



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**INSTITUTO DE CIENCIAS**

**POSGRADO EN CIENCIAS AMBIENTALES**



*"La Tierra no es de nosotros, nosotros somos de la Tierra"*

**FACTORES AMBIENTALES INVOLUCRADOS EN LA CAPACIDAD DE FORMACIÓN DE  
BIOPELÍCULAS DE STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA, AMBIENTALES Y CLÍNICAS**

TESIS

Que para obtener el grado de:

**DOCTORA EN CIENCIAS AMBIENTALES**

Presenta

**GINA GARCÍA SAAVEDRA**

Director de tesis:

D.C JORGE ALBERTO GIRON ORTIZ



Abril 2024



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**INSTITUTO DE CIENCIAS**

**POSGRADO EN CIENCIAS AMBIENTALES**



*"La Tierra no es de nosotros, nosotros somos de la Tierra"*

**FACTORES AMBIENTALES INVOLUCRADOS EN LA CAPACIDAD DE FORMACIÓN DE  
BIOPELÍCULAS DE STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA, AMBIENTALES Y CLÍNICAS**

TESIS

Que para obtener el grado de:

**DOCTORA EN CIENCIAS AMBIENTALES**

Presenta

**GINA GARCÍA SAAVEDRA**

Comité Tutoral:

Director	D.C Jorge Alberto Girón Ortiz
Co-Director	D.C Jorge Antonio Yañez Santos
Integrante Comité Tutoral	D.C Fernando Hernández Aldana †
Integrante Comité Tutoral	D.C Rosalía Del Carmen Castelán Vega
Integrante Comité Tutoral	D.C María Lilia Cedillo Ramírez

Abril 2024

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT) por el apoyo otorgado a través de los programas de Becas Nacionales (CVU 707025) y al Posgrado en Ciencias Ambientales.

# 1 Contenido

I.	INTRODUCCIÓN .....	8
II.	ANTECEDENTES .....	9
2.1.	<b>Problemática ambiental y los Objetivos del Desarrollo Sostenible (ODS)</b> .....	9
2.2.	<b>Stenotrophomonas maltophilia</b> .....	15
2.2.1.	<i>Taxonomía</i> .....	15
2.2.2.	<i>Características microbiológicas y bioquímicas</i> .....	15
2.2.3.	<i>Características ecológicas y hábitat</i> .....	16
2.2.4.	<i>Epidemiología</i> .....	16
2.2.4.1.	Infecciones del tracto respiratorio .....	17
2.2.4.2.	Neumonía .....	17
2.2.4.3.	Cáncer .....	18
2.2.4.4.	Bacteriemias .....	18
2.2.4.5.	Infecciones oculares .....	19
2.2.4.6.	Absceso hepático .....	19
2.2.4.7.	Endocarditis .....	20
2.2.4.8.	Meningitis .....	20
2.2.4.9.	Médula espinal .....	20
2.2.4.10.	Piel .....	21
2.2.4.11.	Fibrosis quística .....	21
2.2.4.12.	Covid-19 .....	22
2.2.5.	<i>Factores de virulencia</i> .....	23
2.2.5.1.	Proteasas .....	24
2.2.5.2.	Flagelos .....	25
2.2.5.3.	Pili .....	26
2.2.5.4.	Factores genéticos .....	31
2.2.5.5.	Biopelículas .....	31
2.1.5.5.1.	Biopelículas en superficie inerte .....	33
2.1.5.5.2.	Genes asociados a la formación de biopelículas de <i>S. maltophilia</i> .....	34
2.1.6.	<i>Resistencia y susceptibilidad antibiótica</i> .....	36
2.1.7.	<i>Mecanismos de resistencia a antimicrobianos</i> .....	44
2.1.8.	Tratamientos alternativos .....	48

2.1.9.	Comportamiento de <i>S. maltophilia</i> en ambientes no hospitalarios .....	52
III.	JUSTIFICACIÓN .....	55
IV.	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	56
V.	HIPÓTESIS .....	56
VI.	OBJETIVOS .....	56
6.1.	Objetivo General .....	56
6.2.	Objetivos particulares .....	56
VII.	METODOLOGÍA .....	57
7.1.	Cepas bacterianas.....	57
7.1.1.	Caracterización de las cepas.....	58
7.1.2.	Identificación fenotípica.....	58
7.1.3.	Pruebas moleculares .....	58
7.2.	Crecimiento de biopelículas .....	60
7.3.	Pruebas de sensibilidad a los antibióticos.....	60
7.4.	Pruebas de tolerancia a metales pesados.....	61
7.5.	Análisis estadístico .....	62
VIII.	RESULTADOS .....	63
8.1.	Presencia de pili en cepas ambientales y clínicas de <i>S. maltophilia</i> .....	63
8.2.	Sensibilidad y Resistencia a los antibióticos.....	64
8.3.	Tolerancia a metales pesados .....	67
8.4.	Biopelículas .....	69
8.4.1.	pH .....	71
8.4.2.	Temperaturas .....	76
8.4.3.	Ensayos con oxígeno .....	81
8.4.4.	Ensayos con CO <sub>2</sub> .....	82
8.4.5.	Tiempos de incubación.....	84
8.5.	<i>Condiciones estadísticamente significativas</i> .....	88
IX.	DISCUSIÓN .....	90
X.	CONCLUSIÓN .....	96
XI.	BIBLIOGRAFÍA .....	98

## Índice de Figuras

FIGURA 1. FACTORES DETERMINANTES QUE INFLUYEN EN LA SALUD. ....	10
FIGURA 2. DIAGRAMA METODOLÓGICO DEL DESARROLLO EXPERIMENTAL A PARTIR DE LOS OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN. ELABORACIÓN PROPIA.....	57
FIGURA 3. ESQUEMA DE TRABAJO DE PRUEBAS DE TOLERANCIA A METALES PESADOS. ELABORACIÓN PROPIA.....	62
FIGURA 4. COMPARACIÓN DEL PORCENTAJE DE LA PRESENCIA DE GENES FIMBRIALES EN AISLADOS CLÍNICOS Y AMBIENTALES. ....	64
FIGURA 5. PATRÓN DE SUSCEPTIBILIDAD DE LAS 37 MUESTRAS CLÍNICAS. ....	65
FIGURA 6. PATRÓN DE SUSCEPTIBILIDAD DE LAS 30 MUESTRAS AMBIENTALES. ....	65
FIGURA 7. COMPARACIÓN DE LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA ENTRE CEPAS CLÍNICAS Y AMBIENTALES.....	66
FIGURA 8. PORCENTAJES DE RESISTENCIA A METALES PESADOS EN CEPAS CLÍNICAS A TRES CONCENTRACIONES DIFERENTES.....	68
FIGURA 9. PORCENTAJES DE RESISTENCIA A METALES PESADOS EN CEPAS AMBIENTALES A TRES CONCENTRACIONES DIFERENTES.....	68
FIGURA 10. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS CLÍNICAS A PH 6.5. ....	72
FIGURA 11. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS AMBIENTALES A PH 6.5.....	72
FIGURA 12. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS CLÍNICAS A PH 7.5. ....	74
FIGURA 13. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS AMBIENTALES A PH 7.5.....	74
FIGURA 14. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS CLÍNICAS A PH 8.5. ....	75
FIGURA 15. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS AMBIENTALES A PH 8.5.....	76
FIGURA 16. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS CLÍNICAS A TEMPERATURA DE 22°. ....	77
FIGURA 17. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS AMBIENTALES A TEMPERATURA DE 22°. ....	77
FIGURA 18. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS CLÍNICAS A TEMPERATURA DE 37°. ....	78
FIGURA 19. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS AMBIENTALES A TEMPERATURA DE 37°. ....	79
FIGURA 20. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS CLÍNICAS A TEMPERATURA DE 40°. ....	80
FIGURA 21. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS AMBIENTALES A TEMPERATURA DE 40°. ....	80
FIGURA 22. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS CLÍNICAS INCUBADAS EN OXÍGENO. ....	81
FIGURA 23. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS AMBIENTALES INCUBADAS EN OXÍGENO. ....	82
FIGURA 24. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS CLÍNICAS INCUBADAS EN CO <sub>2</sub> .....	83
FIGURA 25. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS AMBIENTALES INCUBADAS EN CO <sub>2</sub> .....	83
FIGURA 26. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS CLÍNICAS A LAS 24 HORAS DE INCUBACIÓN. ....	84
FIGURA 27. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS AMBIENTALES A LAS 24 HORAS DE INCUBACIÓN.....	85
FIGURA 28. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS CLÍNICAS A LAS 12 HORAS DE INCUBACIÓN. ....	86
FIGURA 29. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS AMBIENTALES A LAS 12 HORAS DE INCUBACIÓN.....	86
FIGURA 30. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS CLÍNICAS A LAS 6 HORAS DE INCUBACIÓN. ....	87
FIGURA 31. PORCENTAJES DE PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS AMBIENTALES A LAS 6 HORAS DE INCUBACIÓN.....	88

## Índice de Tablas

TABLA 1. CAPACIDAD DE FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS POR <i>S. MALTOPHILIA</i> Y GENES ASOCIADOS. ....	36
TABLA 2. TASAS DE RESISTENCIA Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE <i>S. MALTOPHILIA</i> .....	41
TABLA 3. PRESENCIA DE GENES DE RESISTENCIA Y DE VIRULENCIA EN AISLAMIENTOS DE <i>S. MALTOPHILIA</i> . ....	43
TABLA 4. PRESENCIA DE GENES FIMBRIALES EN MUESTRAS CLÍNICAS Y AMBIENTALES.....	63
TABLA 5. RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS DE CEPAS CLÍNICAS Y AMBIENTALES. ....	66
TABLA 6. CÁLCULO DE LOS GRAMOS A UTILIZAR PARA CADA CONCENTRACIÓN DE METALES PESADOS A PARTIR DE LA PREPARACIÓN DE 500 ML DE SOLUCIÓN .....	67
TABLA 7. RESULTADOS DE TODAS LAS COMBINACIONES POSIBLES DE LAS CONDICIONES AMBIENTALES APLICADAS A CEPAS CLÍNICAS Y CEPAS AMBIENTALES. ....	70
TABLA 8. RESULTADOS DE SIGNIFICANCIA PARA LAS CONDICIONES AMBIENTALES DE: .....	89
TABLA 9. RESULTADOS DE SIGNIFICANCIA PARA LAS CONDICIONES AMBIENTALES DE: .....	89
TABLA 10. RESULTADOS DE SIGNIFICANCIA PARA LAS CONDICIONES AMBIENTALES DE: .....	89
TABLA 11. RESULTADOS DE SIGNIFICANCIA A DIVERSAS CONDICIONES AMBIENTALES REALIZADAS .....	89

## I. INTRODUCCIÓN

El género *Stenotrophomonas* tiene una amplia distribución ambiental y la especie más conocida es *S. maltophilia*, la cual es de gran importancia a nivel mundial como patógeno emergente, oportunista, multirresistente a muchos antibióticos que hacen difícil el tratamiento de las infecciones (Al-Anazi & Al-Jasser, 2014; Ochoa-Sanchez & Vinuesa, 2017; Waters et al., 2007). *S. maltophilia* se encuentra en diversos entornos antropogénicos principalmente en espacios hospitalarios y como parte de su ubicuidad abarca varios nichos en entornos ambientales como: hábitats acuosos (aguas residuales, de tratamiento, superficiales, subterráneas, potable, ríos, lagos, etc), el suelo, la rizosfera de las plantas y en animales (Adegoke et al., 2017; Berg et al., 2005; Berg & Martinez, 2015; Brooke, 2012; Ivanov et al., 2005; Shekhawat et al., 2021).

En años recientes las infecciones por *S. maltophilia* han ido en aumento (Chang et al., 2015), especialmente en pacientes inmunocomprometidos, caracterizados por estancia prolongada en el hospital y que han recibido tratamientos prolongados con antibióticos (Brooke, 2012). Esta bacteria puede llegar a tener una tasa de mortalidad del 69%, pero varía según los factores de riesgo asociados (Jeon et al., 2016). Por ejemplo, la bacteriemia por *S. maltophilia* tiene una tasa de mortalidad de hasta 62% si los antibióticos apropiados no son suministrados de manera temprana (Wang et al., 2004). En el caso de niños hospitalizados en cuidados intensivos, la mortalidad es del 37.5% debido a una mayor duración en la hospitalización, ventilación mecánica y tratamiento con antimicrobianos (Arthur et al., 2015).

En la determinación de perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de bacilos Gram-negativos en pacientes de la unidad de cuidados intensivos, en Estados Unidos, se encontró a *S. maltophilia* entre

los 11 microorganismos más frecuentemente aislados durante un periodo de estudio de 12 años (1993-2004), ocupando el octavo lugar con un 4.3% de un total de 74,394 aislamientos (Lockhart et al., 2007). En México existe escasa información epidemiológica y clínica sobre esta bacteria que incluye los factores de virulencia asociados con la patogenicidad de la misma (Denton et al., 1998; Corzo-Delgado & Gómez-Mateos, 2006).

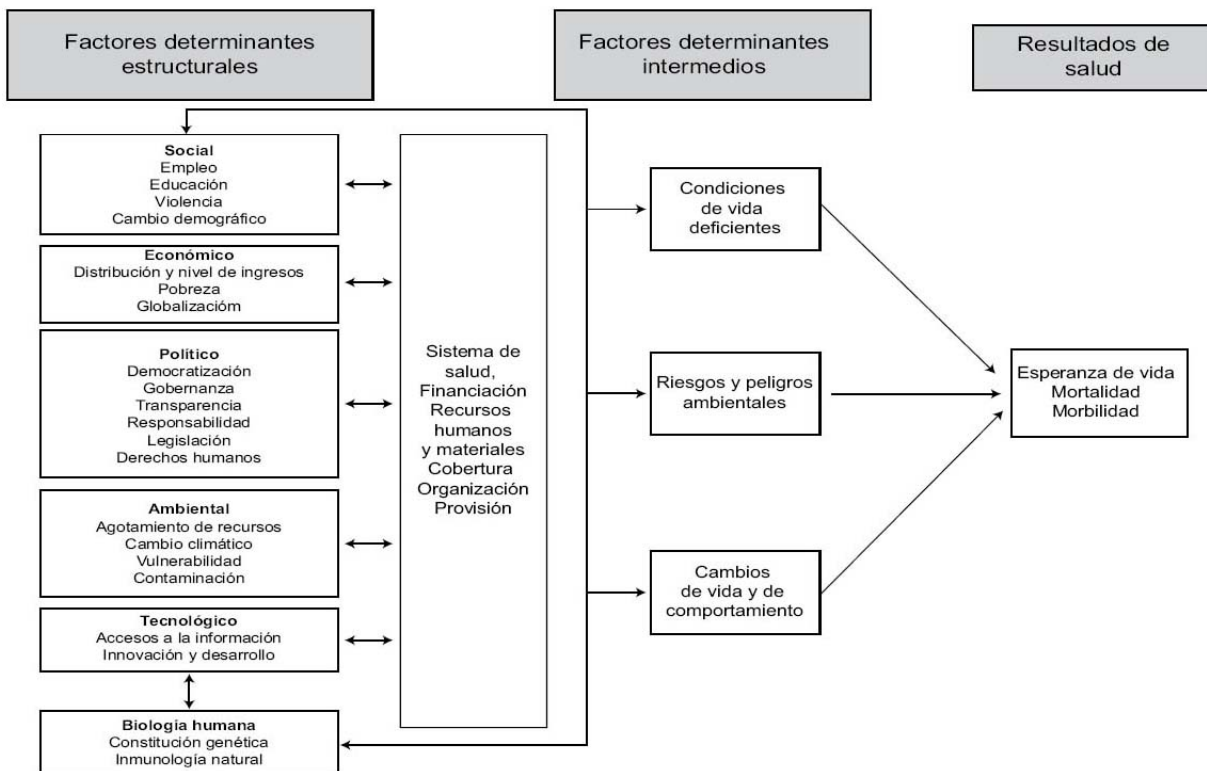
## **II. ANTECEDENTES**

### **2.1. Problemática ambiental y los Objetivos del Desarrollo Sostenible (ODS)**

Es necesario tomar en cuenta el concepto de One Health que es un enfoque colaborativo, transdisciplinario y multisectorial (a nivel local, regional, nacional y global) que tiene por objetivo lograr optimizar resultados en la salud pública y para ello, se reconoce que, para abordar las múltiples amenazas a la salud, es necesario reconocer la interconexión: animal-humano-ambiente. One Health está integrado por la Organización mundial de la Salud (OMS), la Organización para la Agricultura y la Alimentación, la Organización Mundial de Sanidad Animal y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA). Dentro de los problemas que se abordan en One Health se encuentra la resistencia a los antimicrobianos, la contaminación ambiental, el cambio climático y algunos otros problemas que atentan contra la salud y que comparten esta interfaz de personas-animales-ambiente (Centers for Disease Control and Prevention, 2023; World Health Organization, s/f). El presente proyecto de investigación que estudia a *S. maltophilia* presenta una relación con la problemática de patógenos resistentes a los antimicrobianos, los cuales tienen la capacidad de propagarse rápidamente a través de: las comunidades, el suministro de alimentos, los centros de atención médica y el ambiente

principalmente por agua y suelo, por lo cual, se dificulta el tratamiento de ciertas infecciones tanto en animales como en las personas (Centers for Disease Control and Prevention, 2023; World Health Organization, s/f).

Por otra parte, se deben considerar los factores condicionantes de la salud, que también se conocen como factores determinantes y que explican una multicausalidad, que engloba determinantes sociales, económicos, políticos, ambientales, moleculares y de comportamiento (Figura 1), que nos permiten explicar las causas de la prevalencia de enfermedades tanto de manera individual como poblacional y comprender su impacto en la esperanza de vida (Loyola, 2006).



Fuente: Loyola E. Progress on Children's Environmental Health in the Americas. Florence: International Conference for the Evaluation of Global Health Strategies; 2006.

Figura 1. Factores determinantes que influyen en la salud.

Hay que recordar que a partir de que los líderes mundiales o Estados miembros que conforman la Asamblea General de Organización de las Naciones Unidas, adoptaron el 25 de septiembre de 2015 una nueva agenda de desarrollo sostenible denominada: Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. Este plan se enfoca en la erradicación de la pobreza, ya que se afirma que, si no se cubre este desafío, no puede haber desarrollo sostenible. Para ello la agenda plantea 5 ejes fundamentales: las personas, el planeta, la prosperidad, la paz y las alianzas internacionales, en los que se encuentran inmersos los 17 Objetivos con 169 metas de acción que abarcan las tres dimensiones: económica, social y ambiental (Naciones Unidas, 2015).

En la parte de introducción ya se mencionaron ciertas características importantes de *S. maltophilia*, pero la principal es su capacidad de multi-resistencia a una gran variedad de antibióticos, que como consecuencia los tratamientos suministrados se vuelven ineficaces, aumentando su prevalencia. Por lo tanto, este proyecto de investigación relaciona su impacto en los siguientes ODS:

- 1. Objetivo 1 Fin de la pobreza:** Se puede mencionar que la capacidad de resistencia de organismos patógenos como *S. maltophilia* que incrementan con el paso del tiempo, pueden llegar a afectar al sector marginado que vive en pobreza, ya que, presentan un mayor riesgo de vulneración ante bacterias resistentes a los antibióticos, debido a que no cuentan con los recursos económicos suficientes para cubrir el costo de medicamentos en caso de enfermarse y por lo tanto, recurren a la automedicación. Hay algunos estudios donde se ha evaluado la asociación del nivel de ingresos en un país y la prevalencia de infecciones causadas por patógenos que se encuentran clasificados en la lista de prioridad de la Organización

Mundial de la Salud (OMS) (Organización Mundial de la Salud, 2017), demostrando que la prevalencia de Infecciones causadas por dichas bacterias que presentan resistentes a los antimicrobianos (RAM) está inversamente asociada con el Ingreso Nacional Bruto (INB) per cápita a nivel mundial (Savoldi et al., 2019). Además, la OMS afirma que la resistencia a los antimicrobianos podría recortar 3.4 billones de dólares del PIB anualmente y como consecuencia 24 millones más de personas caerían en pobreza extrema en la próxima década (Environment programme, s/f).

**2. Objetivo 3 Salud y bienestar:** Este objetivo se enfoca en garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos, este ODS es el que más relación tiene con nuestro tema de investigación por que impacta de manera directa a la salud de las personas, sabemos que la OMS incluye a la resistencia antimicrobiana dentro de las 10 principales amenazas que vulneran la salud, el bienestar tanto humano como animal, el ambiente, la seguridad alimentaria, el desarrollo económico y la equidad social, presentándonos datos de 2019 donde se afirma la muerte de 1.27 millones de personas a nivel mundial relacionadas directamente con la resistencia antibiótica y prevé que para el 2050 podrían ser 10 millones de muertes al año (Unvironment programme, s/f). Por lo tanto, se relaciona a *S. maltophilia* en este ODS, ya que ha adquirido mayor importancia con el paso del tiempo al incrementar su nivel de resistencia a los antibióticos, que dificultan un tratamiento certero y la población más vulnerada por este patógeno, principalmente son pacientes inmunocomprometidos, pacientes que llevan mucho tiempo hospitalizados y/o pacientes que les han suministrado antibióticos por un largo tiempo (Brooke, 2012).

Por otra parte, si vinculamos la meta 3.9 que se refiere a disminuir el número de muertes y enfermedades producidas por productos químicos peligrosos y la contaminación del aire, el agua y el suelo (Objetivos de Desarrollo Sostenible, s/f), *S. maltophilia*, tiene la capacidad de crecer en el suelo, incluso se han reportado aislamientos de este patógeno en las raíces de las plantas, en aguas superficiales y residuales, así como en diversos entornos naturales (Berg et al., 2005; Ivanov et al., 2005), por lo cual es importante conocer más a fondo sus mecanismos de patogenicidad para poder prevenir escenarios de aumento de infecciones e incluso un incremento en su prevalencia y persistencia en el ambiente.

- 3. Objetivo 6 Agua limpia y saneamiento:** Enfocándonos a la meta 6.3 que menciona: "mejorar la calidad del agua reduciendo la contaminación, eliminando el vertimiento y minimizando la emisión de productos químicos y materiales peligrosos, reduciendo a la mitad el porcentaje de aguas residuales sin tratar y aumentando considerablemente el reciclado y la reutilización sin riesgos a nivel mundial" (Objetivos de Desarrollo Sostenible, s/f), se sabe que *S. maltophilia*, se encuentra presente en diversos cuerpos de agua, incluso se ha reportado en el agua potable de ambientes hospitalarios (Huertas-Franco & Lacayo-Pallais, 2014), en aireadores de agua, grifos y plantas de tratamiento (Haig et al., 2020), además del estudio de Shekhawat y colaboradores (2021), que explica que por el mal manejo de los desechos hospitalarios *S. maltophilia* puede llegar a los drenajes, a la contaminación de las aguas superficiales y posteriormente del agua subterránea, implicando un riesgo a la salud si la población presenta un contacto directo con este tipo de aguas contaminadas (Govender et al., 2020).

**4. Objetivo 13 Acción por el clima:** La directora Ejecutiva del PNUMA, Inger Andersen manifiesta que: “Los retos que plantea la resistencia a los antimicrobianos no pueden entenderse o abordarse separadamente de la triple crisis planetaria: la crisis del cambio climático, la crisis de la pérdida de recursos naturales y biodiversidad y, la crisis de la contaminación y los desechos, todas ellas causadas por patrones de producción y consumo insostenibles” (ONU programa para el medio ambiente, 2022). Por lo tanto, la Organización Panamericana de la Salud a enfocado sus esfuerzos por acelerar medidas eficaces en respuesta a la creciente amenaza de la resistencia a los antimicrobianos, vinculando acciones de adaptación y mitigación del cambio climático (Organización Panamericana de la Salud, 2024). Ya que se asegura que “La crisis climática y la resistencia a los antimicrobianos son dos de las mayores y más complejas amenazas a las que se enfrenta actualmente el mundo. Ambas han empeorado por la acción del ser humano y pueden mejorar con la acción del ser humano” (ONU programa para el medio ambiente, 2022).

**5. Objetivo 17 Alianzas para lograr los objetivos:** El combate a los patógenos que presentan multi-resistencia se debe abordar de manera multidisciplinaria y con un enfoque holístico, apoyado por un trabajo colaborativo entre naciones a nivel global, que permitan acciones conjuntas para hacerle frente al problema de la resistencia antibiótica.

## 2.2. *Stenotrophomonas maltophilia*

### 2.2.1. Taxonomía

El género *Stenotrophomonas* pertenece, junto con *Xanthomonas*, a la subclase  $\gamma$ - $\beta$  de proteobacterias (Anzai et al., 2000).

El nombre deriva del griego: *stenos* (estrecho), *trophos* (que se alimenta), *monas* (unidad); "Unidad que se alimenta de pequeños sustratos". También deriva del inglés antiguo: *malt* (malta) y del griego *philia* (afinidad); "Afinidad por la malta" (Palleroni & Bradbury, 1993).

Inicialmente se le describió como *Pseudomonas maltophilia*, luego se reclasificó como *Xanthomonas maltophilia* (Swings et al., 1981), y finalmente, se le clasificó como un nuevo género, *Stenotrophomonas* con una sola especie.

### 2.2.2. Características microbiológicas y bioquímicas

*S. maltophilia* es un bacilo Gram negativo morfológicamente recto o ligeramente curvado, con un tamaño aproximado de 0.4-0.7 $\mu$ m de ancho y 0.7-1.8 $\mu$ m de largo. La presencia de varios flagelos polares le confiere movilidad, es aerobio estricto, que crece bien a temperaturas que oscilan entre 5°C y 40°C (siendo la temperatura óptima de 35°C). Es un organismo oxidasa negativo, no fermentador, no esporulado, urea negativa, oxida la maltosa más rápido que la glucosa, hidroliza la esculina y descarboxila la lisina, es ADNasa y gelatinasa positiva e hidroliza el almidón. Se desarrolla en forma rápida en los medios de cultivo utilizados de rutina, las colonias son rugosas y de color blanco a amarillento en medio MacConkey. En agar sangre produce colonias lisas, brillantes, de coloración grisácea-verdosa en las zonas de confluencia de

crecimiento. Generalmente las colonias no son hemolíticas y tienen un olor característico a amoníaco (Denton et al., 1998).

### 2.2.3. *Características ecológicas y hábitat*

*S. maltophilia* es un organismo ambiental de distribución ubicua, que prevalece en ambientes naturales y hospitalarios. En el ambiente natural se ha reportado en el suelo, la rizosfera de las plantas, en aguas superficiales y residuales (Berg et al., 2005; Ivanov et al., 2005).

En el ambiente hospitalario se ha reportado en alimentos, agua potable, líquidos de cuidados médicos contaminados, en catéteres y equipo utilizado para succión y administración de oxígeno, nebulizadores, mascarillas, equipo dental de succión, endoscopios y catéteres urinarios (Huertas-Franco & Lacayo-Pallais, 2014).

### 2.2.4. *Epidemiología*

*S. maltophilia* causa diferentes tipos de infecciones en diferentes tejidos, a menudo aislándose de manera creciente de infecciones agudas del tracto respiratorio, como las neumonías asociadas a respiración mecánica, bacteriemias asociadas a catéteres venosos o de diálisis, sepsis, otitis necrotizante, infecciones cutáneas que incluyen infección de tejidos blandos y queratitis, artritis séptica, endoftalmitis, infección del tracto urinario, meningitis después de procedimientos neuroquirúrgicos y endocarditis, incrementándose el riesgo de infección debido a factores que están asociados con la hospitalización prolongada en unidades de cuidados intensivos, con VIH, cáncer, fibrosis quística, neutropenia, la presencia de herida quirúrgica, la respiración artificial y la

administración previa de antibióticos de amplio espectro. Además, la resistencia a múltiples antimicrobianos y su alta capacidad de formar biopelículas, dificulta el tratamiento de infecciones por *S. maltophilia*. (Denton et al., 1998; Denton & Kerr, 1998; Donlan, 2001; Looney et al., 2005; Senol et al., 2004; Adegoke et al., 2017; Kim et al., 2019).

Las infecciones asociadas a la atención a la salud (IAAS) (antiguamente llamadas nosocomiales), son las complicaciones más comunes que afectan a los pacientes hospitalizados, por lo que se han convertido en uno de los mayores e importantes problemas de salud pública en todo el mundo, primordialmente en los países en vías de desarrollo debido al incremento en las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas (Burke, 2003). Es por ello por lo que *S. maltophilia* ha llegado a considerarse como un agente etiológico de varias enfermedades infecciosas (Flores-Treviño et al., 2014)

#### *2.2.4.1. Infecciones del tracto respiratorio*

Debido a sus propiedades formadoras de biopelículas, *S. maltophilia* coloniza a menudo el tracto respiratorio de pacientes hospitalizados; las principales causas de mortalidad entre estos pacientes son el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y el shock séptico, y uno de los principales factores predisponentes que prevaleció fue la ventilación mecánica (Chawla et al., 2014).

#### *2.2.4.2. Neumonía*

Es la infección de mayor relevancia con un porcentaje del 26.7-32%, sobre todo por asociarse a una mortalidad bruta del 83%, directamente relacionada con infecciones por *S. maltophilia* en el 50% de los casos y a un tratamiento inicial inadecuado (Lai et al., 2004).

#### 2.2.4.3. Cáncer

Las infecciones por *S. maltophilia* causan preocupación en pacientes con cáncer y trastornos sanguíneos porque han aumentado en los últimos años. *S. maltophilia* se ha aislado de casos de leucemia mieloide aguda maligna hematológica, linfomas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, anemia aplásica grave, cáncer sólido y en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas. Entre los factores que influyen en la mortalidad en pacientes con cáncer debido a infecciones por *S. maltophilia* se encuentran la sepsis grave y la duración de la terapia con antibióticos (Demiraslan et al., 2013).

#### 2.2.4.4. Bacteriemias

También se han reportado infecciones del torrente sanguíneo causadas por *S. maltophilia*, principalmente en pacientes inmunocompetentes. Esta bacteriemia nosocomial se define como la detección de *S. maltophilia* en muestras de sangre obtenidas al menos 48 h después del ingreso por síntomas clínicos, y se asocia con una tasa de mortalidad considerablemente alta en pacientes con afecciones cardíacas y se asoció fuertemente con la mortalidad independiente en pacientes con hipoalbuminemia. Al mismo tiempo, el reemplazo del catéter juega un papel importante en la supervivencia del paciente a los 30 días (Menekse et al., 2022). En estudios de bacteriemias la mortalidad atribuible ha sido del 26.7-44%, llegando al 46% en los primeros 3 días (Toro et al., 2006). Y de manera similar al de los casos de neumonía, se ha relacionado de manera directa con un tratamiento inicial inadecuado (Lai et al., 2004).

Se ha reportado que en pacientes con bacteriemia, las tasas de mortalidad bruta van del 14 al 69% (Víctor et al., 1994), y en un estudio realizado en Estados Unidos, durante un periodo de 12 años (1993-2004), en los que participaron algunos hospitales para determinar perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de bacilos gramnegativos con pacientes de la unidad de cuidados intensivos, reportaron a *S. maltophilia* entre los 11 microorganismos más frecuentemente aislados, ocupando el octavo lugar con un 4.3% de un total de 74,394 aislamientos (Lockhart et al., 2007).

#### 2.2.4.5. Infecciones oculares

Las infecciones oculares por *S. maltophilia* son infecciones oportunistas seguidas de inestabilidad de la superficie ocular. *S. maltophilia* es un patógeno relativamente poco común de queratitis, y la queratitis por *S. maltophilia* se asocia con varios factores de riesgo de inestabilidad de la superficie ocular. El uso mixto de fluoroquinolonas, betalactámicos y aminoglucósidos debe considerarse como el tratamiento de elección y, en casos de infecciones polimicrobianas, se requiere atención clínica debido a la resistencia a los antibióticos y los malos resultados (Park et al., 2021).

#### 2.2.4.6. Absceso hepático

Se trata de una condición de infección supurativa del parénquima hepático de causa bacteriana, y aunque la formación de un absceso hepático por infección por *S. maltophilia* en pacientes inmunocompetentes suele ser una manifestación clínica muy rara, el tratamiento con levofloxacino parenteral y trimetoprim-sulfametoxazol oral junto con el drenaje con catéter pigtail y

otras terapias de apoyo apropiadas, se muestran como un buen tratamiento para disminuir el absceso (Mohanty et al., 2021).

#### 2.2.4.7. Endocarditis

*S. maltophilia* puede ser el agente responsable de endocarditis, especialmente en pacientes que abusan del consumo de drogas y aquellos que se han sometido a un remplazo valvular aórtico (Aydin et al., 2000; López et al., 2003).

#### 2.2.4.8. Meningitis

*S. maltophilia* es una causa rara pero importante de meningitis nosocomial, asociada con hospitalizaciones previas o prolongadas, dispositivos hospitalarios, intervenciones neuroquirúrgicas, exposición a antibióticos y enfermedades crónicas como diabetes y tumores malignos. Su manejo óptimo aún no está bien definido, por lo que el manejo de la meningitis por *S. maltophilia* es un desafío terapéutico debido a su alta resistencia a múltiples antibióticos. La tasa de mortalidad general de los pacientes con meningitis por *S. maltophilia* es baja, aunque los pacientes pediátricos tienen mayor mortalidad en comparación con los adultos. Sin embargo, se ha demostrado que la combinación basada en trimetoprima y sulfametoxazol tiene éxito (Khanum et al., 2020; Mohanty et al., 2021).

