

11234

2 ej 4



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores

TRATAMIENTO MEDICO DE ULCERAS
CORNEALES BACTERIANAS

T E S I S
Que para obtener el Título de
MEDICO OFTALMOLOGO
P r e s e n t a

DR. MAURICIO ANTONIO BELTRAN ESPINOSA



Asesor: Dra. CECILIA NAVA FUBNTES

TESIS CON
PALLA DE ORIGEN

México, D. F.

Enero 1985



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

A

I) INTRODUCCION.....	1
II) OBJETIVOS Y METODOLOGIA.....	2
III) ANTECEDENTES Y GENERALIDADES.....	3
IV) MECANISMOS DE DEFENSA CORNEAL.....	5
V) DIAGNOSTICO DE ULCERA CORNEAL BACTERIANA.....	7
VI) MANEJO INICIAL.....	11
VII) TRATAMIENTO MEDICO.....	19
VIII) CONCLUSIONES.....	32
IX) BIBLIOGRAFIA.....	33

Indudablemente que una de las patologías corneales infecciosas más graves a las que se enfrenta un Oftalmólogo son las úlceras de origen bacteriano; tanto por las complicaciones potenciales de las mismas, como por la disminución de la agudeza visual que inducen al cicatrizar.

Hasta hace pocos años, era menos complicado decidir el tratamiento médico de las úlceras bacterianas, debido a que se disponía de muy pocos antimicrobianos.

En la actualidad, existen múltiples antimicrobianos los que se pueden emplear a diversas concentraciones, por varias vías de administración, así como utilizar combinaciones de los mismos.

El concepto de gérmenes "patógenos" y "no patógenos" se ha modificado, ya que sabemos que muchos gérmenes antiguamente considerados como inocuos, pueden causar procesos infecciosos severos, por otra parte, es un hecho bien establecido la aparición de gérmenes resistentes a diversos antibióticos, lo que ocasiona modificaciones en los esquemas terapéuticos tradicionales, así como la búsqueda de nuevos antibióticos, más eficaces.

Todas estas consideraciones hacen difícil para el Oftalmólogo, decidir el tratamiento más satisfactorio en los casos de úlceras corneales bacterianas.

Es por ello que en esta revisión se pretende establecer una guía en el manejo de esta patología, que oriente a la elección de las medidas terapéuticas adecuadas que conduzcan a una resolución satisfactoria del proceso infeccioso corneal.

OBJETIVOS

2

- I) Conocer los Górm^enes causales más frecuentes de las úlceras corneales bacterianas.

- II) Establecer los antibióticos de elección en el tratamiento de las úlceras corneales bacterianas, así como su dosis, vía de administración, concentración y combinaciones más apropiadas.

- III) Conocer los procedimientos de Laboratorio más útiles para el Diagnóstico de una úlcera corneal bacteriana y su influencia en la decisión para iniciar un antimicrobiano.

METODOLOGÍA

Para cumplir con los objetivos previamente señalados, se efectuó una revisión de la bibliografía existente (Libros y Revistas de Artículos Científicos) en las Bibliotecas ubicadas en el Distrito Federal, principalmente del año de 1979 a la fecha.

Este estudio, puede proporcionar las bases para una futura investigación clínica del tema.

En la época pre-antibiótica, el tratamiento rutinario de las úlceras corneales era la destrucción de las mismas, ya sea con agentes químicos o por medio de calor.

El procedimiento empleado consistía en realizar un legrado corneal para limpiar al nicho ulceroso de detritus y aplicar, mediante un pincel de pelo de camello, el agente químico elegido (Sulfato de Zinc al 20%, Nitrato de Plata al 2%, Ácido Tricloroacético o alcohol absoluto). El calor era aplicado mediante varios modelos de cauterio (De Wessely, Reid, Shahan o diatermia). Ambos métodos producían una coagulación y precipitación proteica así como destrucción del agente infeccioso, formándose una escara, que al separarse de la córnea, en los casos favorables, era seguida de una cicatrización del proceso ulceroso (6).

Con la introducción de los antimicrobianos, se produjo una revolución en el tratamiento de esta patología, siendo -- las Sulfonamidas el primer agente empleado, de ellas, la Sulfacetamida al 30% era la de elección (Philipp y Stuart 1941, Robson y -- Scott 1941-1943). Con el advenimiento de la Penicilina y otros antimicrobianos (Neomicina, Bacitracina, Polimixina) las Sulfas fueron desplazadas como medicamentos de elección.

En la actualidad, la mayoría de estos antimicrobianos han sido reemplazados por otros más eficaces.

Respecto a la evolución natural de las Úlceras Corneales podemos mencionar los siguientes estadios. --

I) Estadio de Infiltración Progresiva, Donde ocurre una infiltración del epitelio corneal por polimorfonucleares y linfocitos a partir de la película lagrimal y limbo, seguido de una necrosis del epitelio y descamación del mismo, continuando la infiltración del estroma corneal. El tejido necrótico se separa -- formándose un defecto de substancia, cuyas paredes que lo limitan se proyectan debido al edema de las lamelas estromales, la zona de infiltración puede extenderse más allá del proceso ulceroso, las manifestaciones clínicas comunes serían sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, discreta fotofobia y cuadro de ojo rojo.

II) Estadio de Ulceración Activa; El cual esta caracterizado por una exacerbación de la sintomatología clínica presentándose dolor ocular, fotofobia, lagrimeo, blefaroespasma y signos inflamatorios conjuntivales y anexos, el nicho ulceroso es opaco y edematoso, puede existir iritis reactiva que origine formación de sinequias posteriores y anteriores e incluso hipopion. Este estadio puede evolucionar, en los casos más graves a una necrosis del estroma adyacente, con formación de descemetocèle y perforación corneal.

III) Estadio de Regresión; En el cual, los signos clínicos y sintomatología disminuyen, los mecanismos de defensa se imponen, limitando el proceso infeccioso; los leucocitos digieren y disuelven el tejido necrótico, disminuyendo progresivamente la infiltración de la úlcera a nivel de su base y márgenes. Se inicia neovascularización corneal a partir del limbo, que proporciona mayor cantidad de anticuerpos y leucocitos para seguir combatiendo la infección.

IV) Estadio de Cicatrización; En el cual, el epitelio normal crece, cubriendo el defecto estromal, ocurre formación de colágena la cual no es ópticamente transparente, formándose una cicatriz, que de acuerdo a su densidad puede ser catalogada como nebulosa, mácula y leucoma; y de acuerdo a su localización en relación al eje visual, produce baja de la agudeza visual por su misma opacidad y el astigmatismo irregular inducido por la cicatrización. (6)

Los principales factores que proporcionan resistencia a la córnea en contra de la instalación de un proceso infeccioso, lo constituyen su propia integridad anatómica y las propiedades de la película lagrimal.

Por lo tanto es conveniente mencionar, aunque superficialmente la estructura anatómica de la córnea y las características de la lágrima.

La córnea ocupa la porción central del polo anterior del globo ocular, es transparente, avascular, de apariencia elíptica, y en el adulto mide aproximadamente 12 mm en su meridiano horizontal y 11 mm en el vertical, tiene un grosor en su porción central de 0.52 mm y en la periferia de 0.67 mm, a pesar de su avascularidad tiene una gran capacidad de cicatrización.

Esta constituida por 5 partes, la más externa es el epitelio, formado por una capa basal de células columnares, de 2 a 3 capas de células alares y 2 capas de células planas, superficiales. Entre todas ellas existen importantes y numerosas uniones desmosomales que proporcionan resistencia en contra de la penetración de los gérmenes, así mismo existen en el epitelio algunos linfocitos, macrófagos e histiocitos.

Después del epitelio, se encuentra la capa de Bowman, que esta constituida por una condensación de fibras de colágena, es resistente y proporciona protección en contra de la diseminación de un proceso infeccioso hacia el estroma.

