

Artículo

RESISTENCIA A FLUOROQUINOLONAS EN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* Y *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AISLADOS DE TEJIDOS BLANDOS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS, ESTADO ARAGUA.

RESISTANCE TO FLUOROQUINOLONES IN *PSEUDOMONA AERUGINOSA* AND *STAPHILOCCUS AUREUS* ISOLATED FROM SOFT TISSUE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS, ARAGUA STATE.

Andrea Contreras¹

Ana R. Durán¹

Bethelgeuse Sibrian²

María V. Méndez³

RESUMEN

Pseudomonas aeruginosa y *Staphylococcus aureus*, son microorganismos que se encuentran involucrados en diversos procesos infecciosos en pacientes con Diabetes Mellitus. Además, son capaces de desarrollar resistencia a diversas familias de antibióticos. Es por ello que el objetivo de la investigación fue evaluar la resistencia a fluoroquinolonas en *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* aislados de tejidos blandos en pacientes con Diabetes Mellitus, en el Centro de Atención Regional de Podología (CARPO) Estado Aragua. El estudio fue de tipo descriptivo y corte transversal. La estrategia metodológica usada se basó en el uso de cultivos bacteriológicos, técnicas de identificación bacteriana y finalmente, el método de Kirby Bauer para evaluar la resistencia de ambos microorganismos a fluoroquinolonas. Se procesaron 150 muestras, 67 fueron positivas para los microorganismos en estudio. En la presente investigación, *Pseudomonas aeruginosa* fue el organismo principalmente aislado (33,8%), mientras que, *Staphylococcus aureus*, fue el más frecuente entre los cocos gram positivos (13,4%). Se encontró alta resistencia a fluoroquinolonas, siendo para *Pseudomonas aeruginosa* de 95,83% y *S. aureus* de 89,47%. Los factores epidemiológicos y la posibilidad de infección por cepas resistentes, no presentaron asociación estadística. Por el contrario, el tratamiento previo con fluoroquinolonas y el grado de lesión, mostraron tener relación con el microorganismo aislado ($p < 0,05$), lo que indica que, *P.aeruginosa* y *S. aureus* están presentes en pacientes diabéticos.

PALABRAS CLAVE: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, resistencia a fluoroquinolonas, Diabetes Mellitus.

ABSTRACT

Pseudomonas aeruginosa and *Staphylococcus aureus* are microorganisms involved in various infectious diseases in patients diagnosed with Diabetes Mellitus. They have high resistance to certain antibiotics. The aim of the study was to evaluate the resistance to fluoroquinolones in *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* isolated from soft tissue in patients with Diabetes Mellitus in the Regional Service Center Podiatry (CARPO) Aragua State. The study was descriptive and cross-section. The methodological approach was based on the use of bacterial cultures, use of identification techniques and the Kirby Bauer method to evaluate the resistance of both organisms to fluoroquinolones. 150 samples were analyzed, 67 were positive for microorganisms under study. In this study, *Pseudomonas aeruginosa* was the organism isolated mainly (33.8%), while *Staphylococcus aureus* was the most frequent gram-positive cocci (13.4%). A high resistance to fluoroquinolones was found. *Pseudomonas aeruginosa* showed 95.83% and *S. aureus* 89.47%. The epidemiological factors and infection with resistant strains showed no statistical association. By contrast, prior treatment with fluoroquinolones and the degree of injury were found to have a relation with the organism isolated ($p < 0.05$), indicating that *P. aeruginosa* and *S. aureus* are involved in serious injury in diabetic patients.

KEY WORDS: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, resistance to fluoroquinolones, Diabetes Mellitus.

¹Escuela de Bioanálisis. Universidad de Carabobo. Núcleo Aragua. ²Departamento de Microbiología. Escuela de Bioanálisis. Universidad de Carabobo. Núcleo Aragua. ³Unidad de Diagnóstico Microbiológico y Parasitológico. Dpto Clínico Integral. Escuela de Bioanálisis. Universidad de Carabobo. Núcleo Aragua. Correspondencia: mvmendezster@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus, afecta a casi 24 millones de personas en Estados Unidos, constituyendo la séptima causa de muerte para esta región.¹ En Venezuela según estadísticas del Ministerio del Poder Popular para La Salud (MPPS, 2006) la mortalidad por alguna complicación de la Diabetes constituye la sexta causa de muerte con 5,91%.² Esta patología, ocasiona graves complicaciones como enfermedades cardíacas, ceguera, insuficiencia renal y procesos infecciosos en extremidades inferiores¹. El llamado "pie diabético", es el resultado de la coexistencia de neuropatía, vasculopatía e infección.³ Este tipo de afección, es la principal causa de hospitalización del paciente diabético y conduce con frecuencia a la amputación, por lo que representan un problema de salud pública.⁴

