



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

TÍTULO

**“PERFIL DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA
EN PACIENTES CON QUERATITIS BACTERIANA DEL SERVICIO
DE URGENCIAS DE OFTALMOLOGÍA DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.”**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. GLORIA ESTEFANÍA CISNEROS ESQUIVEL
RESIDENTE DE OFTALMOLOGÍA DE TERCER AÑO

TUTOR PRINCIPAL:
DR. MANUEL ENRIQUE ESCANIO CORTÉS



CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

TÍTULO:

“PERFIL DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN PACIENTES CON QUERATITIS BACTERIANA DEL SERVICIO DE URGENCIAS DE OFTALMOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.”

DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

JULIO ALEJANDRO BLANCO D´MENDIETA

(TITULAR DE LA ESPECIALIDAD)

JEFE DEL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA, SEGMENTO POSTERIOR

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

DR. MANUEL ENRIQUE ESCANIO CORTÉS

MÉDICO NO FAMILIAR ADSCRITO DEL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Centro Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COPEMEX 17 CI 09 015 034
Registro CONBOÉTICA CURRUCÉLICA 09 023 2017003

Fecha Viernes, 14 de julio de 2023

Doctor (a) Manuel Enrique Escanio Cortes

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana en pacientes con queratitis bacteriana del servicio de Urgencias de Oftalmología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2023-3601-189

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Mecatro (a) **GUADALUPE VARGAS URTEGA**
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Impreso:

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mi madre:

Tu amor incondicional y apoyo incondicional han sido mi roca en los momentos de presión y estrés. Siempre estuviste allí para escucharme, animarme y recordarme que puedo alcanzar mis sueños. Gracias por ser mi confidente, mi consejera y mi mayor admiradora.

Esta tesis no solo representa mi esfuerzo y dedicación, sino también es un tributo a ti, mamá. Cada página escrita, cada logro alcanzado, lleva impregnado tu amor y tus enseñanzas. Tu influencia positiva en mi vida ha sido fundamental para llegar hasta aquí.

Gracias, mamá, por ser mi guía, mi inspiración y mi mayor admiradora. Esta tesis es un pequeño reflejo de todo lo que he aprendido de ti y de todo lo que ha hecho por mí. Espero que este logro te llene de orgullo tanto como a mí.

A mis profesores:

A cada uno de los médicos profesores que participo en mi formación brindándome su conocimiento y experiencia.

A mi tutor:

Gracias infinitas por el tiempo que dedico a leer estas páginas y a aportar su experiencia para hacer esto posible.

ÍNDICE

RESUMEN:	6
MARCO TEÓRICO.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	25
JUSTIFICACIÓN:.....	26
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	27
HIPOTESIS:.....	28
OBJETIVOS:	29
PACIENTES Y MÉTODOS:.....	30
DISEÑO DEL ESTUDIO:	32
CRITERIOS DE SELECCIÓN:	33
TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANALISIS ESTADÍSTICO:.....	34
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:.....	35
ASPECTOS ÉTICOS:.....	38
RESULTADOS:	42
DISCUSIÓN:.....	52
CONCLUSIONES:	55
REFERENCIAS:.....	57
ANEXOS:	59

“Perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana en pacientes con queratitis bacteriana del servicio de Oftalmología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI”

RESUMEN:

Introducción: La resistencia es un recurso de supervivencia que aparece en un microorganismo contra uno o más antimicrobianos a través de mecanismos que disminuyen la capacidad microbicida o inhibitoria que poseen tales fármacos. El fenómeno de la resistencia desarrollado principalmente en bacterias y otros microorganismos como hongos, virus, parásitos y protozoarios, viene creciendo a una velocidad que la investigación de nuevos fármacos y estrategias de prevención aún no puede alcanzar; es por eso que cada vez son mayores el fracaso terapéutico, la morbimortalidad y los costos de los tratamientos. Como resultado, los medicamentos se vuelven ineficaces y las infecciones persisten en el organismo por mucho tiempo, lo que incrementa el riesgo de propagación a otras personas y reforzamiento de los mecanismos de resistencia. El uso indiscriminado de los antibióticos ha sido un factor estimulante para el desarrollo de resistencia de las bacterias. Globalmente la resistencia bacteriana ha venido en aumento y por ello existe la necesidad de conocer el patrón de sensibilidad bacteriana del área geográfica en la que viven los pacientes que estamos tratando en nuestro hospital. El problema de que las bacterias se vuelvan resistentes a los antibióticos ha sido un problema de salud pública por mucho tiempo, pero se ha convertido en un problema serio en la salud ocular, ya que las infecciones que no responden a los medicamentos pueden causar ceguera en pocos días.

Objetivo: Determinar el perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana que tienen los agentes microbianos encontrados en pacientes con queratitis infecciosa.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, analítico y observacional en pacientes de 18 a 95 años con diagnóstico de queratitis infecciosa que contaran con resultado de cultivo positivo a algún agente microbiano y que contaran o no con antibiograma, previa aprobación del comité de ética e investigación, determinándose el perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica.

Análisis estadístico: Se realizó un análisis estadístico descriptivo con ayuda del programa estadístico SPSS (Statistical package for the social sciences) y el programa Excel para el procesamiento de la información. La presentación de los resultados se realizó con tablas, cuadros y gráficas las cuales presentan la información a través de frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central.

Resultados: Se documentaron 54 cultivos de pacientes con queratitis del servicio de oftalmología; se encontró una distribución por género correspondiente a 44.4% (n=24) para mujeres y 55.6% (n=30). En cuanto a prueba de tinción Gram, se encontró un mayor porcentaje de infecciones causadas por agentes Gram positivos con un 78.43% (n=40), contra 21.57% (n=11) de agentes Gram negativos. Se encontró que los principales microorganismos causantes de queratitis son las bacterias con 94.44% (n=51) contra un 5.56% (n=3) de hongos. Dentro de las bacterias aisladas, la más frecuente en nuestro hospital fue *Staphylococcus epidermidis* con un 37.04% (n=20), en segundo lugar, *Staphylococcus aureus* con un 20.37% (n=11) y *Pseudomonas aeruginosa* con un 7.41% (n=4). En las pruebas de antibiograma que se realizaron con Tetraciclina, mostrando sensibilidad en el 88.8% (n=16) y resistencia en el 11.1% (n=2) del total los antibiogramas para

Staphylococcus epidermidis. Ciprofloxacino mostró sensibilidad en el 50% (n=10), resistencia en el 40% (n=8) para Staphylococcus epidermidis.

Conclusiones: Los resultados del perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica en pacientes con queratitis bacteriana reportados en nuestro trabajo mostraron un patrón contrastante en relación a la Tobramicina. Contrario a nuestra hipótesis inicial, este fármaco presentó un nivel respetable de sensibilidad en las principales bacterias aisladas en esta patología (Staphylococcus epidermidis y Staphylococcus aureus). Atribuimos este resultado a la falta de datos recientes sobre el uso de Tobramicina en pruebas de antibiograma, ya que los estudios disponibles datan del 2014. Es posible que durante esos años, las estadísticas reportadas en esos estudios alertaron a los médicos oftalmólogos sobre el uso indiscriminado de Tobramicina, lo que condujo al aumento en el uso de Ciprofloxacino. En nuestro estudio, observamos niveles considerables de resistencia (40%) a este último fármaco.

En los últimos 10 años, se ha observado la aparición de cepas resistentes a las fluoroquinolonas de cuarta generación (Moxifloxacina y Gatifloxacina) en infecciones oculares. Esto es preocupante, ya que podría ocurrir lo mismo que está sucediendo actualmente con el Ciprofloxacino. La resistencia a las fluoroquinolonas de cuarta generación en las infecciones oculares es una realidad, aunque en nuestro entorno encontramos que es relativamente baja en este momento, es probable que se convierta en un problema creciente.

DATOS DE ELABORADORES:

1. Datos del alumno	
Apellido paterno	Cisneros
Apellido materno	Esquivel
Nombre	Gloria Estefanía
Teléfono	72 24 06 75 19
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera/Especialidad	Oftalmología
No. De cuenta	521212584
Correo electrónico	dracisneros92@gmail.com
2. Datos de los tutores	
Tutor principal	Dr. Manuel Enrique Escanio Cortés Médico no familiar adscrito del servicio de oftalmología. Centro Médico Nacional Siglo XXI Av. Cuauhtémoc 330, Doctores, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México, CDMX Teléfono: 55 2927 7730 Correo: dr.enriqueescanio@gmail.com
3. Datos de la tesis	
Título	"Perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana en pacientes con queratitis bacteriana del servicio de Oftalmología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI"
No. de páginas	61
Año	2023
Número de registro	R-2023-3601-189

MARCO TEÓRICO

Introducción:

Resistencia antimicrobiana.

La resistencia es un recurso de supervivencia que presenta un microorganismo contra uno o más antimicrobianos a través de mecanismos que disminuyen la capacidad microbicida o inhibitoria que poseen tales fármacos. El fenómeno de la resistencia desarrollado en las bacterias y otros microorganismos como hongos, virus y hasta en parásitos protozoarios, ha crecido a una velocidad que la investigación de nuevos fármacos y estrategias de prevención no ha podido alcanzar; cada vez son mayores el fracaso terapéutico, la morbimortalidad y los costos de los tratamientos. (1)

La resistencia se produce cuando los microorganismos (bacterias, hongos, virus y parásitos) sufren cambios al verse expuestos a los diferentes tipos de antimicrobianos (antibióticos, antifúngicos, antivíricos, antipalúdicos o antihelmínticos, por ejemplo). Los microorganismos resistentes a la mayoría de los antimicrobianos se conocen como ultrarresistentes. (2)

Como resultado, los medicamentos se vuelven ineficaces y las infecciones persisten en el organismo, lo que incrementa el riesgo de propagación a otras personas y reforzamiento de los mecanismos de resistencia. (2)

El uso muy difundido, y muchas veces inapropiado, de los antibióticos en muchas partes del mundo (tanto en medicina humana como veterinaria) ha llevado a que ocurra el fenómeno de “presión selectiva” sobre las bacterias, es decir, las cepas

que adquieren resistencia sobreviven y se reproducen, incrementándose así el porcentaje de microorganismos resistentes por múltiples mecanismos. (7)

Algunas bacterias tienen una resistencia natural innata contra antibióticos específicos. Otras bacterias adquieren resistencia después de la exposición repetida a un antibiótico. (3)

Las bacterias adquieren la capacidad de resistir la acción de los antibióticos por medio de herramientas como la variabilidad genética, la modificación de la permeabilidad de la membrana interna, la extracción del compuesto y la inhibición enzimática, así como modificando el blanco ribosomal o alterando la composición y el contenido de glicoproteínas de la pared bacteriana que intentan reproducir. (3,5)

Formas de resistencia.

La *resistencia intrínseca* es la característica inherente de un microorganismo que resulta en la falta de capacidad de actividad de una clase de antimicrobiano. La resistencia intrínseca se debe a factores como:

- El microorganismo no cuenta con el objetivo o target para la acción del antimicrobiano.
- Falta de actividad del fármaco para ingresar al microorganismo.
- Existencia de enzimas bacterianas que inactivan al fármaco.

Ejemplo de resistencia intrínseca: la vancomicina, teicoplanina y otros glucopéptidos son incapaces de atravesar la membrana externa de las bacterias gramnegativas para alcanzar su objetivo final.

