

Tratamiento

Selección de antimicrobianos en la endoftalmitis

E. López Suñé¹, D. Soy¹, JP. Horcajada², J. Mensa³. ¹Servicio de Farmacia del Hospital Clínic de Barcelona. ²Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital del Mar. Barcelona. ³Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona.

Correspondencia: E. López Suñé. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic de Barcelona. Villarroel 170, escalera 8, planta 0. 08036 Barcelona. E-mail: ester.ls@gmail.com

Introducción

La elección empírica de la pauta de tratamiento antimicrobiano más apropiado en un caso de endoftalmitis debe tener en cuenta el patrón de sensibilidad de los microorganismos más probables y la capacidad del fármaco para alcanzar concentraciones eficaces en el lugar de la infección lo más rápidamente posible con objeto de evitar la aparición de lesiones en la retina.

La dificultad del tratamiento antibiótico de la endoftalmitis se debe a que los vasos retinianos carecen de fenestraciones, hecho que limita la difusión de fármacos, especialmente de aquellos que tengan una alta fijación a proteínas y/o baja liposolubilidad. En consecuencia, la concentración máxima del antimicrobiano en humor vítreo es menor que la sérica y se alcanza con varias horas de retraso.

Etiología y tratamiento sistémico de las endoftalmitis bacterianas

La endoftalmitis de origen exógeno se trata con antibióticos administrados por vía intravítrea. No está bien establecido si la administración adicional de antibióticos por vía sistémica puede resultar beneficiosa o se puede prescindir de ella. En cambio, en la endoftalmitis endógena la administración sistémica de antibióticos es necesaria para tratamiento del posible foco de origen de la bacteriemia.

Etiología

La mayoría de endoftalmitis que aparecen en el postoperatorio de cirugía ocular están producidas por la flora conjuntival del propio paciente¹. En la infección precoz (< 1 mes) los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia son *Staphylococcus epidermidis*, seguido de *Staphylococcus aureus*. En caso de infección de aparición tardía (> 1mes) o endoftalmitis crónica

seudofáquica el microorganismo causal más probable es *Propionibacterium acnes*. Cuando la infección es debida a un traumatismo abierto del globo ocular, a menudo la infección es polimicrobiana. Los agentes etiológicos más frecuentes son *Bacillus cereus* y estafilococos coagulasa negativa^{2,3}.

La endoftalmitis endógena, secundaria a diseminación hematógena, puede aparecer en el curso de una endocarditis producida por *S.aureus*, o con menor frecuencia, en endocarditis por *Streptococcus* spp. o por bacilos gramnegativos (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Serratia* spp. *Salmonella* spp)⁴. Excepcionalmente se observan casos de endoftalmitis en el contexto de una meningitis, pielonefritis o cualquier otra infección capaz de originar bacteriemia.

Difusión intraocular de los antibióticos

La información sobre penetración ocular de la mayoría de antibióticos tras su administración oral o parenteral es escasa (Tablas 1 y 2). Los antibióticos que consiguen concentraciones potencialmente terapéuticas en humor vítreo y humor acuoso, en un intervalo de tiempo relativamente corto, son linezolid⁵⁻⁷, levofloxacin^{8,9} y moxifloxacin⁹⁻¹¹.

Linezolid presenta un espectro de actividad óptimo para el tratamiento de las endoftalmitis, puesto que es activo frente a todos los microorganismos grampositivos que se aíslan con mayor frecuencia, incluyendo los estafilococos resistentes a meticilina. Los estudios realizados en humanos demuestran una buena penetración en humor vítreo y humor acuoso en ausencia de inflamación. Se estima que después de la administración de dos dosis de 600 mg espaciadas 12 horas, se consiguen concentraciones que superan la CMI₉₀ de la mayoría de los microorganismos grampositivos.

También se ha evaluado la penetración de levofloxacin y moxifloxacin en humor acuoso y humor vítreo en ausencia de inflamación. Después de dos dosis administradas en un intervalo de 12 horas, las concentraciones obtenidas en ambas localizaciones fueron superiores al punto de corte de la mayoría de los microorganismos considerados sensibles. Sin embargo, actualmente la tasa de resistencias a fluoroquinolonas de tercera y cuarta generación se encuentra entorno al 20% de aislados de *S.aureus* y el 30% de aislados de estafilococos coagulasa negativa en endoftalmitis.

Tratamiento

La endoftalmitis con afección clara del vítreo debe tratarse de inmediato con la administración intravítrea de una dosis de antibiótico (vancomicina en combinación con un aminoglucósido o ceftazidima), preferiblemente seguido de tratamiento antibiótico por vía parenteral con la misma combinación de antibióticos o por vía oral con linezolid asociado a levofloxacin o moxifloxacin.

Tabla 1. Concentración en humor acuoso y/o vítreo (no inflamados) de diferentes antibióticos administrados por vía oral o intravenosa

Autor (año)	Antibiótico	Dosis (mg/h) y vía de administración	Tiempo de extracción después de la dosis (h)	Concentración (mg/L)		Eficacia potencial#	
				Humor acuoso	Vítreo	G+	G-
Axelrod JL ³³ (1985)	Ceftriaxona	1000 iv	2	na	0,93	±	+
			12		0,88		
Axelrod JL ³⁴ (1987)	Imipenem	1000 iv	2	na	2,47	+	+
			2000 iv				
Matinelli D ³⁵ (1988)	Ceftizoxima	2000 iv	2-3	na	2,5	+	+
Robinet A ³⁶ (1998)	Piperacilina	4000 iv	2	na	7,8	±	±
Egger SF ³⁷ (2000)	Cefpiroma	1000 iv	1	na	0,42	±	±
			6		4,95*		
		2000 iv	1	na	1,33	±	+
			6		1,29		
Meredith HE ³⁸ (1995)	Vancomicina	1000 iv	1	na	1,60	±	-
			4		2,39		
Garcia E ⁵ (2004)	Linezolid	600 oral	3	na	1,65 ± 0,7	±	-
			4		2,04 ± 1,2		
Fiscella RG ⁶ (2004)	Linezolid	600 oral	1	4,9	na	++	-
			600/12				
Ciulla TA ⁷ (2005)	Linezolid	600 oral	> 2	3,8 ± 1,2	2,3 ± 1,4	+	-
			> 2	6,6 ± 2,7	5,7 ± 2,7		
		2 dosis oral					

na: no analizado; G+: microorganismos grampositivos; G-: microorganismos gramnegativos; # Eficacia esperable considerando la concentración alcanzada; + indica actividad; ± actividad frente al 50% de cepas; - sin actividad

