



# Revista Mexicana de Oftalmología

www.elsevier.es



## ► Artículo original

# Queratitis infecciosas: tendencias microbiológicas y sensibilidad a antibióticos. Segundo Reporte Anual del Grupo de Estudio de Microbiología Ocular del Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”

*Infectious keratitis: microbiological and antibiotic sensitivity trends. Second Annual Report of the Ocular Microbiology Study Group from the Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”*

Julio C. Hernández-Camarena,<sup>1</sup> Víctor M. Bautista-de Lucio,<sup>2</sup> Patricia Chirinos-Saldaña,<sup>1</sup> Alejandro Navas,<sup>1</sup> Arturo Ramírez-Miranda,<sup>1</sup> Alejandro Climent-Flores,<sup>1</sup> Mariana Ortiz-Casas,<sup>2</sup> Nadia L. López-Espinosa,<sup>2</sup> Carolina Gaona-Juárez,<sup>2</sup> Luis A. Bautista-Hernández,<sup>2</sup> Enrique O. Graue-Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Córnea y Cirugía Refractiva, Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”, México D.F., México

<sup>2</sup> Departamento de Microbiología y Proteómica Ocular, Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”, México D.F., México



### Palabras clave:

Queratitis infecciosa, raspado corneal, cultivos, antibiograma, sensibilidad a antibióticos, México.

### ► Resumen

**Objetivos:** Reportar la frecuencia y características microbiológicas de los patógenos corneales más comúnmente aislados en queratitis infecciosas, en un centro de referencia oftalmológica en México, así como reportar los patrones de resistencia y sensibilidad *in vitro* a los antibióticos comúnmente usados en la comunidad.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, muestras obtenidas de córneas con diagnóstico de queratitis infecciosa en el periodo enero a diciembre de

### ► Abstract

**Objectives:** To report the frequency and microbiological characteristics of the most commonly isolated corneal pathogens from infectious keratitis in a reference center in Mexico City. To describe the *in vitro* resistance and sensitivity patterns to the common use antibiotics in the community.

**Material and methods:** Retrospective study, samples were obtained from corneas with diagnosis of infectious keratitis in the period January-December

### Keywords:

Infectious keratitis, corneal scrapes, cultures, antibiogram, antibiotic sensitivity, Mexico.

**Correspondencia:** Dr. Enrique O. Graue Hernández. Jefe del Departamento de Córnea y Cirugía Refractiva, Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”, IAP. Chimalpopoca N° 14, Colonia Obrera, C.P. 06800, México D.F., México. Teléfono: (+ 52) 555442 1700, ext. 3710 (oficina). Fax: (+ 52) 55544 21700, ext. 3701. Correo electrónico: egraueh@gmail.com

0187-4519/\$ - see front matter © 2013 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Elsevier México. Todos los derechos reservados.

2012. Se analizaron resultados de cultivos, tinciones y antibiogramas.

**Resultados:** Total de 120 raspados corneales tomados durante el estudio. Se obtuvieron patógenos en 55 muestras (45.83%), 49 (88.4%) atribuidas a organismos bacterianos. El *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) fue el organismo más comúnmente aislado y la *Pseudomonas aeruginosa* el Gram negativo más común. Se registraron cinco casos (7.35%) de queratitis asociada a *Kocuria sp.*, que mostraron sensibilidad del 100% a moxifloxacino, ciprofloxacino, gentamicina y oxacilina. El 89.58% de los cultivos fueron sensibles a moxifloxacino y vancomicina, observándose sensibilidad del 85.71% a gentamicina. Se mostró resistencia a ciprofloxacino en 24.48% de total de los cultivos y en 36.84% de los aislados de *S. epidermidis*. El 100% de los cultivos de *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) fueron resistentes a moxifloxacino y ciprofloxacino.

**Conclusiones:** Dada la alta sensibilidad de los principales microorganismos a quinolonas, se recomiendan como tratamiento empírico inicial en queratitis infecciosas. Se observó una resistencia de 39.35% de los Gram positivos a oxacilina, una multiresistencia del *E. faecalis* a los antibióticos probados y cinco casos de queratitis por *Kocuria sp.*, organismo oportunista no comúnmente asociado a queratitis.

2012. Results of cultures, stains and antibiograms were analyzed.

**Results:** A total of 120 corneal scrapes were taken during the study period. Pathogens were obtained in 55 samples (45.83%), 49 (88.4%) of them attributed to bacterial organisms. *Staphylococcus epidermidis* was the most common isolated organism and *Pseudomonas aeruginosa* the most common Gram negative. We registered 5 cases of keratitis associated to *Kocuria sp.*, all of them were 100% sensitive to moxifloxacin, ciprofloxacin, gentamicin and oxacillin. 89.58% of the isolates were sensitive to moxifloxacin and vancomycin, observing a general sensitivity of 85.71% to gentamicin. Resistance to ciprofloxacin was observed in 24.48% of the isolates and in 36.84% of the *Pseudomonas* isolates. All the *Enterococcus faecalis* isolates were moxifloxacin and ciprofloxacin resistant.