La *resistencia circunstancial* refleja la no concordancia entre las respuestas in vitro e in vivo, y traduce que el antibiótico que se muestra activo in vitro puede no ser clínicamente eficaz debido a la carencia de penetración del fármaco en lugares protegidos, como el líquido cefalorraquídeo, o la inactividad de fármaco a pH bajo o en un ambiente anaerobio. (1)

La *resistencia adquirida* es resultado natural de microorganismos genéticamente adaptables que responden a la presión selectiva de los agentes antimicrobianos. Otros rasgos de resistencia son más complicados y pueden implicar múltiples cambios en una variedad de genes y fenotipos bacterianos, tal como la resistencia del estafilococo a la meticilina. (1)

En la práctica, la resistencia se determina a través de pruebas in vitro que determinan la medida de la actividad del fármaco: la concentración inhibitoria mínima (CIM). Entonces las cepas pueden ser notificadas como sensibles, intermedias o resistentes, dependiendo del punto de corte de la CIM determinada para cada tipo de microorganismo. Para cepas reportadas como intermedias o indeterminadas, el efecto antimicrobiano es incierto y para las cepas reportadas como resistentes la probabilidad de fracaso terapéutico es muy alto. Si algunos rasgos de resistencia no son detectados en forma verídica por los métodos

estándar, se necesitan mas pruebas microbiológicas o moleculares adicionales que pueden generar atraso, además de mayor gasto, para la oportuna identificación de la sensibilidad del microorganismo. (1,2)

¿Cómo se vuelven las bacterias resistentes a los antibióticos?

El uso indiscriminado de los antibióticos ha sido un factor sugerente para el desarrollo de resistencia de las bacterias. Globalmente la resistencia bacteriana ha venido en incremento y por ello existe la necesidad de conocer el patrón de sensibilidad bacteriana del área geográfica en la que viven los pacientes que estemos abordando. (5,6)

Los proveedores de salud han modificado la libertad de uso de antibióticos que practicaban en las últimas décadas. Los médicos ya no proporcionan antibióticos a ante el primer síntoma de conjuntivitis porque se entiende que esto puede contribuir a una resistencia (además de que la conjuntivitis puede ser causada por alergias y virus, ninguno de los cuales puede ser curado con antibióticos). En lugar de aplicar gotas antibióticas antes de aplicar inyecciones de medicamentos para el manejo de degeneración macular relacionada con la edad o retinopatía diabética, se recomienda emplear yodo en su lugar como un tópico antiséptico, ya que esto ha demostrado disminuir efectivamente la posibilidad de infección. (4)

Se cree que este ejercicio, en adición a muchos otros factores, han coadyuvado al incremento de la resistencia de bacterias a los antibióticos. Entre más son revelados

los organismos a los antibióticos, mayores las posibilidades de que algunos muten de tal forma que sobreviven el ataque del medicamento a pesar de todo. (2,4)

Las compañías farmacéuticas inventan continuamente nuevos tipos de antibióticos para coadyuvar a combatir las infecciones, conscientes de que las bacterias pueden llegar a ser resistentes. Sin embargo, la agil evolución de estos organismos ha descubierto formas de evadir estos medicamentos en forma alarmante, sobrepasando el equilibrio de desarrollo de los medicamentos. (4)

Bajo este panorama, la resistencia a los antimicrobianos se estima como un problema de salud pública que requiere antelación absoluta por parte de las autoridades sanitarias, los laboratorios farmacéuticos, investigadores y de todos los profesionales de la salud, en general. (4)

El dilema de que las bacterias se vuelvan resistentes a los antibióticos ha sido un problema de salud pública a lo largo del tiempo, pero se ha transformado en un problema serio en la salud ocular, ya que las infecciones que no responden a los fármacos pueden causar ceguera irreversible. (2, 3,4)

Mientras que la eventualidad de infecciones en los ojos en la mayoría de las personas siguen siendo bajas, estudios manifiestan que la lucha contra estas infecciones con las drogas disponibles es preocupante. A grandes rasgos, las bacterias se han vuelto cada vez más resistentes a muchos tipos de antibióticos. Un estudio en 2014 de la revista *Ophthalmology* que observó la resistencia a medicamentos durante un lapso de 25 años, demostro que más de la mitad de todas

las bacterias que provocan endoftalmitis (una de las infecciones más graves en los ojos), ahora son resistentes a la cefazolina, un antibiótico muy utilizado. Entre las dos especies más usuales de estafilococos descubiertas, se comprobó que la resistencia bacteriana a la droga meticilina es mayor que un 50 por ciento. (4)

Algunas infecciones menos frecuentes, como la queratitis o la endoftalmitis, pueden causar pérdida visual importante. Dado que la tipificación del agente causal de una infección de este tipo puede tomar de 24 a 48 horas, por lo general se instaura un manejo empírico con antibióticos de amplio espectro, por lo regular fluoroquinolonas de cuarta generación como la gatifloxacina o la moxifloxacina. (7)

En los últimos 10 años se han descrito microorganismos aislados de infecciones oculares resistentes a las fluoroquinolonas de cuarta generación (moxifloxacina y gatifloxacina). Ante el fenómeno, algunos investigadores en diversas partes del mundo han sugerido que otros antibióticos como los aminoglucósidos podrían ser una mejor opción para el tratamiento empírico o para la profilaxis en oftalmología. (7)

La presencia de resistencia a las fluoroquinolonas de cuarta generación en las infecciones oculares es una realidad, y, aunque encontramos que en este momento es baja en nuestro medio, muy probablemente se convertirá en un problema creciente. Consideramos que debe evaluarse la inclusión de nuevos antibióticos en el arsenal terapéutico disponible para uso tópico en oftalmología; algunos de dichos antibióticos ya están disponibles en presentaciones oftálmicas en otras partes del mundo y otros todavía no se encuentran en forma de colirio como el imipenem, el

meropenem, la besifloxacin, la tigeciclina y la linezolid. De igual manera, se deben estudiar más detalladamente las interacciones y posibles sinergias de los diferentes antimicrobianos. Los niveles de resistencia a la tobramicina que se demostraron en los agentes etiológicos de las queratitis e infecciones intraoculares son inaceptablemente elevados, por lo que no podemos aconsejarlos ni para la profilaxis ni para el tratamiento de infecciones oculares. (7)

La vigilancia y el monitoreo de la resistencia a los antibióticos en microorganismos aislados de tejidos oculares se ha elaborado en dos programas: el TRUST y el Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms (ARMOR). El programa ocular TRUST inició en 2005, y se enfocó en tres microorganismos: *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. El estudio ARMOR es un programa de vigilancia similar creado específicamente para monitorear patógenos oculares en los Estados Unidos (9). Los productos iniciales del estudio ARMOR se publicaron en 2011 (ARMOR 2009) (10), y los datos posteriores de 2009 a 2013 (ARMOR 2013) se publicaron en 2017, con un total de 3237 aislamientos. Es el estudio más extenso de este tipo hasta nuestros días. (5,9)

Los resultados de los tres estudios, ARMOR (2009, 2013) y TRUST, coinciden en que el microorganismo más prevalente fue *S. aureus*, del cual una gran proporción fue SAMR (39,0; 42,2 y 16,8 % respectivamente). Del mismo modo, los SAMR demostraron mayor resistencia a otros antibióticos, como macrólidos, quinolonas y aminoglucósidos, que los *S. aureus* sensibles a meticilina. El porcentaje de *S. pneumoniae* no susceptible a penicilina fue menor al 20 %, aunque es remarcable

tener en cuenta que estos resultados son dependientes de los puntos de corte y las metodologías utilizadas en el estudio. (5,8,9)

Las bacterias que componen la microbiota ocular, que se encuentra elaborada principalmente por *Staphylococcus coagulasa negativo* (ECN), en los últimos años se han considerado patógenos oportunistas, ya que se han reportado como agentes etiológicos de enfermedades como endoftalmitis, blefaritis y conjuntivitis; con alta prevalencia y en varios casos demuestran alta resistencia a los antimicrobianos. Otros estudios sobre susceptibilidad antimicrobiana de la microbiota ocular han demostrado que al menos el 50% de las especies de ECN (55,2 %) presentan resistencia a más de tres antibióticos: penicilina (83 %), oxaciclina y eritromicina (49 %) y fluoroquinolonas (28 %), este último grupo usado frecuentemente en el tratamiento de infecciones oculares y como profilácticos en cirugías oculares. (5)

La mayor tasa de resistencia en nuestro medio se sigue presentando para la gentamicina y la tobramicina, por lo cual no recomendamos su uso como tratamiento empírico para infecciones oculares serias (como úlceras corneales o endoftalmitis). Si bien las fluoroquinolonas de cuarta generación y el imipenem siguen presentando las mejores tasas de sensibilidad, el incremento de su resistencia a lo largo de los años es una realidad, sobre todo al analizar los microorganismos gramnegativos. Es importante realizar un uso correcto de los antibióticos basados en criterios clínico y con base en estudios descriptivos regionales, ya que existen muy importantes diferencias geográficas. Es posible que en el futuro se requiera el uso de nuevas

sustancias antimicrobianas (o la combinación de varias de ellas) para tratar casos de infecciones oculares graves por microorganismos gramnegativos. (6)

Queratitis bacteriana.

La queratitis bacteriana se debe a la proliferación de bacterias, inflamación y destrucción de tejido asociadas dentro del tejido corneal. Es una afección potencialmente peligrosa para la vista y con frecuencia se presenta como una emergencia ocular. Es por eso que cuando se sospecha una posible infección, se deben considerar las investigaciones de laboratorio. El plan terapéutico puede iniciarse y modificarse de acuerdo con los hallazgos de laboratorio, la respuesta clínica y la tolerancia a los agentes antimicrobianos. (11)

Epidemiología.

La incidencia exacta de la queratitis bacteriana del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) en 2010 basada en códigos de facturación y revisión de registros médicos estima una incidencia mayor de 71000 casos por año en los EE. UU. (11)

Factores de riesgo.

Los factores predisponentes, incluidos el uso de lentes de contacto, traumatismos, cirugía corneal, enfermedades de la superficie ocular, enfermedades sistémicas e inmunosupresión, pueden modificar los mecanismos de defensa de la superficie ocular y admitir que las bacterias invadan la córnea, edema corneal ampolloso,

queratitis neurotrófica e inmunosupresión local por el uso extenso de corticosteroides tópicos. (11)

El uso inadecuado de antibióticos tópicos podría alterar la protección natural de la flora normal y predisponer a la córnea al desarrollo de infecciones oportunistas o patógenos resistentes a los antibióticos. (11)

Condiciones sistémicas como desnutrición, diabetes, enfermedades vasculares del colágeno o alcoholismo crónico también pueden comprometer la superficie ocular y aumentar el riesgo de queratitis microbiana causada por organismos inusuales como *Moraxella*. (11)

Patogénesis.

La queratitis bacteriana puede ser causada por múltiples Microorganismos. *Staphylococcus* y *Pseudomonas* son los organismos más comunes en los EE. UU. En contraste, *Streptococcus*, particularmente *Streptococcus pneumoniae*, son una causa predominante de queratitis bacteriana en muchas naciones en desarrollo. (11)

Poco después de una lesión corneal, las bacterias viables se adhieren a los bordes dañados de las células epiteliales de la córnea y a la membrana basal o al estroma desnudo cerca del borde de la herida. El glucocáliz del epitelio lesionado es particularmente susceptible a la adhesión de microorganismos. (11)

Presentación clínica.

La queratitis bacteriana grave generalmente tiene antecedentes que incluyen aparición rápida de dolor, fotofobia, disminución de la visión, inyección conjuntival, reacción de la cámara anterior y/o hipopión. (11)

Úlceras bacterianas específicas

Los organismos patógenos más comunes identificados en la queratitis bacteriana incluyen estafilococos y bacilos gramnegativos (especies de *Pseudomonas*). En la queratitis bacteriana relacionada con el uso de lentes de contacto, *Pseudomonas* es el agente etiológico que se mostro con mayor frecuencia. (11)

Diagnóstico.

