

ARTICULO ORIGINAL

**Queratitis infecciosas. Características clínicas y microbiológicas.
Período 2003-2006****Infectious keratitis: clinical and microbiological characteristics.
2003-2006 period****Arrúa M¹, Laspina F², Samudio M², Fariña N², Cibils D¹, Sanabria R², Carpinelli L²,
Stanley J², Kaspar H³**

1. Cátedra de Oftalmología del Hospital de Clínicas. 2. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. 3. Clínica de Ojos de la Universidad de Munich (Alemania).

RESUMEN

Las queratitis infecciosas poseen una elevada morbilidad, poniendo en riesgo la visión si no son tratadas rápida y apropiadamente. El objetivo del presente estudio es evaluar las características clínicas y microbiológicas, el tratamiento implementado y la evolución clínica.

A los dos meses del post-tratamiento en pacientes con queratitis infecciosas que consultaron en el Departamento de Oftalmología del Hospital de Clínicas entre julio de 2003 a diciembre de 2006. De 167 pacientes, 74,3% eran varones; la edad media \pm DE fue de 40 ± 19 años. Los cultivos fueron positivos en el 71,9% de los casos; aislándose bacterias como único agente etiológico en el 43,7%; exclusivamente hongos 17,4%; hongos y bacterias 10,8%. Entre las bacterias aisladas se encontraron, estafilococo coagulasa-negativa (29%), *Pseudomonas aeruginosa* (16%), *Streptococcus pneumoniae* (10,5%) y *Staphylococcus aureus* (8,1%) y entre los hongos *Fusarium sp* (57,4%). De 154 pacientes, que tenían datos sobre el tratamiento empleado, el 77,8% recibió colirio reforzado de cefazolina 50 mg/ml y gentamicina 16mg/ml; 33,5% fluconazol y 12% ciprofloxacina. Se tuvo información sobre la evolución a los dos meses en 133 pacientes, de los cuales el 82% presentó leucoma, 13,5% recubrimiento conjuntival y 4,5% evisceración. Una mala evolución estuvo asociada al origen micótico y al tamaño grande de la úlcera. La frecuencia de las queratitis infecciosas de origen micótico es alta en esta serie, y relacionada con una peor evolución. El fluconazol es el único antimicótico disponible en nuestro medio, pero su efecto es principalmente sobre hongos no filamentosos, por lo tanto se deberían incorporar nuevos esquemas de tratamiento antimicótico, como la natamicina, que podría evitar la pérdida de la visión de numerosos pacientes.

Palabras claves: queratitis infecciosas, bacterias, hongos, evolución.

ABSTRACT

Infectious keratitis cause significant morbidity and, if it is not promptly and appropriately treated, can lead to severe ocular disability. This retrospective study evaluates the clinical and microbiological characteristics of infectious keratitis, treatment and outcome at two month post-treatment in patients consulting at the Ophthalmology Department of the Teaching Hospital of the National University of Asunción from July 2003 to December 2006. Out of 167 patients, 74.3% were men; mean age \pm SD was 40 years \pm 19. In 71.9% of the cases cultures were positives; 43.7% were caused by bacteria; 17.4% to fungi, and 10.8% bacteria and fungi. The most frequently isolated bacteria were negative coagulase *Staphylococcus* (29%), followed by *Pseudomonas aeruginosa* (16%), *Streptococcus pneumoniae* (10.5%) and *Staphylococcus aureus*

*Autor Correspondiente: Dr. Martín Arrúa

Teléfono: 595(21)422069

Email: microbiologia@iics.una.py

(8.1%). *Fusarium sp.* accounted for 57.4% of the fungi. Data on treatment was available on 154 patients, of whom 77.8% received a combination of cefazolin 50 mg/ml and gentamicin 16mg/ml; 33.5% fluconazole and 12% ciprofloxacin. The outcome at two month post-treatment was evaluated in 133 patients, of whom 82% showed leucoma, 13.5% conjunctival flap and 4.5% evisceration. A worse outcome was related to fungal etiology and ulcer large size. The frequency of fungal keratitis is high in this series, and is related to a worse evolution. Fluconazole is the only antifungal available in Paraguay and since its effect is mainly on non- filamentous fungi others antifungal drugs, as natamycin, should be considered for the treatment of fungal keratitis, in order to prevent vision loss of many patients.

Keywords: infectious keratitis, bacteria, fungi, outcomes.

