

Bases farmacológicas del tratamiento de las queratitis bacterianas

E. Rojas Álvarez¹
A. Pérez Ruiz²
J. González Sotero¹
LA. Lazo Lorente³

¹Especialista
1er grado
en Oftalmología
Especialista 1er grado
en MGI
Profesor Instructor
²Residente 2º año MGI
³Especialista 1er grado
en MGI
Profesor Instructor
Centro Oftalmológico
Hospital Abel
Santamaría Cuadrado
Pinar del Río
Cuba

Correspondencia:
Eduardo Rojas Álvarez
Centro Oftalmológico
Hospital Abel Santamaría
Cuadrado
Pinar del Río. Cuba
E-mail: dr_erojas@
princesa.pri.sld.cu

Resumen

Objetivo: Destacar las bases farmacológicas fundamentales del tratamiento de las queratitis bacterianas.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica teniendo en cuenta la literatura de los últimos 5 años del tema, a través de los buscadores en la plataforma de Infomed: Hinari, Medline, Ebessco fundamentalmente, entre otros. La información fue resumida para la confección del informe final de la investigación.

Resultados y conclusiones: Se obtuvieron varios elementos de aspectos generales de antibióticos, farmacocinética corneal y resistencia antimicrobiana útiles para el oftalmólogo que se enfrenta al tratamiento de queratitis bacterianas.

Resum

Objectiu: Destacar les bases farmacològiques fonamentals del tractament de les queratitis bacterianes.

Mètode: Es va realitzar una revisió bibliogràfica tenint en compte la literatura dels últims 5 anys del tema, a través dels cercadors en la plataforma de Infomed: Hinari, Medline, Ebessco fonamentalment, entre uns altres. La informació va ser resumida per a la confecció de l'informe final de la investigació.

Resultats i conclusions: Es van obtenir diversos elements d'aspectes generals d'antibiòtics, farmacocinètica corneal i resistència antimicrobiana útils per l'oftalmòleg que s'enfronta al tractament de queratitis bacterianes.

Summary

Objective: Highlighting the fundamental pharmacological bases of treatment of bacterial keratitis.

Method: A literature review was conducted taking into account the literature of the last 5 years the subject through the browsers on the platform Infomed: Hinari, Medline, Ebessco mainly, among others. Data were summarized for the preparation of the final report of the investigation.

Results and conclusions: There were several elements of general aspects of antibiotics, pharmacokinetics and antimicrobial corneal resistance useful for the ophthalmologist who is facing the treatment of bacterial keratitis.

Introducción

Las úlceras corneales graves son motivo frecuente de ingreso en el servicio de córnea. Las características de las mismas al examen en lámpara de hendidura permiten desde el punto de vista clínico orientar un diagnóstico en vistas a la terapéutica más adecuada en los primeros días de estadía hospitalaria.

Estudios realizados a nivel poblacional en África y Asia indican que la úlcera de córnea es la causa más importante de ceguera unilateral en los países en vías de desarrollo. En Nepal se encontró que la úlcera de

córnea, después de la catarata, es la etiología más importante de ceguera e invalidez visual representando el 7,9% de todas las cegueras. Estudios en niños en África han mostrado que aproximadamente el 70% de todos los problemas visuales son causadas por opacificación corneal^{1,2}.

Varios investigadores han reportado la prevalencia de patógenos bacterianos aislados de la úlcera de córnea. La severidad de estas infecciones y la pobre respuesta al tratamiento significa que estos ojos invariablemente llegarán a la ceguera. De ahí que resulte de vital importancia para el médico oftalmólogo, el

conocimiento de las bases farmacológicas de los tratamientos de queratitis bacterianas, específicamente los mecanismos de acción de los antibióticos, sus efectos adversos, conceptos generales como sinergismo, antagonismo, efecto postantibiótico, así como aspectos de farmacocinética corneal y resistencia antimicrobiana¹⁻³.

Método

Se realizó una revisión bibliográfica teniendo en cuenta la literatura de los últimos 5 años del tema, a través de los buscadores en la plataforma de Info-med: Hinari, Medline, Ebsco fundamentalmente, entre otras. La información fue resumida teniendo en cuenta el índice de impacto de las publicaciones, su novedad y ajuste con el tema en cuestión. Se presenta en forma de artículo de revisión.

Desarrollo

Definiciones y conceptos generales

Los antibióticos son sustancias producidas por diversas especies de microorganismos (bacterias, hongos y actinomicetos) que suprimen la proliferación de otros gérmenes y al final pueden destruirlos¹.

Se define como droga bacteriostática la que detiene la proliferación o multiplicación de los microorganismos. La droga bactericida es la que produce lisis de la pared y destrucción del microorganismo².