Los pacientes con Diabetes tienen una mayor tasa de colonización por *Staphylococcus aureus*, lo que aumenta el riesgo de infección como consecuencia de lesiones en la piel o mucosas.⁵ En ese sentido, *S. aureus* es uno de los principales agentes patógenos en infecciones del pie diabético.⁶ Por otra parte, se ha demostrado que entre las bacterias gram negativas, *Pseudomonas aeruginosa* se encuentra asociada a infección y úlceras de pie en pacientes diabéticos.^{7,8,9} Uno de los principales problemas en las infecciones causadas por *P. aeruginosa* y *S. aureus*, es que pueden exhibir un alto grado de resistencia a diferentes familias de antibióticos, entre los que destacan las fluoroquinolonas.¹⁰

Las fluoroquinolonas, son antibióticos que bloquean la síntesis de los ácidos nucleicos mediante la inhibición de las enzimas Topoisomerasas de tipo II (en bacterias Gram negativas) y tipo IV (en bacterias Gram positivas), las cuales son necesarias para la replicación, recombinación y reparación del ADN de las bacterias.¹¹ Frente a Gram negativos la fluoroquinolona más potente es la ciprofloxacina, mientras que, la levofloxacina y la moxifloxacina tienen una actividad aumentada frente a Gram positivos.¹² Sin embargo, *Pseudomonas*, *Estafilococos* y *Enterococos* pueden desarrollar resistencia, originada por mutaciones en el sitio diana de acción de estos antibióticos o por la presencia de bombas de eflujo.¹¹

En ese orden de ideas, el porcentaje de resistencia de *P. aeruginosa* a fluoroquinolonas según el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC), para el año 2000 fue de 27% en unidades de cuidados intensivos.¹³ En Venezuela para el año 2007, según el "Programa Venezolano de Vigilancia de Resistencia a

los Antimicrobianos" de 1401 cepas de *P. aeruginosa* aisladas en el país, 43,45% presentaron resistencia a fluoroquinolonas.¹⁴ En el caso de *S. aureus* en el año 2008 de 331 cepas aisladas en Venezuela, 21,17% resultaron ser resistentes a este grupo de antimicrobianos.¹⁴

Investigaciones previas han encontrado que la adquisición de infección por *P. aeruginosa* y *S. aureus* multirresistentes, puede estar asociada a determinados factores como estancias hospitalarias prolongadas, tratamiento previo con fluoroquinolonas y antibióticos ? - Lactámicos, alteraciones de las barreras protectoras, la edad y la gravedad del paciente.^{15,16,17}

Por lo antes expuesto, la alta incidencia de Diabetes Mellitus, la mayor susceptibilidad de estos pacientes a contraer infecciones bacterianas por *P. aeruginosa* y *S. aureus*, y la alta resistencia reportada a las fluoroquinolonas, se planteó como objetivo de la presente investigación, evaluar la resistencia a Fluoroquinolonas en cepas de *P. aeruginosa* y *S. aureus*, aisladas de piel y tejidos blandos en pacientes con Diabetes Mellitus, en el Centro de Atención Regional de Podología (CARPO) Estado Aragua, entre Mayo y Agosto del año 2010. Adicionalmente, se determinaron los posibles factores asociados a adquirir infección por *P. aeruginosa* y *S. aureus*, así como, aquellos factores asociados con la resistencia a Fluoroquinolonas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fue realizada una investigación descriptiva y de corte transversal. La población fue constituida por todos los pacientes diabéticos que asistieron al Centro de Atención Regional de Podología (CARPO), Estado Aragua en el período Mayo-Agosto de 2010. Se efectuó un muestreo por cuotas para escoger la muestra en estudio. Los criterios de inclusión empleados estuvieron regidos por el grado de lesión según la escala de Wagner,¹⁸ que permite clasificar la lesión en el Pie Diabético según su severidad (tabla 1). Los pacientes cuyo grado de lesión se identificó como 2, 3 ó 4, fueron seleccionados para pertenecer a la muestra. Finalmente, la muestra estuvo representada por un total de 150 pacientes.