Cultivo

La obtención de materiales corneales para el cultivo microbiano se realiza más fácilmente con aumento con lámpara de hendidura bajo anestesia tópica. El clorhidrato de proparacaína al 0,5% es el agente anestésico preferido debido a sus efectos inhibitorios mínimos sobre la recuperación del organismo. El rendimiento del cultivo puede mejorarse evitando los anestésicos con conservantes. El material corneal obtenido de los raspados los tejidos corneales de los bordes que proliferan hacia el área infectada usando un hisopo de alginato de calcio/dacrón húmedo, una espátula de platino (Kimura) esterilizada bajo calor, un Hoja Bard-Parker n.º 15, fórceps de joyero, una aguja o sutura desechable de gran calibre, o un Culturette de punta chica. No se deben usar hisopos de algodón para obtener muestras, ya que

pueden contener ácidos grasos que pueden inhibir el crecimiento bacteriano. Puede ser necesario un pequeño trépano para obtener una muestra de biopsia corneal adecuada para úlceras con compromiso estromal profundo primario. A menudo se requieren múltiples muestras de los bordes que avanzan de áreas representativas de la úlcera para lograr el rendimiento máximo de organismos. La obtención de material purulento por lo general resulta en un rendimiento inadecuado. Las muestras de córnea obtenidas de raspados de córnea suelen ser pequeñas en cantidad y lo ideal sería inocularlas directamente en los medios de cultivo apropiados para maximizar el rendimiento del cultivo. Si esto no es factible, las muestras deben colocarse en un caldo de cultivo. (11)

Mientras se siembra el medio de cultivo, la muestra se inocular en líneas C para distinguir el crecimiento bacteriano válido de la contaminación de la siembra. Si la cantidad de muestra es limitada, se puede considerar una sola inoculación en caldo de tioglicolato o medio de transporte. Para cultivos aeróbicos y anaeróbicos de muestras oculares, el cultivo debe mantenerse durante 7 días y de 7 a 14 días, respectivamente, antes de informar que no hubo crecimiento. Los cultivos de micobacterias y hongos deben mantenerse durante 4 a 6 semanas antes de que se informe que no hubo crecimiento. (11)

Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana

Los antibióticos elegidos para las pruebas de sensibilidad deben ser apropiados e incluir agentes fácilmente disponibles para preparaciones oftálmicas tópicas. Las

técnicas estándar de difusión por disco o microdilución son los métodos de laboratorio preferidos para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de aislados bacterianos oculares. Sin embargo, los resultados de la difusión por disco se relacionan con los niveles de fármaco en el suero más que con la alta concentración alcanzable en los tejidos oculares.

Categoría de interpretación de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos:

Clasificación justificada en la respuesta in vitro de un microorganismo a un antibiótico en los niveles que éste logra en sangre o tejidos con una dosificación habitual;

1) Categoría de interpretación SENSIBLE: Esta categoría implica que una infección dada por la cepa en estudio puede ser abordada correctamente con la dosis de antibiótico recomendada para el tipo de infección y la especie infectante, a menos que hubieran contraindicaciones;

2) Categoría de interpretación INTERMEDIO: Esta categoría abarca cepas que pueden ser inhibidas por concentraciones de antibiótico más altas, siempre que se pueda incrementar la dosis.(Ej. β lactámicos) o que la droga concentre fisiológicamente en el tejido infectado (Ej. quinolonas y β lactámicos en orina). También nos muestra una "zona buffer" que debería evitar que pequeños factores técnicos complejos de controlar causen mayores discrepancias de interpretación;

- 3) Categoría de interpretación RESISTENTE: Las cepas resistentes no son inhibidas por las concentraciones séricas normalmente logradas a dosis habituales y/o caen en el rango donde son habituales mecanismos específicos de resistencia microbiana (por ejemplo β lactamasas) y la eficacia clínica no ha sido comprobada;
- 4) Categoría de interpretación NO SENSIBLE: esta categoría se utiliza para microorganismos que sólo tienen categoría de interpretación sensible, debido a la carencia o a la rara aparición de cepas resistentes. Aquellos aislamientos con concentraciones mínimas inhibitorias crecientes o halos de inhibición menores al punto de corte de sensible, se denominan “no sensibles”. (10)

Tratamiento

En cualquier queratitis, el objetivo principal de la terapia es la preservación de la vista y la claridad de la córnea. Los patógenos bacterianos pueden producir cicatrices irreversibles en la córnea en un período de horas debido a su rápido crecimiento, enzimas queratolíticas y estimulación de respuestas inmunitarias destructivas del huésped. Por lo tanto, la terapia debe iniciarse antes de obtener un diagnóstico definitivo para reducir rápidamente la carga bacteriana y minimizar la discapacidad visual posterior. (12)

El tratamiento inicial consiste en antibióticos tópicos empíricos de amplio espectro. En las úlceras corneales de rutina, la monoterapia con fluoroquinolonas tópicas brinda resultados equivalentes a los de la terapia combinada, debido a la excelente

penetración que se logra con las concentraciones de fluoroquinolonas disponibles comercialmente. Estos antibióticos deben administrarse inicialmente cada 30 a 60 minutos y luego disminuir la frecuencia de acuerdo con la respuesta clínica. (12)

En casos severos, la administración de antibióticos cada 5 minutos durante 30 minutos como dosis de carga puede alcanzar concentraciones terapéuticas más rápidamente en el estroma corneal. Las fluoroquinolonas de segunda generación (ciprofloxacina, ofloxacina) continúan teniendo una cobertura excelente contra *Pseudomonas* pero carecen de actividad útil contra grampositivos. Fluoroquinolonas de tercera y cuarta generación (p. ej., moxifloxacina, gatifloxacina, levofloxacina, y besifloxacina) han mejorado la cobertura de micobacterias grampositivas y atípicas, pero tienen una actividad limitada contra SAMR. (12)

Como alternativa, se puede utilizar como terapia inicial una terapia de combinación tópica con un agente activo contra bacterias grampositivas y otro agente activo contra bacterias gramnegativas. Aunque los antibióticos "fortificados" son más difíciles de obtener y pueden tener un mayor efecto tóxico en la superficie ocular, el clínico debe considerar su uso, especialmente en combinación con vancomicina para cobertura de grampositivos cuando se sospecha SAMR, con úlceras grandes o que amenazan la visión, o con fracaso previo de antibióticos. (12)

Cuando se trata de manera eficaz, la mayoría de las queratitis infecciosas tienen un cultivo negativo después de 48 a 72 horas. Una vez que se identifica el microbio agresor o la respuesta clínica muestra una mejoría, se puede considerar la monoterapia adecuada, para mantener la cobertura y reducir la toxicidad. (12)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La queratitis bacteriana es una infección ocular que puede causar ceguera si no se trata adecuadamente. El tratamiento de la queratitis bacteriana se basa en el uso de antibióticos. Sin embargo, la resistencia a los antibióticos es un problema creciente en todo el mundo y puede dificultar el tratamiento de la queratitis bacteriana. Por lo tanto, es importante conocer el perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana en pacientes con queratitis bacteriana para poder elegir el tratamiento adecuado.

JUSTIFICACIÓN:

Existe poca información acerca de la sensibilidad y resistencia antimicrobiana en México a pesar de la alta incidencia de queratitis bacteriana en nuestro medio.

La resistencia antimicrobiana figura una amenaza cada vez mayor para la salud pública y se ha convertido en una preocupación seria en la salud ocular, ya que las infecciones que no responden a medicamentos pueden causar ceguera irreversible.

La rápida progresión de la queratitis infecciosa con su alto riesgo de compromiso de la función visual hace importante el buen manejo del tratamiento antimicrobiano de acuerdo al conocimiento de las tasas de resistencia microbiana de cada población.

Por ello es necesario conocer el patrón de sensibilidad y resistencia bacteriana de la zona geográfica en la que viven los pacientes que estamos tratando, ya que los pacientes con queratitis infecciosa componen un porcentaje considerable de la consulta de admisión hospitalaria.

Con este trabajo pretendemos un mejor entendimiento del patrón de sensibilidad y resistencia para un mejor manejo de los antibióticos y con ello ayudar a que nuestros pacientes puedan reincorporarse a sus actividades de manera más temprana y prevenir potenciales complicaciones como perforación corneal.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es el perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana en pacientes con queratitis bacteriana del servicio de Urgencias de Oftalmología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI?

HIPOTESIS:

Hipótesis general

El agente antibacteriano que mayor resistencia produce es Tobramicina. Esta hipótesis está basada en estadísticas de estudios de sensibilidad y resistencia realizados en muestras de pacientes con queratitis infecciosas en los que se menciona: “los niveles de resistencia a la Tobramicina que se demostraron en los agentes etiológicos de las queratitis e infecciones intraoculares son inaceptablemente elevados, por lo que no podemos aconsejarlos ni para la profilaxis ni para el tratamiento de infecciones oculares”. (6) La mayor tasa de resistencia en nuestro medio se sigue presentando para la Gentamicina y la Tobramicina, por lo cual no recomendamos su uso como tratamiento empírico para infecciones oculares serias (como úlceras corneales o endoftalmitis). (7)

OBJETIVOS:

Objetivo General:

- Determinar el perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana en pacientes con queratitis bacteriana

Objetivos Específicos:

- Determinar cuál es el agente antimicrobiano con mayor nivel de sensibilidad.
- Conocer cuál es el agente antimicrobiano con mayor nivel de resistencia.
- Identificar los microorganismos más frecuentemente aislados en cultivos de nuestro hospital
- Valorar la distribución por edad, género, uso de antibiótico en los últimos 3 meses, días de tratamiento y antecedente de cirugía ocular.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Población de estudio: Pacientes de 18 a 95 años de edad que acudieron de forma espontánea o referida al consultorio de admisión continua de oftalmología del de 01 de enero al 31 de diciembre del 2022 y que obtuvieron el diagnóstico de queratitis infecciosa y que cuenten con resultado de cultivo positivo a algún agente microbiano con o sin antibiograma.

Periodo: del 01 de enero al 31 de diciembre del 2022.

Lugar: consultorio de admisión continua oftalmología del hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Plan de trabajo: Una vez aceptado este protocolo por el comité de ética y de investigación, se seleccionaron todos los resultados de cultivo positivos de pacientes que cursaron con queratitis durante el periodo de 01 de enero del 2022- 31 de diciembre 2022 que contaron o no con antibiograma. Se utilizaron resultados de cultivos positivos que no contaban con antibiograma para la identificación de los microorganismos más aislados en cultivos de pacientes con queratitis en nuestro hospital como parte de los objetivos específicos. Los resultados de cultivo positivo para hongo se usaron para la identificación de los microorganismos más aislados en cultivos de pacientes con queratitis en nuestro hospital como parte de los objetivos específicos. Al ser un estudio retrospectivo, no se realizó la toma de muestra de los cultivos la cual se realiza en la lámpara de hendidura bajo anestesia tópica con tetracaina al 1%. Se obtiene material corneal de los raspados de los bordes que proliferan hacia el área infectada usando un hisopo de alginato de calcio/dacrón húmedo o una espátula de Kimura. No se deben usar hisopos de algodón para obtener muestras, ya que pueden contener ácidos grasos que pueden inhibir el crecimiento bacteriano. Puede ser necesario un pequeño trépano

para obtener una muestra de biopsia corneal adecuada para úlceras con compromiso estromal profundo primario. A menudo se requieren múltiples muestras de los bordes que avanzan de áreas representativas de la úlcera para lograr el rendimiento máximo de organismos. La obtención de material purulento por lo general resulta en un rendimiento inadecuado. Las muestras de córnea obtenidas de raspados de córnea suelen ser pequeñas en cantidad y lo ideal sería inocularlas directamente en los medios de cultivo apropiados para maximizar el rendimiento del cultivo. La recolección de datos del paciente se llevó a cabo utilizando notas médicas del expediente clínico electrónico (ECE), expediente en físico (en caso de no contar con algún dato del expediente electrónico) y registros de resultados de cultivo con antibiograma del sistema de información del laboratorio Modulab. Se elaboró el registro de los datos en la hoja de recolección de datos la cual incluye edad, sexo, empleo de antibióticos tópicos en los últimos 3 meses, nombre del antibiótico tópico utilizado, total de días de tratamiento, antecedente de cirugía ocular y resultado del antibiograma. Estos resultados se recabaron en términos de “sensible” “resistente” o “intermedio” de acuerdo a la concentración mínima inhibitoria de cada antibiótico utilizado en la prueba para cada microorganismo. Posteriormente se realizó el vaciado de datos en la base de datos, donde se asignó un número de identificación a cada paciente y se realizó el vaciado en columnas de cada una de las variables dependientes e independientes para su posterior análisis estadístico descriptivo para la generación de tablas, cuadros y graficas con ayuda del programa SPSS.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Tipo de estudio:

- Según la dirección: Retrospectivo.
- Según la evolución del fenómeno: Transversal.
- Según la comparación de poblaciones: Analítico.
- Según la interferencia del investigador: Observacional.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión

- Pacientes de 18 a 95 años de edad.
- Pacientes derechohabientes del IMSS
- Pacientes con diagnóstico de queratitis bacteriana.
- Pacientes con resultado de cultivo positivo para bacteria
- Paciente con cultivo positivo para hongo
- Expediente clínico completo que mencione edad, sexo, antibióticos tópicos utilizados en los últimos 3 meses, antecedente de cirugías oculares, tratamiento antimicrobiano tópico y días de tratamiento utilizado.