La Concentración Inhibitoria Mínima (MIC) es la mínima cantidad de antimicrobiano capaz de impedir el crecimiento de un microorganismo en unas condiciones normalizadas, después de un período de 18-24 horas de incubación^{2,3}.

La Concentración Mínima Bactericida (MBC) es la mínima cantidad de antimicrobiano capaz de destruir el 99,9% de una muestra inoculada en unas condiciones normalizadas^{5,6}.

El efecto de *sinergismo* es la inhibición de la proliferación bacteriana con una combinación de compuestos, cuando sus concentraciones son del 25% de la MIC de cada medicamento solo o cifras menores, lo que permite que un compuesto haga más sensible el microorganismo y el otro produzca bloqueo⁶.

El efecto *aditivo* es la necesidad de la mitad de la MIC de cada compuesto para generar bloqueo o efecto inhibitor. El efecto antagonista se produce

cuando se necesita más del 50% de la MIC de cada medicamento para producir efecto inhibitor^{2,4}.

Efecto postantibiótico (EPA) es el periodo de tiempo que necesitan las bacterias para lograr su crecimiento normal después de ser expuestas durante un tiempo determinado a la acción de antimicrobianos. Se debe a exposición previa al antimicrobiano. Depende del tipo de microorganismo, concentración del fármaco y duración del tratamiento^{3,5}.

Los mecanismos de acción de los antimicrobianos más usados en las queratitis bacterianas se resumen a continuación¹⁻⁵:

- Compuestos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana. (*penicilina, cefalosporinas, vancomicina, bacitracina*).
- Compuestos que actúan de modo indirecto sobre la membrana del microorganismo y afectan su permeabilidad y permiten la fuga de compuestos intracelulares (*polimixina y colistimetato*).
- Agentes que inhiben de forma reversible la síntesis de proteínas: (*cloranfenicol, tetraciclina, eritromicinas y clindamicina*).
- Agentes que se unen a la sub-unidad ribosomal 30S y alteran la síntesis de proteínas de forma irreversible (*aminoglucósidos*).
- Agentes que afectan el metabolismo del ácido nucleico: (*quinolonas que inhiben las DNA girasas*).

El oftalmólogo debe dominar los principios generales de la antibiótico-terapia en vistas a lograr tratamientos óptimos. En primer lugar sería ideal tener siempre el diagnóstico etiológico en vistas a comenzar una terapia antimicrobiana certera, en casos en que esto no es posible al inicio del cuadro (como ocurre en la mayoría de las queratitis bacterianas en nuestro medio) es de suma importancia la selección de la droga basada en la terapia empírica.

Otros principios incluyen el control de laboratorio y la respuesta clínica en las primeras 48 a 72 horas de la terapia aplicada. Principios igualmente importantes que debemos conocer previo a la aplicación del tratamiento son: la concentración del medicamento o tiempo de acción, la duración de la terapia antimicrobiana, la toxicidad y reacciones adversas y el costo del antibiótico³⁻⁶.

En ocasiones existe discrepancia entre susceptibilidad y respuesta clínica, en estos casos es menester considerar una probable selección inapropiada de la droga, dosis o vía de administración, la pobre difusión de la droga al sitio de infección, la posibilidad de superinfección, resistencia a la droga, o participación de dos o más organismos en el proceso^{7,8}.

Farmacocinética corneal

El globo ocular tópicamente acepta 0,025-0,040 ml, es decir de 0,5-0,8 gotas, 1 gota de colirio: 30-50 μ l. La cantidad máxima de líquido que puede contener el fondo de saco conjuntival es de 30 μ l. Las cantidades excesivas se eliminan por rebosamiento. En vistas a evitar el "washout effect" se debe esperar 5 minutos entre la administración de uno y otro colirio^{9,10}.

El colirio llega ya disuelto a la córnea, no sufre proceso de liberación, sino que se mezcla con película lagrimal precorneal y desde aquí se produce la absorción. Existe buena correlación entre la concentración de un fármaco en colirio y la concentración alcanzada en la córnea. La desepitelización y vascularización corneal incrementan la penetración corneal del fármaco^{11,12}.

El carácter lipo o hidrosoluble del fármaco influye en su penetración corneal. El epitelio y endotelio son impenetrables para fármacos hidrosolubles. El estroma es permeable a hidrosolubles pero no a liposolubles. El fármaco ideal para la penetración tópica debería ser lipo e hidrofílico. Los antibióticos liposolubles (cloranfenicol y tetraciclina) tienen mejor penetración corneal que los hidrosolubles⁹⁻¹².