El estroma corneal es la estructura más grande de la córnea, midiendo 500 micras de espesor, constituida por lamelas de colágena, sustancia amorfa y fibroblastos (Queratocitos), además existen muy escasos linfocitos y macrófagos.

La membrana de Descemet es la membrana basal del endotelio, desde la vida fetal presenta un incremento progresivo en su grosor, es muy resistente, y en ocasiones, cuando ocurre una pérdida anatómica de las estructuras corneales anteriores, la presión intraocular ocasiona que se desplace hacia el exterior formando un descemetocèle.

La estructura más interna es el Endotelio, está formado por una capa única de células hexagonales, las cuales tienen una gran actividad metabólica y responsables, junto con la disposición estructural especial de las lamelas de colágena, de la transparencia corneal. (1)

Debido a su avascularidad, cuando se presenta alguna solución de continuidad en la córnea, existe una gran susceptibilidad a la instalación de un proceso infeccioso, ya que la principal defensa corneal está proporcionada por su integridad física, a diferencia de otras estructuras que poseen irrigación sanguínea y a través de la misma, mecanismos de defensa humoral y celular.

El segundo mecanismo protector lo constituye la película lagrimal, la cual está compuesta de 3 capas, la más superficial es la de lípidos y evita que la lágrima se derrame hacia la piel además de disminuir su evaporación, está formada por la secreción de la glándula de Meibomio y Zeis; la segunda capa es la intermedia o acuosa, formada por la secreción de las glándulas lagrimales accesorias de Wolfring y Krause, y la tercera capa es la mucosa, en contacto con el epitelio corneal, formada por la secreción de las células caliciformes de la conjuntiva.

Las propiedades antibacterianas de la lágrima residen en su fracción proteica, la cual está formada por albúmina, globulinas y enzimas. Dentro de las globulinas existen 3 tipos principales de Inmunoglobulinas, la IgA, IgG e IgM; las dos primeras son las de mayor concentración y tienen un papel muy importante en la profilaxis de la infección ocular.

Dentro de las enzimas, la Lisozima constituye de un 20 a 25% del contenido proteico total de la lágrima, es una enzima de cadena larga y alto peso molecular, que tiene la propiedad de disolver la pared celular de las bacterias, ejerciendo un papel antibacteriano.

Cualquier factor que modifique alguno de estos dos mecanismos protectores, condicionará una importante predisposición a la infección de la córnea (3)

Al enfrentarnos a una úlcera corneal, la guía más importante para sospechar la posibilidad diagnóstica es la Historia Clínica, evaluando antecedentes, factores predisponentes, tiempo de evolución del proceso y características biomicroscópicas del mismo (7).

El Diagnóstico diferencial de una úlcera bacteriana debe hacerse principalmente con las úlceras micóticas, aunque también deben descartarse las úlceras de origen viral, básicamente las Herpéticas así como las Tróficas. La gran mayoría de las queratitis herpéticas tienen antecedentes claros de ataques inflamatorios repetitivos, o es fácil identificar secuelas de los mismos - (Como alteraciones cicatrizales, leucomas o neovascularización) (7)

Las úlceras corneales bacterianas, están caracterizadas por presentar un proceso inflamatorio importante, acompañado de necrosis tisular, pérdida de sustancia y tendencia a la progresión.

El Factor principal en la patogénesis de la úlcera bacteriana, está determinado por la virulencia intrínseca del microorganismo, sin embargo otros factores exógenos y alteraciones en las defensas del huésped, tanto locales como sistémicas, poseen gran importancia.

La penetración de un microorganismo a la córnea, requiere, con muy pocas excepciones, de una solución de continuidad del epitelio; se ha llamado a *Neisseria gonorrhoea*, *N. meningitidis* y *Corynebacterium diphtheriae* como "Patógenos Corneales Verdaderos", por su capacidad de producir infección corneal sin presencia de lesión epitelial. *Neisseria* es capaz de penetrar a las células epiteliales íntegras y de fraccionar a la IGA presente en la película lagrimal mediante una proteasa. (4,5)

Existen factores predisponentes a padecer una úlcera de origen bacteriano y son:

1.-Solución de continuidad del epitelio corneal, ya

sea por un traumatismo directo o por patología corneal previa, como en caso de queratopatía bulosa o sicca, exposición corneal en pacientes comatosos o con alteraciones palpebrales, etc.

2.-Uso de lentes de contacto contaminados.

3.-Infecciones crónicas de anexos (blefaritis).

4.-Alteración de los mecanismos de defensa del huésped, como en caso de Diabetes Mellitus, Padecimientos Oncológicos, Tratamiento con inmunosupresores, alcoholismo, drogadicción, desnutrición, etc.

El uso de antibióticos tópicos, por tiempo prolongado, aumentan las posibilidades de infección por gérmenes oportunistas, ya que al disminuir o eliminar parte de la microflora ocular normal desaparecen sustancias que ejercen un efecto inhibitorio sobre otras bacterias, así mismo al disminuir la cantidad de microorganismos, también disminuye la competencia por los nutrientes, favoreciendo la proliferación de los microorganismos sobrevivientes (15,4).

Algunos antibióticos, como las Tetraciclinas, disminuyen la capacidad de los leucocitos polimorfonucleares para fagocitar bacterias y levaduras.

Los corticoides tienen un efecto inmunosupresor, ya que disminuyen la capacidad de fagocitosis, bloquean la degranulación y disminuyen el nivel de lisosomas de los leucocitos, además de disminuir su número e inhibir la quimiotaxis (4).

Las características generales de una úlcera corneal bacteriana son; Presencia de un nicho ulceroso de aspecto blanquecino, rodeado de infiltrado estromal, con exudado mucopurulento adherido a su base; y de acuerdo a la severidad y evolución del proceso, presencia de iritis reactiva e incluso hipopion, acompañado de signos inflamatorios conjuntivales y de anexos, dolor, fotofobia, lagrimeo y secreción ocular abundante (5).

La gran mayoría de Autores, están de acuerdo en que no existe un signo biomicroscópico patognómico causado por una bacteria, que nos ayudara a establecer un diagnóstico etiológico específico, sin embargo existen signos característicos que nos pueden orientar.

El *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumo-*
niae, tienden a producir úlceras corneales ovales, de color amari-
 llo-blanquecino, con infiltrado estromal denso y opaco, pero rodea-
 das de un estroma relativamente transparente, es frecuente que ocu-
 rra hipopion o placas endoteliales.

La *Pseudomona Aeruginosa* causa una úlcera de márg-
 nes irregulares, con exudado mucopurulento amarillo muy adherente,
 necrosis licuefactiva difusa y apariencia opaca del estroma adya-
 cente (Imagen de vidrio despolido), así mismo su progresión es muy-
 rápida, pudiendo llevar a la perforación corneal en 24-48 horas. La
 virulencia de este microorganismo se atribuye en parte a la libera-
 ción de varias sustancias que lisan los tejidos, como son protea-
 sas, exotoxinas, hemolisinas y endotoxinas.

Las *Enterobacteriaceae* usualmente producen úlceras
 superficiales, supuración blanco-grisácea y opalescencia difusa --
 del estroma.

Las endotoxinas de las bacterias Gram negativas --
 pueden inducir un infiltrado estromal en forma anular (Anillo in-
 munológico de Wessely) producido por precipitados de complejos an-
 tígeno-anticuerpo, por estimulación del complemento por vía alter-
 na(4).

La posibilidad de una queratomycosis debe descar-
 tarse principalmente cuando existe el antecedente de un traumatis-
 mo corneal con material vegetal, presencia de una úlcera superfi-
 cial, de margen irregular, con bordes elevados de epitelio intacto-
 presencia de infiltrados granulares multifocales (Lesión Satélite)
 y mínimo infiltrado celular en el estroma adyacente.

Existen hongos de relativa baja virulencia, como --
Curvularia y *Phialophora*, que pueden permitir que la zona corneal-
 infectada se epitelize, semejando una queratitis estromal, con una-
 evolución muy lenta, incluso de meses, ocasionando mínimos signos -
 inflamatorios y alteraciones estructurales.