Los pacientes que participaron voluntariamente en la investigación, firmaron un consentimiento informado. Seguidamente, se realizó una encuesta epidemiológica, adaptada a la investigación, que permitió incluir las variables objeto de estudio (edad, sexo, antecedentes de hospitalización en el último año, antecedentes de antibioticoterapia con fluorquinolonas

Tabla 1. Escala de Wagner

Grado	Lesión	Características
0	Ninguna	Pie en riesgo Callos gruesos, cabezas metatarsianas prominentes, dedos en garra, deformidades óseas.
1	Úlceras superficiales	Destrucción total del espesor de la piel
2	Úlceras profundas	Penetra en la piel, grasa, ligamentos pero sin afectar hueso, úlcera infectada.
3	Úlceras profundas más absceso	Extensa, profunda, secreción, infección y mal olor
4	Gangrena limitada	Necrosis de parte del pie.
5	Gangrena extensa	Todo el pie afectado, efectos sistémicos.

Fuente: Barrio y colaboradores, 2010¹⁸

y grado de la lesión reportada). El análisis de los datos consistió en frecuencias absolutas y relativas. Se empleó el programa Epi Info versión 3.5.1. Los parámetros estadísticos utilizados fueron Odds Ratio (OR) con límites de confianza del 95%, Chi cuadrado (X^2) y la Prueba Exacta de Fisher. Un valor estadísticamente significativo estuvo representado por una $p < 0,05$.

Para la recolección de las muestras de las lesiones en piel y tejidos blandos, se realizó la asepsia correspondiente (limpieza de la zona con gasa y solución salina), con el fin de evitar contaminación con microbiota normal. Posteriormente, se tomó la muestra empleando un Culturette. En el caso de lesiones cerradas, se utilizó una lanceta estéril para realizar una punción y obtener material exudativo. La muestra se introdujo en el medio de transporte Stuart y se trasladó al laboratorio para su análisis bacteriológico.¹⁹

Para la identificación de los microorganismos en estudio (*P. aeruginosa* y *S. aureus*), se realizó un cultivo en medios de enriquecimiento y diferenciales poco selectivos (BBL: Agar con Sangre de Carnero al 5% y Agar Mc Conkey respectivamente). Luego de 24 horas de incubación a 35°C, las colonias con características sospechosas fueron identificadas utilizando las pruebas estandarizadas y recomendadas por la literatura.¹⁹

La resistencia a fluorquinolonas se detectó utilizando el método de Disco-difusión en Agar (método de Kirby Bauer), siguiendo las recomendaciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio.²⁰ Se utilizaron discos BBL de Ciprofloxacina 5µg, Levofloxacina 5µg, Lomefloxacina 10µg, Ofloxacina 5µg. Se emplearon como cepas control de *P. aeruginosa* la ATCC 27853 y *S. aureus* ATCC 25923.

RESULTADOS

Se estudiaron 150 muestras de piel y tejidos blandos de pacientes Diabéticos, que asistieron a la sala de cura del Centro de Atención Regional de Podología (CARPO) Estado Aragua. De estas, 67 muestras (45%) fueron positivas para aislados de *S. aureus* y *P. aeruginosa* y las 83 restantes (55%) correspondieron a otros microorganismos.

En las lesiones de piel y tejidos blandos de pacientes diabéticos, el germen principalmente aislado fue *P. aeruginosa*, seguido de especies de Enterobacterias, *S. aureus* y bacilos gram negativos no fermentadores diferentes a *Pseudomonas*, mientras que, *Enterococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, Estafilococos coagulasa negativa, *Streptococcus spp.* y bacilos Gram positivos se aislaron con muy poca frecuencia (Figura 1) De tal manera que, *P. aeruginosa* fue el más frecuente

entre los gérmenes Gram negativos y *S. aureus* el más predominante entre las bacterias Gram positivas.

Posteriormente, se determinaron los perfiles de resistencia frente a fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina y ofloxacina) en los aislamientos de *P. aeruginosa* y *S. aureus*. Se encontró una alta resistencia a esta familia de antibióticos. De los 48 aislamientos de *P. aeruginosa*, 46 (95,83%) resultaron resistentes y solo dos (2) aislados sensibles (4,17%). En relación a *S. aureus* 17 (89,47%) mostraron ser resistentes a fluoroquinolonas, mientras que, solo dos aislamientos (10,53%) fueron sensibles a fluoroquinolonas. En ese sentido, la resistencia observada para *P. aeruginosa* fue mayor que la obtenida para los aislados de *S. aureus*.

La evaluación de la resistencia a cada una de las fluorquinolonas objeto de estudio (ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina y lomefloxacina) fue elevada. En las cepas de *P. aeruginosa* fue 95,83% para ciprofloxacina, levofloxacina y ofloxacina. Sin embargo, el porcentaje de resistencia de *P. aeruginosa* para

lomefloxacina, fue ligeramente más alto (97,83%). Por otra parte, las cepas de *S. aureus* presentaron una resistencia de 89,47% a todas las fluoroquinolonas probadas.