INTRODUCCIÓN

La úlcera corneal ha sido siempre motivo de preocupación para los oftalmólogos debido a sus potenciales efectos devastadores. Es la pérdida del epitelio corneal con infiltración estromal subyacente y supuración asociada con señales de inflamación con o sin hipopion(1,2). Afecta predominantemente a varones en edad laboral (3,4), siendo el trauma ocular en los países subdesarrollados y el uso de lentes de contacto en los países desarrollados los factores de riesgo mayormente involucrados (5).

En los cultivos de muestras de úlceras corneales se aislaron bacterias en el 53%(6-8), siendo los cocos grampositivos los más frecuentes, y entre estos *Staphylococcus coagulasa negativa* (Scn) y *Streptococcus pneumoniae* (Spn) (9-12). Cabe señalar que *Pseudomonas aeruginosa* (Pae) ha aumentado su incidencia. La frecuencia de queratitis micóticas oscila entre 30 a 40%, siendo el *Fusarium sp* y el *Acremonium sp* los más citados (13,14).

El tratamiento de elección de la queratitis bacteriana es con colirios reforzados, administrados por vía tópica cada media a una hora (15,16). Los colirios reforzados más utilizados por su eficacia y espectro de acción son los de cefazolina 50 mg/ml, amikacina 25 a 50 mg/ml y/o Gentamicina 16 mg/ml. Según algunos autores, en úlceras corneales menores a 1mm, situada en la periferia con poca reacción en la cámara anterior se podría utilizar las quinolonas (ciprofloxacina 0,3%, ofloxacina 0,3%, gatifloxacina 0,3%, moxifloxacina 0,5%). El uso de ceftazidima y vancomicina debería reservarse para evitar la aparición de resistencia. Para las úlceras micóticas, se recomienda el uso de la natamicina; en nuestro país se utiliza básicamente el fluconazol (0,2%) basado en un tratamiento nacional que demostró su eficacia (17). Si el tratamiento médico no resulta efectivo, se realiza recubrimiento conjuntival mono o bi pediculado y/o queratoplastia penetrante. El objetivo final del tratamiento es la cicatrización de la lesión corneal y la obtención de una buena agudeza visual en el paciente (18).

Debido a que las úlceras de córnea infecciosas siguen teniendo una alta incidencia en las consultas diarias en el Servicio de Oftalmología y considerando que se trata de una entidad potencialmente grave que amenaza la visión del paciente y que puede causar ceguera, un diagnóstico y una terapéutica temprana son necesarios para lograr resultados favorables en el manejo de las infecciones corneales. El propósito de este estudio es evaluar las características clínicas y microbiológicas de las queratitis consideradas infecciosas en un periodo de 3 años y medio, el tratamiento médico implementado y la evolución clínica a los dos meses de iniciado el tratamiento en pacientes que concurren a la Cátedra de Oftalmología del Hospital de Clínicas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, en 167 pacientes de ambos sexos con diagnóstico clínico de úlcera corneal considerada infecciosa y a los cuales se les realizó frotis y cultivo de la lesión corneal, entre julio de 2003 a diciembre de 2006.

Clínicamente, la queratitis infecciosa se caracteriza por una infiltración, ulceración epitelial y/o estromal, necrosis estromal, supuración, edema e iritis con o sin hipopión.

Fueron excluidos los pacientes con diagnóstico de úlcera corneal de etiología viral así como úlceras corneales cicatriciales, úlceras de Mooren, úlceras marginales, keratitis intersticiales, úlceras estériles neurotróficas, y cualquier úlcera asociada con cuadros autoinmunes.

Los sujetos en estudio fueron seleccionados a partir de la base de datos del servicio. Se consideraron la información clínica, incluyendo la duración de los síntomas, tratamiento previo a la consulta inicial, y factores de riesgos asociados, cultivo y microorganismos aislados, tratamiento instituido y evolución a los dos meses post-tratamiento.

RESULTADOS

Las características clínicas y demográficas de los pacientes se muestran en la tabla 1. La proporción varón:mujer fue 3:1, en un 44,5% la evolución hasta la consulta osciló entre 1 a 7 días. El tamaño de la úlcera fue grande en 23%, mediano en 46% y pequeño en 31%; la localización fue mediocentral en 40%, central en 38%, marginal en 21% y total en 0,6%. El 48% de los pacientes refirió antecedente traumático, y de estos el 61% fue con origen vegetal. El 63% recibió tratamiento previo, de los cuales 44% recibió antibiótico y 28% antibiótico asociado con corticoides y el resto otro tipo de tratamiento.