Los Hongos, por sus características morfológicas, se
 pueden dividir en filamentosos y levaduriformes, de los primeros -

el *Fusarium solani* es el patógeno más frecuente, posee gran virulencia, debido a que libera una exotoxina que se comporta como una proteasa de colágena; se le han identificado nueve micotoxinas, sin determinarse con precisión, el papel de cada una de ellas en los procesos infecciosos.

De los Hongos Levaduriformes, el germen causal más común de queratomycosis es *Cándida*, principalmente *albicans*, pero también *tropicales* y *parapsilosis*; generalmente causan infecciones agregadas en ojos con patología ocular previa. (4)

Cuando existen alteraciones corneales, como en los casos de Ulceras Tróficas (Metaherpética, Neuroparalítica), Queratitis Tóxicas por Medicamentos (IDU, Aminoglucósidos tópicos, Anfotericina B tópica) o por Agentes Químicos, es difícil establecer únicamente por la exploración biomicroscópica, la posibilidad de una infección bacteriana agregada.

Todos los autores están de acuerdo en que algunos casos de Úlcera corneal presentan una gran dificultad diagnóstica en cuanto a su etiología, basándose únicamente en los datos de la Historia Clínica y la exploración Biomicroscópica, ya que por ejemplo, *Fusarium solani* puede producir una ulceración y signos biomicroscópicos y clínicos indistinguibles de un proceso bacteriano - causado por bacilos Gram negativos, presentando iritis reactiva severa, hipopión, evolucionando a la perforación corneal y endoftalmítis en poco tiempo. *Cándida* puede semejar un proceso causado por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, presentando una úlcera oval, de márgenes bien definidos y supuración densa, blanco-amarillenta. (4,11)

Por lo tanto, es necesario sustentar nuestra impresión diagnóstica etiológica con procedimientos de laboratorio, que ratifiquen la misma, ya que como se mencionó anteriormente, no existe un cuadro clínico patognomónico de ningún proceso infeccioso, ya sea viral, micótico o bacteriano, y en otros casos, las alteraciones corneales patológicas previas, pueden enmascarar o hacernos suponer un proceso infeccioso agregado. (4,11,7)

Idealmente, a toda úlcera corneal con sospecha de etiología microbiana, ya sea bacteriana o micótica, debe practicarse los estudios de laboratorio que ratifiquen la impresión diagnóstica sobre el germen responsable, antes de decidir el tratamiento médico inicial.

En los casos de úlceras corneales con sospecha de etiología bacteriana, es un grave error el iniciar tratamiento con un antibiótico sin confirmar la responsabilidad bacteriana del proceso ulceroso y sin determinar las características morfológicas y tintoriales del germen, proporcionados por el frotis corneal y tinción de Gram, ya que en base a su resultado elijeremos el antibiótico más apropiado como terapéutica inicial. Los resultados posteriores de cultivos y sensibilidad a antimicrobianos, nos ayudaran a modificar nuestro tratamiento cuando no obtenemos resultados satisfactorios con las medidas terapéuticas inicialmente instituidas.

La ayuda laboratorial consiste en la toma de muestras para cultivos de conjuntiva tarsal superior con un hisopo y separadamente del margen palpebral inferior, así como muestras de la úlcera corneal para frotis y cultivo.

Para efectuar la toma de muestras de la córnea, se puede aplicar un anestésico tópico, de preferencia proparacaina, ya que es el anestésico con menor actividad antiséptica, la primera muestra se toma con un hisopo para la siembra en cultivos, posteriormente se realiza un raspado corneal, en diferentes áreas que muestren supuración estromal, bajo control biomicroscópico o microscópico, de ser posible mediante la espátula de Kimura, que es una espátula construida de platino, que le da gran flexibilidad, tiene la ventaja de esterilizarse a la llama y enfriarse rápidamente, sus bordes son romos; de no contar con ella, se puede emplear una hoja de bisturí No. 15 (Con el peligro de perforación corneal cuando existe un descemotocelo o adelgazamiento corneal importante, al efectuar el legrado sin la debida precaución).

Existe controversia entre los diferentes autores en relación a la confiabilidad del frotis y tinción de Gram, para detectar al germen responsable, reportándose resultados positivos-

desde un 30% a un 64-67%, en casos de úlceras corneales bacterianas y micóticas, corroboradas por cultivo (9,10,11).

Baum ha encontrado una baja correlación entre el resultado del frotis corneal teñido con Gram y la identificación posterior del germen mediante cultivo, considerando que existen varios factores de error, como sería la confusión entre flora normal y patógena, técnicas de tinción inapropiadas, identificación morfológica equivocada, decoloración de gérmenes Gram positivos por daño en su pared celular por calor o tratamiento previo con antimicrobianos, semejando ser Gram negativos (9).

Sin embargo, Jones y Asbell han obtenido resultados confiables con el frotis y tinción Gram, logrando un porcentaje de positividad al rededor de un 65%, recomendando las siguientes precauciones; A) El portaobjetos debe ser limpiado con metanol al 95 % o acetona y secado antes de su uso, ya que se ha identificado contaminación de las laminillas por hongos y/o bacterias, a pesar de mantenerse en su estuche de fabricación. B) El material obtenido del legrado corneal debe ser gentilmente distribuido en un área de 5 a 10 mm del portaobjetos, para producir una película delgada y evitar conglomerados de bacterias que dificulten su identificación, ya que los frotis gruesos son más resistentes a la decoloración utilizada en el método de Gram, siendo posible que los gérmenes Gram negativos se identifiquen como positivos. C) La fijación del frotis debe realizarse con alcohol metílico, para reducir las posibilidades de alteración morfológica y características tintoriales inducidas por la fijación al calor. D) No se debe intentar decolorar completamente las áreas gruesas del frotis, porque ésto puede eliminar el cristal violeta de las bacterias Gram positivas en la porción del gada del frotis. E) Las laminillas deben ser valoradas por personal capacitado, así como identificar en varias áreas del frotis 2 o más bacterias de las mismas características morfológicas y tintoriales para asignarles el papel etiológico del proceso ulceroso (11).

Se recomienda preparar por lo menos 3 laminillas - del material obtenido del legrado corneal, para efectuar tinción - de Gram, Giemsa y reservar una para tinciones especiales (BAAR o - Plata-Metionina).

Es preferible obtener las muestras para frotis y - cultivo sin que previamente se hallan aplicado antimicrobianos tó - picos o esperar, en caso de úlceras corneales no severas, por lo me - nos 24-48 horas antes de tomar muestra para frotis y cultivo, aun - que Jones no encontró diferencia significativa en el porcentaje - de positividad del frotis corneal en casos de úlceras con y sin - tratamiento previo (11).

Sin embargo, a pesar de todas las precauciones reco - mendadas para la preparación y valoración del frotis corneal, el - porcentaje de falla en la detección del germen responsable en ca - sos de úlceras corneales de etiología polimicrobiana es muy eleva - do, cerca del 6%, así mismo la identificación de bacilos Gram posi - tivos y de cocos Gram negativos presentan gran dificultad. (4,11)

Los medios de cultivo recomendados son agar-sangre agar-chocolate, Caldo Thioglycolato, Medio Sabouraud y Caldo de In - fusión cerebro-corazón, ya que con estos medios se obtiene creci - miento de los gérmenes más comunmente responsables de las úlceras corneales , tanto bacterianas como micóticas. Cuando existe sospe - cha de otra posibilidad diagnóstica, se requieren medios de culti - vo especiales, como de Lowenstein-Jensen.

La posibilidad de aislamiento de bacterias anaero - bias, se incrementa con el uso de medio agar-sangre reducida, incu - bado en una jarra anaeróbica.