Una vez determinados los perfiles de resistencia a los microorganismos en estudio, se realizó el análisis de los factores epidemiológicos asociados al microorganismo aislado, donde se encontró que no existe relación alguna con el grupo etario, sexo del paciente y antecedentes de hospitalización previa. Sin embargo, los factores como tratamiento previo con fluoroquinolonas, y el grado de lesión de acuerdo a la escala de Wagner, presentaron asociación con el microorganismo aislado, siendo estadísticamente significativo ($p < 0,05$) (Tabla 2).

La aplicación de Odds Ratio (OR), permitió determinar que tanto *P. aeruginosa* como *S. aureus* se encontraban involucrados en las lesiones de mayor severidad (Grado de lesión 3 y 4) con respecto al resto de los microorganismos aislados, con valores de OR

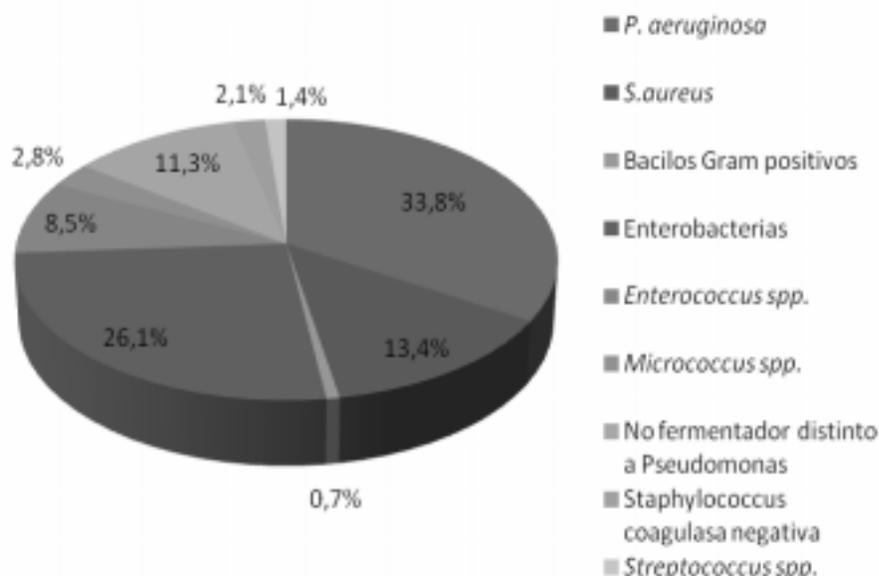


Figura 1. Frecuencia de Microorganismos aislados en muestras de piel y tejidos blandos en pacientes con Diabetes Mellitus.

Fuente: Datos del Estudio.

Tabla 2

Asociación de Factores Epidemiológicos y microorganismos aislados

Factor Epidemiológico	Estratificación	Germen aislado				Parámetros Estadísticos	
		<i>P. aeruginosa</i> (%)	<i>S. aureus</i> (%)	Otros (%)	Total	X ²	P
Grupo Etario	Mayor a 51	42 (33,33)	18 (14,28)	66 (52,38)	126(100)	0,7983	0,7112
	Menor a 50	6 (37,5)	1 (6,3)	9 (56,25)	16 (100)		
Sexo	F	19 (32,75)	4 (6,89)	35 (60,34)	58 (100)	4,1641	0,1280
	M	29 (34,52)	15 (17,85)	40 (47,61)	84 (100)		
Hospitalización Previa	Con Antecedentes	16 (34,78)	7 (15,21)	23 (50)	46 (100)	0,2931	0,9077
	Sin Antecedentes	32 (33,33)	12 (12,5)	52 (54,17)	96 (100)		
Tratamiento previo con Fluoroquinolonas	Con Antecedentes	30 (43,47)	12 (17,39)	27 (39,13)	69 (100)	10,0911	0,0061
	Sin Antecedentes	18 (24,65)	7 (9,58)	48 (65,75)	73 (100)		
Grado de lesión	2	12 (15,79)	7 (9,21)	57 (75)	76 (100)	32,2376	0,0000
	3	32 (54,24)	11 (18,64)	16 (27,12)	59 (100)		
	4	4 (57,14)	1 (14,29)	2 (28,57)	7 (100)		

Fuente: Datos del Estudio.

