

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL PERFIL MICROBIOLÓGICO Y PERFIL DE
SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
ÚLCERA CORNEAL BACTERIANA, SEGUN LO DOCUMENTADO EN LA
LITERATURA EN EL PERIODO 2017-2022

Tesis sometida a la consideración de la comisión del Programa de Estudios de
Posgrado de Especialidades Médicas para optar al grado y título de
especialista en Oftalmología

DRA. REBECA ESPINOZA SÁNCHEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO, COSTA RICA

FEBRERO, 2022

Dedicatoria

El presente trabajo se lo dedico a mi familia, mi novio, mis profesores y mis compañeros de residencia quienes siempre me impulsaron a cumplir mis metas, me apoyaron y me acompañaron durante estos años, cada uno de ellos fue un componente esencial para encontrarme donde estoy el día de hoy.

"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica / Doctorado Académico en Oftalmología



Dr Rafael García Sáenz

Director del Programa de Posgrado de Oftalmología



Dra Saylin Iturriaga Ross

Tutora de Tesis



Dra Rebeca Espinoza Sánchez

Candidata

Tabla de contenidos

<i>Dedicatoria</i>	2
<i>Tabla de contenidos</i>	4
<i>Lista de cuadros</i>	7
<i>Lista de abreviaturas</i>	8
<i>Resumen</i>	9
1. Introducción	10
2. Planteamiento del problema	12
3. Justificación de problema	12
4. Objetivos	13
4.1 Objetivo general	13
4.2 Objetivos específicos.....	13
Capítulo I	14
Marco teórico	14
5.1 Definición de la enfermedad.....	15
5.2 Patogénesis	15
5.3 Presentación clínica y hallazgos al examen físico.....	17
5.4 Diagnóstico.....	18
5.5 Diagnóstico diferencial	23
5.6 Tratamiento.....	23
5.7 Decisión de tratar	26
Capítulo II Metodología	27
6.1 Tipo de estudio	28
6.2 Objeto de estudio	28
6.3 Criterios de inclusión y exclusión de los artículos	28
6.4 Fuentes de información	28
6.5 Técnica utilizada para el análisis de la información	29
Capítulo III	30
<i>Gérmens más frecuentemente aislados en los cultivos de úlceras corneales bacterianas</i>	30

7.1 Cocos gram-positivos	31
7.1.a Estafilococo	31
7.1.b Estreptococo	31
7.2 Bacilos gram-positivos	32
7.2.a <i>Bacillus</i>	32
7.2.b <i>Corynebacterium</i>	32
7.2.c <i>Listeria</i>	32
7.2.d <i>Clostridium</i>	32
7.2.e <i>Propionibacterium acnés</i>	32
7.3 Bacterias filamentosas	33
7.4 Bacilos gram-negativos	33
7.4.a <i>Pseudomonas</i>	33
7.4.b <i>Serratia</i>	33
7.4.c <i>Escherichia, Klebsiella, and Proteus</i>	34
7.4.d <i>Moraxella</i>	34
7.4.e <i>Haemophilus</i>	34
7.5 Cocos Gram-negativos	34
7.5.a <i>Neisseria</i>	34
7.5.b <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	34
7.6 Micobacterias	35
7.6.a Micobacterias no tuberculosas	35
7.7 Perfil microbiológico de las úlceras corneales	35
Capítulo IV.....	39
<i>Perfil de sensibilidad antibiótica y patrón de resistencia de la queratitis bacteriana descrito en la literatura</i>	39
8. Capítulo IV Perfil de sensibilidad antibiótica y patrón de resistencia de la queratitis bacteriana descrito en la literatura.....	40
Capítulo V.....	46
<i>Rol del frotis, cultivo y perfil de sensibilidad antibiótica en el tratamiento de las úlceras corneales.....</i>	46
9. Capítulo V Rol del frotis, cultivo y perfil de sensibilidad antibiótica en el tratamiento de las úlceras corneales	47
9.1 Frotis y cultivo corneal	47
9.1.a Tinción de Gram.....	50
9.1.b Biopsia corneal	53
9.1.c Hisopados Conjuntivales	54
9.2 Interpretación de los cultivos.....	54
9.3 La espectrometría de masas MALDI-TOF (desorción/ionización láser asistida por una matriz con detección de masas por tiempo de vuelo)	54
9.4 Técnicas inmunológicas	55
9.5 Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR).....	55

9.6 Contaminantes y queratitis con investigación negativa	56
9.7 Utilidad clínica de las técnicas de diagnóstico microbiológico	56
Capítulo VI.....	60
Análisis, Conclusiones y Recomendaciones	60
11. Bibliografía.....	63

Lista de cuadros

Cuadro 1. Gérmenes bacterianos frecuentemente aislados en queratitis bacterianas y tratamiento antibiótico recomendado

Cuadro 2. Medios de cultivo utilizados en el diagnóstico etiológico de queratitis bacteriana

Cuadro 3. Tinciones utilizadas en el diagnóstico etiológico de queratitis bacteriana

Lista de abreviaturas

ADN: Acido desoxirribonucleico

ARN: Acido Ribonucleico

FDA: Administración de drogas y comida

RAM: Resistencia antimicrobiana

CoNS: Staphylococcus coagulasa negativo

MRD: Multirresistencia a drogas

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

Resumen

Introducción: La queratitis bacteriana es una entidad que frecuentemente se presenta en los servicios de oftalmología, por lo que es de vital importancia conocer la patología y abordarla de manera adecuada. **Objetivo:** Realizar una revisión de la literatura sobre el perfil microbiológico de las úlceras corneales bacterianas y el perfil de sensibilidad antibiótica documentado en los cultivos corneales. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica de literatura científica publicada entre el 2017 y el 2022 en bases de datos de texto completo de acceso electrónico. **Diagnóstico:** Se basa en la clínica y hallazgos al examen físico del paciente, pero se confirma el ente etiológico a través de frotis y cultivos corneales que, aunque su tasa de sensibilidad puede variar, es una herramienta útil en casos de curso tórpido. **Agentes etiológicos:** Su frecuencia varía según la región geográfica pero en general se describe en países desarrollados a las especies de *Staphylococcus* como el principal gram-positivo y a la *Pseudomonas* como el principal gram-negativo; en países en vías de desarrollo *Streptococcus spp* continúa siendo el principal germen gram-positivo y la *Pseudomonas* prevalece como el principal gram-negativo identificado en los estudios microbiológicos. **Tratamiento:** Los antibióticos empíricos son la primera línea de manejo, el tratamiento único con fluoroquinolonas o combinado con cefazolina y gentamicina o cefazolina y tobramicina son los más utilizados con una gran tasa de éxito, para gérmenes más resistentes se recomienda el uso de antibióticos fortificados. **Rol de los estudios microbiológicos y el perfil de sensibilidad antibiótica:** en el manejo de las úlceras corneales bacterianas, la identificación del germen causante y su sensibilidad antibiótica supone un tratamiento dirigido que proporciona menor costo económico, mayor tolerancia y adherencia y una evolución adecuada de la enfermedad. **Análisis y Conclusiones:** El conocer los datos epidemiológicos permite al médico dar un tratamiento empírico más eficaz, con gestión adecuada de antibióticos que evite su uso irracional y evite contribuir al desarrollo de gérmenes multiresistentes; además que aliviana la carga económica que implica el cualquier curso prolongado de una enfermedad

1.Introducción

La queratitis microbiana es una causa importante de ceguera a nivel mundial, ya que puede producir cambios en diferentes estructuras del ojo provocando secuelas graves para la calidad visual, por lo tanto, es una patología muy relevante para la salud pública.^{1,2,3,6,7,9,15}

Conocer su epidemiología, patogénesis, presentación y tratamiento es indispensable para cualquier oftalmólogo, ya que un manejo oportuno y certero puede reducir la morbilidad y minimizar las secuelas permanentes.^{1,3,9}

Aproximadamente 71 000 casos de queratitis microbianas ocurren anualmente en los Estados Unidos.¹⁹ La queratitis bacteriana es la causa más común de las queratitis microbianas, representando hasta 90% de todos los casos.^{1,3}

El diagnóstico de esta entidad es guiado por la clínica y el examen físico, sin embargo la determinación del organismo causal requiere de la realización de cultivos corneales.^{2,3,9}

El cultivo corneal es el procedimiento standard de oro para el diagnóstico microbiano y está recomendada su toma en todos los casos de queratitis microbianas; contar con una técnica adecuada puede reducir la tasa de falsos negativos o contaminantes en la muestra.^{1,8}

El manejo de esta patología debe iniciarse inmediatamente al momento del diagnóstico, el uso de antibióticos empíricos es la práctica recomendada y la modificación de estos debe corresponder a la respuesta clínica del paciente en conjunto con los resultados microbiológicos.^{1,3,7,9,11}

Existen diferentes factores como el clima y la urbanización que influyen en la causa etiológica, por lo cual se pueden ver diferentes patrones de gérmenes causales según la ubicación geográfica de donde provenga el paciente.^{1,2,7,8, 10,15}

Para implementar un tratamiento empírico adecuado es recomendable conocer los gérmenes más frecuentemente involucrados y los patrones de sensibilidad asociados a los mismos para cada zona geográfica o centro hospitalario según su área de atracción.^{1,2,3,7,11,15, 16}

Aunque el pronóstico visual depende primariamente de la virulencia del agente etiológico, el manejo adecuado de esta patología puede impactar en la evolución y resultado visual final. Se deben tomar acciones en cada centro hospitalario que busquen una práctica uniforme, certera, con adecuado manejo de los recursos y reduciendo efectos adversos, morbilidad y secuelas para el paciente.^{1,2,6,8,18}

2. Planteamiento del problema

¿Cuál es el perfil microbiológico documentado de los pacientes con diagnóstico de úlceras corneales infecciosas y cuál es el perfil de sensibilidad antibiótica descrito?

3. Justificación de problema

Las úlceras corneales acarream un problema de salud pública por la morbilidad que conllevan y sobre todo por ser uno de los principales causantes de ceguera a nivel mundial al causar opacidades corneales y otras secuelas oculares en casos más severos.^{1,2,6}

La pronta identificación del germen causante es importante para guiar la terapia antimicrobiana, sin embargo, los cultivos corneales no están disponibles inmediatamente y la tasa de reporte de falsos negativos asciende hasta un 40-60%²; por lo cual el inicio del tratamiento es empírico y posteriormente se modifica según evolución de la enfermedad y las pruebas de sensibilidad antibiótica^{1,2,7,8,10}

Aunque el pronóstico visual varía enormemente y depende, principalmente, de la agudeza visual al momento del diagnóstico y la virulencia del germen^{2,18,19}; un tratamiento empírico adecuado puede reducir las secuelas visuales y la morbilidad asociada. El tratamiento antibiótico erróneo puede conllevar a resultados visuales devastadores.^{1,6,7}

La etiología de la queratitis bacteriana varía dependiendo de la región del mundo y sus condiciones climáticas, al igual que se encuentra variación entre zonas urbanas y áreas rurales; y factores económicos^{1,2,10}

La Organización Mundial de la Salud ha identificado la resistencia a los antimicrobianos como una amenaza creciente para la salud pública. El riesgo de queratitis bacteriana con organismos resistentes a los antimicrobianos amenaza con producir peores resultados, lo

que afecta la calidad de vida de las personas afectadas y aumenta la carga de los sistemas de salud.^{3,10}

El conocer el perfil microbiológico y de sensibilidad microbiana local puede permitir al oftalmólogo iniciar un tratamiento empírico ajustado a los gérmenes frecuentes y patrones de resistencia, aumentar la eficacia del tratamiento y reducir los efectos secundarios de una terapia inapropiada.^{3,8, 9, 10}

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Realizar una revisión de la literatura publicada entre el 2017-2022 en bases de datos de acceso electrónico sobre el perfil microbiológico de las úlceras corneales bacterianas y el perfil de sensibilidad antibiótica documentado en los cultivos corneales.