Tabla 1. Características de los pacientes con queratitis infecciosas (n=167)

Características	%
Sexo Masculino	74,3
Edad (años) ± DE	39,4 ± 19,4 (1-94)
1 - 10	4,7
11 - 20	12,9
21 - 30	18,8
31 - 40	17,1
41 - 50	18,2
51 - 60	11,2
>60	17,1
Evolución (días) ± DE	18,6 ± 42,2 (1-365)
1 - 7	44,5
8 - 14	14,6
15 - 21	19,5
>21	21,3
Tamaño de la úlcera	
Grande	23
Mediano	46
Pequeño	31
Localización	
Medio-central	40
Central	38
Marginal	21
Total	0,6
Antecedente traumático	48
Uso de lente de contacto	9,6
Tratamiento previo	63

Los cultivos fueron positivos en 120 muestras (71,9%). Se aislaron bacterias como único agente etiológico en el 43,7%; exclusivamente hongos en 17,4%; hongos y bacterias en 10,8% (figura 1). Las bacterias más frecuentemente aisladas fueron: estafilococo coagulasa-negativa (Scn 29%), *Pseudomonas aeruginosa* (Pae 16%), *Streptococcus pneumoniae* (Spn 10,5%) y *Staphylococcus aureus* (Sau 8,1%) (Figura 2). En 47 muestras (28%) se aislaron hongos, ya sea solo o en combinación con bacterias, siendo *Fusarium sp* el más frecuente (57,4%) (Figura 3).

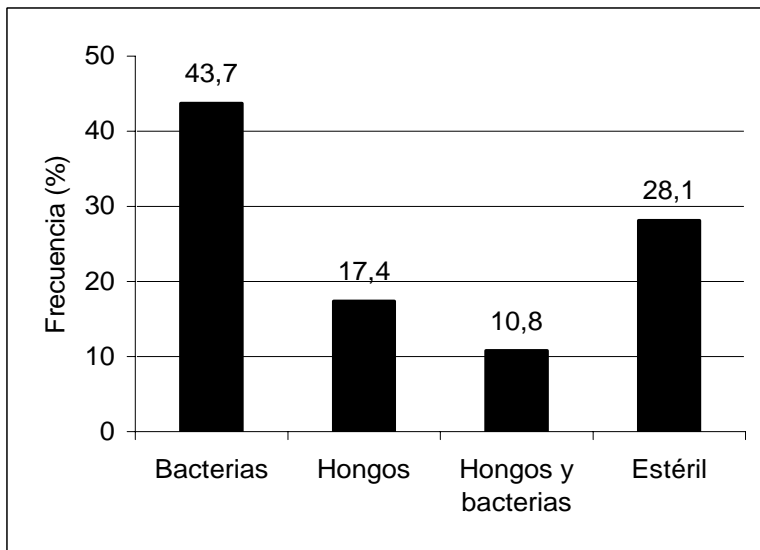


Figura 1. Microorganismos aislados de pacientes con queratitis infecciosas. N=167

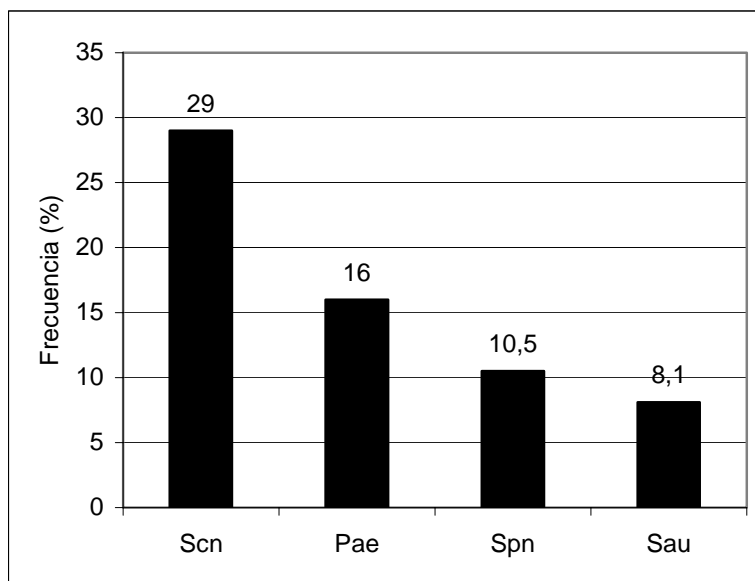


Figura 2. Bacterias aisladas de pacientes con queratitis infecciosas. N=87
Scn= *Staphylococcus coagulasa-negativa*, Pae= *Pseudomonas aeruginosa*,
Spn= *Streptococcus pneumoniae*, Sau= *Staphylococcus aureus*