**Conclusions:** The most common causative microorganisms were sensitive to quinolones; hence we recommend its use as empiric treatment in infectious keratitis. Resistance to oxacillin was observed in 39.35% of Gram positives, antibiotic multiresistance of the analyzed *Enterococcus* isolates was remarkable and five cases of *Kocuria sp.* keratitis, an opportunistic organism not usually associated to keratitis, were observed.

## ► Introducción

La queratitis infecciosa es una causa importante de morbilidad ocular que puede resultar en pérdida visual severa, es una de las causas más comunes de ceguera corneal.<sup>1</sup> La determinación temprana del agente infeccioso causal y de su sensibilidad a los antibióticos, es esencial para lograr resultados terapéuticos favorables, mejorar el pronóstico visual y preservar la integridad del globo ocular.<sup>2</sup> Sin la instauración de la antibioterapia adecuada, sólo el 50% de los ojos con queratitis microbiana tendrán buenos resultados visuales.<sup>3</sup>

Las recomendaciones iniciales en el manejo de la queratitis infecciosa incluyen el uso empírico de un antibiótico de amplio espectro (quinolona de cuarta generación) o el uso concomitante más de un antibiótico reforzado, mientras el

organismo causal es identificado.<sup>4</sup> El uso generalizado de antibióticos de amplio espectro, pueden relacionarse con un cambio en el espectro de microorganismos y en su sensibilidad a antibióticos.<sup>5</sup> Se han observado cambios regionales en las tendencias microbiológicas en las queratitis infecciosas y evidencia de cambios en los patrones de sensibilidad a antibióticos, así como emergencia de cepas resistentes a los antimicrobianos disponibles.<sup>5,6</sup>

Los estudios epidemiológicos locales permiten determinar la frecuencia de los organismos causales y de su patrón de sensibilidad a los antibióticos de uso común en la comunidad, proveyendo una guía basada en evidencia que permita lograr un manejo exitoso de las queratitis microbianas.<sup>7-9</sup>

El presente estudio tiene como objetivo reportar la frecuencia y características microbiológicas de los patógenos corneales más comúnmente

aislados en queratitis infecciosas, en un centro de referencia oftalmológica en México, reportar los patrones de resistencia y sensibilidad *in vitro* a los antibióticos comúnmente usados en la comunidad; así como comparar estos resultados con los obtenidos en nuestro Instituto para el ciclo 2011.<sup>8</sup> Finalmente, se proveen recomendaciones sobre nuevas tendencias en investigación microbiológica y uso de antibióticos en la terapia de las queratitis infecciosas.

## ► Material y métodos

Estudio retrospectivo realizado en el Instituto de Oftalmología Fundación "Conde de Valenciana" entre 1º de enero al 31 de diciembre de 2012. Se analizó la base de datos del Departamento de Microbiología y Proteómica Ocular de la misma Institución, para identificar las muestras obtenidas de raspados corneales de córneas con diagnóstico de queratitis infecciosa en el periodo mencionado. La base de datos posteriormente fue utilizada para obtener información demográfica básica, resultados de las tinciones y cultivos, así como la sensibilidad y resistencia a antibióticos.

Los cultivos corneales se tomaron de manera rutinaria utilizando un hisopo de alginato de calcio, previa instilación de anestésico tópico (Tetracaína, Ponti Ofteno, Laboratorio Sophia, Zapopan, Jal., México). Posteriormente, se inocularon cuatro medios sólidos (agar sangre, agar chocolate, sal manitol y Sabouraud) y uno líquido (caldo de infusión cerebro-corazón). Los medios fueron cultivados bajo las condiciones atmosféricas apropiadas (37°C/5% CO<sub>2</sub>). Los cultivos fueron determinados como positivos cuando hubo crecimiento en la línea de inoculación, en al menos un medio sólido. Se realizaron tinciones de Gram y Giemsa para todas las muestras; sin embargo, una microscopía positiva para tinción en ausencia de crecimiento bacteriano en el cultivo, fue considerada como evidencia insuficiente para crecimiento de microorganismos.

Se utilizó el sistema automatizado VITEK 2C® (Laboratorio bioMérieux, Francia), para identificación bacteriana y determinación de la sensibilidad antimicrobiana a antibióticos. Se analizaron 10 antibióticos utilizados rutinariamente en patologías infecciosas oculares: oxacilina (1 µg), sulfas (300 µg), vancomicina (30 µg), gentamicina (30 µg), ciprofloxacino (5 µg), ceftriaxona (30 µg),

cefazolina (30 µg), tobramicina (10 µg), tetraciclina (30 µg) y moxifloxacino (5 µg).

