Nosocomial infections and their control strategies. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(7), 509 – 514.
- Lambert, R. & Pearson, J. (2001). Susceptibility testing: accurate and reproducible minimum inhibitory concentration (MIC) and non-inhibitory concentration (NIC) values. *Journal of Applied Microbiology*, 88(5), 784-790.
- Latzer, I., Paret, G., Rubinstein, M., Keller, N., Barkai, G. & Pessach, I. (2018). Management of *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 37(10), 981 – 986.
- Lima, L. (2004). *Determinación de posibles fuentes de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos pediátricos del Hospital General San Juan de Dios*. (Tesis de pregrado). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala, Guatemala.
- Lin, Y., Huang, Y., Chen, S., Chang, C. & Yang, T. (2015). SmeYZ efflux pump of *Stenotrophomonas maltophilia* contributes to drug resistance, virulence-related characteristics, and virulence to mice. *American Society of Microbiology*, 10(1), 97 – 111.
- March, G. y Eiros, J. (2012). Impacto de la metodología MALDI-TOF en la identificación clínica de agentes infecciosos. *Revista electrónica de Biomedicina*, 1(2), 50-65.
- Motamedifar, M., Heidari, H., Yasemi, & Sedigh, H. (2017). Molecular epidemiology and characteristics of 16 cases with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia in pediatric Intensive Care Units. *Annali Di Igiene: Medicina Preventiva e Di Comunita*, 29(4), 196 – 205.
- Muñoz, L. y González, J. (2015). Espectrometría de masas MALDI-TOF en microbiología clínica. Situación actual y perspectivas futuras. *Revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica*, 33(6), 369-371.
- Nseir, S., Di Pompeo, C., Brisson, H., Dewavrin, F., Tissier, S., Diarra, M., Boulo, M & Durocher, A. (2006). Intensive care unit-acquired *Stenotrophomonas maltophilia*: incidence, risk factors, and outcome. *Critical Care*, 10(6), 1-9.
- Relloso, M., et al. (2015). Evaluación de la espectrometría de masas: MALDI-TOF MS para la identificación rápida y confiable de levaduras. *Revista Argentina de Microbiología*. 47(2), 103-107.

- Safdar, A. & Rolston, K. (2007). *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Immunocompromised Hosts*, 45(1), 1602 – 1609.
- Sánchez, M. (2015). Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Frontiers in Microbiology*, 6(658), 1 – 7.
- Sánchez, M. & Martínez, J. (2015). The efflux pump SmeDEF contributes to trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *American Society for Microbiology*, 59(7), 4347 – 4348.
- Scholte, J., Zhou, T., Bergmans, D., Rohde, G., Winkens, B., Van Dessel, H., Dormans, T., Linssen, C. & Van Mook, W. (2016). *Stenotrophomonas maltophilia* ventilator-associated pneumonia. A retrospective ematched case-control study. *Infectious Diseases*, 19(19), 1 – 6.
- Senol, E. (2004). *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen, *Journal of Hospital Infection*, 57(1), 1.7.
- Stewart, P. & Costerton, W. (2001). Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*, 358(1), 135 – 138.
- Sun, E., Liang, G., Wang, L., Wei, W., Lei, M., Song, S., Han, R. & Qi, W. (2016). Antimicrobial susceptibility of hospital acquired *Stenotrophomonas maltophilia* isolate biofilms. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 20(4), 365 – 373.
- Ventola, C. (2015). The antibiotic resistance crisis. *Pharmacy and Therapeutic Journal*, 40(4), 277 – 283.
- Vidigal, P. (2014). *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis. (Tesis de doctorado). University of Duisburg-Essen, North Rhine-Westphalia, Alemania.
- Von Wintersdorff, C., Penders, J., van Niekerk, J., Mills, N., Majumder, S., van Alphen, L., Savelkoul, P. & Wolffs, P. (2016). Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Frontiers in Microbiology*, 7(173), 1 – 10.
- Waters, V., Atenafu, E., Lu, A., Yau, Y., Tullis, E. & Ratjen, F. (2013). Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* infection and mortality on lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, 12(1), 482 – 486.

### **XIII. ANEXOS**

**Anexo 1.** Diagrama de flujo de identificación microbiológica por MALDI-TOF



**Anexo 2:** Listado de muestreo de superficies de equipo médico y grifos en las unidades de Cuidados Intensivos de Adultos y Pediatría

No.	UNIDAD*	SUPERFICIE**	CRECIMIENTO A LAS 24 HORAS DE INCUBACIÓN	PRUEBA DE OXIDASA	MICROORGANISMO AISLADO
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					