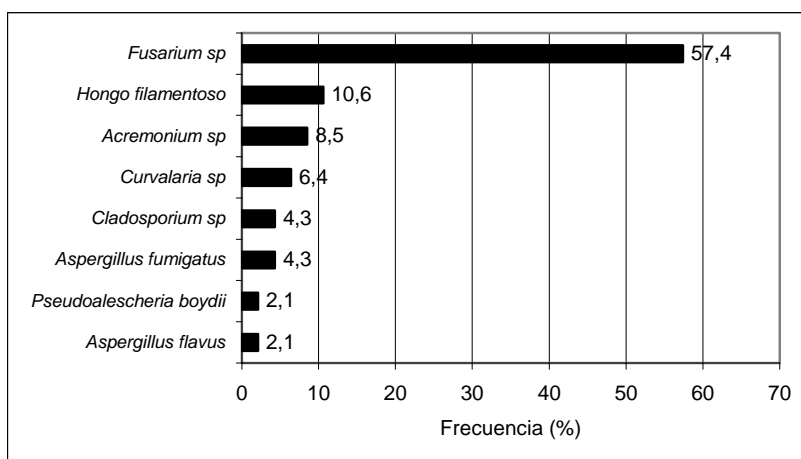


Figura 3. Hongos aislados de pacientes con queratitis infecciosa. N=47

Se obtuvieron datos sobre el tratamiento empleado en 154 (92%) pacientes. De estos el 77,8% recibió colirio reforzado de cefazolina 50mg/ml y gentamicina 16mg/ml; 33,5% fluconazol y 12% ciprofloxacina al 0,3%. Todos recibieron ciclopléjicos tópicos en forma de colirios.

Se contó con información sobre la evolución a los dos meses en 133 (80%) pacientes, 34 pacientes (20%) no volvieron para su control. El 82% (n= 109) de los pacientes que volvió para su control presentó leucoma, 13,5% (n=18) recubrimiento conjuntival y 4,5% (n=6) evisceración.

Los factores asociados con la evolución a los dos meses postratamiento de las úlceras corneales se muestran en las tablas 2 y 3. Una mala evolución (recubrimiento o evisceración) estuvo asociada significativamente ($p < 0,05$) al origen micótico y al tamaño grande de la úlcera; sin embargo el tipo de evolución, la forma de inicio, la ubicación de la úlcera y los días de evolución hasta la consulta no se asociaron con el resultado del tratamiento (tabla 2). Los pacientes que presentaron queratitis de origen micótico tuvieron 6 veces mas de riesgo de tener mala evolución, y los que presentaron el tamaño de la úlcera grande 5 veces más de riesgo (tabla 3).

Tabla 2. Factores asociados con la evolución de las úlceras corneales

		Evolución			
		Leucoma	Recubrimiento	Evisceración	Abandono
Agente ^a etiología (n=167)	Hongo (n=41)	21 (51,2)	9 (22,0)	4 (9,8)	7 (17,1)
	Bacteria (n=79)	54 (68,4)	8 (10,1)	2 (2,5)	15 (19,0)
	Estéril (n=47)	34 (72,3)	1 (2,1)	0	12 (25,5)
Tamaño de la úlcerab (n=160)	Pequeña (n=49)	39 (79,6)	1 (2,0)	0	9 (18,4)
	Mediana (n=73)	48 (65,8)	7 (9,6)	2 (2,7)	16 (21,9)
	Grande (n=38)	19 (51,4)	9 (21,6)	4 (10,8)	6 (16,2)
Tipo de evoluciónc (n=157)	Aguda (n=66)	41 (62,1)	9 (13,6)	2 (3,0)	14 (21,2)
	Crónica (n=91)	64 (80,0)	7 (6,7)	4 (4,4)	16 (13,3)
Forma de inicio ^d (n=133)	Lenta (n=65)	48 (n=73,8)	4 (6,2)	2 (3,1)	11 (16,9)
	Súbita (n=68)	43 (n=63,2)	11 (16,2)	1 (1,5)	13 (19,1)
Ubicación de la úlcera ^e (n=157)	Marginal (n=32)	21 (66)	1 (3)	0	10 (31)
	Mediocentral (n=63)	47 (75)	4 (6)	2 (3)	10 (16)
	Central (n=60)	36 (60)	11 (18)	4 (7)	9 (15)
Total (n=2)		0	2 (100)	0	0
Días de evolución (media ± DE ^f)		21,9±51,5	32,6±86,2	22,5±12,7	10,7±9,5

