

ARTICULO ORIGINAL

Úlcera de córnea bacteriana: agentes etiológicos, sensibilidad antimicrobiana y tratamiento instituido**Bacterial corneal ulcer: ethiological agents, antimicrobial susceptibility and treatment*****Laspina F^I, Samudio M^I, Arrúa M^{II}, Fariña N^I, Cibils D^{II}, Sanabria R^I, Carpinelli L^I, Stanley J^I**^IInstituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción (UNA), Paraguay^{II}Cátedra de Oftalmología del Hospital de Clínicas, Universidad Nacional de Asunción (UNA), Paraguay**RESUMEN**

La úlcera de córnea bacteriana o queratitis es una condición seria que puede llevar a la pérdida de la visión. La selección del tratamiento se basa en estudios microbiológicos y en el patrón de sensibilidad en un área geográfica determinada. El objetivo de este estudio fue conocer la sensibilidad y la mejor terapia empírica para el tratamiento de pacientes con queratitis bacteriana de la Cátedra de Oftalmología del Hospital de Clínicas, y cuyas muestras fueron tomadas en el laboratorio de Microbiología del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Se revisaron las fichas de todos los pacientes con queratitis en cuyos cultivos se aislaron bacterias, desde julio de 2003 a diciembre de 2006. De 175 pacientes con queratitis, se encontró que 73 eran de origen bacteriano, encontrándose más de una bacteria en algunas muestras. De las 87 bacterias, estafilococos coagulasa negativo (*Scn*: 27,6%) fueron predominantes, seguido de *Staphylococcus aureus* (*Sau*: 11,2%), *Streptococcus pneumoniae* (*Spn*: 10,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (*Pae*: 12,6%) y *Acinetobacter sp* (*Ac*- 8%). El 100% de los aislados de *Scn* y *Sau*, fue sensible a ciprofloxacina y a oxacilina, 89% y 100% a gentamicina, 80% y 88% a tobramicina, respectivamente. Todos los aislados de *Spn* fueron sensibles a eritromicina, de igual manera todos los aislados de *Pae* y *Ac*- a ciprofloxacina y tobramicina; 73% y 100% a gentamicina, respectivamente. El 93% de los pacientes recibió tratamiento empírico de colirio antibiótico reforzado (CAR) de cefazolina 50 mg/ml y gentamicina 16mg/ml; y 7% ciprofloxacina al 0,3%. En esta serie, para las úlceras de córnea debidas a estafilococos y a bacilos gramnegativos no fermentadores, la droga de elección es la ciprofloxacina, y debida a *S. pneumoniae*, eritromicina. En base a los datos obtenidos se concluye que la combinación de cefazolina y ciprofloxacina es un esquema terapéutico empírico que puede ser recomendado para las queratitis bacterianas.

Palabras claves: Úlcera de córnea bacteriana, agente etiológico, sensibilidad antimicrobiana, tratamiento.

ABSTRACT

Bacterial corneal ulcer or keratitis is a serious condition that can lead to visual loss. Treatment selection is based on microbiologic studies and in susceptibility pattern of the specific geographical area. The objective of this study was to determine the susceptibility and best empirical treatment of patients with bacterial keratitis of the Chair of Ophthalmology of the Hospital de Clínicas whose samples were collected in the Microbiology Laboratory of the Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. A

*Autor Correspondiente: **Dra. Florentina Laspina**, Departamento de Microbiología, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Río de la Plata y Lagerenza. Asunción-Paraguay
Email: microbiologia@iics.una.py

retrospective review of the medical records of all culture-positive bacterial keratitis seen from July 2003 to December 2006 was performed. Out of 175 patients with keratitis 73 were found to be of bacterial etiology. Of the 87 bacteria, coagulase-negative staphylococci (*Scn*: 27.6%) was predominant followed by *Staphylococcus aureus* (*Sau*: 11.2%), *Streptococcus pneumoniae* (*Spn*: 10.3%), *Pseudomonas aeruginosa* (*Pae*: 12.6%) and *Acinetobacter sp* (*Ac*- 8%). All *Scn* and *Sau* isolates showed susceptibility to ciprofloxacin and oxacillin, 89% and 100% to gentamicin and 80% and 88% to tobramycin, respectively. All *Spn* isolates were susceptible to erythromycin; all *Pae* and *Ac*-isolates were susceptible to ciprofloxacin and tobramycin, 73% and 100% to gentamicin, respectively. Ninety three percent of the patients received an empirical treatment with a reinforced antibiotic eyedrops of cefazolin 50 mg/ml and gentamicine 16mg/ml; and 7% with ciprofloxacin 0.3%. In this series, for the corneal ulcer due to Staphylococcus species and non-fermenting Gram-negative rods, the drug of choice is ciprofloxacin and for *S. pneumoniae* is erythromycin. Based in the results of this study, it can said that cefazolin and ciprofloxacin combination is an empirical therapeutic scheme that could be recommended for bacterial keratitis.

Keywords: Bacterial corneal ulcer, etiological agent, antibacterial susceptibility, treatment.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en el diagnóstico y en el tratamiento, la úlcera de córnea bacteriana continúa siendo una de las causas que puede llevar a la pérdida de la visión, sobretodo si el esquema terapéutico instituido no es el adecuado. La selección del mismo se basa en estudios microbiológicos y en el conocimiento del patrón de sensibilidad en un área geográfica determinada (1,2). Existe una gran variedad de patógenos corneales reportados en las diferentes series, la cual está determinada por la flora microbiana local (3,4).

Los estudios de sensibilidad *in vitro* han mostrado resistencias aumentadas de las bacterias a los antibióticos comúnmente usados (5-8). Cada año, nuevos antimicrobianos son desarrollados o sintetizados en un esfuerzo para mejorar el tratamiento eficaz de estas infecciones (9).

Debido a que la queratitis infecciosa es una urgencia oftalmológica requiere de un esquema terapéutico empírico de amplia cobertura, sobretodo para los oftalmólogos sin acceso a un laboratorio de microbiología y que necesariamente deben tratar a los pacientes. La selección de un esquema terapéutico empírico se basa en los resultados reportados sobre sensibilidad *in vitro* en un área geográfica determinada (10).

En Paraguay, no existen reportes sobre el patrón de sensibilidad de las bacterias causantes de úlcera de córnea, por lo que el objetivo de este trabajo es determinar los agentes etiológicos de úlceras de córnea bacteriana, su patrón de sensibilidad antimicrobiana y la mejor terapia empírica para el tratamiento de pacientes con queratitis bacteriana de la Cátedra de Oftalmología del Hospital de Clínicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron las fichas de todos los pacientes provenientes de la Cátedra de Oftalmología del Hospital de Clínicas con úlcera de cornea en cuyos cultivos se aislaron exclusivamente bacterias, realizados en el laboratorio de Microbiología del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS), desde julio de 2003 a diciembre de 2006. Para analizar los agentes etiológicos y la sensibilidad antimicrobiana de las bacterias aisladas, se prosiguió de la siguiente manera.

Las muestras fueron tomadas por oftalmólogos entrenados, con una espátula de Kimura u otro escafricador oftálmico estéril. El material obtenido por raspado de la córnea, se utilizó para: a) examen en fresco con solución salina al 0,9%, b) coloración de Gram,

c) cultivo para aislamiento de hongos en medios selectivos (sabouraud más cloranfenicol al 1%, biggy agar) a una temperatura de incubación de 28°C durante 15 días, d) cultivo para aislamiento de bacterias en agar chocolate, en atmósfera de CO₂ de 15% y caldo tioglicolato a una temperatura de 35°C durante 5 días. La identificación de los hongos se realizó por microcultivo en agar sabouraud más cloranfenicol al 1%, y la de bacterias por los métodos microbiológicos convencionales. La determinación de la sensibilidad se realizó por el método de difusión de Kirby Bauer y la interpretación, de acuerdo a las normas estandarizadas por el *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI, EE UU, 2005).

RESULTADOS

Se identificaron 73 pacientes, con úlcera de cornea con cultivo positivo para bacterias. El 71,2% de los pacientes era de sexo masculino y 28,8% de sexo femenino. El rango de edad estuvo entre 5 a 94 años (media \pm DE: 40 \pm 22 años). Las características generales y demográficas de los pacientes se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con queratitis bacteriana de la Cátedra de Oftalmología, Facultad de Ciencias Médicas (FCM) Universidad Nacional de Asunción (UNA) (2003-2006)

Características		n (%)
Sexo	Masculino	52 (71,2)
	Femenino	21 (28,8)
Edad (años)	5-15	10 (13,7)
	16-25	10 (13,7)
	26-35	11 (15,1)
	36-45	17 (23,2)
	>45	25 (34,2)
Procedencia	Urbana	43 (58,9)
	Rural	30 (41,1)
Evolución	Buena	61 (84)
	Mala	12 (16)

En el laboratorio de Microbiología del IICS, se aislaron 87 agentes bacterianos, siendo los cocos grampositivos los más frecuentes (56%) (Ver figura 1), en menor proporción se aislaron los bacilos gramnegativos no fermentadores (28%) y anaerobios (9%).

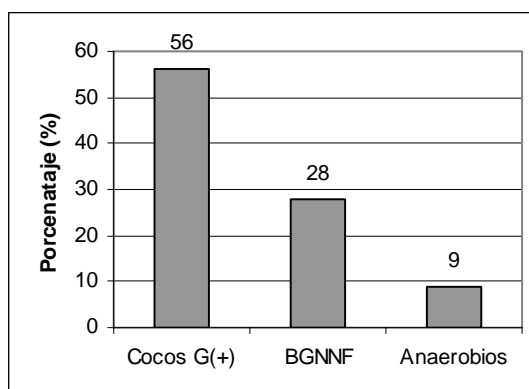


Figura 1. Agentes bacterianos en el Laboratorio Microbiología IICS de los pacientes con queratitis bacteriana de la Cátedra de Oftalmología, FCM- UNA (2003-2006). Distribución aislada (n = 87)

Entre los cocos grampositivos los más frecuentes fueron los *Staphylococcus coagulasa* negativa (*Scn*), seguido de *Staphylococcus aureus* (*Sau*) y *Streptococcus pneumoniae* (*Spn*) Entre los bacilos gramnegativos no fermentadores se aislaron *Pseudomonas aeruginosa* (*Pae*) y *Acinetobacter sp* (*Ac-*) (figura 2).

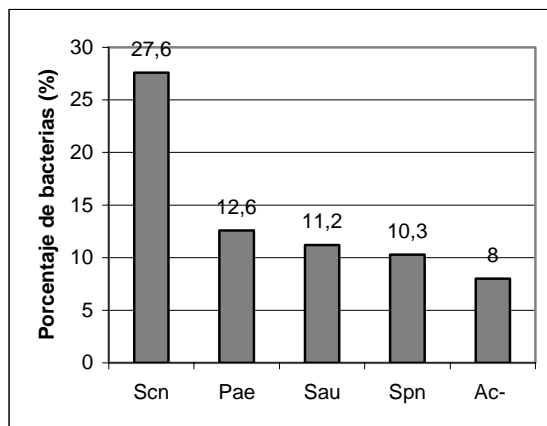


Figura 2. Frecuencia de bacterias aisladas de pacientes con queratitis (n = 73). (2003-2006).

El 93% de los pacientes fue tratado con CAR y 7% con ciprofloxacina al 0,3%, según protocolo de la Cátedra de Oftalmología, basado en los estudios realizados de Arrúa M y col. (11). De los 20 aislados de *Scn*, el 100% fue sensible a ciprofloxacina (CIP), a oxacilina (OXA) y a vancomicina (VAN); 91% a trimetoprima/sulfametoxazol (TMS), 89% a gentamicina (GEN), 80% a tobramicina (TOB), 82% a eritromicina (ERI) y 35% a penicilina (PEN). Los 10 aislados de *Sau*, 100% fueron sensibles a CIP, TMS, GEN, OXA, VAN, 88% a ERI y a TOB, 0% a PEN (figura 3). De los 9 aislados de *Spn*, el 100% fue sensible a ERI y cloranfenicol (CHL); 25% a TMS; 83% a levofloxacina (LEV) y 78% a PEN; el 22% presentó sensibilidad disminuida a PEN (figura 4). Los 11 (100%) aislados de *Pae*, fueron sensibles a amicacina (AMK), a ceftazidima (CAZ), a CIP, y a TOB; 73% a GEN, y 86% a imipenem (IMP) (figura 5). Los 5 aislados de *Ac-* fueron sensibles en un 100% a AMK, CIP, GEN, y 50% a CAZ.

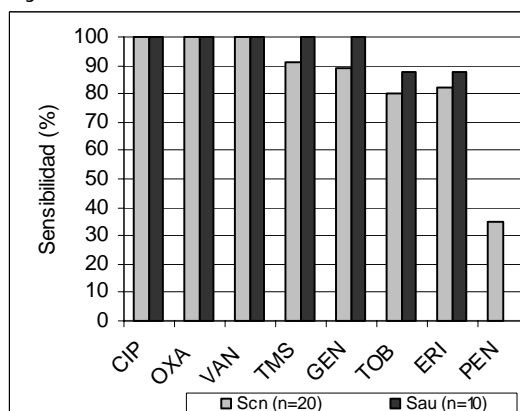


Figura 3. Sensibilidad de los Estafilococos coagulasa negativo (*Scn*) (n=20) y *Staphylococcus aureus* (*Sau*) de los pacientes con queratitis bacteriana de la Cátedra de Oftalmología, FCM- UNA (2003-2006). (n=10)

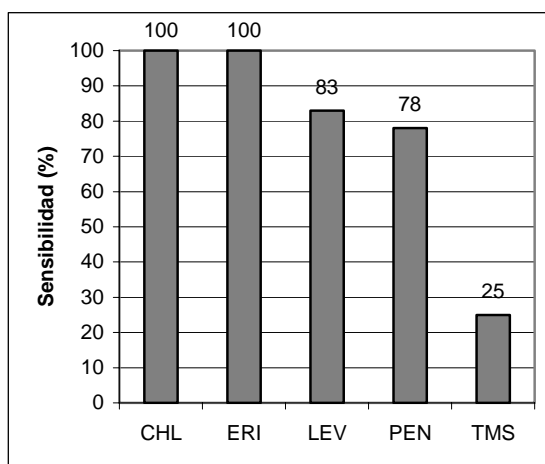


Figura 4. Sensibilidad de cepas de *Streptococcus pneumoniae* (*Spr*) de los pacientes con queratitis bacteriana de la Cátedra de Oftalmología, FCM- UNA. (2003-2006). (n=9)

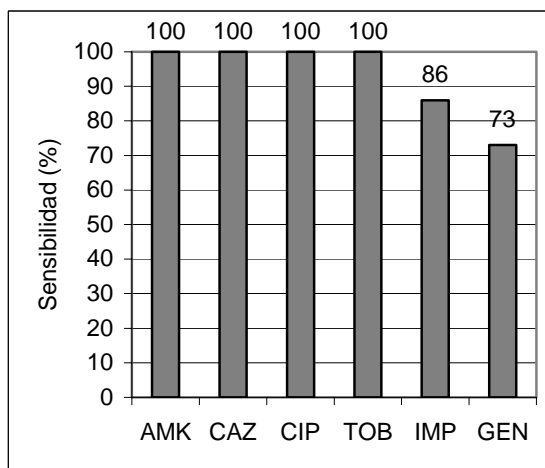


Figura 5. Sensibilidad de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* (*Pae*) de los pacientes con queratitis bacteriana de la Cátedra de Oftalmología, FCM-UNA. (2003-2006). (n=11)

DISCUSIÓN

En nuestro estudio y en esta población, los microorganismos más frecuentemente aislados fueron los cocos grampositivos, (56%) y de estos, el 27.6% corresponden a estafilococos coagulasa negativo (27,6%). Estos resultados son similares a los de Sharma et al en India, donde los cocos grampositivos, específicamente los *Scn* fueron responsables del 69,1% de los 1.633 aislados corneales (10). La etiología de las úlceras de córnea varía significativamente de un lugar a otro. En muchos estudios, el *Streptococcus pneumoniae* es el más frecuente, sin embargo en esta serie, se observó solo en el 10,3% de los casos.

El objetivo del tratamiento empírico de las queratitis bacteriana es la selección apropiada de una droga que tenga cobertura para la mayor parte de los agente etiológicos (10). La evaluación microscópica del frotis corneal puede proveer gran ayuda en la identidad del patógeno, pero cuando el frotis no indica presencia de bacterias, es decir, no es informativo, el manejo de la queratitis bacteriana es utilizado para

seleccionar antibióticos que tengan gran cobertura y sea efectivo para los patógenos corneales más comunes. Los oftalmólogos, que no tienen acceso a laboratorios de microbiología, tratan a los pacientes en forma empírica, por lo que sus decisiones se basan en los resultados reportados sobre sensibilidad *in vitro* en el área geográfica determinada. Estos resultados reportados no deben tomarse como un estímulo para el tratamiento empírico de las queratitis bacterianas, sin la identificación de los patógenos corneales. Si el protocolo apropiado no puede seguirse, el paciente debería ser derivado a una institución que cuente con los laboratorios adecuados.

Encontramos que tanto estafilococos como bacilos gramnegativos no fermentadores fueron sensibles a ciprofloxacina. La sensibilidad a los aminoglucósidos (gentamicina y tobramicina) fue menor que a las fluoroquinolonas. Las fluoroquinolonas y su efectividad como monoterapia inicial en el tratamiento de la queratitis bacteriana ha sido tema de muchas discusiones (12-13). La ciprofloxacina ofrece las ventajas de su accesibilidad comercial, usada como un agente único de amplio espectro y mayor potencia en comparación a otros antibióticos comercialmente accesibles. Leibowitz (13) encontró éxito clínico en el 91,9% de 148 úlceras corneales tratadas con ciprofloxacina. La eficacia de la monoterapia con solución oftálmica de ciprofloxacina (0,3%), fue clínica y estadísticamente equivalente a la terapia estándar con colirio reforzado de tobramicina y cefazolina en los trabajos de Hyndiuk RA y col. (14). Varios estudios reportan eficacia similar de la monoterapia con solución de ofloxacina en queratitis bacteriana (15,16), aunque no le toma mucho tiempo a las bacterias desarrollar resistencia a las fluoroquinolonas a pesar de que el mecanismo de resistencia es cromosomal (17,18). Los reportes de resistencia de las bacterias a ciprofloxacina, aisladas de queratitis sin embargo han limitado la dependencia de los oftalmólogos a dicho tratamiento (19, 20,21). La combinación de vancomicina-gentamicina o cefazolina-gentamicina fue sugerida para el tratamiento empírico de queratitis bacteriana en un estudio *in vitro* de patógenos corneales (10).

Nuestros resultados proveen información que permitirá al oftalmólogo tomar decisiones con respecto al tratamiento empírico de las queratitis a los patógenos corneales comunes en esta área geográfica. Para las úlceras de córnea debidas a especies de estafilococos y a bacilos gramnegativos no fermentadores, la droga de elección es la ciprofloxacina, La combinación de cefazolina y ciprofloxacina es un esquema terapéutico empírico recomendado para cubrir la mayoría de las queratitis bacterianas.