## ► Resultados

### Demografía

Durante el periodo entre enero a diciembre de 2012, 120 muestras de raspados corneales fueron recolectadas de 120 pacientes. Sesenta y cinco pacientes fueron mujeres (54.2%) y 55 (45.8%) fueron hombres. La edad promedio de los pacientes fue de 45.40 ± 21.56 años, con un rango de 2-84 años. El 35.83% de las muestras analizadas (43/120 muestras), tenían tratamiento con algún tipo de antibiótico tópico, previo a la realización de cultivo y tinciones.

El cultivo fue positivo en 45.83% (55 aislados) de las muestras, identificándose 16 diferentes microorganismos (**Tabla 1**), sin reportarse infecciones polimicrobianas.

### Características clínicas

Se registraron los hallazgos relevantes (factores de riesgo y hallazgos clínicos) para los cinco microorganismos más comúnmente aislados en el estudio (**Tabla 2**). El 78.9% (15/19) de las queratitis por *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) se caracterizaron por tener infiltrados inflamatorios densos y bien delimitados. Se describió un infiltrado inflamatorio denso y secreción abundante en el 71.4% (5/7) y 85.7% (6/7), respectivamente, de los casos por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). El 100% de los casos (5/5) de queratitis por *Kocuria sp.*, se caracterizó por presentar abundante secreción mucoide. El uso de lente de contacto blando se observó como factor de riesgo asociado en el 50% (3/6) de los casos, por queratitis por *Pseudomonas*. Todos los casos de queratitis fúngicas tuvieron como antecedente, el uso de antibiótico tópico por más de una semana.

### Cultivos y tinciones

Las bacterias constituyeron el 89.09% (49 aislados) de los cultivos positivos, 10.91% (seis aislados) de cultivos fueron positivos para infecciones fúngicas y no hubo reportes de queratitis por parásitos.

El 69% (38) del total de los aislados fueron bacterias Gram positivos. El *S. epidermidis* fue el

► **Tabla 1.** Queratitis infecciosa por especies.

		Nº de cultivos positivos	% del total de organismos aislados
<b>Aislados de Gram positivos</b>		<b>38</b>	<b>69.09%</b>
	<i>S. epidermidis</i>	19	27.94%
	<i>S. aureus</i>	7	11.76%
	<i>Kocuria sp.</i>	5	7.35%
	<i>S. hominis</i>	3	5.88%
	<i>S. viridans</i>	1	4.41%
	<i>S. warneri</i>	1	2.94%
	<i>S. chromogenes</i>	1	1.47%
	<i>Kytococcus sp.</i>	1	1.47%
<b>Aislados de Gram negativos</b>		<b>11</b>	<b>20.00%</b>
	<i>P. aeruginosa</i>	6	10.91%
	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	3.64%
	Otros Bacilos	3	5.45%
Total organismos bacterianos		<b>49</b>	<b>88.24%</b>
<b>Aislados fúngicos</b>		<b>6</b>	<b>10.91%</b>
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	2	3.64%
	<i>Fusarium sp.</i>	2	3.64%
	<i>Candida albicans</i>	1	1.82%
	<i>Penicillium sp.</i>	1	1.82%
<b>Total</b>		<b>55</b>	<b>100%</b>

► **Tabla 2.** Antibiótico recomendado por microorganismo.

Microorganismo	Hallazgos clínicos relevante	Antibiótico recomendado
<i>S. epidermidis</i>	Infiltrado inflamatorio denso delimitado (78.9%)	Tobramicina, moxifloxacino
<i>S. aureus</i>	Secreción abundante (71.4%), infiltrado inflamatorio denso (85.7%)	Tobramicina, moxifloxacino
<i>P. aeruginosa</i>	Uso de lente contacto blando (50%)	Ciprofloxacino, gentamicina
Hongos	Uso previo de antibiótico (100%)	

organismo más comúnmente cultivado (19 aislados, 34.55%), seguido de *S. aureus* (siete aislados, 12.73%) y *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (seis aislados, 10.91%) (**Tabla 1**). El 69% (38) del total de los aislados fueron bacterias Gram positivas en orden de frecuencias, después del *S. epidermidis* y *S. aureus* fueron el *Kocuria sp.* (cinco aislados, 9.09%) y el *Staphylococcus hominis* (*S. hominis*) (tres aislados, 5.45%). Después de la *P. aeruginosa*, el *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) fue

el organismo más representativo en los aislados bacterianos Gram negativos (dos aislados, 3.64%).

En todos los casos donde los cultivos fueron positivos, la tinción se correlacionó con el tipo de microorganismo aislado. En 13.84% (9/65) de los cultivos donde no se obtuvo desarrollo bacteriano, se reportó tinción para Gram positivo (cinco cocos Gram positivos, 7.69%) o identificación de estructuras fúngicas (cinco casos con identificación de hifas, 6.15%).



► **Tabla 3.** Sensibilidad y resistencia de los aislados bacterianos.