^avalor de $p=0,01$; ^bvalor de $p=0,002$; ^cvalor de $p=0,4$; ^dvalor de $p=0,26$; ^evalor de $p=0,28$; ^fvalor de $p=0,17$

Tabla 3. Factores de riesgo asociado a la evolución a los 2 meses post-tratamiento

Factores de riesgo		Mala Evolución	OR (IC95%)
Agente etiológico	fúngico	13/34 (38,2)	6,47 (2,3-18,2)
	no fúngico	11/126 (8,7)	
Tamaño de la úlcera	grande	13/32 (40,6)	5,3 (1,8-15,5)
	pequeña/mediana	10/87 (11,5)	

DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de 167 casos de úlcera de córnea en un periodo de 3 años y medio. Existió un franco predominio del sexo masculino sobre el femenino, proporción varón:mujer 3:1, lo cual concuerda con el trabajo de Norina et al, realizado en Malasia(19), donde encontraron una relación varón:mujer de 3:2. Es posible que en países como el nuestro, los varones por sus actividades ocupacionales y/o recreacionales estén a mayor riesgo de desarrollar lesiones oculares, que se suma al hecho de que nunca utilizan protectores para los ojos (20). Sin embargo, en países donde el uso de lentes de contactos es el factor de riesgo prevalente, se encuentran un predominio de pacientes del sexo femenino (21).

Generalmente, los países en desarrollo tienen mayor incidencia de queratitis microbiana que los países más desarrollados (22,23), debido probablemente a que en estas regiones la agricultura es una actividad frecuente, lo cual se relaciona con traumatismo corneal con materiales de origen vegetal que suele ser la causa más común de queratitis microbiana (24). Sin embargo, en países más desarrollados, donde las lentes de contacto son ampliamente utilizadas, la queratitis microbiana se relaciona más con su uso (25,26). En este estudio casi la mitad de los pacientes tenía antecedente de traumatismo ocular principalmente con vegetales, por lo que en nuestro medio al igual que en otros países en desarrollo constituye uno de los principales factores asociados a la úlcera de córnea infecciosa, mientras que los usuarios de lente de contacto constituyeron una minoría en la población estudiada.

Se encontró una mayor frecuencia de pacientes que acudieron a los 7 días de iniciado el cuadro (44,5%), en comparación a un estudio anterior realizado por nuestro grupo donde se había encontrado que solo el 24,6% había consultado dentro de la primera semana (27). En ese estudio previo no se evaluó la evolución de la enfermedad ocular postratamiento.

La mayor parte de las úlceras en este estudio tenía una ubicación central (38%) o medio-central (40%), y en la mitad de los casos la invasión fue mayor a los dos tercios del parénquima corneal, lo que implica un pronóstico visual pobre debido a la gravedad de la lesión. El estudio de Malasia reveló que el 69% de los pacientes tenían úlceras de localización central, de los cuales 88% cicatrizó con una opacidad corneal central, lo que contribuyó a una pobre agudeza visual de la mayoría de los pacientes; solamente 12% de ellos tuvo una agudeza visual de 6/18 o mejor. Un estudio retrospectivo realizado en Singapur mostró que casi la mitad de los casos requirió queratoplastia terapéutica debido a la localización central de las úlceras de gran tamaño (28).

Antes de la consulta, 63% de los pacientes ya había recibido algún tipo de tratamiento, que consistió en antibióticos, sólo o en una combinación con corticoides. Esta situación pudo contribuir al porcentaje de cultivo negativo observado (21%). A pesar de que más del 60% de los pacientes recibieron tratamiento previo, la frecuencia de cultivo positivo fue alta, en casi dos tercios de los pacientes se obtuvieron cultivos positivos, lo que probablemente se deba a los múltiples raspados del área de córnea y al uso de medios de enriquecimiento. Hemos obtenido mayor porcentaje de cultivos positivos que los estudios

realizados en India (29) y Ghana (30), donde encontraron 68,4% y 57,3% de cultivos positivos, respectivamente, pero similares a la frecuencia de aislamiento del 80% reportado en Nepal (31).