Criterios de exclusión

- Pacientes sin expediente clínico completo.
- Pacientes con cultivo negativo.
- Pacientes con diagnóstico de queratitis viral.

Criterios de eliminación

- Pacientes con muestra insuficiente para proceso microbiológico.

TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANALISIS ESTADÍSTICO:

Tamaño de la muestra: se utilizaron los datos del total de pacientes que cuenten con diagnóstico de queratitis que cuenten o no con antibiograma y cultivo positivo en el periodo de 01 de enero del 2022 a 31 de diciembre del 2022. Se estimaron aproximadamente 100 pacientes para este estudio.

Tipo de muestreo: muestreo por conveniencia de casos consecutivos del 01 de enero al 31 de diciembre del 2022, por lo que no se requirió cálculo de tamaño de la muestra.

Análisis estadístico: se realizó un análisis estadístico descriptivo con ayuda del programa estadístico SPSS (Statistical package for the social sciences) y el programa Excel para el procesamiento de la información. La presentación de los resultados se realizó con tablas, cuadros y gráficas las cuales presentaron la información a través de frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:

Dependientes: sensibilidad a antibióticos, resistencia a antibióticos, perfil microbiológico.

Independientes: edad, sexo, empleo de antibióticos tópicos en los últimos 3 meses, tratamiento antimicrobiano y cantidad de días de tratamiento, antecedente de cirugía ocular, queratitis bacteriana.

Operacionalización de variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Periodo transcurrido desde nacimiento de un organismo	Años de vida que tenga el paciente durante la recolección de datos	Cuantitativa	Numerica/discreta	Numero de años
Sexo	Grupo de atributos biológicos asignados a hombres y mujeres	Sexo que posea el paciente al momento de la recolección de datos	Cualitativa	Nominal	Masculino= 1 Femenino= 2
Uso de antibiótico tópico durante los últimos 3 meses	Valor nominal asignado si el paciente recibió o no antibióticos tópicos en los últimos 3 meses.	Dato reportado tanto en antecedentes oftalmológicos como en padecimiento actual de la historia clínica del paciente	Cualitativa	Nominal	Si=1 No=2
Tratamiento antimicrobiano tópico previo a la toma de cultivo	Antibiótico tópico utilizado previo a la toma de cultivo	Dato reportado tanto en antecedentes oftalmológicos como en padecimiento actual de la historia clínica del paciente	Cualitativa	Nominal	Gentamicina= 0 Ciprofloxacino= 1 Levofloxacino= 2 Clindamicina= 3 Daptomicina= 4 Doxiciclina= 5 Rifampicina= 6 Tetraciclina= 7 Tigeciclina= 8 Trimetoprim/Sulfametoxazol= 9 Oxazolina= 10

					Vancomicina= 11 Eritromicina= 12 Linezolid= 13 Moxifloxacino= 14 Nitrofurantoína= 15 Oxacilina= 16
Días de tratamiento	Duración en días de tratamiento antimicrobiano tópico	Dato reportado tanto en antecedentes oftalmológicos como en padecimiento actual de la historia clínica del paciente	Cuantitativa	Numérica/discreta	Número de días
Antecedente de cirugía	Procedimiento quirúrgico con fines ópticos, paliativos o curativos que se realiza en los ojos del paciente.	Valor nominal otorgado si al paciente se le realizó cirugía ocular en el ojo con queratitis bacteriana.	Cualitativa	Nominal	Si=1 No=2
Sensibilidad a antibióticos	una infección causada por la cepa en estudio puede ser tratada adecuadamente con la dosis de antibiótico recomendada para el tipo de infección y la especie infectante, siempre y cuando no haya contraindicaciones	Concentración de antibiótico capaz de inhibir la proliferación bacteriana que puede darse por técnica de difusión o de dilución en el antibiograma.	Cualitativa	Nominal	Susceptible= 1
Resistencia a antibióticos	Las cepas resistentes no son totalmente inhibidas por las concentraciones séricas normalmente alcanzadas a dosis usual y/o caen en el rango donde son frecuentes mecanismos	Antibiótico que no inhibe la reproducción bacteriana ya sea por método de difusión o de dilución del antibiograma.	Cualitativa	Nominal	Resistente=2

	específicos de resistencia microbiana (por ejemplo β lactamasas) y la eficacia clínica no ha sido comprobada;				
Antibiótico utilizado en antibiograma	Sustancia química que producen ciertos hongos y que destruye microorganismos, especialmente las bacterias	Antibiótico al que se enfrenta un inóculo bacteriano estandarizado a una única o a diferentes concentraciones	Cualitativa	Nominal	Gentamicina= 0 Ciprofloxacino= 1 Levofloxacino= 2 Clindamicina= 3 Daptomicina= 4 Doxiciclina= 5 Rifampicina= 6 Tetraciclina= 7 Tigeciclina= 8 Trimetoprim/Sulfametoxazol= 9 Oxazolina= 10 Vancomicina= 11 Eritromicina= 12 Linezolid= 13 Moxifloxacino= 14 Nitrofurantoína= 15 Oxacilina= 16

ASPECTOS ÉTICOS:

De acuerdo al *Reglamento de la Ley General de Salud* en materia de investigación para la salud, en los artículos 13, 14 y 16, este estudio protegerá el respeto a su dignidad, protección de los derechos y privacidad de los individuos incluidos en el estudio. El equipo de investigadores fue el único que estuvo en contacto con la información, de acuerdo a lo establecido en la Pauta 12 de las *“Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos”*, manteniendo confidencialidad de la información, el equipo se compromete que en caso de publicación de los datos, no se brindara información personal que pudiera identificar a los participantes; dicha información se mantendrá bajo resguardo en computadora personal. Además, la base de datos que se utilizara en esta investigación no contendrá con ningún tipo de información personal, como nombre o número de seguridad social, fichando a cada sujeto de investigación con un número de folio; al concluir el estudio, dicha base se resguardara por 5 años. De esta manera se protege la vida, la salud, la intimidad y la confidencialidad de los datos personales de los participantes según lo establecido por la *Declaración de Helsinki* de la Asociación Médica Mundial la cual también refiere que el propósito principal de la investigación médica realizada en humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las patologías y enriquecer las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos); al concluir este estudio podremos conocer el patrón de resistencia de las principales bacterias aisladas en nuestro hospital lo que contribuye a dar un mejor tratamiento con antibióticos específicos para nuestros pacientes diagnosticados con queratitis bacteriana.

Según los fundamentos del *Informe Belmont* con sus 4 principios (no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia) en el caso de nuestro estudio únicamente se realizara revisión y registro de datos del expediente clínico y de los resultados de estudios de cultivos que fueron realizados durante el año 2022 lo cual implica que esta investigación no requiere consentimiento informado ya que es un estudio libre de riesgos en el que los resultados obtenidos ayudaran la obtención de datos estadísticos que ayudaran a los médicos a orientar mejor los tratamientos que se instauran en pacientes queratitis bacteriana, ya que podremos hacer un mejor uso de los antibióticos que se manejan en el nuestro hospital para esta patología buscando siempre el beneficio científico sin dañar a los sujetos en estudio.

Este estudio se clasifica como sin riesgo, de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 17 del *Reglamento de la Ley General de Salud* en materia de investigación para la salud, debido a que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada, solamente se procederá a revisar registro de datos contenidos en el archivo clínico y en el sistema de laboratorio de participantes que cuenten con los criterios de inclusión establecidos previamente. En ningún momento se realizará toma de ninguna muestra de tejidos. Por este motivo, se elaborará la solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado, de acuerdo a la pauta 10 de las “Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos” realizadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas en contribución con la Organización Mundial de la Salud 2016.

De acuerdo a las características del estudio, al ser de tipo retrospectivo, la información que se obtuvo fue recolectada en un formato previamente diseñado. En el servicio de laboratorio, se cuenta con registros escritos de aislamientos

bacterianos hospitalarios donde se establece la bacteria y de donde se realizó el aislamiento. El resto de los datos se obtuvieron del expediente clínico electrónico y de la página virtual del laboratorio de la unidad.

El presente estudio no pretende algún beneficio directo hacia los pacientes ya que no se realizará ninguna intervención en los sujetos de investigación. El mayor fruto será de aspecto científico gracias a la procreación de nuevos conocimientos en cuanto a infecciones a nivel ocular, específicamente, queratitis bacterianas, en las que nos podemos enfrentar con un amplia gama de patógenos multidrogoresistentes y que dichas infecciones de progresión rápida, se vuelve importante el uso racional de antimicrobianos para el tratamiento de queratitis bacteriana de acuerdo al conocimiento de las tasas de resistencia microbiana de nuestros pacientes y con ello contribuir con los manejos médicos.

Beneficios:

1. Identificación de patógenos y perfil de resistencia: Permite identificar los patógenos causantes de la queratitis bacteriana y su perfil de resistencia a los antimicrobianos, lo que ayuda a elegir el tratamiento más efectivo.
2. Identificación de patógenos y perfil de resistencia: Permite identificar los patógenos causantes de la queratitis bacteriana y su perfil de resistencia a los antimicrobianos, lo que ayuda a elegir el tratamiento más efectivo.
3. Reducir la morbilidad y mejorar los resultados: El uso de antimicrobianos efectivos puede reducir la morbilidad asociada con la queratitis bacteriana y mejorar los resultados clínicos para los pacientes.

4. Mejora en el empleo de antimicrobianos: El estudio de resistencia antimicrobiana puede guiar a los médicos en la selección del tratamiento antimicrobiano óptimo, lo que minimiza la distribución de medicamentos inefectivos o peligrosos.
5. Advertencia contra la resistencia a los antimicrobianos: Al reconocer y tratar adecuadamente la queratitis bacteriana, se puede evitar el uso excesivo e inapropiado de antimicrobianos, reduciendo así la incidencia y transmisión de bacterias resistentes a los medicamentos.

Riesgos:

1. Complejidad y costos del protocolo: La implementación de un protocolo de estudio de resistencia antimicrobiana puede ser compleja y costosa, lo que puede dificultar su adopción en algunos entornos clínicos.
2. Falsos negativos y positivos: Los métodos de detección de resistencia antimicrobiana, como las pruebas de susceptibilidad in vitro, pueden tener limitaciones y dar lugar a resultados falsos negativos o positivos que pueden afectar la selección de terapia.
3. Resistencia inducida por la investigación: Si bien el objetivo del estudio es disminuir la resistencia de los antimicrobianos, existe un pequeño riesgo de que el empleo de antimicrobianos en la investigación pueda contribuir a la aparición de resistencia en ciertas situaciones.

RESULTADOS:

Se documentaron 54 cultivos de pacientes con queratitis del servicio de oftalmología; se encontró una distribución por genero correspondiente a 44.4% (n=24) para mujeres y 55.6% (n=30). Figura 1.