#### 2.2.4.9. Médula espinal

*S. maltophilia* ha sido aislada de aspirados de médula espinal después de más de un mes de tratamiento empírico fallido con seis

antibióticos diferentes. Sin embargo, el tratamiento con sulfametoxazol-trimetoprima y minociclina ha tenido éxito. Como factor de riesgo, se ha mencionado que la terapia con ventosas es una medicina alternativa que debe reconocerse como un posible riesgo de infecciones graves en la médula espinal (Wang et al., 2019).

#### 2.2.4.10. Piel

*S. maltophilia* puede causar infecciones de la piel y los tejidos blandos con presentaciones variables, que incluyen celulitis metastásica, celulitis primaria y ectima gangrenoso. Los factores de riesgo asociados son neoplasias hematológicas y quimioterapia, neutropenia, presencia de un catéter venoso central y exposición a antibióticos de amplio espectro. Conducen a una alta mortalidad y requieren un tratamiento específico debido a la alta resistencia a los antimicrobianos (Bin Abdulhak et al., 2009; Baumrin et al., 2017).

#### 2.2.4.11. Fibrosis quística

En los últimos años ha aumentado significativamente la prevalencia e incidencia de *S. maltophilia* en pacientes con fibrosis quística, que presentan un mayor riesgo de infecciones por *S. maltophilia* que la población general. Además, en países con bajos ingresos la prevalencia de *S. maltophilia* fue significativamente menor, pero, en los países de altos ingresos la incidencia fue mayor y en el caso de la edad, la prevalencia de *S. maltophilia* aumentó en todos

los estratos de edad y en particular en los adultos jóvenes de los países de ingresos medios y altos (Hatziagorou et al., 2020).

A pesar de que las infecciones crónicas por *S. maltophilia* se asocia con un riesgo casi tres veces mayor de muerte o trasplante de pulmón en pacientes con fibrosis quística, aun no es claro si la infección por *S. maltophilia* es solo un marcador de la gravedad de la enfermedad pulmonar con fibrosis quística o si conduce a una aceleración de la progresión de la enfermedad (Waters et al., 2013; Berdah et al., 2018).

#### 2.2.4.12. Covid-19

En el caso de los pacientes hospitalizados por COVID-19, estudios recientes reportan el desarrollo de infecciones bacterianas secundarias en los pacientes afectados. Una de las bacterias aisladas con mayor frecuencia fue *S. maltophilia*, ocupando incluso el segundo lugar en cuanto a bacterias aisladas, exhibiendo múltiples fenotipos de resistencia a los medicamentos y limitando la prescripción de antibióticos empíricos, por lo que estos pacientes se asocian con mayor mortalidad y hospitalización prolongada (Huang et al., 2022).

Además, la infección secundaria por *S. maltophilia* en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 se ha convertido en un problema de salud debido al uso de corticoides intravenosos, el excesivo tratamiento con antibióticos empíricos y malas prácticas de higiene en los pacientes, con ventilación mecánica invasiva que facilitó la colonización por infección por *S. maltophilia* y, por tanto, aumento de las estancias hospitalarias y la mortalidad de los pacientes con COVID-19 (Algarín-Lara et al., 2022).

Asimismo, existe un mayor riesgo de infecciones del torrente sanguíneo entre pacientes críticos debido a COVID-19, y los patógenos detectados en el torrente sanguíneo incluyen *S. maltophilia* (Bauer et al., 2022; Mantzarlis et al., 2022), siendo la causa más común de coinfección además de estar relacionada con intubaciones y ventilación mecánica, y en algunos estudios, solo fueron sensibles al cotrimoxazol (Al-ahmadey et al., 2022).

Otro factor importante a considerar es la relación entre cepas ambientales y clínicas (para efectos de esta investigación el termino de cepas clínicas y cepas intrahospitalarias son considerados sinónimos), ya que es importante el estudio de la epidemiología molecular de cepas clínicas y ambientales de *S. maltophilia* permitiendo demostrar cuales tienen mayor capacidad de virulencia, resistencia antibiótica, capacidad de formación de biopelículas y perfiles de adherencia, ya que se sabe que estas características pueden promover la difusión y persistencia de *S. maltophilia* pudiendo convertirse en un problema de salud mayor por el intercambio de genes de resistencia y virulencia entre cepas ambientales y clínicas.

#### **2.2.5. Factores de virulencia**

Se conocen algunos factores de virulencia involucrados en la patogenicidad de *S. maltophilia* que se dividen en factores de virulencia extracelulares y factores de virulencia asociados a células. Dentro de los factores de virulencia extracelulares tenemos a las nucleasas (ADNsa y ARNsas), Proteasas (StmPr1, StmPr2, StmPr3, StmPr4, gelatinasas, elastasa y fibrinolisisina/estreptoquinasa), lipasas (lipasa y fosfolipasa C y D), sideróforos, esterases, hialuronidasas, heparinasas,

hemolisinas y citotoxinas. En el caso de los factores de virulencia asociados a células, se incluyen a los lipopolisacáridos, pili o fimbrias (SMF-1, maquinaria de pilus tipo IV), adhesinas no pili (no fimbriales) y, flagelos. Otros factores involucrados son: factores de formación de biopelículas (proteína bifuncional fosfoglucomutasa/fosfomanosa, glucosa-1-fosfato timililtransferasa, biopelícula y regulador de la motilidad de nado, proteína de la membrana externa Ax21), polisacárido liasa, nitrato reductasa, reguladores RpfC y RpfF, hemaglutinina y el sistema de secreción Xps tipo II (Trifonova & Strateva, 2019; Fluit et al., 2022).

#### 2.2.5.1. *Proteasas*

Se cree que las proteasas juegan un papel importante en la patogénesis bacteriana ya que participan en la invasión y daño tisular (Windhorst et al., 2002). Algunos factores genéticos descubiertos hasta ahora que posiblemente contribuyen a la virulencia de *S. maltophilia*, han sido los genes para la proteasa StmPr1 y el operón fimbrial SMF-1. Se han encontrado cuatro serina-proteasas extracelulares llamadas StmPr1, StmPr2, StmPr3 y StmPr4, que se han identificado como proteasas detergentes y, aunque las cuatro proteasas difieren significativamente en la estructura primaria, comparten características comunes, como la presencia de una secuencia señal, una pro secuencia y un dominio C-terminal en StmPr1, StmPr2 y StmPr3 similar a algunas peptidasas secretadas por bacterias. Aunque las serina-proteasas extracelulares se consideran factores patogénicos importantes, las proteasas extracelulares de *S. maltophilia* aún no se encuentran totalmente caracterizadas en la literatura. Únicamente la principal proteasa extracelular StmPr1, derivada de una muestra de paciente

inmunodeprimido ha sido bien caracterizada y demostró ser capaz de degradar varias proteínas humanas de suero y tejido conectivo (Windhorst et al., 2002). StmPr1 es una endopeptidasa con una amplia especificidad de sustrato que funciona mejor a pH 9,0 y es considerado un factor de virulencia relevante de *S. maltophilia* (Nicoletti et al., 2010) ya que contribuye a la inflamación mediada por *S. maltophilia* en el pulmón y degrada el colágeno y la fibronectina de las células epiteliales pulmonares (DuMont & Cianciotto, 2017). Además, StmPr1 y StmPr3 que están presentes en la secuenciación de *S. maltophilia* contribuyen al potencial de virulencia general (Windhorst et al., 2002; De Oliveria-Garcia et al., 2003). Se sabe que StmPr3 presenta un pH óptimo de 12, que se considera extremadamente alto, en cuanto a StmPr2 se ha llegado a determinar su secuencia y para StmPr4 aún no hay información disponible (Windhorst, 2002; Ribitsch et al., 2012).

#### 2.2.5.2. Flagelos

Los flagelos se han descrito como estructuras altamente inmunogénicas (de Oliveira-Garcia et al., 2002), que en muchas bacterias se asocian a la formación de biopelículas, pudiendo desempeñar tres funciones básicas (Pratt & Kolter, 1998):

- a) Actuar como adhesina promoviendo la unión íntima a la superficie.
- b) Generar fuerza para subyugar las fuerzas repulsivas entre las bacterias y la superficie.
- c) Promover la propagación de las bacterias por toda la superficie

Los filamentos flagelares en *S. maltophilia* pueden presentar de uno a varias estructuras flagelares polares, de 40-50µm de ancho a 15µm de largo con una masa de 38kDa. Estos flagelos, se conservan entre los aislados clínicos de *S. maltophilia* y no solo se reportan como mediadores en la adherencia, sino también como factores quimiotácticos involucrados en la formación de biopelículas (de Oliveira-Garcia et al., 2002).

Los flagelos están bien caracterizados en diversas bacterias Gram-negativas como *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* y *Pseudomonas aeruginosa*. En el caso de *S. maltophilia* se sabe poco sobre estos aspectos, aunque se ha logrado observar que la mayoría de los 59 genes involucrados en la biosíntesis de flagelos en *P. aeruginosa* se conservan en el genoma de *S. maltophilia* (Liao et al., 2021). Cabe resaltar que la flagelina de *S. maltophilia* puede ser crucial en el desarrollo de un inhibidor que permita limitar el nado, la adhesión y la formación de biopelículas mediadas por flagelos (Wu et al., 2022), ya que se han realizado estudios que corroboran la participación de este organelo como adhesina bacteriana en el moco traqueal en un modelo animal, en donde explican que la unión a la mucosidad es realizada a través de los flagelos, y que esta unión puede dificultar el movimiento de los organismos en el tracto respiratorio influyendo indirectamente en el establecimiento de *S. maltophilia* y por lo tanto, la formación de biopelículas adheridas a la mucosidad por los flagelos también puedan proteger a *S. maltophilia* de la respuesta inmunitaria del huésped (Zgair & Chhibber, 2011).

#### 2.2.5.3. *Pili*

Los pili son estructuras importantes presentes en el proceso de adhesión. La adherencia a las células epiteliales y la formación

de biopelículas esta mediada por estas estructuras fibrilares llamadas fimbrias o pili, las cuales están compuestas de varios miles de fimbrinas monoméricas o subunidades de pilina. Se ha descrito que su principal función está relacionada con actuar como puentes entre la bacteria y las superficies a las que se adhieren, ya sean superficies inertes o células eucarióticas (Kalidassan & Neela, 2020).

En cepas clínicas de *S. maltophilia* se han caracterizado las fimbrias tipo 1 (SMF-1), que son fimbrias peritricas semiflexibles que llegan a medir de 5-7 nm y se forman a 37°C (Kalidassan & Neela, 2020). La fimbrina SMF-1 está estrechamente relacionada con algunas familias de adhesinas fimbriales como F17 (*E. coli* patógena humana y animal), K99 (*E. coli* enterotoxigénica animal, ETEC), fimbrias G (*E. coli* uropatógena, UPEC), fimbrias 20K (*E. coli* bovina C31A), y CupA (*P. aeruginosa*). Se entiende que estas familias de fimbrias se extendieron al género *Stenotrophomonas*, que es un género bacteriano genéticamente distante, con un porcentaje de identidad entre la región amino N-terminal de SMF-1 con los N-terminales de las demás familias de fimbrias de alrededor del 50 al 61%. (Vallet et al., 2001; de Oliviera-García et al., 2003).

Este operón fimbrial Smf-1 incluye Smlt0706-Smlt0709 (Crossman et al., 2008) y están compuestas de una subunidad de fimbrina de 17 kDa, que comparte similitudes significativas con las secuencias de los extremos N-terminales de los aminoácidos de varias adhesinas fimbriales encontrados en cepas patógenas de *E. coli*. Se ha demostrado que la adherencia y la formación de biopelículas sobre superficies de *S. maltophilia* son inhibidas por la presencia de anticuerpos anti-SMF-1, lo que corrobora la interacción entre estas fimbrias, la superficie de *S. maltophilia* y la superficie de la célula huésped. Por consiguiente, las fimbrias SMF-1 están

involucrados en la hemaglutinación, la formación de biopelículas y la adhesión a las células de mamífero en cultivo (Schembri et al., 2000; De Oliviera-García et al., 2003). Cabe mencionar que la fimbria SMF-1 de *S. maltophilia* está implicada en la estimulación de la respuesta inmune innata local, caracterizada por una alta producción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y óxido nítrico, además, aumenta la infiltración de neutrófilos y la capacidad de las células epiteliales de la vejiga para engullir y matar bacterias in vitro (Zgair & Al-Adressi, 2013).

Gallo y colaboradores (2016), encontraron el gen *smf-1* en 23% de los aislados clínicos y 42% del entorno hospitalario y dispositivos médicos, asociando la presencia del gen que codifica las fimbrias SMF-1 en *S. maltophilia* con la producción de biopelículas; prácticamente el 97% de los aislados que expresaron el gen *smf-1* tuvieron la capacidad de formar biopelículas en diferente grado: 48.4% produjo biopelículas débiles, 45.2% moderadas y 3.2% formaron biopelículas fuertes. Además, afirman que *smf-1* no se detecta en plásmidos debido a que este gen no ha sido movilizado del cromosoma. También Azimi y colaboradores (2020), mencionan que debido a una alta prevalencia del gen *smf-1* (99.3%) se encontró una relación significativa entre el gen *smf-1* y corroboran la capacidad de formación de biopelículas (P=0.018).

En cuanto a Adamek y colaboradores (2014), compararon genes de virulencia de cepas clínicas (virulenta en ameba SKK35 y una no virulenta en ameba K279a) y ambientales (tres cepas no virulentas en ameba RA8, R511-3, SKK35) de *S. maltophilia*, revelando que la secuencia del genoma de cada cepa contiene una lista de genes que contribuyen al potencial de virulencia. Dentro de estos genes se encontraron los de factores de adhesión y motilidad, como es el caso de la proteína fimbrial SMF-1, que mostraron pequeñas variaciones en diferentes fenotipos de *S. maltophilia* que podrían

desempeñar un papel en la capacidad de colonización especialmente en el huésped, lo que conlleva a la formación de biopelículas en los aparatos invasivos, la adhesión a la superficie y otros tipos de interfaces. Las regiones homólogas encontradas de la proteína fimbrial SMF-1, fueron regiones conservadas presentes en todas las cepas de *S. maltophilia*: K279a (706), R5513 (561), SKA14 (3834), RA8 (769) y SKK35 (2843).

Existen otros tipos de pili importantes de mencionar llamados pili tipo IV, siendo únicos por su multifuncionalidad y ubicuidad. Estos pili presentan filamentos flexibles de 4-8 nm de diámetro (Pelicic, 2019), varios  $\mu\text{m}$  de largo (aproximadamente 1000 veces más largos que anchos) (Berry & Pelicic, 2015), y polímeros de una pilina principal de tipo IV que están ensamblados por maquinarias multiproteicas conservadas (Pelicic, 2019). Las proteínas centrales de los pili tipo IV en bacterias Gram-negativas se componen de: una subunidad principal de pilina, una peptidasa de prepilina, una ATPasa de ensamblaje, una proteína del núcleo de la membrana interna, y un canal de secretina de la membrana externa (Melville & Craig, 2013).

De acuerdo con sus características, las pilinas tipo IV se dividen en dos subclases los tipos IVa y los IVb. Las pilinas tipo IVa tienen una secuencia líder corta de 5-6 aminoácidos, una secuencia madura de 150 aminoácidos, el residuo N-metilado N-terminal es fenilalanina y se presentan en una gran variedad de bacterias Gram negativas, con una amplia diversidad de huéspedes como los mamíferos, incluyendo el humano, plantas, hongos, etc. Las pilinas tipo IVb tienen una secuencia líder de 15-30 aminoácidos y una secuencia madura de 190 aminoácidos, el residuo N-metilado N-terminal puede variar entre metionina, leucina o valina y se han identificado exclusivamente en bacterias que colonizan el intestino humano (Craig et al., 2004).

Los pili tipo IV se han propuesto para funcionar como sensores mecánicos para señalar rápidamente el contacto con la superficie (Persat et al., 2015). Ya que su estructura polimérica le permite mediar una diversidad de funciones celulares, en las que se incluyen la formación de microcolonias y biopelículas, la motilidad en la superficie, la adhesión a células huésped, señalización celular, absorción de ADN por transformación natural y se incluyen su participación como receptores para bacteriófagos (Craig et al., 2004; Silva et al., 2016). Además, muchas de estas funciones incluidas la motilidad de la superficie, la quimiotaxis, fototaxis y la regulación de la estructura del biofilm, pueden requerir grandes fuerzas y altas velocidades que son soportadas por las ATPasas de retracción (Craig et al., 2019).

Respecto a *S. maltophilia*, Kalidasan & Neela (2020) han propuesto un modelo de los pili tipo IV en este patógeno, basándose en estudios de *P. aeruginosa*, cuya estructura se compone de: una pilina principal (PilA/PilE), una secretina PilQ, proteínas de alineación (PilM, PilN, PilO, PilP), una ATPasa de retracción (PilT), una ATPasa de ensamble (PilB) y pilinas menores (PilX, PilW, PilV). Además, la motilidad de contracción de *S. maltophilia*, se encuentra mediada por estos pili tipo IV que pueden encontrarse en uno o ambos polos de las células. A pesar de los trabajos reportados, el papel de los pili tipo IV en la virulencia no ha sido estudiado a profundidad en *S. maltophilia* (McCutcheon & Dennis, 2021). Pero, son considerados como factores claves de virulencia en varios patógenos humanos que conllevan a infecciones que aumentan los índices de morbimortalidad a nivel mundial, convirtiéndolo desde hace décadas en un tema primordial (Berry & Pelicic, 2015).

#### 2.2.5.4. Factores genéticos

El análisis genómico de *S. maltophilia* muestra gran diversidad genética, incluso entre aislamientos dentro de un mismo hospital (Caylan et al., 2004).

Algunos factores genéticos descubiertos hasta ahora que posiblemente contribuyen a la virulencia de *S. maltophilia*, han sido los genes para la proteasa StmPr1 y el operón fimbrial SMF-1. La principal proteasa extracelular de serina StmPr1 demostró ser capaz de degradar varias proteínas humanas del suero y el tejido conectivo. Algunas proteasas similares son StmPr2, StmPr3 y StmPr4. Varios genes que codifican proteasas, en su mayoría proteasas de serina y metalo-proteasas están presentes en los genomas de *S. maltophilia*. StmPr1, así como stmPr3 presentes en todas las cepas secuenciadas de *S. maltophilia* contribuyen al potencial de virulencia general (de Oliveira-Garcia et al., 2003; Windhorst et al., 2002).

#### 2.2.5.5. Biopelículas

La formación de biopelículas le confiere a la bacteria resistencia contra antibióticos, el sistema inmune y es una fuente persistente de reinfecciones. Se ha demostrado que la estructura de las biopelículas es extremadamente compleja, formadas por una o varias especies y, por lo tanto, no solo se pueden definir como bacterias simplemente adheridas a una superficie (Costerton et al., 1995).

Un importante número de factores de virulencia asociados celular y extracelularmente en *S. maltophilia* se encuentran involucrados con la colonización y formación de biopelículas en la superficie del huésped (Majumdar et al., 2022).

Las biopelículas son comunidades complejas de microorganismos adheridas a la superficie que se mantienen unidas por matrices poliméricas de producción propia, está conformada por proteínas, ácido desoxirribonucleico (DNA) extracelular y exopolisacáridos (EPS) (Allewell, 2016).

Aunque *S. maltophilia* es un patógeno que posee baja virulencia, la capacidad de formar biopelículas en varias superficies bióticas y abióticas es una característica de virulencia importante y en la mayoría de las bacterias se comparte el mismo proceso de formación de biopelículas, que consta de tres etapas clave: La primera etapa comprende entre los primeros 30 minutos a 1 hora, y se requiere que las células planctónicas se adhieran mediante una interacción débil a una superficie. Las fimbrias peritricas semiflexibles y los filamentos de flagelos largos y gruesos ayudan a la formación de biopelículas promoviendo la unión a la superficie. Después de 4 horas da comienzo la segunda etapa con la unión irreversible de células mediada por flagelos, pili y otros apéndices superficiales. Estas células multicapa se acumulan mediante subdivisión e inician la autoproducción de una matriz de sustancias poliméricas extracelulares (EPS) después de un lapso de 10 horas, garantizando la unión de bacterias a la superficie y el ensamblaje de las células para formar microcolonias. Por último, la tercera etapa comienza a las 18 horas y alcanza su máxima intensidad a las 24 horas, en la que se da la diferenciación de la biopelícula en una estructura madura que contiene pequeños canales de agua, que ayudan a transportar nutrientes, agua, desechos y permitir que las moléculas de señalización se distribuyan de manera efectiva dentro de la biopelícula. Una vez que la biopelícula alcanza una etapa madura, las células de la biopelícula se separan individualmente o en grupos, liberando bacterias planctónicas en el medio ambiente, que

se diseminan y colonizan otros nichos a través de la motilidad de natación (Flores-Treviño et al., 2019).

#### 2.1.5.5.1. Biopelículas en superficie inerte

*S. maltophilia* a un pH fisiológico posee una carga superficial positiva, la cual favorece su adherencia a materiales con carga negativa como el teflón y vidrio. Como parte de su capacidad para adherirse firmemente a distintos tipos de plásticos, principalmente en los ambientes hospitalarios, permite que en este proceso de infección/colonización se asocie a la contaminación del material quirúrgico, así como a técnicas de cateterismo, intubación, traqueotomía por la utilización de cánulas intravasculares, tubos endotraqueales, entre otros (Villarino et al., 1992; Mooney, 2001; Senol et al., 2004). Por ejemplo, los pacientes con dispositivos ortopédicos aloplásticos, llegan a desarrollar del 1.5-2.5% infecciones por intervención primaria y hasta 20% en procedimientos de revisión (Cataldo et al., 2010). Por lo tanto, se piensa que la formación de biopelículas fuertemente adheridas puede estar asociados con su aislamiento de infecciones asociadas a dispositivos (Alcaraz et al., 2018). También se sabe que la hidrofobicidad está relacionada con la adhesión y la formación de biopelículas en superficies de poliestireno, además de que esta capacidad está altamente conservada en *S. maltophilia* (Pompilio et al., 2008).

Las biopelículas formadas por *S. maltophilia* es un rasgo reconocido de este patógeno a pesar de que su relevancia clínica no está muy vislumbrada todavía. Sin embargo, la capacidad de formación de biopelículas de *S. maltophilia* es altamente conservada a pesar de que existen variaciones entre cepas. Además, es mayor la capacidad de formación de biopelículas en cepas que causan infecciones en el

entorno hospitalario, por lo tanto, se afirma que la capacidad de producir biopelículas se considera un factor determinante de la capacidad de virulencia de *S. maltophilia* y respaldan el papel que desempeña la formación de biopelículas en el establecimiento de una infección (Pompilio et al., 2021).

#### 2.1.5.5.2. Genes asociados a la formación de biopelículas de *S. maltophilia*

Dentro de los múltiples mecanismos involucrados en la resistencia a los antibióticos, la formación de biopelículas es una de ellas y esta característica ha dado la pauta para buscar nuevas alternativas de tratamientos y poder hacer frente a las infecciones (Golkar et al., 2014).

Ya que la formación de biopelículas parece jugar un papel crucial en la fisiopatología de las infecciones debidas a *S. maltophilia* (Azimi et al., 2020), por ende, se ha estudiado por diversos autores, la capacidad promedio de formación de biopelículas por parte de *S. maltophilia*, clasificándolas de la siguiente forma (Tabla 1): producción fuerte de biopelículas con una prevalencia que va del 10% al 98.4% (Alcaraz et al., 2018; Azimi et al., 2020; Cruz-Córdova et al., 2020; Duan et al., 2020; Bostanghadiri et al., 2021; Saleh et al., 2021), producción moderada de biopelículas con una prevalencia de 21.3%-46.6% (Azimi et al., 2020; Cruz-Córdova et al., 2020; Bostanghadiri et al., 2021; Saleh et al., 2021) y productores débiles de biopelículas con una prevalencia del 16%-36.6% (Azimi et al., 2020; Cruz-Córdova et al., 2020; Bostanghadiri et al., 2021; Saleh et al., 2021). Por lo que estos datos permiten vislumbrar el potencial de formación de biopelículas por cepas resistentes a los fármacos (Saleh et al., 2021), demostrado que existen genes de *S. maltophilia* involucrados en la formación de

biopelículas que parecen estar relacionados con la resistencia a los antibióticos como lo afirman Azimi y colaboradores (2020), mencionando que más del 58% de los aislamientos que mostraron resistencia a ticarcilina/ ácido clavulánico, ciprofloxacina, ceftazidima y doxiciclina son consistentes con el desarrollo de biopelículas fuertes, y por lo tanto, el análisis estadístico muestra una asociación entre la capacidad de formación de biopelículas y el patrón de resistencia a los antibióticos entre todos los aislados clínicos, indicando que la resistencia a ticarcilina/ ácido clavulánico, ciprofloxacina, ceftazidima y doxiciclina entre los productores fuertes de biopelículas fue significativamente mayor que el de los productores moderados, débiles y no productores de biopelículas. Este tipo de producción de biopelículas a su vez se relacionó con la presencia de los genes *smf-1*, *rmlA*, *spgM* y *rpfF* que están asociados con la capacidad de formación de biopelícula, se detectó la participación del gen *rpfF* en todos los productores de biopelículas (fuertes, moderados y débiles), mientras que la presencia de *spgM* se confirmó en todos los productores de biopelículas fuertes, débiles y en algunos productores moderados, y en el caso del gen *rmlA*, se confirmó su presencia en todos los productores de biopelículas moderados, débiles y en algunos productores fuertes (Azimi et al., 2020).

Algunos otros trabajos han mencionado los porcentajes de las frecuencias de estos genes aislados de *S. maltophilia* relacionados con la producción de biopelículas que van desde: *rmlA* 82.8%-98.0%, *Spgm* 92.5%-100% y *Rpff* 64.5%-84.7% (Tabla 1). En cuanto a su función *rmlA* está implicado en la biosíntesis de precursores de azúcar nucleótido de lipopolisacárido (LPS) y exopolisacáridos (EPS) (Huang et al., 2006), *spgM* participa en la biosíntesis de lipopolisacáridos y codifica una enzima bifuncional con actividades fosfoglucomutasa y fosfomanomutasa (McKay et al., 2003) y *rpfF*

participa en la síntesis de DSF (ácido cis -11-metil-2-dodecenoico) sintasa (Huedo et al., 2015).

Otros estudios muestran que la producción de biopelículas fuertes por aislamientos clínicos de *S. maltophilia* se asocia significativamente con la existencia de genes *fliC*, *plcNi*, *fimH*, *pilU*, *papD* (Saleh et al., 2021).

Tabla 1. Capacidad de formación de biopelículas por *S. maltophilia* y genes asociados.

PAÍS	AÑO	NÚMERO DE AISLAMIENTOS	GENES ASOCIADOS A BIOPELICULAS (%)	BIOPELICULAS (%)	REFERENCIAS
Argentina	2004-2012	63		Biopelícula fuerte (98,4%)	Alcaraz et al., 2018
Irán	2016-2017	150	RMLA (98,0%) Spgm (97,3%) Rpff (70,0%)	Biopelícula fuerte (46,0%), Biopelícula moderada (21,3%), Biopelícula débil (31,3%), Sin biopelícula (1,3%)	Azimi et al., 2020
México	2016-2017	30	RMLA (83,3%)	Biopelícula fuerte (10%), Biopelícula moderada (46,6%), Biopelícula débil (36,6%), Sin biopelícula (6,66%)	Cruz-Córdova et al., 2020
China	2014	93	RMLA (82,8%) Spgm (92,5%) Rpff (64,5%)	Biopelícula fuerte	Duan et al., 2020.
Irán	2018-2019	85	Rpff (89,4%) Spgm (100%) RMLA (84,7%)	Biopelícula fuerte (34,1%), Biopelícula moderada (37,6%), Biopelícula débil (28,2%)	Bostanghadiri et al., 2021.
Irak	2016-2020	3569	RMLA (69%)	Biopelícula fuerte (51%), Biopelícula moderada (33%), Biopelícula débil (16%)	Saleh et al., 2021

Elaboración: Propia

### 2.1.6. Resistencia y susceptibilidad antibiótica

Como ya se sabe, *S. maltophilia* es un patógeno que presenta una alta resistencia a múltiples medicamentos, debido a sus propiedades de resistencia intrínseca y adquirida a una amplia gama de antibióticos y agentes quimioterapéuticos (Cruz-Córdoba et al., 2020; Zajac et al., 2022), con un amplio rango de determinantes de resistencia que son responsables de su fenotipo de baja sensibilidad. La exposición bacteriana a los antibióticos da como resultado variaciones en la fisiología bacteriana que se asocian con modificaciones en la transcripción bacteriana, en donde algunos

de estos cambios son consecuencia indirecta de la presencia de antimicrobianos y otros están relacionados con la expresión de genes relacionados con el estrés que permite mantener la homeostasis en presencia del antibiótico (Gil-Gil et al., 2022).

*S. maltophilia* es intrínsecamente resistente a prácticamente todos los antibióticos de uso común incluyendo los fármacos antipseudomónicos, a los aminoglucósidos, a los carbapenems, presenta una susceptibilidad contrastada y se añade el dilema sobre las pruebas de susceptibilidad in vitro que plantean un gran reto al seleccionar un régimen antimicrobiano adecuado para el tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia* (Singhal et al., 2018). Es capaz de adquirir nuevas resistencias a través de la transferencia horizontal de genes y mutaciones (Sánchez, 2015; Ke et al., 2022). Por lo tanto, es importante una correcta identificación de los antimicrobianos, ya que, ningún fármaco es ampliamente eficaz contra este patógeno, y en consecuencia se dificulta el inicio de un tratamiento adecuado, desencadenando un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

Aunque existen diferencias entre países y continentes, en los últimos años, se ha reportado un aumento de infecciones nosocomiales causadas por cepas de *S. maltophilia* en todo el mundo, existiendo una tendencia creciente del 1,3 % al 1,7% entre 1997 y 2012 (Chang et al., 2015). Otros estudios indican que la prevalencia de *S. maltophilia* asociada principalmente a infecciones del tracto respiratorio, oscila entre 1.6-6.3% (Farrell et al., 2014), por infecciones intraabdominales iban del 1-1.7% (lee et al., 2012), y en países de África y Medio Oriente reportan tasas de aislamiento inusual de infecciones urinarias en China (1.3%) y Tailandia (3.3%) (Lu et al., 2012). También se ha reportado que en pacientes con bacteriemia por *S. maltophilia* la tasa de mortalidad es del 65.1%, con factores de riesgo independientes asociados con

hipoalbuminemia, malignidad hematológica y cepas resistentes a quinolonas (Kim et al., 2019).

La trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX) sigue siendo el principal fármaco antimicrobiano de elección para el tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia* (Anđelković et al., 2019) ya que ha demostrado tener tasas de sensibilidad del 62.5% al 100% (Morsi et al., 2016; Espósito et al., 2017; Alcaraz et al., 2018; Ebrahim-Saraie et al., 2019; Gajdács & Urba, 2020; Bostanghadiri et al., 2021; Jones et al., 2022) (Tabla 2). Aunque en los últimos 10 años se ha observado una mayor resistencia a TMP/SMX con tasas que se han reportado del 2.3% al 77% (Jia et al., 2015; Hu et al., 2016; Morsi et al., 2016; Herrera-Heredia et al., 2017; Alcaraz et al., 2018; Ebrahim-Saraie et al., 2019; Kim et al., 2019; Azimi et al., 2020; Duan et al., 2020; Baseri et al., 2021; Bostanghadiri et al., 2021; Saleh et al., 2021; Jones et al., 2022; Wu et al., 2022), y a pesar de ello, la mayoría de los estudios en todo el mundo muestran que *S. maltophilia* continúa siendo altamente susceptible (Cruz- Córdoba et al., 2020).

Aunque, esto puede llegar a convertirse en un gran problema clínico debido a que la gama de agentes antibióticos eficaces se vuelve más limitada en las infecciones causadas por la resistencia a cotrimoxazol (Juhász et al., 2015). Hay estudios que sugieren que la monoterapia con TMP/SMX puede no ser el único tratamiento de elección para las infecciones causadas por *S. maltophilia* (Junco et al., 2021), porque las monoterapias con cualquier antimicrobiano no logran la eliminación adecuada de *S. maltophilia*, e incluso, la monoterapia es considerada inadecuada en el manejo de infecciones, sobre todo en el caso de pacientes inmunocomprometidos, siendo necesaria una terapia combinada para poder inhibir y/o erradicar a *S. maltophilia* (Wei et al., 2016).

El segundo grupo de fármacos más comúnmente utilizados en el tratamiento de infecciones causadas por cepas de *S. maltophilia* son las fluoroquinolonas, principalmente la levofloxacin (Cruz-Córdoba et al., 2020). Por ejemplo, en un estudio realizado en México, la similitud genética de cepas recolectadas en el mismo hospital va del 75 al 00% durante un periodo de 7 años, en el cual reportan que la resistencia de *S. maltophilia* contra TMP/SMX es geográficamente diferente en diferentes áreas del mundo, por lo que recomiendan como alternativa terapéutica el uso de la levofloxacin (Flores-Treviño et al., 2014) ya que muestra una tasa de susceptibilidad del 81.2% al 95.8% (Flores-Treviño et al., 2014; Morsi et al., 2016; Alcaraz et al., 2018; Gajdács & Urba, 2020; Bostanghadiri et al., 2021; Jones et al., 2022).