4.2 Objetivos específicos

4.2.a Describir los gérmenes más frecuentemente aislados en los cultivos de úlceras corneales bacterianas.

4.2.b Identificar el perfil de sensibilidad antibiótica y patrón de resistencia descrito en la literatura para los gérmenes causantes de queratitis bacteriana.

4.2.c Establecer el rol del frotis, cultivo y perfil de sensibilidad antibiótica en el tratamiento de las úlceras corneales bacterianas.

Capítulo I

Marco teórico

5. Capítulo I Marco teórico

5.1 Definición de la enfermedad

La queratitis bacteriana es una enfermedad corneal causada por microorganismos bacterianos, en la cual hay infiltración celular del epitelio o estroma corneal, inflamación corneal y necrosis.^{2,5,7,8,9,17}

5.2 Patogénesis

La córnea cuenta con una serie de mecanismos de defensa que la protegen del entorno microbiano natural, al comprometerse alguna de estas líneas de defensa puede ocurrir una queratitis bacteriana. Algunos microorganismos pueden causar infección aún en una córnea sana, estos usualmente vienen acompañados de conjuntivitis severa y pertenecen a las especies *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Haemophilus* y *Listeria*.^{2,6,7,8}

Barreras físicas como los párpados, las pestañas y el reflejo de parpadeo protegen la córnea del material extraño y de desecho. Una segunda línea de defensa es la película lagrimal, la cual contiene factores antimicrobianos y antiinflamatorios como la lactoferrina, lisozima, beta-lisina, albúmina específica para lágrimas e inmunoglobulina A (IgA). El epitelio corneal y la conjuntiva cuentan con uniones estrechas, expresan moléculas para la inmunidad innata y producen una variedad de péptidos antimicrobianos.⁷

La conjuntiva además posee mastocitos, los cuales aumentan la permeabilidad vascular con producción de trasudado antimicrobiano; tejido linfoide asociado a la conjuntiva (CALT), responsable del procesamiento local de antígenos, y también están presentes células plasmáticas, macrófagos y una variedad de células T, así como IgG, IgA e IgM, que son traídas por la vasculatura conjuntival.⁷

En la superficie ocular existe un balance entre el entorno microbiano natural, las características antimicrobianas de la película lagrimal y las bacteriocinas, productos de los microbios residentes, lo que inhibe el crecimiento de patógenos.⁷

Existen factores de riesgo que son aquellos que causan disrupción de la integridad del epitelio corneal tal como anomalías en los párpados o película lagrimal, el uso de lentes de contacto que conduce a cambios fisiológicos y traumáticos y predispone a la formación de biopelículas bacterianas, enfermedades de superficie ocular que afectan tanto epitelio corneal como conjuntiva, toxicidad de medicamentos, infección herpética previa; todos ellos pueden permitir la adherencia e invasión microbiana. Efecto tóxico directo de medicamentos o drogas como en los usuarios de corticosteroides tópicos y en tratamientos antiglaucomatosos crónicos, trauma directo, incluyendo la cirugías oculares, quemaduras, abrasiones y defectos epiteliales, la inmunosupresión o la desnutrición, pueden afectar los mecanismos protectores y se han asociado con la queratitis infecciosa. También las afectaciones sistémicas como el alcoholismo crónico, la demencia, la enfermedad de Parkinson, Síndrome de Steven Jonhson, atopia, neurinoma del acústico, que producen desórdenes de las membranas mucosas, lagofthalmos o reducción del parpadeo se consideran un factor de riesgo importante para esta patología.^{1,2,5,6,7,8,17}

A nivel histopatológico, aunque cada microorganismo tiene factores de virulencia específicos, las bacterias en general producen toxinas y proteasas que dan como resultado degradación de tejido y producción de factores defensa del huésped, lo cual explica la inflamación, necrosis y angiogénesis observada en la queratitis bacteriana.⁷

La capacidad de un organismo para adherirse al borde o la base de un defecto epitelial indica su patogenicidad. Dicho organismo tiene la capacidad de invadir el estroma a pesar de las defensas adecuadas del huésped. Los apéndices de membrana, como las fibrillas en los organismos grampositivos, las fimbrias y el glicocálix en las bacterias gramnegativas, ayudan a estos organismos a adherirse a las células epiteliales dañadas y al estroma. La

cualidad adherente de *Pseudomonas aeruginosa* se debe a su pili que contienen calcio y magnesio. *Pseudomonas aeruginosa* se adhiere tanto a las lentes de contacto como a los defectos epiteliales debido a su biopelícula, una capa que recubre el organismo.²

La infección promueve el reclutamiento de células inflamatorias. Se activa el plasminógeno a plasmina, que es proteolíticamente activa. La proteasa, la quimasa y la triptasa provocan microlesiones epiteliales y retrasan la cicatrización debido a la degradación de glicoproteínas adhesivas por enzimas proteolíticas. Las proteasas atacan los enlaces peptídicos para disolver la elastina. Ciertas cepas bacterianas como los neumococos resisten la lisozima ocular y la fagocitosis formando cápsulas de polisacáridos a su alrededor.² Los polimorfonucleares, células predominantes, fagocitan las bacterias y el estroma necrótico, y además liberan enzimas lisosomales que contribuyen a la necrosis del estroma y al adelgazamiento de la córnea.⁷

El tejido cicatricial es producido por queratocitos activados e histiocitos transformados. La angiogénesis puede ser estimulada por la inflamación, pero estos vasos generalmente retroceden con el tiempo.⁷

5.3 Presentación clínica y hallazgos al examen físico

Aunque la presentación clínica depende de la virulencia del microorganismo y duración de la infección, el paciente refiere generalmente dolor, fotofobia, visión borrosa y descarga purulenta o mucopurulenta.^{1,2,6,8,17,18}

Característicamente se observa en la córnea un defecto epitelial con infiltración blanco-grisácea necrótica localizada, difusa o multifocal en el epitelio o el estroma que envuelve un área mayor al defecto con inyección ciliar significativa. Podría observarse también edema corneal y palpebral, reacción papilar conjuntival, quemosis, lagrimeo, inclusive actividad inflamatoria en cámara anterior con hipopion en casos más severos. Menos

comúnmente, la queratitis bacteriana se puede presentar con un absceso corneal con epitelio intacto, sin embargo no es lo usual.^{1,2,,5,7,8, 18}

No es frecuente el desarrollo de endoftalmitis a menos de que hay perforación corneal.^{1,5,8}

La cicatrización posterior puede ser severa, e incluir vascularización. Además de la opacificación, el astigmatismo irregular puede limitar la visión.^{1,2,5}

5.4 Diagnóstico

El diagnóstico de la queratitis bacteriana debe incluir una historia clínica detallada que incluya síntomas oculares como grado de dolor, enrojecimiento, secreción, visión borrosa, fotofobia, duración de los síntomas, circunstancias que rodearon el inicio de los síntomas; evaluación de factores de riesgo, historia de uso de lentes de contacto y prácticas asociadas a los mismos (horario, métodos de higiene, tipo de contacto, entre otros); antecedentes oculares: historia de queratitis herpética o bacteriana previa, traumas, cirugías, problemas de superficie ocular; antecedentes patológicos del paciente, verificar estado inmunológico, uso de medicamentos oculares y sistémicos, antecedentes de infecciones previas multirresistentes; y el examen físico meticuloso que incluya medición de la agudeza visual, un examen externo con valoración de piel, párpados y sus márgenes, conducto nasolagrimal; y biomicroscopía con lámpara de hendidura con apreciación detallada de los márgenes palpebrales, conjuntiva, esclera, córnea, en búsqueda de defectos epiteliales y queratopatía punteada, edema, ulceración, adelgazamiento o edema estromal, perforación e infiltrado (ubicación densidad, tamaño, forma, número, profundidad, carácter del margen infiltrado), placas endoteliales, cuerpos extraños, signos de distrofias corneales, inflamación corneal previa (adelgazamiento, cicatrización o neovascularización), signos de cirugía previa y datos de actividad inflamatoria en cámara anterior y su profundidad. Siempre es importante recordar que el ojo contralateral se debe explorar buscando datos que explique la etiología o signos de patología similar subyacente. ^{1,2,5,6,7,8,10}

Microinfiltración epitelial y estromal superficial grisácea con edema en el borde de la lesión asociado a dolor, adelgazamiento rápido del estroma y descemetocele deben sugerir inmediatamente una infección por *Pseudomonas*.^{6,8} Secreción purulenta de color verde amarillento y aspecto de vidrio deslustrado y pérdida de transparencia en el estroma corneal adyacente son otras características clínicas importantes que sugieren *Pseudomonas*. Se observa también una reacción severa en la cámara anterior con hipopión.^{2,6}

Los cocos gram-positivos forman lesiones localizadas, redondas u ovaladas, están circunscritas por un defecto epitelial, de color blanco grisáceo con márgenes claros, edema epitelial circundante mínimo e infiltrados estromales.^{2,6}

Las úlceras estafilocócicas se encuentran con mayor frecuencia en córneas comprometidas como en casos de queratopatía bullosa, ojo seco, queratitis herpética crónica, defecto epitelial persistente, enfermedad atópica y queratitis rosácea.^{2,8}

Las úlceras estafilocócicas de larga duración penetran profundamente en el estroma y producen abscesos intraestromales y, en ocasiones, perforación. Ocasionalmente se pueden observar múltiples microinfiltrados estromales satélites. Puede haber pliegues en la membrana de Descemet debido a la pérdida de sustancia estromal. Las infecciones corneales por estafilococos coagulasa negativos suelen estar asociadas a procedimientos quirúrgicos, cuerpos extraños y prótesis intraoculares.²

Streptococcus pneumoniae tiene un curso rápido, puede causar úlceras que infiltran y atraviesan la córnea, pueden diseminarse con facilidad y producir un absceso estromal profundo, depósito de fibrina, formación de placas, reacción grave en la cámara anterior, hipopión y sinequias del iris.^{6,7}

La queratitis por *Streptococcus viridans* se caracteriza por una queratopatía cristalina clara, no inflamatoria e indolente.^{2,7} Las infecciones por estreptococos suelen ser agresivas.⁸

Bacillus cereus, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* and *Listeria monocytogenes* producen infiltrados y abscesos en anillo en la córnea. *Bacillus cereus* es un bacilo grampositivo aeróbico grande, es extremadamente virulento. Provoca una queratitis bacteriana rápida y devastadora, que comienza como un infiltrado anular en la córnea lejos del sitio de la lesión y progresa rápidamente a la formación de abscesos, a menudo con perforación corneal.² La infección postraumática característicamente se desarrolla dentro de las 24 horas de la lesión y se asocia con quemosis, edema palpebral profundo y proptosis.⁷ *Listeria monocytogenes* puede colonizar defectos epiteliales persistentes y provocar una queratitis necrotizante. Por lo general, se presenta una úlcera en anillo y una reacción exuberante en la cámara anterior con exudado fibrinoso e hipopion.⁷

Con poca frecuencia, la conjuntivitis por *Clostridium* se puede asociar con el desarrollo de una queratitis marginal. La infección corneal directa se asocia con un edema marcado y una queratitis ampollosa espumosa causada por el gas atrapado intraepitelial, subepitelial e intraestromal producido por el organismo. También se puede ver gas en la cámara anterior.⁷