El agar proporciona la humedad superficial óptima y el adicionar sangre, proporciona nutrientes y un índice de hemó - lisis. El chocolate-agar esta preparado por desnaturalización de - la sangre por calor, la cual libera el grupo hem de la hemoglobina e inactiva enzimas hidrolíticas, este medio proporciona hemina y - NAD, esencial para el crecimiento de Haemophilus, y es ideal para - el aislamiento de Neisseria y Moraxella.

El caldo Thioglycolato contiene nutrientes básicos para bacterias aeróbicas y un compuesto sulfidrilo, que actúa como reductor para facilitar el aislamiento de bacterias anaeróbicas.

El medio Sabouraud-glucosa y agar-peptona son los medios universales para el aislamiento primario de los Hongos, -- Jones recomienda añadirles un extracto de levadura para mejorar las características nutricionales y Gentamicina para inhibir la contaminación bacteriana, evitando los aditivos (Ciclohexamida) ya que inhiben los Hongos saprófitos comunmente responsables de las queratomycosis.

El caldo de Infusión cerebro-corazón, incubado a -- temperatura de 25 grados C. aumenta las posibilidades de aislamiento de Hongos.

Los medios de cultivo de agar-sangre, agar chocolate, Sabouraud y caldo de Infusión cerebro-corazón, son almacenados a una temperatura de 4 grados C., por lo que deben alcanzar una -- temperatura ambiente antes de la inoculación de muestras, para prevenir el cambio brusco de temperatura, que puede ser letal para -- las bacterias.

En la tabla 1 se mencionan las características tinctoriales de los microorganismos dependiendo de la técnica de tinción y en la tabla 2 la técnica de Gram.

El germen causal más frecuente de las úlceras corneales bacterianas es el Staphylococcus aureus. (4, 5, 9, 10, 11).

Asbell, en una revisión de 30 años, captó 667 casos de úlcera corneal bacteriana, encontrando al Staphylococcus aureus como el agente etiológico más frecuente con 239 casos (35%), seguido de Moraxella con 16%, Pseudomonas y Streptococcus con 8% cada uno. Es de interés hacer notar que las queratomycosis solo representaron el 1% de la serie, a diferencia de otras series procedentes del Sur de Estados Unidos de Norteamérica, donde alcanzan un porcentaje de hasta un 17%, por lo que la frecuencia de determinado germen podrá variar dependiendo del área geográfica estudiada. (10).

Jones, de un total de 232 casos estudiados en un -- lapso de 7 años formó cuatro grandes grupos de especies bacterianas, en base a su frecuencia, en relación a la etiología del proceso ulceroso, siendo las siguientes:

- 1.- Especie Micrococcaceae ; Que incluye a Staphylococcus y Micrococcus.
- 2.- Especie Streptococcus.
- 3.- Especie Pseudomonas.
- 4.- Especie Enterobacteriaceae ; Que incluye Citrobacter, Enterobacter, Klebsiella, Proteus y Serratia. (4, 11)

La frecuencia de infecciones polimicrobianas es de un 5 a 6 %, siendo diferentes las combinaciones de gérmenes que se reportan en diversos artículos, entre las combinaciones más frecuentes tenemos a *Corynebacterium* y *Haemophilus*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Candida*, etc. Grayson menciona que un factor predisponente para una úlcera de etiología polimicrobiana bacteriana es la aplicación de corticoides tópicos en forma prolongada, así como pacientes con quemaduras extensas o asistencia ventilatoria, quienes frecuentemente sufren infecciones por *Pseudomonas*, a las que se sobreagrega infecciones por *Streptococcus* y *Staphylococcus* (12) .

En la tabla No. 3, se establece la confiabilidad de la tinción de Gram, según los diferentes organismos causantes de úlcera bacteriana.

El papel de las bacterias anaeróbicas como causantes de úlceras corneales aún no ha sido bien establecido, considerando la gran parte de los autores que su frecuencia es muy baja. Sin embargo, Ferry reporta que en un grupo de 162 úlceras corneales bacterianas estudiadas en un lapso de 5 años, encontró que 27 de ellas (17%) estaban causadas por un germen anaeróbico, y en 10 de las mismas asociación con un germen aeróbico (13).

El porcentaje de cultivos positivos en caso de úlceras bacterianas es de un 50 a 75% (5, 10, 13). Ferry menciona que muchos de estos resultados falso negativos se explican por técnicas de cultivo deficientes, la aplicación de antimicrobianos tópicos previos a la toma de muestras, así como la posibilidad de que el agente etiológico sea un germen anaeróbico, el cual es difícil de aislar por las técnicas rutinarias de cultivos.

Los gérmenes anaeróbicos más frecuentes que Ferry aisló fueron *Propionibacterium* (9 casos), *Peptococcus* y *Bacteroides*, así mismo hace notar que probablemente la etiología polimicrobiana de las úlceras corneales sea más frecuente de lo actualmen-

te reportado, por la relación sinérgica que existe entre los anaerobios y aerobios, ya que al proliferar los gérmenes aerobios producen un potencial de óxido-reducción que favorece la proliferación de los gérmenes anaerobios (13).

Ostler reporta el caso de una paciente que recibió un traumatismo corneal con materia vegetal, desarrollando una úlcera corneal central causada por *Streptococcus anaerobius*, perteneciente al género *Peptostreptococcus* y al igual que Perry, no identificó algún signo clínico característico que sugiriera la etiología anaeróbica del proceso ulceroso (13,14).

CARACTERISTICAS TINTORIALES DE LOS MICROORGANISMOS

<u>TINCION</u>	<u>BACTERIAS</u>	<u>HONGOS</u>	<u>CITOLOGIA</u>
GRAM	Bacteria de coloración azul, Positiva Bacteria de coloración roja, Negativa	Levaduras tienen de color azul, se pueden identificar -- hongos filamentosos, pero los precipitados de cristal violeta ocasionan resultado falso positivo.	Poco detalle, pueden identificarse el tipo de respuesta inflamatoria celular.
GIEMSA	Todas las bacterias se tiñen de azul o negro, excepto Haemophilus.	Detecta mejor que el Gram o H&E a los hongos, si el frotis es muy denso puede producir artefactos.	Excelente para detalles celulares y morfología.
HIDROXIDO DE POTASIO (HOK)	No aplicable.	Es positiva solo en 25% de las queratomycosis.	No aplicable.
METENAMINA PLATA. (Tinción de Grocott)	No aplicable.	De elección, la pared celular del hongo se tiñe de color negro en fondo azul-verde.	No aplicable.
TINCION BAAR	Específico para micobacterias, se tiñen de color rojo en fondo azul.	No aplicable.	No aplicable.

Referencia 8.

TECNICA DE TINCION DE GRAM

- 1.- Fijar el frotis con metanol.
- 2.- Cubrir el portaobjetos con cristal violeta por un minuto.
- 3.- Lavar con agua.
- 4.- Cubrir con Iodo de Gram por un minuto.
- 5.- Lavar con agua.
- 6.- Decolorar con Alcohol-Acetona por 5 a 10 segundos.
- 7.- Lavar con agua.
- 8.- Cubrir con Safranina por un minuto.
- 9.- Lavar con agua.
- 10.- Dejar secar a medio ambiente.

Referencia 11.

TABLA TRES

VALIDEZ DE LA TINCION GRAM EN LA IDENTIFICACION DEL GERMEN CAUSAL

<u>ORGANISMO</u>	<u>PORCENTAJE DE DETECCION</u>
Staphylococcus aureus.....	20/27 casos (74%)
Streptococcus pneumoniae.....	12/15 casos (80%)
Otros Streptococcus.....	8/15 casos (53%)
Pseudomonas.....	25/35 casos (71%)
Enterobacteriaceae.....	12/14 casos (86%)

Referencia ; 4,11.