Estudios recientes han reportado la resistencia de *S. maltophilia* a una variedad de antimicrobianos (Tabla 2) incluyendo: a los carbapenémicos como imipenem con tasas de resistencias que van de 45%-100% y meropenem (92.4%- >94%) (Morsi et al., 2016; Herrera-Heredia et al., 2017; Azimi et al., 2020; Bostanghadiri et al., 2021; Saleh et al., 2021), a las fluoroquinilonas como: ciprofloxacina (9.3%-93%) (Morsi et al., 2016; Herrera-Heredia et al., 2017; Alcaraz et al., 2018; Azimi et al., 2020; Saleh et al., 2021) y moxifloxacina (1.6%), debido a que las bombas de eflujo activas contribuyen significativamente a la resistencia de las fluoroquinolonas en aislados de *S. maltophilia* (Azimi et al., 2020), a ceftazidima (27.1%-100%) (Morsi et al., 2016; Espósito et al., 2017; Herrera-Heredia et al., 2017; Azimi et al., 2020; Baseri et al., 2021; Bostanghadiri et al., 2021; Saleh et al., 2021), cloranfenicol (14.3%-100%) (Herrera-Heredia et al., 2017; Baseri et al., 2021; Saleh et al., 2021; Azimi et al., 2020), cefepima (32.1%-93%) (Herrera-Heredia et al., 2017; Azimi et al., 2020; Saleh et al., 2021), aztreonam (84%- >94%) (Azimi et al., 2020;

Saleh et al., 2021), ticarcilina-ácido clavulánico (Morsi et al., 2016; Azimi et al., 2020; Saleh et al., 2021) y minociclina (0.5%-81%) (Jia et al., 2015; Azimi et al., 2020; Saleh et al., 2021). La resistencia de las cepas de *S. maltophilia* a la gentamicina a alcanzado niveles de 22%-70% (Morsi et al., 2016; Herrera-Heredia et al., 2017; Azimi et al., 2020; Saleh et al., 2021), y por primera vez se hace el reporte de la resistencia a fosfomicina (34%) y nitrofurantoína (22%) (Saleh et al., 2021). *S. maltophilia* es capaz de adquirir un alto nivel de resistencia a la fosfomicina debido a mutaciones de genes que codifican enzimas metabólicas, permitiéndole adquirir resistencia en medios de laboratorio (Gil-Gil et al., 2022).

Sin embargo, otros estudios han mencionado que los fármacos con históricos resultados de susceptibilidad favorables incluyen: minociclina (98.9-100%) (Espósito et al., 2017; Duan et al., 2020; Bostanghadiri et al., 2021), levofloxacin (81.2%-95.2%) (Morsi et al., 2016; Alcaraz et al., 2018; Gajdács & Urba, 2020; Bostanghadiri et al., 2021; Jones et al., 2022), ceftazidima (28.2%-93.2%) (Morsi et al., 2016; Wei et al., 2016; Ebrahim-Saraie et al., 2019; Jones et al., 2022), que son los antibióticos más utilizados como último recurso para el tratamiento de las infecciones por *S. maltophilia* (Bostanghadiri et al., 2021). También se ha utilizado la moxifloxacin, colistina (84.4%-100%) (Morsi et al., 2016; Ebrahim-Saraie et al., 2019; Gajdács & Urba, 2020) y el cloranfenicol, aunque no parecen ser opciones apropiadas en ningún entorno (Wei et al., 2016), ticarcilina-ácido clavulánico (62.5%) (Morsi et al., 2016) y las fluoroquinolonas, aunque varios autores mencionan una tendencia preocupante en la resistencia a estos antibióticos. Las tetraciclinas como la tigeciclina (90.5%-100%) (Morsi et al., 2016; Gajdács & Urba, 2020) y la doxiciclina también son fármacos eficaces y muestran una buena actividad

constante contra *S. maltophilia* en diferentes regiones geográficas y durante diferentes periodos de tiempo. Actualmente se están probando terapias combinadas, nuevos fármacos y antimicrobianos en forma de aerosoles para determinar su capacidad para tratar infecciones causadas por este microorganismo multirresistente. (Chang et al., 2015).

Tabla 2. Tasas de Resistencia y susceptibilidad antimicrobiana de *S. maltophilia*

PAÍS	AÑO	NÚMERO DE AISLAMIENTOS	RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS (%)	SENSIBILIDAD A ANITBIÓTICOS (%)	REFERENCIAS
China	2010-2012	426	Minociclina (0,5%), Levofloxacina (3,3%), Tnp/Smx (74,3%)		Jia et al., 2015.
China	2005-2014	300	Tnp/Smx (38,7%)		Hu et al., 2016.
Egipto	2013-2015	32	Tigeciclina (0%), Colistina (15,6%), Levofloxacino (18,7%), Tnp/Smx (37,5%), Ácido ticarcilina clavulínico (37,5%), Ceftazidima (37,5%), Pipracilina/Tazobactam (47%), Ciprofloxacina (53%), Amikacina (59,4%), Gentamicina (59,4%), Imipenem (100%)	Tigeciclina (100%), Colistina (84,4%), Levofloxacino (81,2%), Tnp/Smx (62,5%), Ácido ticarcilina clavulínico (62,5%), Ceftazidima (62,5%), Pipracilina/Tazobactam (53%), Ciprofloxacina (47%), Amikacina (40,6%), Gentamicina (40,6%), Imipenem (0%)	Morsi et al., 2016
Italia	2003-2014	91	Ceftazidima (86,6%), Piperacilina/Tazobactam (85,5%), Amikacina (62%)	Minociclina (98,9%), Doxiciclina (94,6%), Tnp/Smx (93,4%),	Espósito et al., 2017
México	2007-2015	196	Meropenem (93,4 %), Gentamicina (55,1 %), Ceftazidima (52,3 %), Cefotaxima (51,5 %), Amikacina (42,3 %), Cefepima (32,1 %), Ciprofloxacina (26%), Tnp/Smx (25%), Cloranfenicol (14,3%), Levofloxacina (2,6%)		Herrera-Heredia et al., 2017.
Argentina	2004-2012	63	Ciprofloxacino (23,8 %), Levofloxacina (9,5%) Tnp/Smx (6,3 %),	Tnp/Smx (93,6%), Levofloxacino (85,7%), Ciprofloxacina (58,7%)	Alcaraz et al., 2018
Irán	2015-2016	44		Tnp/Smx (100%), Colistina (100%), Ceftazidima (93,2%), Ciprofloxacina (84,1%)	Ebrahim-Saraie et al., 2019
Corea del Sur	2006-2015	126 bacterias	Quinolona (31,2%), Tnp/Smx (11,9%)		Kim et al., 2019
Irán	2016-2017	150	Imipenem (>94%), Meropenem (>94%), Aztreonam (>94%), Cefepima (52,7%), Ceftazidima (43,3%), Cloranfenicol (43,3%), Colistina (41,3%), Tigeciclina (30%), Piperacilina/Tazobactam (25%), Gentamicina (22%), Tnp/Smx (20,7%), Doxiciclina (10%), Ticarcilina/clavulanato (8,7%), Ciprofloxacino (9,3%),		Azimi et al., 2020

			Levofloxacin (1,3%), Minociclina (1,3%)		
México	2016-2017	30	Tetraciclina (80%), Tnp/Smx (76,6%), BLEE (23,3%)	Todos los antibióticos (10%)	Cruz-Córdova et al., 2020
China	2014	93	Levofloxacin (4,3%), Tnp/Smx (9,7%)	Minociclina (100%)	Duan et al., 2020
Hungría	2008-2017	817	Amikacina (72,5%)	Colistina (92,2%), Levofloxacin (90,5%), Tigeciclina (90,5%), Tnp/Smx (87,4%),	Gajdács y Urba, 2020
Irán	2017-2018	117	Cloranfenicol (27,1%), Ceftazidima (27,1%), Minociclina (16,1%), Tnp/Smx (10,2%)		Baseri et al., 2021
Irán	2018-2019	85	Imipenem (100%), Meropenem (100%), Doripenem (100%), Ceftazidima (75,7%), Levofloxacin (4,7%), Tnp/Smx (2,3%)	Minociclina (100%), Tnp/Smx (97,6%), Levofloxacin (95,2%)	Bostanghadiri et al., 2021.
Irak	2016-2020	3569	Ceftazidima (100%), Cloranfenicol (100%), Ciprofloxacina (93%), Cefepima (93%), Evofloxacina (92%), Aztreonam (84%), Ácido ticarcilina-clavulanico (83%), Minociclina (81%), Imipenem (45%), Tnp/Smx (77%), Gentamicina (70%), Azitromicina (56%), Fosfomicina (34%), Nitrofurantoína (22%).		Saleh et al., 2021
Estados Unidos	2015-2018	325	Tnp/Smx (6,8%), Levofloxacin (6,8%)	Tnp/Smx (87%), Levofloxacin (84%), Ceftazidima (39%)	Jones et al., 2022
Taiwán	2014-2016	1213	Levofloxacin (10,6%), Tnp/Smx (10,6%)		Wu et al., 2022

Elaboración: Propia

Hoy en día, se sabe que existe una variedad de genes involucrados en la resistencia a los antibióticos e incluso se ha mencionado que *S. maltophilia* puede adquirir resistencia a través de la adquisición de mutaciones en los genes de resistencia por medio de transferencia horizontal de genes. Por ejemplo, los genes de resistencia más comúnmente reportados son *sul1* y las integrasas de clase 1, incluso, se ha reportado que existe una asociación significativa entre la presencia de *sul1* con los integrones de clase 1, presentando una frecuencia génica que puede ir de 36.4%-100% y 22%-100% respectivamente (Tabla 3) y son considerados los principales mecanismos de resistencia a TMP/SMX en *S. maltophilia* (Hu et al., 2016; Morsi et al., 2016; Ebrahim-Saraie et al., 2019; Cruz-Córdova et al., 2020; Saleh et al., 2021). También se ha reportado que la presencia del gen con una prevalencia del

8.3%- 73.3% (Hu et al., 2016; Morsi et al., 2016; Ebrahim-Saraie et al., 2019; Cruz-Córdova et al., 2020; Baseri et al., 2021) ha incrementado la resistencia a TMP/SMX cuando se asocia con trasposones, e incluso se afirma que este gen en aislamientos de *S. maltophilia* podría diseminarse aún más entre las bacterias a través de la transferencia de genes. Además, la presencia de los genes *sul1*, *sul2*, *int11*, *dfrA12*, *dfrA17* y *dfrA27* son más prevalentes en aislamientos resistentes que en los susceptibles a TMP/SMX (Hu et al., 2016).

Se ha identificado también la presencia de otros genes de resistencia predominantes con sus respectivas prevalencias incluidos *clpA* (93%), *htpxA* (92%), *tet A* (92%), *tet B* (89%), *blaCTX-M1* (84%), *blaSHV* (71%), *dfrA* (61%), *qnr* (55%), *MCR-1* (24%), *blaIMP1* (23%), *bla<sub>OXA-48</sub>* (4%), *acc(3)-IV* (6.1%) (Saleh et al., 2021). Finalmente, el gen de resistencia a las quinolonas *Smqnr* se ha reportado en aislados que no son sensibles a ciprofloxacina y la prevalencia de este gen como el de *sul1* en aislados que contienen integrones, son una señal del riesgo significativo de la resistencia a sulfanomidas y fluoroquinilonas en aislados clínicos de *S. maltophilia* (Ebrahim-Saraie et al., 2019).

Tabla 3. Presencia de Genes de resistencia y de virulencia en aislamientos de *S. maltophilia*.

PAÍS	AÑO	NÚMERO DE AISLAMIENTOS	GENES DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS (%)	INTEGRON CLASE 1,2 Y 3 (%)	OTROS GENES DE VIRULENCIA (%)	REFERENCIAS
China	2010-2012	426			<i>gyrA</i> (100%), <i>parC</i> (100%), <i>smeD</i> (100%), <i>smeE</i> (100%), <i>smeF</i> (100%) <i>Smqnr</i> (25.4%)	Jia et al., 2015.
China	2005-2014	300	<i>Qace51-Sul1</i> (59,7%), <i>sul2</i> (25,7%)	<i>int11</i> (72,7%)	<i>dfrA1</i> (1,3%), <i>dfrA5</i> (1,3%), <i>dfrA12</i> (11,7%), <i>dfrA17</i> (8,3%), <i>dfrA27</i> (2,7%)	Hu et al., 2016.
Egipto	2013-2015	32	<i>sul1</i> (100%), <i>sul2</i> (8,3%)	<i>int11</i> (100%)		Morsi y otros, 2016
Irán	2015-2016	44	<i>sul1</i> (36,4%), <i>sul2</i> (34,1 %)	<i>int11</i> (54,5%)	Pequeño (65,9%)	Ebrahim-Saraie et al., 2019

					<p><i>pilU</i> (96,6%),  <i>fliC</i> (90%),  <i>hlyIII</i> (90%),  <i>virB</i> (86,6%),  <i>plcN1</i> (83,3%),  <i>rmlA</i> (83,3%),  <i>papD</i> (80%),  <i>afaD</i> (73,3%),  <i>hgbB</i> (66,6%),  <i>gspD</i> (53,3%),  <i>stmPr1</i> (50%),  <i>entA</i> (23,3%),  <i>motA</i> (23,3%)  <i>tpsB</i>(20%),</p> <p>Todas las cepas ambientales de <i>S. maltophilia</i> contenían el 100% de los genes: <i>virB</i>, <i>fliC</i>, <i>pilU</i>, <i>plcN1</i>, <i>qnr</i> y <i>sull</i>.</p>	Cruz-Córdova et al., 2020
México	2016-2017	30	<p><i>sull</i> (100%),  <i>qnr</i> (86,6%),  <i>sul2</i> (73,3%)</p>	<p><i>int11</i> (80%)  <i>int12</i> (40%)  <i>int13</i> (6,6%)</p>		
Porcelana	2014	93			<p><i>stmPr1</i> (79,6%),  <i>stmPr2</i> (91,4%),  <i>smf-1</i> (94,6%),  <i>smlt3773</i> (52,7%).</p>	Duan et al., 2020.
Irán	2017-2018	117	<p><i>sull</i> (55%),  <i>sul2</i> (14,4%)</p>	<p><i>int1</i> (22%)</p>	<p><i>aadB</i> (15,2%),  <i>dfrA5</i> (11,8%),</p>	Baseri et al., 2021
Irak	2016-2020	3569	<p><i>clpA</i> (93%),  <i>htpxA</i> (92%),  <i>tet A</i> (92%),  <i>tet B</i> (89%),  <i>blaCTX-M1</i> (84%),  <i>blaSHV</i> (71%),  <i>sull</i> (69%),  <i>dfrA</i> (61%),  <i>qnr</i> (55%),  <i>MCR-1</i> (24%),  <i>bla<sub>IMP1</sub></i> (23%),  <i>bla<sub>oxa-48</sub></i> (4%),  <i>acc(3)-IV</i> (6,1%)</p>		<p><i>fliC</i> (93%),  <i>stmPr1</i> (87%),  <i>tpsB</i> (86%),  <i>plcN1</i> (84%),  <i>virB</i> (73%),  <i>fimH</i> (69%),  <i>rmlA</i> (69%),  <i>pilU</i> (62%),  <i>hlyIII</i> (59%),  <i>gspD</i> (57%),  <i>papD</i> (57%),  <i>afaD</i> (46%),  <i>hgbD</i> (39%),  <i>motA</i> (31%),  <i>entA</i> (31%)</p>	Saleh et al., 2021

Elaboración: Propia

### 2.1.7. Mecanismos de resistencia a antimicrobianos

La resistencia de *S. maltophilia* a los diferentes antimicrobianos es un proceso multifactorial en el que están implicados la disminución de la permeabilidad de la membrana externa de la pared bacteriana, la presencia de sistemas de expulsión activa y la producción de enzimas hidrolíticas o inactivantes. Así, en la resistencia a un mismo grupo de antimicrobianos pueden estar implicados varios mecanismos (Antón et al., 2005; Cercenado, 2006).

Los antimicrobianos a los cuales presenta resistencia son: carbapenems como imipenem y meropenem, amoxicilina-ácido clavulánico, aminoglucósidos (tobramicina y gentamicina), la

mayoría de las cefalosporinas (cefpirome y cefsulodina, quinolonas, la mayoría de las penicilinas antipseudomonales y algunas cepas son resistentes a las tetraciclinas, ciprofloxacina y cloranfenicol (Alonso & Martinez, 1997; Denton & Kerr, 1998; Memish et al., 2012).

En un estudio realizado en Turquía durante un periodo de 5 años, se determinó la tasa de resistencia de 118 cepas de *S. maltophilia*, 67 de las cepas se aislaron de aspirados traqueales, 17 de sangre, 10 de esputo, 10 de heridas y 14 de otras muestras clínicas. Revelándose que *S. maltophilia* es resistente a muchos antibióticos, aunque, encontraron que la levofloxacina es el antibiótico más eficaz contra las cepas de *S. maltophilia* con una tasa de resistencia del 7,6%. Las tasas de resistencia a otros antibióticos fueron las siguientes: cloranfenicol 18.2%, trimetoprim-sulfametoxazol 20.3% y ceftazidima 72% (Cikman et al., 2016).

En otra investigación, donde se recuperó a *S. maltophilia* de muestras de rizosfera, sedimento y muestras de agua, mostraron resistencia total (100%) a trimetoprim-sulfametoxazol, meropenem, imipenem, ampicilina y cefixima, y 80% a ceftazidime. Además de contener diferentes genes de resistencia a los antibióticos: *sul1* (8%) y *blaTEM* (20%) y genes de bomba de expulsión (Govender et al., 2020).

Se sabe que existen mecanismos reguladores muy complejos que se deben de explorar que permitan elaborar una mejor estrategia terapéutica ante *S. maltophilia*. Por ejemplo, un estudio de análisis genómico y fenotípico de infección crónica en pacientes con fibrosis quística, mencionan que las poblaciones de *S. maltophilia* exhiben una heterogeneidad genotípica y fenotípica constante y explican que esto es debido al "costo biológico" que *S. maltophilia* tiene que pagar para adaptarse con éxito al entorno pulmonar altamente estresante de pacientes con fibrosis quística

en presencia de diferentes presiones de selección según el entorno del huésped (Esposito, 2017).

Existen bombas de eflujo de *S. maltophilia* que pertenecen a la familia de división celular de nodulación de resistencia (RND), como: SmeIJK, SmeYZ y SmeOP, que están compuestas por: una proteína de membrana interna que se une al sustrato, una proteína de membrana externa (porina) y una proteína de fusión de membrana (MFP), que se une a las proteínas internas y externas en el espacio periplásmico (Sánchez, 2015). También se han caracterizado en *S. maltophilia* bombas de salida ABC, SmrA y MacABCsm (Lin et al., 2014).

La función original de la bomba de eflujo SmeDEF en *S. maltophilia* está asociada con la capacidad de colonizar las raíces de las plantas y es desencadenada por flavonoides producidos por las plantas, y la resistencia a las quinolonas es una función reciente (García-León et al., 2014).

SmeABC participa en la resistencia adquirida a los  $\beta$ -lactámicos, aminoglucósidos y quinolonas, pero no influye en la resistencia intrínseca (Li & Zhang, 2002).

La sobreexpresión de SmeVWX en aislados clínicos de *S. maltophilia* se asocia con un alto nivel de resistencia a las quinolonas (García-León et al., 2015).

La bomba SmeYZ es una bomba de eflujo de resistencia-nodulación-división (RND) que es una de las causas de la multirresistencia de *S. maltophilia* y se correlaciona con funciones relacionadas con la virulencia, incluida la motilidad, la formación de flagelos, las biopelículas, la susceptibilidad al estrés oxidativo y la secreción de proteasas (Lin et al., 2015).

SmrA es miembro de la familia de bombas de eflujo multidrogas ABC junto con MacABCsm; es un resto transportador que probablemente funciona como un homodímero y comparte similitudes estructurales y funcionales con cada mitad de la glicoproteína P humana, LmrA y VcaM. La presencia de SmrA en *S. maltophilia* puede contribuir a la resistencia intrínseca y adquirida a este importante patógeno (Al-Hamad et al., 2009).

EmrCABsm pertenece a la superfamilia de facilitadores principales (MFS) y participa en la extrusión de compuestos hidrofóbicos, incluidos los antibióticos ácidos nalidíxico y eritromicina (Huang et al., 2013).

En cuanto a los genes *smeJ* y *smeK*, se identificaron en *S. maltophilia* KM5, un derivado mutante que eleva conjuntamente las CIM de tetraciclina, minociclina y ciprofloxacina y confiere resistencia a la levofloxacina (Gould et al., 2013).

En el caso de la bomba MacABCsm tiene funciones fisiológicas en la protección de *S. maltophilia* del ataque del estrés oxidativo y de la envoltura y en la formación de biopelículas, lo que puede ser la razón por la que puede expresarse constitutivamente en ausencia de antibióticos y está altamente conservada en aislados de *S. maltophilia* (Yi-Tsun et al., 2014), presentando resistencia intrínseca a macrólidos, aminoglucósidos y polimixinas (Lin et al., 2014).

En cuanto a la bomba de eflujo SmeOP-TolCSm, que es la fusión de los operones SmeO y SmeP con la porina TolC de *S. maltophilia* (TolCSm), formando el ensamble de una bomba de la familia RND implicada en la extrusión de antibióticos como: ácido nalidíxico, amikacina, doxiciclina, gentamicina, eritromicina y a otros compuestos no antibióticos, como el dodecilsulfato de sodio, el

cristal violeta, el cianuro de carbonilo 3-clorofenilhidrazona y tetraclorosalicilanilida (Lin et al., 2014).

En cuanto a la producción de  $\beta$ -lactamasas, la principal causa de las dificultades en el tratamiento de infecciones causadas por *S. maltophilia* es como ya se sabe debido a la resistencia intrínseca y adquirida de estas cepas a una amplia gama de antibióticos y agentes quimioterapéuticos. Todas las cepas producen  $\beta$ -lactamasas L1 y L2, que confieren resistencia intrínseca a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos (Sánchez, 2015).

En cuanto a la baja permeabilidad de la membrana, es un mecanismo que exhibe *S. maltophilia* debido a la presencia tanto de la membrana celular como de la pared de peptidoglicano, convirtiendo a la membrana externa es una barrera eficaz, pero las cepas mutadas con permeabilidad alterada de la membrana externa u otras estructuras de lipopolisacáridos presentan una sensibilidad modificada a los antibióticos (Sánchez, 2015).

#### **2.1.8. Tratamientos alternativos**

En la actualidad, se realizan investigaciones del uso de bacterias específicas para el tratamiento de las infecciones con el potencial de eludir o retrasar el desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos (Golkar et al., 2014). En combinación con varios otros enfoques probados, se conoce la terapia de fagos, epigallocatecina-3-galato (EGCG), aceites esenciales, nanoemulsiones y el uso de compuestos catiónicos, como alternativas prometedoras que podrían incorporarse al arsenal de control de *S. maltophilia* (Adegoke et al., 2017).

Los bacteriófagos (fagos) son las entidades más abundantes en la tierra, con 10 veces más fagos que el número estimado de bacterias en la biosfera (Wu et al., 2021), son virus que reconocen y se unen a una bacteria huésped específica mediante el reconocimiento de un receptor de superficie celular para infectar y aniquilar a la especie bacteriana objetivo (McCutcheon & Dennis, 2021).

Un ejemplo de ello es el aislamiento y la caracterización de por lo menos 20 fagos específicos de *S. maltophilia* de los cuales destacan 11 por su potencial terapéutico: Sm1, IME13, IME15, S3, Sm14,  $\Phi$ SMA5, DLP1, DLP2, DLP4, DLP5, DLP6 (Peters et al., 2020) y se estima que alrededor de 15 fagos templados que se han caracterizados de *S. maltophilia* portan genes que codifican factores de virulencia o proteínas involucradas en la resistencia a los antibióticos con capacidad de originar conversión lisogénica en *S. maltophilia* (Peters et al., 2019). En la actualidad se cuenta con 57 genomas de fagos descritos para *S. maltophilia* y seis fagos que están caracterizados, pero faltan las secuencias genómicas completas, por lo que se sigue que la comprensión de la diversidad de los fagos de *S. maltophilia* apenas inicia (McCutcheon et al., 2022).

El bacteriófago AXL1, pertenece a la familia Siphoviridae del morfotipo B2 aislado de suelo, es el sexto fago de *S. maltophilia* que se ha identificado que se puede unir al pili tipo IV como receptor de superficie celular para la infección, interactuando directamente con la subunidad de pilina *PilA1* y requiriendo un pilus funcional capaz de retraerse para una infección exitosa (McCutcheon et al., 2022). Los mismos investigadores han caracterizado un nuevo fago que es activo contra el patógeno bacteriano resistente a múltiples fármacos *S. maltophilia* de Siphoviridae, el cual denominaron AXL3 con un genoma de 47 545 pb y también utiliza como receptor huésped los pili tipo IV, que

interactúan directamente con la subunidad PilA para el reconocimiento del huésped basándose en la retracción celular del huésped del pilus tipo IV para alcanzar la superficie celular y producir una infección exitosa (McCutcheon et al., 2020).

Otro fago caracterizado de *S. maltophilia* es  $\Phi$ SHP3, también de la familia Siphoviridae, es el único fago transponible aislado de *S. maltophilia* hasta la fecha que es similar a B3 y que cuenta con un genoma de 37.6 kb, éste codifica una exonucleasa RdgC que está involucrado en la recombinación de fagos (Wu et al., 2021).

También se han realizado estudios transcriptómicos que recaban datos de los mecanismos de respuesta de *S. maltophilia* a la fosfomicina y determinar si los cambios causados por fosfomicina están relacionados con metabolitos intermedios de esta vía, como el fosfoenolpiruvato PEP (su homólogo estructural), y el gliceraldehído-3-fosfato (metabolito intermedio de la ruta mutada en mutantes resistentes a la fosfomicina), cuya inactivación conduce a la resistencia a fosfomicina en *S. maltophilia*. Estos compuestos reducen la expresión de genes relacionados con el transporte a través de la membrana, como el gen de la bomba de eflujo smeZ y el sistema de fructosa fosfotransferasa. La inhibición de la expresión de la bomba de eflujo smeYZ, que confiere resistencia intrínseca a los aminoglucósidos, sugieren que fosfomicina, PEP o GA-3P podrían usarse en combinación con los sustratos de SmeYZ, reduciendo su expresión y aumentando la susceptibilidad a estos antibióticos. Aun que se necesitan más estudios para determinar el mejor inhibidor, que podría usarse en clínicas para el tratamiento de infecciones causadas por *S. maltophilia*, por lo que las terapias combinadas de TMP/SMX y fosfomicina podrían exhibir una mayor actividad ya que, regulan al alza los genes de la biosíntesis de aminoácidos, la motilidad, la quimiotaxis y la respuesta al estrés.

Sin embargo, no existieron cambios transcripcionales en los genes relacionados con la biosíntesis de la pared celular, como *murA*, que es la vía biosintética inhibida por fosfomicina. Tampoco hubo cambios en genes relacionados con la vía metabólica inferior de Embden-Meyerhof-Parnas, que incluye PEP y GA-3P como metabolitos intermedios y se ha demostrado que están involucrados en la resistencia a la fosfomicina. Por otra parte, inducen la expresión de metionina sulfóxido reductasas *msrA* (que son proteínas de defensa frente al estrés oxidativo) en *S. maltophilia*. No se observaron diferencias significativas en la expresión de ninguno de los genes implicados en la síntesis de peptidoglicano, por lo cual, la adaptación de *S. maltophilia* a la presencia de fosfomicina no requiere cambios en la actividad de los determinantes clásicos implicados en la actividad y la resistencia a este antibiótico. Por lo tanto, la importancia del trabajo anterior radica en ser una descripción de los inhibidores de la bomba de expulsión que se pueden utilizar como adyuvantes de antibióticos para contrarrestar la resistencia a los antibióticos en *S. maltophilia* (Gil-Gil et al., 2022).

Otra alternativa que podemos mencionar es un compuesto derivado de plantas, la emodina, que es una antraquinona natural que se encuentra en las raíces y cortezas de numerosas plantas, mohos y líquenes, y se ha demostrado que la emodina inhibe significativamente la formación de biopelículas a 20  $\mu\text{M}$  en *S. maltophilia*. Además, las células que se incubaron con emodina se separaron y dispersaron de la superficie, y es probable que la emodina penetre en la biopelícula e interfiera con el sistema de detección de quórum (QS), que podría ser adecuado para convertirse en un agente antiviral y antibacteriano (Ding et al., 2011).

También, se han realizado estudios del efecto del ácido ascórbico en la formación de biopelículas de *S. maltophilia*, como una

alternativa no quimioterapéutica que dificulta la formación de biopelículas sin provocar la resistencia antimicrobiana, demostrando que el ácido ascórbico puede inhibir la formación de biopelículas de *S. maltophilia* de una manera dependiente de la concentración y no se formó biopelículas a dosis subletales. El mayor porcentaje de inhibición de biopelículas se pudo observar por medio de The minimum inhibitory concentration (MIC) con valores que oscilaron entre 0,78 y 50 mg/ml. El MIC 50 y MIC 90 fue de 3,125 mg/ml y 6,25 mg/ml respectivamente (ElBaradei & Yakout, 2022). Pandit y colaboradores (2017), proponen que este efecto inhibidor de Acido ascórbico en la formación de biopelículas es debido a la inhibición de la detección de quórum entre otros mecanismos involucrados en el desarrollo de las biopelículas que permiten como consecuencia, la inhibición de la biosíntesis de polisacáridos, reduciéndose de esta manera, el contenido de las sustancias poliméricas extracelulares, que a concentraciones de ácido ascórbico de 30 mM las células de la bacteria quedan completamente expuestas al medio, siendo más susceptibles a la muerte por el estrés oxidativo inducido por el ácido ascórbico.

#### **2.1.9. Comportamiento de *S. maltophilia* en ambientes no hospitalarios**

En el caso del tratamiento de aguas residuales, la preocupación principal es la presencia de *S. maltophilia* y su resistencia a varios métodos de desinfección. Por ejemplo, se ha demostrado su alta tolerancia al cloro (Shekhawat et al., 2020) o alto potencial de crecimiento a exposiciones cortas o prolongadas a UV debido a su posible acumulación de Manganeso (MN) (Shekhawat et al., 2021).

Además, en el estudio de Gomes et al. (2019), explican que los efectos del ácido clorhídrico (CA) en el agua potable no alteran la capacidad de *S. maltophilia* para producir factores de virulencia,

permitiendo así, que la formación de biopelículas adquiriera mayor tolerancia a la desinfección con cloro y mayor tolerancia a la eritromicina. Por otra parte, en investigaciones posteriores explican que los materiales de cobre con una aleación del 96% demostraron mejor rendimiento en la prevención de biopelículas de *S. maltophilia* que el tratamiento con cloro (Gomes et al., 2020).

En un estudio por Haig y colaboradores, determinaron las concentraciones de *S. maltophilia* en muestras de biopelículas de aireadores de agua y grifos recolectadas de 15 hogares atendidos por una planta de tratamiento y un sistema de distribución (Haig et al., 2020), encontrando que el agua en las casas más nuevas y en las casas con plomería de plástico contenía concentraciones más altas de *S. maltophilia*. Al mismo tiempo, según el tipo de agua, la concentración de hierro disuelto fue el segundo parámetro abiótico más influyente de *S. maltophilia* que explicó el aumento de su abundancia en un 14%. Además, *S. maltophilia* poseen sideróforos capaces de quelar concentraciones muy bajas de hierro, haciéndolo un organismo particularmente bien adaptado para sobrevivir en ambientes con bajo contenido de hierro, como es el caso de las plantas de tratamiento. Las casas más nuevas y las casas con material de plomería de construcción explican el 6% de las abundancias de *S. maltophilia*. Asimismo, puede metabolizar una amplia gama de compuestos, incluidos los compuestos orgánicos volátiles y semivolátiles liberados en las aguas de tratamiento a partir de varios tipos de materiales plásticos de plomería, lo cual le confiere una mayor adaptación y supervivencia en construcciones de plomería de plástico.

Por otra parte, se ha demostrado que una cepa aislada del patógeno *S. maltophilia* (W26), tiene el potencial de tratar las aguas residuales que contienen contaminación combinada de nitrato y cromo hexavalente (CrVI). Demostrando que es capaz de eliminar

simultáneamente nitrato y CrVI en condiciones aeróbicas, reduciendo en un 92.6 % de CrVI y 85.2 % de nitrato. Además, de que puede llegar a alcanzar una excelente eficacia de desnitrificación (96%) en condiciones óptimas y eliminar eficazmente las altas concentraciones de CrVI (93.2 %) y nitrato (97.4 %) (Qiang et al., 2021).

De igual forma, se ha mostrado el papel de *S. maltophilia* implicado en la vía de la biodegradación del fungicida carbendacima, por medio de la detección del gen *mheI*. El aislamiento de *S. maltophilia* se hizo de las biopelículas adheridas a las zonas de envasado de un reactor de biopelículas, que crecieron individualmente en medio selectivo que contenía carbendacima y al comparar las tasas máximas específicas de biodegradación de carbendacima se observaron tasas de biodegradación específicas relativamente altas de *S. maltophilia* que crecen en carbendacima o Prozycar (Alvarado-Gutierrez et al., 2020).

El aislamiento de *S. maltophilia* Al-Dhabi-17 de sedimento del suelo de aguas residuales lácteas, mostró un potencial heterotrófico nitrificante y propiedades aerobias desnitrificantes. Teniendo como resultado que los factores físicos y nutricionales optimizados mejoraron la eliminación eficaz de los nutrientes de las aguas residuales por medios de las biopelículas bacterianas, eliminando el 96.5%, de la demanda química de oxígeno, 97.9% de fosfato y 88.4% de nitrógeno total. Por tanto, el reactor por lotes de secuenciación inoculado con *S. maltophilia* Al-Dhabi-17 demostró ser prometedor para aplicaciones industriales (Al-Dhabi et al., 2021).