Las especies *Mycobacterium*, *Nocardia* y *Actinomyces* producen una úlcera indolente con bordes elevados de hifas, a menudo con lesiones satélites, que simulan una úlcera fúngica. La córnea tiene un aspecto típico de parabrisas agrietado.² La queratitis actinomicótica generalmente es parte de una infección mixta con otros organismos que pueden tener diferentes sensibilidades a los antibióticos. La infección es rara y suele seguir a un traumatismo. Por lo general, el lecho de la úlcera aparece seco y necrótico y está rodeado por un surco amarillo que lo delimita. La inflamación puede ser grave, con iritis e hipopion.⁷ Las infecciones por *Nocardia* también tienden a seguir a un traumatismo, especialmente si se produce contaminación del suelo. La úlcera es característicamente superficial, con un infiltrado blanco grisáceo en forma de corona y un borde necrótico socavado. La base podría asumir la apariencia de un parabrisas agrietado. La queratitis por *Nocardia* a menudo

se parece a una infección micótica, con un borde de aspecto filamentosos y lesiones satélite.^{6,7}

La especie *Moraxella*, un diplobacilo gramnegativo, causa queratitis infecciosa en pacientes debilitados. El trauma es un importante factor predisponente. Por lo general, la ubicación es paralímbica o paracentral y afecta la córnea inferior. La lesión es ovalada, de color blanco grisáceo, poco profunda, irregular e indolente con reacción de cámara anterior de leve a moderada. La inflamación a menudo permanece localizada, pero si no se trata, puede extenderse al estroma profundo y provocar una descompensación endotelial y reacciones graves del estroma y de la cámara anterior.²

Las queratitis por *Klebsiella*, *Escherichia coli* y *Proteus* son comunes en córneas comprometidas con enfermedad epitelial crónica, a menudo sin antecedentes de trauma. Una lesión típica tiene un curso indolente con reacción leve en la cámara anterior.^{2,7} Las características de la infección corneal pueden también ser similares a las observadas en una infección virulenta por *Pseudomonas*, con necrosis agresiva, formación de úlceras anulares y perforación. La queratitis supurativa causada por *Escherichia coli* suele ser más indolente, pero suele acompañarse de iridociclitis grave y formación de hipopión.⁷

Los anaerobios que no forman esporas como *Peptococci*, *Peptostreptococci* y *Propionibacterium* forman un amplio grupo de bacilos Gram-positivos y Gram-negativos, que se encuentran en infecciones mixtas de la córnea. Son activos e invasivos en condiciones comprometidas como trauma, cirugía, corticosteroides y antibióticos.²

En queratitis por *Serratia* la infección puede comenzar como una úlcera central o paracentral superficial que invade las capas más profundas de la córnea, produciendo una queratitis profunda en forma de anillo. Las exotoxinas y la proteasa pueden producir ulceración y perforación agresivas. La enfermedad relacionada con lentes de contacto también puede presentarse con múltiples nódulos intraepiteliales grises que adoptan un

patrón lineal ramificado, acompañados de un infiltrado estromal de apariencia granular e inflamación de la cámara anterior.⁷

Sin embargo, los hallazgos clínicos en algunos casos no son suficiente para el diagnóstico de queratitis microbiana y la tinción y el cultivo siguen siendo el estándar de oro. El frotis, el cultivo y la sensibilidad a los antimicrobianos forman las tres herramientas fundamentales del diagnóstico.^{1,2,6}

El raspado de córnea, las muestras de lágrimas y la biopsia de córnea son ejemplos de muestras necesarias para llevar a cabo los procedimientos de investigación en queratitis microbiana.^{1,2,6,8,10}

La recomendación de práctica actual para la mayoría de los casos de queratitis es la terapia empírica sin realización de frotis o cultivos. Los casos que caen bajo esta recomendación tienen un infiltrado pequeño menor a 2 mm y sin lisis corneal, particularmente sin defecto epitelial y alejado del eje visual.^{4,6,8,10}

Se necesitan cultivos y frotis en casos con un infiltrado corneal central, grande, con compromiso estromal y/o si se observa lisis; crónico o que no responde al tratamiento antibiótico de amplio espectro, si hay antecedentes de cirugía corneal, o si hay características clínicas atípicas que sugieren queratitis fúngica, presencia de infección amebiana o micobacteriana; si se observan infiltrados multifocales; y en pacientes con antecedente de traumatismo vegetal o si la historia es inusual.^{1,4,6,10}

La toma de muestras conjuntivales puede ser útil, particularmente en casos severos, ya que ocasionalmente se puede cultivar un organismo cuando un raspado corneal es negativo. Se ha encontrado que el algodón, el alginato de calcio y los hisopos sintéticos tienen algún efecto bacteriostático; el alginato de calcio puede ser la mejor opción.⁸

La biopsia corneal puede estar indicada si la respuesta al tratamiento es deficiente o si los cultivos repetidos han sido negativos y el cuadro clínico continúa sugiriendo un proceso infeccioso. También podría estar indicada en casos donde el infiltrado se encuentra en estroma medio o profundo con tejido no afectado sobre la lesión. ^{8,10}

La toma de cultivos corneales permite al médico tratante identificar los organismos causales y el único método para determinar la sensibilidad a los antibióticos. Los cultivos son útiles para guiar la modificación de la terapia en pacientes con una respuesta clínica deficiente al tratamiento y para disminuir la toxicidad mediante la eliminación de medicamentos innecesarios. ^{1,9,10}

5.5 Diagnóstico diferencial

Entre los diagnósticos diferenciales se incluyen causas infecciosas como queratitis virales, fúngicas, por parásitos y nemátodos; y no infecciosas como infiltración asociada al uso de lentes de contacto, enfermedades sistémicas inmunológicas e inflamatorias, afecciones alérgicas y traumas corneales. ^{5,6,7,8,10}

5.6 Tratamiento

La detección temprana y el tratamiento adecuado son importantes para minimizar la pérdida permanente de la visión. Los antibióticos tópicos profilácticos después de abrasiones corneales pueden prevenir la ulceración cuando el tratamiento se inicia dentro de las 24 horas iniciales. A los pacientes que usan lentes de contacto y desarrollan una abrasión traumática, se recomienda evitar el uso de parches compresivos o el uso de lentes de contacto terapéuticos, ya que existe un mayor riesgo de queratitis infecciosa secundaria. ^{5,6,7,8,10}

La queratitis bacteriana debe considerarse una emergencia oftalmológica.^{1,2,3,5,8} Como recomendaciones generales iniciales se deben identificar los pacientes que no van a tener adherencia al tratamiento y los que presentan enfermedad agresiva, y considerar si es necesario el ingreso hospitalario; indicar la suspensión del uso de lentes de contacto y procurar el uso de protectores oculares plásticos si hay adelgazamiento corneal y riesgo de perforación.^{5,6,8}

La terapia con antibióticos debe iniciarse de inmediato. La administración tópica es la vía de elección puede lograr una alta concentración tisular y rápida del fármaco en la córnea y la cámara anterior e inicialmente debe consistir en antibióticos de amplio espectro que cubran los patógenos más comunes.^{7,8,10} Los ungüentos oculares pueden ser útiles durante la noche en casos menos graves y pueden ser útiles como terapia adjunta. Los ungüentos carecen de solubilidad y, por lo tanto, los agentes terapéuticos no pueden penetrar significativamente en la córnea para un beneficio terapéutico óptimo.¹⁰ La inyección subconjuntival puede ser útil en casos de diseminación escleral o en pacientes que no se pueden aplicar gotas para los ojos con frecuencia y su adherencia es cuestionable. La administración sistémica da como resultado niveles relativamente bajos de antibiótico en la córnea y generalmente se recomienda solo cuando la queratitis se complica con escleritis o existe riesgo de perforación, en endoftalmitis, o en casos de infección sistémica como la gonorrea.^{7,8,10}

Los agentes ciclopléjicos pueden usarse para disminuir la formación de sinequias y disminuir el dolor de la queratitis bacteriana, y están indicados cuando existe una inflamación sustancial de la cámara anterior.^{2,4,10}

El uso de corticosteroides es controversial, el objetivo es utilizar la cantidad mínima necesaria para lograr el control de la inflamación.^{4,10} A nivel celular, los corticosteroides pueden aceptarse como agentes reductores de daño en la queratitis bacteriana. Los corticosteroides tienen dos acciones importantes: primero, disminuir la actividad de los leucocitos polimorfonucleares a nivel de ingestión y desgranulación y, segundo, reducir la

inflamación iniciada por la división de las bacterias y sus toxinas, las enzimas del huésped y las enzimas hidrolíticas de los leucocitos polimorfonucleares. ²

El tratamiento exitoso requiere un momento óptimo, una regulación cuidadosa de la dosis, el uso de medicación antibacteriana concomitante adecuada y un seguimiento estrecho.

Un enfoque conservador evitaría prescribir un tratamiento con corticosteroides para presuntas úlceras bacterianas hasta que se haya identificado el organismo, el defecto epitelial esté cicatrizando y/o la úlcera se esté consolidando. Si la úlcera está asociada con Nocardia u hongos, los resultados de la terapia con corticosteroides están asociados a pronóstico visual pobre ; para la mayoría de las bacterias distintas de Nocardia, el riesgo es bajo y puede ser beneficioso. ^{4,7,10}

Los resultados de los cultivos y las pruebas de sensibilidad deben ser tomadas en cuenta en decisiones terapéuticas, especialmente si el paciente no responde a la terapia inicial. En general, el régimen terapéutico inicial debe modificarse cuando el ojo no muestra mejoría o estabilización dentro de las 48 horas. ^{6,7,10}

El tratamiento antibiótico dual diseñado para lograr una cobertura de amplio espectro puede volverse innecesario una vez que se ha aislado el organismo causal.¹⁰

La mejoría clínica debe orientar al médico tratante sobre el momento en el cual la terapia tópica puede reducirse, de acuerdo con la respuesta clínica, teniendo en cuenta la gravedad del cuadro clínico inicial y la virulencia del patógeno. Debido a que el uso prolongado de antibióticos tópicos causa toxicidad, deben reducirse a medida que mejora la infección. La toxicidad de los medicamentos puede empeorar la inflamación o incluso hacer lisis de la córnea. Si hay un defecto epitelial persistente y la infección está bajo control, se deben instituir terapias complementarias para rehabilitar la superficie, como lubricación, ungüento antibiótico, lentes de contacto terapéuticos, cobertura de membrana amniótica o tarsorrafia. La terapia más prolongada puede ser necesaria por el presencia de organismos virulentos o indolentes o para pacientes inmunocomprometidos. La mayoría de las gotas oftálmicas antibióticas no deben reducirse a menos de 3 a 4 veces al día porque las dosis

bajas son subterapéuticas y pueden aumentar el riesgo de desarrollar resistencia a los antibióticos.¹⁰

5.7 Decisión de tratar

En casos de infiltrados pequeños se puede iniciar con antibióticos tópicos y esteroides, en caso que se considere clínicamente estéril, a baja frecuencia.⁸

Las úlceras graves o centrales generalmente se tratan con una dosis de carga (p. ej., cada 5 a 15 minutos durante la primera hora) seguida de una aplicación cada 30 a 60 minutos durante 24 a 48 horas y luego se reduce gradualmente según el progreso clínico. Si se prescribe una combinación de dos antibióticos, las gotas se administran de forma alterna.
4,7,8

Es importante señalar que el organismo causante no puede definirse de forma fiable a partir de la apariencia morfológica de la úlcera. El tratamiento empírico de amplio espectro generalmente se inicia antes de que se disponga de los resultados microscópicos.^{7,8}

Capítulo II

Metodología

6. Capítulo II. Metodología

6.1 Tipo de estudio

El presente trabajo es un estudio descriptivo

6.2 Objeto de estudio

Describir el patrón de epidemiológico de los gérmenes causantes de las úlceras corneales bacterianas y su perfil de resistencia y sensibilidad antibiótica identificado en las publicaciones científicas

6.3 Criterios de inclusión y exclusión de los artículos

Dentro de los criterios de inclusión se eligieron publicaciones científicas en idioma inglés o español, cuya publicación estuviera en el periodo comprendido entre 2017 hasta el 2022

Dentro de los criterios de exclusión se descartaron artículos con las siguientes características: etiología no bacteriana de las úlceras corneales, tratamiento quirúrgico de las úlceras corneales.

6.4 Fuentes de información

Se realizó una búsqueda bibliográfica en fuentes con acceso electrónico en las siguientes bases de datos:

- Clinical Key
- EBSCOhost
- JAMA Ophthalmology
- ScienceDirect
- OVID

Con el uso de Medical Subject Headings (MeSH) se estandarizaron los términos de búsqueda por utilizar:

- “bacterial keratitis”

- “empirical treatment”
- “Smears and culture”
- “antimicrobial resistance”

Se utilizó el siguiente logaritmo de búsqueda en las distintas fuentes para obtener la información

- Bacterial keratitis AND diagnosis AND treatment

6.5 Técnica utilizada para el análisis de la información

Se realizó una revisión bibliográfica de las publicaciones

Capítulo III
Gérmenes más
frecuentemente
aislados en los
cultivos de úlceras
corneales bacterianas

7. Capítulo III Gérmenes más frecuentemente aislados en los cultivos de úlceras corneales bacterianas

Muchos organismos bacterianos pueden causar queratitis infecciosa. La incidencia y etiología varía desproporcionadamente en diferentes regiones geográficas. Los médicos deben ser conscientes de los patrones epidemiológicos locales de la queratitis microbiana.^{15, 16}

7.1 Cocos gram-positivos

7.1.a Estafilococo

Los estafilococos son cocos gram-positivos que, en frotis teñidos, tienden a aparecer solos o en pares, aunque se pueden ver grupos de organismos. Las dos especies más comunes que causan queratitis son *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, las cuales se encuentran comúnmente, ya que son comensales, en la piel, los párpados y la conjuntiva, y en fosas nasales.^{7,8}

7.1.b Estreptococo

Los estreptococos son cocos gram-positivos. En los frotis teñidos, la mayoría de las especies tienden a aparecer en cadenas, pero también pueden disponerse individualmente, en parejas o en grupos sueltos. La especie más común que causa queratitis es *Streptococcus pneumoniae* (*Pneumococcus*), que aparece como diplococos en forma de lanceta dispuestos con los extremos aplanados juntos. Las especies de estreptococos se distinguen por su capacidad para hemolizar los glóbulos rojos. *Streptococcus viridans* y *S. pneumoniae* lo hacen parcialmente (hemólisis alfa), *S. pyogenes* completamente (hemólisis beta) y las especies gamma-hemolíticas no hemolizan los glóbulos rojos en absoluto. *S. pyogenes* es un comensal común de la garganta y la vagina; y el *S. pneumoniae* (neumococo) es un comensal del tracto respiratorio superior.^{7,8, 10}

7.2 Bacilos gram-positivos

7.2.a *Bacillus*

Bacillus cereus es un bacilo aeróbico, formador de esporas, típicamente gram-positivo, aunque se ha observado una variabilidad considerable en las características de tinción. Son ubicuos y se encuentran en el agua, en el suelo y en la vegetación. La infección de la córnea, por lo tanto, se puede ver después de una lesión penetrante, especialmente cuando se produce la contaminación del suelo.⁷

7.2.b *Corynebacterium*

Las corinebacterias, que incluyen *C. diphtheriae*, son bacilos gram-positivos, en forma de maza o pleomórficos dispuestos en la denominada formación de letras chinas, y/ o empalizadas.⁷

7.2.c *Listeria*

Listeria monocytogenes es un anaerobio facultativo gram-positivo, corto y en forma de bastón. La infección generalmente ocurre en los cuidadores de animales.⁷

7.2.d *Clostridium*

Los clostridios son bacilos gram-positivos, anaerobios, formadores de esporas.⁷

7.2.e *Propionibacterium acnes*

Propionibacterium acnes es un bacilo gram-positivo anaerobio, no formador de esporas. Forma parte de la flora normal del párpado y la conjuntiva.⁷

7.3 Bacterias filamentosas

Actinomyces y *Nocardia* son bacterias filamentosas gram-positivas. *Actinomyces* es obligatoriamente anaeróbico y no ácido-resistente, mientras que *Nocardia* es obligatoriamente aeróbico y variablemente ácido-resistente. En la tinción de Gram, los filamentos de estos organismos se ven ramificados y entrelazados; algunos pueden mostrar mazas terminales, y los filamentos a menudo se fragmentan en formas bacilares y cocoides.⁷

7.4 Bacilos gram-negativos

7.4.a *Pseudomonas*

Pseudomonas aeruginosa es un organismo gram-negativo muy comúnmente aislado de las úlceras corneales y es una causa frecuente de queratitis asociada a lentes de contacto.⁷ Es un bacilo ubicuo comensal del tracto gastrointestinal.⁸ Estos bacilos aeróbicos se encuentran en ambientes húmedos y con frecuencia contaminan piscinas y jacuzzis, ventiladores, soluciones para nebulizadores y vaporizadores, y botellas de soluciones oftálmicas que no han sido tratadas correctamente con cloro.^{7,8}

7.4.b *Serratia*

Estos bacilos gram-negativos se encuentran en el suelo, el agua, los alimentos y el tracto gastrointestinal. La queratitis a menudo ocurre en asociación con el uso de lentes de contacto hidrofílicos.⁷

7.4.c *Escherichia, Klebsiella , and Proteus*

La infección por este grupo de bacilos gram-negativos se asocia con el uso de lentes de contacto y pacientes con enfermedades oculares.⁷

7.4.d *Moraxella*

Las especies de *Moraxella* son bacilos grandes, gram-negativos (o Gram-variables) que se describen con forma de “vagón de carga” cuadrado. Se encuentran en parejas y cadenas. La queratitis por *Moraxella* ocurre con mayor frecuencia en pacientes con alcoholismo y pacientes debilitados.⁷

7.4.e *Haemophilus*

Haemophilus influenzae es un bacilo o cocobacilo gram-negativo que puede causar conjuntivitis que conduce a queratitis.⁷

7.5 Cocos Gram-negativos

7.5.a *Neisseria*

Neisseria gonorrhoeae y *N. meningitidis* son diplococos intracelulares gram-negativos. En los raspados corneales y conjuntivales se encuentran dentro de las células epiteliales.⁷

7.5.b *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*

Moraxella catarrhalis es un diplococo gram-negativo que se asemeja a *N. gonorrhoeae*. Sin embargo, en frotis de la conjuntiva, no se encuentra dentro de las células epiteliales. Puede ser un constituyente de la flora normal de la conjuntiva y es un patógeno oportunista.^{2,7}

7.6 Micobacterias

7.6.a Micobacterias no tuberculosas

De este grupo de organismos, el complejo *Mycobacterium abscessus/chelonae* y *M. fortuitum* son los más comúnmente asociados con enfermedades oculares, aunque también se ha informado que *M. avium-intracellulare* y *M. goodii* causan queratitis infecciosa. Estas varillas largas son resistentes a los ácidos; es decir, conservan la fucsina básica roja con la tinción de Ziehl-Neelsen. Las micobacterias no tuberculosas pueden crecer en desinfectantes y se encuentran libres en el medio ambiente, incluido el suelo. La queratitis más comúnmente se da posterior a trauma o cirugía y se ha asociado con queratoplastia penetrante y cirugía refractiva.^{6,7}

7.7 Perfil microbiológico de las úlceras corneales

El ochenta por ciento de las úlceras corneales bacterianas son causadas por especies de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas*.^{2,6}

Mientras que las especies de estafilococos se ven con mayor frecuencia en Canadá y el este y noreste de los Estados Unidos, la infección por *Pseudomonas* es más común en el sur de los Estados Unidos. *Streptococcus pneumoniae* fue en algún momento patógeno más común aislado de las úlceras corneales bacterianas, pero a medida que aumentó el uso de lentes de contacto, también aumentó la incidencia relativa de infecciones por *Pseudomonas* y *Staphylococcus*. Estos dos organismos representan la mayoría de las infecciones asociadas con el uso de lentes de contacto, seguidos de *Serratia marcescens*.⁷

Las infecciones de la córnea que ocurren en pacientes con condiciones sistémicas debilitantes, como abuso de alcohol, desnutrición o diabetes, a menudo se asocian con

Moraxella. En los países en vías de desarrollo, la infección corneal estreptocócica sigue siendo la más común, seguida de la queratitis estafilocócica y *Pseudomonas*.⁷

Aunque los organismos patógenos más comunes identificados en la queratitis bacteriana incluyen estafilococos y bacilos gram-negativos (*Pseudomonas spp*), los estudios difieren en la epidemiología de la queratitis bacteriana. Estas diferencias podrían estar asociadas con el clima, el área rural versus urbana, etiología de la queratitis.^{2,7,15} Un estudio de dos hospitales en Los Ángeles encontró que la mayoría de los casos estaban comprometidos con patógenos gram-positivos; el estafilococo coagulasa negativo fue el más común, y *Pseudomonas aeruginosa* fue el organismo gram-negativo más común. Otra revisión encontró que los organismos gram-negativos eran mucho más frecuentes en las ubicaciones del sur que en el norte de los Estados Unidos, y el sur de Florida tenía una tasa más alta que en cualquier otra área del país. También se encontró una tasa alta de queratitis bacteriana gram-negativa en un gran hospital del condado en Houston, Texas.

Es común que múltiples bacterias estén presentes en la queratitis bacteriana; un estudio informó que el 43% de los cultivos positivos produjeron dos o más organismos bacterianos. Los organismos causales más comunes en la queratitis polimicrobiana son *Staphylococcus epidermidis* y especies de *Fusarium*. En estos pacientes, la etiología más común es el trauma. El Steroids for Corneal Ulcers Trial (SCUT), un estudio de tratamiento prospectivo internacional, multicéntrico y grande que incluyó pacientes predominantemente del sur de la India, encontró *Streptococcus pneumoniae* en el 51,5% de los casos, *P aeruginosa* en el 22,7% y especies de *Nocardia* en el 11,5%.¹⁰ Un estudio realizado en un instituto oftalmológico de atención terciaria en Nepal documentó que el *S. pneumoniae* fue la bacteria aislada con mayor frecuencia seguida de los estreptococos del grupo *viridians*.¹⁶ En estudios realizados en centros oftalmológicos en Francia y Australia los microorganismos bacterianos encontrados con mayor frecuencia fueron cocos gram-positivos, siendo *Staphylococcus aureus*, el más común en el estudio francés, y *S. epidermidis*, detectado con mayor frecuencia en el estudio australiano.^{3,14} De los microorganismos gram-negativos aislados en estos estudios, la *Pseudomonas aeruginosa* fue el germen más común.^{3,14} Un

patrón muy diferente se ha documentado en Taiwan, un estudio realizado durante 20 años en pacientes con queratitis microbiana hospitalizados en el National Taiwan University Hospital, reportó a las bacterias gram-negativas como los patógenos aislados con mayor frecuencia, seguidos de bacterias gram-positivas; *Pseudomonas aeruginosa* fue el patógeno más comúnmente aislado durante las 2 décadas de estudio y en el caso de los gram-positivos la especie *Staphylococcus* fue la más frecuente. ¹¹

El perfil microbiológico de la queratitis infecciosa varía según la región, el clima y el factor predisponente. ^{2,3,7} Las causas bacterianas de la queratitis infecciosa varían según el factor de riesgo. Las bacterias gram-positivas se asocian más comúnmente con infecciones posteriores a cirugía o enfermedad ocular, y con menos frecuencia se asocian con queratitis posterior a traumatismo ocular o uso de lentes de contacto, donde predominan los organismos ambientales, en particular *Pseudomonas aeruginosa* en enfermedades relacionadas con lentes de contacto. ⁷

Un número menor de estudios ha comparado los organismos causales por factor predisponente, lo que ilustra más claramente la preponderancia de la queratitis bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa* en el uso de lentes de contacto, las bacterias ambientales en el trauma y la similitud en el perfil de las especies gram-positivas en queratitis asociada con cirugía ocular previa y enfermedad de la superficie ocular. ¹⁵

En los países desarrollados, los factores predisponentes para la infección de la córnea incluyen el uso de lentes de contacto, trauma ocular, cirugía ocular previa y enfermedad previa de la superficie ocular. ^{2,15} El uso de lentes de contacto comprende del 35 al 65 % de los casos de infección de la córnea en los principales centros hospitalarios, donde generalmente se tratarían los casos más graves, y que, combinado con traumatismo ocular, comprende la mayoría de los casos de queratitis prevenibles y pérdida de visión en una población en edad laboral en países de ingresos altos. ¹⁵

En los países de bajos ingresos, el perfil de los factores predisponentes difiere del de los países de altos ingresos, con una mayor proporción de enfermedades relacionadas con el trauma, con ciertos factores demográficos como la edad, la ocupación y el nivel socioeconómico sobrerrepresentados.¹⁵

Capítulo IV

Perfil de sensibilidad
antibiótica y patrón
de resistencia de la
queratitis bacteriana
descrito en la
literatura

8. Capítulo IV Perfil de sensibilidad antibiótica y patrón de resistencia de la queratitis bacteriana descrito en la literatura

La monoterapia con fluoroquinolonas ha demostrado ser tan efectiva como la terapia combinada con antibióticos fortificados, presentando menos toxicidad ocular.^{2,3,6,10} Los antibióticos tópicos fortificados deben considerarse para infiltrados corneales grandes y/o visualmente significativos, especialmente si hay hipopion. La ciprofloxacina al 0,3 %, la ofloxacina al 0,3 % y la levofloxacina al 1,5 % han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de la queratitis bacteriana. Algunos patógenos (p. ej., estreptococos, anaerobios) tienen una susceptibilidad variable a las fluoroquinolonas, la prevalencia de resistencia estas parece estar aumentando. El aumento de la resistencia puede estar asociado con el uso reciente de fluoroquinolonas, la hospitalización y la cirugía ocular reciente. Se ha encontrado resistencia a la meticilina en 42% de los estafilococos aislados, con una alta resistencia concurrente a la fluoroquinolona.^{2,4,7,10}

La ciprofloxacina cubre prácticamente todos los patógenos comunes de la córnea y tiene una ventaja sobre una terapia combinada de aminoglucósidos y cefalosporinas en que la ciprofloxacina es eficaz contra muchas cepas de *Pseudomonas* resistentes a los aminoglucósidos y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA). El fármaco también es muy eficaz contra las especies de *Neisseria*. Se ha informado un aumento de la resistencia a las fluoroquinolonas de segunda generación entre las especies de *Staphylococcus* en los EE. UU. y las especies de *Pseudomonas* en la India. Se han introducido fluoroquinolonas de nueva generación como la moxifloxacina y la gatifloxacina para tratar estos casos.^{2,7}

Se ha documentado que la gatifloxacina y la moxifloxacina tienen mejor cobertura de patógenos gram-positivos que las fluoroquinolonas de generaciones anteriores en estudios comparativos in vitro. Sin embargo, en estudios que incluyeron algunos ensayos controlados aleatorios, tanto la moxifloxacina como la gatifloxacina funcionaron al menos tan bien como la terapia estándar, la terapia combinada de cefazolina/tobramicina

fortificada, y potencialmente mejor que una fluoroquinolona de generación anterior, la ciprofloxacina. En un estudio realizado en un instituto oftalmológico de atención terciaria en Nepal la moxifloxacina mostró una susceptibilidad del 100 % seguida de la ofloxacina con un 92 % y la ciprofloxacina con un 88 %.¹⁶ En el sur de la India, ha habido un fuerte aumento en la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a la moxifloxacina, reportada en 52% en el 2009. En San Francisco se encontró también un aumento general de la resistencia de los organismos a la moxifloxacina.¹⁰

En la India, se ha informado que la susceptibilidad a moxifloxacina por especies de *Staphylococcus* coagulasa-negativos y *Staphylococcus* sensibles a la meticilina es tan baja como 61,2% y 53,1%, respectivamente. En los Estados Unidos, se ha documentado resistencia a la moxifloxacina en el 26 % de todos los organismos cultivados en el Wills Eye Hospital, Filadelfia, y en aproximadamente 35% de todas las especies de *Staphylococcus* y *Streptococcus* aisladas en un estudio de la Fundación Francis I. Proctor, San Francisco. Estos resultados fueron consistentes con los hallazgos de un estudio anterior del Bascom Palmer Eye Institute, Miami, donde el 28% de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* fueron resistentes a la ofloxacina o la ciprofloxacina, ambas fluoroquinolonas de segunda generación.⁹

La besifloxacina al 0,6% es una fluoroquinolona tópica que fue aprobada por la FDA en 2009 para la conjuntivitis bacteriana y tiene una potencia contra las bacterias patógenas oculares similar a la de los agentes de cuarta generación, en algunos estudios in vitro ha mostrado una utilidad potencial en el tratamiento de la queratitis bacteriana aguda. Un estudio in vitro encontró que la besifloxacina tenía una mejor cobertura sobre los estafilococos resistentes a la ciprofloxacina y la meticilina que otras fluoroquinolonas, incluida la moxifloxacina.^{6,10}

La terapia combinada con antibióticos fortificados es una alternativa a considerar, especialmente para infecciones graves y para ojos que no responden al tratamiento inicial.

S. aureus resistente a la meticilina y resistente a la oxacilina se ha aislado cada vez con mayor frecuencia de pacientes con queratitis bacteriana y se ha notificado después de cirugía queratorefractiva. Las fluoroquinolonas son generalmente poco eficaces contra aislados oculares de MRSA. *S. aureus* generalmente es sensible a la vancomicina. Una serie de casos de enterococos resistentes a la vancomicina demostró que se puede usar linezolidina tópica, sin toxicidad en la superficie ocular. Todos los estafilococos y estreptococos aislados en un estudio realizado en Francia fueron sensibles a la vancomicina, esta falta de resistencia permite evitar el uso de otros antibióticos como el linezolidina.¹⁴ Se ha informado de *Pseudomonas aeruginosa* resistente, con alta morbilidad. La colistina tópica al 0,19% puede considerarse en estos casos. Aunque se describe en estudio realizado en un instituto oftalmológico de atención terciaria en Nepal que *P. aeruginosa* fue sensible a amikacina, ciprofloxacina, moxifloxacina y ofloxacina, se documentó resistencia a ceftazidima, cloranfenicol y tetraciclina y en Francia se documentó que todas los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* fueron sensibles a amikacina y ceftazidima.^{14, 16} Se debe hacer una nota especial para la queratitis por Moraxella, que aunque generalmente es susceptible a fluoroquinolonas y aminoglucósidos requiere una duración del tratamiento más prolongada (media, 41,9 días).¹⁰

Estudios del Reino Unido, China, Pittsburg, Houston, Miami y Sydney han reportado un aumento de la resistencia de *S. aureus* y CoNS a las fluoroquinolonas. Varios estudios de Brisbane y Sydney, Australia; Houston y Pittsburgh, Estados Unidos; Hong Kong han documentado una sensibilidad del 100% de *P. aeruginosa* a las fluoroquinolonas, tobramicina, cefalosporinas y gentamicina. En un reciente estudio realizado en Australia se encontró que el 99% de las muestras de *P. aeruginosa* fueron sensibles a la ciprofloxacina, esta proporción fue similar a la sensibilidad reportada por Green en Queensland y Lichtinger et al. en Toronto³

Una de las mejores combinaciones en el tratamiento de la queratitis bacteriana ha sido la de cefazolina al 5% y tobramicina o gentamicina al 2% fortificadas. La cefazolina (cefalosporina) cubre los cocos gram-positivos y algunos bacilos gram-negativos, mientras

que la tobramicina (aminoglucósido) cubre la mayoría de los bacilos gramnegativos, incluidos *Pseudomonas* y algunos patógenos gram-positivos. La tobramicina es tres veces más potente que la gentamicina contra *Pseudomonas aeruginosa*, tiene buena penetración en la córnea y menos toxicidad epitelial y conjuntival que la gentamicina. ²

En Australia, la resistencia al cloranfenicol para CoNS fue del 12 % , para MSSA del 12 % de 95); y para *Corynebacterium* spp. 34% ³

En un estudio en Canadá, el MRSA fue 100 % sensible a la vancomicina y alrededor del 30% a la eritromicina y clindamicina. En un estudio en California, Estados Unidos , MRSA fue 100 % sensible a la vancomicina y la gentamicina; pero 100% resistentes a eritromicina y ofloxacina, 90% a ciprofloxacina y 80% a moxifloxacina. Estos hallazgos fueron parcialmente consistentes con los de un estudio llevado a cabo en Australia donde todos los casos también fueron sensibles a vancomicina; pero solo el 14% resistente a ciprofloxacino y gentamicina.³

En un estudio realizado en National Taiwan University Hospital donde se analizó y se comparó la susceptibilidad antibiótica entre 1992 a 2001 y entre 2007 a 2016 se encontró que para las bacterias gram-negativas, más del 95 % de los aislamientos durante 2007 y 2016 fueron sensibles a la ciprofloxacina, la levofloxacina y la cefepima . La susceptibilidad a la gentamicina y la amikacina de las bacterias gram-negativas fue mayor al 92%. Tanto las especies de *Pseudomonas* como las de *Serratia* mostraron más del 95% de susceptibilidad a los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas en este estudio. Para las bacterias grampositivas, el 97 % de los aislamientos durante 2007 y 2016 fueron sensibles a la vancomicina, mientras que la oxacilina cubrió solo el 35,7 % de los aislamientos en el mismo período. Según un análisis en los periodos de estudio las especies de *Staphylococcus* mostraron una tendencia significativamente creciente en la proporción resistente a la oxacilina. Del 2007 a 2016, todas las especies de *Staphylococcus* aisladas fueron 100 % sensibles a la vancomicina y la teicoplanina. ¹¹

La disponibilidad de antibióticos únicos de amplio espectro ha hecho posible tratar incluso infecciones de la córnea de moderadas a graves de forma ambulatoria debido a un mejor cumplimiento del fármaco. Se ha documentado que las preparaciones fortificadas con antibióticos pueden ser útiles en situaciones como la queratitis bacteriana avanzada y la resistencia a las fluoroquinolonas.²

Los medicamentos de penicilina de amplio espectro de nueva generación como la ticarcilina y la piperacilina son, sin duda, armas potentes contra ciertos patógenos corneales. La ticarcilina es de 2 a 4 veces más activa contra *Pseudomonas aeruginosa* que la carbenicilina. La piperacilina tiene una actividad muy alta contra *Klebsiella* y *Pseudomonas*, pero debe combinarse con aminoglucósidos para evitar el desarrollo de resistencia.²

Rara vez se necesitan antibióticos sistémicos, pero se pueden considerar en casos graves en los que el proceso infeccioso se ha extendido a los tejidos adyacentes (p. ej., la esclerótica) o cuando existe una perforación inminente o franca de la córnea. La terapia sistémica es necesaria en casos de queratitis gonocócica.¹⁰

La resistencia in vitro a los antibióticos puede no ser cierta en condiciones clínicas en las que se utiliza una concentración muy alta de fármacos en forma de gotas tópicas. La resistencia a los antibióticos adquirida en la queratitis bacteriana es un problema frecuente de las infecciones nosocomiales en las unidades de cuidados intensivos y las unidades de quemados.^{2,6}

La resistencia a los antimicrobianos se ha convertido en una de las principales amenazas para la salud pública del siglo XXI.^{6,9} El ritmo al que se está adquiriendo la resistencia a los antimicrobianos (RAM) entre los agentes infecciosos, predominantemente bacterias, es ahora motivo de preocupación mundial.¹⁸ El uso indiscriminado de antimicrobianos favorece la proliferación de linajes microbianos con resistencia a los antibióticos comúnmente prescritos, ya que las bacterias están sujetas a presiones selectivas aceleradas. Es una obligación para los médicos ser juiciosos en el uso de la terapia antimicrobiana para tratar infecciones. Sin pruebas de susceptibilidad a los

antimicrobianos, la atención clínica y las prácticas de administración de antimicrobianos se ven gravemente limitadas. Como resultado, en los últimos treinta años se han observado tendencias preocupantes hacia una mayor resistencia comunitaria a múltiples fármacos entre aislados oculares comunes.^{9, 18}

En todos los casos, la elección de los antibióticos y la duración del tratamiento dependen de la evolución clínica. El espectro microbiológico y los perfiles de resistencia a los antibióticos pueden variar entre diferentes regiones y hospitales y fluctuar de vez en cuando en el tiempo. El conocimiento del patrón de microbios causales en la queratitis por región geográfica y a lo largo del tiempo ayuda a seleccionar la terapia antimicrobiana apropiada.^{1,2,3,6}

Para agravar el desafío del tratamiento con queratitis bacteriana, está el dilema que ahora plantean los organismos resistentes a múltiples fármacos (MRD), que se definen como aquellos que no han adquirido sensibilidad a al menos 1 agente en 3 o más clases de antimicrobianos.⁶ Aunque la susceptibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a la ciprofloxacina o a la moxifloxacina todavía ronda el 80% en todo el mundo, la *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente está emergiendo como una causa problemática de queratitis bacteriana, especialmente en el sur de Asia y demuestra la posibilidad de que las etiologías bacterianas comunes sean cada vez más frecuentemente resistentes a los antimicrobianos tópicos de primera línea. La aparición de organismos MRD se vislumbra como una amenaza particularmente aterradora para la atención de los pacientes porque los únicos agentes a los que ahora muchos son susceptibles son tóxicos, costosos y no están ampliamente disponibles como medicamentos tópicos.⁹

Capítulo V

**Rol del frotis, cultivo
y perfil de
sensibilidad
antibiótica en el
tratamiento de las
úlceras corneales**

9. Capítulo V Rol del frotis, cultivo y perfil de sensibilidad antibiótica en el tratamiento de las úlceras corneales

El uso de antibióticos de amplio espectro, sin la identificación del agente etiológico, es un manejo suficiente muchos de los casos de úlceras corneales; los estudios de sensibilidad y cultivo de rutina pueden no ser necesarios en casos determinados.^{2,4,6,13}

La toma de muestra corneal está indicada si la infección es avanzada, central, o si la valoración indica que podría tratarse de un microorganismo atípico.^{4,6,7}

9.1 Frotis y cultivo corneal

El objetivo del cultivo corneal es la identificación del germen causante de la infección y es el único método para determinar la sensibilidad a los antibióticos. Los cultivos son útiles para guiar la modificación de la terapia en pacientes con una respuesta clínica deficiente al tratamiento y para disminuir la toxicidad mediante la eliminación de medicamentos innecesarios.^{4,6,7,8,10,12} En el cuadro 1 se anota el tratamiento antibiótico según los gérmenes microbianos causantes de la queratitis bacteriana.

El material para frotis se aplica a un portaobjetos de microscopio de vidrio limpio en una capa fina y uniforme. Se proporciona una superficie en un lado de un extremo de la placa para el etiquetado con lápiz. La muestra se deja secar al aire a temperatura ambiente durante varios minutos y luego se coloca en un portaobjetos. Los patógenos microbianos se clasifican mediante el frotis de las muestras corneales y pueden aumentar el rendimiento de la identificación del patógeno.^{2,6,7,8,10}

El material corneal se obtiene con una hoja de bisturí desechable, la punta doblada de una aguja hipodérmica de diámetro grande (p. ej., calibre 20 o 21), una espátula estéril (p. ej., Kimura) u otro instrumento estéril similar; el material se obtiene del borde de avance de la infección.^{2,7,8,10, 18}

Cuadro 1. Gérmenes bacterianos frecuentemente aislados en queratitis bacterianas y tratamiento antibiótico recomendado^{6,7,8,10}

Organismo	Antibiótico	Concentración tópica	Dosis subconjuntival
No aislamientos o polimicrobiano	Cefazolina o vancomicina Con Tobramicina o gentamicina o Fluoroquinolonas*: Besifloxacin Ciprofloxacina Gatifloxacina Levofloxacina Moxifloxacina Ofloxacina	25-50 mg/ml 9-14 mg/ml Varía 6 mg/ml 3 mg/ml 3 mg/ml 5-15 mg/ml 5 mg/ml 3 mg/ml	100 o 125 mg en 0.5 ml 20 mg en 0.5 ml
Cocos gram-positivos	Cefazolina Vancomicina Bacitracina Fluoroquinolonas* Piperacilina Vancomicina	50 mg/ml 10-50 mg/ml 10000 IU Varía 7 mg/ml 33 mg/ml	100 en 0.5 ml 25 mg en 0.5 ml 200 mg/ml 100 mg/ml
Bacilos gram-negativos	Tobramicina o gentamicina Cefatazidime Fluoroquinolonas* Amikacina Piperacilina	9-14 mg/ml 50 mg/ml Varía 20-40mg/ml 7 mg/ml	20 mg en 0.5 ml 100 mg en 0.5 ml 20 mg en 0.5 ml 200 mg/ml
Cocos gram-negativos	Ceftriaxona Ceftazidime Fluoroquinolonas*	50 mg/ml 50 mg/ml Varía	100 mg en 0.5 ml 100 mg en 0.5 ml
Bacilos gram positivos (mycobacterias no tuberculosas)	Amikacina Claritromicina Azitromicina Fluoroquinolonas* Piperacilina Vancomicina	20-40mg/ml 10 mg/ml 10 mg/ml Varía 7 mg/ml 33 mg/ml	20 mg en 0.5 ml 200 mg/ml 100 mg/ml
Bacilos gram-positivos (Nocardia)	Sulfacetamida Amikacina Trimetoprim/Sulfametoxazol: Trimetoprim Sulfametoxazol Piperacilina Vancomicina	100 mg/ml 20-40mg/ml 16 mg/ml 80 mg/ml 7 mg/ml 33mg/ml	20 mg en 0.5 ml 200mg/ml 100 mg/ml

Los hisopos de nylon son otro método de toma de muestra que tienen un alto rendimiento para recolectar bacterias para cultivo y ADN para estudios moleculares, pero existe evidencia contradictoria sobre si la adsorción y liberación bacteriana es mejor con un hisopo humedecido con solución salina o un hisopo seco.¹⁸

Una membrana de impresión corneal de politetrafluoroetileno flexible colocada en la superficie de la úlcera es fácil de usar y una técnica de bajo riesgo que brinda tasas de detección bacteriana equivalentes o superiores en comparación con el raspado. Las altas tasas de detección, junto con la facilidad de uso, la convierten en una buena opción.¹⁷

Se realiza un nuevo raspado para cada medio y las muestras se colocan en medios de cultivo, teniendo cuidado de no romper la superficie del gel.¹⁰ Para colocar las muestras en el medio de cultivo en gel se puede utilizar una espátula nueva o una reesterilizada entre cada toma; también puede utilizarse una hoja e bisturí, una aguja o hisopos de alginato de calcio.^{7,8} En el cuadro 2 se anotan los medios de cultivo utilizados en el diagnóstico etiológico de las úlceras corneales.

La mucosidad suelta y el tejido necrótico deben eliminarse de la superficie de la úlcera antes del raspado. La obtención únicamente de material purulento suele dar como resultado un rendimiento inadecuado. Se raspan los márgenes y la base (excepto si es muy delgada) de la lesión. Cuando se obtienen raspados de úlceras corneales, se debe tomar material de las regiones más activas.^{2,6,7,8,10}

El rendimiento del cultivo puede mejorarse evitando el uso de anestésicos con conservantes ya que estos tienen propiedades bacteriostáticas. También se puede usar un hisopo humedecido con tiorol o con caldo de tioglicolato con alginato de calcio o un hisopo de algodón estéril para obtener el material. El uso de la lámpara de hendidura facilita la toma de muestras.^{2,6,10,17}

Cuadro 2. Medios de cultivo utilizados en el diagnóstico etiológico de queratitis bacteriana ^{2,6,7,8}		
Medio	Características	Especificidad
Agar sangre	5-10% sangre de oveja o caballo. 37° C para bacteria. Temperatura ambiente para hongos	Mayoría de bacterias y hongos saprofiticos, excepto <i>Neisseria</i> , <i>Haemophilus</i> y <i>Moraxella</i>
Agar chocolate	Agar sangre en el cual las células se lisan con calor. 5-10% dióxido de carbono	Bacterias fastidiosas, particularmente <i>H. influenzae</i> , <i>Neisseria</i> y <i>Moraxella</i>
Agar Saboraud dextrosa	pH bajo y antibiótico, para detener el crecimiento bacteriano. Temperatura ambiente	Hongos
Agar no nutriente con <i>Escherichia coli</i>	<i>E. coli</i> es fuente de alimentación de <i>Acanthamoeba</i>	<i>Acanthamoeba</i>
Infusión cerebro corazón (BHI)	Desarrollada para el crecimiento de anaerobios	Anaerobios así como bacterias fastidiosas
Löwenstein-Jensen	Contiene varios nutrientes junto con inhibidores de crecimiento bacteriano	<i>Mycobacteria</i> , <i>Nocardia</i>
Caldo de tioglicato enriquecido	Bueno para inoculaciones pequeñas pero propenso a contaminación	Bacterias no tuberculosas

9.1.a Tinción de Gram

Diferencia las especies bacterianas en 'gram-positivas' y 'gram-negativas' en función de la capacidad del tinte (violeta cristalino) para penetrar en la pared celular. Las bacterias que absorben el cristal violeta son gram-positivas y las que permiten que el tinte se elimine son gram-negativas.⁸ La tinción de Gram es útil para identificar bacterias y levaduras. La tinción de Giemsa es útil para la citología y para identificar bacterias (todas se tiñen de azul), hongos e inclusiones de clamidias. Si se sospecha una infección por bacterias filamentosas o micobacterias no tuberculosas, se debe realizar una tinción de Ziehl-Neelsen. Ophthalmology Se debe reservar un portaobjetos adicional y algo de material de muestra para tinciones

especiales como ácido peryódico de Schiff, calcoflúor, Gomori, bacilos ácido resistentes y plata metenamina.^{2,10,12} En el cuadro 3 se anotan las tinciones utilizadas en el diagnóstico etiológico de queratitis bacteriana.

Tanto la tinción como la taxonomía requieren habilidades especializadas y, aunque la tinción en sí misma es rápida y requiere poca tecnología, los informes de las placas pueden ser poco confiables y dependientes del observador. En el 6,8% de los casos se identificaron bacterias cuando el cultivo fue negativo; por el contrario, en el 26,2% la tinción de Gram fue negativa cuando el cultivo fue positivo. Por tanto, una tinción de Gram negativa no es un buen indicador de una úlcera corneal no infectada.¹⁷ El diagnóstico molecular de la queratitis bacteriana es posible con ensayos de reacción en cadena de la polimerasa dirigidos al ARN ribosómico 16S; sin embargo, este enfoque está limitado por falsos positivos, presumiblemente de la flora normal de la superficie ocular.^{7,17}

Cuadro 3. Tinciones utilizadas en el diagnóstico etiológico de queratitis bacteriana ^{7,8,12}		
Tinción	Características	Organismo
Gram	Tiñe las paredes fúngicas	Bacterias, hongos, <i>Acanthamoeba</i> , microsporidia
Giemsa	Todos tiñen azul, no demuestra inclusiones intranucleares; tiñe citoplasma fúngico	Bacterias, hongos, inclusiones de Chlamydia, <i>Acanthamoeba</i> , microsporidioa
Plata metamina de Gomori (GMS)	Técnica difícil	Hongos
Hidróxido potásico-tinta	Presenta las paredes fúngicas	Hongos
Ácido Peryódico de Schiff (PAS)		Hongos
Naranja acridine	Requiere microscopio fluorescente	Bacterias, hongos, <i>Acanthamoeba</i>
Blanco Calcofluor	Requiere microscopio fluorescente	Hongos, <i>Acanthamoeba</i>
Weber		Microsporidia
Ziehl- Neelsen		<i>Mycobacteria</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Actinomyces</i>

El cultivo permite que las bacterias se multipliquen en cantidades suficientes para permitir la identificación y una evaluación de si se puede inhibir el crecimiento con antimicrobianos oftálmicos apropiados. El éxito del cultivo primario se reduce si hay un bajo número de bacterias presentes en la lesión, una técnica de muestreo inadecuada o la administración previa de antibióticos ^{2,17} Los cultivos y los reportes de sensibilidad se deben obtener lo antes posible. El tipo de bacteria proporcionará una indicación de la categoría de antibiótico que se utilizará (Ver cuadro 1). Una indicación de resistencia en las pruebas de sensibilidad estándar no se extrapola necesariamente a la instilación tópica de antibióticos, donde se pueden lograr niveles tisulares muy altos. ⁸

Los procedimientos estándar de laboratorio (tipo de medio, temperatura, duración del cultivo) están diseñados para identificar los patógenos esperados. La duración del cultivo suele ser de 48 h, después de lo cual los organismos de crecimiento lento o fastidiosos pueden quedar invadidos por los contaminantes. Si hay organismos que requieren medios especializados (*Mycobacteria spp*) o una incubación prolongada (*Nocardia spp*, *Mycobacteria spp*), es probable que estos se pasen por alto a menos que se agreguen a la investigación medios, temperaturas o duración específicos. Por lo tanto, es importante notificar al laboratorio si se sospecha de bacterias atípicas o inusuales para que se puedan considerar placas adicionales y cultivo extendido (Ver cuadro 2). El crecimiento lento no equivale a dificultad en el cultivo siempre que se proporcionen las condiciones correctas. Sin embargo, puede dar lugar a un retraso en el inicio del tratamiento adecuado para los cultivos del crecimiento más lento. ^{2,7,8,12,18}

Si un infiltrado rodea una sutura preexistente, la sutura debe retirarse y enviarse para cultivo. Una opción para cultivar un absceso corneal profundo puede ser usar una sutura que se pueda pasar a través del absceso sin perturbar el epitelio corneal intacto y el estroma suprayacentes. Se puede pasar una sutura de seda o vicryl 7-0 u 8-0 a través del absceso. Otra opción en casos de un absceso corneal profundo con córnea clara suprayacente es tomar la biopsia por debajo de un colgajo lamelar. Se puede obtener un conjunto adicional de frotis y cultivos del estroma profundo después de realizar la biopsia. ¹⁰

Las muestras corneales deben inocularse directamente en medios de cultivo apropiados para maximizar el rendimiento. (ver cuadro 2)^{6,7,8,10} Si esto no es factible, las muestras deben colocarse en medios de transporte, en este caso el material se transfiere al hisopo de algodón o alginato de calcio, que luego se coloca en el tubo. En cualquier caso, los cultivos deben incubarse inmediatamente o llevarse rápidamente al laboratorio. Un estudio encontró que agregar medios de cultivo líquidos aumentó la posibilidad de aislar especies bacterianas en comparación con los medios de cultivo sólidos solos.^{8,10}

Los cultivos de lentes de contacto, el estuche para lentes y la solución para lentes de contacto pueden brindar información adicional para guiar la terapia. Al tomar cultivos de un paciente ya tratado con antibióticos se debe considerar conservar los cultivos por más tiempo ya que la recuperación del patógeno puede ser más lenta. En algunos casos se puede considerar suspender en tratamiento antibiótico durante 12 a 24 horas y luego volver a cultivar la úlcera corneal.^{2,6, 8,10, 18}

9.1.b Biopsia corneal

La biopsia de córnea puede estar indicada si la respuesta al tratamiento es deficiente o si los cultivos repetidos han sido negativos y el cuadro clínico continúa sugiriendo fuertemente un proceso infeccioso, también podría estar indicada si el infiltrado está ubicado en el estroma medio o profundo con tejido no afectado suprayacente. Se ha reportado gran variabilidad en el porcentaje identificación de gérmenes de las biopsias corneales, la cual varía entre 21%–89% mediante el examen histopatológico.¹⁷ Con un paciente cooperativo, la biopsia corneal se puede realizar en el biomicroscopio con lámpara de hendidura o en el microscopio quirúrgico. Con anestesia tópica, se utiliza un trépano pequeño (p. ej., un sacabocados dérmico de 2 a 3 mm) o un bisturí para extirpar una pequeña porción de tejido estromal en el borde del infiltrado (lo más lejos posible del centro de la córnea) que sea lo suficientemente grande como para permitir la bisección, de modo que una porción pueda enviarse para cultivo y la otra para histopatología. Tomar la biopsia del borde del infiltrado aumentará el rendimiento de patógenos viables, mientras que una biopsia del centro de un infiltrado solo puede producir patógenos no viables y desechos.

También se puede usar un láser de femtosegundo para extirpar un disco lamelar de tejido, aunque esta es una alternativa más costosa. La muestra de la biopsia debe entregarse a un patólogo para una valoración formal.^{8,10}

9.1.c Hisopados Conjuntivales

Los hisopados conjuntivales pueden ser útiles en conjunto con las muestras corneales, particularmente en casos severos, ya que ocasionalmente se puede cultivar un organismo cuando un raspado corneal es negativo. Se ha encontrado que el algodón, el alginato de calcio y los hisopos sintéticos tienen algún efecto bacteriostático; se propone el alginato de calcio como la mejor opción.⁸

En pacientes con cualquier signo o síntoma de dacriocistitis, se debe cultivar el líquido extraído del saco lagrimal.²

9.2 Interpretación de los cultivos

Aunque los patógenos se pueden identificar dentro de las 12 a 15 horas posteriores a la inoculación, la mayoría de las bacterias aeróbicas en la queratitis microbiana aparecen solo dentro de las 48 horas en medios de cultivo estándar. Las placas deben examinarse diariamente y los medios líquidos deben observarse en busca de turbidez. El agar sangre es el mejor para el aislamiento de bacterias aeróbicas. Los anaerobios son de crecimiento lento; por lo tanto, los cultivos deben incubarse durante al menos 10 días.²

Los resultados deficientes o negativos podrían deberse al uso de terapia antibiótica previa; muestra insuficiente; fijación excesiva de calor; daño mecánico a la arquitectura de la pared celular y renuencia a examinar todo el portaobjetos.²

9.3 La espectrometría de masas MALDI-TOF (desorción/ionización láser asistida por una matriz con detección de masas por tiempo de vuelo)

Se coloca una muestra de cada aislado del cultivo primario en una placa metálica y se incrusta en una matriz absorbente de láser. Luego, la matriz se irradia con un láser pulsado para desencadenar la ablación y desorción de fragmentos moleculares ionizados, que luego se aceleran y desvían a través de un espectrómetro de masas hacia un detector. Los espectros de masas se comparan con una biblioteca de perfiles y, hasta la fecha, es posible identificar >1300 especies de bacterias gram-positivas, gram-negativas, aerobias y anaerobias con una precisión a menudo superior a la de los métodos fenotípicos y bioquímicos. Aunque ha reducido el tiempo para identificar los aislamientos, aún se requiere un cultivo primario y la identificación se limita a la base de datos de espectros bacterianos.¹⁷

9.4 Técnicas inmunológicas

Las técnicas inmunológicas disponibles para la detección de antígenos bacterianos incluyen inmunofluorescencia directa, inmunolectroforesis, inmunohistoquímica, microscopía fluorescente, inmunoensayos enzimáticos, aglutinación, radioinmunoensayo y técnicas moleculares.^{2,17}

9.5 Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR)

La PCR detecta la presencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano en una muestra primaria de la úlcera sin necesidad de crecimiento bacteriano. Una secuencia de ADN diana se amplifica con primers selectivos utilizando una serie de ciclos (normalmente de 25 a 35 ciclos) de cambios de temperatura para la polimerización. Las ventajas propuestas de la PCR son su velocidad en comparación con el cultivo y el potencial para identificar bacterias inusuales o de crecimiento lento (*Nocardia spp* y *Mycobacteria spp*), bacterias difíciles de cultivar y bacterias que solo están presentes en cantidades bajas, como las de pacientes tratados previamente con un antibiótico. Además, la PCR puede orientarse para detectar factores de virulencia bacterianos. La PCR directa realizada sin necesidad de extracción y purificación de ADN tiene el potencial de reducir aún más los tiempos de flujo de trabajo de la PCR bacteriana. No está claro si alguna de estas ventajas de la PCR se trasladará a la práctica clínica, esta técnica no puede distinguir rutinariamente entre comensales y

contaminantes de patógenos. ¹⁷ La reacción en cadena de la polimerasa y las técnicas de inmunodiagnóstico pueden ser útiles, pero no están ampliamente disponibles en todos los centros de trabajo. ^{9,17}

9.6 Contaminantes y queratitis con investigación negativa

Existe controversia sobre cuándo una bacteria cultivada constituye un patógeno, un comensal o un contaminante, lo que tiene consecuencias clínicas. Por ejemplo, si los CoNS (24 %–46 % de los aislamientos en la mayoría de los estudios) se clasifican como comensales y se excluyen, esto afectará tanto el resultado de los ensayos clínicos como la interpretación del efecto del tratamiento y el patrón de resistencia a los antimicrobianos (RAM). Además aumentará la proporción de casos de queratitis de etiología desconocida. A medida que se introducen nuevas tecnologías, cualquier mejora en la sensibilidad puede tener el efecto no deseado de identificar más aislamientos de importancia incierta. Actualmente no se dispone de un método confiable para distinguir un patógeno de un comensal. ¹⁰

Las técnicas actuales no discriminan de forma fiable entre una úlcera corneal infectada o estéril. En los estudios publicados, una proporción significativa de la tinción de Gram (25 %–90 %), el cultivo (20 %–70 %) y los resultados de PCR (26 %–75 %) son negativos y, a menudo, se excluyen de los ensayos clínicos. No existe un número umbral de colonias en cultivo que pueda usarse para distinguir un probable contaminante de un patógeno. ¹⁰

En oftalmología se recomienda que todos los organismos se consideren patógenos potenciales y se notifiquen con su sensibilidad antimicrobiana. Con métodos modernos, MALDI-TOF, se debe reportar la identificación de todos los organismos ¹⁰

9.7 Utilidad clínica de las técnicas de diagnóstico microbiológico

Se han desarrollado nuevas técnicas de diagnóstico y terapias para la identificación de organismos, pero a menudo no hay una discusión realista del mapa de ruta hacia su implementación como una herramienta útil en el punto del primer contacto con el paciente.

