



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

REPORTE DE CASO

Superinfección por *Stenotrophomonas maltophilia* en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos. Análisis de una serie de casos



Holmes Algarín-Lara^{a,b,*}, Juan Manuel Rudas Moscarella^a, Juan Aldana-Roa^{a,c},
Jhonny Patiño-Patiño^{a,b}, Eddie Sajona-Nieves^{a,b}, Mauricio Aldana-Roa^{a,b}
y Elber Osorio-Rodríguez^{a,b}

^a Departamento de Medicina Intensiva. Camino Distrital Adelita de Char, Mired IPS, Barranquilla, Colombia

^b Grupo de Medicina Intensiva y Cuidados Integrales (GRIMICI), Barranquilla, Colombia

^c Medicina Interna, Universidad Libre de Barranquilla, Barranquilla, Colombia

Recibido el 14 de junio de 2021; aceptado el 9 de agosto de 2021

Disponible en Internet el 20 de diciembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Infección secundaria;
COVID-19;
Neumonía;
Stenotrophomonas maltophilia;
SARS-CoV-2;
Ventilación mecánica

Resumen En pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 el aumento de infección secundaria por microorganismos nosocomiales ha alertado al sistema de salud. Esto debido, al incrementar la estancia hospitalaria y el desenlace fatal en los pacientes críticamente enfermos. La siguiente serie de casos se realizó teniendo como objetivo evaluar en muestras de secreción bronquial el aislamiento de la *Stenotrophomonas maltophilia* en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se encontraron siete pacientes asociados a una excesiva prescripción de antibióticos con baja susceptibilidad para *Stenotrophomonas maltophilia* y la presencia de infección secundaria bacteriana por este microorganismo asociado al uso de ventilación mecánica invasiva. Esto genera un dilema en las estrategias y recomendaciones médicas utilizadas en muchas instituciones para los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 con necesidad de unidad de cuidados intensivos.
© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo.

KEYWORDS

Secondary infection;
COVID-19;
Pneumonia;
Stenotrophomonas maltophilia;
SARS-CoV-2;
Mechanic ventilation

***Stenotrophomonas maltophilia* superinfection in critically ill COVID-19 patients.
Analysis of a series of cases**

Abstract In patients with SARS-CoV-2 pneumonia, the increase in secondary infection by nosocomial microorganisms has alerted the health system. This is due to the increase in hospital stay and the final fatal outcome in critically ill patients. The following series of cases was carried out to evaluate the isolation of *Stenotrophomonas maltophilia* in hospitalized patients

* Autor de correspondencia.

Correo electrónico: holmesalgarin@hotmail.com (H. Algarín-Lara).

with COVID-19 in bronchial secretion samples. Seven patients were found associated with an excessive prescription of antibiotics with low susceptibility to *Stenotrophomonas maltophilia* and the presence of secondary bacterial infection by this microorganism associated with the use of invasive mechanical ventilation. This creates a dilemma in the medical strategies and recommendations used in many institutions for patients with SARS-CoV-2 pneumonia in need of an intensive care unit.

© 2021 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo.

Introducción

Durante la pandemia causada por la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) ha existido un aumento de la coinfección e infección secundaria bacteriana¹. Se estima que alrededor del 50% de las muertes con neumonía por síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) presentaron infecciones bacterianas oportunista². Se ha descrito la presencia de microorganismos nosocomiales como la *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*), contribuyendo a un peor pronóstico³. Esto se explica por la presencia de factores de riesgo como el uso de ventilación mecánica invasiva (VMI)⁴, desregulación inmune⁵ y uso prolongado de corticosteroides intravenoso¹.

La *S. maltophilia* es una bacteria oportunista que predomina en pacientes con necesidad de unidad de cuidados intensivos (UCI)⁶. Es responsable de infecciones en pacientes inmunodeprimido, inmunosuprimido o con implantes médicos^{7,8}. Este microorganismo presenta baja susceptibilidad a un amplio perfil de antibióticos y un desafío médico el tratamiento inicial⁴. Sin embargo, la combinación con trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX) presenta efectividad bactericida, considerándose como la primera elección para tratar esta infección⁸. A continuación, se realizó una serie de casos retrospectiva de pacientes con SARS-CoV-2 y cultivos de secreción bronquial positivos para *S. maltophilia* de pacientes que asistieron a la red hospitalaria pública en Barranquilla (Colombia).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de una serie de casos retrospectivo de pacientes que asistieron a un centro hospitalario de atención de Barranquilla (Colombia) desde el 1 de junio del 2020 al 31 de diciembre del 2020. Se incluyeron pacientes con reporte de muestra de aspirado de secreción bronquial positivos para *S. maltophilia* (mayor o igual a 104 UFC/mL) y SARS-CoV-2 con reacción de la cadena a la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) positiva. Se excluyeron los pacientes remitidos de otra institución con muestra de aspirado de secreción bronquial con aislamiento para *S. maltophilia*.