X² chi cuadrado; p valor probabilístico

superiores a 1 y estadísticamente significativo ($p < 0,05$) (Tabla 3).

En cuanto a la asociación de los factores epidemiológicos y la resistencia a fluoroquinolonas, se

obtuvo que grupo etario, sexo y hospitalización previa, arrojaron un resultado de $OR > 1$, sin significación estadística ($p > 0,05$), lo que indica que la probabilidad de riesgo es baja o inexistente. El tratamiento previo con fluoroquinolonas y el grado de lesión mostraron un riesgo

Tabla 3

Asociación del Grado de la Lesión (Escala de Wagner) e Infección por *P. aeruginosa*, *S. aureus* y otros microorganismos.

Microorganismo aislado	OR	Intervalos de confianza	P
<i>P. aeruginosa</i>			
vs			
<i>S. aureus</i>	0,6	0,1831 - 1, 7837	0,2488
<i>P. aeruginosa</i>			
vs			
Otros	9,5	4,0962 - 22,0321	0,0000
<i>S. aureus</i>			
vs			
Otros	5,4	1,8579 - 15, 8619	0,0018
<i>P. aeruginosa</i> y <i>S. aureus</i>			
vs			
Otros	8	3,7776 - 16,9419	0,0000

Fuente: Datos del Estudio.

OR: Odds Ratio; p valor probabilístico

disminuido (OR<1), siendo estadísticamente significativo solo para el grado de lesión (p<0,05) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Las infecciones bacterianas son una de las complicaciones habituales en pacientes diabéticos y la causa más frecuente de hospitalización. Este tipo de infecciones, generalmente se localizan en la piel, tejidos blandos, pero no es inusual que el hueso se vea afectado.¹⁵ Los principales patógenos descritos como causantes de infección en lesiones de piel y tejidos blandos en diabéticos son: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, otros bacilos Gram negativos (Enterobacterias) y anaerobios (*Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., entre otros).²¹

De los antibióticos más utilizados en la práctica clínica destacan las fluoroquinolonas. Sin embargo, en

los últimos años ha aumentado la resistencia por parte de los microorganismos a las mismas.¹⁰ La presencia de microorganismos resistentes a antibióticos, aumentan la morbimortalidad y el costo del tratamiento.²² Adicionalmente, existen tres (3) aspectos que pueden asociarse a un alto riesgo de aparición de microorganismos multirresistentes, entre los que destacan: a) cronicidad; b) tratamiento antibiótico inadecuado y c) hospitalización.²³

En el presente trabajo de investigación, se encontró que el microorganismo aislado con mayor frecuencia en las lesiones de pacientes diabéticos fue *P. aeruginosa*, mientras que, entre los cocos Gram positivos, *S. aureus* fue el más predominante. Los resultados obtenidos, concuerdan con otras investigaciones que han reportado que *Pseudomonas aeruginosa* representó el patógeno más aislado, seguido de *S. aureus*.^{9,24} No obstante, el porcentaje de

Tabla 4
Asociación de Factores Epidemiológicos y Resistencia a Fluoroquinolonas

Factor Epidemiológico	Estratificación	Frecuencia de aislados Resistentes y Sensibles a Fluoroquinolonas			OR	Intervalos de confianza	P
		R (%)	S (%)	Total (%)			
Grupo Etario	Mayor a 51	56 (93,33%)	4 (6,67%)	60 (100%)	∞	0,1 - ∞	0,6362
	Menor a 51	7 (100%)	0 (0%)	7 (100%)			
Sexo	F	21 (91,30%)	2 (8,69%)	23 (100%)	2	0,1 - 29,1	0,4254
	M	42 (95,45%)	2 (4,54%)	44 (100%)			
Hospitalización Previa	Con Antecedentes	23 (100%)	0 (0%)	23 (100%)	∞	0,2 - ∞	0,2764
	Sin Antecedentes	41 (93,18%)	3 (6,81%)	44 (100%)			
Tto. Previo con Fluoroquinolonas	Con Antecedentes	40(95,24%)	2 (4,76%)	42 (100%)	0,4	0,02 - 6,61	0,4624
	Sin Antecedentes	23 (92%)	2 (8%)	25 (100%)			
Grado de Lesión	Mayor Severidad	45 (93,75%)	3(6,25%)	48 (100%)	0,8	0,08 - 8,55	0,0236
	Menor Severidad	18 (94,74%)	1 (5,26%)	19 (100%)			

Fuente: Datos del Estudio.