	Oxa N° (%)	Sss N° (%)	Van N° (%)	Gm N° (%)	Cip N° (%)	Cft N° (%)	Cz N° (%)	Tob N° (%)	Tet N° (%)	Mox N° (%)
S	29 (59.2)	38 (77.5)	43 (87.8)	42 (85.7)	37 (75.5)	40 (81.6)	37 (75.5)	41 (83.7)	39 (79.6)	44 (89.8)
R	20 (40.8)	11 (22.5)	6 (12.2)	7 (14.3)	12 (24.5)	9 (18.4)	12 (24.5)	8 (16.3)	10 (20.4)	5 (10.2)
Total	49 (100)	49 (100)	49 (100)	49 (100)	49 (100)	49 (100)	49 (100)	49 (100)	49 (100)	49 (100)

S: sensibilidad; R: resistencia; Oxa: oxacilina (R= $\geq 4\mu\text{g/mL}$ , S= $\leq 2\mu\text{g/mL}$ ); Sss: sulfas (R= $\geq 350\mu\text{g/mL}$ , S= $\leq 100\mu\text{g/mL}$ ); Van: vancomicina (R= $\geq 15\mu\text{g/mL}$ , S= $\leq 2\mu\text{g/mL}$ ); Gm: gentamicina (R= $\geq 8\mu\text{g/mL}$ , S= $\leq 4\mu\text{g/mL}$ ); Cip: ciprofloxacino (R= $\geq 4\mu\text{g/mL}$ , S= $\leq 1\mu\text{g/mL}$ ); Cft: Ceftriaxona (R= $\geq 64\mu\text{g/mL}$ , S= $\leq 8\mu\text{g/mL}$ ); Cz: cefazolina (R= $\geq 32\mu\text{g/mL}$ , S= $\leq 8\mu\text{g/mL}$ ); Tob: tobramicina (R= $\geq 8\mu\text{g/mL}$ , S= $\leq 4\mu\text{g/mL}$ ); Tet: tetraciclinas (R= $\geq 16\mu\text{g/mL}$ , S= $\leq 4\mu\text{g/mL}$ ); Mox: moxifloxacino (R= $\geq 8\mu\text{g/mL}$ , S= $\leq 2\mu\text{g/mL}$ ).

## Sensibilidad a antibióticos de uso común en oftalmología

### General

Un total de 49 cultivos fueron probados para su sensibilidad ante moxifloxacino, de los cuales 44 (89.79%) fueron sensibles al mismo. Un comportamiento muy similar se observó en los cultivos probados ante vancomicina, gentamicina y ciprofloxacino con una sensibilidad de 89.58%, 85.71% y 75.51%, respectivamente. Se observó una resistencia moderada a baja de los cultivos probados ante la cefalosporinas de uso oftalmológico probadas en el antibiograma, siendo resistentes a cefazolina el 24.48% de los aislados bacterianos (Tabla 3).

El 40.81% de los cultivos analizados fueron resistentes a oxacilina (Tabla 3). La resistencia a oxacilina se observó para Gram positivos en 39.53% de los aislados y en 50% de los aislados para Gram negativos (Figura 1).

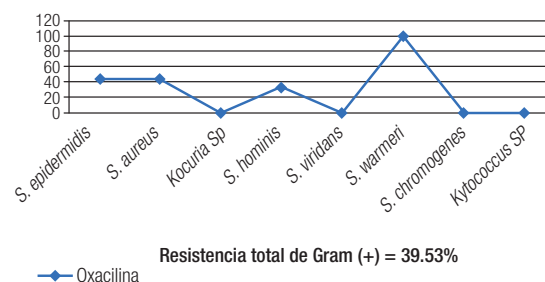
### Resistencia por organismos

El 100% de los aislados de *S. epidermidis* fueron sensibles a vancomicina, cefazolina, tobramicina y moxifloxacino. Este microorganismo mostró una sensibilidad a gentamicina y ciprofloxacino (73.68% y 63.15%, respectivamente). El 42.10% de los cultivos de *S. epidermidis* fueron resistentes a oxacilina/metilicina.

El *S. aureus* mostró una sensibilidad de 100% para vancomicina, gentamicina y tobramicina, la sensibilidad a moxifloxacino fue de 71.42%; con resistencias de 14.28% a cefazolina y ciprofloxacino y 42.85% a metilicina.

Los cultivos de *P. aeruginosa* fueron 100% sensibles para ciprofloxacino, tobramicina y

► **Figura 1.** La resistencia total de Gram positivos a metilicina fue de 39.53%. Los dos principales patógenos Gram positivos (*S. epidermidis* y *S. aureus*) tuvieron una resistencia de 40%.



moxifloxacino, teniendo ésta una resistencia del 100% a cefazolina y ceftriaxona.