Figura 1. Distribución por sexo de pacientes con queratitis

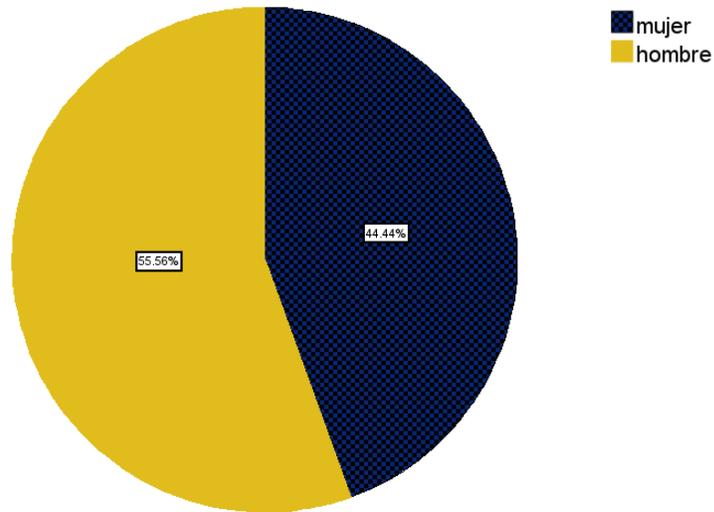


Figura 2. Distribución de pacientes por edad y sexo

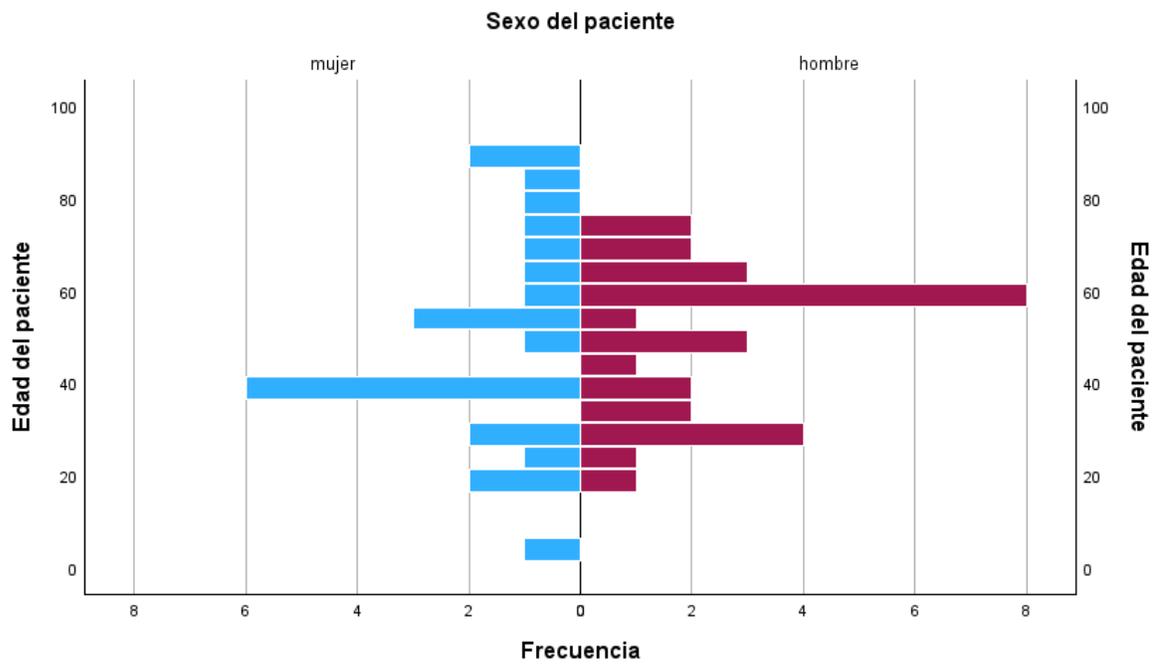


Tabla 1. Medidas de tendencia central para la edad

Edad del paciente	
N	54
Media	49.41
Mediana	52.00
Moda	37

En cuanto a la distribución de la población se encontró un promedio de presentación de edad de 49.41 años con mayor distribución de las pacientes mujeres en el rango de 40-60 años y mayor distribución de los pacientes hombres entre los 30 y 60 años.

Tabla 1, Figura 2.

Figura 3. Uso de antibiótico tópico los últimos 3 meses.

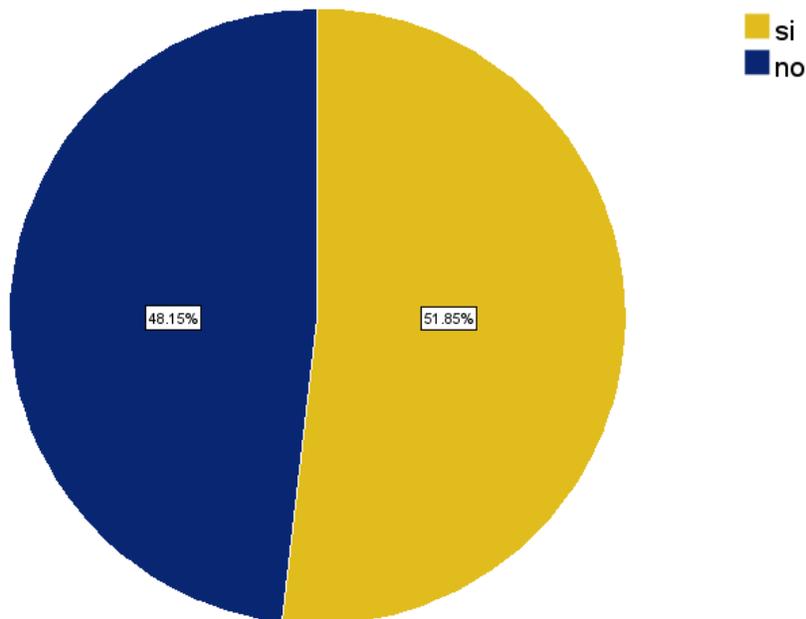
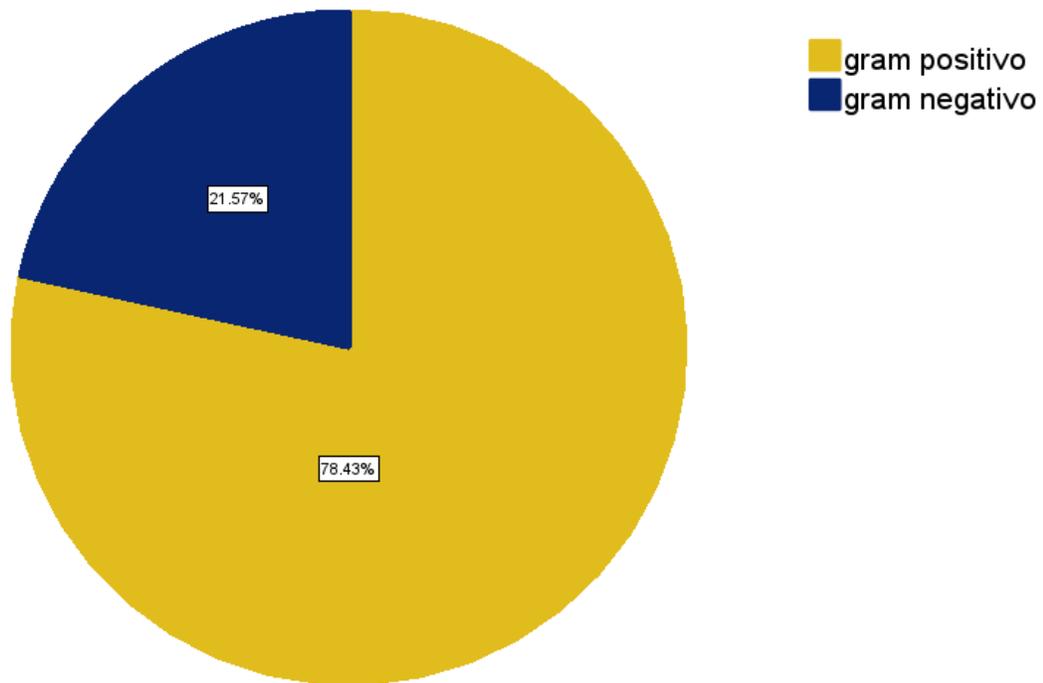


Tabla 2. Porcentajes de pacientes con antecedente de uso de antibiótico tópico

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	si	28	51.85
	no	26	48.1
	Total	54	100.0

En cuanto al uso de antibiótico, se encontró que el 51.85% (n=28) de los pacientes referían haber utilizado antibiótico tópico, ya sea automedicada o por prescripción médica, contra el 48.1% (n=26) que no utilizaron ningún antibiótico tópico los últimos 3 meses. Figura 3 y Tabla 1.

Figura 4. Microorganismos causantes de queratitis.



En cuanto a prueba de tinción Gram, se encontró un mayor porcentaje de infecciones causadas por agentes Gram positivos con un 78.43% (n=40), contra 21.57% (n=11) de agentes Gram negativos. Figura 4.

Figura 5. Microorganismos causantes de queratitis (tipos)

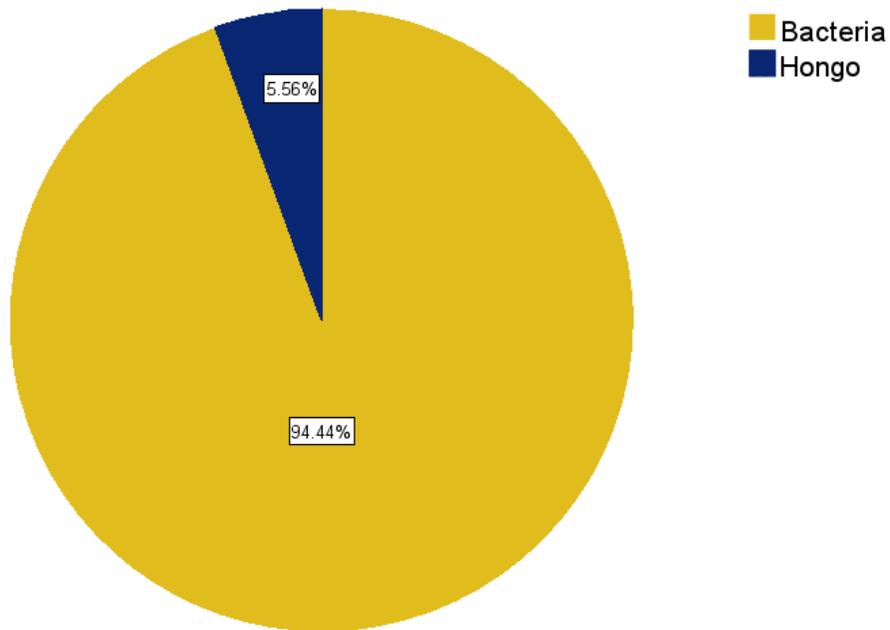
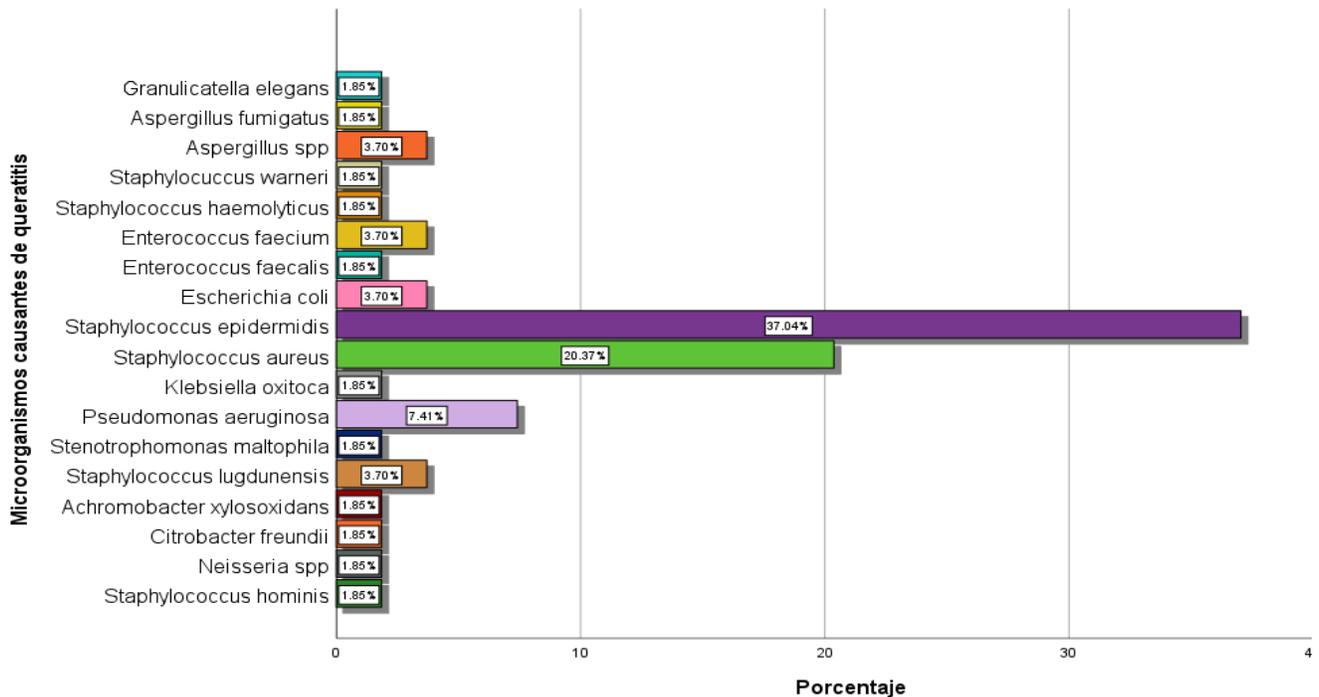