X² chi cuadrado; *p* valor probabilístico. Menor grado de lesión (pie diabético Grado 2). Mayor grado de Lesión (pie diabético Grado 3 y 4).

aislamiento obtenido en esta investigación, fue mayor en comparación con estudios previos.^{9,24}

La alta frecuencia de aislados de *P. aeruginosa*, podría relacionarse con su amplia distribución en el ambiente, su capacidad de crecimiento en condiciones de humedad, y ser un patógeno oportunista.^{11,25} En ese sentido, los pacientes con pie diabético cumplen las condiciones necesarias como: (I) El desarrollo de la úlcera, y (II) Alteración de las defensas normales del

huésped.¹⁵ *P. aeruginosa* se desarrolla particularmente en úlceras exudativas o tratadas con vendajes húmedos o hidroterapia.¹⁵

En la presente investigación, se encontró que *S. aureus* fue el más predominante entre los cocos Gram positivos. Resultados similares han sido reportados previamente.²⁴ Otros estudios como el de Johnston (2008), sugirió que dado el alto grado de colonización de este microorganismo en piel, se produce un aumento

del riesgo de desarrollar un proceso infeccioso a consecuencia de lesiones.⁵ Otros autores han propuesto que *S. aureus* es uno de los principales agentes patógenos en infecciones del pie diabético.^{6,23}

La utilidad clínica de las fluoroquinolonas actualmente está disminuyendo debido a la rápida aparición de cepas resistentes.²⁶ Basados en esto, se determinó la frecuencia de aislados de *P. aeruginosa* y *S. aureus* resistentes a esta familia de antimicrobianos. Los resultados obtenidos reflejaron un alto porcentaje de resistencia en cepas de *P. aeruginosa* (95,83%); y *S. aureus* (89,47%). El "Programa Venezolano de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos" en los años 2007 y 2008, reportó porcentajes más bajos de resistencia a fluoroquinolonas para *P. aeruginosa* (43,45%) y *S. aureus* (21,87%)⁴, en comparación a los obtenidos en el presente estudio.

Por otra parte, la resistencia a ciprofloxacina y levofloxacina en cepas de *P. aeruginosa* reportada en esta investigación fue 95,83%. Varios autores coinciden en la alta resistencia a estos antibióticos.^{27,28} Lujan y colaboradores (2008), reportaron que *P. aeruginosa* presentaba 57% de resistencia a ciprofloxacina.²⁸ Por otro lado, Martínez y colaboradores (2009), encontraron 68,4% de resistencia para ciprofloxacina y 78,9% para levofloxacina.²³

En relación a *S. aureus*, los resultados obtenidos revelaron un alto grado de resistencia (89,47%). Hidalgo y colaboradores (2008), también reportaron alta resistencia a Ciprofloxacina (92,3%) especialmente en aislados meticilino resistentes.²⁹

La alta resistencia observada puede deberse al uso generalizado de las fluoroquinolonas en el tratamiento de diversos procesos infecciosos. En unidades de cuidados intensivos en EEUU, se ha reportado un aumento considerable en la resistencia de *P. aeruginosa* a ciprofloxacina, asociado con un mayor uso del mismo.³⁰

En relación al análisis de posibles factores epidemiológicos que pudieran estar asociados al microorganismo causante de la infección y la resistencia a fluoroquinolonas, se observó que el tratamiento previo con fluoroquinolonas y el grado de la lesión presentaron una relación estadísticamente significativa (Tabla 2). Barberán (2009),¹⁵ sugiere que en aquellos pacientes que han estado sometidos a tratamiento antimicrobiano, se facilita la colonización e infección por microorganismos multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* y que los individuos sometidos

a largos periodos de hospitalización son susceptibles a infecciones por este tipo de microorganismos. Sin embargo, en el presente estudio no se encontró asociación epidemiológica con antecedentes de hospitalización previa.

Con respecto a la asociación encontrada entre el grado de lesión y el microorganismo aislado, se encontró que *P. aeruginosa* y *S. aureus* representan un factor asociado importante en la producción de lesiones de mayor severidad (Grado 3 y 4) a diferencia del resto de los microorganismos aislados (tabla 3). Este resultado, podría deberse a la presencia de factores y mecanismos de patogenicidad propios de estos gérmenes. En ese sentido, las cepas de *P. aeruginosa* presentan en su estructura una cápsula de polisacáridos, se caracterizan por ser productoras de biopelículas, piocianina y toxinas, entre otros.¹⁰ Por su parte, *Staphylococcus aureus* es capaz de producir toxinas como citotoxinas (á, â, ã), toxinas exfoliativas y enterotoxinas, que provocan toxicidad celular, estimulación de proliferación de los linfocitos T y mediadores inflamatorios.¹¹

Al hecho anteriormente descrito, se suma la condición del paciente diabético, cuyas barreras de defensa natural se encuentran alteradas, por lo que poseen mayor susceptibilidad de contraer infecciones bacterianas por microorganismos multirresistentes.^{15,21}

Finalmente, el análisis de factores de riesgo asociados a resistencia a fluoroquinolonas, reveló la existencia de bajo riesgo con respecto al grupo etario, sexo, hospitalización previa, tratamiento previo con fluoroquinolonas y el grado de la lesión, siendo este último estadísticamente significativo (Tabla 4). Estos resultados difieren con otras investigaciones que reportaron que el tratamiento previo con fluoroquinolonas (ciprofloxacina), la estancia hospitalaria y antecedentes de infección, representaban factores asociados al aislamiento de microorganismos resistentes a fluoroquinolonas.^{16,31}

Se concluye en la presente investigación, que se encontró un alto porcentaje de resistencia a fluorquinolonas en *P. aeruginosa* y *S. aureus*, aislados de pacientes diabéticos que asistieron al Centro de Atención Regional de Podología (CARPO) del Estado Aragua. Los análisis estadísticos sugieren que, *P. aeruginosa* y *S. aureus* parecen estar asociados a lesiones de mayor grado de severidad en el paciente diabético, a diferencia del resto de los microorganismos. Estos resultados deben llamar poderosamente la atención, ya que indican que es necesario implementar mecanismos de vigilancia bacteriológica en los pacientes

con ulcera diabética que asisten a la institución. Las medidas deben incluir: i) La implementación rutinaria de cultivos bacteriológicos en lesiones de pacientes diabéticos. ii) Evaluación de susceptibilidad a otras familias de antimicrobianos, con el fin de ofrecer otras opciones terapéuticas en este tipo de pacientes y iii) Realizar de manera permanente, estudios para detectar resistencia a diferentes familias de antibióticos como medida preventiva.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Esther Machado, Directora del Centro de Atención Regional de Podología (CARPO) del Estado Aragua y a todo el personal que labora en esta institución. Al personal del Dpto. de Microbiología de la Escuela de Bioanálisis. Al personal de la Unidad de Diagnóstico Microbiológico y Parasitológico-Escuela de Bioanálisis-Sede Aragua. A la Profesora Argelia Celis por su asesoría a nivel metodológico. Al Profesor Luis Manuel Pérez por su apoyo en el análisis estadístico

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Centro para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC). Number of People with Diabetes Increases to 24 Million Estimates of Diagnosed Diabetes Now Available for all U.S. Counties. Disponible: <http://www.cdc.gov/media/pressrel/2008/r080624.htm> [Consulta: Febrero 14, 2010]. 2008.
- 2) Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). Anuario de Mortalidad. Disponible: http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones_msds/Epidemiologia/estadistica/Index.htm [Consulta: Abril 3, 2009].
- 3) Martínez, A. Tratamiento de la infección en el pie diabético. *Cirugía Española*. 2004; 76 (01).
Disponible: http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet?_f=7064&ip=190.201.240.206&articuloid=13064057 [Consulta: Abril 3, 2009].
- 4) Aragón y Ortiz (2002). El pie diabético. Madrid: ELSEVIER-MASS
- 5) Johnston, S. *Clinical Immunology Reviews Series: An approach to the patient with recurrent superficial abscesses*. *Clinical and Experimental Immunology* 2008; 152(3): 397-405.
- 6) Widatalla, A., Mahadi, S., Shower, M., Elsayem, H., Ahmed, M. Implementation of diabetic foot ulcer classification system for research purposes to predict lower extremity amputation. *J Diabetes Dev Ctries*, 2009; 29(1): 1-5.
- 7) Nuñez, Ly Soto, A. Evaluación clínica y de laboratorio de las infecciones producidas por *Pseudomonas aeruginosa* en el Hospital Arzobispo Loyza. *Revista peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales* 2001; 1(4). Disponible: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/SPEIT/2001_n4/eval_clini.htm [Consulta: Febrero 13, 2009].
- 8) Zambrano, F., Herrera, A. Susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Pseudomonas Aeruginosa* aisladas en el laboratorio del Hospital Regional Dr. Leonardo Guzmán de Antofagasta, Chile. *Revista chilena de infectología*, 2004; 21(2): 117-124.
- 9) Ekta, B., Garg, A., Bhatia, S., Chander, J. Spectrum of microbial flora in diabetic foot ulcers. *Indian Journal of Pathology & Microbiology*, 2008; 51(2): 204-208.
- 10) Gómez, A y Leal, J. Mecanismos de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*: Entendiendo a un peligroso enemigo. *Revista de la Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia*, 2005; 53(1). Disponible: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01200011200500000004&lng=en&nrm=iso&tlng=es [Consulta: Marzo 20, 2009].
- 11) Murray, P., Rosenthal, K., Pfaller, M. *Microbiología Médica*. 2006. (5ª Ed.). Madrid: El Sevier.
- 12) Alós, J. *Quinolonas. Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica*, 2003; 21(5):261-268.
- 13) Centro para la Prevención de enfermedades (CDC). Campaña de prevención de resistencia a los antimicrobianos. 2000. Disponible: <http://www.cdc.gov/drugresistant/Elath.ppt>. Consulta: Marzo 15, 2009.
- 14) Programa Venezolano de Resistencia a los Antimicrobianos. Disponible: www.provenra.org/whonetvenezuela/reportes.asp. [Consulta: Febrero 15, 2010]. 2008.
- 15) Barberán, J. Infecciones en el pie diabético: importancia de las resistencias bacterianas. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica*. 2009; 27:315-6.
- 16) Levin, P., Fowler, R., Guest, C., Sibbald, W., Kiss, A., Simor, A. Risk factors associated with resistance to ciprofloxacin in clinical bacterial isolates from intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28(3):331-6.

- 17) Thabet, L., Memmi, M., Turki, A., Messadi, A. The Impact Of Fluoroquinolones Use On Antibiotic Resistance In An Intensive Care Burn Department, Tunis Med. 2010; 88(10): 696 -9.
- 18) Barrio, P., González, D., Rojas, R. Frecuencia de depresión en pacientes con y sin pie Diabético. Semergen 2010; 9(1): 3-6.
- 19) Koneman, E., Allen S., Janda, W., Schreckenberger, P., Winn, W. Diagnóstico Microbiológico. 1999. (5ª Ed). Madrid: Panamericana
- 20) Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test; approved standards - tenth edition. 2010; 29 (1).
- 21) Burillo, A., Moreno, A., Salas, C. Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2006. Disponible: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap22.asp> [Consulta: Febrero 25, 2010].
- 22) De Alcalá, D., Martínez, A., Ramírez, C., Campillo, A., Morales, G., Pagán, J., Aguayo, J. Infecciones del pie diabético. Prevalencia de los distintos microorganismos y sensibilidad a los antimicrobianos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2009; 27(06): 317-321.
- 23) Martínez, D., Ramírez, C., Campillo, A., Morales, G., Ortiz, J., Aguayo, J., (2009). Infecciones del pie diabético. Prevalencia de los distintos microorganismos y sensibilidad a los antimicrobianos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2009; 27(6):317-321.
- 24) Iribarren y cols. Pie diabético: Evolución en una serie de 121 pacientes. Revista chilena de cirugía. 2007; 59(5): 337-341.
- 25) Brooks, G., Butel, J., Morse, S. Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelbert. (17ª Ed.). 2002. México: Manual Moderno S.A.
- 26) Dunham, S., Pheroso, M., Miller, C. The relative contribution of efflux and target gene mutations to fluoroquinolone resistance in recent clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Europ J Of Clin Microbio & Infect Dis. 2010; 29 (3), 279-288.
- 27) Andrade, E. y Navarro, P. Evaluación bacteriológica de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. Antibióticos e infección. 2002; 10(1): 29-32.
- 28) Luján, D., Ibarra, J., Mamani, H. Resistencia a los antibióticos en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital universitario en Lima, Perú. Revista Biomed. 2008; 19(3) ,156-160.
- 29) Hidalgo, M., Reyes, J., Cárdenas, A., Díaz, L., Rincón, S., Vanegas, N., Díaz, P., Castañeda, E., Arias, C. Perfiles de resistencia a fluoroquinolonas en aislamientos clínicos de cocos Gram positivos provenientes de hospitales colombianos, 1994-2004. Biomédica 2008; 28 (1): 284- 294.
- 30) Hsu, D., Okamoto, M., Murthy, R., Beringer W. Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors for acquisition and impact on outcomes. Journal Antimicrob Chemother. 2005; 55(4): 535-541
- 31) Khayr, W., Rheault, W., Waiters, L., Walters, A. Epidemiology of ciprofloxacin resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a veterans affairs hospital. American J of Therap. 2000; 7(5):309-12

Recibido: Octubre, 2010
Aprobado: Marzo, 2011