### III. JUSTIFICACIÓN

Desde comienzos de la década de los 80s se empezaron a publicar investigaciones que enfatizaban un aumento en la aparición de brotes epidémicos nosocomiales causados por *S. maltophilia*. Esta bacteria se caracteriza por su gran resistencia intrínseca a la mayoría de los antimicrobianos, adquiriendo gran importancia como patógeno oportunista nosocomial emergente. Además de encontrarlo como un problema intrahospitalario, *S. maltophilia* puede conllevar a un problema ambiental, debido tanto a que los aislamientos clínicos tienden a diseminarse fuera de los entornos hospitalarios, como a la inadecuada eliminación de los desechos hospitalarios, que suelen llegar a los drenajes y posteriormente, a las plantas de tratamiento en donde cuentan con ineficaces métodos de desinfección de las aguas residuales. Todo lo anterior trae como consecuencia la contaminación de depósitos de aguas superficiales y subterráneas (Shekhawat et al., 2021). Por lo tanto, *S. maltophilia* causa una preocupación ambiental alarmante, por los riesgos a la salud pública que puede llegar a generar, que incluyen posibles infecciones adquiridas por la población debido al contacto directo con estas aguas contaminadas para diversos fines (Govender et al., 2020). Entonces, es importante tener mayor comprensión de la capacidad de resistencia y persistencia de *S. maltophilia* que les confiere una mayor tolerancia a diferentes métodos de desinfección, y de metales pesados, en donde se encuentra involucrada su habilidad para formar biopelículas debido a la presencia de algunas fimbrias (*FLP*, Pili A1, Pili A2 y SMF-1), que son factores de patogenicidad que le permiten a *S. maltophilia* causar graves daños a pacientes inmunocomprometidos, pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia y con tratamientos inmunosupresores.

#### **IV. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

¿Qué factores influyen en el crecimiento y en la formación de biopelículas de cepas ambientales y clínicas de *S. maltophilia*?

#### **V. HIPÓTESIS**

Las cepas clínicas de *S. maltophilia* tienen una mayor capacidad de formación de biopelículas que las cepas ambientales.

#### **VI. OBJETIVOS**

##### **6.1. Objetivo General**

Identificar los factores ambientales que determinan la formación de biopelículas de cepas clínicas y ambientales de *S. maltophilia*.

##### **6.2. Objetivos particulares**

- A. Caracterizar fenotípica y molecularmente las cepas clínicas y ambientales.
- B. Comparar la presencia de pili (*flp*, *pilA1*, *pilA2* y *smf-1*) de *S. maltophilia* en cepas clínicas y cepas ambientales.
- C. Comparar la sensibilidad a antibióticos de cepas clínicas y ambientales.
- D. Determinar la tolerancia a metales pesados de cepas clínicas y ambientales.
- E. Comparar la formación de biopelículas en cepas clínicas y ambientales bajo diferentes condiciones de pH, de oxigenación, tiempo de incubación y temperatura.

## VII. METODOLOGÍA

A continuación, se presenta un diagrama de la metodología que representa una esquematización sintetizada del desarrollo experimental de la presente investigación a partir de los objetivos planteados (Figura 1). Posteriormente se explica cada parte de la metodología con más detalle.

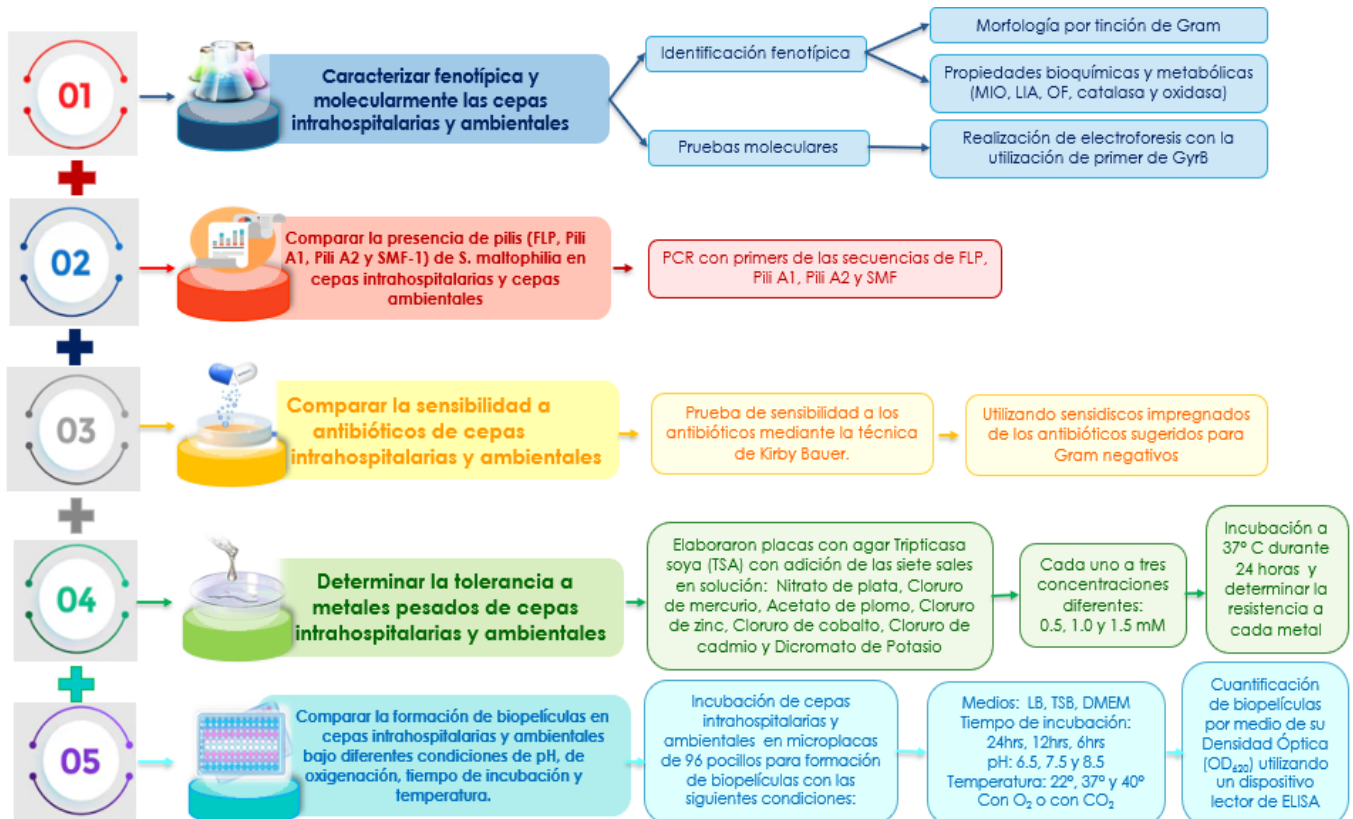


Figura 2. Diagrama metodológico del desarrollo experimental a partir de los objetivos de investigación. Elaboración propia.

### 7.1. Cepas bacterianas

Para este estudio se aislaron cepas clínicas de *S. maltophilia* de tres hospitales (centro hospitalario en E.U.A, del Hospital General del Norte de la Secretaría de Salud y del Hospital de Zona # 20 del IMSS) y en el caso de las cepas ambientales, la mayoría fueron

recolectadas del río Atoyac en la zona de Angelópolis y de la laguna C.U. BUAP.

Las cepas aisladas se identificaron mediante pruebas bioquímicas y fisiológicas (Gram, catalasa, oxidasa, tipo de metabolismo). La identificación definitiva de las cepas se realizó mediante PCR.

#### *7.1.1. Caracterización de las cepas*

De las muestras obtenidas, se procedió a la realización de 2 etapas, la primera enfocada a métodos fenotípicos y la segunda a métodos moleculares.

#### *7.1.2. Identificación fenotípica*

La identificación fenotípica bacteriana se basó en las características observables de las bacterias, que incluyen: morfología por tinción de Gram, propiedades bioquímicas y metabólicas (MIO, LIA, OF, catalasa y oxidasa). Como referencia se usó la cepa *S. maltophilia* ATCC 13637.

#### *7.1.3. Pruebas moleculares*

Se realizó un cultivo en placa con estría por agotamiento para aislar colonias, se dejó incubando 24 hrs a 37 °C. Al día siguiente se realizó un precultivo en caldo LB (6 ml), en las mismas condiciones para la extracción de ADN.

El diseño de los oligonucleótidos tuvo las siguientes características:

- Longitud de 20-25 bases.
- Contenido de CG de 40 a 60%, similar para ambos iniciadores.

- Tm (temperatura de fusión): 50-65°C, sin una diferencia mayor a 5 °C entre los dos cebadores.
- Que iniciaron y terminaron con 1 o 2 bases púricas, evitando formar estructuras secundarias.
- Se evitó poli X
- Con un 100% de apareamiento con el molde

Posteriormente se procedió a la realización de electroforesis, y se observó en el gel que los fragmentos se ubicaran en medio de la banda de 100 y 200pb, es decir con un peso de 147pb, que es el tamaño en el que amplifican los oligonucleótidos de *gyrB* (técnica estandarizada por la M.C. Cristina Lara en el Centro de Detección Biomolecular). Por último, todas las muestras positivas a *gyrB* se les realizó una PCR con iniciadores de las secuencias de *flp*, *piliA1*, *piliA2* y *smf-1*.

#### 7.2.3.1. Detección de genes fimbriales

Se seleccionaron las cepas obtenidas de *S. maltophilia* y en ellas se detectó la presencia de los genes de las fimbrias mediante una prueba de PCR punto final utilizando los siguientes oligonucleótidos diseñados por la M.C. Cristina Lara en el Centro de Detección Biomolecular.

##### **PILI TIPO IVA:**

*pilA1*  
 Fw CCCAGTTCGAGATGGAGAAG  
 Rv CCGTAGCGGCATTTACAGTAG

*pilA2*  
 Fw ATCGGTGGCGCCAGAACG  
 Rv ATAGCGCGCTTCGAACGCGC

##### **PILI TIPO IVB**

*flp*  
 Fw CGCAAGTTCCTGAAGGAAGAAG  
 Rv CGGAGAGGTTCTTGAACAGCG

##### **PILI TIPO I SMF-1**

*smf-1*  
 Fw AACCTCATTGCCGCTCTG  
 Rv ATGCCGACGGTGACCCAC

## **7.2. Crecimiento de biopelículas**

La adherencia a las superficies abióticas se estudió en diferentes momentos utilizando placas de poliestireno de 24 pocillos (Nunc) con o sin cubreobjetos de vidrio. Se agregaron 20 µl de un cultivo nocturno de bacterias cultivadas en caldo Luria-Bertani a los pocillos que contenían 1 ml de Medio Esencial Mínimo de Dulbecco (DMEM), suplementado con alta concentración de glucosa y se incubaron durante varios intervalos de tiempo. Después de lavar tres veces con PBS, las bacterias unidas se fijaron con metanol, se tiñeron con violeta cristal y se visualizaron bajo un microscopio óptico (Christensen et al., 1985). Se fijaron réplicas de muestras con formalina al 2% para microscopía electrónica de barrido como se describe a continuación. Para cuantificar la adherencia bacteriana a lo largo del tiempo, se midió la absorción de violeta cristal en las placas de 96 pocillos leyendo la densidad óptica a 620 nm.

## **7.3. Pruebas de sensibilidad a los antibióticos**

Se realizó la prueba de sensibilidad a los antibióticos mediante la técnica de Kirby Bauer, utilizando sensidiscos impregnados de los antibióticos sugeridos para Gram negativos (Amikacina, ampicilina, cefepime, cefalotina, cefotaxima, ceftriaxona, cloranfenicol, gentamicina, netilmicina, nitrofurantoína, levofloxacino, Trimetoprim Sulfametoxazol).

En la técnica el tamaño de las zonas sin crecimiento determina si la bacteria es sensible, resistente o si tiene una respuesta intermedia a un antibiótico en concreto. Al lado de cada antibiótico se indica la interpretación de la sensibilidad: S (sensible), I (intermedia) o R (resistente), seguido de la concentración mínima inhibitoria (CMI) en µg/ml. "Sensible"

significa que el crecimiento del microorganismo está inhibido a la concentración sérica del fármaco que se alcanza utilizando la dosis habitual. "Intermedia" significa que el crecimiento del microorganismo está inhibido solamente a la dosis máxima recomendada y "resistente" significa que el microorganismo es resistente a los niveles séricos del fármaco que se alcanzan normalmente. Estas normas de interpretación las ha establecido el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

#### **7.4. Pruebas de tolerancia a metales pesados**

Se utilizaron como reactivos para la determinación de la resistencia a metales pesados siete sales en solución, tales como:  $\text{AgNO}_3$  (Nitrato de plata),  $\text{HgCl}_2$  (Cloruro de mercurio),  $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$  (Acetato de plomo),  $\text{ZnCl}_2$  (Cloruro de zinc),  $\text{CoCl}_2$  (Cloruro de cobalto),  $\text{CdCl}_2$  (Cloruro de cadmio) y el  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  (Dicromato de Potasio) a tres concentraciones diferentes (0.5; 1.0 y 1.5 mM) previamente elaboradas. Posteriormente se elaboraron placas conteniendo agar Tripticasa soya (TSA) con adición de las siete sales en solución a las concentraciones anteriormente descritas, fueron inoculadas por estría con cada cepa (ambientales y clínicas) a partir de una concentración celular de 0.5 de la densidad del estándar de Mac Farland. Seguidamente, se incubaron a 37° C durante 24 horas y se procedió a determinar la resistencia a cada metal, a través de la observación del crecimiento microbiano. En la Figura 1 se puede mostrar una representación esquemática del trabajo con metales pesados.

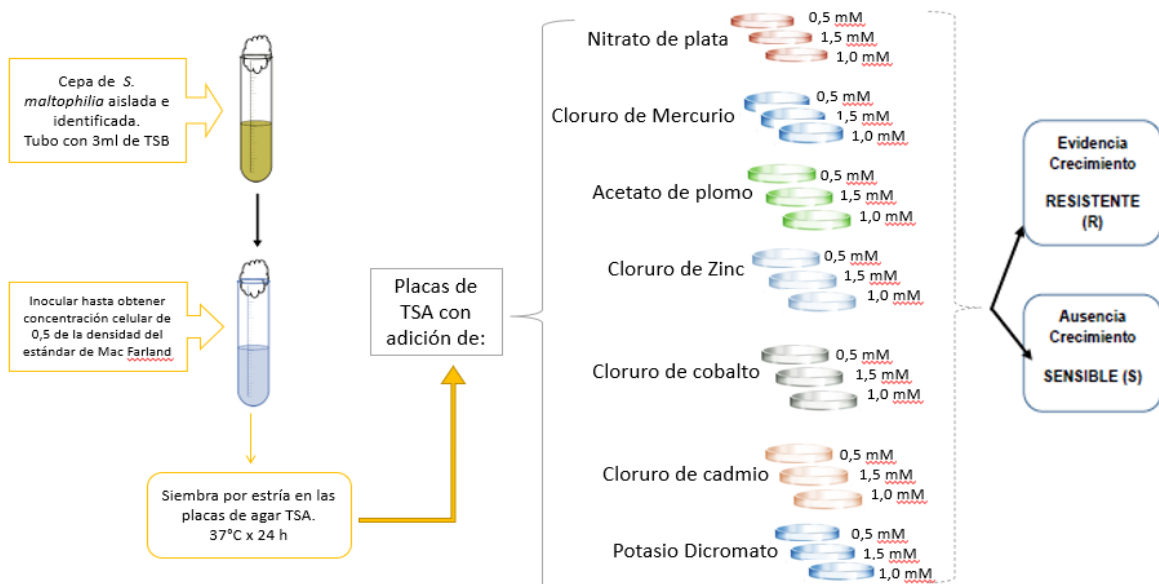


Figura 3. Esquema de trabajo de pruebas de tolerancia a metales pesados. Elaboración propia.

## 7.5. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney y U de frecuencias) con intervalos de confianza del 95%, empleándose el programa GraphPad InStat. Se calcularon frecuencias absolutas, porcentajes, prevalencias y sus intervalos de confianza de 95 %, también se tomaron en cuenta las medidas de frecuencia y de tendencia central como la media, mediana, moda y desviación estándar. En donde todo valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

## VIII. RESULTADOS

Se trabajó con un total de 37 cepas clínicas de *S. maltophilia* aisladas del ambiente hospitalario en E.U.A, cepas del Hospital General del Norte de la Secretaría de Salud y del Hospital de Zona # 20 del IMSS y 30 cepas ambientales. Todos los aislados produjeron una amplificación por PCR del gen *gyrB* de 147pb, confirmando su identidad como *S. maltophilia*.

### 8.1. Presencia de *pili* en cepas ambientales y clínicas de *S. maltophilia*

De los cuatro genes de virulencia asociados a los *pili* que se buscaron en esta investigación fueron: *pilA1*, *pilA2*, *smf-1* y *flp*. Los resultados de la detección de estos genes de virulencia se encontraron en un 100% de las cepas clínicas a *smf-1*, seguida de *pilA2* en 78.4% de los aislados, *flp* en 62.2% y por último *pilA1* en solo 32.4% de cepas clínicas. Respecto a las cepas ambientales, *pilA1* se detectó en 70% de los aislados, seguido de *pilA2* y *flp* en un 66.7% de los casos y por último *smf-1* se expresó en el 63.3% de las muestras (Tabla 4 y Figura 2).

Tabla 4. Presencia de genes fimbriales en muestras clínicas y ambientales.

Muestras	<i>pilA1</i>	<i>pilA2</i>	<i>smf-1</i>	<i>flp</i>
Clínicas	32.4 %	78.4 %	100 %	62.2 %
Ambientales	70.0 %	66.7 %	63.3 %	66.7 %

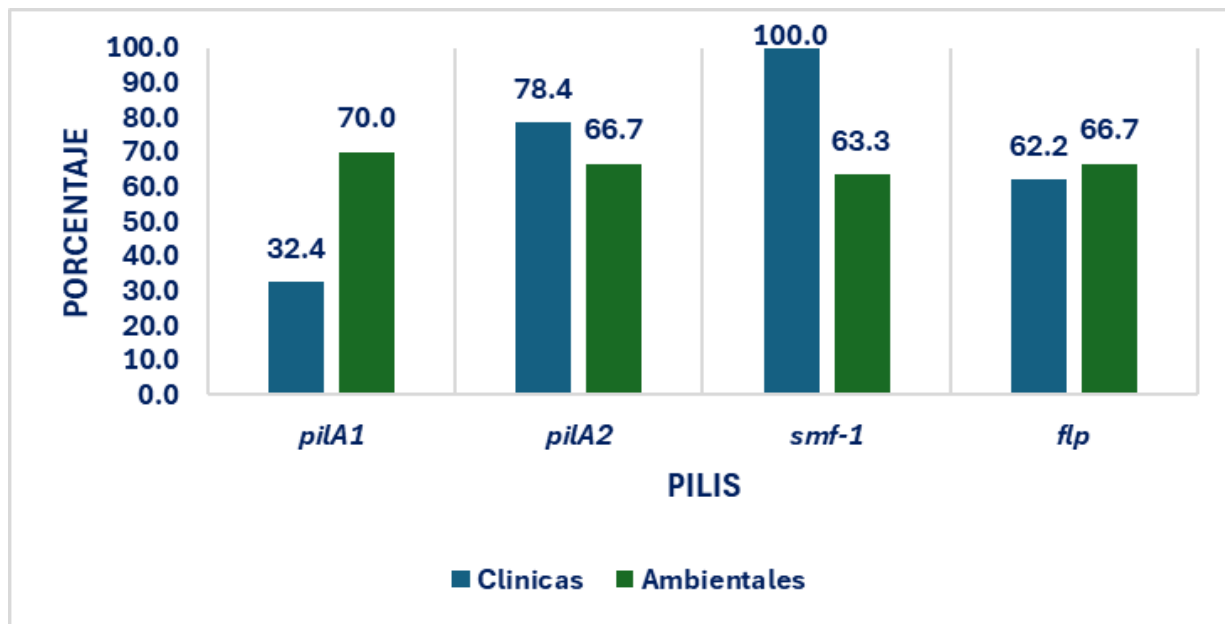


Figura 4. Comparación del porcentaje de la presencia de genes fimbriales en aislados clínicos y ambientales.

## 8.2. Sensibilidad y Resistencia a los antibióticos

Se utilizaron sensidiscos impregnados de 12 antibióticos diferentes, utilizándose los criterios del fabricante para la clasificación de las muestras en: resistentes, intermedio o sensibles, dependiendo de la medida del crecimiento del halo de inhibición. De los doce antibióticos probados en cepas clínicas muestran una resistencia del 100% a Ampicilina y Carbenicilina, 95% a Cefalotina y Nitrofurantoina, además de un 89% a Cefotaxima. Dentro de los antibióticos a los que fueron sensibles se encuentra la Ciprofloxacina (73%), Sulfametoxazol (62.2%) y Cloranfenicol (54.1%) (Figura 3).

Los resultados de los antibiogramas de las cepas ambientales muestran una resistencia del 100% a Ampicilina, seguida de Cefalotina (96.7%), Cefotaxima (96.7%), Carbenicilina (93.3%) y Nitrofurantoina (83.3%). Por otra parte, en el caso de

Cloranfenicol el 90% de los aislamientos fueron sensibles, 60% a Sulfametoxazol y 53.3% a Ciprofloxacina (Figura 4).

En cuanto a la comparación de resistencia de los antibióticos probados de cepas clínicas y ambientales, se observan datos similares, en ambos casos fueron resistentes en un 100% a ampicilina, seguido en porcentajes similares de Carbenicilina, Cefalotina, Cefotaxima y Nitrofurantoina. En el caso de Ciprofloxacina, las cepas clínicas tuvieron un porcentaje de resistencia del 11% y en cepas ambientales fue nulo (Figura 5 y tabla 5).

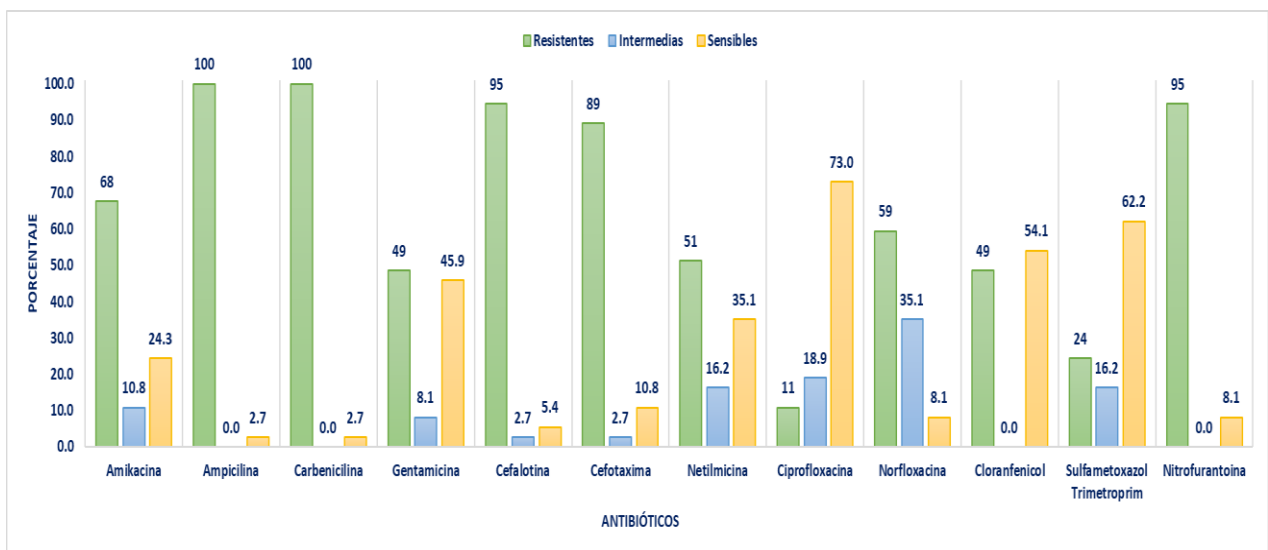


Figura 5. Patrón de susceptibilidad de las 37 muestras clínicas.

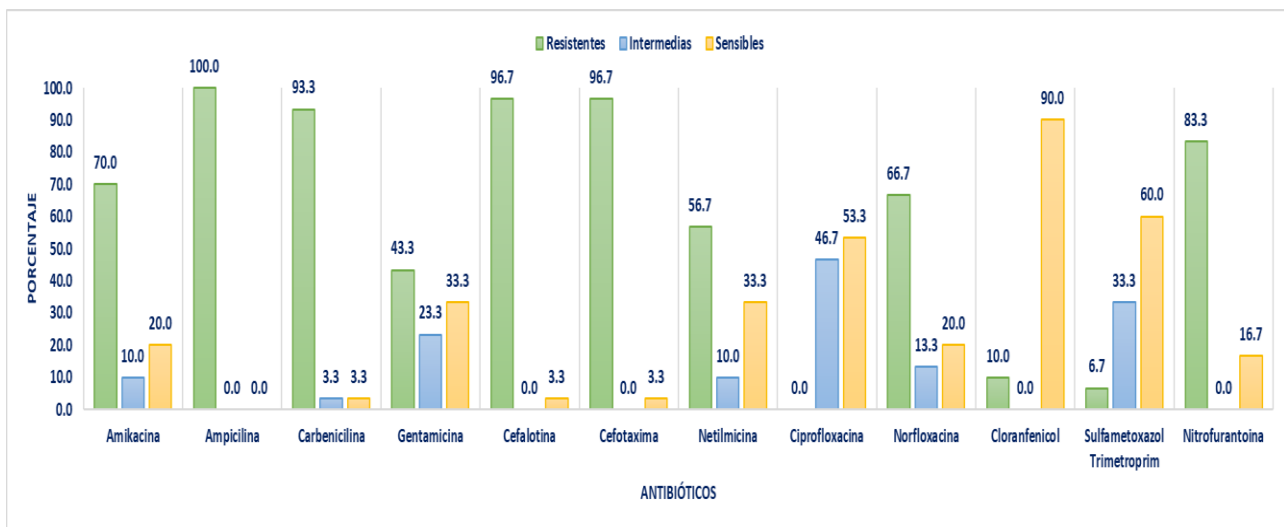


Figura 6. Patrón de susceptibilidad de las 30 muestras ambientales.

Tabla 5. Resistencia a los antibióticos de cepas clínicas y ambientales.

Antibióticos		Cepas Clínicas		Cepas ambientales	
		n	%	n	%
Amikacina	AK	25	68	21	70
Ampicilina	AM	37	100	30	100
Carbenicilina	CB	37	100	28	93
Gentamicina	GE	18	49	13	43
Cefalotina	CF	35	95	29	97
Cefotaxima	CFX	33	89	29	97
Netilmicina	NET	19	51	17	57
Ciprofloxacina	CPF	4	11	0	0
Norfloxacina	NOF	22	59	20	67
Cloranfenicol	CL	18	49	3	10
Sulfametoxazol Trimetoprim	SXT	9	24	2	7
Nitrofurantoina	NF	35	95	25	83

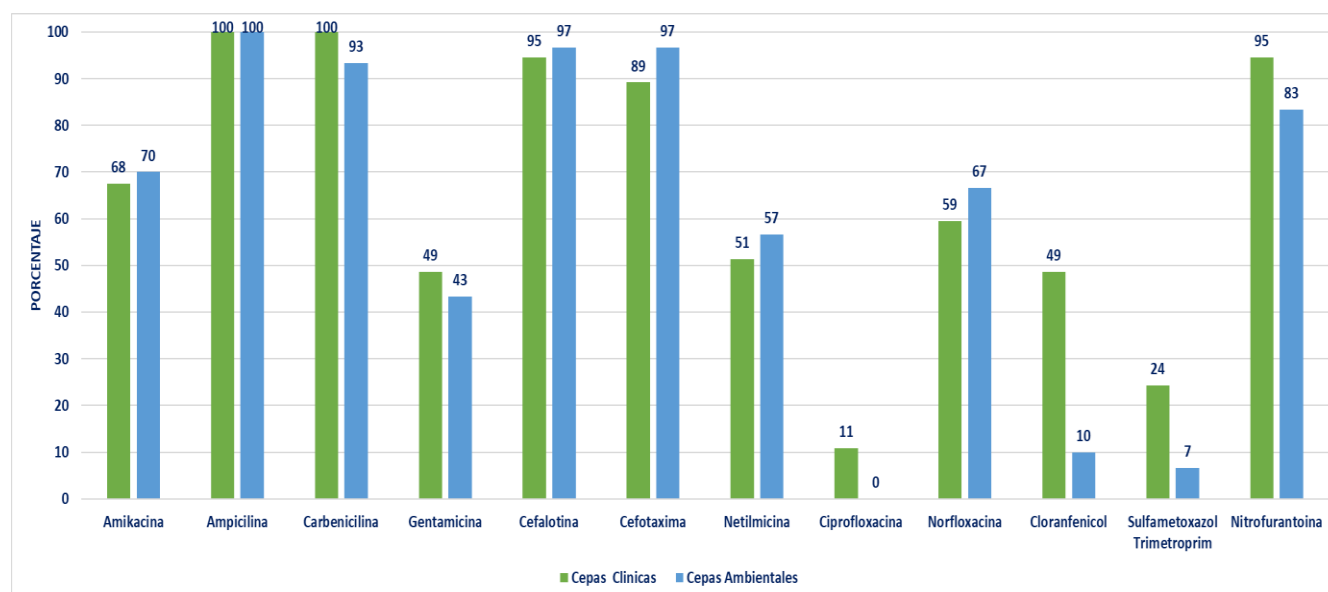


Figura 7. Comparación de la resistencia antibiótica entre cepas clínicas y ambientales.

### 8.3. Tolerancia a metales pesados

Para el caso de metales pesados, se utilizaron 7 metales pesados ( $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{HgCl}_2$ ,  $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{CdCl}_2$ , y el  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ) a 3 concentraciones diferentes (0.5mM, 1.0mM y 1.5mM) (Tabla 6) tanto en cepas ambientales como en clínicas. En cepas clínicas se observó crecimiento al 100% en las tres concentraciones probadas en los metales pesados: Nitrato de plata, cloruro de zinc y dicromato de potasio. En cloruro de cobalto existieron crecimientos similares en un 95% a 0.5mM y 87% para 1mM y 1.5mM, para cloruro de cadmio se presentó un 74% de resistencia en 0.5mM, 68% a 1mM y 63% a 1.5mM, en el caso del cloruro de mercurio si se observó baja resistencia con un 26% a 0.5mM y 29% para las otras dos concentraciones (Figura 6). Respecto a las cepas ambientales se pudo observar que hubo una resistencia del 100% a las tres concentraciones en acetato de plomo, cloruro de zinc y dicromato de potasio, en el caso del cloruro de cobalto fueron resistentes en un 100% a las concentraciones de 0.5mM y 1mM, para la concentración de 1.5mM bajo a un 87%, para el nitrato de plata se observó una resistencia del 63% a las tres concentraciones y por último en el caso del cloruro de mercurio, se obtuvo un 27% de resistencia a 0.5mM y de 40% a las otras dos concentraciones (Figura 7).

Tabla 6. Cálculo de los gramos a utilizar para cada concentración de Metales pesados a partir de la preparación de 500 ml de solución

METALES PESADOS	PM	0.5 mM	1 mM	1.5 mM
		0.0005	0.001	0.0015
Nitrato de plata	169.87	0.0425	0.0849	0.1274
Cloruro de mercurio	271.52	0.0679	0.1358	0.2036
Acetato de plomo	379.34	0.0948	0.1897	0.2845
Cloruro de zinc	136.3	0.0341	0.0682	0.1022
Cloruro de cobalto	237.93	0.0595	0.1190	0.1784
Cloruro de cadmio	183.32	0.0458	0.0917	0.1375
Dicromato de Potasio	294.18	0.0735	0.1471	0.2206

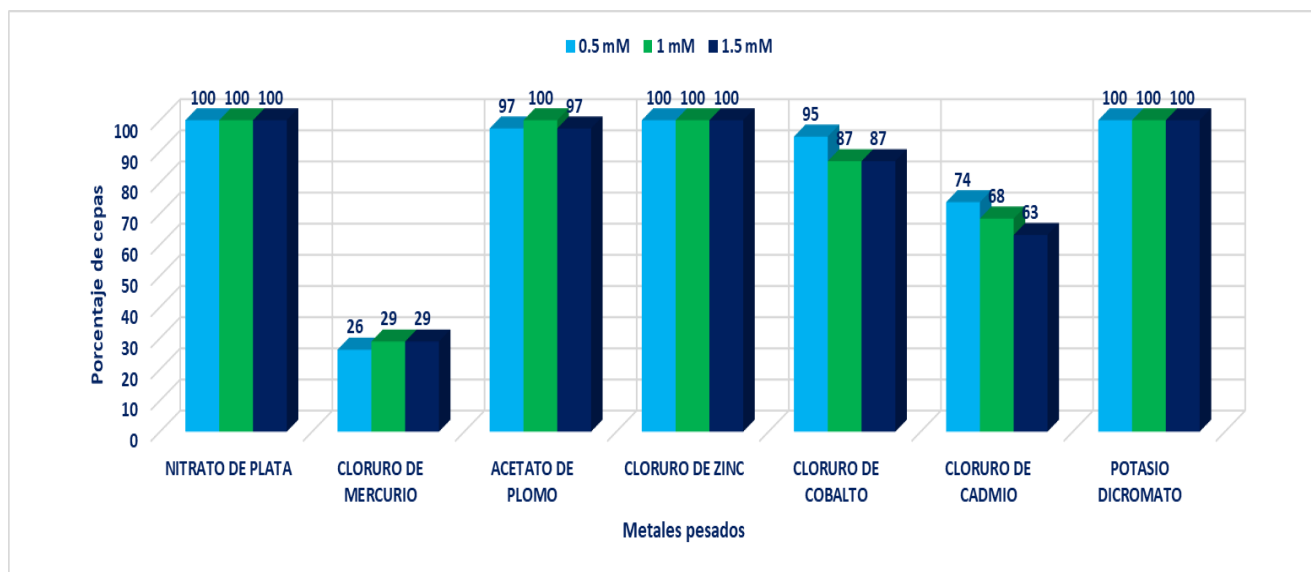


Figura 8. Porcentajes de resistencia a metales pesados en cepas clínicas a tres concentraciones diferentes.