Una vez seleccionado los pacientes se revisaron los registros clínicos incluyendo las variables: edad, sexo,

antecedentes clínicos, tiempo de hospitalización, tiempo de ventilación mecánica invasiva (días), uso de corticosteroides previos (días), uso de terapia antibiótica empírica y ajustada después del reporte microbiológico, puntaje *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) en el momento de la toma del cultivo de aspirado de secreción bronquial, neumonía asociada al ventilador (NAV) (definido por criterios de *Clinical Pulmonary Infection Score* [CPIS] mayor a 6 puntos), condición final. Obtenidos los datos, las variables categóricas se expresaron en distribución porcentual y frecuencia absoluta. Las variables cuantitativas se reportaron en media y desviación estándar (DS) utilizando el programa estadístico de IBM® SPSS® Statistics versión 25. Este estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación de la institución prestadora de servicio en salud; no se solicitó consentimiento informado por no realizar intervención sobre los pacientes, sino a través de la revisión de historias clínicas.

Serie de casos

Durante el periodo de este estudio se recolectaron siete pacientes con SARS-CoV-2 y reporte de muestras de aspirado de secreción bronquial positivos para *S. maltophilia* tabla 1. El 57,14% (n = 4) y 42,86% (n = 3) correspondieron a el sexo femenino y masculino respectivamente. La edad promedio fue de 47,7 años (DS = 15,85). El 42,85% (n = 3) de los pacientes presentaban diabetes mellitus tipo II acompañado de hipertensión arterial; 14,28% (n = 1) hipertensión arterial y el 14,28% (n = 1) preeclampsia severa. El promedio total de días de hospitalización de los casos fue de 19,28 (DS = 8,34). Estos pacientes recibieron VMI durante 15 días (DS = 10,48) en promedio.

En todos los pacientes se utilizó terapia antibiótica empírica y corticosteroides intravenoso previo al aislamiento de *S. maltophilia* en muestras de aspirado de secreción bronquial. La dexametasona fue el corticosteroide más usado en los pacientes con un promedio de 7,83 días (DS = 3,86). El uso de la claritromicina fue la terapia antibiótica empírica utilizada en todos los casos, seguido del uso de cefepime, piperacilina tazobactam y meropenem en al menos un paciente. En el 85,71% (n = 6) se ajustó la terapia antibiótica con TMP/SMX después del reporte microbiológico. El 85,71% (n = 6) presentaron NAV según los criterios CPIS mayor a 6 puntos. El 100% (n = 7) de los pacientes presentaron mayor de 9 puntos según la escala SOFA y desenlace fatal.

Tabla 1 Casos reportados de Neumonía por SARS-CoV-2 asociado a *Stenotrophomona maltophilia* entre el 1 de marzo del 2020 y el 31 de diciembre del 2020 que requirieron hospitalización en UCI

Características clínicas de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 asociado a aislamiento de <i>Stenotrophomona maltophilia</i>											
Caso	Edad (años)	Sexo	Antecedentes clínicos	Hospitalización (días)	Tiempo de VMI (días)	Corticosteroide previo (días)	Terapia antibiótica empírica	Terapia antibiótica ajustada después de reporte microbiológico	SOFA score	Neumonía asociada al ventilador	Condición final
1	31	Femenino	Postoperatorio de cesárea por preeclampsia severa	25	23	Hidrocortisona (1)	PTB; CLT; L/R	TMP/SMX	9 puntos	Sí	Muerto
2	64	Femenino	Hipertensión arterial y Diabetes mellitus tipo II (HgA1c > 7.5)	23	9	Hidrocortisona (13); Dexametasona (6)	CPM; CLT	TMP/SMX	13 puntos	Sí	Muerto
3	51	Masculino	Ninguno	25	25	Dexametasona (8)	AMP; CLT; MPN	TMP/SMX	13 puntos	Sí	Muerto
4	27	Femenino	Hipertensión arterial y Diabetes mellitus tipo II (HgA1c < 6.5)	17	14	Dexametasona (7)	PTB; CLT; MPN	TMP/SMX	12 puntos	Sí	Muerto
5	62	Masculino	Diabetes mellitus tipo II (HgA1c >7.5) y Obesidad tipo 1 IMC 32	5	2	Dexametasona (2)	CPM; CLT	NO	10 puntos	NO	Muerto
6	62	Masculino	Diabetes mellitus tipo II (HgA1c >7.5)	12	4	Dexametasona (11)	AMP; CLT; PTB	TMP/SMX	16 puntos	Sí	Muerto
7	37	Femenino	Síndrome de Down	28	28	Hidrocortisona (3); Dexametasona (13)	CPM; CLT; MPN	TMP/SMX	11 puntos	Sí	Muerto