La mayoría de los investigadores recomiendan la selección de un antibiótico en el tratamiento de las úlceras corneales bacterianas basándose en las características morfológicas y tintoriales del germen responsable; sin embargo Jules Baum menciona que cuando no se cuenta con los suficientes recursos materiales, capacidad y experiencia, la interpretación del Gram puede ser errónea, originando una elección inapropiada del antibiótico, por lo que recomienda, tomando en cuenta los gérmenes etiológicos más frecuentes, iniciar el tratamiento de toda úlcera corneal bacteriana con una combinación de Cefalosporinas más Gentamicina (9).

Dan Jones esta en contra de este concepto, argumentando que los antimicrobianos no son inocuos, pudiendo originar efectos adversos severos, tanto local como sistémicamente, prefiriendo utilizar el menor número de antibióticos posibles, basándose siempre en el resultado del frotis (4,5,7,8,11).

El tratamiento de "escopetazo" con una combinación de antibióticos, sin tomar en cuenta el frotis corneal, incrementa el riesgo de superinfección, de disminución de los efectos terapéuticos de los medicamentos (Interferencia) así como incrementa el riesgo de reacciones adversas (11).

Stern y Schemer compararon los colirios de antibióticos más frecuentemente utilizados en relación a las alteraciones que inducían en la cicatrización epitelial corneal del conejo encontrando que la cicatrización más rápida y con mejor calidad estructural se presentó en las córneas en que se aplicó Cefalosporinas (Concentración de 50mg/ml); la cicatrización más lenta se presentó en las córneas a las que se aplicó Cloranfenicol, Gentamicina y Tobramicina, llamando la atención sobre el hecho de que cuando se utilizó colirio de Gentamicina fortificado (A concentración de 14 mg/ml, a diferencia del comercial de 3 mg/ml) Hubo mayor rapidez en la cicatrización, supuestamente porque el preservador, Cloruro de Benzalconio fue diluido (17).

Pfister y Burstein estudiaron las alteraciones estructurales en el epitelio corneal de conejo mediante microscopía

electrónica, al aplicarse antibióticos tópicos, encontrando que las mayores alteraciones fueron inducidas por la combinación de Neomicina-Polimixina-Gramicidina, presentandose pérdida de vellosidades alteracion estructural de la membrana celular y descamación prematura del epitelio corneal.

El colirio de Gentamicina provocó pérdida de las vellosidades epiteliales, se corroboró que el Benzalconio, utilizado como preservador en los colirios, produce alteraciones estructurales semejantes a las ya mencionadas, además de inducir una solubilización del cemento intercelular que favorece la descamación prematura del epitelio, por lo que se recomienda la eliminación -- del mismo como agente preservador (16,17).

Los aminoglucósidos tópicos (Gentamicina, Tobramicina, Amikacina) pueden ocasionar queratopatía punctata, dermatocconjuntivitis de contacto e incluso queratitis tóxica indistinguible biomicroscópicamente de un proceso infeccioso bacteriano (4,11,16)

Jones ha realizado una clasificación de las úlceras corneales bacterianas tomando en cuenta la gravedad de las mismas, basándose en los siguientes signos clínicos: (Tabla 4)

- 1.-Rapidez de progresión.
- 2.-Area y profundidad de la supuración corneal
- 3.-Profundidad de la ulceración.
- 4.-Tendencia a la perforación.
- 5.-Involucro escleral.

Esta clasificación, en base a la severidad de la úlcera corneal, nos permite establecer los parámetros para instituir un tratamiento antimicrobiano por vía sistémica, aunado al tratamiento tópico (4,11).

El antibiótico de elección para gérmenes Gram positivos es el grupo de las Cefalosporinas, a pesar de que la mayoría de los Streptococcus sigue siendo muy sensibles a la Penicilina G (Excepto *S. fecalis*), debido a que el germen causal más común es *Staphylococcus* y en la actualidad, la mayoría de ellos son Penicilinoresistentes (4,5,9,11).

El espectro de actividad de las cefalosporinas abarca *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pneumococcus* y *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* y algunas cepas de *E. coli*. Son menos tóxicas a la córnea y conjuntiva en comparación con la Bacitracina (10,000 Us/ml) y menos irritante que la Meticilina al aplicarse por vía subconjuntival a igual cantidad de dosis (100mg)

Además, se pueden emplear en pacientes que son alérgicos a la Penicilina, siempre y cuando las manifestaciones de hipersensibilidad no hallan sido severas, limitándose a urticaria o erupción cutánea, ya que se han reportado reacciones cruzadas hasta en un 8% de los pacientes alérgicos a la Penicilina a los que se aplican Cefalosporinas. En estos casos especiales las Cefalosporinas pueden ser substituidas por Clindamicina o Vancomicina, tanto en el tratamiento local como sistémico (4,9,11).

La susceptibilidad de cocos anaeróbicos Gram positivos a las Cefalosporinas es variable, sin embargo este grupo de gérmenes son causa rara de úlcera corneal.

Las Cefalosporinas de elección son Cefazolina y Cefaloridina, ya que son las que causan menor irritación al aplicarse tópica o subconjuntivalmente.

La Penicilina G sigue siendo el antibiótico de elección en los casos de úlceras por *Neisseria gonorrhoeae* o *N. meningitidis*; la eficacia de la Espectinomocina como una alternativa a los casos de cepas de gonococos resistentes a la Penicilina G aún no ha sido valorada adecuadamente.

La Gentamicina es el antibiótico de elección en contra de los bacilos Gram negativos, en base a su amplio espectro contra *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* e incluso contra Gram positivos como *Staphylococcus aureus*; los nuevos aminoglucósidos (Tobramicina y Amikacina) pueden ser empleados contra cepas de *Pseudomonas* resistentes a la Gentamicina, aunque es habitual que exista resistencia cruzada entre Gentamicina y Tobramicina (4,11,9).

En estudios recientes, se corroboró la eficacia de la Tobramicina aplicada subconjuntivalmente al demostrarse niveles terapéuticos en humor acuoso después de 8 horas de su administración (18).

La Amikacina es un nuevo Aminoglucósido, semisintético, derivado del Sulfato de Kanamicina, puede ser utilizado en casos de úlceras producidas por Pseudomona Aeruginosa resistente a Gentamicina y Tobramicina.

Fue utilizada por primera vez en el tratamiento de una úlcera corneal de un paciente con quemaduras extensas, infectada por Pseudomona aeruginosa resistente a Gentamicina y Tobramicina con muy buenos resultados terapéuticos, en 1980 (19).

Existen reportes donde se mencionan que aplicando la Amikacina por vía IM cada 8 horas, se obtuvieron niveles terapéuticos en humor acuoso, sin embargo existen otros reportes donde los niveles alcanzados fueron transitorios, desapareciendo en un lapso de 4 horas (20).

Cuando en el frotis corneal no se logra identificar al agente etiológico de una úlcera corneal, en la cual se tienen suficientes fundamentos para sospechar que sea bacteriana, existen dos conductas; Si la úlcera corneal es no severa (De acuerdo a los criterios de Jones) se puede diferir el tratamiento - suspender todo tratamiento previo (antibiótico) y repetir el frotis y toma de cultivos en 24-48 hrs; si la úlcera es severa, debe tratarse como si fuese de etiología polibacteriana; instuyéndose tratamiento con Gentamicina y Cefalosporinas (4,11).

TABLA CUATRO

SEVERIDAD DE LAS ÚLCERAS CORNEALES

<u>SIGNO</u>	<u>NO SEVERA</u>	<u>SEVERA</u>
A) Progresión	Lenta, moderada	Rápida
B) Supuración		
-Área;	Menos de 6 mm de diámetro.	más de 6 mm de diámetro.
-Profundidad;	2/3 superficiales.	1/3 profundo.
C) Profundidad de la úlcera	1/3 superficial	1/3 profundo
D) Perforación	Poco probable	Inminente, Presente
E) Infiltrado Escleral.	Ausente	Presente

Dan B. Jones (4,11)

Antes de especificar las características del tratamiento tópico con antimicrobianos, es conveniente revisar superficialmente algunos conceptos de su farmacocinética.