Entre las bacterias aisladas los más frecuentes fueron estafilococos coagulasa negativa (29%), *Pseudomonas aeruginosa* (16%), *Streptococcus pneumoniae* (10,5%) y *Staphylococcus aureus* (8,1%). Varios estudios señalan a *Pseudomonas aeruginosa* (32-36) como la más frecuente, sin embargo en estos casos, la úlcera corneal estaba relacionada en su mayoría con el uso de lente de contacto. Debemos recordar que *Pseudomonas aeruginosa* es un habitante común del suelo, agua y vegetación (37), y podría también ser el principal patógeno relacionado a un traumatismo corneal con vegetales. En el estudio anterior realizado por nuestro grupo el patrón de las bacterias aisladas es similar. Como en ese reporte, aun no podemos establecer el rol exacto de los estafilococos coagulasa negativa como agente etiológico, debido a que constituyen flora normal del ojo y en el 90% de los casos se aisló de medio de enriquecimiento. Sin embargo estas bacterias en condiciones apropiadas son potencialmente patógenas para el ojo y constituyen los agentes etiológicos más frecuentes de endoftalmitis (38).

En un 28,2% de los casos se tuvo aislamiento de hongos, siendo *Fusarium sp* el principal agente micótico aislado (57,1%) a diferencia de lo reportado por Laspina et al, donde se encontró que *Acremonium sp* fue el más frecuente, pero semejante a estudios realizados en Nepal (17%), Bangladesh (36%), y Florida del Sur (35%). Estos hongos oportunistas frecuentemente son reportados en la literatura como agente causal de úlceras de córnea.

Los colirios antibióticos reforzados (CAR) de cefazolina 50mg/ml y gentamicina 16mg/ml fueron los más utilizados en nuestros pacientes (77,8%), seguido de fluconazol 33,5% y ciprofloxacina 12%. La solución de natamicina 5% es la primera elección para el tratamiento de las queratitis micóticas, por su efectividad contra *Fusarium* y *Aspergillus*(39), sin embargo en nuestro país no se lo encuentra disponible comercialmente, por lo que se utiliza el fluconazol para tratar las queratitis micóticas basado en un estudio realizado en nuestra cátedra que mostraba la efectividad de esta droga(20).

En la bibliografía no existen datos concluyentes que avalen una determinada pauta o un determinado CAR. Adams(40) y col utilizaron en una serie de seis pacientes con úlceras corneales por lentes de contacto, cefazolina (100 mg/ml) y tobramicina o gentamicina (15 mg/ml) alternando cada 30 min, teniendo éxito en cuatro pacientes, en los otros dos fue preciso añadir antibioticoterapia por vía sistémica y periocular.

En un trabajo similar, Weisman y col (41) estudió a 18 pacientes tratados con cefazolina (50 mg/ml) y gentamicina (15 mg/ml) tópicos, a los cuales, según la respuesta de cada uno, se le añadió antibióticos perioculares o sistémicos. El resultado final fue la recuperación de todos ellos aunque sufrieron algún grado de pérdida en su agudeza visual. Otras series similares se han publicado con otros CAR, pero en ningún trabajo se aportan datos concluyentes que nos permitan considerar a alguno de ellos más eficaz. El estudio más amplio publicado hasta la fecha (*Endophthalmitis Vitrectomy Study* del *US National Eye Institute*) utiliza la combinación de vancomicina y amikacina, tanto en la administración intravítrea, subconjuntival, o tópica, pero no llega a resultados concluyentes en cuanto a terapia antibiótica de las infecciones oculares (42), planteándose la sustitución de la amikacina por la ceftazidima.

Hay algunos estudios comparativos que evalúan las ventajas de los CAR frente a los colirios antibióticos comerciales (especialmente los de fluoroquinolonas); en uno de ellos (43) se comparó la eficacia de un colirio de cefazolina al 5% frente al de ciprofloxacino 0,3% pero no se encontró diferencias significativas cuando eran aplicados a un modelo de queratitis por estafilococos meticilinoresistente en animales de experimentación. En humanos existen al menos dos estudios que comparan los colirios de ofloxacino (44) y ciprofloxacino(45) frente a la combinación de cefazolina y tobramicina. En ambos estudios

no se encontraron diferencias entre la eficacia clínica de las fluoroquinolonas y los CAR, pero sí una mayor tolerabilidad a los primeros. Estos resultados, por tanto, sitúan a las quinolonas tópicas en primera línea en el tratamiento de las úlceras corneales y de otras graves infecciones oculares. Sin embargo no hay que olvidar las limitaciones de estos fármacos frente a estreptococos, enterococos, anaerobios, pseudomonas, y estafilococos meticilinoresistentes (46).