VMI: ventilación mecánica invasiva; HgA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; PTB: piperacilina tazobactam; CLT: claritromicina; L/R: lopinavir/ritonavir; CPM: cefepime; AMP: ampicilina sulbactam; MPN: meropenem; TMP/SMX: trimetoprima/sulfametoxazol; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.

Discusión

La *S. maltophilia* es un bacilo gramnegativo oportunista reportado en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 con necesidad de UCI⁸. Desde el 1 de Junio del 2020 al 31 de Diciembre del 2020 se identificaron siete pacientes con muestra de secreción bronquial positiva para *S. maltophilia* e infección con SARS-CoV-2 en nuestro sistema de salud. En un metaanálisis publicado por Chong et al. encontró que el 3,1% (n = 11/355) de los pacientes con COVID-19 que ingresaban a UCI presentaban infección secundaria bacteriana por *S. maltophilia*¹. Un estudio de Musuza et al. encontró un dato muy similar con una prevalencia del 3,8% (n = 18/480) en pacientes hospitalizados por neumonía con SARS-CoV-2⁹. Aunque la frecuencia de *S. maltophilia* es baja, la presencia de esta «superinfección» en conjunto con el SARS-CoV-2 contribuye a un difícil pronóstico en los pacientes críticamente enfermos como se describió en este análisis de casos³.

Nuestras observaciones sugieren que la presencia de *S. maltophilia* se presentó en pacientes con enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad) y neumonía por SARS-CoV-2. Aunque no existen datos acerca de esta asociación, en pacientes COVID-19 se ha encontrado que la presencia de estas enfermedades tiene tasas más altas de infección bacteriana¹⁰. Esto se relaciona a el estado hiperinflamatorio que afecta las vías de regulación inmune aumentado la susceptibilidad al huésped a infecciones secundaria bacteriana¹. En un metaanálisis recientemente publicado se encontró que el 48% de los pacientes con comorbilidades presentaban infección secundaria bacteriana, aunque no se aclaró el tipo de enfermedades⁹. Además, la presencia de comorbilidades aumentó la estancia hospitalaria (19,28 días) y la mortalidad en 100% (n = 7/7) por lo que se sugiere realizar estudios analíticos para determinar la asociación en pacientes con *S. maltophilia* y neumonía por SARS-CoV-2.

La utilización de corticosteroides intravenoso en la pandemia por COVID-19 ha aumentado en pacientes críticamente enfermos¹⁰. Su uso ha demostrado ser beneficioso en la insuficiencia respiratoria hipóxica que requiere terapia por inhalación de oxígeno y ventilación mecánica¹. Sin embargo, puede regular negativamente la respuesta inmune (innata, adaptativa) e incrementa el riesgo de infección secundaria en pacientes con COVID-19¹⁰. En nuestros resultados todos los pacientes usaron previamente Dexametasona en promedio de 7,83 días lo que puede estar asociado con la presencia de *S. maltophilia*. En bases científicas como PubMed, MEDLINE, SciELO o EMBASE no hay datos acerca de los días de uso de corticoides previo y la presencia de infección por *S. maltophilia*, lo que sugiere realizar estudios prospectivos para evaluar la relación.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en pacientes con COVID-19 en sospecha de coinfección e infección secundaria bacteriana se recomienda considerar el uso de antibacteriano empírico³. Esto se ha convertido en un problema debido al aumento de la prescripción excesiva de antibióticos (cefalosporina de tercera y cuarta generación; macrólidos; carbapenémicos) sin un objetivo terapéutico inicial adecuado^{4,7}. Recientemente, un metaanálisis reveló

que el 100% de pacientes analizados en los estudios prospectivos habían recibido antibióticos empírico¹. Esto ha contribuido a ser un factor de riesgo para la colonización e infección de bacterias nosocomiales en pacientes dentro de UCI⁴. Además, muchos de estos fármacos utilizados no cubren a microorganismos como la *S. maltophilia*, colocando en dilema estos esquemas, tal como se describió en esta serie de casos⁸.