Las gotas de loc colirios comerciales tienen un volumen de 50 a 75 microlit., es decir de 2 a 3 veces más que la capacidad de retención volumétrica del globo ocular, ya que ésta es de tan solo 30 microlit., por lo tanto, una gran parte del medicamento aplicado se pierde por derrame o por drenaje a través del sistema excretor lagrimal.

El aplicar varias gotas simultáneamente de un mismo medicamento, con la esperanza de lograr un mayor efecto no se consigue, y sí la posibilidad de reacciones tóxicas por una mayor absorción del mismo a nivel de mucosa nasal.

Si una gota de un medicamento es seguida inmediatamente por otra gota diferente, se produce un efecto de lavado que disminuye importantemente el efecto terapéutico de ambas. Se ha calculado que si una segunda gota de un medicamento diferente se aplica después de 30" de la primera, ocurre una pérdida del 47% de la primera gota, si se aplica a los dos minutos, de un 17%; y si es después de 5 minutos no existe efecto lavado sobre la primera (15).

Theodore R.W. desde 1973 hizo notar la baja concentración de antibiótico que tienen las preparaciones comerciales, es por eso que en la actualidad se recomienda "fortificar" algunos preparados comerciales aumentando su concentración de antibiótico empleando las preparaciones de los mismos para uso parenteral y mezclándolas con lágrima artificial (Tabla 5).

La Penicilina G mezclada con lágrima artificial, es estable por 7 días a temperatura ambiente, aunque a los 3 días ha perdido un 25% de su efectividad y un 75% al séptimo día, las Cefalosporinas son menos estables; debiendo prepararse la mezcla cada 3 a 4 días; los Aminoglucósidos también son estables a medio ambiente por lo menos durante una semana, la Gentamicina es la más sencilla de preparar, ya que a la presentación comercial (3 mg/ml) se le añaden 2 cc (60 mg) de la preparación parenteral, obteniéndose una concentración final de 14 mg/ml.

PREPARACION Y CONCENTRACION FINAL DE COLIRIOS FORTIFICADOS DE ANTIBIOTICOS

	PENICILINA G	CEFALORIDINA CEF. ZOLINA	GENTAMICINA
Edo. Físico del antibiótico.	Polvo	Polvo	Líquido
Dosis de la preparación comercial.	5 millones de Us.	500mg.	80 mg en 2 cc. (40 mg/ml)
Volumen de diluyente añadido al antibiótico.	5 cc. de lágrima artif.	1 cc. de solución salina.	-----
Volumen de lágrima artificial -- deshechada.	-----	6 cc.	-----
Volumen del antibiótico parenteral ya diluido -- que se añade al Fco. de Lag.Art.	5 cc.	1 cc.	2 cc.(g)
Concentración final en el frasco de lag. artif.	333,000 Us/ml	50 mg/ml	14 mg/ml

NOTA.-El frasco de lágrima artif. (Lagrifilm-Alcohol polivinílico) contiene - 15 cc de volumen líquido. El volumen de lágrima artificial que se añade al antibiótico parenteral, el que se deshecha o al que se añade el antibiótico ya diluido, es de un mismo frasco-inicial de lágrima artificial. (g).-Para la preparación de Gentamicina a concentración de 14 mg/ml, se añaden los 2 cc de la preparación parenteral de 80 mg a la presentación comercial de 3 mg/ml y 5 cc de volumen.

CONTINUACION.....	TOBRAMICINA	AMIKACINA	VANCOMICINA
Edo. Físico.	Líquido	Líquido	Polvo
Dosis comercial	80 mg/2ml	200 mg/2ml	500 mg
Volumen diluyente	-----	-----	10 cc de agua.
Volumen de lágrima artificial deshechada	9 ml	6 ml	10 ml
Volumen de antibiótico ya diluido que se añade al Fco.	2 ml	1 ml	10 ml
Concentración	10 mg/ml	10 mg/ml	33 mg/ml

Los colirios antimicrobianos, deben aplicarse durante las primeras 24-48 horas de tratamiento inicial con una frecuencia de cada 30 minutos, incluso durante la noche, en los siguientes días se puede disminuir la frecuencia de aplicación al mejorar el cuadro infeccioso, completándose por lo menos 10 días de tratamiento.

No deben utilizarse ungentos de antibióticos, porque el excipiente de los mismos puede interferir con la penetración del antibiótico que se administra simultáneamente en forma de colirio (9,15).

La gran mayoría de los Oftalmólogos, emplea simultáneamente al uso de colirios tópicos, la administración de antibióticos por vía subconjuntival (4,5,7,9,11). Baum la aplica con una frecuencia de cada 12-24 horas y un total de 3 a 5 dosis dependiendo de la gravedad de la úlcera, eligiendo el sitio de inyección lo más cercano al proceso ulceroso, ya que la región corneal que queda más cerca al sitio de aplicación alcanza la concentración más alta de antibiótico.

Antes de aplicar la inyección conjuntival, se debe efectuar una anestesia local con colirio tópico, la punción se realiza con aguja de calibre 25-26, para disminuir el dolor se puede inyectar previamente el antibiótico 0.25 cc de lidocaína al 2%, ya que no se modifica la efectividad del antibiótico.

Las desventajas de la aplicación subconjuntival son las posibilidades de perforación ocular, necesidad de personal capacitado para su administración (Médicos) y el mayor costo en comparación al tratamiento tópico, así como el dolor e inflamación que provocan. En los niños éste puede ser el tratamiento de elección, ya que en algunos de ellos el blefaroespasmó y llanto continuo impiden una correcta introducción del medicamento y provocan un gran efecto de lavado con la lágrima, por lo que Baum recomienda inyecciones subconjuntivales cada 24 horas, siendo necesaria la sedación del paciente.

Existen estudios de Baum y Barza, en los que compararon la eficacia de la vía de administración tópica y subconjuntival de la Gentamicina y Cefalosporina en úlceras corneales bacterianas provocadas en conejos, sin encontrar diferencia en el re-

sultado terapéutico final ni en la concentración de antimicrobiano alcanzada a nivel corneal, siempre y cuando el tratamiento tóxico se efectuara cada 30 minutos y con colirio fortificado (21,22).

El empleo de la vía intravenosa para la administración de antibióticos se reserva solo para los casos de úlcera corneal severa (Según criterio de Jones), con la finalidad de aumentar la concentración del medicamento tanto a nivel corneal como en Humor acuoso y esclera, por la grave posibilidad de perforación corneal y endoftalmitis, así como por la infiltración escleral (11,9).

En nuestro medio, el Dr Salazar del DIF recomienda su uso en los casos de úlcera corneal por *Pseudomonas* en pacientes pediátricos desnutridos, ya que el ojo puede funcionar como un foco primario de diseminación y causar S₉pticemia (5).

Raber y Laibson reportan 4 casos de úlceras corneales por *Pseudomona aeruginosa* en los que existía infiltrado escleral y en las que a pesar de la administración tóxica de colirios fortificados, de inyección subconjuntival de antibiótico o del empleo de la vía IV evolucionaron a la pérdida anatómica del órgano efectuándose cirugía radical. (23)

Al decidirse el empleo de antibióticos por vía IV- deben tenerse exámenes de control de función renal (QS, electrolitos) así como de las condiciones hematológicas del paciente (RH completa, plaquetas) debiendo monitorisarse por lo menos una vez a la semana.

Para los gérmenes Gram positivos, el antibiótico de preferencia es la *M₉*ticilina, ya que su espectro es amplio, alcanza niveles terapéuticos en el ojo y tiene menos efectos adversos que las cefalosporinas. Las Cefalosporinas son potencialmente nefrotóxicas y este efecto se potencializa cuando se emplean simultáneamente un aminoglucósido.

En los casos de bacilos Gram positivos o Cocos Gram negativos (*Neisseria*) el antibiótico de elección es la Penicilina - a dosis de 2-4 millones de Us. IV cada 4 hrs.