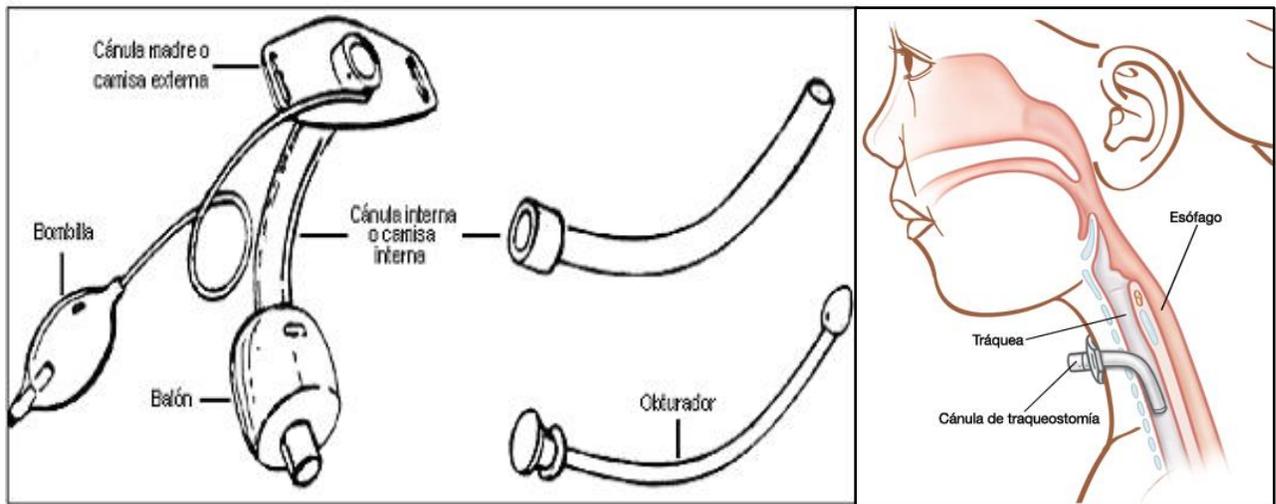
29					
30					
31					
32					
33					
34					
35					
36					
37					
38					
39					
40					
41					
42					
43					
44					
45					
46					
47					
48					
49					
50					

**Fuente:** Datos Experimentales. Laboratorio Clínico, Hospital General San Juan de Dios.

\*UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría; UCIA: Unidad de Cuidados Intensivos; UCIA II: Unidad de Cuidados Intensivos II; UCM: Unidad de Cuidados Intermedios; UCC: Unidad de Cuidados Coronarios; UCN: Cuidados Neuroquirúrgicos; UPR: Unidad de Cuidados Progresivos.

\*\*TO: Traqueostomía; TEN: Tubo endotraqueal; N: Nebulizador; H: Humidificador; G: Grifo.

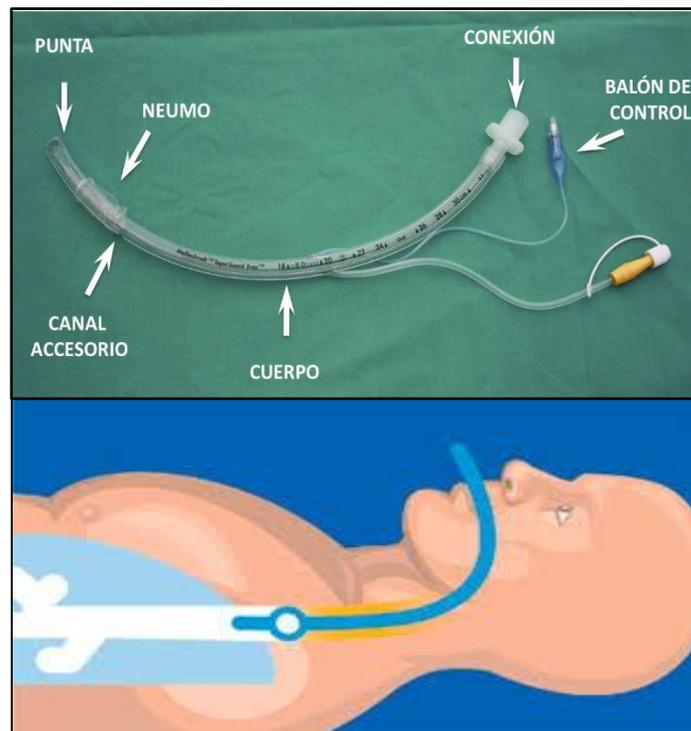
### Anexo 3. Traqueostomía



Fuente: Campos *et*

*al*, 2000.

### Anexo 4. Tubo endotraqueal



Fuente: Campos *et al*, 2000.