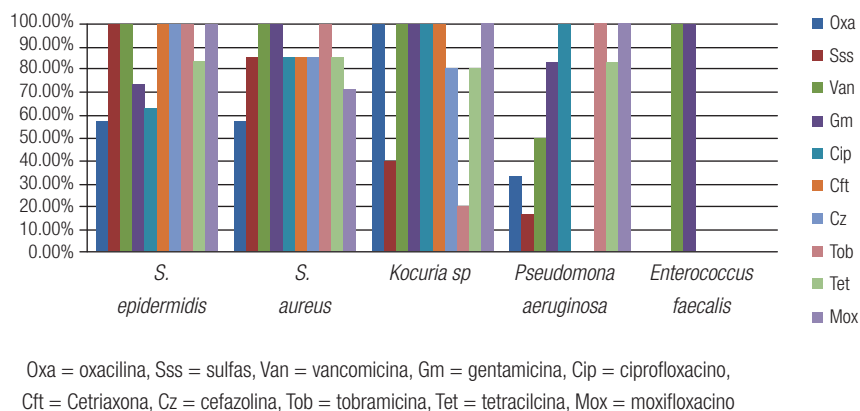
Las Figuras 2 y 3 resumen la sensibilidad y resistencia de los cinco principales microorganismos bacterianos aislados, para los antibióticos probados en el antibiograma.

### Tendencias estacionales

Se observó una tendencia a un aumento en la incidencia mensual de queratitis hacia los meses de finales de verano y otoño, con un pico de incidencia en noviembre, registrándose 17 casos (Figura 4). La distribución mensual de las queratitis según la etiología (bacteriana o fúngica) siguió un patrón similar, observándose una distribución no equitativa en el año con una tendencia al aumento en incidencia en los meses de finales de verano (agosto) y otoño (septiembre, octubre y noviembre) (Figura 5). No se observó una tendencia significativa en el patrón estacional o en la incidencia mensual para los grupos específicos de microorganismos bacterianos o fúngicos.



► **Figura 2.** Porcentaje de aislados de microorganismos que mostraron sensibilidad a los diferentes antibióticos probados en el estudio. Se observó una buena sensibilidad a la vancomicina, gentamicina y moxifloxacino de la mayoría de los aislados de Gram positivos. El 100% de los aislados fueron sensibles a tobramicina y moxifloxacino.



## ► Discusión

El análisis de las muestras corneales derivadas de queratitis infecciosas en este estudio fue positivo para el cultivo de microorganismos en el 44.83% de los casos, por debajo de lo reportado por algunas otras series (51.8% - 71.9%).<sup>10-12</sup> El uso de antibiótico tópico previo a la toma y realización del cultivo de la úlcera corneal infecciosa puede disminuir la tasa de recuperación de microorganismos, disminuyendo la posibilidad de obtener un cultivo positivo.<sup>13</sup> En el presente estudio, 35.83% de los pacientes tenían antecedentes de uso previo de antibiótico tópico, lo que pudiera justificar la baja tasa de positividad de cultivo en nuestra serie; otra posible explicación de esta baja tasa es el uso de anestésico con conservadores (tetracaína), ya que según lo reportado por Labetoulle y colaboradores, el uso de anestésico con conservadores (tetracaína) conlleva a un mayor número de resultados falsos negativos comparados con el uso de anestésicos sin conservadores.<sup>14</sup>

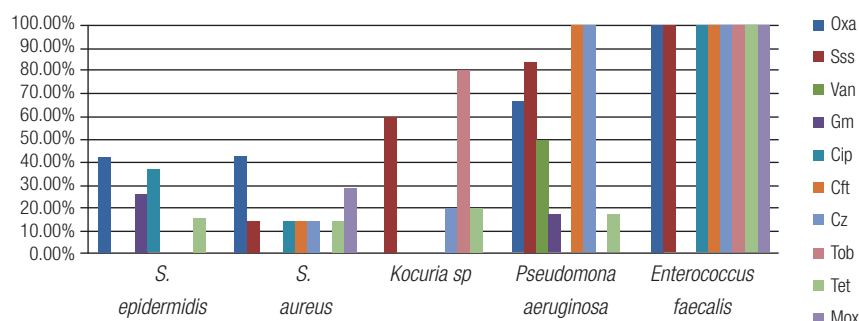
Coincidente con lo reportado en la literatura médica,<sup>15,16</sup> los microorganismos más comúnmente aislados (69.09% de los patógenos cultivados en el presente estudio) fueron los Gram positivos. La especie *Staphylococcus* predominó en los aislados y el organismo Gram negativo más frecuente fue *P. aeruginosa*.

El 10.91% de los cultivos resultaron positivos para hongos, congruente con la baja incidencia (5%-20%) de las queratitis fúngicas reportada en grandes series de queratitis microbianas.<sup>17,18</sup>

Los organismos fúngicos más comunes fueron *Aspergillus fumigatus* y *Fusarium sp.*, acorde a lo previamente reportado por series en EU<sup>17,19</sup> (en orden de frecuencia: *Aspergillus sp.*, *Fusarium sp.*, *Candida sp.* y *Curvularia sp.*) y en México<sup>20</sup> (en orden de frecuencia: *Fusarium sp.*, *Aspergillus flavus* y *Curvularia sp.*). Aunque *Aspergillus sp.* es considerado mundialmente como el organismo causal de la mayoría de las úlceras corneales fúngicas, *Fusarium sp.* es el microorganismo más comúnmente aislado en reportes provenientes del sur de Estados Unidos, Europa, China y África.<sup>21,22</sup>