En úlceras severas causadas por gérmenes Gram negativos (bacilos) el antibiótico de elección es la Gentamicina, debiendo aplicarse lentamente y diluida, por la posibilidad de bloqueo neuromuscular y paro respiratorio subsecuente.

En la tabla 6 se enumeran los antibióticos que se pueden administrar por vía subconjuntival, así como su dosis. En la tabla 7 se mencionan los antibióticos de elección en base a las características morfológicas y tintoriales del germen causal.

Respecto a las queratomicosis, el medicamento de elección es la Natamicina (Pimaricina), a una concentración de 50 mg por ml, pertenece al grupo de antibióticos polienes, derivados de especies *Streptomyces*, al que también pertenece la Nistatina, Anfotericina B y Candicidina, actúa interfiriendo con la biosíntesis de ergosterol en la membrana celular del hongo. (24)

Su vía de administración es tópica, aplicándose 1 gota cada hora, su espectro abarca hongos filamentosos y levaduriformes, la mayoría de organismos pertenecientes a *Aspergillus*, *Cephalosporium*, *Curvularia*, *Fusarium* y *Candida* son susceptibles y no desarrollan resistencia (4). A diferencia de otros polienes es relativamente estable en suspensión a temperatura ambiente y no es irritante a córnea y conjuntiva, no se puede administrar subconjuntivalmente por producir necrosis tisular y formación de granulomas. En nuestro País no existe preparación comercial oftálmica, empleándose el preparado dermatológico en forma de unguento a concentración de 20 mg por gramo de unguento, es irritante y su penetración es pobre. (5)

La principal desventaja de la Pimaricina es su baja penetración tisular, por lo que Foster prefiere el empleo de Miconazol en casos de queratomicosis profundas o con infiltración escleral a una concentración de 10 mg/ml, aplicando una gota cada hora, así como la aplicación de 5 mg por vía subconjuntival, la que se puede repetir hasta por 5 ocasiones cada 24 horas; una vez mejorado el cuadro, se debe continuar el tratamiento tópico por lo menos durante 6 a 9 semanas (25). El Miconazol pertenece al grupo de Imidazoles, que tienen el mismo mecanismo de acción que los polienes. El empleo de Nistatina en forma de unguento al 3% o de colirio a 50,000 Us/ml, así como de Anfotericina B en colirio al 0.2% se han ido abandonando por sus efectos irritantes, pobre penetración tisular y limitado espectro antimicótico.

La Flucytosina es una droga sintética, que se absorbe muy bien por VO, su mecanismo de acción es a nivel de la transcripción proteica ribosomal y puede ser útil en casos de queratomycosis severa causada por hongos levaduriformes, principalmente - Candida albicans, a dosis de 150 mg/Kg de peso/día aunada al tratamiento tópico con Natamicina (24).

En la Actualidad existe una tendencia a ser más agresivos en el manejo de las queratomycosis, practicandose más tempranamente intervenciones quirúrgicas como Queratoplastias lamelares o penetrantes, cuando no se obtienen buenos resultados con el tratamiento Médico (26).

Cuando el proceso micótico es pequeño, superficial y bien localizado se puede efectuar una queratectomía localizada como tratamiento quirúrgico temprano (5).

Respecto al tratamiento de las úlceras corneales por anaerobios, debido a su muy escasa frecuencia como gérmenes causales, solo mencionaremos que da buen resultado el empleo de - Penicilina G, Eritromicina, Cloranfenicol o Clindamicina, empleando se los mismos criterios de tratamiento que para las úlceras corneales por aerobios. (13)

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA SEIS

ANTIBIOTICOS QUE PUEDEN SER ADMINISTRADOS POR VIA SUBCONJUNTIVAL

<u>ANTIBIOTICO</u>	<u>DOSIS</u>
AMPICILINA.....	100 mg.
FENICILINA G.....	500,000 Us.
CEFALORIDINA.....	100 mg.
CEFAZOLINA.....	100 mg.
OXACILINA.....	75 a 100 mg.
METICILINA.....	75 a 100 mg.
CARBENICILINA.....	100 mg
TICARCILINA.....	100 a 150 mg.
VANCOMICINA.....	25 mg.
TORRAMICINA.....	20 a 40 mg.
GENTAMICINA.....	20 a 40 mg.
AMIKACINA.....	25 mg.
NEOMICINA.....	250 a 500 mg.
MICONAZOL.....	5 mg.
CLINDAMICINA.....	75 a 100 mg.

Ref. 4,11,9.

TAMA SIETE

SELECCION DEL ANTIBIOTICO BASADOS EN LAS CARACTERISTICAS DEL GRAM

<u>MORFOLOGIA</u>	<u>TOPICO</u>	<u>SUBCONJUNTIVAL</u>	<u>IV</u>
COCO GRAM POSITIVO	CEFALOSPORINAS 50mg/ml	CEFALOSPORINAS 100 mg	METICILINA 200mg/kg/día.
BACILO GRAM POSITI VO	FENICILINA G 330,000 Us/ml	FENICILINA G 500,000 Us	FENICILINA G 2 a 4 millones de Us. C/4hrs.
COCO GRAM NEGATIVO	FENICILINA G 330,000 Us/ml	FENICILINA G 500,000 Us	FENICILINA G 2 a 4 millones de Us C/4 hrs.
BACILO GRAM NEGATI VO	GENTAMICINA 1mg/ml	GENTAMICINA 20 mg	GENTAMICINA 3-7 mg/kg/día.
BACILO ACIDO-ALCO- HOL RESISTENTE.	AMIKACINA 10mg/ml	AMIKACINA 25mg	AMIKACINA 5mg/kg/día
DOS O MAS BACTERIAS	CEFALOSPORINAS MAS GENTAMICINA	CEFALOSPORINAS MAS GENTAMICINA	CEFALOSPORINAS MAS GENTAMICINA
HONGOS FILAMENTOSOS	NATAMICINA 50mg/ml	MICONAZOL 5mg	-----
HONGOS LEVADURIFORMES	NATAMICINA 50mg/ml	FLUCITOSINA VIA ORAL 150mg/kg/día	

La decisión de modificar nuestro tratamiento inicial instituido dependerá de la evolución clínica de la úlcera, tolerancia al antibiótico empleado e identificación del germen responsable. El tratamiento inicial debe mantenerse por lo menos 48 horas antes de decidir alguna modificación; Jones recomienda que cuando se inició un tratamiento combinado debido a que no se identificó al germen casual mediante el frotis, en caso de la identificación posterior por el cultivo, debe suspenderse el antibiótico menos eficaz.

Si estamos obteniendo una buena respuesta con el tratamiento inicial, a pesar de los reportes de sensibilidad proporcionados por el laboratorio, se debe mantener sin modificación. Esta aparente discrepancia entre la sensibilidad de un organismo a nivel de laboratorio y la sensibilidad que demuestra en la clínica se debe a que el método estándar para determinar la susceptibilidad de un germen ante un antibiótico se basa en concentraciones que se alcanzan a nivel sérico (Método de Kirby-Bauer) sin tomar en cuenta las altas concentraciones que se pueden lograr con el tratamiento tópico y/o subconjuntival.

Los signos biomicroscópicos que más ayuda proporcionan para valorar la mejoría de una úlcera con el tratamiento son la disminución del área de supuración y la disminución de la infiltración del estroma adyacente; la intensidad de la iritis reactiva, nivel de hipopion y área de ulceración pueden permanecer sin modificaciones por 3 o 4 días y no reflejan con exactitud el control del proceso infeccioso (4).

La rapidez en que se hace manifiesta una mejoría del proceso infeccioso con el tratamiento variará, dependiendo del microorganismo responsable, duración del cuadro y capacidad de defensa del huésped. Las úlceras causadas por Cocos Gram positivos generalmente mejoran en las 48-72 horas de iniciado el tratamiento, las causadas por Pseudomonas pueden empeorar durante 24-48 hrs a pesar de un tratamiento adecuado, así mismo, las Queratomycosis responden lentamente al tratamiento médico (4).