Figura 6. Microorganismos causantes de queratitis

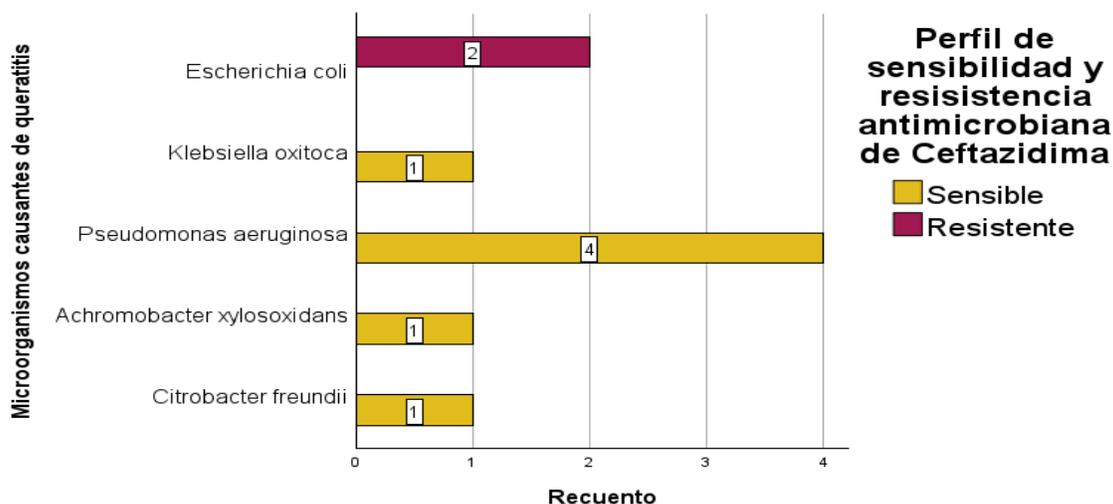


Dada la importancia de los principales microorganismos aislados en los cultivos, se encontró que los principales microorganismos causantes de queratitis son las bacterias con 94.44% (n=51) contra un 5.56% (n=3) de hongos. Dentro de las

bacterias aisladas, la más frecuente en nuestro hospital fue *Staphylococcus epidermidis* con un 37.04% (n=20), en segundo lugar, *Staphylococcus aureus* con un 20.37% (n=11) y *Pseudomonas aeruginosa* con un 7.41% (n=4); el resto de los agentes aislados se muestran en las Figuras 5 y 6.

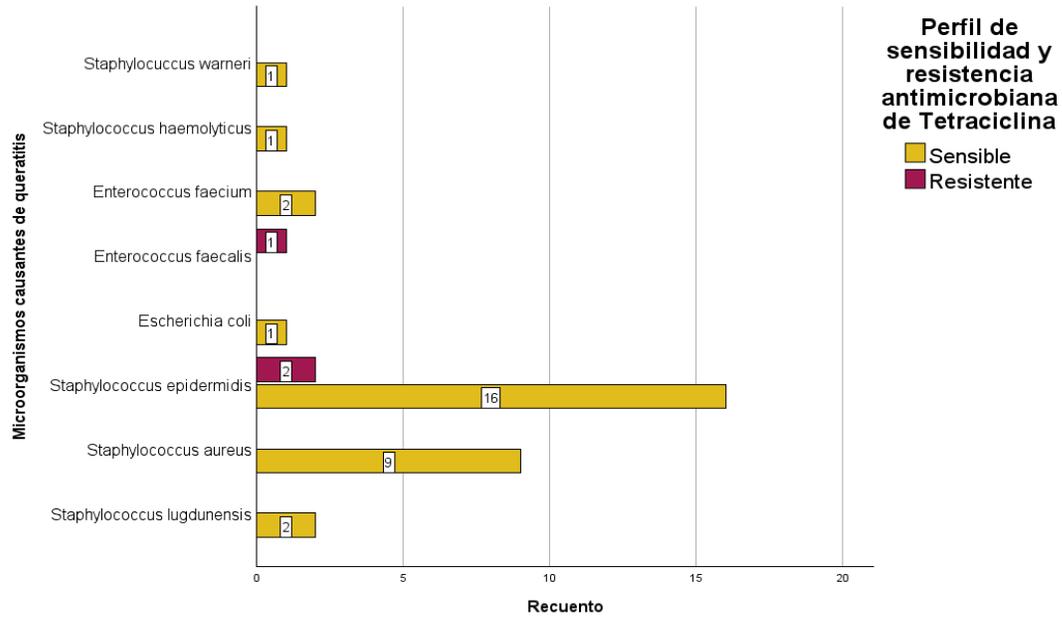
Según los antibióticos que se utilizan en nuestro servicio, mediante gráficos de barras se analizó el perfil de resistencia y sensibilidad de cada antibiótico a las bacterias aisladas en los cultivos en las cuales se utilizaron estos antibióticos para dichas pruebas.

Figura 7. Perfil de sensibilidad y resistencia de Ceftazidima



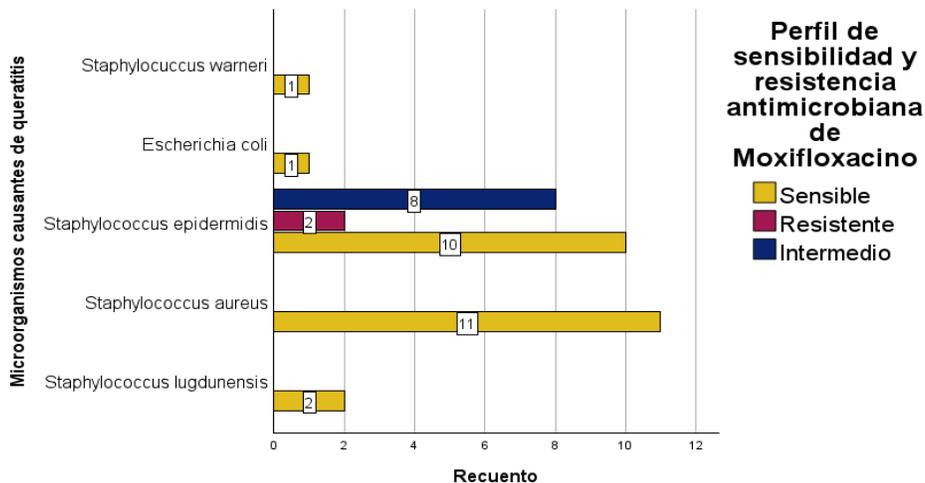
En las pruebas de antibiograma que se realizaron con Ceftazidima, referente a las bacterias más frecuentes encontradas en los cultivos; *Pseudomonas aeruginosa* mostró sensibilidad en el 100% (n=4) de los antibiogramas. *Escherichia coli* mostró resistencia en el 100% (n=2) de los antibiogramas como se muestra en la Figura 7.

Figura 8. Perfil de sensibilidad y resistencia de Tetraciclina



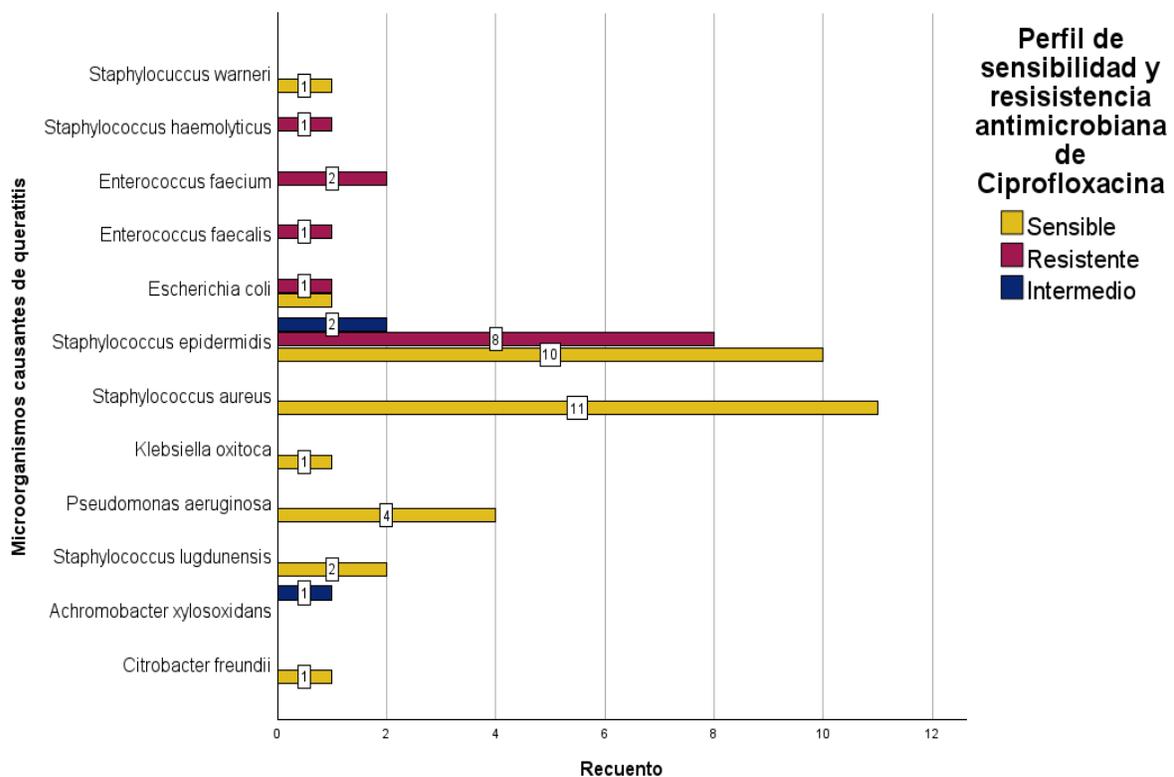
En las pruebas de antibiograma que se realizaron con Tetraciclina, referente a las bacterias más frecuentes encontradas en los cultivos; *Staphylococcus epidermidis* mostró sensibilidad en el 88.8% (n=16) y resistencia en el 11.1% (n=2) del total los antibiogramas. *Staphylococcus aureus* mostró sensibilidad en el 100% (n=9) de los antibiogramas como se muestra en la Figura 8.