Es importante mencionar la incidencia de cinco casos de queratitis asociada a infección por *Kocuria sp.* (dos casos de *Kocuria kristinae*, dos casos de *Kocuria rosea* y un caso de *Kocuria varians*). El género *Kocuria* es un coco Gram positivo, coagulasa negativo, de la familia *Micrococcaceae*; es una bacteria comensal de la orofaringe y de la piel en el humano y es considerada oportunista, dado que es responsable de procesos infecciosos que generalmente complican enfermedades graves subyacentes.<sup>23,24</sup> Debido a la dificultad para la identificación del organismo por ensayos fenotípicos, síndromes clínicos asociados a este agente se creían raros; sin embargo, se prevé que la prevalencia de las infecciones por estas bacterias aumente con la implementación de equipos de identificación microbiana más sensibles (ejemplo, identificación basada en genoma).<sup>24,25</sup>

► **Figura 3.** Porcentaje de aislados de microorganismos que mostraron resistencia a los diferentes antibióticos probados en el estudio. Se observó resistencia del 100% de los aislados de *E. faecalis* a todos los antibióticos probados, excepto vancomicina y gentamicina.



Oxa = oxacilina, Sss = sulfas, Van = vancomicina, Gm = gentamicina, Cip = ciprofloxacino, Cft = Ceftriaxona, Cz = cefazolina, Tob = tobramicina, Tet = tetraciclina, Mox = moxifloxacino

En nuestro caso hubo un cambio en el sistema de identificación microbiológica, del sistema VITEK 2\* (Laboratorio bioMérieux, Francia) al sistema VITEK 2C\*; que ofrece una base de datos para la identificación de microorganismos más extensa, una plataforma con mejoras en la automatización, resultados más rápidos y mayor confiabilidad, dado que elimina las operaciones manuales repetitivas.

Casi el 90% de los microorganismos aislados en el presente estudio fueron sensibles a moxifloxacino, 85% y 83% sensibles a gentamicina y tobramicina respectivamente, lo cual propone a los antibióticos previamente mencionados (principalmente a la fluoroquinolona, antibiótico de amplio espectro); éstas son quinolonas de cuarta generación, sólo existen dos en el mercado mexicano y sólo se estudia como una excelente opción para tratamiento empírico con monoterapia, mientras se esperan los resultados de la investigación microbiológica o cuando no se cuenta con los medios para realizar la misma.

Existen reportes sobre el incremento en la resistencia a fluoroquinolonas en aislados de *S. aureus* y *Pseudomonas sp.*<sup>9,26</sup> En el presente estudio los dos principales microorganismos Gram positivos (*S. epidermidis* y *S. aureus*) mostraron una sensibilidad moderada a ciprofloxacino (63.1% y 85.7%, respectivamente), mientras que se reportó una sensibilidad del 100% de los aislados de *P. aeruginosa*. Así, el ciprofloxacino representa una

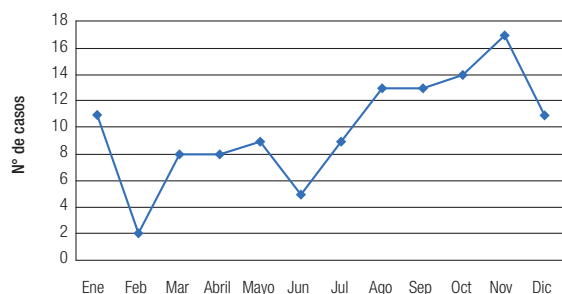
opción de monoterapia empírica viable para las úlceras corneales microbianas en la muestra analizada, siendo que tres cuartas partes del total de los microorganismos aislados son sensibles a la misma y es específicamente útil en casos de sospecha de infección por *Pseudomonas*; planteando la ventaja de tener un menor costo que el moxifloxacino.

De igual manera, se observó una sensibilidad del 95% de los microorganismos Gram positivos a vancomicina y del 83.3% de los Gram negativos a gentamicina y tobramicina, sugiriendo la eficacia de su uso combinado como antibióticos fortificados en el tratamiento empírico de las queratitis infecciosas.

Los aislados de *P. aeruginosa*, además de mostrar una excelente sensibilidad al ciprofloxacino, presentaron una notable sensibilidad a los aminoglucósidos (gentamicina y tobramicina) y moxifloxacino. Nuevamente, este hallazgo permite reafirmar a los aminoglucósidos como una buena terapia empírica inicial, en casos de sospecha de queratitis por *P. aeruginosa*, y a las quinolonas como monoterapia inicial.