El tratamiento complementario de las úlceras cor--

neales bacterianas incluye la administración tópica de ciclopléjico para disminuir el espasmo ciliar y mejorar la sintomatología dolorosa, aplicación de midriáticos para prevenir la formación de sinequias posteriores, inhibidores de la anhidrasa carbónica o diu-réticos osmóticos en casos de hipertensión ocular y medidas de higiene ocular.

El empleo de agentes bloqueadores de colagenasa, -- como el EDTA o N Acetilcisteína al 20% para evitar la progresión del adelgazamiento corneal, no han demostrado utilidad, por lo que están siendo abandonados (9).

El empleo de corticoides tópicos es un tema controversial, ya que la totalidad de investigadores mencionan que su empleo puede favorecer la progresión del adelgazamiento corneal y precipitar una perforación, por lo que su uso tal vez estaría justificado en los casos de queratitis por *Staphylococcus* donde se presentan pequeñas úlceras marginales asociadas a infiltraciones periféricas que son manifestación de hipersensibilidad, siempre y cuando se emplee simultáneamente un antimicrobiano. (5)

Una vez que el proceso infeccioso corneal ha sido erradicado, Polack recomienda el empleo de un lente de contacto terapéutico para acelerar el proceso de cicatrización, agregando un colirio antimicrobiano (Cloranfenicol sin preservador) como medida profiláctica contra una reinfección (7).

Otras medidas terapéuticas como la aplicación de Adhesivos Tisulares, Recubrimiento conjuntival, Queratoplastias lamelares o Perforantes, Injertos Tectónicos de E₂clera, van más allá del objetivo de esta revisión.

Como último comentario de interés, Eiferman y Snyder refieren que el Cianacrilato posee un efecto bacteriostático por su capacidad de combinación con los grupos Hidroxilo o Amino libres de la pared celular bacteriana de los gérmenes Gram positivos, dado que los Gram negativos poseen una capa externa de lipopolisacáridos que rodea a la pared celular, esta unión no se podría llevar a cabo con estos gérmenes, careciendo de esta propiedad el adhesivo tisular (27).

- 1.-Los gérmenes causales más frecuentes de las Ulceras Corneales Bacterianas son los microorganismos Aeróbicos; y de ellos el *Staphylococcus aureus* es el más común.
- 2.-No existen signos clínicos o Biomicroscópicos patognómicos - de una Etiología Específica en los procesos ulcerosos infecciosos, por lo que el apoyo de Estudios de Laboratorio para un Diagnóstico Etiológico son fundamentales.
- 3.-En los casos de Ulceras Corneales Bacterianas No severas, en base a los estudios de Baum y Barza, se podría diferir el empleo de antibiótico por vía subconjuntival, siempre y cuando se empleen colirios "fortificados" y a la frecuencia indicada.
- 4.-La Susceptibilidad de los Microorganismos hacia un antibiótico - determinado es un fenómeno variable, por lo que es probable que con el paso del tiempo, los antibióticos que hoy son de primera elección contra un organismo en particular sean reemplazados - por otros más efectivos.
- 5.-El Oftalmólogo debe aprender, en el manejo de las Ulceras Corneales, a realizar frotis y tinciones adecuadas, así como adquirir experiencia en la interpretación del Gram, ya que son medidas fundamentales en la toma de decisiones terapéuticas.

- 1.- Hogan M.J. y Col., Histology of the Human Eye, Cap. 3 pag; 55-111 W.B.Saunders Company 1971.
- 2.- American Academy of Ophthalmology, Fundamental and Principles of Ophthalmology Section 1 Cap. 1 pag; 47-49 1983-1984.
- 3.- Moses R.A., Fisiología del Ojo, Capt. 2 "Aparato Lagrimal" pag; 26-43, Editorial Médica Panamericana 1980.
- 4.- Jones D.B., Strategy for the Initial Management of Suspected - Microbial Keratitis. Symposium on Medical and Surgycal Diseases of the Cornea. Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology. 1980
- 5.- Sociedad Mexicana de Oftalmología. Sesión-Taller de "Ulceras -- Bacterianas". Anales de la Sociedad Mexicana de Ortalmología Vol XXIV, 135-148 junio de 1983.
- 6.- Duke-Elder, System of Ophthalmology. Vol 8 parte 2 "Queratitis Infecciosas" pag; 751-769 1965.
- 7.- Polack F.M., Diagnosis and Therapy of Corneal Ulcers. Highlights Ophthalmology pag; 701-710 1980.
- 8.- Poyman, Sanders, Morton. Principles and Practice of Ophthalmology. Vol 1, 398-466 W.B.Saunders Company 1980.
- 9.- Baum J.L., Initial Therapy of Suspected Microbial Corneal Ulcers Survey Ophthalmology Vol 24(2) 97-104 Sept-Oct 1979.
- 10.- Asbell P. and Stenson S., Ulcerative Keratitis. Arch. Ophthalmol Vol 100, 77-80 enero 1982.
- 11.- Jones D.B., initial Therapy of Suspected Microbial Corneal Ulcers. Survey Ophthalmology Vol 24(2) 105-116 sept-oct. 1979.
- 12.- Jones D.B., Polymicrobial Keratitis. Tr. Am. Opth. Soc. Vol 79 153-167 1981.
- 13.- Ferry M. et Al., Anaerobic Corneal Ulcers. Ophthalmology Vol 89 (6) 636-642 junio 1982.
- 14.- Ostler H.B. and Okumoto M., Anaerobic Streptococcal Corneal Ulcer. A.J.O. Vol 81(4) 518-19 sep. 1982.
- 15.- Havener W.H., Ocular Pharmacology. Cap. dos pag; 18-43 5ta edición The C.V. Mosby Company 1983.
- 16.- Wilson F.M., Adverse External Ocular Effects of Topical Ophthalmology Medications. Survey Ophthalmology vol 24(2) 57-83 sept-oct 1979.

BIBLIOGRAPHIA

34

- 17.- Stern G.A. et Al.; Effect of Topical Antibiotic Solutions on Corneal Epithelial Wound Healing. Arch Ophthalmol Vol 101, 644-647 april 1983.
- 18.- Gordon T.B. and Cunningham S.B.; Tobramycin Levels in Aqueous Humor after Subconjunctival Injection in Humans. A.J.O. Vol 93 107-110 aug. 1982
- 19.- Keneth D.H. and Meyer R.F. Amikacin Treatment of Pseudomonas caused Corneal Ulcer. Arch Ophthalmol Vol 98, 1991-1992 Nov.-1980.
- 20.- Wingfield D.L. and McDouglas R.L. Ocular Penetration of Amikacin following intramuscular Injection. Arch Ophthal Vol 101 762-765 jan 1983.
- 21.- Baum J. and Barza M. Topical vs Subconjunctival treatment of - Bacterial Corneal Ulcers. Ophthalmology Vol 90, 162-167 feb.-1983.
- 22.- Baum Jules. Treatment of Bacterial Ulcers of the Cornea in - the rabbit, A comparison of administratio by eye drops and - subconjunctival injections. Tr.Am.Ophthal. Soc. Vol LXXX, 369-389 1982.
- 23.- Kurz G.H. et Al.; Pseudomonas Corneoscleral Ulcers. A.J.O. Vol 92, 353-362 sept. 1981.
- 24.- Hay J.R.; Managing Fungal Infections. Br Journal Hosp.Med. Vol 4, 278-282 april 1984.
- 25.- Foster S.C. Miconazol Therapy for Keratomycosis. A.J.O. Vol 91, 622-629 may. 1981.
- 26.- Doughman D.J.; Fungal Keratitis at The University of Minnesota 1971-1981. Tr.Am.Ophthal.Soc. Vol LXXX 235-247 1982.
- 27.- Eiferman R.A. and Snyder J.W. Antibacterial Effect of Cyanoacrylate Glue. Arch Ophthalmol vol 101, 958-960 june 1983.