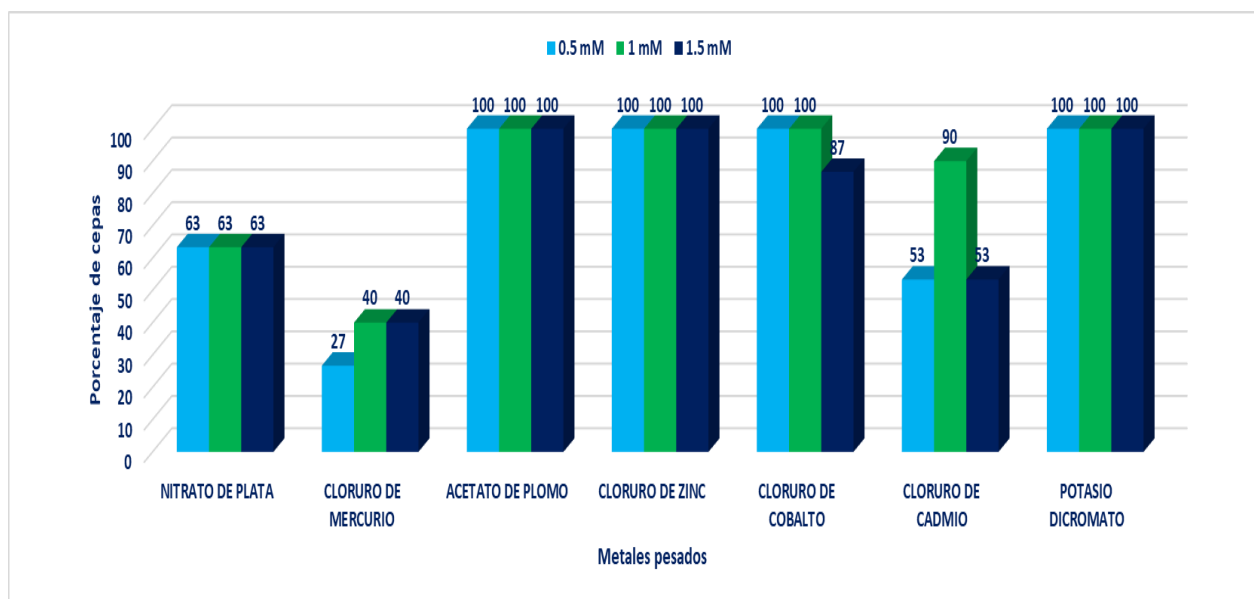


Figura 9. Porcentajes de resistencia a metales pesados en cepas ambientales a tres concentraciones diferentes.

#### **8.4. Biopelículas**

Los ensayos de biopelículas se realizaron a diversas condiciones ambientales considerando tres medios diferentes [Caldo de soja tripticasa (TSB), medio Luria-Bertani (LB) y medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM)], tres temperaturas diferentes (22°, 37° y 40°), tres pH diferentes (6.5, 7.5 y 8.5), tres tiempos de incubación diferentes (6hrs, 12hrs y 24hrs) y a 2 tipos de condiciones de oxígeno [con oxígeno y microaerofilia (5% CO<sub>2</sub>)]. Todas estas condiciones se aplicaron en diferentes combinaciones para observar cuales condiciones ambientales producían mayor crecimiento de biopelículas, tanto en cepas clínicas como ambientales. Se realizaron 108 combinaciones de ensayos diferentes a cepas clínicas y se repitieron en las cepas ambientales, siendo 216 ensayos en total, por medio de la utilización de microplacas de 96 pocillos para cada una de las 108 pruebas diferentes realizándose por triplicado. Al finalizar las pruebas de biopelículas se procedió a la cuantificación de biopelículas por medio de su Densidad Óptica (OD<sub>620</sub>) utilizando un dispositivo lector de ELISA. Los resultados se clasificaron de acuerdo con Pompilio y col. (2011), considerando el valor de corte de densidad óptica (OD<sub>c</sub>) era igual a la OD promedio del control negativo más 3 veces la desviación estándar (SD) del control negativo, considerándose cuatro grupos diferentes con respecto a la fuerza de formación de biopelículas, clasificándose en sin producción de biopelículas (OD ≤ OD<sub>c</sub>), productoras de biopelículas débil (OD < OD ≤ 2 × OD<sub>c</sub>), productoras moderadas de biopelículas (2 × OD<sub>c</sub> < OD ≤ 4 × OD<sub>c</sub>) y productoras fuerte de biopelículas (4 × OD<sub>c</sub> < OD).

A continuación, se muestra en la tabla 7, los resultados de los ensayos realizados con todas las combinaciones realizadas y clasificadas en los tipos de producción de biopelículas anteriormente explicadas, con sus respectivos porcentajes.

Tabla 7. Resultados de todas las combinaciones posibles de las condiciones ambientales aplicadas a cepas clínicas y cepas ambientales.

			LB												TSB												DMEM											
			6.5				7.5				8.5				6.5				7.5				8.5				6.5				7.5				8.5			
			Clinicas		Amb		Clinicas		Amb		Clinicas		Amb		Clinicas		Amb		Clinicas		Amb		Clinicas		Amb		Clinicas		Amb		Clinicas		Amb		Clinicas		Amb	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
24 Hrs	O2	22°	F= 0	F= 0	M= 15	M= 41	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 20	D= 54	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 20	D= 54	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 20	D= 54	NF= 1	NF= 3				
		37°	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3				
		40°	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3				
		CO2 al 5%	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3				
	12 Hrs	22°	F= 0	F= 0	M= 15	M= 41	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 20	D= 54	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 20	D= 54	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 20	D= 54	NF= 1	NF= 3				
		37°	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3				
		40°	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3				
		CO2 al 5%	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3				
	6 Hrs	22°	F= 0	F= 0	M= 15	M= 41	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 20	D= 54	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 20	D= 54	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 20	D= 54	NF= 1	NF= 3				
		37°	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3				
		40°	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3				
		CO2 al 5%	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3	F= 0	F= 0	M= 16	M= 43	D= 21	D= 57	NF= 1	NF= 3				

Para un mejor entendimiento de los resultados, a continuación, se explicarán cada una de las condiciones ambientales aplicadas por tipo de condición ambiental.

#### 8.4.1. pH

##### Ensayos a pH 6.5

En cepas clínicas sometidas a la condición de pH 6.5 se crecieron en los tres tipos de medios diferentes, mostrando una casi nula formación de biopelículas fuertes, de igual forma en la producción de biopelículas moderadas, el porcentaje de biopelículas fue muy baja para los tres medios DMEM (1.8%), TSB (8.6%) Y LB (9.2%). Se obtuvo una gran producción de biopelículas débiles mayoritariamente en el medio DMEM (80.2%) y con menor producción en medio LB (52.7%) y TSB (49.1%). De las cepas que no produjeron biopelículas a pH 6.5 en TSB fueron 42.3%, seguido de LB (36.7%) y DMEM (17.1%) (Figura 8).

Para las cepas ambientales sometidas a la condición de pH 6.5 crecidas en los mismos medios, mostrando una casi nula formación de biopelículas fuertes y moderadas. Se obtuvo una mayor producción de biopelículas débiles respecto a los demás tipos de biopelículas, en TSB fue de 81.1% en LB 78.1% y DMEM 76.9%. Las cepas que no produjeron biopelículas a pH 6.5 fueron: DMEM (22.8%), TSB (18.9%) y LB (10.8%) (Figura 9).

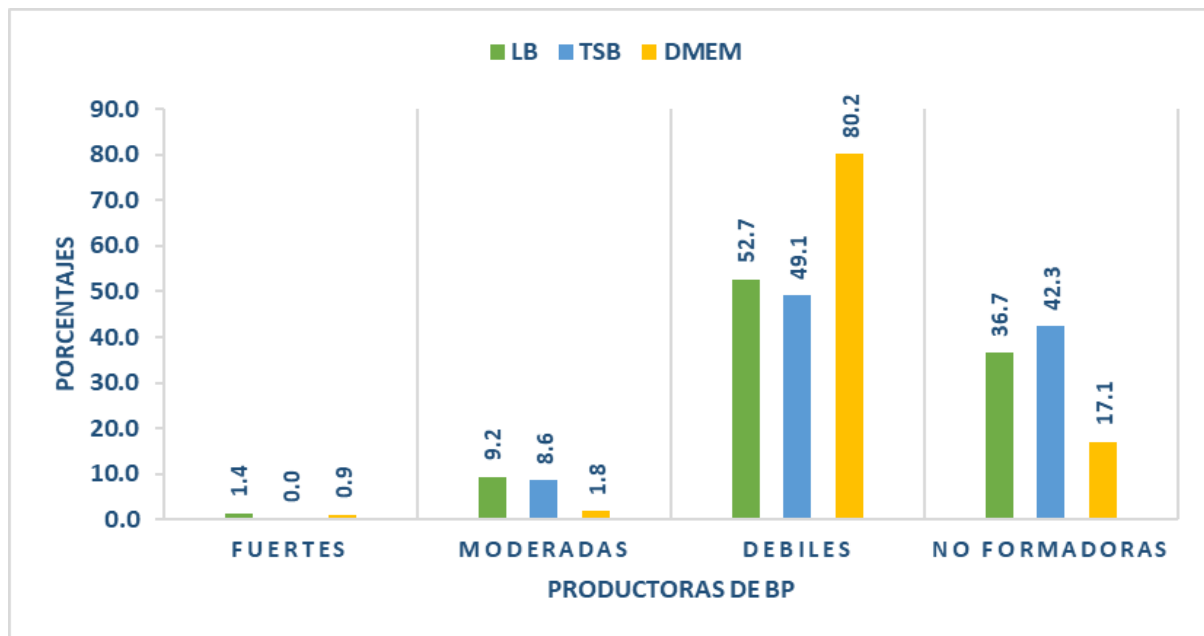


Figura 10. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas clínicas a pH 6.5.

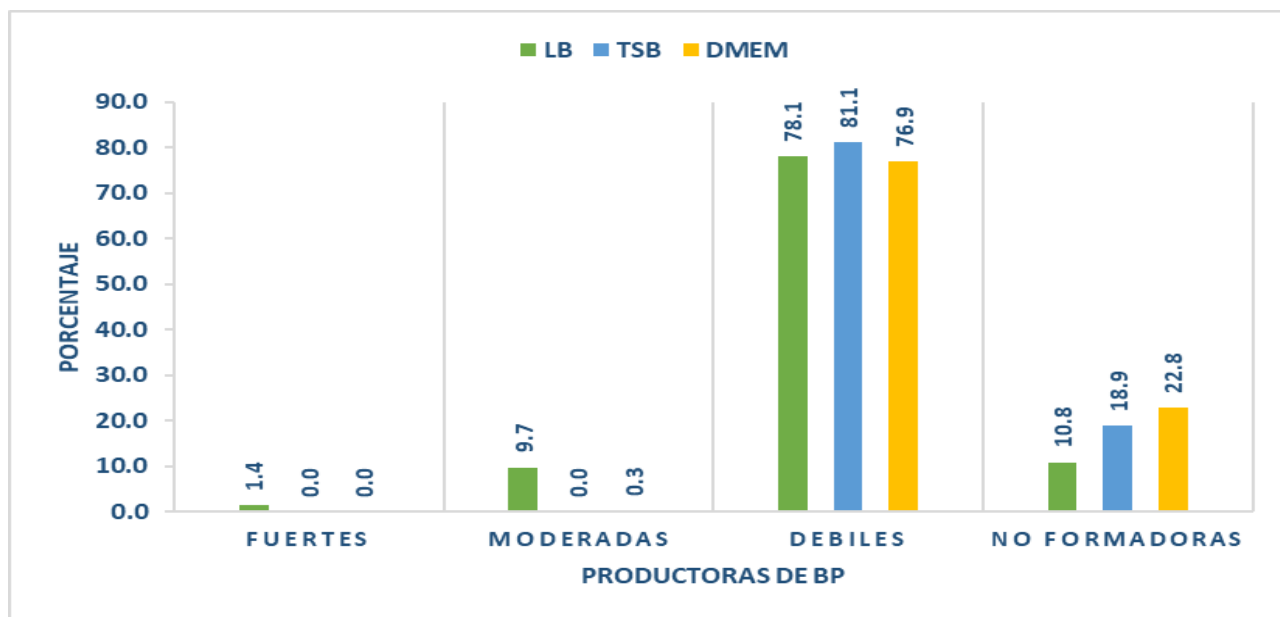


Figura 11. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas ambientales a pH 6.5.

### Ensayos a pH 7.5

En cepas clínicas sometidas a la condición de pH 7.5 se crecieron en los tres tipos de medios diferentes, mostrando una casi nula formación de biopelículas fuertes, en la producción de biopelículas moderadas, el porcentaje de biopelículas fue muy baja DMEM (4.7%), TSB (5.7%) Y respecto a los otros dos medios, el medio LB (14%) tuvo más del doble de producción de biopelículas. Se obtuvo una gran producción de biopelículas débiles mayoritariamente en el medio DMEM (66%) y con producciones de biopelículas similares, en medio LB (46.6%) y TSB (44.4%). De las cepas que no produjeron biopelículas a pH 7.5, tuvieron mayor porcentaje en TSB (47.5%), seguido de LB (36.9%) y DMEM (29.3%) (Figura 10).

Para las cepas ambientales sometidas a la condición de pH 7.5 crecidas en los mismos medios, mostraron una casi nula formación de biopelículas fuertes y moderadas. Se obtuvo una mayor producción de biopelículas débiles en medio DMEM (85.3%), seguido de LB (65.8%) y por último en TSB (59.7%). Las cepas no productoras de biopelículas a pH 7.5 fueron en medio TSB (36.1%), seguida de LB (27.5%) y DMEM (13.1%) (Figura 11).

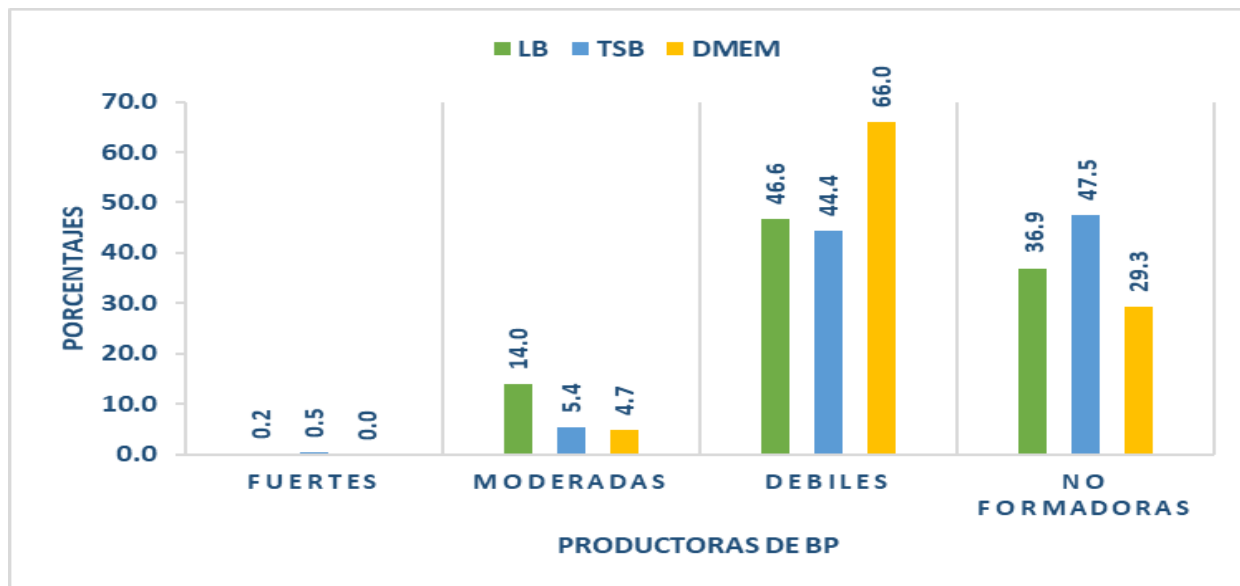


Figura 12. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas clínicas a pH 7.5.

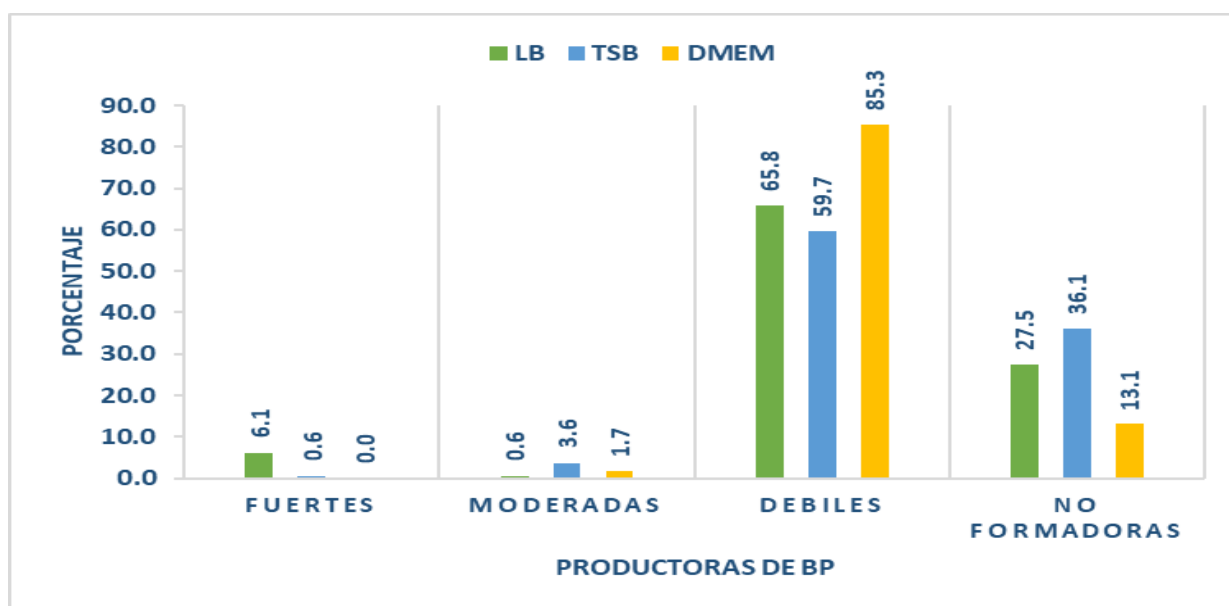


Figura 13. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas ambientales a pH 7.5.

## Ensayos a pH 8.5

En cepas clínicas sometidas a la condición de pH 8.5 se incubaron en los tres tipos de medios diferentes, mostraron nula formación de biopelículas fuertes, de igual forma en la producción de biopelículas moderadas, el porcentaje fue muy bajo para los tres medios LB (10.1%) TSB(4.7%) y DMEM (1.1%). Se obtuvo una gran producción de biopelículas débiles mayoritariamente en medio DMEM (77.5%) y con menor producción en medio TSB(57.2%) y LB (48%). De las cepas que no produjeron biopelículas a pH 8.5, los porcentajes fueron inferiores al 50%: LB (40.1%), TSB (36.5%) y DMEM (19.8%) (Figura 12).

En cuanto a las cepas ambientales sometidas a la condición de pH 8.5 en los tres tipos de medios, mostraron nula formación de biopelículas fuertes y moderadas. Se obtuvo una mayor producción de biopelículas débiles respecto a los demás tipos de biopelículas, principalmente en medio LB (75.3%), seguido de TSB (72.5%) y DMEM (52.5%). Las cepas que no produjeron biopelículas principalmente se dio en medio DMEM (46.9%), TSB (29.4%) y LB (23.3%) (Figura 13).

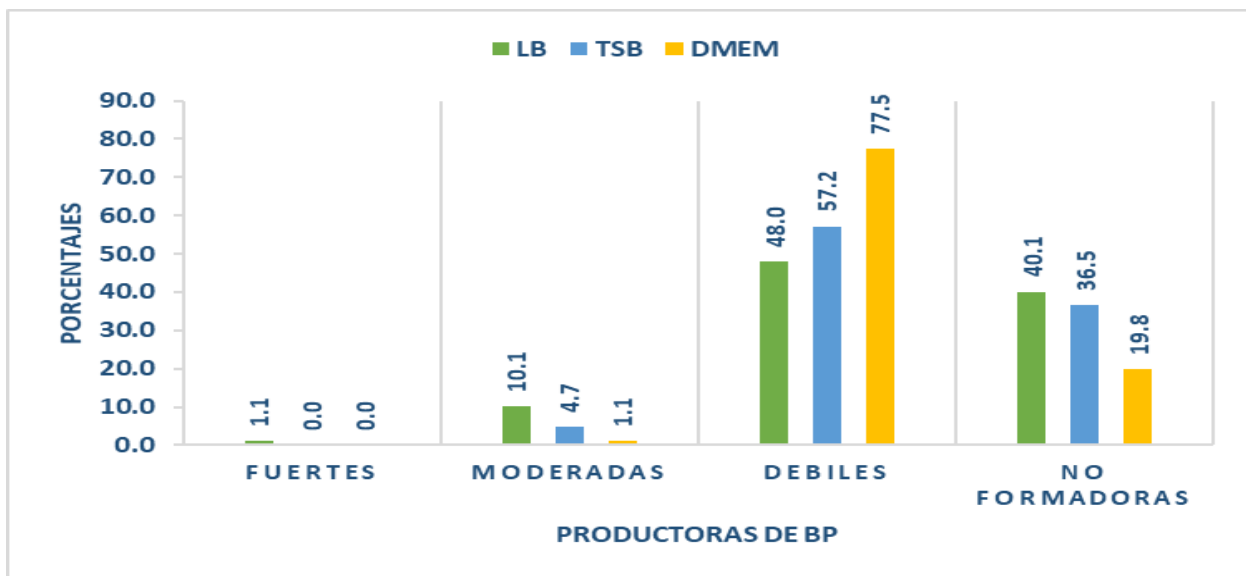


Figura 14. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas clínicas a pH 8.5.

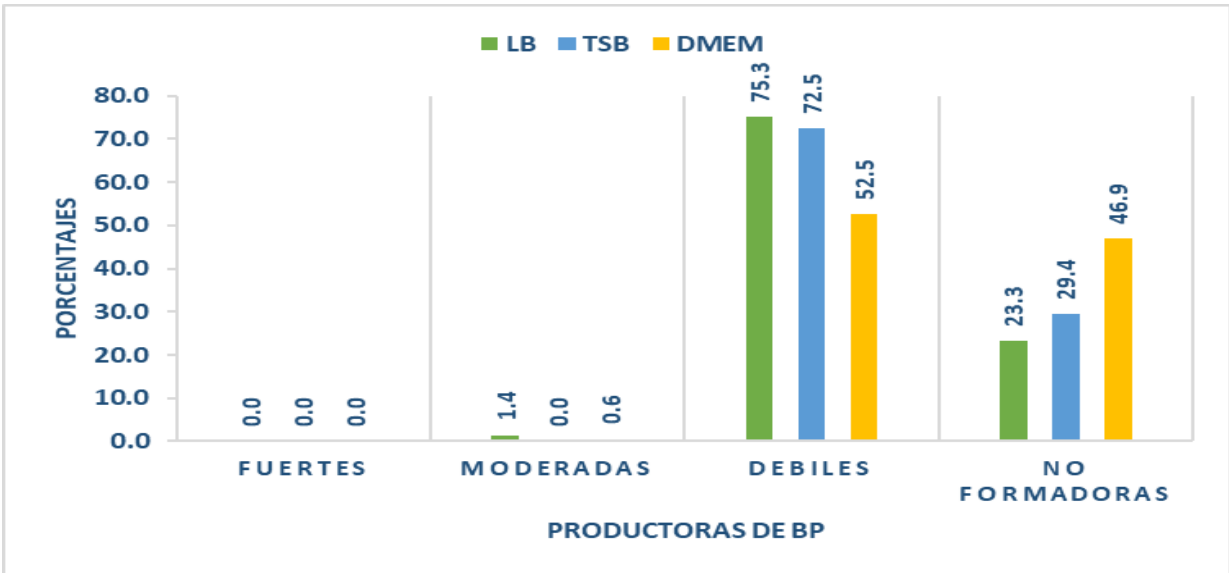


Figura 15. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas ambientales a pH 8.5.

#### 8.4.2. Temperaturas

##### Ensayos a 22°

En cepas clínicas sometidas a la condición de temperatura a 22° se incubaron en los tres tipos de medios diferentes, mostrando una casi nula formación de biopelículas fuertes, en cuanto a la producción de biopelículas moderadas, el porcentaje de biopelículas fue bajo para los tres medios: TSB (17.4%), LB (15.3%) y DMEM (4.2%). Se obtuvo una gran producción de biopelículas débiles mayoritariamente en el medio DMEM (74.5%) seguido del medio LB (66.4%) y por último en TSB (55.3%). De las cepas que no produjeron biopelículas a temperatura de 22°, se obtuvo en TSB 26.7%, seguido de DMEM (21.3%) y por último LB (16.2%) (Figura 8).

Para las cepas ambientales sometidas a la condición de temperatura a 22°, incubadas en los mismos medios, mostraron una casi nula formación de biopelículas fuertes y moderadas. Se obtuvo una mayor

producción de biopelículas débiles respecto a los demás tipos de biopelículas, en TSB mostró un 91.9%, en DMEM 86.3% y en LB 83.7%. Las cepas que no produjeron biopelículas fueron 13.7% en DMEM, 11.9% en LB y 7% en TSB (Figura 15).

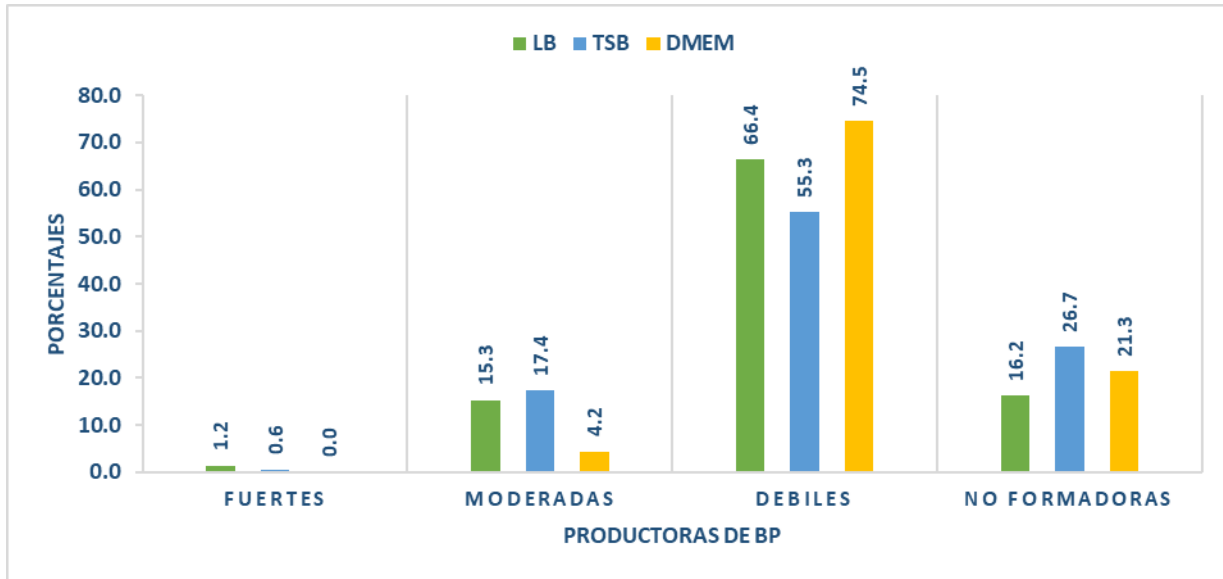


Figura 16. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas clínicas a temperatura de 22°.

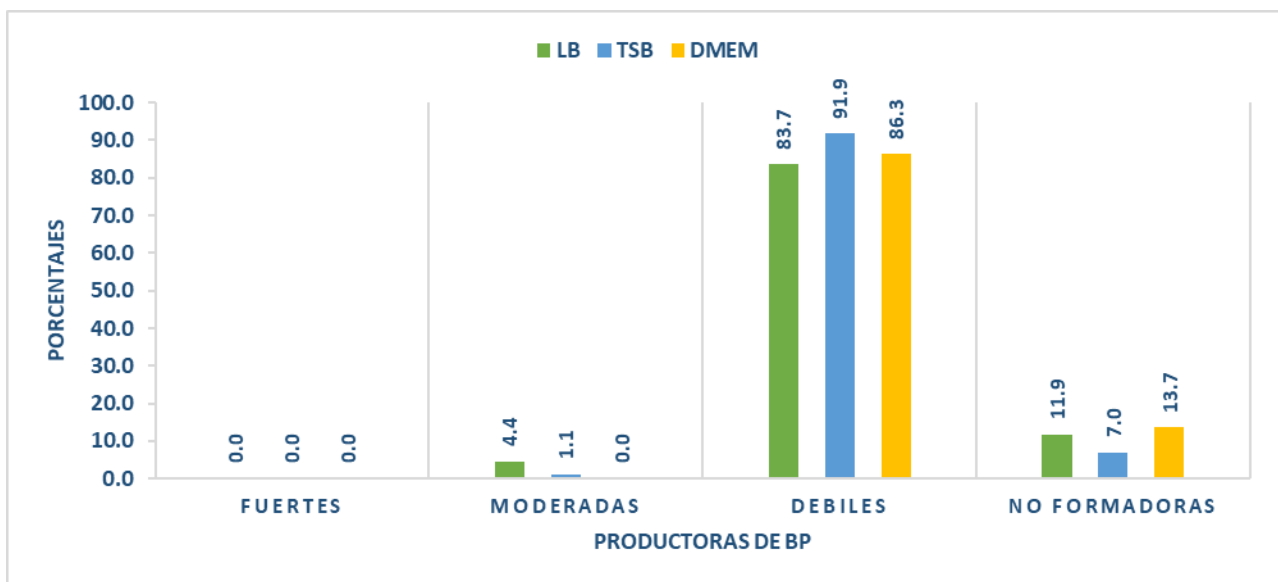


Figura 17. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas ambientales a temperatura de 22°.

### Ensayos a 37°

En cepas clínicas sometidas a la condición de temperatura a 37° se incubaron en los tres tipos de medios, mostrando una casi nula formación de biopelículas fuertes, en cuanto a la producción de biopelículas moderadas los porcentajes estuvieron por debajo del 7%, LB (6.6%), DMEM (4.8%) y TSB (4.5%). Se obtuvo una gran producción de biopelículas débiles mayoritariamente en medio DMEM (75.1%), seguido de medio LB (72.7%) y, por último, TSB (65.2%). De las cepas que no produjeron biopelículas a temperatura de 37°, en TSB fue del 25.2%, LB (18.9%) y DMEM (16.8%) (Figura 16).

Para las cepas ambientales sometidas a la condición de temperatura de 37°, incubadas en los mismos medios, mostraron una casi nula formación de biopelículas fuertes, pero fue perceptible un 10% en medio LB, así como en biopelículas moderadas que mostro crecimiento en LB (10.4%) y TSB (3.7%). Se obtuvo una mayor producción de biopelículas débiles respecto a los demás tipos de biopelículas, observándose mayor producción en DMEM (81.5%), posteriormente en TSB (79.3%) y por último en LB (69.6%). Las cepas que no produjeron biopelículas tuvieron mayor porcentaje en DMEM (18.1%), TSB (16.3%) y LB (10%) (Figura 17).