Se observó una notable tendencia a la resistencia del 100% a la mayoría de los antibióticos probados de los aislados de *E. faecalis*, observándose sensibilidad del 100% a vancomicina y gentamicina. Existen pocos reportes sobre queratitis infecciosa causada por cepas multirresistentes de *E. faecalis*, poca experiencia sobre su evolución

► **Figura 4.** Se observa un aumento en la incidencia de los casos de queratitis, hacia los meses de finales de verano y otoño.



clínica y su respuesta al tratamiento con antibiótico;<sup>27</sup> sin embargo, a pesar de que los reportes en general muestran úlceras complicadas, la mayoría de los casos reportados mostraron sensibilidad a vancomicina y una buena respuesta al tratamiento.<sup>28</sup>

La oxacilina comparte los mismos mecanismos de resistencia bacteriana que la metilicina,<sup>29</sup> y desde 1990 es el antibiótico utilizado para probar resistencia a metilicina en cepas de estafilococos.<sup>30</sup> En la serie actual, 39.53% de los organismos Gram positivos mostraron una resistencia del 100% a oxacilina/metilicina; mostrando una disminución con el observado en el reporte previo de nuestro grupo de estudio<sup>8</sup> (72.72% en el 2011); pudiendo este fenómeno estar relacionado al menor número de úlceras tratadas previamente con antibiótico, comparando 2012 con el año previo (55.8% en 2011 vs. 35.83% en 2012) y al surgimiento de aislados de *Kocuria sp.* (100% sensibles a oxacilina), lo que modificó la tendencia de sensibilidad a metilicina de los Gram positivos. El *S. aureus* y el *S. epidermidis* (organismos Gram positivos más comunes en este reporte), mostraron resistencia a oxacilina en 42% de los aislados, mientras que en el reporte previo se mostró una resistencia del 75% y 100%, respectivamente.<sup>8</sup>

Algunos hallazgos clínicos relevantes encontrados en nuestro estudio al analizar los cuatro microorganismos aislados más comunes, fueron: infiltrado inflamatorio denso y bien delimitado en el 78.9% de las queratitis por *S. epidermidis*; y secreción abundante e infiltrado inflamatorio denso (en 71.4% y 85.7%, respectivamente) en las queratitis por *S. aureus*. El 50% de los pacientes con queratitis cuyo raspado corneal fue positivo para

*Pseudomonas*, tenía como antecedente el uso de lente de contacto, coincidiendo con lo reportado por la literatura médica como factor de riesgo predisponente para el desarrollo de úlcera corneal por este microorganismo.<sup>31</sup> La **Tabla 2**, resume los hallazgos relevantes encontrados para los principales patógenos aislados y el antibiótico recomendado como tratamiento, según los resultados de nuestro análisis.

El análisis de tendencias estacionales, mostró una mayor incidencia de las queratitis infecciosas en los meses de finales de verano y otoño. Esto es congruente con lo reportado en la literatura médica, donde la mayor incidencia de queratitis infecciosas se presenta en los meses con climas cálidos (comúnmente época de cosecha) y ventosos (**Figura 4**).<sup>32,33</sup> El patrón estacional de las queratitis infecciosas es útil para guiar el tratamiento empírico de las mismas en áreas con acceso limitado de cuidado oftalmológico; asimismo, es esencial para orientar el tamizaje de las queratitis en áreas donde el entrenamiento oftalmológico es mínimo.<sup>33</sup>

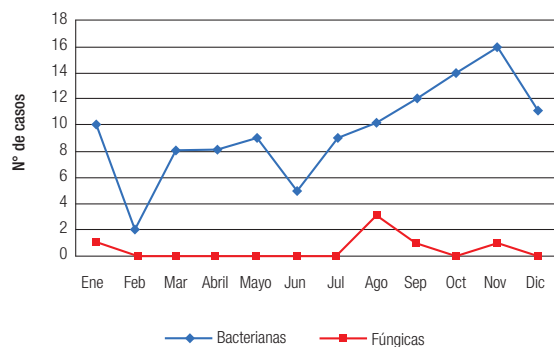
Una limitación de nuestro estudio es que a pesar de reportar tendencias microbiológicas y perfil de antibiograma en queratitis infecciosas en una población específica (Ciudad de México), es difícil aseverar que los datos reportados sean propios de esta región geográfica, dado que en nuestro centro oftalmológico son atendidos pacientes que vienen también de otras localidades (interior del país).

En general, la recomendación es que el manejo de las queratitis infecciosas severas (involucrando el eje pupilar, infiltrado mayor de 2 mm, lisis severa, reacción importante en cámara anterior), debe ser guiado por cultivo. En queratitis con tratamiento empírico previo y sin respuesta al mismo, suspender el tratamiento por 24-48 horas ayudará a aumentar la tasa de recuperación de microorganismos y mejorará la probabilidad de obtener un cultivo positivo.<sup>34</sup>

Tras realizar el cultivo corneal, se debe de iniciar la terapia antimicrobiana empírica con un antibiótico de amplio espectro (monoterapia con fluoroquinolonas de cuarta generación o combinación de fortificados), impregnando cada minuto por los primeros cinco minutos, cada cinco minutos por los siguientes 15 minutos y cada 15 minutos por una hora.<sup>35</sup> Se deberá continuar con la antibioticoterapia cada hora durante las primeras 24-48 horas, realizando evaluación clínica en casos severos (involucro estromal profundo o úlceras