La baja susceptibilidad antibiótica de la *S. maltophilia* se explica por la presencia de genes de bombas de flujo que inactivan algunos grupos de antibióticos empleados⁶. Este mecanismo obliga a utilizar antibióticos como la TMP/SMX o quinolonas aumentando el riesgo de complicaciones (lesión renal aguda) al paciente con COVID-19 críticamente enfermo⁸. Sin embargo, en nuestro análisis después de iniciar terapia antibiótica guiada con TMP/SMX según el perfil de susceptibilidad, el 100% (n = 6/6) no desarrolló lesión renal aguda. Por lo tanto, ante sospecha de infección secundaria por *S. maltophilia* en pacientes con COVID-19 se recomienda iniciar antibioticoterapia empírica con TMP/SMX (teniendo en cuenta el perfil de resistencia de la institución) con siguiendo estricto de la función renal.

En pacientes con COVID-19 se ha documentado la existencia de una respuesta inmunitaria irregular (innata y adaptativa) lo que aumenta la susceptibilidad de infección secundaria bacteriana⁵. Esta desregulación inmune generalizada sumado con el uso de VMI prolongada y corticosteroides intravenoso, favorece al riesgo de colonización e infección por *S. maltophilia*². En nuestro estudio el 85,71% de los pacientes con *S. maltophilia* estaba relacionado con la utilización de VMI, similar a lo reportado por Baiou et al. donde su uso mayor a tres días era considerado como un factor de riesgo para infección bacteriana oportunista (p < 0,001)⁴. El excesivo número de casos de neumonía por SARS-CoV-2 en muchas instituciones de salud incrementa la necesidad de personal no familiarizado con la UCI lo que puede contribuir a la presencia de NAV por gérmenes oportunistas⁷.

Conclusión

La infección secundaria bacteriana por *S. maltophilia* en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 se ha convertido en un problema de salud. A pesar de los mecanismos y estrategias médicas utilizadas para su prevención, la prescripción excesiva de antibiótico empírico, el uso de corticoides intravenoso y las medidas de higiene incorrectas en el paciente con ventilación mecánica invasiva favorece a la colonización e infección por la *S. maltophilia*, lo que aumenta la estancia hospitalaria y mortalidad de los pacientes críticamente enfermos con COVID-19. Por lo tanto, es importante mejorar los programas de prevención de infección secundaria institucionales desde el medico intensivista hasta el personal de enfermería con el objetivo de impactar en la evolución positiva de los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos durante esta etapa de contingencia.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Bibliografía

1. Chong WH, Saha BK, Ramani A, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection* [Internet]. 2021 Mar 11, <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-021-01602-z>.
2. Hofmaenner DA, Wendel Garcia PD, Duvnjak B, Chakrakodi B, Maier JD, Huber M, et al. Bacterial but no SARS-CoV-2 contamination after terminal disinfection of tertiary care intensive care units treating COVID-19 patients. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2021 Dec 12;10:11, <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-021-00885-z>.
3. Para O, Caruso L, Ronchetti M, Finocchi M, Guidi S, Spinicci M. Superinfection with difficult-to-treat bacteria in COVID-19 patients: a call for compliance with diagnostic and antimicrobial stewardship. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2021 Apr 22;16:789–91, <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-020-02537-3>.
4. Baiou A, Elbuzidi AA, Bakdach D, Zaqout A, Alarbi KM, Bintaher AA, et al. Clinical characteristics and risk factors for the isolation of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria from critically ill patients with COVID-19. *J Hosp Infect* [Internet]. 2021 Apr;110:165–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2021.01.027>.
5. Parrill A, Tsao T, Dong V, Huy NT. SARS-CoV-2-induced immunodysregulation and the need for higher clinical suspicion for co-infection and secondary infection in COVID-19 patients. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2021 Feb;54:105–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.08.016>.
6. Gil-Gil T, Martínez JL, Blanco P. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: a review of current knowledge. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2020 Apr 2;18:335–47, <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2020.1730178>.
7. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, et al. Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2020 Dec, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2020.11.003>.
8. Mohamed MA, Kaur J, Wani F, Kichloo A, Bhanot R. Renal Transplant Recipient with Concurrent COVID-19 and *Stenotrophomonas maltophilia* Pneumonia Treated with Trimethoprim/Sulfamethoxazole Leading to Acute Kidney Injury: A Therapeutic Dilemma. *Am J Case Rep* [Internet]. 2020 Aug;6:21, <http://dx.doi.org/10.12659/AJCR.926464>.
9. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis Huber VC. *PLoS One* [Internet]. 2021 May 6;16:e0251170, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>.
10. Goncalves Mendes Neto A, Lo KB, Wattoo A, Salacup G, Pelayo J, DeJoy R, et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Sep 28, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26441>.