**Anexo 5.** Recolección de muestras en caldo Lethen



Fuente: Hospital General San Juan de Dios, 2019

**Anexo 6.** Unidad de cuidados progresivos de adultos



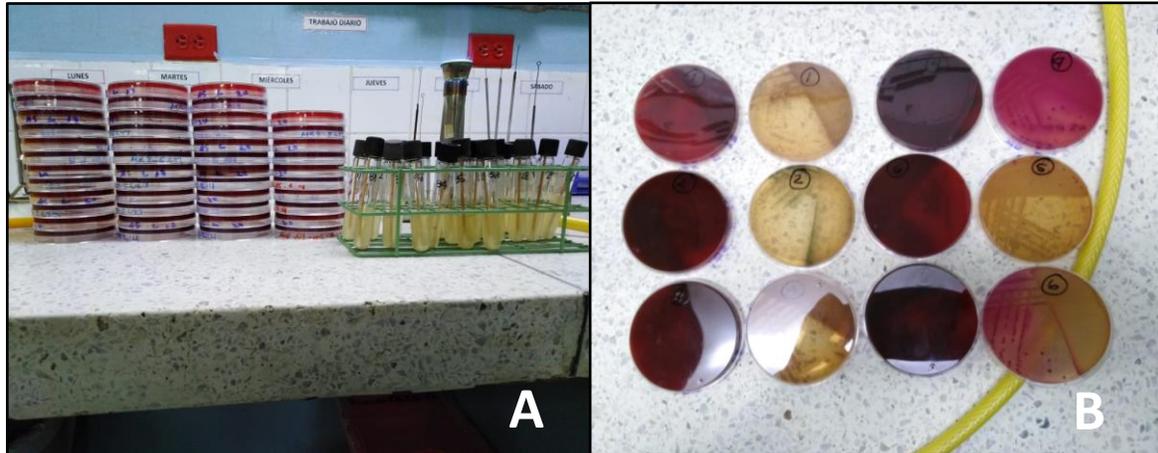
Fuente: Hospital General San Juan de Dios, 2019

**Anexo 7.** Grifos a las afueras del servicio de cuidados progresivos, de la unidad de Cuidados Intensivos de Adultos.



Fuente: Hospital General San Juan de Dios, 2019.

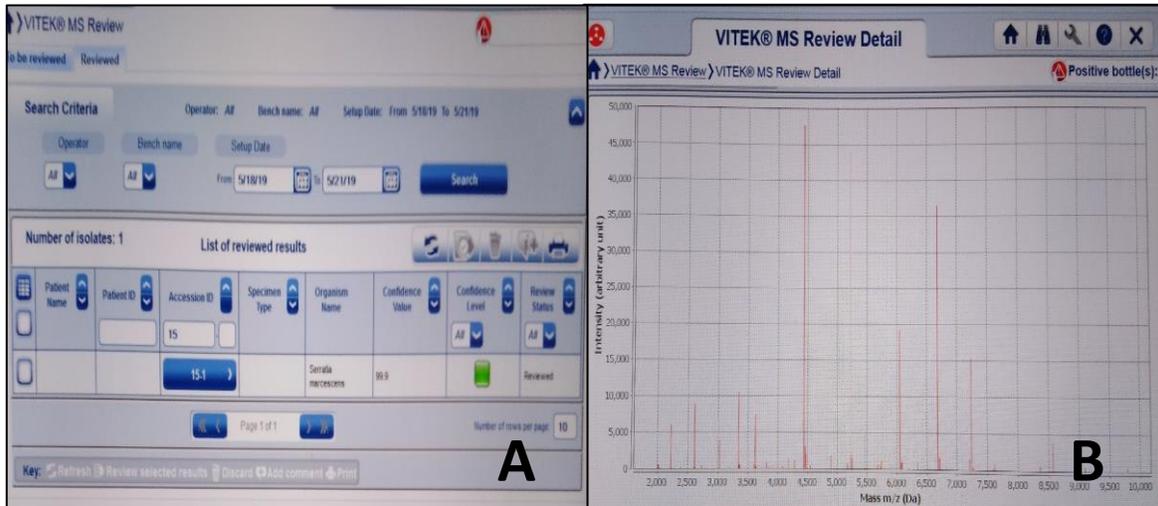
**Anexo 8.** Lectura de medios de cultivo de las superficies muestreadas.



(A) Lectura de crecimiento bacteriano en superficies muestreadas después de 24 horas de incubación. (B) Lectura de crecimiento bacteriano en superficies muestreadas después de 24 horas de incubación.

Fuente: Hospital General San Juan de Dios, 2019.

**Anexo 9.** Identificación microbiana a través de espectrometría de masas (MALDI TOF) en VITEK MS Plus.



(A) Identificación de microorganismos con un 99.9 de nivel de confianza. (B) Picos espectrométricos de identificación en 100 perfiles correctos.

Fuente: Hospital General San Juan de Dios, 2019



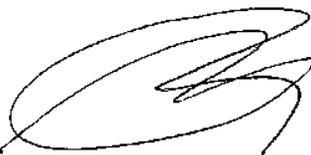
Madeline Janette Ruano Najarro

**Autora**



Licda. Laura Rosalina Valenzuela Acevedo

**Asesora**



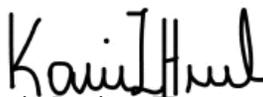
M. Sc. Martín Nestor Fernando Gil Carrera

**Asesor**



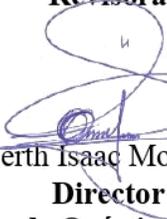
Lic. Manuel Alejandro Díaz Paz

**Co-Asesor**



Dra. Karin Larissa Herrera Aguilar

**Revisora**



M.Sc. Osberth Isaac Morales Esquivel

**Director**

**Escuela de Química Biológica**



M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto

**Decano**

**Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia**