

Sinergia entre el *Staphylococcus aureus* y la *Pseudomonas aeruginosa* en las heridas ortopédicas complejas en un modelo de rata

DR. KELLY J. HENDRICKS, DR. TIM A. BURD, DR. JEFFREY O. ANGLIN,
DR. ANDREW W. SIMPSON, DR. GORDON D. CHRISTENSEN Y
DR. BARRY J. GAINOR

Investigación realizada en el Departamento de Cirugía Ortopédica,
University of Missouri-Columbia, y en el Servicio de Investigación,
Harry S. Truman Memorial Veterans Hospital, Columbia, Missouri

Antecedentes: Nosotros observamos interacción en los animales inoculados concomitantemente con *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* durante un estudio de la eficacia de surfactantes para la desinfección de heridas quirúrgicas ortopédicas. Esto nos llevó a investigar si podría demostrarse sinergia entre el *Staphylococcus aureus* y la *Pseudomonas aeruginosa* en las heridas ortopédicas complejas en un modelo de rata.

Métodos: Se implantó un alambre en el proceso espinoso de una vértebra lumbar de ratas Sprague-Dawley a través de una incisión dorsal. Los animales se dividieron en dos grupos: el grupo uno fue inoculado con *Staphylococcus aureus* o con *Pseudomonas aeruginosa*, y el grupo dos recibió inoculación polimicrobiana con ambos microorganismos de prueba en concentraciones variables. Después de la inoculación, las heridas se irrigaron y cerraron. 14 días después de la operación, todos los animales fueron sacrificados y se cultivaron especímenes de las heridas. El número de unidades formando colonias (CFU, por sus siglas en inglés) de *Staphylococcus aureus* o de *Pseudomonas aeruginosa* necesarias para causar infección en el 50% de los animales (ID₅₀) se determinó con el método de Reed-Muench. Se calculó el promedio de infección asociado con cada combinación de inoculación y los dos grupos se compararon.

Resultados: El ID₅₀ fue de 2.8×10^4 CFU para el *Staphylococcus aureus* y de 4.8×10^5 CFU para la *Pseudomonas aeruginosa*. La combinación de 10^3 CFU de *Staphylococcus aureus* con concentraciones bajas (10^2 , 10^3 ó 10^4 CFU) de *Pseudomonas aeruginosa* produjo promedios de infección que fueron más altos que aquellos encontrados con cualquiera de los organismos solos en las mismas concentraciones. La combinación de 10^3 CFU de *Staphylococcus aureus* y 10^3 CFU de *Pseudomonas aeruginosa* produjo 75% de promedio de infección, el cual fue significativamente más alto ($p = 0.004$) que el asociado con 10^3 CFU de cualquiera de los organismos solos. A medida que la concentración de *Pseudomonas aeruginosa* se aumentó (a 10^5 , 10^6 y 10^7 CFU), esta tendencia revirtió y el promedio de infección disminuyó a 33% ($p = 0.004$). Las concentraciones bajas de *Pseudomonas aeruginosa* (de 0 a 10^5 CFU) combinadas con 10^6 CFU de *Staphylococcus aureus* produjeron promedios de infección que variaron de 83% hasta 100%. Sin embargo, en las concentraciones más altas de *Pseudomonas aeruginosa* (10^6 y 10^7 CFU), el promedio de infección otra vez disminuyó a 33% ($p = 0.005$). Únicamente se aisló *Staphylococcus aureus* de los cultivos de los especímenes de los animales que habían recibido inoculación polimicrobiana.

Conclusiones: Se demostró sinergia entre el *Staphylococcus aureus* y la *Pseudomonas aeruginosa* cuando en la herida habían niveles bajos de cada organismo. A medida que se aumentó la concentración de *Pseudomonas aeruginosa*, los promedios de infección cayeron por debajo de lo que se podría haber previsto, lo cual sugiere que concentraciones bajas de *Pseudomonas aeruginosa* aumentan la capacidad del *Staphylococcus aureus* para causar infección en este modelo de herida ortopédica. Al mismo tiempo, la presencia del *Staphylococcus aureus* en las proporciones probadas disminuyó el promedio de infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

Importancia clínica: El *Staphylococcus aureus* es un patógeno que se encuentra comúnmente en pacientes ortopédicos. Se demostró que la patogenicidad del *Staphylococcus aureus* estaba aumentada en presencia de bacterias anaeróbicas. Este es el primer estudio del que tenemos noticias que demuestra sinergia de bajas concentraciones de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* en un modelo de herida, el cual simultáneamente demuestra que el *Staphylococcus aureus* disminuye el promedio de infección causado por *Pseudomonas aeruginosa*.

Sinergia entre *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* em um modelo de rato com ferimentos ortopédicos complexos

POR KELLY J. HENDRICKS, MD, TIM A. BURD, MD, JEFFREY O.
ANGLIN, MD, ANDREW W. SIMPSON, PhD,
GORDON D. CHRISTENSEN, MD E BARRY J. GAINOR, MD

Investigação realizada no Departamento de Cirurgia Ortopédica, Universidade
de Missouri-Columbia, e no Serviço de Pesquisa,
Hospital Memorial dos Veteranos Harry S. Truman, Columbia, Missouri

Histórico: Observamos uma interação em animais inoculados concomitantemente com *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* durante um estudo de eficácia dos surfactantes para desinfecção de ferimentos ortopédicos. Isso nos levou a investigar se seria possível demonstrar sinergia entre o *Staphylococcus aureus* e o *Pseudomonas aeruginosa* em modelos de rato com ferimentos ortopédicos complexos.

Métodos: Um fio foi implantado no processo espinhoso de uma vértebra lumbar de ratos Sprague-Dawley através de uma incisão dorsal. Os animais foram divididos em dois grupos: o grupo um foi inoculado com *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* e o grupo dois recebeu uma inoculação polimicrobiana contendo ambos os organismos de teste em concentrações variadas. Após a inoculação, os ferimentos foram irrigados e fechados. No décimo quarto dia após a operação, todos os animais foram mortos e foram feitas culturas dos espécimes dos ferimentos. Utilizou-se o método de Reed-Muench para determinar o número de unidades formadoras de colônia (CFU – colony-forming units) de *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* necessário para causar infecção em 50% dos animais (ID₅₀). A taxa de infecção associada a cada combinação de inoculação foi calculada e os dois grupos foram comparados.

Resultados: O ID₅₀ foi de 2.8×10^4 CFU para o *Staphylococcus aureus* e 4.8×10^5 CFU para o *Pseudomonas aeruginosa*. A combinação de 10^3 CFU do *Staphylococcus aureus* com baixas concentrações (10^2 , 10^3 ou 10^4 CFU) do *Pseudomonas aeruginosa* produziu taxas de infecção que foram maiores do que as encontradas com cada organismo isolado nas mesmas concentrações. A combinação de 10^3 CFU do *Staphylococcus aureus* e 10^3 CFU do *Pseudomonas aeruginosa* produziu uma taxa de infecção de 75%, o que foi significativamente maior ($p = 0.004$) que as associadas a 10^3 CFU de cada organismo isolado. Com o aumento da concentração de *Pseudomonas aeruginosa* (para 10^5 , 10^6 e 10^7 CFU), essa tendência inverteu-se e a taxa de infecção diminuiu para 33% ($p = 0.004$). Baixas concentrações de *Pseudomonas aeruginosa* (0 a 10^5 CFU) combinadas com 10^6 CFU de *Staphylococcus aureus* produziram taxas de infecção de 83% a 100%. No entanto, nas concentrações mais altas de *Pseudomonas aeruginosa* (10^6 e 10^7 CFU), a taxa de infecção caiu novamente para 33% ($p = 0.005$). Somente o *Staphylococcus aureus* foi isolado das culturas de espécimes dos animais que receberam inoculação polimicrobiana.

Conclusões: Demonstrou-se a existência de sinergia entre o *Staphylococcus aureus* e o *Pseudomonas aeruginosa* quando o ferimento apresentava níveis baixos de cada organismo. Com o aumento da concentração de *Pseudomonas aeruginosa*, as taxas de infecção caíram muito abaixo do previsto, sugerindo que baixas concentrações de *Pseudomonas aeruginosa* aumentam a capacidade do *Staphylococcus aureus* causar infecção neste modelo de ferimento ortopédico. Ao mesmo tempo, a presença de *Staphylococcus aureus* nas taxas testadas diminuiu a taxa de infecção por *Pseudomonas aeruginosa*.

Relevância clínica: O *Staphylococcus aureus* é um patógeno normalmente encontrado em pacientes ortopédicos. Foi demonstrado que a patogenicidade do *Staphylococcus aureus* aumentou na presença de bactérias anaeróbicas. Este é o primeiro estudo de que temos conhecimento que demonstra a existência de sinergia entre o *Staphylococcus aureus* e o *Pseudomonas aeruginosa* em baixas concentrações em um modelo de ferimento e que demonstra simultaneamente que o *Staphylococcus aureus* reduz a taxa de infecção do *Pseudomonas aeruginosa*.