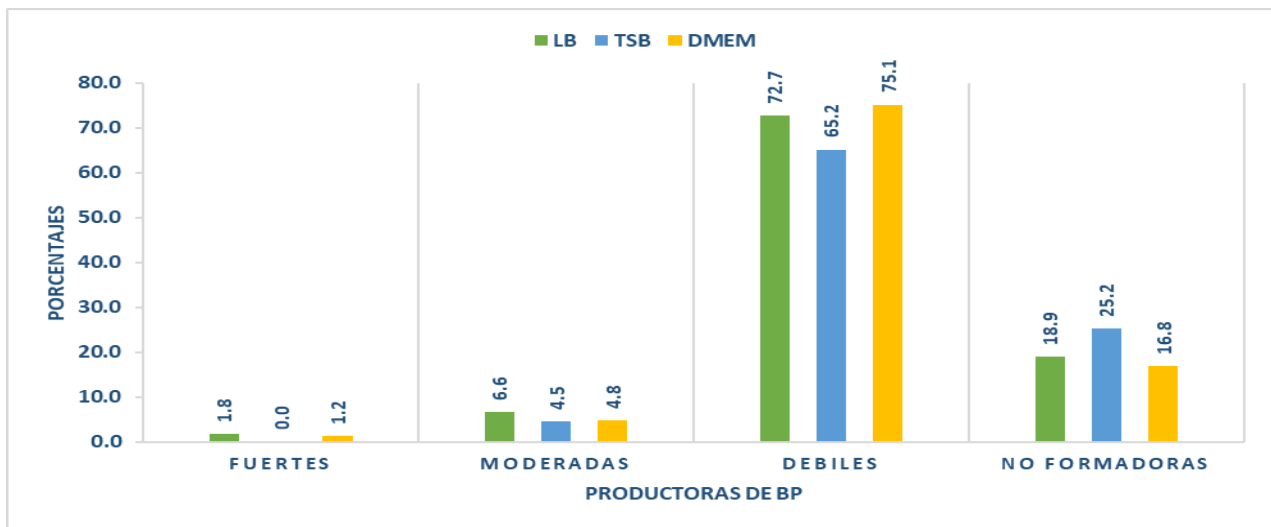


Figura 18. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas clínicas a temperatura de 37°.

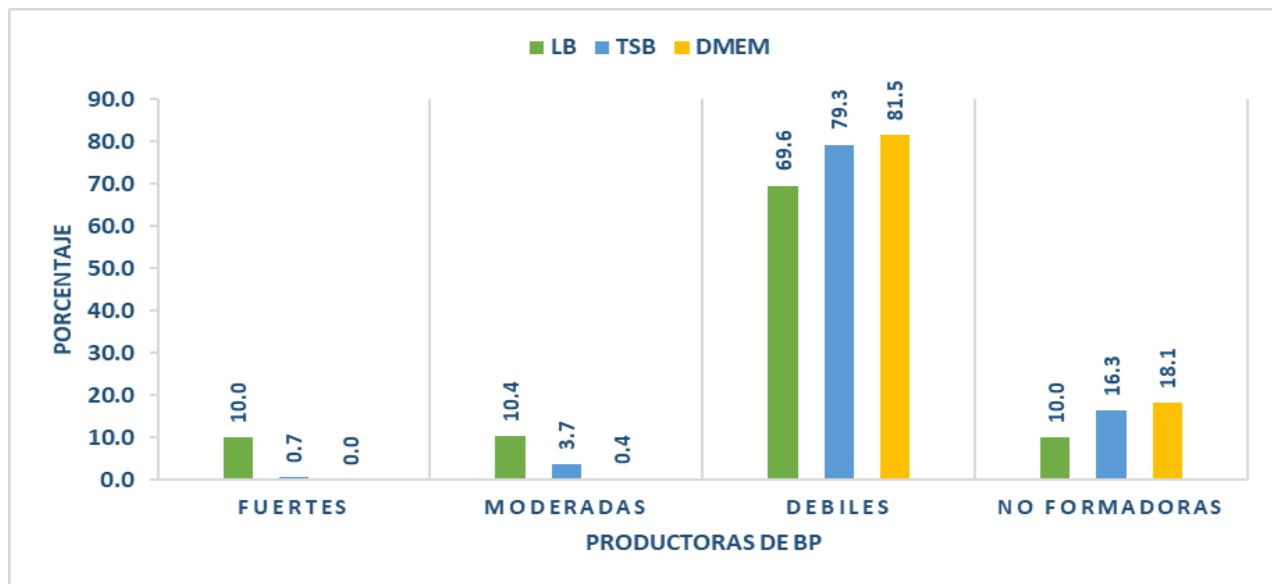


Figura 19. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas ambientales a temperatura de 37°.

#### Ensayos a 40°

En cepas clínicas incubadas a la condición de temperatura de 40° en los tres tipos de medios diferentes, no mostraron formación de biopelículas fuertes, en producción de biopelículas moderadas, solo creció un 3.3% en LB. Se obtuvo una gran producción de biopelículas débiles principalmente en medio DMEM (82%), en los demás medios la producción fue menor al 50%: TSB (43.2%) y LB (21.3%). El porcentaje de cepas que no produjeron biopelículas a temperatura de 40° también fue considerable, en LB (75.4%), TSB (56.8%) y DMEM (18%) (Figura 18).

Para las cepas ambientales sometidas a la condición de temperatura a 40°, incubadas en los mismos medios, mostraron una casi nula formación de biopelículas fuertes y moderadas. Se obtuvo una mayor producción de biopelículas débiles respecto a los demás tipos de biopelículas: LB (95.6%), DMEM (86.7%) y TSB (78.1%). Las cepas que no produjeron biopelículas fueron 24.4% en TSB, 12.2% en DMEM y 3.7% en LB (Figura 19).

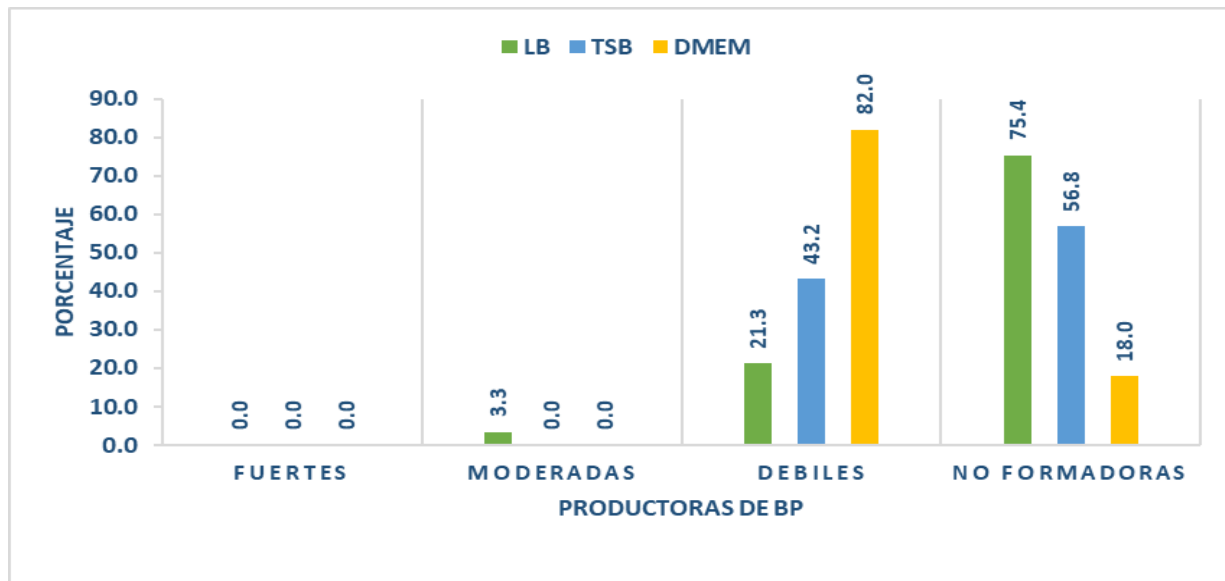


Figura 20. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas clínicas a temperatura de 40°.

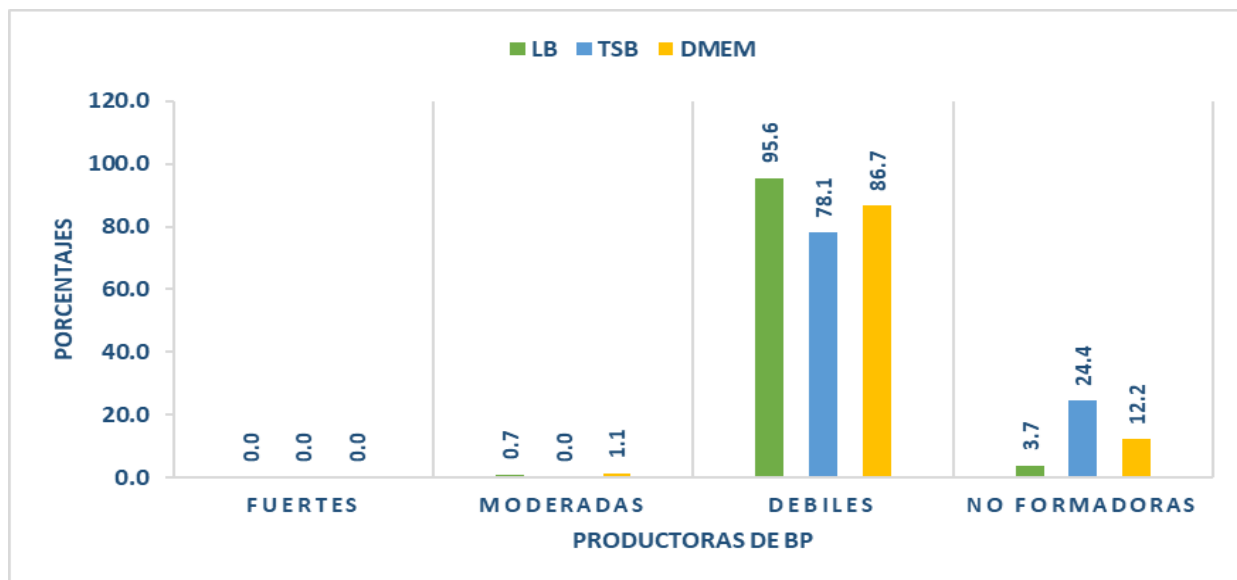


Figura 21. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas ambientales a temperatura de 40°.

### 8.4.3. Ensayos con oxígeno

En cepas clínicas incubadas en oxígeno en los tres tipos de medios diferentes, no mostraron formación de biopelículas fuertes, en producción de biopelículas moderadas, el crecimiento fue mínimo: LB (8.4%), TSB (7.3%) y DMEM (3%). Se obtuvo una gran producción de biopelículas débiles principalmente en medio DMEM (77.2%), TSB (54.6%) y LB (53.5%). El porcentaje de cepas que no produjeron biopelículas fue: en LB (36.8%), TSB (36.2%) y DMEM (18.7%) (Figura 20).

Para las cepas ambientales incubadas en oxígeno en los mismos medios, mostraron una casi nula formación de biopelículas fuertes, aunque en LB crecieron 3.3% y en biopelículas moderadas en medio LB crecieron en 5.2% y en TSB (1.6%). Se obtuvo una mayor producción de biopelículas débiles respecto a los demás tipos de biopelículas, arriba del 83%(LB), TSB (83.1%) y DMEM (84.8%). Las cepas que no produjeron biopelículas fueron de un 15.9% en TSB, 14.9% en DMEM y 8.5% en LB (Figura 21).

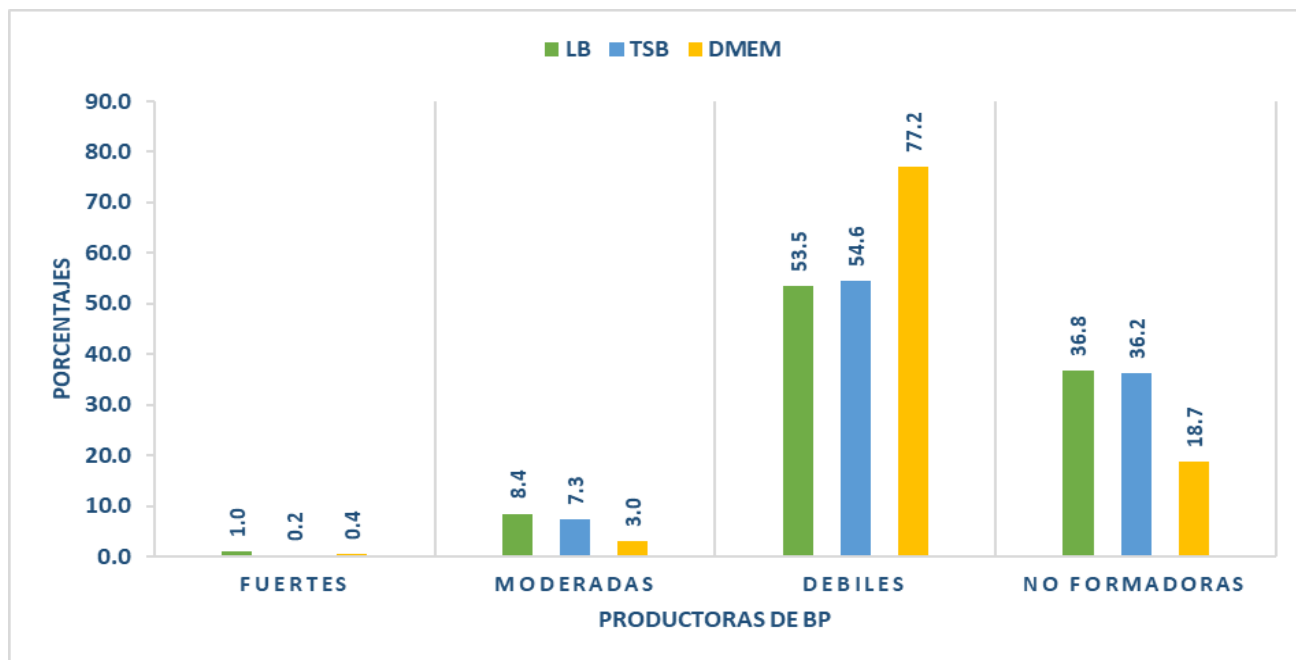


Figura 22. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas clínicas incubadas en oxígeno.

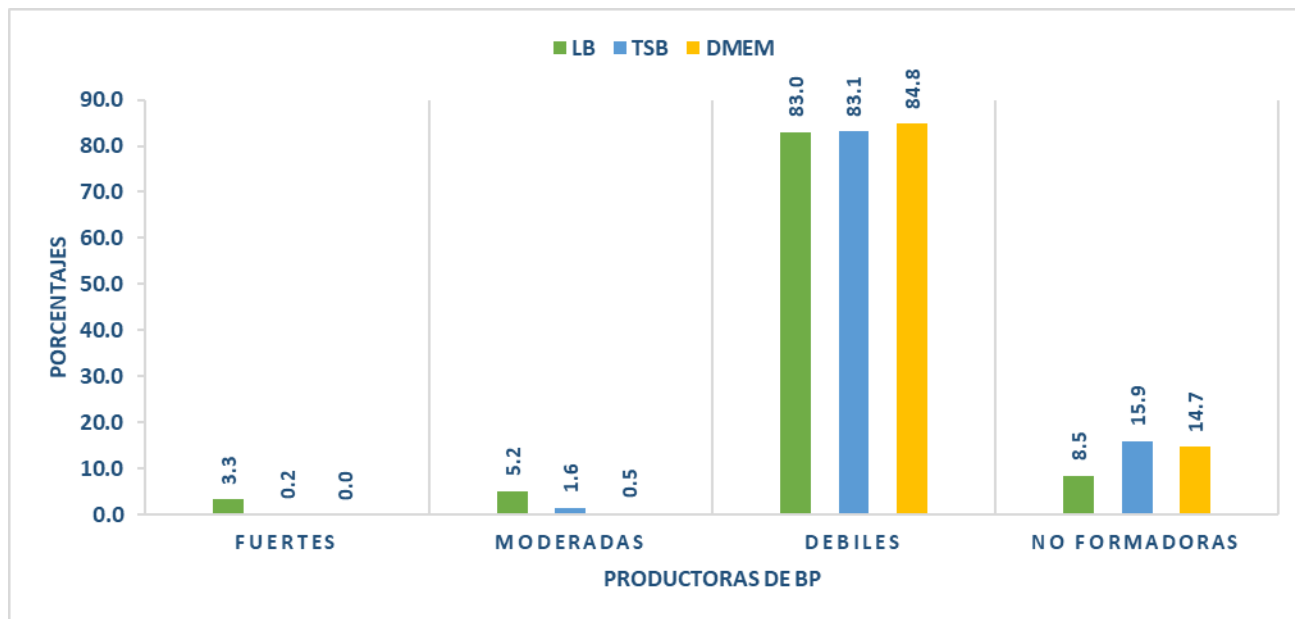


Figura 23. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas ambientales incubadas en oxígeno.

#### 8.4.4. Ensayos con CO<sub>2</sub>

En cepas clínicas incubadas en dióxido de carbono en los tres medios diferentes, no mostraron formación de biopelículas fuertes. En producción de biopelículas moderadas, el crecimiento se dio de la siguiente manera: LB (19.2%), TSB (3%) y DMEM (1.2%). Se obtuvo mayor producción de biopelículas débiles, siendo mayor en medio DMEM (66.7%), LB (36%) y por último en TSB (37.2%). El porcentaje de cepas que no produjeron biopelículas fue: en TSB (59.8%), LB (41.1%) y DMEM (32.1%) (Figura 22).

Para las cepas ambientales incubadas en dióxido de carbono en los mismos medios, mostraron una nula formación de biopelículas fuertes y en biopelículas moderadas solo se presentó un crecimiento del 1.9% en medio DMEM. La producción de biopelículas débiles fue menor del 44%, en LB fue del 43.3%, en TSB fue del 35.2% y en DMEM del 31.9%. El porcentaje de cepas que no produjeron biopelículas fue considerable: 66.3% en DMEM, 64.8% en TSB y 56.7% en LB (Figura 23).

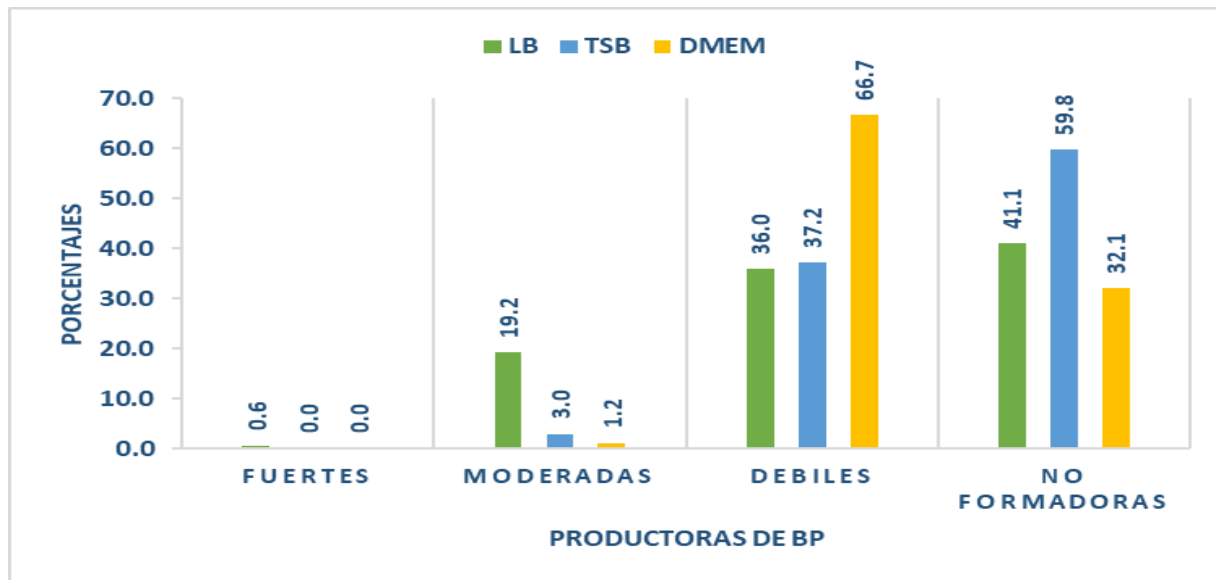


Figura 24. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas clínicas incubadas en CO<sub>2</sub>.

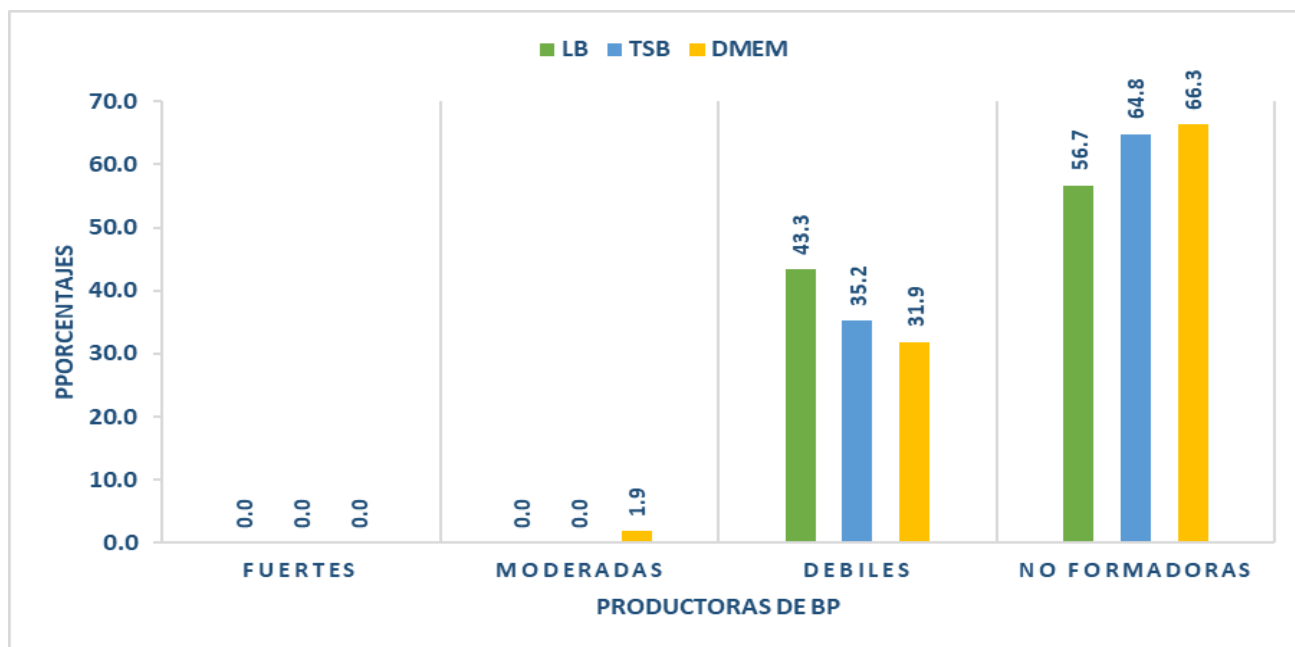


Figura 25. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas ambientales incubadas en CO<sub>2</sub>.

#### 8.4.5. Tiempos de incubación

##### Ensayos a 24 horas

En cepas clínicas incubadas a 24 horas en los tres tipos de medios, mostraron casi nula formación de biopelículas fuertes, en la producción de biopelículas moderadas, el porcentaje obtenido fue: LB (16.9%) TSB(15.5%) y DMEM (5.4%). Se obtuvo una gran producción de biopelículas débiles mayoritariamente en medio DMEM (79.1%) y con menor producción en medio TSB(45.9%) y LB (39.6%). De las cepas que no produjeron biopelículas a 24 horas, los porcentajes estuvieron por debajo del 40%: LB (39.6%), TSB (38.3%) y DMEM (15.5%) (Figura 24).

En cuanto a las cepas ambientales incubadas a 24 horas en los tres tipos de medios, mostraron nula formación de biopelículas fuertes en medio TSB y DMEM, en LB creció en un 6.1% de las cepas. En cuanto a la producción de biopelículas moderadas, solo creció en medio LB (1.9%). Se obtuvo una mayor producción de biopelículas débiles respecto a los demás tipos de biopelículas, principalmente en medio DMEM (81.7%), seguido de LB (63.6%) y TSB (47.2%). Las cepas que no produjeron biopelículas principalmente se dio en medio TSB (53.9%), LB (28.3%) y DMEM (18.1%) (Figura 25).

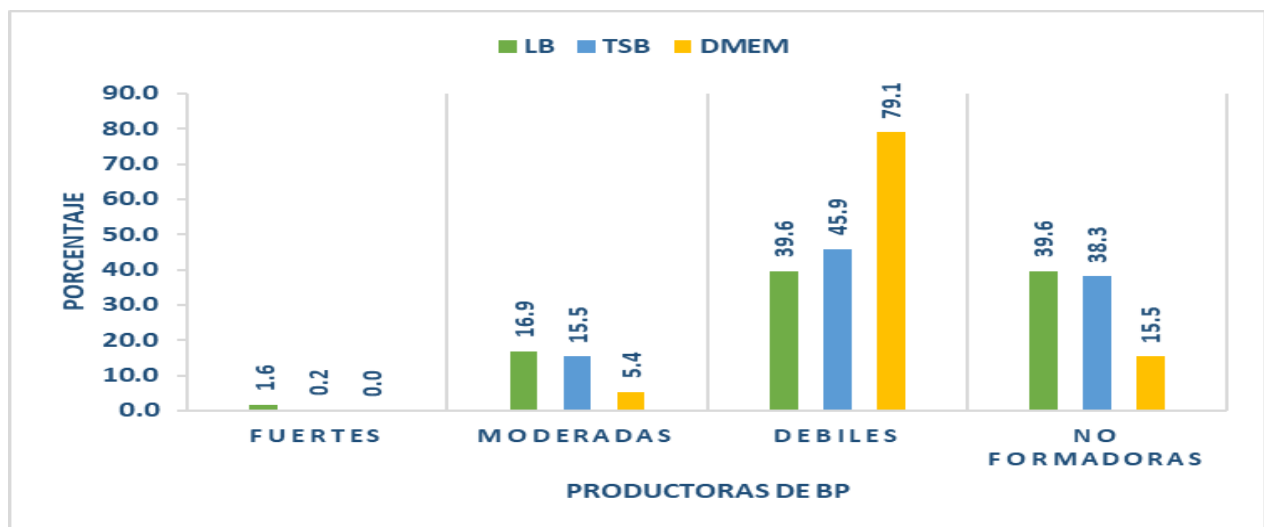


Figura 26. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas clínicas a las 24 horas de incubación.

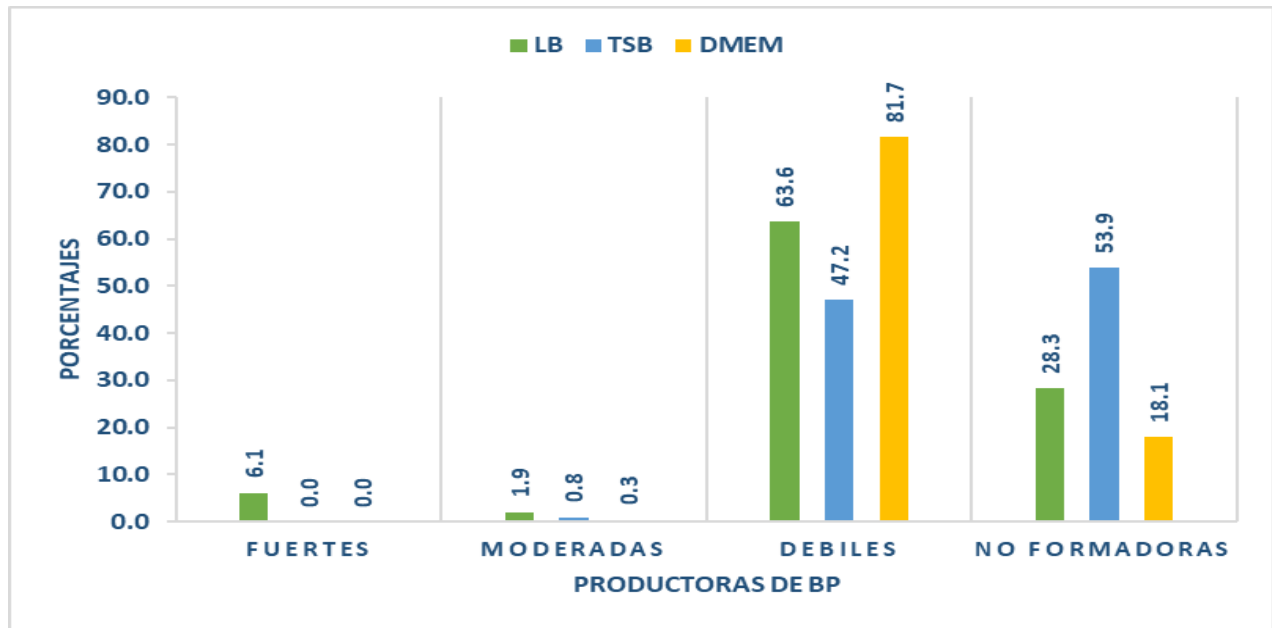


Figura 27. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas ambientales a las 24 horas de incubación.

#### Ensayos a 12 horas

En cepas clínicas incubadas a 12 horas en los tres tipos de medios, mostraron casi nula formación de biopelículas fuertes, en la producción de biopelículas moderadas el porcentaje obtenido fue: LB (10.8%), TSB(2.9%) y DMEM (2%). Se obtuvo una gran producción de biopelículas débiles mayoritariamente en medio DMEM (86.9%), seguido de TSB(76.6%) y LB (50.5%). De las cepas que no produjeron biopelículas a 24 horas, los porcentajes estuvieron por debajo del 37%: LB (36.9%), TSB (16.7%) y DMEM (8.6%) (Figura 26).

En cuanto a las cepas ambientales incubadas a 12 horas en los tres tipos de medios, mostraron nula formación de biopelículas fuertes en medio TSB y DMEM, pero en LB creció un 1.4% de las cepas. En la producción de biopelículas moderadas el porcentaje obtenido fue: LB (9.7%), TSB(2.8%) y DMEM (2.2%). Se obtuvo una mayor producción de biopelículas débiles respecto a los demás tipos de biopelículas,

principalmente en medio TSB (93.6%), seguido de LB (80.6%) y DMEM (59.7%). Las cepas ambientales que no produjeron biopelículas en DMEM fue del 38.1%, en LB 8.3% y TSB 3.1% (Figura 27).

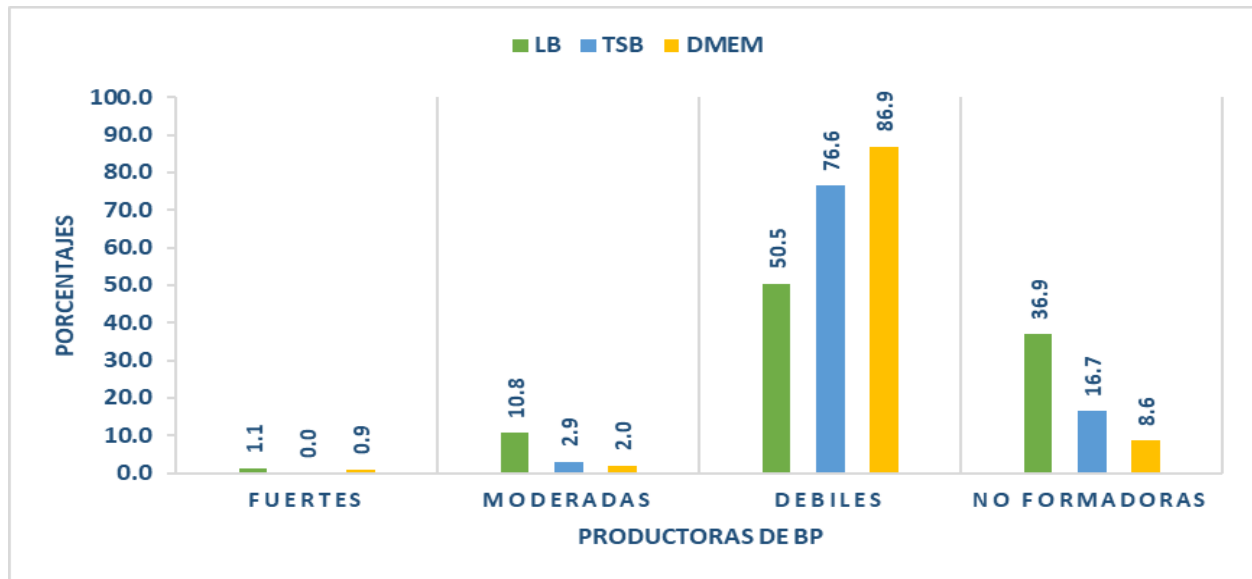


Figura 28. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas clínicas a las 12 horas de incubación.

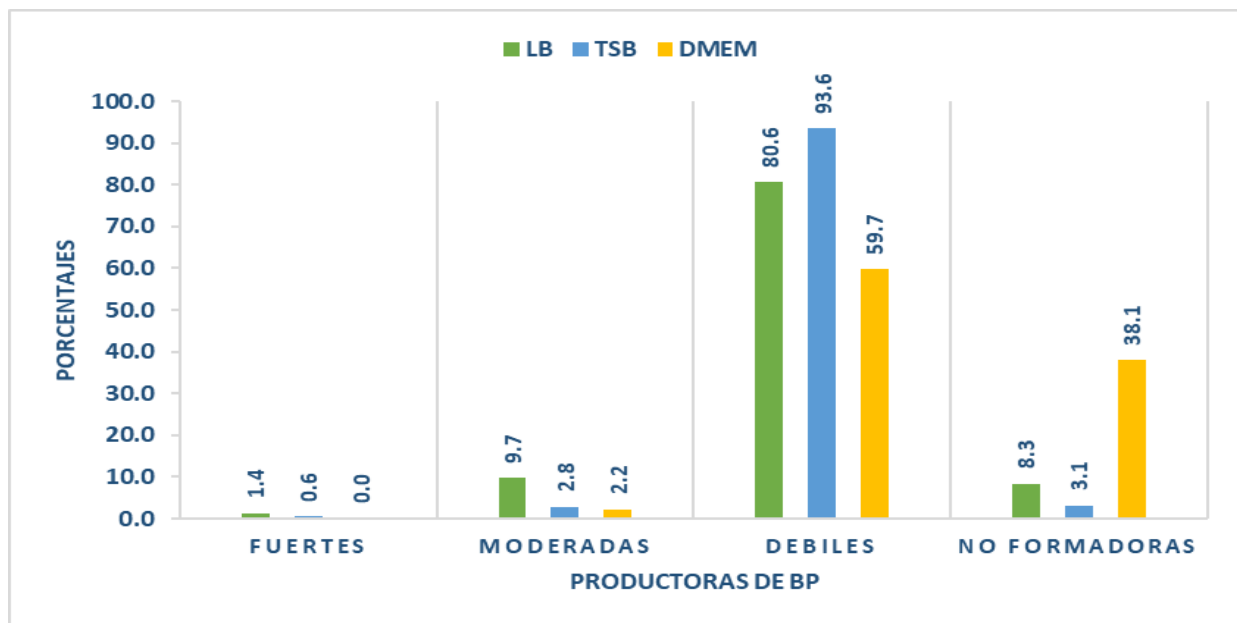


Figura 29. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas ambientales a las 12 horas de incubación.