► **Figura 5.** Se observa una tendencia hacia un aumento en la incidencia de las queratitis en los meses de finales de verano y otoño, independientemente de la etiología.



mayores a 2 mm con supuración y lisis extensa), diariamente hasta evidenciar mejoría (reducción en el dolor, disminución de la secreción, disminución del edema palpebral e inyección ciliar, consolidación y mejor definición del perímetro del infiltrado, reducción del edema corneal y de la reacción en cámara anterior y reepitelización).<sup>7,35</sup> Idealmente, no se deberá modificar la terapia antes de las 48 horas de iniciado el tratamiento antimicrobiano.<sup>5</sup> En caso de evidenciar signos de progresión después de 48 horas de iniciado el tratamiento, se debe sospechar de organismos resistentes o pobre apego al mismo; se podrá suspender el tratamiento 24 horas para cultivar de nuevo.

## ► Conclusión

En conclusión, en el presente reporte se proveen guías sobre las tendencias microbiológicas y sensibilidad a antibióticos en las queratitis infecciosas, en un centro oftalmológico de referencia. Estas tendencias podrían ayudar a guiar conductas de tratamiento empíricas, sin embargo cada región debe considerar sus propias condiciones geográficas, climatológicas, de urbanización y socioeconómicas para establecer las mejores pautas terapéuticas.

## ► Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## ► Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Referencias

- Daniell M. Overview: initial antimicrobial therapy for microbial keratitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1172-1174.
- Ficker L, Kirkness C, McCartney A, et al. Microbial keratitis the false negative. *Eye* 1991;5:549-559.
- Jones DB. Decision-making in the management of microbial keratitis. *Ophthalmology* 1981;88:814-820.
- Shah VM, Tandon R, Satpathy G, et al. Randomized Clinical Study for Comparative Evaluation of Fourth-Generation Fluoroquinolones With the Combination of Fortified Antibiotics in the Treatment of Bacterial Corneal Ulcers. *Cornea* 2010;29:751-757.
- Lichtinger A, Yeung SN, Kim P, et al. Shifting Trends in Bacterial Keratitis in Toronto, An 11-Year Review. *Ophthalmology* 2012;119:1785-1790.
- Shah A, Sachdev A, Coggon D, et al. Geographic variations in microbial keratitis: an analysis of the peer-reviewed literature. *Br J Ophthalmol* 2011;95:762-767.
- American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Subcommittee: Basic and Clinical Science Course. External Disease and Cornea: Section 8, 2008-2009, San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008:18-23.
- Hernandez-Camarena JC, Graue-Hernandez EO, Chirinos-Saldaña P, et al. Queratitis infecciosas: Tendencias microbiológicas y sensibilidad a antibióticos. Primer reporte anual del Grupo de Estudio de Microbiología Ocular del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. *Rev Mex Oftalmol* 2012;86(4):213-222.
- Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D. Shifting Trends in Bacterial Keratitis in South Florida and Emerging Resistance to Fluoroquinolones. *Ophthalmology* 2000;107:1497-1502.
- Kim E, Chidambaram JD, Srinivasan M, et al. Prospective Comparison of Microbial Culture and Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis of Corneal Ulcer. *Am J Ophthalmol* 2008;146:714-723.
- Garg P, Rao GN. Corneal Ulcer: diagnosis and management. *Community Eye Health* 1999;12(30):256-262.
- Srinivasan M, Gonzalez CA, George C. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, south India. *Br J Ophthalmol* 1997;81:965-971.
- Shalchi Z, Gurbaxani A, Baker M, et al. Antibiotic Resistance in Microbial Keratitis: Ten-Year Experience of Corneal Scrapes in the United Kingdom. *Ophthalmology* 2011;118:2161-2165.
- Labetoulle M, Frau E, Offret H, et al. Non-preserved 1% lidocaine solution has less antibacterial properties than currently available anaesthetic eye-drops. *Curr Eye Res* 2002;25:91-97.
- Schaefer F, Bruttin O, Zografos L, et al. Bacterial keratitis: a prospective clinical and microbiological study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:842-847.
- Thomas PA, Geraldine P. Infectious Keratitis. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:129-141.
- Liesegang TJ, Forster RK. Spectrum of microbial keratitis in south Florida. *Am J Ophthalmol* 1980;90(1):38-47.
- Alfonso E, Mandelbaum S, Fox MJ, et al. Ulcerative keratitis associated with contact lens wear. *Am J Ophthalmol* 1986;101(4):429-433.
- Rosa RH Jr, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in South Florida. *Ophthalmology* 1994;101:1005-1013.
- Olvera-Elizalde ML, Hernández Pérez S, Aguilar Irene RM, et al. Diagnóstico y tratamiento de úlcera corneal micótica. *Rev Med IMSS* 2000;38(6):437-445.
- