

ARTICULO DE REVISION

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA MICROORGANISMO MULTIDROGO-RESISTENTE EMERGENTE

Univ. Jose Antonio Viruez Soto
Interno de la Carrera De Medicina
Universidad Mayor De San Andres

Asesor: Dr. Enrique Revollo Montero
Jefe del Servicio de Medicina Cuarta - Unidad de Infectología
Hospital de Clínicas Universitario - ciudad de La Paz, Bolivia

RESUMEN

Se realiza una revisión basada en la literatura a partir de fuentes reconocidas, acerca de un microorganismo importante en cuanto a su epidemiología, y sobretodo por sus características relacionadas a su susceptibilidad y resistencia con respecto a diferentes grupos de antimicrobianos, explicándose además el mecanismo de ésta última y otras características más, como el cuadro clínico, la morbi-mortalidad y otros analizados en el presente.

Palabras clave: Susceptibilidad, Resistencia, Antimicrobianos, Microbiología

ABSTRACT

A review of the literature based on recognized sources was realized, about an important microorganism as for it's epidemiology, and overalls for their characteristics related to their susceptibility and resistance to different antibiotic groups, being also explained the mechanism of this and many other more characteristics, as the clinical manifestations, the morbi-mortality and others; analyzed in the present.

Key Words.- Susceptibility, Resistance, Antibiotics, Microbiology

INTRODUCCION

Stenotrophomonas maltophilia, conocida desde 1961 como *Pseudomonas maltophilia* y desde 1983 como *Xanthomonas maltophilia* es un bacilo gramnegativo no esporulado, pequeño, fino, móvil mediante un flagelo polar multitrico, no fermentador, oxidasa negativo, generalmente no hemolítico, olor característico a amoníaco, aerobio estricto, poco exigente que se desarrolla en forma rápida en los medios de cultivo corrientes utilizados de rutina siendo las colonias rugosas de 3-5mm de diámetro, brillantes y de color blanco a amarillento; con las características de tornar las colonias color amarillo en MacConkey y café verdoso en agar sangre, y con una temperatura óptima

de crecimiento es 35°C, que es reclasificada como el único miembro del género *Stenotrophomonas* en 1993, habiéndose descrito *Stenotrophomonas africana* en 1997 como otro componente del género después de ser aislada a partir de LCR de un paciente infectado por VIH con meningoencefalitis en Ruanda^{1,2}. *S. maltophilia* es un microorganismo ubicuo cuyo hábitat principal es acuático incluyendo ríos, pozos, lagos, agua embotellada, y aguas negras, además de encontrarse en el suelo, plantas, animales y residuos orgánicos; la incidencia nosocomial de ésta bacterias se está viendo incrementada en los últimos años³. *Pseudomonas aeruginosa* ha sido históricamente el patógeno gramnegativo

no fermentador mayoritariamente aislado en las infecciones nosocomiales, aunque los datos confirman el incremento en la aparición de microorganismos como *S. maltophilia* y *Acinetobacter baumannii*, con incidencia del 14% y el 7,6%, respectivamente del total de aislamientos, y con incrementos considerables a través del tiempo. *S. maltophilia*, en la última década, ha emergido como una importante causa de infección nosocomial, en particular en individuos inmunodeprimidos o con enfermedades crónicas debilitantes. Aunque es un patógeno preferentemente nosocomial, en los últimos años se ha puesto de manifiesto que la infección adquirida en la comunidad es más habitual de lo que, en un principio, se pensaba^{4,5}.

Epidemiología

Se considera que *S. maltophilia* es un patógeno nosocomial emergente. Este hecho ha quedado demostrado en las últimas décadas. *Stenotrophomonas maltophilia* se encuentra en distintos medios y regiones geográficas, siendo aislado de una variedad de superficies y objetos hospitalarios ya sean no críticos o críticos como agua destilada, soluciones desinfectantes, fluidos intravenosos, jabones, descontaminantes preoperatorios, esfigmomanómetros, termómetros, sumideros, grifos, máquinas de hielo, tubos con EDTA, piscinas de hidroterapia, nebulizadores, humidificadores, máquinas de diálisis, equipos de terapia para inhalación, circuitos de aparatos de ventilación mecánica, catéteres de succión traqueal, bombas auxiliares cardiopulmonares y en ocasiones en las manos del personal sanitario. También se ha encontrado en superficies domésticas en estudios realizados en pacientes con fibrosis quística^{4,7}.

Vía de Entrada y Factores de Riesgo Intrínsecos-Extrínsecos para la Infestación

La vía de entrada de *S. maltophilia* frecuentemente se desconoce; se cree que la hospitalización prolongada y la antibioticoterapia de amplio espectro como carbapenemes, fluoroquinolonas o

ceftazidima podrían seleccionar este microorganismo en las vías respiratorias, tracto gastrointestinal de los pacientes o en fuentes ambientales, lo cual explicaría su alto polimorfismo genético entre los aislamientos obtenidos de pacientes del mismo centro o servicio. Se tienen factores de riesgo intrínseco, como la inmunodepresión de diferente naturaleza y enfermedades previas subyacentes: neutropenia, EBPOC, enfermedad cardiovascular, hepatobiliar, VIH, diabetes mellitus, drogadicción, tabaquismo, alcoholismo u otros; un factor especialmente asociado a la adquisición de *S. maltophilia* es la presencia de neoplasias, destacando entre ellas las leucemias agudas y el carcinoma de mama^{3,4}. Los pacientes con infección respiratoria por *S. maltophilia* suelen padecer alguna enfermedad pulmonar de base, como EBPOC, fibrosis quística, siendo ésta última una de las enfermedades fatales en etnias de raza blanca con una incidencia reportada de 1:2000 a 1:3200 recién nacidos vivos, aislándose *S. maltophilia* a partir del esputo de pacientes con fibrosis quística. Puede ser responsable de hasta un 5% de las neumonías nosocomiales asociadas a ventilación mecánica, con la utilización de antimicrobianos de amplio espectro, y con las neumonías previas por otros microorganismos como *P. aeruginosa*. El impacto de *S. maltophilia* en la función pulmonar es incierta, en algunos pacientes, parece ser responsable de una disminución de la función pulmonar, mientras que en otros, puede colonizar pulmones ya dañados. Las propiedades inmunomodulatorias de *S. maltophilia* fueron estudiadas "in vitro" por medio de la estimulación del epitelio aéreo y líneas de macrófagos⁶. Aislamientos respiratorios y no respiratorios de *S. maltophilia* provocaron gran immunoestimulación y elevaron significativamente la expresión de IL-8 por las células epiteliales aéreas, también como la expresión del factor de necrosis tumoral alfa por macrófagos. Como factores de riesgo extrínsecos se encuentran la presencia de catéteres vasculares, trasplante, diálisis, ventilación asistida o traqueotomía, técnicas

diagnósticas invasoras, hospitalización prolongada, estancia en UTI o unidades neonatales, corticosteroides, quimioterapia citotóxica, exposición a pacientes infectados y muy especialmente la exposición previa a antibioticoterapia de amplio espectro, lo cual ocurre en pacientes con fibrosis quística como grupo de riesgo particular, siendo una población sometida a antibioticoterapia de amplio espectro con varios regímenes anuales de antibióticos, hospitalizaciones frecuentes, y de forma añadida las infecciones pulmonares previas y la enfermedad crónica respiratoria. Aunque *S. maltophilia* es considerado de baja patogenicidad, los principales factores de virulencia incluyen la resistencia a múltiples antimicrobianos, la adherencia a materiales plásticos y la producción de exoenzimas como la elastasa y la gelatinasa⁵. Existen datos sobre la posibilidad de que el triclosan como compuesto antimicrobiano de amplio espectro utilizado ampliamente en pastas de dientes, soluciones de limpieza, vestimenta hospitalaria y otros; seleccione cepas mutantes de *Stenotrophomonas maltophilia* que expresan su multidrogo resistencia posiblemente debida a mutaciones en genes que codifican enol-reductasas, considerando que si el triclosan puede seleccionar cepas mutantes multidrogo resistentes, constituye un gran riesgo para la emergencia de éstas cepas con un origen medio-ambiental, caracterizado por la utilización común de triclosan en productos caseros⁶⁻⁷.

Identificación Microbiológica

El diagnóstico de laboratorio se determina sobretodo en base al olor característico a amoníaco, movilidad provista por el flagelo polar multitríco, tinción Gram negativo, prueba de oxidasa negativa y ADNasa positiva, debiendo incubarse hasta 72 horas con la finalidad de evitar los falsos negativos^{1, 3, 6}.

Clínica y Gabinete

Cultivado de cualquier localización en pacientes hospitalizados, se encuentra principalmente como microorganismo

contaminante sin acompañarse de clínica; sin embargo, puede causar gran variedad de síndromes clínicos como infección asociada a catéter, endocarditis, neumonía, bronquitis purulenta, infecciones del sistema nervioso central, bacteriemia infección del tracto urinario, infección de la herida quirúrgica, celulitis, ectima gangrenoso, mastoiditis, epididimitis, endoftalmitis e infecciones osteoarticulares; que suelen ser de adquisición nosocomial, y sólo ocasionalmente se han descrito como adquiridas en la comunidad. Ante el aislamiento de *S. maltophilia* en una muestra clínica habitualmente no estéril, como los exudados de heridas y del tracto respiratorio superior, o cuando se aísla junto a otros microorganismos, siempre se debe plantear el significado clínico de dicho aislamiento, ya que es muy difícil diferenciar en estos casos entre colonización e infección⁴. En general, cuando se utilizan criterios estrictos para definir esta última, un 50-60% de los pacientes en los que se aísla *S. maltophilia* en una muestra clínica tienen una infección causada por este microorganismo. Entre el 40 y el 89% de los aislamientos de *S. maltophilia* proceden del tracto respiratorio y en una gran parte de estos casos se considera que *S. maltophilia* es un simple colonizador de la vía respiratoria superior. Esta bacteria constituye una extraña causa de endocarditis pues sólo 23 casos han sido descritos en la literatura médica y la mayoría de ellos con el antecedente de tratamiento dental, shunt ventrículo-atrial, cistoscopia sin profilaxis, catéteres venosos centrales, adictos a drogas por vía parenteral o como complicación del recambio valvular cardíaco, sobretodo éstas 2 últimas; la sintomatología se muestra de forma aguda con relación a la rotura del absceso paravalvular, presentando fiebre, bacteriemia e insuficiencia cardíaca congestiva secundaria, manifestada a un inicio con taquipnea, taquicardia, ingurgitación yugular, soplo de doble componente en foco aórtico, crepitantes diseminados en ambos campos pulmonares y edemas con fovea en ambas extremidades inferiores. La mayoría de

éstos casos se produjeron en pacientes con válvulas cardíacas protésicas (60%), siendo la más comúnmente afectada la aórtica cuya forma de presentación resultó precoz dentro de los dos primeros meses postcirugía en tan sólo 5 casos (36%) mientras que en los 9 restantes (64%) la aparición fue tardía transcurridos 2 ó más meses del postoperatorio, en más del 50% de los episodios, debe tomarse muy en cuenta que *S. maltophilia* puede producir endocarditis, con la finalidad de lograr un diagnóstico precoz para evitar consecuencias fatales. A un inicio, la fórmula leucocitaria, el resto de los parámetros bioquímicos y la analítica elemental de orina son normales. Cuando *S. maltophilia* afecta vía aérea, radiológicamente pueden manifestarse como infiltrados unilaterales o bilaterales, afectando a uno o varios lóbulos, con o sin derrame pleural⁴⁻⁷.

Resistencia y Sensibilidad Antimicrobiana

Aunque *S. maltophilia* es un microorganismo con limitada virulencia, presenta resistencia intrínseca a múltiples antimicrobianos y además, debido a su lento crecimiento y a su elevada tasa de mutación puede desarrollar rápida resistencia adquirida frente a varias clases de antimicrobianos, sin embargo, a pesar de su gran diversidad genómica, *S. maltophilia* posee una gran homogeneidad fenotípica en su perfil de sensibilidad. Por otro lado, su resistencia intrínseca de alto grado le confiere un carácter de multiresistencia por la cual no se ve afectada por la acción de diferentes y numerosos agentes antimicrobianos. Esta resistencia inherente o natural, en combinación con las resistencias adquiridas por presión selectiva de los antimicrobianos, le supone una ventaja ecológica sobre otros posibles patógenos en el medio hospitalario. Para la determinación de la sensibilidad de este microorganismo se han descrito problemas con todos los métodos, por lo cual son preferibles el método de dilución en agar, los de dilución y microdilución en caldo, y el E-test frente al de difusión con discos

que presenta una baja reproducibilidad^{9,10}.

Mecanismos de Resistencia de *S. maltophilia*

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, por ello, en la resistencia a un mismo grupo de antimicrobianos pueden estar implicados varios mecanismos.

Resistencia a los B-lactámicos.- La baja permeabilidad de la membrana externa de *S. maltophilia* a los antibióticos B-lactámicos, debida probablemente al bajo número de moléculas de porinas, podría explicar en parte la resistencia intrínseca basal de este microorganismo a estos antibióticos, aunque también la presencia de sistemas de expulsión activa puede contribuir a dicha resistencia. No obstante, este fenotipo de multiresistencia a los B-lactámicos, se debe, principalmente, a la producción de dos tipos de B-lactamasas inducibles, L1 y L2. La L1 es una metaloenzima dependiente de Zinc, fundamentalmente con actividad penicilinas, pero capaz de hidrolizar a todos los B-lactámicos, incluidas penicilina, cefalosporinas y carbapenemes, pero no los monobactames (aztreonam). Es sensible a la acción de agentes quelantes como el EDTA, pero no a la de los inhibidores de B-lactamasas. La L2 es una cefalosporinasa que contiene serina en su centro activo e hidroliza penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, pero no carbapenemes. Es sensible a la acción de los inhibidores de B-lactamasas, especialmente a la del ácido clavulánico, y resistente a la acción del EDTA.

Resistencia a los Aminoglucósidos.- El principal mecanismo de resistencia intrínseca es la disminución en la acumulación de estos antimicrobianos en el interior de la bacteria, lo que puede deberse a cambios en las proteínas de membrana externa o en el lipopolisacárido. Se pueden producir variaciones en la

sensibilidad a los aminoglucósidos según la temperatura de incubación (30°C y 37°C). Un elevado número de cepas de *S. maltophilia* poseen la 6'-N-acetiltransferasa de tipo I, que explicaría la resistencia intrínseca de este organismo a la amikacina, netilmicina y tobramicina y, en menor medida, a gentamicina.

Resistencia a Macrólidos.- Se describe la presencia de un grupo de genes relacionados con la resistencia a antibióticos y metales pesados, resultante de la transferencia a partir de bacterias grampositivas. Uno de estos genes codifica la macrólido 2'-fosfotransferasa II, que presenta una elevada homología en proteínas con respecto a la presente en *S. aureus*.

Resistencia a las Quinolonas.- Difiere de la de otros bacilos gramnegativos no fermentadores en el hecho de que las mutaciones en los genes *gyrA* y *parC*, que codifican las subunidades A del ADN girasa y topoisomerasa IV, no parecen tener un papel importante en la adquisición de la resistencia. Tampoco existe una explicación clara de por qué muchas cepas de *S. maltophilia* son sensibles al ácido nalidíxico y resistentes al norfloxacin o al ciprofloxacino. La sobreexpresión de un sistema de expulsión activa que afectara a estos últimos compuestos, pero no al primero, podría explicar este fenotipo.

Resistencia a Múltiples Antimicrobianos.- La presencia de bombas de expulsión activa es un mecanismo que contribuye de forma importante al fenotipo de resistencia múltiple, sea intrínseca o adquirida. Estos sistemas se componen de tres proteínas localizadas en la membrana interna, en el espacio periplásmico, y en la membrana externa formando un canal capaz de eliminar hacia el exterior un gran número de sustancias mediante un mecanismo dependiente de protones. Estos sistemas activos denominados SmeM (*Stenotrophomonas multidrug efflux*), presentarían un comportamiento análogo a los descritos en *P. aeruginosa*. Recientemente se ha caracterizado un nuevo sistema de expulsión activa

denominado SmeDEF⁸⁻¹⁰.

Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos

La composición del medio de cultivo es un factor determinante, ya que el medio IsoSensitest®, que cuenta con suplementos como sangre de caballo o suero fetal bovino, parece el más adecuado al ofrecer menores variaciones en los resultados, mientras que el agar Mueller-Hinton produce una disminución de la sensibilidad a diferentes agentes, especialmente con los B-lactámicos. La concentración de Zinc puede influir en la sensibilidad de *S. maltophilia* al imipenem, pero no al meropenem, y la concentración de iones divalentes como Calcio o Magnesio afecta a la concentración mínima inhibitoria de las carboxipenicilinas y ureidopenicilinas. Se ha observado que la sensibilidad a los aminoglucósidos, quinolonas, macrólidos, colistina y polimixina B disminuye cuando las bacterias se incuban a 30°C, en comparación con los resultados obtenidos a 37°C. Este efecto de disminución de la sensibilidad a 30°C se observa mínimamente con los B-lactámicos, cloranfenicol, tetraciclinas, rifampicina y fosfomicina, mientras que con el cotrimoxazol, prácticamente no se ha observado ninguna diferencia. Los métodos de microdilución en caldo y E-test proporcionan resultados más fiables que el de difusión con disco que, en general, es inapropiado, poco reproducible y con marcadas variaciones en los resultados observados a las 24 h y a las 48 h de incubación. Se recomienda que para la doxiciclina, minociclina o cotrimoxazol, que muestran gran actividad frente a *S. maltophilia*, independientemente del método y del tiempo de lectura empleados, es preferible la interpretación de los resultados transcurridas 16-18 h, mientras que para los agentes bactericidas es aconsejable la incubación hasta 48 h. Dado que algunas infecciones producidas por *S. maltophilia*, como el shock séptico, las lesiones de la piel o la peritonitis en pacientes sometidos a diálisis, pueden cursar con bajas temperaturas, se propone

que, en estos casos, se realice la determinación de la sensibilidad a 30 °C.¹⁰

Patrones de Sensibilidad a los Antimicrobianos y Tratamiento Eficaz de *Stenotrophomonas maltophilia*

La *S. maltophilia* es resistente a múltiples agentes antimicrobianos, especialmente a los B-láctamicos, debido a que presenta, al menos, cuatro tipos de B-lactamasas. Salvo algunas excepciones, las penicilinas y las cefalosporinas presentan una escasa actividad frente a este microorganismo. Menos del 25% de las cepas son sensibles a la ticarcilina, piperacilina y aztreonam, y aproximadamente el 50% de las cepas son sensibles a la ceftazidima, cefepima y piperacilina-tazobactam. Los aminoglucósidos presentan una actividad generalmente inferior al 20%. Los macrólidos, a pesar de presentar una reducida actividad, no deben descartarse debido a su papel en la inhibición de la formación de biopelícula en *S. maltophilia*. La sensibilidad a las quinolonas es variable, aunque las nuevas quinolonas como el moxifloxacino y el grepafloxacino parecen tener una mayor actividad que el levofloxacino y el ciprofloxacino. La minociclina y la doxiciclina, pero no la tetraciclina, tienen una buena actividad "in vitro". En buena parte de los estudios, el antibiótico de primera elección, para esta bacteria, es el trimetoprim-sulfametoxazol, presentando una actividad "in vitro" cercana al 100%, que por ser bacteriostático, se debe utilizar la máxima dosis tolerada, que además parece ser más efectivo cuando se asocia a la ticarcilina-clavulánico, utilizándose éste último en caso de intolerancia a cotrimoxazol. Así mismo, es de vital importancia, la retirada del material protésico y de los catéteres infectados en caso de endocarditis con recambio valvular que estaría indicado, sobre todo, en la endocarditis protésica tardía. En algunos estudios se ha utilizado el levofloxacino como otra alternativa válida, pero hay que tener en cuenta que el tratamiento en monoterapia con este agente puede conducir a la aparición de resistencias. Debido a la no siempre buena respuesta

a la monoterapia, junto con la rápida aparición de fenotipos de resistencia múltiple, se ha propuesto la utilización de asociaciones de antimicrobianos, dos, e incluso tres; y el empleo de las máximas dosis toleradas para el tratamiento de las infecciones producidas por este microorganismo, destacando principalmente cotrimoxazol, minociclina, ticarcilina-ácido clavulánico y cefalosporinas de tercera o cuarta generación¹¹.

Morbi-Mortalidad

Es difícil atribuirle en todos los casos a la infección causada por el patógeno por sí mismo, ya que las enfermedades de base de los pacientes contribuyen claramente a esta elevada tasa. Se ha descrito que la mortalidad cruda de los pacientes que adquieren *S. maltophilia* oscila entre el 7% y el 69%, correspondiendo los porcentajes más altos a los que padecen una neoplasia o a los inmunodeprimidos con bacteriemia⁸.

Prevención y Control de las Infecciones Nosocomiales por *S. maltophilia*

Debe vigilarse su incidencia en todos los centros que tratan a pacientes con factores de riesgo, para detectar de forma precoz la aparición de brotes epidémicos. Las medidas de prevención deben incluir la aplicación de protocolos de limpieza y desinfección adecuados de los objetos ambientales de riesgo en función de sus características, la aplicación de las medidas de prevención de infecciones asociadas a dispositivos invasores, el seguimiento de las medidas de higiene básicas y el uso apropiado de los antimicrobianos de amplio espectro. Además, en los pacientes neutropénicos, se debe eludir el consumo de agua embotellada no carbonatada. También, como profilaxis y durante las epidemias nosocomiales, tiene especial importancia, la higiene de las manos y el uso de guantes por parte del personal sanitario^{12, 13}.

CONCLUSIONES

La importancia en la emergencia del presente microorganismo se da en la gran

cantidad de antimicrobianos ante los cuales posee una resistencia muy importante, tornándose en un gran riesgo microbiológico en caso de presentar una elevada virulencia; además de la interesante posibilidad de encontrarlo en distintas locaciones, desde equipos de

unidades de terapia intensiva, hasta dentro de domicilios de ciertos pacientes. Resultaría importante determinar la incidencia de éste microorganismo en nuestro medio, tomando en cuenta las consideraciones realizadas en líneas superiores.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sevillano D, Valdezate S, Gómez-Lus ML. Estado actual de la sensibilidad de *Stenotrophomonas maltophilia*. Rev Esp Quimioter. Madrid Jun 2001.14(2):138-54
2. Cercenado E. *Stenotrophomonas maltophilia*: Un Patógeno Nosocomial Emergente. Madrid. Disponible en: http://www.seimc.org/control/revi_Bacte/Smalto.htm
3. López R, Lado FL, Rodríguez I, Gamallo R, Lorenzo V, Rodríguez-Otero L. Endocarditis por *Stenotrophomonas maltophilia*: presentación de un caso y revisión de la literatura. An Med Interna (Madrid) 2003.20:312-6.
4. Mayer-Hamblett N, Aitken M, Rubinfeld G, Ramsey B. Association between *Stenotrophomonas maltophilia* and lung function in cystic fibrosis. Thorax 2004.59:955-9.
5. San Gabriel P, Zhou J, Tabibi S, Chen Y, Trauzzi M, Saiman L. Antimicrobial Susceptibility and Synergy Studies of *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates from Patients with Cystic Fibrosis. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials New York 2004.48(1).168-71
6. Sanchez P, Moreno E, Martinez JL. The Biocide Triclosan Selects *Stenotrophomonas maltophilia* Mutants that Overproduce the SmeDEF Multidrug Efflux Pump. Madrid, Spain. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. May 1997.41(5):1140-2.
7. Waters VJ, Gómez MI, Soong G, Amin S, Ernst RK, Prince A. Immunostimulatory properties of the emerging pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. Infect Immun. New York, USA. April 2007. 75(4):1698-703.
8. Closed database: Schaumann R. *Stenotrophomonas maltophilia*. Un importante patógeno bacteriano [database on the Internet]: siic salud. [updated 2003 Dic 12; cited 2007 Jul 02]. Disponible en: <http://www.siicsalud.com/dato/dat035/03d03000.htm>
9. Krueger T, Clark E, Nix D. In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* to various antimicrobial combinations. Diagn Microbiol Infect Dis.2001.41:71-8
10. Zhang L, Li X, Poole K. SmeDEF multidrug efflux pump contributes to intrinsic multidrug resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother. 2001.45:3497-503
11. Wolf A, Fritze A, Hagemann M, Berg G. *Stenotrophomonas rhizophila* sp; a novel plant-associated bacterium with antifungal properties. Evol Microbiol. 2002.52:1937-44
12. Ribera A, Domenech A, Ruiz J, et al. Mutations in *gyrA* and *parCQRDRS* are not relevant for quinolone resistance in epidemiological unrelated *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. Microb Drug Resist. 2002.8:245-51
13. Dawis MA, Isenberg HD, France KA, Jenkins SG. In vitro activity of gatifloxacin alone and in combination with cefepime, meropenem, piperacillin and gentamicin against multidrug-resistant organisms. J Antimicrob Chemother. 2003.51:1203-11