### Ensayos a 6 horas

En cepas clínicas incubadas a 6 horas en los tres tipos de medios, no mostraron formación de biopelículas fuertes. En la producción de biopelículas moderadas solo se produjeron en LB (5.6%). Se obtuvo mayor producción de biopelículas débiles principalmente en medio DMEM (57.7%) y LB (57.2%), en TSB solo fue del 28.2%. De las cepas clínicas que no produjeron biopelículas a 6 horas de incubación, fue mayor en medio TSB (71.4%), seguido de DMEM (42.1%) y LB (37.2%) (Figura 28).

En cuanto a las cepas ambientales incubadas a 6 horas en los tres tipos de medios, mostraron nula formación de biopelículas fuertes y moderadas. Se obtuvo una mayor producción de biopelículas débiles respecto a los demás tipos de biopelículas con porcentajes por arriba del 72%, principalmente en medio LB (75%), seguido de DMEM (73.3%) y TSB (72.5%). Las cepas ambientales que no produjeron biopelículas en medio TSB fue del 27.5%, en DMEM fue del 26.7% y en LB 25% (Figura 29).

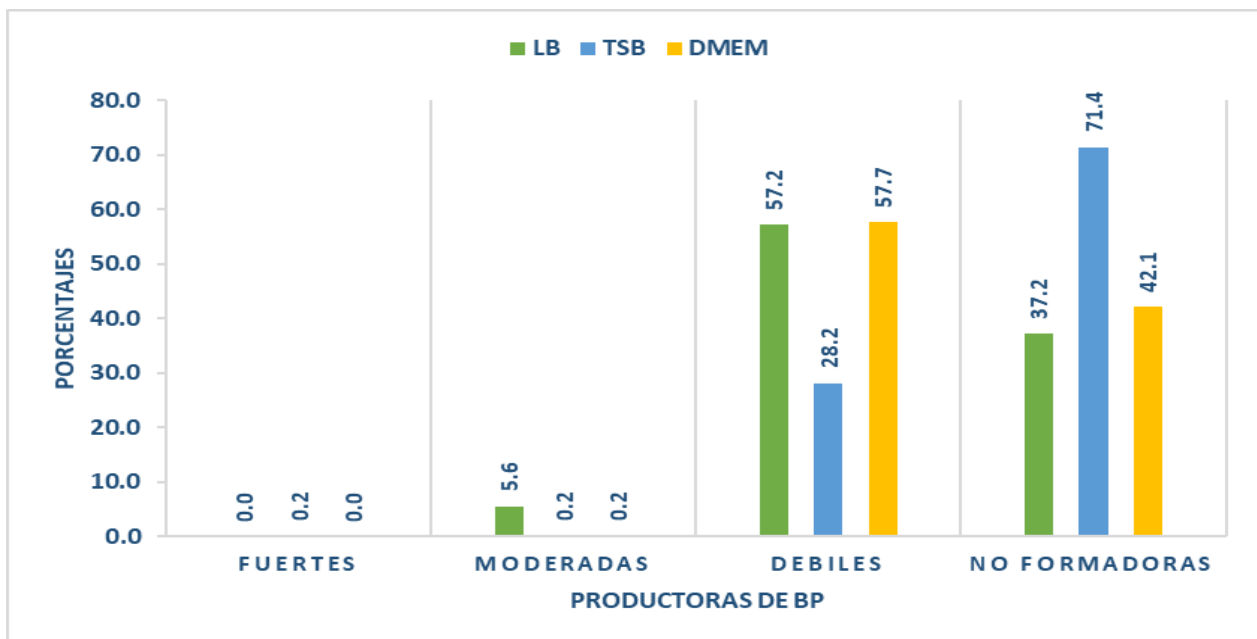


Figura 30. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas clínicas a las 6 horas de incubación.

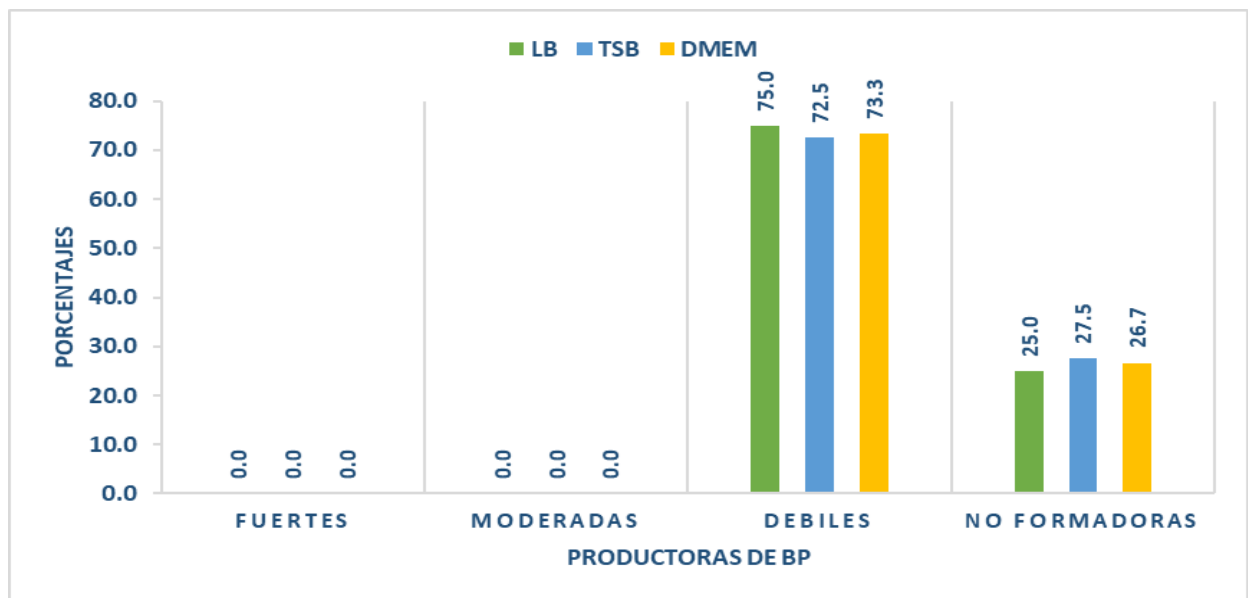


Figura 31. Porcentajes de producción de biopelículas en cepas ambientales a las 6 horas de incubación.

#### 8.5. Condiciones estadísticamente significativas

Se realizaron varias pruebas estadísticas no paramétricas, al final por medio de la prueba de U de Mann-Whitney y Prueba U de frecuencias, nos permitió asociaciones significativas. Las relaciones significativas ( $p < 0.5$ ) que se encontraron fueron en 3 ensayos con: el primero ( $p=0.00005$ ) en condiciones de incubación a 24 horas, en medio LB a un pH de 7.5, en presencia de oxígeno y a una temperatura de 37°C (Tabla 8). El segundo ( $p=0.00005$ ) en condiciones de incubación a 12 horas, en medio LB a un pH de 6.5, en presencia de oxígeno y a una temperatura de 37°C (Tabla 9). Y, en tercer lugar ( $p=0.02$ ), a las condiciones de incubación a 12 horas, en medio TSB a un pH de 7.5, en presencia de oxígeno y a una temperatura de 37°C (Tabla 10). En cuanto a las demás asociaciones realizadas, no se encontraron parámetros significativos, pero se muestra una tabla con algunos de los cálculos (tabla 11).

Tabla 8. Resultados de significancia para las condiciones ambientales de:

LB Ph 7.5 O2 37°C 24 hrs			
	CLINICAS	AMBIENTALES	Valor p
F=	0	22	p= 0.00005
M=	6	2	
D=	19	2	
NF=	12	4	

Tabla 9. Resultados de significancia para las condiciones ambientales de:

LB Ph 6.5 O2 37°C 12 hrs			
	CLINICAS	AMBIENTALES	Valor p
F=	0	5	p= 0.00005
M=	0	23	
D=	33	2	
NF=	4	0	

Tabla 10. Resultados de significancia para las condiciones ambientales de:

TSB Ph 7.5 O2 37°C 12 hrs			
	CLINICAS	AMBIENTALES	Valor p
F=	0	2	p= 0.02
M=	0	10	
D=	25	11	
NF=	2	7	

Tabla 11. Resultados de significancia a diversas condiciones ambientales realizadas

Condición ambiental		tipo de prueba	valor p*
Resistencia antibiótica	Resistencia antibiótica entre ambientales y clínicas	U de Mann Whitney	p= 0.9210
	Intermedia antibiótica entre ambientales y clínicas	U de Mann Whitney	p= 0.99
	Sensibilidad antibiótica entre ambientales y clínicas	U de Mann Whitney	p=0.9309
Resistencia a metales pesados	Metales pesados a concentración 0.5mM entre ambientales y clínicas	U de Mann Whitney	p>0.9999
	Metales pesados a concentración 1mM entre ambientales y clínicas	U de Mann Whitney	p>0.9999
	Metales pesados a concentración 1.5mM entre ambientales y clínicas	U de Mann Whitney	p= 0.8415
pH	pH 6.5 cepas clínicas en medio LB, TSB y DMEM	Prueba de Kruskal-Wallis	p= 0.9626
	pH 7.5 cepas clínicas en medio LB, TSB y DMEM	Prueba de Kruskal-Wallis	p= 0.9410
	pH 8.5 cepas clínicas en medio LB, TSB y DMEM	Prueba de Kruskal-Wallis	p= 0.9172
	pH 6.5 cepas ambientales en medio LB, TSB y DMEM	Prueba de Kruskal-Wallis	p=0.9148

	pH 7.5 cepas ambientales en medio LB, TSB y DMEM	Prueba de Kruskal-Wallis	p=0.9522
	pH 8.5 cepas ambientales en medio LB, TSB y DMEM	Prueba de Kruskal-Wallis	p=0.9532
LB	Cepas clínicas a diferentes pHs	Prueba de Kruskal-Wallis	p= 0.9945
	Cepas clínicas y ambientales a diferentes pHs	Prueba de Kruskal-Wallis	p= 0.9972
TSB	Cepas clínicas a diferentes pHs	Prueba de Kruskal-Wallis	p=0.9799
	Cepas clínicas y ambientales a diferentes pHs	Prueba de Kruskal-Wallis	p=0.9877
	Cepas clínicas y ambientales	U de Mann Whitney	p= 0.9143
DMEM	Cepas clínicas a diferentes pHs	Prueba de Kruskal-Wallis	p=0.9799
	Cepas clínicas y ambientales a diferentes pHs	Prueba de Kruskal-Wallis	p=0.9970
22°C	Diferencias entre cepas clínicas y ambientales en medio LB, TSB y DMEM	Prueba de Kruskal-Wallis	p=0.9496
37°C	Diferencias entre cepas clínicas y ambientales en medio LB, TSB y DMEM	Prueba de Kruskal-Wallis	p=0.9922
40°C	Diferencias entre cepas clínicas y ambientales en medio LB, TSB y DMEM	Prueba de Kruskal-Wallis	p=0.9987

\*p<0.5 estadísticamente significativa

## IX. DISCUSIÓN

Es importante destacar la importancia de *S. maltophilia* como un patógeno oportunista nosocomial, asociado a pacientes de cuidados intensivos, con enfermedades autoinmunes y con prolongadas estancias en los hospitales. Esto debido a diversos factores de virulencia como la presencia de pili tipo IV y la capacidad de producción de biopelículas (que se estudiaron en esta investigación), que le permiten adherirse a superficies ya sea abióticas y bióticas, todo ello contribuyendo también a la resistencia a los antimicrobianos.

Se identificó la presencia de 4 genes que codifican para pili tipo IVA (*pilA1* y *pilA2*), pili tipo IVB (*flp*) y pili tipo I (*smf-1*) tanto en cepas clínicas como ambientales. Los resultados mostraron una mayor presencia de *pilA1* en cepas ambientales (70%) que en clínicas (32.4%), en el caso de *pilA2*, hubo mayor presencia en cepas clínicas (78.4%) que en ambientales (66.7%).

Para el caso de *smf-1* todas las cepas clínicas presentan este tipo de gen (nuestros resultados son similares a los obtenidos por Duan y col. 2020, quienes aislaron este gen en 94.6% de sus muestras), en contraste con las cepas ambientales que solo fue del 63.3%. Por lo tanto, se puede inferir que la producción de *smf-1* se conserva en las cepas clínicas y es propia de sus características. En el caso de las cepas ambientales que presentaron el gen *smf-1*, hasta el momento no se encontraron artículos que mencionen estudios realizados con muestras ambientales y que presenten este gen, por lo cual, es posible que se deba a que la recolección de las cepas ambientales fue realizada en cuerpos de agua cerca de hospitales y, se sabe que muchas veces los hospitales no cuentan con protocolos adecuados de eliminación de los desechos hospitalarios, además de métodos ineficaces de desinfección de aguas residuales que conducen a la contaminación de depósitos de agua tanto superficiales como subterráneas (Shekhawat et al., 2021).

Por último, para el caso del gen *flp*, el 66.7% de las cepas ambientales la presentaron y las cepas clínicas en un 62.3%. Hasta este momento no se han encontrado artículos que hagan la comparación de la presencia de estos tipos de genes fimbriales, tanto en cepas clínicas como ambientales, aunque, para el caso de *smf-1*, se ha encontrado artículos que mencionan la relación de su presencia con la formación de biopelículas (Azimi et al., 2020; Gallo et al., 2016), así como otros que en sus resultados mostraron que *smf-1* podría no ser indispensable para la producción de biopelículas (Li et al., 2023). Por lo cual es importante realizar más estudios en la relación de estos 4 tipos de genes fimbriales y su relación con la producción de biopelículas.

En el caso de la tolerancia a metales pesados, comparando cepas clínicas con ambientales, se observó que, en dicromato de potasio, cloruro de zinc y acetato de plomo las cepas tanto ambientales como clínicas mostraron una resistencia del 100% en las 3 concentraciones probadas (0.5mM, 1mM y 1.5mM), a excepción del 3% de cepas clínicas que fueron sensibles a acetato de plomo a concentración de 0.5mM y 1.5mM.

En el caso del cloruro de cobalto, las cepas ambientales mostraron 100% de resistencia a concentraciones de 0.5mM y 1mM, mientras que en cepas clínicas mostraron resistencia del 95% y 87%, para la concentra de 1.5mM no hubo diferencias, tanto cepas clínicas como ambientales, tuvieron una resistencia del 87%.

Para el caso de cloruro de cadmio, hubo mayor resistencia a la concentración de 1mM en cepas ambientales (90%) en comparación con las clínicas (68%), las cepas clínicas mostraron un mayor porcentaje de crecimiento (74%) a 0.5mM que las cepas ambientales (53%), al igual que a concentración 1.5mM fue mayor en cepas clínicas (63.1%) que en ambientales (53.3%). Se ha reportado que *S. maltophilia* puede llegar a soportar 2mM de  $\text{CdCl}_2$  y acumular este metal hasta el 4% de su biomasa debido a que la acumulación de cadmio está fuertemente asociada a la pared celular bacteriana o incorporada a las células (Pages et al., 2008).

Es importante destacar que pudimos observar que, en el caso del cloruro de mercurio, se mostró la menor resistencia dentro de todos los demás metales evaluados, mostrando mayor susceptibilidad las cepas clínicas respecto a las ambientales. A 0.5mM mostraron porcentajes similares de resistencia tanto las ambientales (27%) como clínicas (26%), a concentraciones de 1mM y 1.5mM los resultados fueron iguales, pero con mayor porcentaje de resistencia en cepas ambientales (40%) que en clínicas (29%).

Para el caso del nitrato de plata, se observó que las cepas clínicas tuvieron una resistencia del 100% a todas las concentraciones, en comparación con las cepas ambientales que mostraron resistencias del 63% a las tres concentraciones, por lo tanto, las cepas ambientales podrían ser más susceptibles (37%) a nitrato de plata.

En cuanto a la resistencia y/o sensibilidad a los antibióticos, la mayoría de los artículos realizan estudios enfocados a cepas clínicas debido a los objetivos de encontrar alternativas que permitan un mejor tratamiento contra *S. maltophilia*. Por lo tanto, nuestra investigación

hace una comparación de la resistencia entre cepas clínicas y ambientales para observar si existen diferencias significativas.

En el estudio de resistencia a los 12 antibióticos probados, se observó que ambas cepas son 100% resistentes a ampicilina. Para carbeniciclina las cepas clínicas son 100% resistentes y las ambientales solo el 93%, a cefalotina las cepas ambientales (97%) fueron levemente más resistentes que las clínicas (95%), al igual que para Cefotaxima en donde las ambientales (97%) también mostraron levemente mayor resistencia que las clínicas (89%), Herrera-Heredia y col. (2017), reportaron en su estudio una resistencia del 51.5% en cepas clínicas. La multiresistencia de *S. maltophilia* a muchos antibióticos, muy probablemente sea debido a procesos multifactoriales, de los cuales se han reportado estar implicados: la disminución de la permeabilidad de la membrana externa de la pared bacteriana, la presencia de sistemas de expulsión activa, la producción de enzimas hidrolíticas o inactivantes (Antón et al., 2005; Cercenado, 2006).

En el caso de Nitrofurantoina, las cepas clínicas (95%) fueron levemente más resistentes que las ambientales (83%), difiere completamente nuestros datos por los encontrados por Saleh y col. (2021), que observaron una resistencia del 22%.

En el caso de Amikacina las cepas ambientales (70%) también mostraron levemente mayor resistencia que las clínicas (68%). Estos resultados son cercanos a los encontrados por otros investigadores, las cepas ambientales se acercan a los resultados encontrados por Gajdács y Urba (2020) con resultados de resistencia del 72.5%, y en el caso de los porcentajes cercanos a los de las cepas clínicas van desde los 42.3% al 62% (Morsi et al., 2016; Espósito et al., 2017; Herrera-Heredia et al., 2017).

Norfloxacin y Netilmicina las cepas ambientales (67% y 57% respectivamente) fueron ligeramente más resistentes que las cepas clínicas (59% y 51% respectivamente).

Trimetoprim sulfametoxazol es uno de los antibióticos más utilizados como agente terapéutico recomendados para las infecciones por *S. maltophilia* junto con ciprofloxacina, en nuestra investigación hubo una tasa de sensibilidad a este fármaco en un 93% de las cepas ambientales respecto de las clínicas (76%). Nuestros datos de sensibilidad en cepas ambientales son similares a la de algunos estudios, como los de Espósito y col., (2017) con 93.4%, Alcaraz y col. (2018) con 93.6% y Bostanghadiri y col., (2021) con 97.6%, aunque, estos artículos fueron realizados en cepas clínicas. En el caso de nuestros resultados se resistencia en cepas clínicas (24%) obtenidos en nuestro estudio, son similares a algunos otros autores: Herrera-Heredia y col., (2017) con 25% y Azimi y col., (2020) con un 20.7%.

En cuanto al antibiótico cloranfenicol, las cepas ambientales mostraron una mayor sensibilidad en cepas ambientales (90%) que a las cepas clínicas (51%). Por lo tanto, los porcentajes de la resistencia en cepas clínicas (49%) son similares a los de Azimi y col., (2020) con un 43.3%, en el caso de las cepas ambientales (10%) se acercan a los datos de Herrera-Heredia y col. (2017) con 14.3%.

Para el fármaco Ciprofloxacina el 100% de las cepas ambientales fueron susceptibles y las cepas clínicas solo un 89%. Nuestros resultados difieren del de otros autores que encontraron una resistencia del 93% (Saleh et al., 2021), aunque hay algunos otros estudios cuyos resultados fueron similares a datos de las cepas clínicas, se encontró que tuvieron una sensibilidad del 84.1% (Ebrahim-Saraie et al., 2019), al igual que un estudio que observó una resistencia del 9.3% (Azimi et al., 2020), muy cercano al obtenido en cepas clínicas (11%).

Existen diversos autores que realizan investigaciones enfocados en la producción de biopelículas de *S. maltophilia* de entornos hospitalarios, catalogándolas en formadoras de biopelículas fuertes, moderadas, débiles y no formadoras relacionándolas con diversos factores, pero no haciendo asociaciones entre cepas clínicas y ambientales.

En nuestro estudio se observó que la formación de biopelículas independientemente del origen de las cepas, presentaron un comportamiento

muy similar y también son muy estables al efecto del pH, esto debido probablemente a su capacidad de adaptarse a condiciones adversas y seguir conservando sus atributos de patogenicidad, tanto en las cepas clínicas como en las ambientales.

De las cepas tanto ambientales como clínicas que se sometieron a las condiciones ambientales ya descritas (206 ensayos en total), se pudo observar que 3 ensayos fueron altamente significativas las diferencias entre cepas ambientales y clínicas, las tres condiciones que fueron significativas, tuvieron crecimiento de biopelículas e fuertes y moderadas en cepas ambientales, dos de ellas en medio LB y una en TSB, dos de ellas a pH de 7.5 y la otra a pH 6.5, dos de ellas a incubación de 12 horas y una a 24 horas y, en los tres casos que se comparan son a 37°C y en presencia de oxígeno (es de gran importancia sobre todo porque 37 °C se acerca más a la temperatura corporal que tenemos y en presencia de oxígeno). Es relevante esta información, ya que, tanto en medio LB como en TSB, con pH 7.5 y 6.5 y en presencia de oxígeno fue donde se observó formación de biopelícula fuerte y moderadas principalmente en cepas ambientales y no en cepas clínicas. La optimización de crecimiento a estos medios es debida a que el medio TSB es un medio versátil y altamente nutritivo permite el desarrollo de bacterias tanto aerobias como anaerobias que favorece el crecimiento de muchos organismos exigentes sin la necesidad de añadir otro componente, el medio LB es un medio enriquecido que gracias a su contenido de peptona de caseína y de extracto de levadura le proporcionan los nutrientes necesarios para que se puedan desarrollar óptimamente la mayoría de los microorganismos. Ya que son tan versátiles y altamente ricos en nutrientes es probable que su composición se pueda asemejar a los medios en los que crece en el ambiente y por ello se vea favorable su crecimiento en estos medios de cultivo.

Ya que, no hubo formación de biopelícula o esta fue muy débil en cepas clínicas y, la diferencia sí es altamente significativa porque la inmensa mayoría de todos los demás casos que se graficaron, la diferencia está con respecto a que no formaron biopelículas o esta fue muy débil, tanto en cepas clínicas y ambientales.

## X. CONCLUSIÓN

- Se cumplió con la realización de todos los objetivos establecidos para este trabajo de investigación que, a partir de la premisa de la hipótesis planteada, nos permitieron analizar los resultados y llegar a la conclusión de que se rechaza la hipótesis de investigación, ya que dentro de los factores ambientales que determinaron la formación de biopelículas de cepas clínicas y ambientales de *S. maltophilia*, se identificó que las pruebas que fueron estadísticamente significativas en respuesta a una mayor producción de biopelículas fuertes y moderadas, fueron las de cepas de origen ambiental y las condiciones idóneas que permitieron una mayor producción de biopelículas, se dieron al incubarse en medio LB y TSB, con pH entre 6.5 y 7.5, con periodos de incubación preferentemente entre 12 y 24 horas y necesariamente en condiciones de oxígeno a 37°C. En cuanto a las cepas clínicas se observó que en la mayoría de los ensayos realizados el rango de producción de biopelícula fue débil o no formadoras de biopelículas.
- Al realizar la comparación de la presencia de pili (*flp*, *pilA1*, *pilA2* y *smf-1*) de *S. maltophilia* en cepas clínicas y cepas ambientales, se encontró que, en el caso de las cepas clínicas, el 100% mostró como característica la presencia del gen fimbrial *smf-1*, seguida de la prevalencia de *pilA2* (78.4%), en comparación con las cepas ambientales de las cuales se observó mayor prevalencia de los genes *pilA1* y de *flp* en comparación de las cepas clínicas. En el caso del porcentaje de prevalencia de pili tipo *smf-1* encontrado en cepas ambientales (63.3%), fue debido a una transferencia horizontal de genes, ya que la recolección de muestras ambientales se obtuvo de cuerpos de agua cercanos a zonas hospitalarias.
- En cuanto a la comparación de la sensibilidad a antibióticos de cepas clínicas y ambientales se observó que el 90% de las cepas ambientales presentaron mayor sensibilidad a cloranfenicol, seguido de Sulfametoxazol-trimetoprim y ciprofloxacina mientras que en el

caso de las cepas clínicas muestran más sensibles a ciprofloxacina (70%), seguido de Sulfametoxazol-trimetoprim y cloranfenicol. Cabe mencionar que también se pudo observar que todas las cepas tanto clínicas como ambientales fueron resistentes a ampicilina, por lo tanto, la convierte en una característica de resistencia propia de la especie.

- Por último, al determinar los niveles de tolerancia a metales pesados de cepas clínicas y ambientales, se encontró que tanto las cepas clínicas como las ambientales fueron sensibles a mercurio incluso a concentraciones mínimas evaluadas de 0.5mM. Para el caso de la resistencia a los metales evaluados, todas las muestras tanto clínicas como ambientales fueron resistentes a zinc y potasio, pero en el caso de la plata solo las muestras clínicas fueron resistentes y en el caso del plomo solo las muestras ambientales fueron resistentes.
- Se debe considerar realizar más estudios dirigidos a la alta capacidad de resistencia de *S. maltophilia* debida a la formación de biopelículas de este patógeno, que como consecuencia, le confieren una mayor tolerancia a diferentes métodos de desinfección en entornos hospitalarios, como ya se conoce y por ende, la contaminación de entornos no hospitalarios, donde se incluye el entorno ambiental al cual llega la contaminación de manera directa principalmente a las aguas residuales y al agua potable.
- Dentro de las perspectivas se sugiere cuantificar la expresión de *smf-1*, *pilA1*, *pilA2*, y *flp* en condiciones óptimas de formación de biopelículas y realizar mutantes de estos genes en cepas ambientales y clínicas por inmunoensayos.

## XI. BIBLIOGRAFÍA

- Adamek, M., Linke, B., & Schwartz, T. (2014). Virulence genes in clinical and environmental *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: a genome sequencing and gene expression approach. *Microbial pathogenesis*, 67-68, 20-30. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2014.02.001>
- Adegoke, A.A., Stenstrom, T.A., Okoh, A.I. (2017). *Stenotrophomonas maltophilia* as an Emerging Ubiquitous Pathogen: Looking Beyond Contemporary Antibiotic Therapy. *Front. Microbiol.* 8 (2276).
- Al-ahmadey, Z.Z., Aljohani, A.M., Al-ahmadi, S.S., Alruwetei, A., Alharbi, R.A. (2022). Clinical Characteristics among Patients with COVID-19: A Single-Center Experience from Medina, Saudi Arabia. *J. Pure Appl. Microbiol.*, 16, 1673-1681.
- Al-Anazi, K. A., & Al-Jasser, A. M. (2014). Infections Caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Oncology*, 4, 232. doi:10.3389/fonc.2014.00232
- Alcaraz, E., Garcia, C., Papalia, M., Vay, C., Friedman, L., & Passerini de Rossi, B. (2018). *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from patients exposed to invasive devices in a university hospital in Argentina: molecular typing, susceptibility and detection of potential virulence factors. *Journal of Medical Microbiology*, 67(7), 992-1002.
- Al-Dhabi, N. A., Esmail, G. A., Alzeer, A. F., & Arasu, M. V. (2021). Removal of nitrogen from wastewater of date processing industries using a Saudi Arabian mesophilic bacterium, *Stenotrophomonas maltophilia* Al-Dhabi-17 in sequencing batch

reactor. *Chemosphere*, 268, Article 128636.  
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128636>

Algarín-Lara, H., Rudas, M., Aldana-Roa, J., Patiño-Patiño, J., Sajona-Nieves, E., Aldana-Roa, M., Osorio-Rodríguez, E. (2022). *Stenotrophomonas maltophilia* superinfection in critically ill COVID-19 patients. Analysis of a series of cases. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 22, 138-142.

Al-Hamad, A., Upton, M., & Burnie, J. (2009). Molecular cloning and characterization of SmrA, a novel ABC multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 64(4), 731-734.

Allewell N. M. (2016). Introduction to Biofilms Thematic Minireview Series. *The Journal of biological chemistry*, 291(24), 12527-12528. <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.734103>

Alonso, A., & Martinez, J. L. (1997). Multiple antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(5), 1140-1142. <https://doi.org/10.1128/aac.41.5.1140>

Alvarado-Gutierrez, M. L., Ruiz-Ordaz, N., Galindez-Mayer, J., Curiel-Quesada, E., & Santoyo-Tepole, F. (2020). Degradation kinetics of carbendazim by *Klebsiella oxytoca*, *Flavobacterium johnsoniae*, and *Stenotrophomonas maltophilia* strains. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(23), 28518-28526. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-07069-8>

Anđelković, M. V., Janković, S. M., Kostić, M. J., Živković Zarić, R. S., Opančina, V. D., Živić, M. Ž., ... & Pejčić, A. V. (2019). Antimicrobial treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* invasive infections: systematic review. *Journal of Chemotherapy*, 31(6), 297-306.

- Antón, D., Araque, Y., De Donato, M., Medina, B., Marcano, M. (2005). Caracterización fenotípica y susceptibilidad antimicrobiana de cepas clínicas de *Stenotrophomonas maltophilia*. *Kasmera*(Maracaibo), 33(2),109-18.
- Anzai, Y., Kim, H., Park, J. Y., Wakabayashi, H., & Oyaizu, H. (2000). Phylogenetic affiliation of the pseudomonads based on 16S rRNA sequence. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 50, 1563-1589. <https://doi.org/10.1099/00207713-50-4-1563>
- Arthur, C., Tang, X., Romero, J. R., Gossett, J. G., Harik, N., & Proadhan, P. (2015). *Stenotrophomonas maltophilia* infection among young children in a cardiac intensive care unit: a single institution experience. *Pediatric cardiology*, 36(3), 509-515. <https://doi.org/10.1007/s00246-014-1041-0>
- Aydin, K., Köksal, I., Kaygusuz, S., Kaklikkaya, I., Caylan, R., & Ozdemir, R. (2000). Endocarditis caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 32(4), 427-430. <https://doi.org/10.1080/003655400750045060>
- Azimi, A., Aslanimehr, M., Yaseri, M., Shadkam, M., & Douraghi, M. (2020). Distribution of smf-1, rmlA, spgM and rpff genes among *Stenotrophomonas maltophilia* isolates in relation to biofilm-forming capacity. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 23, 321-326.
- Baseri, Z., Dehghan, A., Yaghoubi, S., & Razavi, S. (2021). Prevalence of resistance genes and antibiotic resistance profile among *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from hospitalized patients in Iran. *New Microbes and New Infections*, 44, 100943.
- Bauer, K.A., Puzniak, L.A., Yu, K.C., Finelli, L., Moise, P., Ai, C., Watts, J.A., Gupta, V. (2022). *Epidemiology and outcomes*

of culture-positive bloodstream pathogens prior to and during the SARS-CoV-2 pandemic: A multicenter evaluation. *BMC Infect. Dis.*, 11, 841.

Baumrin, E., Piette, E.W., Micheletti, R.G. (2017). *Stenotrophomonas maltophilia*: Un patógeno oportunista multirresistente emergente en el huésped inmunocomprometido. *BMJ Case Rep*, bcr-2017.

Berdah, L., Taytard, J., Leyronnas, S., Clement, A., Boelle, P.Y., Corvol, H. (2018). *Stenotrophomonas maltophilia*: A marker of lung disease severity. *Pediatric Pulmonol.*, 53, 426-430.

Berg, G., & Martinez, J. L. (2015). Friends or foes: can we make a distinction between beneficial and harmful strains of the *Stenotrophomonas maltophilia* complex? *Frontiers in Microbiology*, 6, Article 241. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00241>

Berg, G., Eberl, L., & Hartmann, A. (2005). The rhizosphere as a reservoir for opportunistic human pathogenic bacteria. *Environmental Microbiology*, 7(11), 1673-1685. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2005.00891.x>

Berg, G., Roskot, N., Smalla, K. (1999). Genotypic and phenotypic relationships between clinical and environmental isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J. Clin. Microbiol.* 37,3594-3600

Berry, J. L., & Pelicic, V. (2015). Exceptionally widespread nanomachines composed of type IV pilins: the prokaryotic Swiss Army knives. *FEMS microbiology reviews*, 39(1), 134-154.

Bin Abdulhak, A.A., Zimmerman, V., Al Beirouti, B.T., Baddour, L.M., Tleyjeh, I.M. (2009). *Stenotrophomonas maltophilia* infections of intact skin: A systematic review of the literature. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 63, 330-333.

- Bostanghadiri, N., Ardebili, A., Ghalavand, Z., Teymouri, S., Mirzarazi, M., Goudarzi, M., ... & Hashemi, A. (2021). Antibiotic resistance, biofilm formation, and biofilm-associated genes among *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. *BMC Research Notes*, 14, 1-6.
- Bottone, E. J., Reitano, M., Janda, J. M., Troy, K., & Cuttner, J. (1986). PSEUDOMONAS-MALTOPHILIA EXOENZYME ACTIVITY AS CORRELATE IN PATHOGENESIS OF ECTHYMA GANGRENOSUM. *Journal of Clinical Microbiology*, 24(6), 995-997. <https://doi.org/10.1128/jcm.24.6.995-997.1986>
- Brooke, J. S. (2012). *Stenotrophomonas maltophilia*: an Emerging Global Opportunistic Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(1), 2-41. <https://doi.org/10.1128/cmr.00019-11>
- Brooke, J. S. (2014). New strategies against *Stenotrophomonas maltophilia*: a serious worldwide intrinsically drug-resistant opportunistic pathogen. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*, 12, 1-4.
- Burke, J.P. (2003). Infection control—A problem for patient safety. *N. Engl. J. Med*, 348, 651-656.
- Caylan, R., Kaklikkaya, N., Aydin, K., Aydin, F., Yilmaz, G., Ozgumus, B., & Koksai, I. (2004). An epidemiological analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* strains in a university hospital. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 57(2), 37-40. <Go to ISI>://WOS:000221138100002
- Cercenado, M. E. (2006). *Stenotrophomonas maltophilia*: un patógeno nosocomial emergente. Disponible en: [http://www.seimc.org/control/revi\\_Bacte/Smalto.htm](http://www.seimc.org/control/revi_Bacte/Smalto.htm)
- Chang, Y. T., Lin, C. Y., Chen, Y. H., & Hsueh, P. R. (2015). Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and

therapeutic options. *Frontiers in microbiology*, 6, 893.  
doi:10.3389/fmicb.2015.00893

Chawla, K., Vishwanath, S., Gupta, A. (2014). *Stenotrophomonas maltophilia* in Lower Respiratory Tract Infections. *J. Clin. Diagn. Res. JCDR*, 8, 20-22.

Cikman, A., Parlak, M., Bayram, Y., Guducuoglu, H., & Berktas, M. (2016). Antibiotics resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from various clinical specimens. *African Health Sciences*, 16(1), 149-152.  
<https://doi.org/10.4314/ahs.v16i1.20>

Corzo-Delgado, J. E. & Gómez-Mateos, J. M. (2006). *Stenotrophomonas maltophilia*, un patógeno nosocomial de importancia creciente. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 24,1-3.

Costerton, J.W., Lewandowski, Z. , Caldwell, DE , Korber, DR , Lappin-Scott, HM ( 1995 ) Biopelículas microbianas. En *Annual Review of Microbiology* , vol. 49. Ornston, LN, Ballows, A. y Greenberg, EP (eds). Palo Alto, CA: Annu Rev Inc, págs. 711 - 745 .

Craig, L., Forest, K. T., & Maier, B. (2019). Type IV pili: dynamics, biophysics and functional consequences. *Nature reviews microbiology*, 17(7), 429-440.

Craig, L., Pique, M. E., & Tainer, J. A. (2004). Type IV pilus structure and bacterial pathogenicity. *Nature Reviews Microbiology*, 2(5), 363-378.

Crossman, L. C., Gould, V. C., Dow, J. M., Vernikos, G. S., Okazaki, A., Sebahia, M., ... & Avison, M. B. (2008). The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome biology*, 9(4), 1-13.

- Cruz-Córdova, A., Mancilla-Rojano, J., Luna-Pineda, V. M., Escalona-Venegas, G., Cázares-Domínguez, V., Ormsby, C., ... & Xicohtencatl-Cortes, J. (2020). Molecular epidemiology, antibiotic resistance, and virulence traits of *Stenotrophomonas maltophilia* strains associated with an outbreak in a Mexican tertiary care hospital. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 50.
- De Oliveira-Garcia, D., Dall'Agnol, M., Rosales, M., Azzuz, A., Alcantara, N., Martinez, M. B., & Giron, J. A. (2003). Fimbriae and adherence of *Stenotrophomonas maltophilia* to epithelial cells and to abiotic surfaces. *Cellular Microbiology*, 5(9), 625-636. <https://doi.org/10.1046/j.1462-5822.2003.00306.x>
- De Oliveira-Garcia, D., Dall'Agnol, M., Rosales, M., Azzuz, A., Martinez, M. B., & Giron, J. A. (2002). Characterization of flagella produced by clinical strains of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Emerging Infectious Diseases*, 8(9), 918-923. <https://doi.org/10.3201/eid0809.010535>
- Demiraslan, H., Sevim, M., Pala, Ç., Durmaz, S., Berk, V., Kaynar, L., Metan, G. (2013). Factores de riesgo que influyen en la mortalidad relacionada con la infección por *Stenotrophomonas maltophilia* en pacientes de hematología y oncología. *Int. J. Hematol*, 97, 414-420.
- Denton, M., & Kerr, K. G. (1998). Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clinical Microbiology Reviews*, 11(1), 57-+. <https://doi.org/10.1128/cmr.11.1.57>
- Denton, M., Todd, N. J., Kerr, K. G., Hawkey, P. M., & Littlewood, J. M. (1998). Molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from clinical specimens from patients

with cystic fibrosis and associated environmental samples. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(7), 1953-1958. <https://doi.org/10.1128/jcm.36.7.1953-1958.1998>

Ding, X., Yin, B., Qian, L., Zeng, Z., Yang, Z., Li, H., ... & Zhou, S. (2011). Screening for novel quorum-sensing inhibitors to interfere with the formation of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *Journal of medical microbiology*, 60(12), 1827-1834.

Donlan, R. M. (2001). Biofilms and device-associated infections. *Emerg Infect Dis* 7:277-81.

Duan, Z., Qin, J., Liu, Y., Li, C., & Ying, C. (2020). Molecular epidemiology and risk factors of *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a Chinese teaching hospital. *BMC microbiology*, 20, 1-9.

DuMont, A. L., & Cianciotto, N. P. (2017). *Stenotrophomonas maltophilia* Serine Protease StmPr1 Induces Matrilysis, Anoikis, and Protease-Activated Receptor 2 Activation in Human Lung Epithelial Cells. *Infection and immunity*, 85(12), e00544-17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00544-17>

Ebrahim-Saraie, H. S., Heidari, H., Soltani, B., Mardaneh, J., & Motamedifar, M. (2019). Prevalence of antibiotic resistance and integrons, *sul* and *Smqnr* genes in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* from a tertiary care hospital in Southwest Iran. *Iranian journal of basic medical sciences*, 22(8), 872.

Esposito, A., Pompilio, A., Bettua, C., Crocetta, V., Giacobazzi, E., Fiscarelli, E., ... & Di Bonaventura, G. (2017). Evolution of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis lung over chronic infection: a genomic and phenotypic population study. *Frontiers in microbiology*, 8, 1590.

- Farrell, D. J., Sader, H. S., Flamm, R. K., & Jones, R. N. (2014). Ceftolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). *International journal of antimicrobial agents*, 43(6), 533-539.
- Flores-Trevino, S., Bocanegra-Ibarias, P., Camacho-Ortiz, A., Morfin-Otero, R., Salazar-Sesatty, H.A., Garza-Gonzalez, E. (2019). *Stenotrophomonas maltophilia* biofilm: Its role in infectious diseases. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther*, 17, 877-893.
- Fluit, A. C., Bayjanov, J. R., Aguilar, M. D., Cantón, R., Elborn, S., Tunney, M. M., ... & Ekkelenkamp, M. B. (2022). Taxonomic position, antibiotic resistance and virulence factor production by *Stenotrophomonas* isolates from patients with cystic fibrosis and other chronic respiratory infections. *BMC microbiology*, 22(1), 129.
- Gajdács, M., & Urbán, E. (2020). A 10-year single-center experience on *Stenotrophomonas maltophilia* resistotyping in Szeged, Hungary. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 10(2), 91-97.
- Gallo, S.W., Figueiredo, T.P., Bessa, M.C., Pagnussatti, V.E., Ferreira, C.A.S., Oliveira, S.D. (2016). Isolation and characterization of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from a Brazilian hospital. *Microb. Drug Resist. Larchmt N*. 22, 688-695. doi: 10.1089/mdr.2015.0306
- García-León, G., Hernández, A., Hernando-Amado, S., Alavi, P., Berg, G., & Martínez, J. L. (2014). A function of SmeDEF, the major quinolone resistance determinant of *Stenotrophomonas maltophilia*, is the colonization of plant roots. *Applied and environmental microbiology*, 80(15), 4559-4565.

- Gil-Gil, T., & Martínez, J. L. (2022). Fosfomycin resistance evolutionary pathways of *Stenotrophomonas maltophilia* in different growing conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1132.
- Golkar, Z., Bagasra, O., & Pace, D. G. (2014). Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 8(02), 129-136.
- Gomes, I. B., Querido, M. M., Teixeira, J. P., Pereira, C. C., Simões, L. C., & Simões, M. (2019). Prolonged exposure of *Stenotrophomonas maltophilia* biofilms to trace levels of clofibric acid alters antimicrobial tolerance and virulence. *Chemosphere*, 235, 327-335.
- Gomes, I. B., Simoes, L. C., & Simoes, M. (2020). Influence of surface copper content on *Stenotrophomonas maltophilia* biofilm control using chlorine and mechanical stress. *Biofouling*, 36(1), 1-13. <https://doi.org/10.1080/08927014.2019.1708334>
- Gould, V. C., Okazaki, A., & Avison, M. B. (2013). Coordinate hyperproduction of SmeZ and SmeJK efflux pumps extends drug resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(1), 655-657.
- Govender, R., Amoah, I. D., Kumari, S., Bux, F., & Stenstrom, T. A. (2020). Detection of multidrug resistant environmental isolates of acinetobacter and *Stenotrophomonas maltophilia*: a possible threat for community acquired infections? *Journal of Environmental Science and Health Part a-Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering*, 56(2), 213-225. <https://doi.org/10.1080/10934529.2020.1865747>

- Govender, R., Amoah, I. D., Kumari, S., Bux, F., & Stenström, T. A. (2021). Detection of multidrug resistant environmental isolates of *Acinetobacter* and *Stenotrophomonas maltophilia*: a possible threat for community acquired infections?. *Journal of environmental science and health. Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering*, 56(2), 213-225.
- Haig, S. J., Kotlarz, N., Kalikin, L. M., Chen, T., Guikema, S., LiPuma, J. J., & Raskin, L. (2020). Emerging investigator series: bacterial opportunistic pathogen gene markers in municipal drinking water are associated with distribution system and household plumbing characteristics. *Environmental Science-Water Research & Technology*, 6(11), 3032-3043. <https://doi.org/10.1039/d0ew00723d>
- Hatziagorou, E., Orenti, A., Drevinek, P., Kashirskaya, N., Meizahav, M., De Boeck, K., Pflieger, A., Sciensano, M.T., Lammertyn, E., Macek, M., et al. (2020). Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis-data from the European cystic fibrosis society patient registry. *J. Cyst. Fibros.*, 19, 376-383.
- Herrera-Heredia, S. A., Pezina-Cantú, C., Garza-González, E., Bocanegra-Ibarias, P., Mendoza-Olazarán, S., Morfín-Otero, R., ... & Flores-Treviño, S. (2017). Risk factors and molecular mechanisms associated with trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* in Mexico. *Journal of medical microbiology*, 66(8), 1102-1109.
- Hu, L. F., Chen, G. S., Kong, Q. X., Gao, L. P., Chen, X., Ye, Y., & Li, J. B. (2016). Increase in the prevalence of resistance determinants to trimethoprim/sulfamethoxazole in clinical *Stenotrophomonas maltophilia* isolates in China. *Plos one*, 11(6), e0157693.

- Huang, R.C., Chiu, C.H., Chiang, T.T., Tsai, C.C., Wang, Y.C., Chang, F.Y., Yang, Y.S., Wang, C.H. (2022). Hospital-acquired infections in patients hospitalized with COVID-19: First report from Taiwan. *J. Chin. Med. Assoc.*, 85, 922-927.
- Huang, Y. W., Hu, R. M., Chu, F. Y., Lin, H. R., & Yang, T. C. (2013). Characterization of a major facilitator superfamily (MFS) tripartite efflux pump EmrCABsm from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(11), 2498-2505.4
- Huedo, P., Yero, D., Martinez-Servat, S., Ruyra, À., Roher, N., Daura, X., & Gibert, I. (2015). Decoding the genetic and functional diversity of the DSF quorum-sensing system in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Frontiers in microbiology*, 6, 761.
- Huertas-Franco, V., & Lacayo-Pallais, M. (2014). Neumonía por *Stenotrophomonas maltophilia*. *Acta Médica Costarricense*, 56 (1), 27-30.
- Ivanov, V., Stabnikov, V., Zhuang, W. Q., Tay, J. H., & Tay, S. T. L. (2005). Phosphate removal from the returned liquor of municipal wastewater treatment plant using iron-reducing bacteria. *Journal of Applied Microbiology*, 98(5), 1152-1161. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2005.02567.x>
- Jeon, Y. D., Jeong, W. Y., Kim, M. H., Jung, I. Y., Ahn, M. Y., Ann, H. W., Ahn, J. Y., Han, S. H., Choi, J. Y., Song, Y. G., Kim, J. M., & Ku, N. S. (2016). Risk factors for mortality in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *Medicine*, 95(31), e4375. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004375>
- Jia, W., Wang, J., Xu, H., & Li, G. (2015). Resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* to fluoroquinolones: prevalence

in a university hospital and possible mechanisms. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(5), 5177-5195.

Jones, B. M., Wagner, J. L., Chastain, D. B., Bookstaver, P. B., Stover, K., Lin, J., ... & Bland, C. M. (2022). Real-world, multicentre evaluation of the incidence and risk factors for non-susceptible *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 28, 282-287.

Jucker, B. A., Harms, H., & Zehnder, A. J. B. (1996). Adhesion of the positively charged bacterium *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* 70401 to glass and teflon. *Journal of Bacteriology*, 178(18), 5472-5479. <https://doi.org/10.1128/jb.178.18.5472-5479.1996>

Juhász, E., Pongrácz, J., Iván, M., & Kristóf, K. (2015). Antibiotic susceptibility of sulfamethoxazole-trimethoprim resistant *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated at a tertiary care centre in Hungary. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 62(3), 295-305.

Junco, S. J., Bowman, M. C., & Turner, R. B. (2021). Clinical outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* infection treated with trimethoprim/sulfamethoxazole, minocycline, or fluoroquinolone monotherapy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 58(2), 106367.

Kalidasan, V., & Neela, V. K. (2020). Twitching motility of *Stenotrophomonas maltophilia* under iron limitation: In-silico, phenotypic and proteomic approaches. *Virulence*, 11(1), 104-112.

Khanum, I., Ilyas, A. y Ali, F. (2020). Meningitis por *Stenotrophomonas maltophilia* - Serie de casos y revisión de

la literatura. Cureus, 12(10), e11221.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.11221>

- Kim, E. J., Kim, Y. C., Ahn, J. Y., Jeong, S. J., Ku, N. S., Choi, J. Y., Yeom, J. S., & Song, Y. G. (2019). Risk factors for mortality in patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia and clinical impact of quinolone-resistant strains. *BMC infectious diseases*, 19(1), 754.  
<https://doi.org/10.1186/s12879-019-4394-4>
- Lai, C. H., Chi, C. Y., Chen, H. P., Chen, T. L., Lai, C. J., Fung, C. P., Yu, K. W., Wong, W. W., & Liu, C. Y. (2004). Clinical characteristics and prognostic factors of patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 37(6), 350-358.
- Lee, MR., Wang, HC., Yang, CY. et al. (2014). Clinical characteristics and outcomes of patients with pleural infections due to *Stenotrophomonas maltophilia* at a medical center in Taiwan, 2004-2012. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33, 1143-1148. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2060-8>
- Li, Y., Liu, X., Chen, L., Shen, X., Wang, H., Guo, R., Li, X., Yu, Z., Zhang, X., Zhou, Y., & Fu, L. (2023). Comparative genomics analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* strains from a community. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 13, 1266295.  
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1266295>
- Liao, C. H., Chang, C. L., Huang, H. H., Lin, Y. T., Li, L. H., & Yang, T. C. (2021). Interplay between OmpA and RpoN regulates flagellar synthesis in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Microorganisms*, 9(6), 1216.

- Lin, Y. T., Huang, Y. W., Chen, S. J., Chang, C. W., & Yang, T. C. (2015). The SmeYZ efflux pump of *Stenotrophomonas maltophilia* contributes to drug resistance, virulence-related characteristics, and virulence in mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(7), 4067-4073.
- Lin, Y. T., Huang, Y. W., Liou, R. S., Chang, Y. C., & Yang, T. C. (2014). MacABCsm, an ABC-type tripartite efflux pump of *Stenotrophomonas maltophilia* involved in drug resistance, oxidative and envelope stress tolerances and biofilm formation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(12), 3221-3226.
- Lockhart, S. R., Abramson, M. A., Beekmann, S. E., Gallagher, G., Riedel, S., Diekema, D. J., Quinn, J. P., & Doern, G. V. (2007). Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the united states between 1993 and 2004. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(10), 3352-3359. <https://doi.org/10.1128/jcm.01284-07>
- Looney, W. J. (2005). Role of *Stenotrophomonas maltophilia* in hospital-acquired infection. *Br J Biomed Sci*, 62,145-54; quiz 1 p following 154.
- López Rodríguez, R., Lado Lado, F. L., Rodríguez López, I., Gamallo Theodosio, R., Lorenzo Zúñiga, V., & Rodríguez-Otero, L.. (2003). Endocarditis por *Stenotrophomonas maltophilia*: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Anales de Medicina Interna*, 20(6), 42-46. Recuperado de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992003000600010&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992003000600010&lng=es&tlng=es)
- Lu, P.L., Liu, Y.C., Toh, H.S., Lee, Y.L., Liu, Y.M., Ho, C.M., Huang, C.C., Liu, C.E., Ko, W.C., Wang, J.H., Tang, H.J., Yu,

K.W., Chen, Y.S., Chuang, Y. C., Xu, Y., Ni, Y., Chen, Y.H., & Hsueh, P. R. (2012). Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: 2009-2010 results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *International journal of antimicrobial agents*, 40 Suppl, S37-S43. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(12\)70008-0](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(12)70008-0)

Majumdar, R., Karthikeyan, H., Senthilnathan, V., & Sugumar, S. (2022). Review on *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging multidrug-resistant opportunistic pathogen. *Recent Patents on Biotechnology*, 16(4), 329-354.

Mantzarlis, K., Deskata, K., Papaspyrou, D., Leontopoulou, V., Tsolaki, V., Zakyntinos, E., Makris, D. (2022). Incidence and Risk Factors for Blood Stream Infection in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *Antibiotics*,

McCutcheon, J. G., & Dennis, J. J. (2021). The potential of phage therapy against the emerging opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Viruses*, 13(6), 1057.

McCutcheon, J. G., Lin, A., & Dennis, J. J. (2020). Isolation and Characterization of the Novel Bacteriophage AXL3 against *Stenotrophomonas maltophilia*. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6338.

McCutcheon, J. G., Lin, A., & Dennis, J. J. (2022). Characterization of *Stenotrophomonas maltophilia* phage AXL1 as a member of the genus Pamexvirus encoding resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Scientific Reports*, 12(1), 10299.

- Melville, S., & Craig, L. (2013). Type IV pili in Gram-positive bacteria. *Microbiology and molecular biology reviews*, 77(3), 323-341.
- Memish, Z. A., Shibl, A. M., Kambal, A. M., Ohaly, Y. A., Ishaq, A., & Livermore, D. M. (2012). Antimicrobial resistance among non-fermenting Gram-negative bacteria in Saudi Arabia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(7), 1701-1705. <https://doi.org/10.1093/jac/dks091>
- Menekşe, Ş., Altınay, E., Oğuş, H., Kaya, Ç., Işık, M.E., Kırallı, K. (2022). Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo por *Stenotrophomonas maltophilia* en pacientes inmunocompetentes. *Infect. Dis. Clin. Microbiol*, 3, 178-184.
- Mohanty, S., Firdaus, S., & Mohanty, R. R. (2021). *Stenotrophomonas maltophilia*: An uncommon cause of liver abscess. *IDCases*, 24, e01125.
- Mooney, L., Kerr, K. G., & Denton, M. (2001). Survival of *Stenotrophomonas maltophilia* following exposure to concentrations of tobramycin used in aerosolized therapy for cystic fibrosis patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 17(1), 63-66. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(00\)00307-1](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(00)00307-1)
- Morsi, S. S., Sharaf, H. E., & Gerges, M. A. (2016). Association of sul genes and class 1 integron with trimethoprim-sulfamethoxazole Resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates in Zagazig University, Egypt. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*, 17(3), 158-165.

- Nicodemo, A. C. & Paez, J. I. (2007). Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 26, 229-237.
- Nicoletti, M., Iacobino, A., Prosseda, G., Fiscarelli, E., Zarrilli, R., De Carolis, E., Petrucca, A., Nencioni, L., Colonna, B., Casalino, M., (2010). *Stenotrophomonas maltophilia* strains from cystic fibrosis patients: genomic variability and molecular characterization of some virulence determinants. *Int. J. Med. Microbiol.* 301 (1), 34-43.
- Ochoa-Sanchez, L. E., & Vinuesa, P. (2017). Evolutionary Genetic Analysis Uncovers Multiple Species with Distinct Habitat Preferences and Antibiotic Resistance Phenotypes in the *Stenotrophomonas maltophilia* Complex. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1548. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01548>
- Pages, D., Rose, J., Conrod, S., Cuine, S., Carrier, P., Heulin, T., & Achouak, W. (2008). Heavy metal tolerance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *PloS one*, 3(2), e1539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001539>
- Palleroni, N. J., & Bradbury, J. F. (1993). STENOTROPHOMONAS, A NEW BACTERIAL GENUS FOR XANTHOMONAS-MALTOPHILIA (HUGH 1980) SWINGS ET-AL 1983. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 43(3), 606-609. <https://doi.org/10.1099/00207713-43-3-606>
- Park, B.C., Lim, H.R., Park, S.J., Koh, J.-W. (2021). Características clínicas y manejo de la queratitis por *Stenotrophomonas maltophilia*. *Ophthalmol. Ther.* 2021, 10, 525-533. Mohanty, S.; Firdaus, S.; Mohanty, R.R. *Stenotrophomonas maltophilia*: An uncommon cause of liver abscess. *IDCases*, 24, e01125.

- Pelicic, V. (2019). Monoderm bacteria: the new frontier for type IV pilus biology. *Molecular microbiology*, 112(6), 1674-1683.
- Persat, A., Inclan, Y. F., Engel, J. N., Stone, H. A., & Gitai, Z. (2015). Type IV pili mechanochemically regulate virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(24), 7563-7568.
- Peters, D. L., McCutcheon, J. G., & Dennis, J. J. (2020). Characterization of novel broad-host-range bacteriophage DLP3 specific to *Stenotrophomonas maltophilia* as a potential therapeutic agent. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1358.
- Peters, D. L., McCutcheon, J. G., Stothard, P., & Dennis, J. J. (2019). Novel *Stenotrophomonas maltophilia* temperate phage DLP4 is capable of lysogenic conversion. *BMC genomics*, 20(1), 1-17.
- Pompilio, A., Piccolomini, R., Picciani, C., D'Antonio, D., Savini, V., & Di Bonaventura, G. (2008). Factors associated with adherence to and biofilm formation on polystyrene by *Stenotrophomonas maltophilia*: the role of cell surface hydrophobicity and motility. *FEMS microbiology letters*, 287(1), 41-47.
- Pompilio, A., Pomponio, S., Crocetta, V., Gherardi, G., Verginelli, F., Fiscarelli, E., et al. (2011). Caracterización fenotípica y genotípica de aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia* de pacientes con fibrosis quística: diversidad del genoma, formación de biopelículas y virulencia. *BMC Microbiol* , 11. 159.
- Pratt, L. A., & Kolter, R. (1998). Genetic analysis of *Escherichia coli* biofilm formation: roles of flagella, motility, chemotaxis and type I pili. *Molecular Microbiology*, 30(2), 285-293. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.01061.x>

- Qiang, A., Shu-man, D., Bin, Z., Zheng, L., Jia, X. & Jia-Li, S. (2021). Simultaneous denitrification and hexavalent chromium removal by a newly isolated *Stenotrophomonas maltophilia* strain W26 under aerobic conditions. *Environmental Chemistry*, 18, 20-30.
- Ribitsch, D., Heumann, S., Karl, W., Gerlach, J., Leber, R., Birner-Gruenberger, R., Gruber, K., Eiteljoerg, I., Remler, P., Siegert, P., Lange, J., Maurer, K. H., Berg, G., Guebitz, G. M., & Schwab, H. (2012). Extracellular serine proteases from *Stenotrophomonas maltophilia*: Screening, isolation and heterologous expression in *E. coli*. *Journal of biotechnology*, 157(1), 140-147.  
<https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2011.09.025>
- Saleh, R. O., Hussen, B. M., Mubarak, S. M., & Mostafavi, S. K. S. (2021). High diversity of virulent and multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in Iraq. *Gene Reports*, 23, 101124.
- Sánchez, M. B. (2015). Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Frontiers in microbiology*, 6, 658.
- Schembri, M. A., Sokurenko, E. V., & Klemm, P. (2000). Functional flexibility of the FimH adhesin: Insights from a random mutant library. *Infection and Immunity*, 68(5), 2638-2646.  
<https://doi.org/10.1128/iai.68.5.2638-2646.2000>
- Senol, E. (2004). *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. *Journal of Hospital Infection*, 57(1), 1-7.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.01.033>
- Shekhawat, S. S., Gupta, A. B., Kulshreshtha, N. M. B & Prakash, R. (2021). UV disinfection studies on chlorine tolerant

bacteria recovered from treated sewage. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9(3), 105253.

Shekhawat, S. S., Gupta, A. B., Kulshreshtha, N. M., & Prakash, R. (2021). UV disinfection studies on chlorine tolerant bacteria recovered from treated sewage. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9(3), 105253. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.105253>

Shekhawat, S. S., Kulshreshtha, N. M., & Gupta, A. B. (2020). Investigation of chlorine tolerance profile of dominant gram negative bacteria recovered from secondary treated wastewater in Jaipur, India. *Journal of Environmental Management*, 255, 109827. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.109827>

Silva, J. B., Storms, Z., & Sauvageau, D. Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiology Letters*, 2016; 363 (4), 1 February 2016, fnw002.

Singhal, L., Kaur, P., & Gautam, V. (2017). *Stenotrophomonas maltophilia*: from trivial to grievous. *Indian journal of medical microbiology*, 35(4), 469-479.

Sumida, K., Chong, Y., Miyake, N., Akahoshi, T., Yasuda, M., Shimono, N., et al. (2015) Risk Factors Associated with *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia: A Matched Case-Control Study. *PLoS ONE*, 10(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133731>

Toro, María Dolores del; Rodríguez-Baño, Jesús; Martínez-Martínez, Luis; Pascual, Álvaro; Pérez-Canoa, Ramón; Perea, Evelio J; Muniain, Miguel Ángel. (2006). Características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de la infección por *Stenotrophomonas maltophilia* / *Epidemiology, clinical features and prognosis of infections due to Stenotrophomonas*

*maltophilia*. Enferm. infecc. microbiol. clín. (Ed. impr.); 24(1): 4-9.

Trifonova, A., & Strateva, T. (2019). *Stenotrophomonas maltophilia*- a low-grade pathogen with numerous virulence factors. *Infectious diseases*, 51(3), 168-178.

Vallet, I., Olson, J. W., Lory, S., Lazdunski, A., & Filloux, A. (2001). The chaperone/usher pathways of *Pseudomonas aeruginosa*: identification of fimbrial gene clusters (cup) and their involvement in biofilm formation. *Proceedings of the national academy of sciences*, 98(12), 6911-6916.

Victor, M. A., Arpi, M., Bruun, B., Jønsson, V., Hansen, M. M. (1994). *Xanthomonas maltophilia* bacteremia in immunocompromised hematological patients. *Scand. J. Infect. Dis.*, 26, 163-170.

Villarino, M. E., Stevens, L. E., Schable, B., Mayers, G., Miller, J. M., Burke, J. P., & Jarvis, W. R. (1992). Risk factors for epidemic *Xanthomonas maltophilia* infection/colonization in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 13(4), 201-206. <https://doi.org/10.1086/646510>

Wang, G., Xu, N., Yang, L., Zheng, F., Sai, L., Zhou, J., Yang, S. (2019). Community acquired *Stenotrophomonas maltophilia* discitis: Diagnosis aided by shotgun metagenomic sequencing. *Int. J. Infect. Dis*, 81, 1-3.

Wang, W. S., Liu, C. P., Lee, C. M., & Huang, F. Y. (2004). *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in adults: four years' experience in a medical center in northern Taiwan. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 37(6), 359-365.

Waters, V. J., Gomez, M. I., Soong, G., Amin, S., Ernst, R. K., & Prince, A. (2007). Immunostimulatory properties of the

emerging pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Infection and Immunity*, 75(4), 1698-1703.  
<https://doi.org/10.1128/iai.01469-06>

Waters, V., Atenafu, E.G., Lu, A., Yau, Y., Tullis, E., Ratjen, F. (2013). Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* infection and mortality or lung transplantation in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.*, 12, 482-486.

Wei, C., Ni, W., Cai, X., Zhao, J., & Cui, J. (2016). Evaluation of trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT), minocycline, tigecycline, moxifloxacin, and ceftazidime alone and in combinations for SXT-susceptible and SXT-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* by in vitro time-kill experiments. *PLoS One*, 11(3), e0152132.

Windhorst, S., Frank, E., Georgieva, D. N., Genov, N., Buck, F., Borowski, P., & Weber, W. (2002). The major extracellular protease of the nosocomial pathogen *Stenotrophomonas maltophilia* - Characterization of the protein and molecular cloning of the gene. *Journal of Biological Chemistry*, 277(13), 11042-11049. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109525200>

Wu, C. M., Huang, H. H., Li, L. H., Lin, Y. T., & Yang, T. C. (2022). Molecular characterization of three tandemly located flagellin genes of *Stenotrophomonas maltophilia*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3863.

Wu, H., Zhang, Y., Jiang, Y., Wu, H., Sun, W., & Huang, Y. P. (2021). Characterization and genomic analysis of  $\Phi$ SHP3, a new transposable bacteriophage infecting *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of Virology*, 95(9), 10-1128.

Yi-Tsung & Huang, Yi Wei & Liou, Rung-Shiuan & Chang, Yi-Chih & Yang, Tsuey-Ching. (2014). MacABCsm, an ABC-type tripartite efflux pump of *Stenotrophomonas maltophilia* involved in drug

resistance, oxidative and envelope stress tolerances and biofilm formation. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 69. 10.1093/jac/dku317.

Zajac, O. M., Tyski, S., & Laudy, A. E. (2022). Phenotypic and molecular characteristics of the MDR efflux pump gene-carrying *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated in Warsaw, Poland. *Biology*, 11(1), 105.

Zgair, A. K., & Al-Adressi, A. M. H. (2013). *Stenotrophomonas maltophilia* fimbrin stimulates mouse bladder innate immune response. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 32, 139-146.

Zgair, A. K., & Chhibber, S. (2011). Adhesion of *Stenotrophomonas maltophilia* to mouse tracheal mucus is mediated through flagella. *Journal of medical microbiology*, 60(7), 1032-1037.

Naciones Unidas. (2015, 25 septiembre). La Asamblea General adopta la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. Naciones Unidas. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/2015/09/la-asamblea-general-adopta-la-agenda-2030-para-el-desarrollo-sostenible/>

Savoldi, A., Carrara, E., Gladstone, B. P., Azzini, A. M., Göpel, S., & Tacconelli, E. (2019). Gross national income and antibiotic resistance in invasive isolates: analysis of the top-ranked antibiotic-resistant bacteria on the 2017 WHO priority list. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 74(12), 3619-3625. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz381>

Organización Mundial de la Salud. (2017, 27 febrero). La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes->

[list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed](#)

Objetivos de Desarrollo Sostenible. (s/f). Objetivo 3: Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades. Naciones Unidas.

<https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>

Centers for Disease Control and Prevention. (2023, 28 septiembre).

One Health Basics.

<https://www.cdc.gov/onehealth/basics/index.html>

World Health Organization. (s/f). One Health.

<https://www.who.int/europe/initiatives/one-health>

Loyola, E. (2006). Progress on children's environmental health in the Americas. Florence: International Conference for the Evaluation of Global Health Strategies.

Environment programme. (s/f). Antimicrobial resistance: a global threat.

<https://www.unep.org/topics/chemicals-and-pollution-action/pollution-and-health/antimicrobial-resistance-global-threat#:~:text=According%20to%20recent%20estimates%2C%20in,p,overty%20in%20the%20next%20decade>.

Organización Panamericana de la Salud. (2024, 27 enero). La resistencia a los antimicrobianos y el cambio climático, temas clave para las Américas en la 154ª reunión del Consejo Ejecutivo de la OMS.

<https://www.paho.org/es/noticias/27-1-2024-resistencia-antimicrobianos-cambio-climatico-temas-clave-para-americas-154a>

ONU programa para el medio ambiente. (2022, 18 noviembre).

Resistencia a los antimicrobianos: es el momento de la acción colectiva.

<https://www.unep.org/es/noticias-y-reportajes/comunicado-de-prensa/resistencia-los-antimicrobianos-es-el-momento-de-la>