La mejor forma para conseguir altas concentraciones de colirios en córneas, es aplicar frecuentemente gotas altamente concentradas en pequeños volúmenes. Un colirio para que alcance una concentración corneal eficaz debe aplicarse cada 30 min las primeras 48 horas de tratamiento. Son preferibles las presentaciones en gotas a los ungüentos en el tratamiento de la úlcera corneal, debido a que el petrolatum de estos puede impedir el paso de un segundo fármaco aplicado después del primero, además los ungüentos no pueden ser fortificados fácilmente. El uso de lentes de contacto conjuntamente con tratamiento tópico: en un primer momento disminuye la concentración del colirio que llega a córnea, en un segundo instante es depósito para elevar el nivel del medicamento en córnea¹³⁻¹⁶.

Aspectos generales de los grupos farmacológicos

Fluoroquinolonas

Bactericidas, inhiben la topoisomerasa del ADN. Equivalentes a terapias combinadas debido a su efectividad contra organismos multiresistentes. Alcanzan altas concentraciones en córnea y humor acuoso. La ciprofloxacina es el primero en seleccionarse en el tratamiento de queratitis bacterianas, sola o en combinación¹⁷⁻²⁰.

La combinación de cefazolina-fluoroquinolona tiene mayor susceptibilidad que cualquier agente terapéuti-

co único. La combinación cefazolina/fluoroquinolona era comparable a una combinación cefazolina/gentamicina. En contraste, la monoterapia de fluoroquinolonas ha mostrado equivalencia a la combinación tobramicina/cefazolina en el tratamiento de queratitis bacterianas^{21,22}.

Algunos de sus efectos adversos son la lesión del epitelio corneal (disminución de la penetración corneal), depósitos de cristales en la córnea y otros como quémosis y queratitis punteada superficial¹⁷⁻²⁰.

La susceptibilidad antibacteriana para pacientes con queratitis bacteriana presenta una susceptibilidad global a la ofloxacina, ciprofloxacina y norfloxacina, de 88.2%, 82.3% y 80.4%, respectivamente^{18,19}.

Las quinolonas de cuarta generación (moxifloxacino, gatifloxacino) presentan una semivida mayor, su espectro contra Gram negativos es más potente, además contra bacterias atípicas e intracelulares (Chlamydia, Mycoplasma, Micobacterias). Presentan mejor actividad frente a Gram positivos (neumococo) y buena actividad frente a anaerobios¹⁷⁻²².

Presentaciones:

- Ciprofloxacino (col 0.3 %) Alcon
- Norfloxacino (col 0,3%) Merck Sharp and Dohme
- Ofloxacino (col 0,3%) Allergan
- Lomefloxacino (col 0,3%) CIBA vision
- Moxifloxacina (col 0,5 %) Cipla
- Gatifloxacina (col 0,3 %) Cipla

Aminoglucósidos

Efectivos contra Gram negativos (*Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*) y algunos Gram positivos. Inefectivos contra estreptococos. Bactericida, inhiben la síntesis proteica de la bacteria. Por vía sistémica no logran concentraciones adecuadas en el globo ocular. La vía subconjuntival es óptima para la obtención de concentraciones terapéuticas en el humor acuoso y disminuye los efectos adversos sistémicos^{12,14}.

Gentamicina: Efectivo contra la mayoría de las especies de pseudomonas.

Tobramicina: Similar a gentamicina en cuanto a espectro y toxicidad. Es efectiva en más del 50% de las especies que son resistentes a gentamicina.

Amikacina: Útil ante los gérmenes resistentes a gentamicina y tobramicina²².

Los efectos adversos de forma general incluyen queratitis punteada, inhibición de la mitosis del epitelio

corneal, dermatitis de contacto y conjuntivitis pseudomembranosa^{12,14}.

Cefalosporinas

Uso muy difundido en oftalmología por el amplio espectro de acción y toxicidad relativamente baja. La cefazolina presenta muy buena penetración corneal y en el humor acuoso. Administradas por vía sistémica alcanzan escasas concentraciones en el globo ocular. Muy útiles en el tratamiento de las úlceras corneales en combinaciones. Reacciones adversas oculares escasas, más significativas cuando se usan por vía subconjuntival^{11,12}.

Vancomicina

Las soluciones de vancomicina para el uso oftálmico tópico son estables durante 2 semanas. La vancomicina tópica 1% a 2% debe ser la primera línea en el tratamiento de úlceras corneales causadas por el estafilococo methicillin-resistente^{8,10,12}.