Figura 9. Perfil de sensibilidad y resistencia de Moxifloxacino



En las pruebas de antibiograma que se realizaron con Moxifloxacino, referente a las bacterias más frecuentes encontradas en los cultivos; *Staphylococcus epidermidis* mostró sensibilidad en el 50% (n=10), resistencia en el 10% (n=2) e intermedio en el 40% (n=8) del total los antibiogramas. *Staphylococcus aureus* mostró sensibilidad en el 100% (n=11) de los antibiogramas como se muestra en la Figura 9.

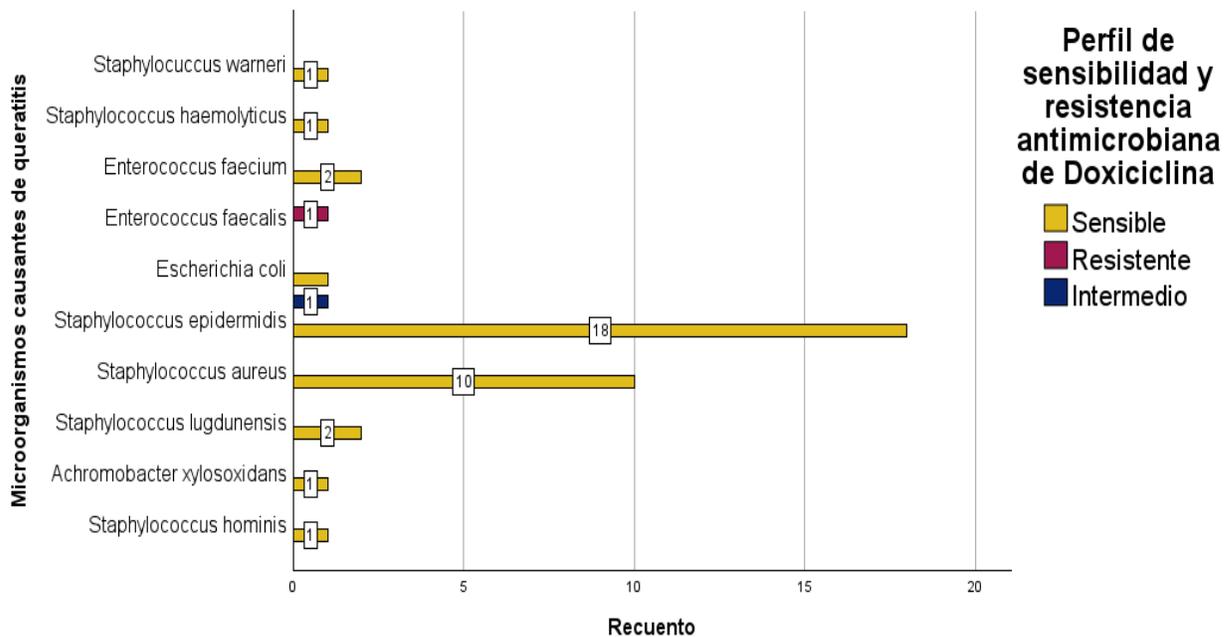
Figura 10. Perfil de sensibilidad y resistencia de Ciprofloxacino



En las pruebas de antibiograma que se realizaron con Ciprofloxacino, referente a las bacterias más frecuentes encontradas en los cultivos; *Staphylococcus epidermidis* mostró sensibilidad en el 50% (n=10), resistencia en el 40% (n=8) e intermedio en el 20% (n=2) del total los antibiogramas. *Staphylococcus aureus* mostró sensibilidad en el 100% (n=11) de los antibiogramas. *Pseudomonas*

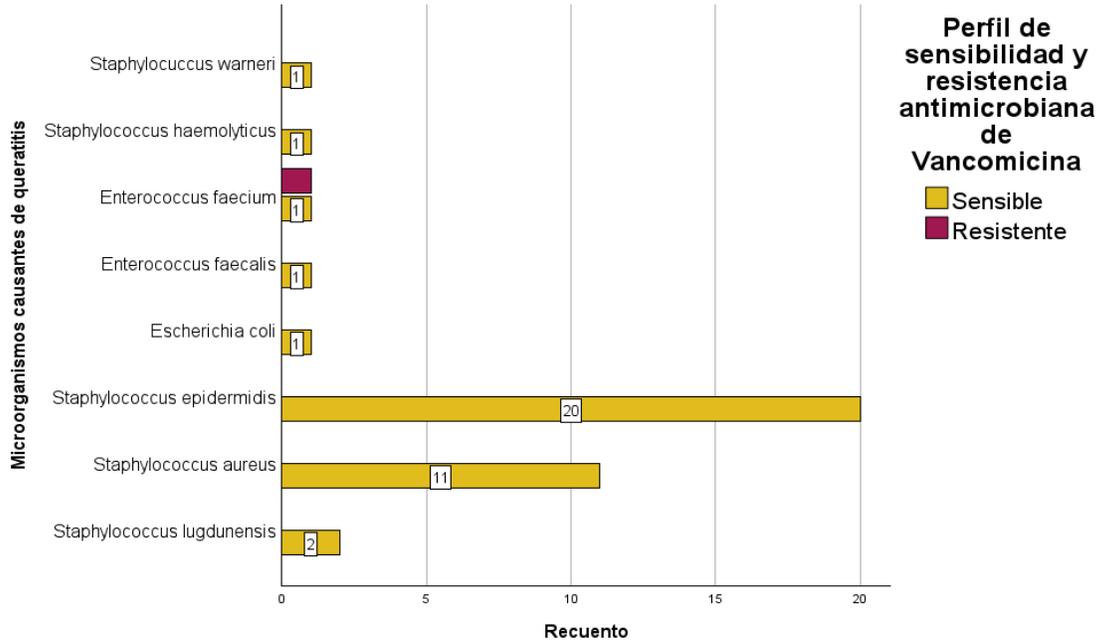
aeruginosa mostró sensibilidad en el 100% (n=4) de los antibiogramas como se muestra en la Figura 10.

Figura 11. Perfil de sensibilidad y resistencia de Doxiciclina



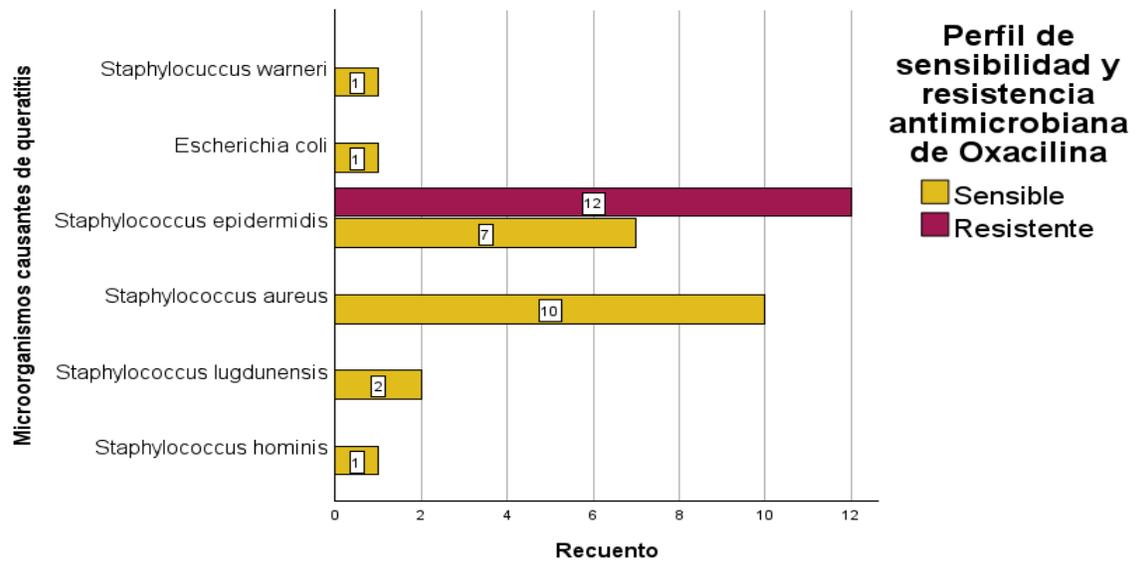
En las pruebas de antibiograma que se realizaron con Doxiciclina, referente a las bacterias más frecuentes encontradas en los cultivos; *Staphylococcus epidermidis* mostró sensibilidad en el 94.7% (n=18) e intermedio en el 5.2% (n=1) del total los antibiogramas. *Staphylococcus aureus* mostró sensibilidad en el 100% (n=10) de los antibiogramas como se muestra en la Figura 11.

Figura 12. Perfil de sensibilidad y resistencia de Vancomicina



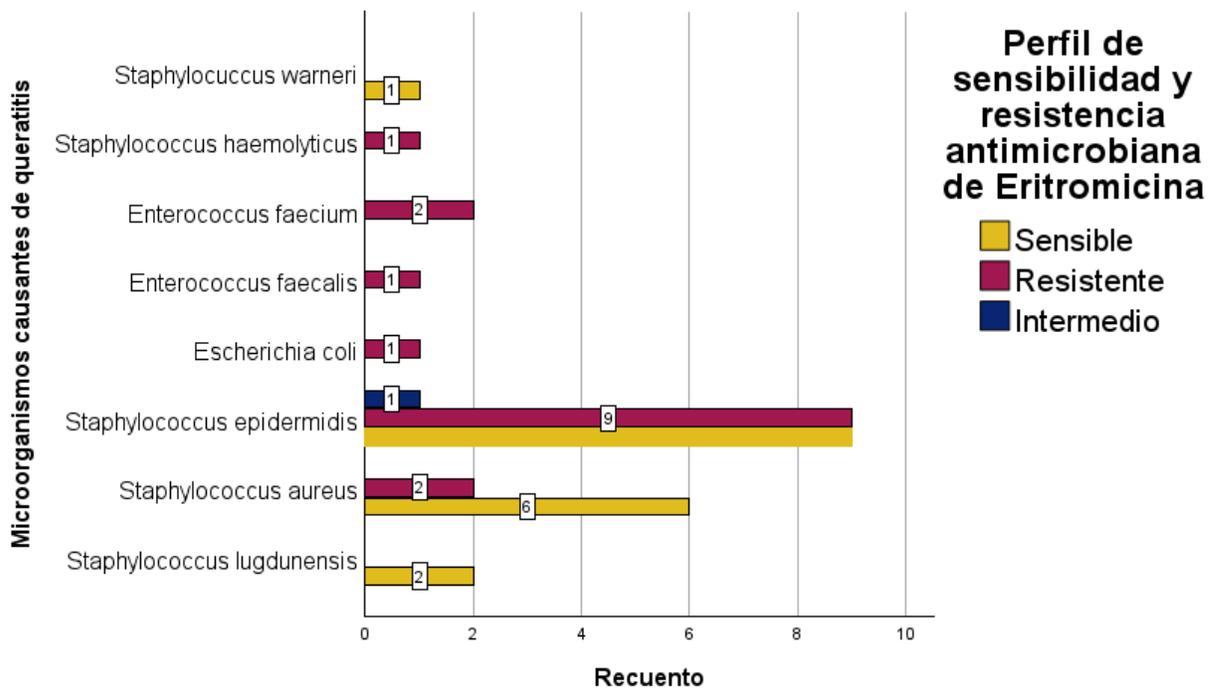
En las pruebas de antibiograma que se realizaron con Vancomicina, referente a las bacterias más frecuentes encontradas en los cultivos; *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* mostraron sensibilidad en el 100% (n=20 y n=11) de los antibiogramas como se muestra en la Figura 12.