En este estudio una mala evolución a los dos meses postratamiento se relacionó con el origen micótico, el tamaño de la úlcera y el tipo de evolución crónica. Ante la alta frecuencia de úlceras corneales de etiología infecciosa en nuestro país, y su asociación con el traumatismo ocular, medidas de prevención deben ser tomadas en este sentido. Una evaluación urgente, una vez iniciado los síntomas, la toma de muestra para el aislamiento microbiológico y el adecuado tratamiento con los colirios reforzados son esenciales para obtener un mejor resultado visual y el menor número de complicaciones.

Considerando que el fluconazol es el único antimicótico disponible en nuestro medio y su efecto es principalmente sobre hongos no filamentosos, se deberían incorporar nuevos esquemas de tratamiento antimicótico, como la natamicina, con lo cual se podría evitar la pérdida de la visión de numerosos pacientes.

Agradecimiento: A la Fundación *Hannelore-Georg Zimmermann*, Munich, Alemania por el subsidio recibido para la realización de esta investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vander JF, Gault JA. *Ophthalmology Secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1998.
2. Garau M, Tena D, Julve A, Pérez E, del Palacio A. Corneal ulcer. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17(9): 473-5.
3. Wilhelmus KR, Liesegang TG, Osato MS, Jones DB. Cumitecb 13A: Laboratory diagnosis of ocular infections. Washington: American Society of Microbiology; 1994.
4. O' Brien TP, Reynolds LA. Basic ocular pharmacotherapy. *J Ophthalmic Nurs Technol* 2000; 160(14):264-9.
5. Miedziak AI, Miller MR, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ. Risk factors in microbial keratitis leading to penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1999;106(6):1166-70.
6. An-Guor Wang, Chih-Chiau Wu, J-H. Jorn-Hon Liu. Bacterial Corneal Ulcer: A Mutivariate Study. *Ophthalmologica* 1998;212(2):126-32.
7. Wakisaka E, Ferreira MA, Rocha FJ, Freitas LL, Guidugli T, Lima AL. Corneal ulcers cultures in referring laboratory. *Arq Bras Oftalmol* 1998;53(5):196-200.
8. Levey Sb, Katz HR, Abrams DA. The role of cultures in the management of ulcerative keratitis. *Cornea* 1997;16(4):383-6.
9. Mcleod SD, Kolandouz-Isfahani A, Rostamian K. The role of smears, cultures and antibiotic sensitivity testing in the management of suspected infectious keratitis. *Ophthalmology* 1996; 103: 23-8.
10. Foster RK. Conrad Berens Lecture. The management of infectious keratitis as we approach the 21 st century. *CLAO-J* 1998;24(3):175-80.
11. Gangopadhyay N, Daniell M, Weih L, Taylor HR. Fluoroquinolone and fortified antibiotics for treating bacterial corneal ulcers. *Ophthalmol* 2000;84(4):378-84.
12. Baum JL, Barza M. Topical versus subconjunctival treatment of bacterial corneal ulcers. *Ophthalmology* 1983;90:162-9.
13. Baum J, Barza M. The evolution of antibiotic therapy for bacterial conjunctivitis and keratitis: 1970-2000. *Cornea* 2000;19(5):659-72.
14. Mcleod SD, labree LD, Tayyanipour R, et al. The importance of initial management in the treatment of severe infectious corneal ulcers. *Ophthalmology* 1995; 102(12):1943-8.
15. Callegan MC, O' Callaghan RJ, Hill JM. Pharmacokinetic considerations in the treatment of bacterial keratitis. *Clin Pharmacokinet* 1994;(27):129-40.
16. Kanski JJ. Enfermedades de la córnea y de la esclera. En: *Oftalmología Clínica*. 3ª ed. Barcelona: Mosby; 1994.p. 80-118.
17. Sonogo-Krone S, Sanchez-Di Martino D, Ayala-Lugo R, Torres-Alvariza G, Ta CN, Barbosa L, de Kaspar HM. Clinical results of topical fluconazole for the treatment of filamentous fungal keratitis Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. Vol 244, 7 / julio de 2006.