Tabla 2. Concentración en humor acuoso y/o vítreo (no inflamados) de diferentes fluoroquinolonas administradas por vía oral o intravenosa

Autor (año)	Antibiótico	Dosis (mg/h) y vía de administración	Tiempo de extracción después de la dosis (h)	Concentración (mg/L)		Eficacia potencial#	
				Humor acuoso	Vítreo	G+	G-
Ghazi-Nouri SM ³⁹ (2003)	Ciprofloxacino	750 /12h 2 dosis oral	-	0,26 ± 0,12	na	-	±
Behrens-Baumann W ⁴⁰ (1987)	Ciprofloxacino	200 iv	1	na	0,16 ± 0,09	-	±
			3		0,12 ± 0,02		
Hanioglu-Kargi S ⁴¹ (1998)	Ofloxacino	200 oral 200 iv	12	0,38 ± 0,12	na	-	±
			2	0,45 ± 0,11			
Donnenfeld ED ⁴² (1997)	Ofloxacino	400/12h 3 dosis oral	2	na	2,55	±	+
Fiscella RG ⁸ (1999)	Levofloxacino	500 oral 500 /12h 2 dosis oral	-	0,59 ± 0,48	0,32 ± 0,34	±	-
				1,90 ± 0,97	2,39 ± 0,7		
Hariprasad SM ¹⁰ (2003)	Gatifloxacino	400 /12h 2 dosis oral	4	1,08 + 0,54	1,34 ± 0,34	+	±
Kampougeris G ¹¹ (2005)	Moxifloxacino	400 /12h 2 dosis oral	2	na	1,2 ± 0,35	+	±
			12		1,23 ± 0,55		
Garcia-Saenz MC ⁹ (2001)	Ciprofloxacino	500 /12h 2 dosis oral	-	0,5 ± 0,25	na	-	±
	Levofloxacino	500 oral	-	1,5 ± 0,5	na	+	±
	Moxifloxacino	400 oral	-	2,3 ± 0,85	na	+	±

na: no analizado; G+: microorganismos grampositivos; G-: microorganismos gramnegativos; # Eficacia esperable considerando la concentración alcanzada; + indica actividad; ± actividad frente al 50% de cepas; - sin actividad

Si la infección se observa en una fase precoz, en la que las manifestaciones clínicas son incipientes, puede valorarse el inicio de tratamiento con antibióticos sistémicos que presenten una buena y rápida difusión a humor vítreo, como linezolid, levofloxacino o moxifloxacino.

Etiología y tratamiento sistémico de las endoftalmitis fúngicas

El tratamiento de las infecciones fúngicas oculares ha evolucionado en los últimos años, gracias a la aparición de nuevos fármacos antifúngicos. Disponemos de pocos estudios que evalúen la penetración de estos fármacos en humor vítreo y humor acuoso, además de su eficacia y seguridad. Es necesaria la realización de ensayos bien diseñados en humanos, sobre todo con los fármacos de la familia de los triazoles (fluconazol, voriconazol y posaconazol), que son los que presentan un perfil más favorable.

Etiología

Los hongos implicados en la endoftalmitis exógena postquirúrgica son principalmente especies de *Candida*, mientras que en la endoftalmitis postraumática y la relacionada con una queratitis predominan especies de *Fusarium*¹². En la endoftalmitis endógena suelen observarse especies de *Candida*, especialmente *C. albicans*, y con menor frecuencia *Aspergillus*¹³. Se estima que más de la mitad de casos de endoftalmitis endógena son debidos a infección fúngica. Según datos de algunos estudios, un 9-10% de los pacientes con infección fúngica diseminada pueden desarrollar una endoftalmitis endógena secundaria^{14,15}, aunque otro estudio encuentra una probabilidad mucho menor (2.4%)¹⁶.

Difusión intraocular de los antifúngicos

La anfotericina B liposomal alcanza concentraciones mayores en humor vítreo y humor acuoso que la anfotericina B complejo lipídico o la anfotericina B

Tabla 3. Concentración en humor acuoso y/o vítreo de diferentes antifúngicos administrados por vía oral o intravenosa

Autor (año)	Antibiótico	Dosis (mg/h) y vía de administración	Tiempo de extracción después de la dosis (h)	Concentración (mg/L) o % respecto al plasma Humor acuoso	Humor vítreo	Modelo experimental
Goldblum D ¹⁷ (2002)	Anfotericina B desoxicolato	1 mg/kg iv	16	0.11 ± 0.09	ist	conejos
		1 mg/kg/d	24	0.13 ± 0.06	0.16 ± 0.04	
		7 dosis iv				
	Anfotericina B complejo-lipídico	5 mg/kg	16	0.14 ± 0.04	ist	conejos
		5 mg/kg/d	24	0.03 ± 0.02	0.27 ± 0.18	
		7 dosis iv				
	Anfotericina B liposomal	5 mg/kg	16	1.21 ± 0.58	ist	conejos
		5 mg/kg/d	24	0.73 ± 0.43	0.47 ± 0.21	
		7 dosis iv				
Savani DV ²² (1987)	Fluconazol	80 mg/kg iv	4	50.2 ± 6.2 64%	21.5 ± 0.1 20%	conejos
Mian UK ²³ (1998)	Fluconazol	4 D 40 mg/kg/d iv	0,25-6	≥ 70%	≥ 70%	conejos
Louie A ²¹ (1999)	Fluconazol	85.2 mg/kg/d iv DM	-	na	66.1 ± 5.4 74.4%	conejos
Aust R ²⁴ (1995)	Fluconazol	200 mg oral	1 >2	40% 80% (2.7-5.4)	na	humanos
Hariprasad SM ⁴³ (2004)	Voriconazol	2 D 400 mg/12h oral pre IQ	3	1.13 ± 0.57 53%	0.81 ± 0.31 38%	humanos
Nulens E ⁴⁴ (2003)	Voriconazol	200 mg/12h oral x 12 días	-	1.8 53%	na	humanos
Thiel MA ²⁶ (2007)	Voriconazol	3 D 400 mg/12h oral + 1 gota/h de colirio (1%)	12	3.20 a 4.20 85%	na	humanos
Klont RR ²⁵ (2005)	Voriconazol	4 mg/kg/12h iv x 13 días + colirio (1%)	-	3.2 160%	na	humanos
Sponsel WE ²⁷ (2002)	Posaconazol	200 mg c/6h oral + colirio	-	0.9 56%	0.25 21%	humanos
Goldblum D ²⁹ (2007)	Caspofungina	1 mg/kg iv	4	1.30 ± 0.39	ist	conejos
		1 mg/kg iv	8	1.12 ± 0.34	ist	
		1 mg/kg iv	16	0.24 ± 0.09	ist	
		1 mg/kg iv	24	0.26 ± 0.14	ist	
		1 mg/kg/d iv 7 dosis			ist	

na: no analizado; D: dosis; DM: dosis múltiples; ist: inferior a la sensibilidad de la técnica

desoxicolato¹⁷. Aún así, la concentración obtenida en humor vítreo es inferior a la CMI de la mayoría de los hongos sensibles¹⁸⁻²¹.

Fluconazol es activo frente a la mayoría de *Candida* spp, exceptuando *C. krusei* y el 30% de *C. glabrata*. Tiene un peso molecular más bien pequeño, bajo porcentaje de unión a proteínas plasmáticas y alta solubilidad en agua. Estas propiedades favorecen la penetración en el globo ocular. Administrado tanto por vía intravenosa como oral se obtienen concentraciones terapéuticas en humor acuoso y humor vítreo, independientemente de la presencia de inflamación ocular²¹⁻²⁴.

A diferencia de fluconazol, itraconazol presenta una pobre penetración en el globo ocular²², probablemente debida a su alto peso molecular y a su elevado porcentaje de unión a proteínas plasmáticas.

Voriconazol tiene un espectro de actividad antifúngica superior al de itraconazol. El porcentaje de penetración ocular es inferior al de fluconazol, sin embargo se obtienen concentraciones terapéuticas, especialmente con la administración concomitante de voriconazol por vía tópica y sistémica^{25,26}. En algunos casos de endoftalmítis se ha utilizado posaconazol, pero todavía son escasos los datos de penetración ocular de este triazol para establecer recomendaciones^{27,28}.

Las equinocandinas (caspofungina y anidulafungina) son antifúngicos de uso exclusivamente intravenoso. Poseen un elevado peso molecular y presentan un alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas. Las concentraciones de fármaco halladas por diferentes estudios en humor acuoso y humor vítreo son muy bajas e inferiores a la sensibilidad de la técnica en algunos de los casos^{29,30}.

En la Tabla 3 se recogen los valores de concentración en humor acuoso y/o vítreo de los diferentes antifúngicos.

Tratamiento

La endoftalmítis por *Candida* se debe tratar con vitrectomía y administración de anfotericina B desoxicolato intravítrea. Si la cepa es sensible a fluconazol (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*) se recomienda seguir con una pauta de fluconazol de 600-800 mg al día por vía oral o endovenosa. En cambio, el tratamiento de la corioretinitis por *Candida* puede limitarse al tratamiento con fluconazol o voriconazol por vía oral o endovenosa sin administración intravítrea.

Cuando el agente causal de la endoftalmítis es *Aspergillus*, debe practicarse vitrectomía junto con la administración de anfotericina B desoxicolato intravítrea y además iniciar tratamiento sistémico con una de las formulaciones de anfotericina B o con voriconazol.

Las infecciones por *Fusarium* con afectación del vítreo deben tratarse con vitrectomía junto con voriconazol por vía sistémica. Además se aconseja administrar anfotericina B desoxicolato intravítrea dado que las altas concentraciones que se alcanzan pueden superar la CMI del microorganismo aunque ésta sea elevada. Como alternativa a la anfotericina B intravítrea se puede utilizar voriconazol por esta misma vía, si bien se dispone de menos experiencia^{31,32}.