Resistencia antimicrobiana

Se define como resistencia antimicrobiana a la capacidad que tienen los microorganismos de encontrar formas de escapar a la acción de los fármacos utilizados para curar las infecciones que causan, constituye un problema de salud mundial que dificulta el control de muchas enfermedades infecciosas^{3,6}.

Para poder sobrevivir, las bacterias desarrollan mecanismos de defensa sofisticados que contrarrestan los efectos dañinos de los antibióticos en su metabolismo. Algunas bacterias tienen una resistencia natural innata contra antibióticos específicos. Otras bacterias adquieren resistencia después de la exposición repetida a un antibiótico. Una de las principales preocupaciones con respecto a estas sustancias, es la propagación de resistencia de ciertas cepas bacterianas a la acción antibiótica^{14,23}.

Existen de forma general 2 tipos de resistencia: ambiental (por fenómenos físico-químicos) y la resistencia del microorganismo (natural o intrínseca y adquirida).

Algunos elementos influyen en el desarrollo de este fenómeno como el sobreuso de antibióticos especialmente los de amplio espectro, la prescripción de ciclos incompletos y/o muy largos, el empleo de dosis subinhibitorias, el uso de los antimicrobianos más potentes como primera elección, el empleo masivo en la ganadería y la prescripción inadecuada en el caso de infecciones víricas^{24,25}.

El uso innecesario o el sobre uso de antimicrobianos favorecen la selección y proliferación de cepas re-

sistentes y su diseminación. Una vez seleccionadas, las cepas resistentes son favorecidas por el uso de antibióticos y diseminadas a través de infecciones cruzadas. Cuando la resistencia está codificada en plásmidos transmisibles, puede también esta diseminarse entre distintas especies bacterianas. No existe la menor duda respecto al hecho de que el empleo de los antimicrobianos conlleva la aparición y posterior propagación de bacterias resistentes^{9,10,25}.

Se han reconocido dos áreas potencialmente corregibles, el masivo empleo de antimicrobianos en la ganadería y la prescripción inadecuada en el curso de infecciones víricas, especialmente en la población infantil y realizada más a menudo por médicos no pediatras¹⁰⁻¹².

Los animales de uso en nuestra alimentación han sido sospechosos de constituir una fuente importante de bacterias resistentes. Se les administran antibióticos tanto para el engorde (pollos, vacunos etc. como para evitar que contraigan infecciones, con lo cual estos animales-alimento se convierten en portadores de bacterias resistentes a antibióticos. Es así como se han podido detectar patrones plasmídicos con antibióticos resistentes en cepas aisladas de estos animales, cuyo perfil es muy semejante al que se encuentra en los humanos que los comieron^{14,23}.

La resistencia antimicrobiana puede producirse por mutación cromosómica o mediada por plásmidos, trasposones o integrones. Los plásmidos son estructuras de ADN extracromosómico que se replica de forma autóctona, se transfieren por conjugación o transducción (no conjugada). Los trasposones son genes que tienen la propiedad de moverse entre los replicones bacterianos, no se auto replican, presentes en plásmidos o cromosoma bacteriano. Los integrones son elementos genéticos integrados que funcionan de forma esporádica, como unidades recombinantes en sitios específicos²⁴⁻²⁶.

Los plásmidos R presentan ciertas ventajas adaptativas ya que evolucionan en respuesta a presiones ambientales, son capaces de conferir varias resistencias simultáneamente, tienen la capacidad de diseminarse epidémicamente de modo horizontal, están constituidos por "módulos" móviles (trasposones), no tienen efectos negativos sobre los demás caracteres de la bacteria, muchos de ellos responden a mayores concentraciones del antimicrobiano aumentando el número de copias^{10-12,24-26}.

A continuación se enumeran ejemplos de mecanismos de resistencia antimicrobiana:

- Modificación de barrera preexistente. Barrera natural Bacterias Gram negativas (membrana externa) (vancomicina, bacitracina, se produce por alteración en las porinas).

- Mecanismo de extrusión activa del antibiótico (tetraciclinas, en este caso mediado por plásmidos).
- Inactivación enzimático del antibiótico. Producción de β -lactamasa (enzimas inducibles y constitutiva). Cloranfenicol-acetiltransferasa (CAT) (Plasmídica-trasposón).
- Modificación enzimática de ácidos nucleicos por fosforilación, adenilación y acetilación. Cambios en los sitios de acción o falta de diana:
 - Metilasa de ARN inducida por presencia de eritromicina.
 - Mutaciones cromosómicas de la subunidad A de la ADN girasa (resistencia a quinolonas).

Bibliografía

1. Stelmack JA, Tang XC, Reda DJ, *et al.* LOVIT Study Group. Outcomes of the Veterans Affairs Low Vision Intervention Trial (LOVIT). *Arch Ophthalmol.* 2008; 126:608-17.15.
2. American Academy of Ophthalmology Vision Rehabilitation Panel. *Preferred Practice Pattern® Guidelines. Vision Rehabilitation for Adults.* San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2007. Cito en: <http://www.aao.org/ppp>.
3. Green M, Apel A, Stapleton F. A longitudinal study of trends in keratitis in Australia. *Cornea.* 2008;27:33-9
4. Green M, Apel A, Stapleton F. Risk factors and causative organisms in microbial keratitis. *Cornea.* 2008;27:22-7.
5. Mah-Sadorra JH, Yavuz SG, Najjar DM, *et al.* Trends in contact lens-related corneal ulcers. *Cornea.* 2005;24: 51-8.
6. Keay L, Edwards K, Naduvilath T, *et al.* Microbial keratitis predisposing factors and morbidity. *Ophthalmology.* 2006;113:109-16.
7. Keay L, Stapleton F, Schein O. Epidemiology of contact lens-related inflammation and microbial keratitis: a 20-year perspective. *Eye Contact Lens.* 2007;33:346-53.
8. Araki-Sasaki K, Nishi I, Yonemura N, *et al.* Characteristics of Pseudomonas corneal infection related to orthokeratology. *Cornea.* 2005;24:861-3.
9. Hsiao CH, Lin HC, Chen YF, *et al.* Infectious keratitis related to overnight orthokeratology. *Cornea.* 2005;24: 783-8.
10. Tseng CH, Fong CF, Chen WL, *et al.* Overnight orthokeratology-associated microbial keratitis. *Cornea.* 2005;24:778-82.
11. Wilhelmus KR. Acanthamoeba keratitis during orthokeratology. *Cornea.* 2005;24:864-6.
12. Yepes N, Lee SB, Hill V, *et al.* Infectious keratitis after overnight orthokeratology in Canada. *Cornea.* 2005; 24:857-60.
13. Rudolph T, Welinder-Olsson C, Lind-Brandberg L, Stenevi U. 16S rDNA PCR analysis of infectious keratitis: a case series. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004; 82:463-7.
14. Butler TK, Spencer NA, Chan CC, *et al.* Infective keratitis in older patients: a 4 year review, 1998-2002. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:591-6.
15. Joslin CE, Tu EY, Shoff ME, *et al.* The association of contact lens solution use and Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:169-80.
16. Khor WB, Aung T, Saw SM, *et al.* An outbreak of Fusarium keratitis associated with contact lens wear in Singapore. *JAMA.* 2006;295:2867-73.
17. Constantinou M, Daniell M, Snibson GR, *et al.* Clinical efficacy of moxifloxacin in the treatment of bacterial keratitis: a randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2007;114:1622-9.
18. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Ciloxan® (ciprofloxacin HCL ophthalmic solution), 0.3% as Base. NDA 19-992/S-020. 2006:4-5. Cito en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/019992s020lbl.pdf>. Acceso en Noviembre 11, 2010.
19. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Ocuflox® (ofloxacin ophthalmic solution) 0.3% sterile. NDA 19-921/S-008. 1999:7. Cito en: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/019921_S008_Ocuflox_Approval_Package.pdf. Acceso en Noviembre 10, 2010.
20. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Iquix® (levofloxacin ophthalmic solution) 1.5%. NDA 21-571. Cito en: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/21571_iquix_lbl.pdf. Acceso en Noviembre 12, 2010.
21. Parmar P, Salman A, Kalavathy CM, *et al.* Comparison of topical gatifloxacin 0.3% and ciprofloxacin 0.3% for the treatment of bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:282-6.
22. O'Brien TP, Maguire MG, Fink NE, *et al.* Efficacy of ofloxacin versus cefazolin and tobramycin in the therapy for bacterial keratitis. Report from the Bacterial Keratitis Study Research Group. *Arch Ophthalmol.* 113:1257-65.
23. Asbell PA, Colby KA, Deng S, *et al.* Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:951-8.
24. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Subcommittee. *Basic and Clinical Science Course.* External Disease and Cornea: Section 8, 2008-2009.
25. Butcko V, McMahon TT, Joslin CE, Jones L. Microbial keratitis and the role of rub and rinsing. *Eye Contact Lens.* 2007;33:421-3; discussion 424-5. 109.
26. Sharma S, Kunimoto D, Gopinathan U, *et al.* Evaluation of corneal scraping smear examination methods in the diagnosis of bacterial and fungal keratitis. A survey of eight tears of laboratory experience. *Cornea.* 2007;21 (7):643-7.