Agradecimiento. Este trabajo de investigación recibió apoyo económico de la Fundación Hannelore-Georg Zimmermann, Munich-Alemania, en la persona de la Dra. Herminia de Kaspar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fong CF, Hu FR, Tseng CH, Wang IJ, Chen WL, Hou YC. Antibiotic Susceptibility of Bacterial Isolates from Bacterial Keratitis Cases in a University Hospital in Taiwan. *Am J Ophthalmol*. 2007; 144(5): 682-89
2. Asbell P, Stenson S. Ulcerative keratitis: Survey of 30 years' laboratory experience. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:77-80.
3. Srinivasan M, Gonzales CA, George C, Cevallos V, Mascarenhas JM, Asokan B, et al. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, South India. *Br J Ophthalmol* 1997;81:965-71.
4. Laspina F, Samudio M, Cibils D, Ta C, Fariña N, Sanabria R, Klauss V, Kaspar H. Epidemiological characteristics of microbiological results of patients with infections corneal ulcers: a 13-year survey in Paraguay. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004, 242: 204-9.
5. Pinna A, Zanette S, Sotgiu M, Sechi LA, Fadda G, Carta F. Identification and antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated in corneal / external infections. *Br J Ophthalmol* 1999;83:771-3.
6. Srikanth K, Kalavathy CM, Thomas PA, Jesudasan CAN. Susceptibility of common ocular bacterial pathogens to antibacterial agents. *Journal of TNOA* 1998; 39:49-50.

7. Archer GL, Climo MW. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2231-7.
8. Mahajan VM. Acute bacterial infections of the eye: their aetiology and treatment. *Br J Ophthalmol* 1983;67:191-94.
9. Leopold IH. Update on antibiotics in ocular infections. *Am J Ophthalmol* 1985;100:134-40.
10. Sharma S, Kunimoto DY, Garg P, Rao GN. Trends in antibiotic resistance of corneal pathogens: Part I. An analysis of commonly used ocular antibiotics. *Indian J Ophthalmol* 1999;47:95-100.
11. Arrúa M, Laspina F, Samudio M, Fariña N, Cibils D, Sanabria R et al. Queratitis infecciosa. Características clínicas y microbiológicas. Período 2003-2006. *Mem Inst Investig Cienc Salud*, 2008; 4 (1):7-15.
12. Hyndiuk RA, Eiferman RA, Caldwell DR, Rosenwasser GO, Santos CI, Katz HR, et al. Comparison of ciprofloxacin ophthalmic solution 0.3% to fortified tobramycin-cefazolin in treating bacterial corneal ulcer. *Ophthalmology* 1996;103:1854-62.
13. Snyder ME, Hatz HR. Ciprofloxacin-resistant bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 1992;114:336-38.
14. Leibowitz HM. Clinical evaluation of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution for treatment of bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 1991;112:34S-47S.
15. O'Brien TP, Maguire MG, Fink NE, Alfonso E, McDonnell P, The bacterial keratitis study research group. Efficacy of ofloxacin versus cefazolin and tobramycin in the therapy for bacterial keratitis. Report from the bacterial keratitis study research group. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1257-65.
16. The Ofloxacin study group. Ofloxacin monotherapy for the primary treatment of microbial keratitis: A double-masked, randomised, controlled trial with conventional dual therapy. *Ophthalmology* 1997;104:1902-9.
17. Cambau E, Perani E, Dib C, Petinon C, Trias J, Jarlier V. Role of mutations in DNA gyrase genes in ciprofloxacin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptible or resistant to imipenem. *Antimicrob Agent Chemotherap* 1995;39:2248-52.
18. Poole K, Tetro K, Zhao Q, Neshat S, Heinrichs DE, Bianco N. Expression of the multidrug resistance operon *mexA-mexB-oprM* in *Pseudomonas aeruginosa*: *mexR* encodes a regulator of operon expression. *Antimicrob Agent Chemotherap* 1996;40:2021-28.
19. Garg P, Sharma S, Rao GN. Ciprofloxacin resistant *Pseudomonas* keratitis. *Ophthalmology* 1999;106:1319-23.
20. Snyder ME, Katz HR. Ciprofloxacin resistant bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 1992;114:336-38.
21. Kunimoto DY, Sharma S, Garg P, Rao GN. *In vitro* susceptibility of bacterial keratitis pathogens to ciprofloxacin. Emerging resistance. *Ophthalmology* 1999;106:80-5.