Figura 13. Perfil de sensibilidad y resistencia de Oxacilina



En las pruebas de antibiograma que se realizaron con Oxacilina, referente a las bacterias más frecuentes encontradas en los cultivos; Staphylococcus epidermidis con una sensibilidad de 36.8% (n=7) y resistencia de 63.15% (n=12). Staphylococcus aureus mostro sensibilidad de 100% (n=10) y n=11) como se muestra en la Figura 12.

Figura 14. Perfil de sensibilidad y resistencia de Eritromicina



En las pruebas de antibiograma que se realizaron con Eritromicina, referente a las bacterias más frecuentes encontradas en los cultivos; Staphylococcus epidermidis con una sensibilidad de 47.36% (n=9), resistencia de 47.36% (n=9) e intermedio de 5.2% (n=1). Staphylococcus aureus mostro sensibilidad de 75% (n=9), resistencia de 25% (n=2) e intermedio de 5.2% (n=1) como se muestra en la Figura 14.

DISCUSIÓN:

En los resultados de este trabajo se pudo apreciar un mayor predominio de presentación de queratitis infecciosa en pacientes hombres de edad comprendida entre los 30-60 años, promedio 49.41 años.

Se observó que el 51.85% de los pacientes tenían antecedente de haber utilizado antibiótico los últimos 3 meses lo cual, según la bibliografía, el uso indiscriminado de los antibióticos ha sido un factor sugerente para el desarrollo de resistencia de las bacterias (5,6) ya que entre más son expuestas las bacterias a los antibióticos, mayores las posibilidades de que algunas muten de tal forma que sobreviven el ataque del medicamento a pesar de todo. (2,4).

En este estudio se obtuvo el perfil microbiológico y resistencia antimicrobiana de los pacientes con queratitis bacteriana en pacientes de un centro hospitalario de tercer nivel de atención. Dentro de los resultados más relevantes obtenidos, destaco la identificación de mayor porcentaje de presentación de bacterias con un 94.44% por encima de los hongos con 5.56%. De las bacterias aisladas, hubo predominio de Gram positivos con un 78.45% de las muestras, dentro de los cuales, destacaron *Staphylococcus epidermidis* con un 37.04%, en segundo lugar, *Staphylococcus aureus* con un 20.37% y *Pseudomonas aeruginosa* con un 7.41%, lo cual concuerda con lo mencionado en investigaciones que mencionan que alrededor del 80 % de las queratitis bacterianas están causadas por especies de *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Pseudomonas*, aunque la prevalencia puede depender de las regiones geográficas. (11)

Los resultados de los tres estudios, ARMOR (2009, 2013) y TRUST, coinciden en que el microorganismo más prevalente fue *S. aureus*, (39,0; 42,2 y 16,8 % respectivamente), no obstante estos resultados no coinciden con los nuestros, ya que en nuestro caso el microorganismo más frecuente fue *S. epidermidis*.

Entre las dos especies más usuales de estafilococos descubiertas, se comprobó que la resistencia bacteriana a la droga Meticilina es mayor que un 50% (4) que en comparación con nuestro estudio esta información si es concordante, ya que en el análisis de la resistencia a Oxacilina *Staphylococcus epidermidis* mostro una importante resistencia de 63.15%. Lo cual nos habla de mecanismos de resistencia de *Staphylococcus* a los β -lactámicos gracias a la producción de enzimas β -lactamasas, la presencia de proteínas ligadas a la penicilina (*Penicillin Binding Protein*, PBP), que bloquean la llegada del antibiótico a su sitio blanco, y los fenómenos de tolerancia. 13.

Las bacterias que componen la microbiota ocular, que se encuentra elaborada principalmente por *Staphylococcus coagulasa negativo* (ECN) demuestran alta resistencia a los antimicrobianos. Otros estudios sobre susceptibilidad antimicrobiana de la microbiota ocular han demostrado que al menos el 50% de las especies de ECN (55,2 %) presentan resistencia a más de tres antibióticos: penicilina (83 %), Oxaciclina y Eritromicina (49 %) y fluoroquinolonas (28 %), este último grupo usado frecuentemente en el tratamiento de infecciones oculares y como profilácticos en cirugías oculares. (5) Comparado con nuestro estudio

obtuvimos una resistencia de 63.15% para Oxacilina siendo esta bacteria la más resistente a tal fármaco, Eritromicina 47.62%, seguido de Ciprofloxacino con un 40% y Moxifloxacino con un 10% de resistencia lo cual es aún más alto de lo reportado por la literatura.

Respecto a Tobramicina, nuestro estudio arrojó sensibilidad para *Staphylococcus epidermidis* de 88.8% con resistencia en el 11.1%. *Staphylococcus aureus* mostró sensibilidad en el 100% de los antibiogramas lo cual contrasta de manera importante con los estudios de Galvis y colaboradores donde reportan que los niveles de resistencia a la Tobramicina que demostraron los agentes etiológicos de las queratitis e infecciones intraoculares son inaceptablemente elevados, por lo que no los aconsejan ni para la profilaxis ni para el tratamiento de infecciones oculares. (7)

En cuanto a los resultados de antibiograma de Vancomicina y Ceftazidima, los cuales son antibióticos que se usan ampliamente en queratitis bacterianas en su modalidad colirio reforzado, mostraron 100% de sensibilidad para *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*.

CONCLUSIONES:

Los resultados del perfil de sensibilidad y resistencia antibiótica en pacientes con queratitis bacteriana reportados en nuestro trabajo presentó un patrón contrastante en cuanto a las pruebas realizadas con Tobramicina, ya que no pudimos demostrar nuestra hipótesis la cual menciona que Tobramicina es el fármaco que presenta mayores niveles de resistencia antibacteriana, ya que al contrario de los que se pensaba en un inicio, este resultó tener un nivel respetable de sensibilidad en las principales bacterias aisladas en esta patología (*Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*). Atribuimos este resultado a que los pocos datos que existen respecto a estudios similares al nuestro donde se mencione el uso de Tobramicina en las pruebas de antibiograma, no son recientes, datan del 2014. Consideramos que durante esos años, debido a las estadísticas reportadas por dichos estudios, probablemente alertaron a los médicos oftalmólogos a disminuir el uso indiscriminado de dicho fármaco, con lo que se abrió paso al cada vez más frecuente e indiscriminado uso de Ciprofloxacino, el cual mostró niveles considerables de resistencia (40%) en nuestro estudio. Dichas cifras, aún no son suficientemente reportadas en estudios recientes, por lo cual, sería interesante realizar estudios multicéntricos que consideren este fármaco en sus pruebas.

En los últimos 10 años se han descrito microorganismos aislados de infecciones oculares resistentes a las fluoroquinolonas de cuarta generación (Moxifloxacina y Gatifloxacina), lo cual es preocupante, si pensamos que pueda suceder lo mismo que sucede ahora con Ciprofloxacino. La presencia de resistencia a las fluoroquinolonas de cuarta generación en las infecciones oculares es una realidad,

y, aunque encontramos que en este momento es relativamente baja en nuestro medio, muy probablemente se convertirá en un problema creciente.

REFERENCIAS:

1. Bisso-Andrade A. Resistencia a antimicrobianos. Rev Soc Peru Med Interna. 2018;31(2):50-59.
2. OMS. Resistencia a los antimicrobianos. Página web OFICIAL. 2015. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11129:amr-antimicrobial-resistance-intro&Itemid=41534&lang=es#gsc.tab=0.
3. Gozalez Sotero J. Rojas-Alvarez E. Correa-Rojas Osmani. et al. Resistencia antimicrobiana en oftalmología. Revista Mexicana de Oftalmología 2011;85(3):148-155
4. Dang Shirley. Entendiendo la Resistencia de Antibióticos en Relación con Infecciones Oculares. Página web OFICIAL. Enero, 2017. <https://www.aao.org/salud-ocular/noticias/resistencia-de-antibioticos-infecciones-oculares>.
5. Martín Algarra L. Sánchez Martha. Rondon Correa G. et. al. Perfil de resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de infecciones y de la microbiota ocular. cien. tecnol. salud. vis. ocul. / vol. 16, no. 2 / julio-diciembre del 2018 / pp. 33-44 / issn: 1692-8415 / issn-e: 2389-8801.
6. Galvis V, Parra M, Tello A. Perfil de resistencia antibiótica en infecciones oculares en un centro de referencia en Floridablanca, Colombia. *Fundación Oftalmológica de Santander, FOSCAL, Floridablanca, Colombia*. Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España. arch soc esp oftalmol. 2019;94(1):4–11.

7. Virgilio Galvis^{1,2}, Alejandro Tello^{1,2}, Alfredo Guerra. Et. al. Sensibilidad antibiótica de bacterias obtenidas de queratitis e infecciones intraoculares en la Fundación Oftalmológica de Santander (FOSCAL), Floridablanca, Colombia. *Biomédica* 2014;34(Supl.1):23-33. doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1636>.
8. Penny A. Asbell, Kathryn A. Colby, Deng S. Et al. Ocular TRUST: Nationwide Antimicrobial Susceptibility Patterns in Ocular Isolates. 2008 BY ELSEVIER INC. doi:10.1016/j.ajo.2008.01.025.
9. Asbell PA, Sanfilippo CM, Pillar CM, DeCory HH, Sahm DF, Morris TW. Antibiotic Resistance Among Ocular Pathogens in the United States: Five-Year Results From the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms (ARMOR) Surveillance Study. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(12):1445–1454. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.3888.
10. Servicio Antimicrobianos - INEI – ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”. Método de determinación de sensibilidad antimicrobiana por dilución. Volumen 32 Numero 2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Enero 2012.
11. Mark J Mannis MD FACS, Edward J Holland MD, Cornea, Fundamentals, Diagnosis and Management. ELSEVIER, volumen 2, quinta edición, Editorial MOSBY. 2010.
12. Robert W. Weisenthal, External Disease and Cornea. 2020- 2021. AAO. Tomo 8.

13. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era. Nat Rev Microbiol. 2009;7:629–641.
doi: 10.1038/nrmicro2200.

ANEXOS:

Hoja de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
ID: EDAD: SEXO:
1. ¿EL PACIENTE UTILIZÓ ALGÚN ANTIBIÓTICO TÓPICO EN LOS 3 MESES PREVIOS A LA INSTAURACIÓN DE LA QUERATITIS? SI NO
2. EN CASO DE RESPUESTA AFIRMATIVA, ESPECIFIQUE CUAL.
3. ¿CUÁNTOS DIAS UTILIZÓ ESTE TRATAMIENTO?
4. ¿CUENTA CON ANTECEDENTE DE CIRUGÍA OCULAR?
5. ¿QUÉ ANTIMICROBIANOS MOSTRARON SENSIBILIDAD EN EL RESULTADO DEL ANTIBIOGRAMA?
6. ¿QUÉ ANTIMICROBIANOS MOSTRARON RESISTENCIA EN EL RESULTADO DEL ANTIBIOGRAMA?
7. ¿CUAL ES LA BACTERIA AISLADA EN EL RESULTADO DE CULTIVO?

Carta de consentimiento

GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: _____14/06/2023_____

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación *Perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana en pacientes con queratitis bacteriana del servicio de Urgencias de Oftalmología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI*, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Sexo
- b) Edad
- c) Antecedentes personales oftalmológicos
- d) Uso reciente de antibióticos

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo *Perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana en pacientes con queratitis bacteriana del servicio de Urgencias de Oftalmología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI*, cuyo propósito es producto **de tesis**.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente,

Nombre: Manuel Enrique Escanio Cortés

Categoría contractual: Médico adscrito al servicio de estrabismo

Investigador(a) Responsable



2023
Francisco
VILLA

Abreviaturas:

pH: potencial de hidrógeno.

CIM: concentración inhibitoria mínima.

TRUST: Ocular Tracking Resistance in U.S. Today

ARMOR: Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms

SAMR: Staphylococcus aureus resistente a meticilina

ECN: Staphylococcus coagulasa negativo

CDC: Centro para el Control de Enfermedades

ECE: Expediente clínico electrónico

SPSS: Statistical package for the social sciences