Bibliografía

- Speaker MG, Milch FA, Shah MK, Eisner W, Kreiswirth BN. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991;98:639-49.
- Affeldt JC, et al. Microbial endophthalmitis resulting from ocular trauma. *Ophthalmology* 1987;94:407-13.
- Duch-Samper AM, Menezes JL, Hurtado-Sarrio M. Endophthalmitis following penetrating eye injuries. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1997;75:104-6.
- Okada AA, Johnson RP, Liles WC, D'Amico DJ, Baker AS. Endogenous bacterial endophthalmitis. Report of a ten-year retrospective study. *Ophthalmology* 1994;101:832-8.
- Vazquez EG, et al. Penetration of linezolid into the anterior chamber (aqueous humor) of the human eye after intravenous administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48:670-2.
- Fiscella RG, et al. Aqueous and vitreous penetration of linezolid (Zyvox) after oral administration. *Ophthalmology* 2004;111:1191-5.
- Ciulla TA, Comer GM, Peloquin C, Wheeler J. Human vitreous distribution of linezolid after a single oral dose. *Retina* 2005;25:619-24.
- Fiscella RG, et al. Aqueous and vitreous penetration of levofloxacin after oral administration. *Ophthalmology* 1999;106:2286-90.
- García-Saenz MC, Rías-Puente A, Fresnadillo-Martínez MJ, Carrasco-Font C. Human aqueous humor levels of oral ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin. *J. Cataract Refract. Surg.* 2001;27:1969-74.
- Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER. Vitreous and aqueous penetration of orally administered gatifloxacin in humans. *Arch. Ophthalmol.* 2003;121:345-50.
- Kampougeris G, Antoniadou A, Kavouklis E, Chrysosouli Z, Giamarellou H. Penetration of moxifloxacin into the human aqueous humour after oral administration. *Br. J. Ophthalmol.* 2005;89:628-31.
- Pflugfelder SC, et al. Exogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmology* 1988;95:19-30.
- Essman TF, et al. Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg. Lasers* 1997;28:185-94.
- McDonnell PJ, McDonnell JM, Brown RH, Green WR. Ocular involvement in patients with fungal infections. *Ophthalmology* 1985;92:706-9.
- Donahue SP, et al. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology* 1994;101:1302-9.
- Feman SS, Nichols JC, Chung SM, Theobald TA. Endophthalmitis in patients with disseminated fungal disease. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2002;100:67-70.
- Goldblum D, et al. Ocular distribution of intravenously administered lipid formulations of amphotericin B in a rabbit model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46:3719-23.
- Green WR, Bennett JE, Goos RD. Ocular penetration of amphotericin B: a report of laboratory studies and a case report of postsurgical cephalosporium endophthalmitis. *Arch. Ophthalmol.* 1965;73:769-75.
- Fisher JF, Taylor AT, Clark J, Rao R, Espinel-Ingroff A. Penetration of amphotericin B into the human eye. *J. Infect. Dis.* 1983;147:164.
- O'Day DM, Head WS, Robinson RD, Stern WH, Freeman JM. Intraocular penetration of systemically administered antifungal agents. *Curr. Eye Res.* 1985;4:131-4.
- Louie A, et al. Efficacies of high-dose fluconazole plus amphotericin B and high-dose fluconazole plus 5-fluorocytosine versus amphotericin B, fluconazole, and 5-fluorocytosine monotherapies in treatment of experimental endocarditis, endophthalmitis, and pyelonephritis due to *Candida albicans*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999;43:2831-40.
- Savani DV, Perfect JR, Cobo LM, Durack DT. Penetration of new azole compounds into the eye and efficacy in experimental *Candida* endophthalmitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987;31:6-10.
- Mian UK, et al. Comparison of fluconazole pharmacokinetics in serum, aqueous humor, vitreous humor, and cerebrospinal fluid following a single dose and at steady state. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 1998;14:459-71.
- Aust R, et al. Fluconazole level in aqueous humor after oral drug administration in humans. *Ophthalmology* 1995;92:829-32.
- Klont RR, Eggink CA, Rijs AJ, Wesseling P, Verweij PE. Successful treatment of *Fusarium* keratitis with cornea transplantation and topical and systemic voriconazole. *Clin. Infect. Dis.* 2005;40:e110-e112.
- Thiel MA, Zinkernagel AS, Burhenne J, Kaufmann C, Haefeli WE. Voriconazole concentration in human aqueous humor and plasma during topical or combined topical and systemic administration for fungal keratitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007;51:239-44.
- Sponsel WE, Graybill JR, Nevarez HL, Dang D. Ocular and systemic posaconazole (SCH-56592) treatment of invasive *Fusarium solani* keratitis and endophthalmitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2002;86:829-30.
- Tu EY, et al. Successful treatment of resistant ocular fusariosis with posaconazole (SCH-56592). *Am. J. Ophthalmol.* 2007;143:222-7.

29. Goldblum D, et al. Ocular penetration of caspofungin in a rabbit uveitis model. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2007;245:825-33.
30. Gauthier GM, Nork TM, Prince R, Andes D. Subtherapeutic ocular penetration of caspofungin and associated treatment failure in *Candida albicans* endophthalmitis. *Clin. Infect. Dis.* 2005;41:e27-e28.
31. Sen P, Gopal L, Sen PR. Intravitreal voriconazole for drug-resistant fungal endophthalmitis: case series. *Retina* 2006;26:935-9.
32. Kramer M, et al. Intravitreal voriconazole for the treatment of endogenous *Aspergillus* endophthalmitis. *Ophthalmology* 2006;113:1184-6.
33. Axelrod JL, Klein RM, Bergen RL, Sheikh MZ. Human vitreous levels of selected antistaphylococcal antibiotics. *Am. J. Ophthalmol.* 1985;100:570-5.
34. Axelrod JL, Newton JC, Klein RM, Bergen RL, Sheikh MZ. Penetration of imipenem into human aqueous and vitreous humor. *Am. J. Ophthalmol.* 1987;104:649-53.
35. Martinelli D, et al. Ceftizoxime concentrations in human aqueous humor following intravenous administration. *Chemioterapia.* 1988;7:317-9.
36. Robinet A, Le Bot MA, Colin J, Riche C. Penetration of piperacillin into the vitreous after intravenous administration. *Retina* 1998;18:526-30.
37. Egger SF, et al. Penetration of ceftiprome into the anterior chamber of the human eye after intravenous application. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000;45:213-6.
38. Meredith TA, et al. Vancomycin levels in the vitreous cavity after intravenous administration. *Am. J. Ophthalmol.* 1995;119:774-8.
39. Ghazi-Nouri SM, et al. Penetration of oral and topical ciprofloxacin into the aqueous humour. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2003;31:40-3.
40. Behrens-Baumann W, Martell J. Ciprofloxacin concentrations in human aqueous humor following intravenous administration. *Chemotherapy* 1987;33:328-30.
41. Hanioglu-Kargi S, et al. The penetration of ofloxacin into human aqueous humor given by various routes. *Eur. J. Ophthalmol.* 1998;8:33-6.
42. Donnenfeld ED, et al. Intracorneal, aqueous humor, and vitreous humor penetration of topical and oral ofloxacin. *Arch. Ophthalmol.* 1997;115:173-6.
43. Hariprasad SM, et al. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch. Ophthalmol.* 2004;122:42-7.
44. Nulens E, Eggink C, Rijs AJ, Wesseling P, Verweij PE. Keratitis caused by *Scedosporium apiospermum* successfully treated with a cornea transplant and voriconazole. *J. Clin. Microbiol.* 2003;41:2261-4.

Tratamiento de la endoftalmitis

R. Anglada, S. Ruiz, A. Aranda. *Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona.*

Correspondencia: R. Anglada. Hospital Germans Trias i Pujol. Carretera de Canyet, s/n. 08916 Badalona.

En la mayoría de casos, el diagnóstico es exclusivamente clínico y sin oportunidad para la confirmación microbiológica de su etiología. Un retraso en la instauración del tratamiento de 24 horas puede significar algunas veces la diferencia entre la evisceración y la conservación funcional del ojo, por lo tanto el pronóstico visual final depende, en parte, de la rapidez de la administración de un tratamiento que es obligadamente empírico y de carácter urgente^{1,2}.

En primer lugar se deberán obtener muestras de humor acuoso y de vítreo si es posible. Si se puede efectuar rápidamente una tinción de Gram, la terapia se puede dirigir a un espectro antimicrobiano más estrecho y efectivo, de lo contrario seguiremos las recomendaciones consensuadas hasta el momento y que se citan más adelante.

El pilar actual del tratamiento de las endoftalmitis consiste en antibióticos intraoculares¹, pues ya el *Endophthalmitis Vitrectomy Study* demostró que los antibióticos intravítreos eran efectivos en el tratamiento de la endoftalmitis postquirúrgica en pacientes con agudeza visual de movimiento de manos o mejor³. Aunque determinados autores consideran que los antibióticos intraoculares no son siempre necesarios en casos de endoftalmitis endógenas, argumentando para ello la potencial toxicidad macular y los casos de endoftalmitis fúngicas tratados satisfactoriamente mediante vitrectomía y fluconazol sistémico⁴. En un futuro próximo, las nuevas quinolonas aún no disponibles en nuestro país pueden variar estos planteamientos.

Cuando el cuadro clínico es sugestivo, el tratamiento empírico intraocular se debe efectuar inmediatamente después de la toma de muestras. Nuestro procedimiento habitual para la inyección intravítrea (Figura 1) se inicia con la instilación de una gota de una quinolona tópica comercial, anestésico tópico estéril que desprecintamos para la ocasión, nueva dosis de quinolona tópica a los cinco minutos y povidona yodada al 5% en el fondo de saco. Tras tres minutos, colocamos con guantes estériles el blefarostato estéril. Marcamos 3,5 mm y realizamos la punción con aguja de 30G. Taponamos después con un bastoncillo de algodón impregnado con povidona y última dosis de quinolona tópica. Debemos prestar especial cuidado al retirar el blefarostato y, en caso de endoftalmitis postquirúrgica, evitamos expresamente la zona de la incisión. Los antibióticos se han de inyectar por separado, pues precipitan en una misma jeringa, lo cual obliga a dos inyecciones intravítreas separadas y a tres si utilizamos esteroides⁵.

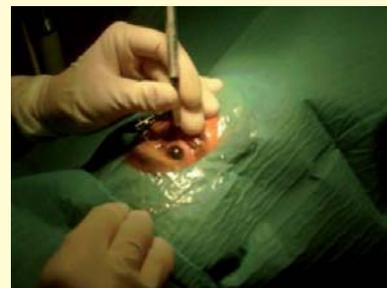


Figura 1.

La segunda dosis de antibioticoterapia intravítrea debe esperar a las 36-48 horas. Es habitual encontrar una falta de mejoría en las primeras 24 horas, incluso un aumento de los signos inflamatorios, lo cual no quiere decir que el tratamiento sea inefectivo. La valoración de esta necesidad se debe efectuar entre las 36 y 48 horas individualizando el caso. Entonces se debe plantear la segunda dosis, que aislada es poco frecuente, y decidir si se asocia o no a vitrectomía².

El tratamiento médico no sistémico se basa en dos modos de administración: intravítrea y tópico.

Antibióticos intravítreaos

Es la vía más rápida para la administración de una alta dosis de antibiótico empírico, pues se inyecta directamente en la cavidad vítrea y conseguimos altas concentraciones del fármaco⁶.

El *Endophthalmitis Vitrectomy Study* recomendó el uso de ceftazidima y vancomicina³ puesto que se describió toxicidad macular con la amikacina, que era el aminoglicósido probado en el EVS⁷. La precipitación de vancomicina y ceftazidima es un fenómeno conocido^{8,9}, por lo que es preferible no mezclarlas en una sola jeringa.

La ceftazidima se recomienda por la baja toxicidad retiniana que presenta y su gran eficacia en medios ácidos e hipóxicos, como son los de las endoftalmitis^{9,10}. Tiene una excelente actividad anti gramnegativa, siendo la más activa de las cefalosporinas frente a *Pseudomona aeruginosa*¹¹.

La vancomicina es segura y efectiva a las dosis utilizadas^{12,13}. Su espectro es de alta actividad frente a grampositivos aerobios¹¹. A la dosis intravítrea utilizada alcanza una concentración inmediata de 250 µg/ml, lo cual es 20 veces mayor que la concentración sérica efectiva⁶.

Recientemente se ha demostrado el papel farmacológico que puede desarrollar el fenómeno fisicoquímico del precipitado de ambos antibióticos⁵. Parece que en el sobrenadante hay una alta concentración de ceftazidima que es efectiva *in vitro*. Por otra parte, en el precipitado existe una gran concentración de vancomicina que sugiere que podría actuar como un depot que libere lentamente el fármaco en la cavidad vítrea. Tanto el sobrenadante como el precipitado tienen actividad bactericida, por lo tanto, se convierten en una excelente combinación de antibióticos para el tratamiento empírico de las endoftalmitis.

Las dosis intravítreas a inyectar son:

- Vancomicina, 1 mg en 0,1 ml (tratamiento empírico de grampositivos).
- Ceftazidima, 2,25 mg en 0,1 ml (tratamiento empírico de gramnegativos).
- En alérgicos a las penicilinas utilizaremos Amikacina, 400 µg en 0,1 ml.

Antibióticos tópicos

Es la segunda vía de administración y tiene como objetivo reforzar las concentraciones conseguidas con las inyecciones intravítreas. Los colirios se preparan en los Servicios de Farmacia o bien en la consulta directamente, pues las concentraciones son mayores a las habituales comerciales.

- Vancomicina colirio reforzado de 50 mg/ml.
- Ceftazidima colirio reforzado de 50 mg/ml.
- En alérgicos a las penicilinas sustituimos la Amikacina intravítrea por Tobramicina a dosis de 15 mg/ml.

Se administrarán en posología horaria intercalados en lapsos de media hora para mejorar su absorción. También puede ser necesaria la asociación con hipotensores tópicos por el efecto volumen de las inyecciones intravítreas. Por

Tabla 1. Dosis y método de preparación según L. Saravols

Antibiótico	Intravítreao	Colirio reforzado
Vancomicina Vial de 500 mg	1 mg / 0,1 ml Diluir 500 mg de vancomicina en 10 ml de AI, Tomar 1 ml y añadir 4 ml de AI Inyectar 0,1 ml	50 mg/ml Añadir a 10 ml de Tears un vial de 500 mg
Ceftazidima Vial de 1 gr	2,25 mg en 0,1 ml Añadir 10 ml de AI al vial de 1 gr Tomar 2,25 ml y añadir 7,75 ml Inyectar 0,1 ml	50 mg/ml Añadir 9,2 ml de Tears a un vial de 1 gr. Tomar 5 ml y añadirlos a 5 ml de Tears
Amikacina Vial de 500 mg en 2 ml	400 µg/0,1 ml Tomar 1 ml, añadir 9 ml de AI Tomar 1,6 ml y añadir 8,4 ml de AI para llegar a 10 ml Inyectar 0,1 ml	20 mg/ml
Tobramicina Vial de 100 mg/ml	200 µg/0,1 ml	15 mg/ml Añadir 2 ml del vial a un colirio de Tobrex

último, los corticoides tópicos se instilarán cada dos horas y midriáticos cada 6 horas, escogiendo la potencia de éstos según la severidad del cuadro.

En la Tabla 1 vemos la preparación de los antibióticos².

Corticosteroides

La asociación de corticoides en el tratamiento es una gran controversia¹⁴. La pérdida de visión se produce como resultado del daño retiniano y la opacificación del eje visual. La inflamación progresa incluso después de la esterilización del tejido intraocular¹⁵. Se pueden asociar corticoides con el objeto de reducir la inflamación intraocular. Los mecanismos que contribuyen a este proceso incluyen la liberación de toxinas por las bacterias y la respuesta inflamatoria del huésped.

La dexametasona se ha demostrado que inhibe la activación del activador de la transcripción NFκB, el cual es parte básica en la activación de la respuesta del huésped y regula la expresión de muchos factores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral, interleukina-1, prostaglandina E2 y el factor agregante plaquetario^{16,17}. Bloqueando la respuesta inflamatoria con dexametasona intravítrea, el daño intraocular se podría limitar. Existe controversia en este aspecto, autores en contra¹⁸ y a favor^{14,19,20}.

En el modelo del ratón infectado con *Staphylococcus aureus*, la asociación con corticoides ha demostrado una menor inflamación en cuanto a signos clínicos en la biomicroscopia y oftalmoscopia indirecta, así como menor destrucción histológica y mejores registros del ERG comparados con el grupo placebo y grupo de antibiótico sin dexametasona¹⁴. En otro estudio parece que la dexametasona sólo es efectiva si se administra antes de las 36 horas tras la infección²¹. Por otro lado, en un estudio en humanos¹⁸, el uso de esteroides reducía la posibilidad de mejora en tres líneas de agudeza visual. Das, *et al.* demuestran que la dexametasona intravítrea ayuda en la temprana reducción de la inflamación, pero no mejora el pronóstico visual²².

Los estudios no son pues concluyentes, probablemente por la heterogeneidad de los microorganismos, el diferente tiempo de presentación y la consecuente carga bacteriana y el estado inmune del paciente.

Se utiliza dexametasona a dosis de 400 µg en 0,1 ml, dosis que parece segura²³. Además puede ayudar a reducir la eliminación de vancomicina por lo cual potencia su eficacia²⁴.

Otros aspectos

La sospecha de endoftalmitis exógena fúngica requiere Anfotericina B 5 $\mu\text{g}/0,1$ ml y la asociación con antifúngicos sistémicos y/o vitrectomía. El tratamiento con esteroides no se ha asociado a exacerbaciones de endoftalmitis fúngicas al inyectarlo con anfotericina^{25,26}. Recientemente también se ha descrito el uso de Voriconazol en el tratamiento de las endoftalmitis endógenas. Se puede administrar intravítreo a dosis de 100 $\mu\text{g}/0,1$ ml²⁷.

La endoftalmitis crónica por *S. epidermidis* responde a vancomicina únicamente, pero *P. Acnes* requiere vancomicina y el desbridado de la placa intracapsular y capsulectomía para erradicar la infección y reducir las recurrencias.

Las fluoroquinolonas de cuarta generación empiezan a estar disponibles en nuestro país. Probablemente representarán el mayor avance en el manejo de las infecciones intraoculares.

Moxifloxacino²⁸ administrado por vía oral consigue niveles terapéuticos en el vítreo del ojo no inflamado. Posee un amplio espectro que cubre la mayoría de los agentes causales habituales de endoftalmitis con una baja concentración mínima inhibitoria. Tiene buena tolerancia y gran biodisponibilidad. No está disponible en forma intravenosa de modo que no se pueden realizar en la actualidad inyecciones intravítreas ni colirios reforzados con esta molécula partiendo de la forma de presentación comercial. Faltan trabajos que demuestren su eficacia en comparación con la pauta clásica arriba descrita.

Levofloxacino es otro principio activo que está disponible comercialmente y en forma de administración oral y endovenosa. Se ha ensayado como tratamiento intravítreo²⁹ a dosis de 1,5 mg/0,1 ml en comparación con la pauta descrita de ceftazidima + vancomicina. En ojos de conejo infectados por cepas de *S. epidermidis*, *S. aureus* y *P. aeruginosa* no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. Posteriores estudios deberán evaluar si existe toxicidad en su administración intravítrea. Aunque su espectro de acción y la posibilidad de una sinergia entre ambas formas de administración lo convierten en una molécula sumamente atractiva.

Bibliografía

- Foster CS, Vitale AT. *Diagnosis and treatment of uveitis*. Pennsylvania: Saunders Company 2002.
- Sararols L. Tratamiento de endoftalmitis aguda postquirúrgica. *Annals d'Oftalmología* 2005;13(5):276-8.
- Group EVS. Results of the endophthalmitis vitrectomy study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1479-96.
- Essman TF, Flynn HW, Smiddy WE, et al. Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:185-94.
- Raju B, Bali T, Thiagarajan G, Rao V, Das T, Sharma S. Physicochemical properties and antibacterial activity of the precipitate of vancomycin and ceftazidime: implications in the management of endophthalmitis. *Retina*. 2008;28(2):320-5.
- Gan IM, van Dissel JT, Beekhuis WH, et al. Intravitreal vancomycin and gentamicin concentrations in patients with postoperative endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:1289-93.
- Gallaway G, Ramsay A, Jordan K, et al. Macular infarction after intravitreal amikacin: mounting evidence against amikacin. *Br J Ophthalmol* 2002;86:359-60.
- Fischella RG. Physical incompatibility of vancomycin and ceftazidime for intravitreal injection. *Arch Ophthalmol* 1993;111:730.
- Lim JL, Campochiaro PA. Successful treatment of gram-negative endophthalmitis with intravitreal ceftazidime. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1686.
- Campochiaro PA, Green R. Toxicity of intravitreal ceftazidime in primate retina. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1625-9.
- Mensa J, Gatell JM, et al. *Guía de terapéutica antimicrobiana*. 16ª ed. Barcelona: Ed. Masson 2006.
- Sonmez M, Unal MH, Yildiz TF, Gulecek O. Retinal toxicity of intraocular vancomycin and ceftazidime in vitrectomized rabbit eyes. *Drug Chem Toxicol*. 2006;29(1):125-34.
- Thomas T, Galiani D, Brod RD. Gentamicin and other antibiotic toxicity. *Ophthalmol Clin North Am*. 2001;14(4):611-24.
- De Kaspar HM, Ta CN, Engelbert M, Mette M, Thiel M, Kampik A. Effects of intravitreal corticosteroid in the treatment of Staphylococcus aureus-induced experimental endophthalmitis. *Retina*. 2008;28(2):326-32.
- Meredith T, Trabelsi A, Miller M, et al. Spontaneous sterilization in experimental Staphylococcus epidermidis endophthalmitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:181-6.
- Beutler B, Krochin N, Milsark I, et al. Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis: mechanisms of endotoxin resistance. *Science* 1986;232:977-80.
- Kern J, Lamb R, Reed J, et al. Dexamethasone inhibition of interleukin-1 beta production by human monocytes. *J Clin Invest* 1988;81:237-44.
- Shah GK, Stein JD, Sharma S, et al. Visual outcomes after the use of intravitreal steroids in the treatment of postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 2000;107:486-9.
- Maxwell DJ, Bret B, Diamond JG, et al. Effect of intravitreal dexamethasone on ocular histopathology in a rabbit model of endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991;98:1370-5.
- Smith M, Sorenson J, D'Aversa G, et al. Treatment of experimental methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis endophthalmitis with intravitreal vancomycin and intravitreal dexamethasone. *The J Infect Dis* 1997;175:462-6.
- Yoshizumi MO, Lee GC, Equi RA, et al. Timing of dexamethasone treatment in experimental Staphylococcus aureus endophthalmitis. *Retina* 1998;18:130-5.
- Das T, Jalali S, Gothwal VK, et al. Intravitreal dexamethasone in exogenous bacterial endophthalmitis: results of a prospective randomised study. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1050-5.
- Graham R, Peyman G. Intravitreal injection of dexamethasone. *Arch Ophthalmol* 1974;92:149-54.
- Park SS, Vallar RV, Hong CH, et al. Intravitreal dexamethasone effect on intravitreal vancomycin elimination in endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1058-62.
- Gottlieb JL, McAllister, Guttman FA, et al. Choroidal blastomycosis. A report of two cases. *Retina* 1995;15:248-52.
- Coats ML, Peyman GA. Intravitreal corticosteroids in the treatment of exogenous fungal endophthalmitis. *Retina* 1992;12:46-51.
- Breit SM, Hariprasad SM, Mieler WF, Shah GK, Mills MD, Grand MG. Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(1):135-40.
- Hariprasad SM, Shah GK, Mieler WF, Feiner L, Blinder KJ, Holekamp NM, Gao H, Prince RA. Vitreous and aqueous penetration of orally administered moxifloxacin in humans. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(2):178-82.
- Ferrer C, Rodríguez A, Abad JL, Fernandez J, Alió JL. Bactericidal effect of intravitreal levofloxacin in an experimental model of endophthalmitis. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(5):678-82. Epub 2008 Jan 22.

Vitrectomía: tratamiento quirúrgico de la endoftalmitis

B. Corcóstegui, I. Nieto. Instituto de Microbiología Ocular de Barcelona (IMO).

Correspondencia: Borja Corcóstegui. Munner, 10. 08022 Barcelona.

El abordaje quirúrgico de las endoftalmitis, junto a la utilización de los antibióticos intraoculares, supuso en su momento un cambio favorable en el pronóstico para la recuperación visual de los pacientes con infecciones intraoculares.

En el momento actual, algunos cirujanos consideran siempre indicada la vitrectomía en presencia de endoftalmitis, al contrario de lo publicado por el *Endophthalmitis Vitrectomy Study* que en sus conclusiones consideraba recomendable la vitrectomía sólo para los pacientes con endoftalmitis cuya agudeza visual fuera igual o inferior a percepción de luz; cuando la agudeza visual es superior a percepción de luz, no está demostrada su ventaja respecto al tratamiento con inyecciones intravítreas. Desde la publicación del *Endophthalmitis Vitrectomy Study* algunas cosas han cambiado, tanto el desarrollo de nuevos agentes farmacológicos como las mejoras en la técnica quirúrgica, están modificando la actitud de los oftalmólogos a favor de considerar la vitrectomía como parte del tratamiento precoz en la mayoría de los casos.

Sin embargo, no está probado el beneficio de la misma; algunas de sus ventajas quedan neutralizadas por los riesgos que conlleva el procedimiento.

La complicación más grave que en el pasado se relacionaba con la vitrectomía es el desprendimiento de retina, hasta el 21% de pacientes tratados con vitrectomía y el 9% de los tratados con inyecciones intravítreas desarrollaban esta complicación; estos porcentajes han llegado a igualarse con el mejor conocimiento y avance en la técnica quirúrgica de los cirujanos que habitualmente la practican, 8,3% para cualquiera de los dos procedimientos. De la evolución de estos porcentajes se desprende que la experiencia, pero sobre todo la excelencia en la práctica quirúrgica, condiciona directamente la producción de esta grave complicación.

La presencia de desprendimiento de retina después de endoftalmitis está relacionada con muy pobre pronóstico visual. Las tracciones vítreas producidas en la periferia retiniana, al introducir y extraer los instrumentos o las agujas de inyección, pueden provocar roturas en la periferia retiniana con gran facilidad cuando la retina está inflamada. Otros factores que contribuyen a la aparición de desprendimiento de retina en estos ojos y que son menos controlables por parte del cirujano que realiza la vitrectomía, como la gran virulencia de algunos gérmenes o el hecho que estos ojos hayan tenido complicaciones en la cirugía previa, también son factores responsables de que se produzca un desprendimiento de retina, que, en general, supone muy pobre pronóstico visual.

La vitrectomía pars plana puede realizarse por dos o tres vías, 20, 23 o 25 gauges; lo más importante es extremar las precauciones para evitar complicaciones. La mala visualización del vítreo suele ser la norma en estos casos; la presencia de células, material fibrinoide o verdaderas membranas que cubren el área pupilar, se debe eliminar antes de iniciar la vitrectomía (Figura 1).

No debe pretenderse la remoción máxima del gel vítreo periférico, no es necesario y pueden producirse rupturas en la retina periférica al trabajar cerca. Tampoco es conveniente aspirar ni retirar el material que se encuentre adherido a la superficie de la retina, ya que fácilmente pueden producirse roturas. En general, la hialoides posterior suele estar separada y se observa una gran movilidad del gel en el centro de la cavidad vítreo; si la hialoides

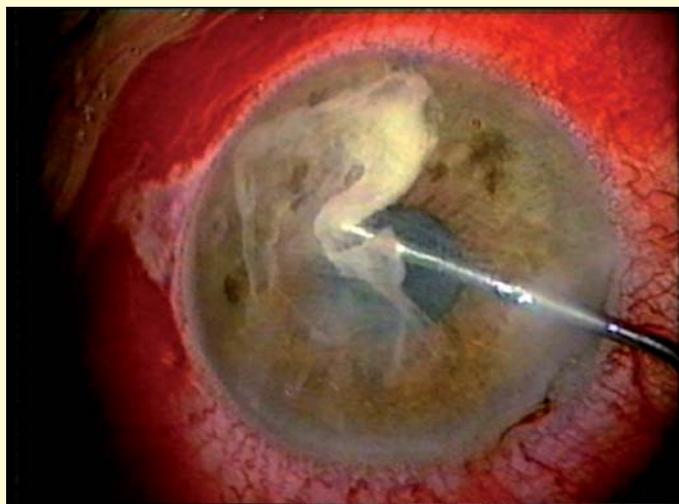


Figura 1.

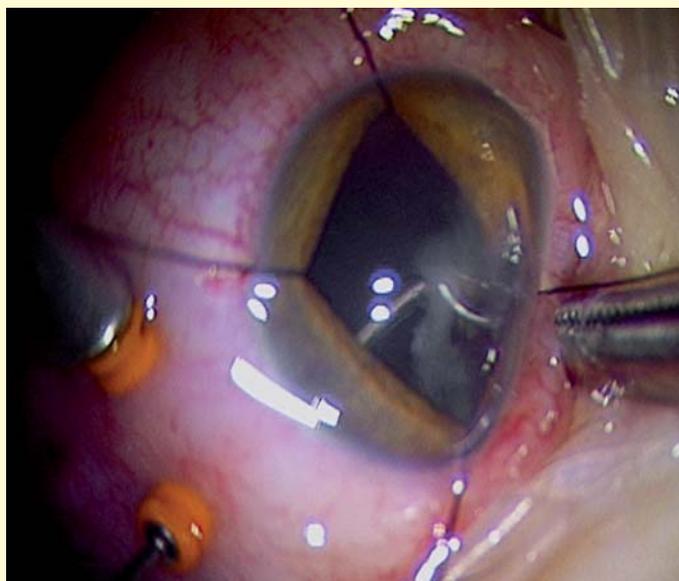


Figura 2.

está unida es preferible no hacer excesivas tracciones para su separación, y dejarla adherida es una posibilidad mejor que provocar otros accidentes.

La posibilidad de producirse un desprendimiento de retina durante o después de realizar una vitrectomía, teniendo en cuenta la gravedad de sus consecuencias y mientras el beneficio derivado del procedimiento quirúrgico no quede demostrado, obliga a una valoración individualizada en cada caso, porque la mayoría de las endoftalmitis postoperatorias están producidas por gérmenes de baja virulencia, sensibles a antibióticos de amplio espectro. La vitrectomía, en estos casos, debería discutirse.

En las endoftalmitis crónicas o tardías, que se caracterizan por presentarse como un cuadro inflamatorio leve o moderado, con poco dolor o ausencia de

él, que responden bien al tratamiento con corticoides, pero que recidivan, o también en las endoftalmitis que en primera instancia mejoran con el tratamiento del cuadro agudo pero que después de un periodo de tiempo o al dejar el tratamiento rebrotan, la decisión terapéutica que mejor ha demostrado su eficacia es la extracción de la lente y el saco capsular.

Las endoftalmitis tardías, crónicas o recurrentes suelen estar provocadas por uno o varios gérmenes de baja agresividad, que probablemente colonizan los restos cristalinos. Es muy importante eliminar totalmente dichos restos.

La extracción de la lente intraocular del saco capsular debe realizarse con el máximo cuidado, tanto en lo que se refiere a la incisión necesaria para la extracción como a la manipulación de la lente en la cámara anterior, teniendo

en cuenta la posibilidad de sustituir la lente, en el mismo acto o, lo que consideramos la opción más segura, de forma diferida.

La técnica quirúrgica después de excluir la lente, consiste en el abordaje por pars plana para la extracción de todos los restos cristalinos, no sólo la cápsula posterior, sino también los restos zonulares, para lo que es imprescindible realizar indentación escleral en los 360° en el plano de los procesos ciliares (Figura 2). El cirujano de vítreo que realiza la intervención debe estar familiarizado con esta maniobra.

La opción de insertar una lente en la cámara anterior con carácter secundario, una vez se resuelvan los procesos inflamatorios así como el probable edema macular que suele acompañar a estos cuadros, nos parece la elección de menor riesgo.