Estas tecnologías también pueden ser inapropiadas para los países de bajos y medianos ingresos donde existe la mayor carga de morbilidad. Aunque han pasado más de 20 años desde los primeros informes de métodos moleculares para la investigación de la sospecha de queratitis microbiana, todavía no hay evidencia de alta calidad de que la introducción de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la secuenciación sean más eficientes o más confiables que el cultivo para la identificación de patógenos bacterianos o su resistencia a los antimicrobianos.^{10,17}

El examen microscópico directo del raspado corneal proporciona un diagnóstico rápido y juega un papel importante al iniciar la terapia inicial que puede modificarse de acuerdo con el informe del cultivo más adelante. Por lo tanto, el diagnóstico por frotis es importante para lograr un diagnóstico y tratamiento óptimos. De manera similar, muchas investigaciones han utilizado la tinción de Gram y Giemsa para diagnosticar patógenos bacterianos en raspados corneales y la tinción de Kinyoun para diagnosticar *Nocardia spp.* en infecciones oculares.^{10,12} (Cuadro 3)

La tasa de cultivo positivo en queratitis y úlceras bacterianas es del 40-73 % en comparación con el 0-57 % en la tinción de Gram. Treinta y dos por ciento de los pacientes con queratitis bacteriana tienen dos o más bacterias.² En la queratitis polimicrobiana, la tinción de Gram no tiene mucho valor para identificar el patógeno causante. Una infección que se está deteriorando a pesar de la terapia con antibióticos produce un recuento bacteriano deficiente para el examen y el diagnóstico. Es importante saber que, si bien los cultivos y frotis positivos son muy útiles para el diagnóstico, los resultados negativos pueden no descartar una infección corneal.^{2,18}

La elección del tratamiento de primera línea para la queratitis bacteriana requiere datos locales actualizados sobre el espectro de las posibles bacterias causantes y su susceptibilidad a los antimicrobianos disponibles. Cuando los resultados de las pruebas de susceptibilidad estén disponibles, el médico debe decidir si continúa o cambia el tratamiento.^{2,17} Para tomar decisiones válidas es importante poder interpretar los resultados en el contexto de los aislamientos oculares. Los datos de susceptibilidad,

resistentes (R) o susceptibles (S), se infieren de la concentración inhibitoria mínima (MIC), la concentración del antimicrobiano que inhibe el crecimiento nocturno de la bacteria cultivada del paciente. Esta MIC es hace referencia a un punto de corte, que es una concentración elegida (mg/L) del antimicrobiano que define si existe una alta probabilidad de éxito clínico para ese agente contra la bacteria. Si la MIC medida es significativamente menor que la concentración del punto de corte, la bacteria generalmente se informa como susceptible a ese antimicrobiano, y resistente si está significativamente por encima de él. El punto de corte puede cambiar con el microorganismo, la vía de administración, el sitio de infección o incluso la indicación clínica. Sin embargo, las MIC antimicrobianas medidas en los laboratorios que definen la susceptibilidad no han sido validados para la queratitis bacteriana. Se desconocen los puntos de corte clínicos de los antimicrobianos aplicados tópicamente, los valores basados en concentraciones séricas alcanzables y seguras pueden no ser relevantes para los antimicrobianos de aplicación tópica. Aunque los antimicrobianos aplicados tópicamente se administran con frecuencia y en una alta concentración, es posible que aún no sean biológicamente activos en la córnea, en particular con la eliminación continua en la película lagrimal y el drenaje a través del conducto nasolagrimal. Por ejemplo, algunos antimicrobianos glicopeptídicos como la teicoplanina penetran mal en la córnea.¹⁷

Las investigaciones se basan en muestras tomadas de la lesión corneal para microscopía, cultivo y susceptibilidad antimicrobiana, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y, en casos seleccionados, microscopía confocal in vivo.^{1,6} Sin embargo, se debate la utilidad de la investigación de la queratitis bacteriana debido a la baja sensibilidad percibida de las pruebas y la incertidumbre sobre la medida en que las investigaciones influyen en las decisiones de manejo.¹⁷

Sin duda, la microbiología sigue siendo la herramienta crítica en el diagnóstico de la queratitis bacteriana. La perspicacia clínica, aunque valiosa, puede fallar en los casos en que la queratitis tiene manifestaciones atípicas debido a una terapia previa o por el comportamiento de ciertas úlceras. Sin embargo, la regla sigue siendo que siempre que sea

posible, se debe realizar un estudio microbiológico meticuloso de la queratitis bacteriana antes de iniciar la terapia. Los cultivos siempre deben preferirse a los frotis, ya que son más específicos y brindan información. ^{10,12,13,17}

Al momento de abordar un paciente con queratitis bacteriana la pieza más importante es la escogencia adecuada del antibiótico, al inicio tomando en cuenta la historia clínica, el aspecto morfológico y los datos epidemiológicos locales y valorando la modificación posterior según el curso clínico. Los antibióticos deben elegirse inicialmente sin el beneficio del cultivo de laboratorio y los datos de sensibilidad y sin el beneficio de la información de la tinción de Gram. La utilidad de los cultivos de laboratorio previos al tratamiento y los datos de sensibilidad dependen entonces de la frecuencia con la que dichos datos deben revisarse para tomar una decisión razonable de modificar el tratamiento. ^{9,10,13,17}

Capítulo VI

Análisis, Conclusiones y Recomendaciones

10. Capítulo VI Análisis, Conclusiones y Recomendaciones

- El frotis y cultivo corneal, aunque es una práctica que permite definir el agente etiológico, no es esencial en todos los casos de queratitis bacterianas. En caso de úlceras pequeñas y periféricas puede significar mayor costo económico sobre la utilidad real en el tratamiento del paciente.
- El manejo inicial de toda úlcera corneal que se sospeche bacteriana debe realizarse con antibioticoterapia empírica, ya que el uso de antimicrobianos de amplio espectro van a tener eficacia en la mayoría de los casos, además, el retraso en el tratamiento puede significar mayor morbilidad y consecuencias oculares para el paciente.
- En casos donde la lesión es central, mayor a 2 mm o que se sospeche un germen atípico es mandatorio la realización de frotis y cultivos corneales.
- Las fluoroquinolonas de cuarta generación siguen siendo los antibióticos de primera línea, ya que ha demostrado gran eficacia tanto en gérmenes gram-positivos como gram-negativos y además su patrón de sensibilidad para tratamiento es aún alto.

- Aunque la sensibilidad de los cultivos corneales es muy variable y ronda en tasas tan bajas como el 40% en algunos estudios, sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico etiológico de las úlceras corneales
- Como se ha demostrado en la literatura estudiada, los perfiles epidemiológicos varían enormemente según las distintas zonas geográficas que se analicen de acuerdo a clima, urbanización, perfil laboral y socioeconómico de los paciente. En Costa Rica no existen datos epidemiológicos que describan nuestra situación, por lo que es recomendable y daría gran beneficio tanto para la institución como para el médico y el paciente considerar realizar un estudio a gran escala donde se establezcan los gérmenes más frecuentes y los perfiles de resistencia antibiótica locales.
- El conocer los datos epidemiológicos permite al médico dar un tratamiento empírico más eficaz, con gestión adecuada de antibióticos que evite su uso irracional y evite contribuir al desarrollo de gérmenes multiresistentes; además que aliviana la carga económica que implica el cualquier curso prolongado de una enfermedad.

8. John F. Salmon MD Frcs. Cornea. In: *Kanski's Clinical Ophthalmology*. Ninth Edition. Elsevier Limited; 2020:203-273.
9. Lawson Ung MD, Paulo J.M. Bispo PhD, Swapna S. Shanbhag MD, Michael S. Gilmore PhD and, James Chodosh MD M. The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance-ClinicalKey. *Survey of Ophthalmology*. 2018;64(3):255-271. <https://www-clinicalkey-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/journal/1-s2.0-S0039625718302170?printContent>
10. Lin A, Rhee MK, Akpek EK, et al. Bacterial Keratitis Preferred Practice Pattern[®]. *Ophthalmology*. 2019;126(1):P1-P55. doi:10.1016/j.optha.2018.10.018
11. Liu HY, Chu HS, Wang IJ, Chen WL, Hu FR. Microbial Keratitis in Taiwan: A 20-Year Update. *American Journal of Ophthalmology*. 2019;205:74-81. doi:10.1016/j.ajo.2019.03.023
12. Malik M., Javed I, Mushtaq S, Anwar M. S, Akhtar F. K. *Comparison of Different Staining Techniques and Culture Media Used for Diagnosis of Infective Keratitis*. Vol 34.
13. McLeod SD, Kolahdouz-Isfahani A, Rostamian K, Flowers CW, Lee PP, McDonnell PJ. The role of smears, cultures, and antibiotic sensitivity testing in the management of suspected infectious keratitis. *Ophthalmology*. 1996;103(1):23-28. doi:10.1016/S0161-6420(96)30738-0
14. Saillard J, Spiesser-Robelet L, Gohier P, Briot T. Bacterial keratitis treated by strengthened antibiotic eye drops: An 18 months review of clinical cases and antibiotic susceptibilities. *Annales Pharmaceutiques Francaises*. 2018;76(2):107-113. doi:10.1016/j.pharma.2017.11.005

15. Stapleton F. The epidemiology of infectious keratitis. *Ocular Surface*. Published online 2021. doi:10.1016/j.jtos.2021.08.007
16. Suwal S, Bhandari D, Thapa P, Shrestha MK, Amatya J. Microbiological profile of corneal ulcer cases diagnosed in a tertiary care ophthalmological institute in Nepal. *BMC Ophthalmology*. 2016;16(1). doi:10.1186/s12886-016-0388-9
17. Tuft S, Somerville TF, Li JPO, et al. Bacterial keratitis: identifying the areas of clinical uncertainty. *Progress in Retinal and Eye Research*. Published online December 2021:101031. doi:10.1016/j.preteyeres.2021.101031
18. Ung L, Chodosh J. Foundational concepts in the biology of bacterial keratitis. *Experimental Eye Research*. 2021;209. doi:10.1016/j.exer.2021.108647
19. Ung L, Chodosh J. Urgent unmet needs in the care of bacterial keratitis: An evidence-based synthesis. *Ocular Surface*. Published online 2021. doi:10.1016/j.jtos.2021.08.013