18. Murillo-López FH. Keratitis Bacterial. *Medicine Journal* [en línea] 2001 Nov [Citada 2001 Jan 26]; 2(1).
19. Norina TJ, Raihan S, Bakiah S, Ezanee M, Liza-Sharmini AT, Wan Hazzabah WH. Microbial keratitis: aetiological diagnosis and clinical features in patients admitted to Hospital University Sains Malaysia. *Singapore Med J* 2008; 49 (1): 67.
20. Adil H, Liza-Sharmini AT, Wan Hazabbah WH, Elias H. USMEIR: The Universiti Sains Malaysia Eye Injury Registry: One Year Outcome. *Proceedings of the 19th Congress of the Asia-Pacific Academy of Ophthalmology, 2003:233-7.*
21. Tan DT, Lee CP, Lim AS. Corneal ulcers in two institutions in Singapore: analysis of causative factors, organisms and antibiotic resistance. *Ann Acad Med Singapore* 1995; 24:823-9.
22. Erie JC, Nevitt MP, Hodge DO, Ballard DJ. Incidence of ulcerative keratitis in a defined population from 1950 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1665-71.
23. Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ* 2001; 79:214-21.
24. Gonzales CA, Srinivasan M, Whitcher JP, Smolin G. Incidence of corneal ulceration in Madurai district, South India. *Ophthalmic Epidemiol* 1996; 3:159-66.
25. Erie JC, Nevitt MP, Hodge DO, Ballard DJ. Incidence of ulcerative keratitis in a defined population from 1950 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1665-71.
26. Tan DT, Lee CP, Lim AS. Corneal ulcers in two institutions in Singapore: analysis of causative factors, organisms and antibiotic resistance. *Ann Acad Med Singapore* 1995; 24:823-9.
27. Laspina F, Samudio M, Cibils D, Ta CN, Farina N, Sanabria R, et al. Epidemiological characteristics of microbiological results on patients with infectious corneal ulcers: a 13 years survey in Paraguay. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 02004 Mar,242(3):204-9.
28. Wong TY, Fong KS, Tan DT. Clinical and microbial spectrum of fungal keratitis in Singapore: a 5-year retrospective study. *Int Ophthalmol* 1997; 21:127-30.
29. 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.
30. Hagan M, Wright E, Newman M, Dolin P, Johnson G. Causes of suppurative keratitis in Ghana. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:1024-8.
31. Upadhyay MP, Karmacharya PC, Koraila S, Tuladhar NR, Bryan LE, Smolin G et al. Epidemiologic characteristics, predisposing factors, and etiologic diagnosis of corneal ulceration in Nepal. *Am J Ophthalmol* 1991; 111:92-9.
32. Whitcher JP, Srinivasan M. Corneal ulceration in the developing World - a silent epidemic. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:622-3.
33. Erie JC, Nevitt MP, Hodge DO, Ballard DJ. Incidence of ulcerative keratitis in a defined population from 1950 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1993; 111:1665-71.
34. Alexandrakis G, Haimovici R, Miller D, Alfonso EC. Corneal biopsy in the management of progressive microbial keratitis. *Am J Ophthalmol* 2000; 129:571-6.
35. Hagan M, Wright E, Newman M, Dolin P, Johnson G. Causes of suppurative keratitis in Ghana. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 1024-8.
36. Hooi SH, Hooi ST. Culture-proven bacterial keratitis in a Malaysian general hospital. *Med J Malaysia* 2005; 60:614-23.
37. Carmichael TR, Wolpert M, Koornhof HJ. Corneal ulceration at an urban African hospital. *Br J Ophthalmol* 1985; 69:920-6.
38. Taban M, Behrens A, Newcomb R, Nobe MY, Saedi G, Sweet PM et al. Acute Endophthalmitis Following Cataract Surgery. A Systematic Review of the Literature. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123:613-20.
39. O'Day DM. Selection of appropriate antifungal therapy. *Cornea* 1987;6:238-45.
40. Adams CP, Cohen EJ, Laibson PR. Corneal ulcers in patients with cosmetic extend-wear contact lenses. *Am J Ophthalmol* 1983;96:705-9.
41. Weisman BA, Mondino BJ, Pettit BH. Corneal ulcers associated with extended-wear soft contact lenses. *Am J Ophthalmol* 1984;97:476-81.
42. Donahue SP, Khoury JM, Kowalski RP. Common ocular infections. *Drugs* 1996;52:526-40.
43. Cohen KL, Lauffenburger MD. Topical ciprofloxacin versus topical fortified antibiotics in rabbit models of staphylococcus and pseudomons keratitis. *Cornea* 1993;12:517-21.
44. O'Brien TP, Maguire MG, Flink EN. Efficacy of ofloxacin versus cefazolin and tobramycin in the therapy for bacterial keratitis. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1257-65.

45. 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 ulcers. *Ophthalmology* 1996; 103:1854-63.
46. Donnenfeld DE, Discussion Hyndiuk RA, Eiferman RA, Caldwell DR. Comparison of ciprofloxacin ophthalmic solution 0,3% to fortified tobramycin cefazolin in treating bacterial corneal ulcers. *Ophthalmology* 1996; 103:1862-3.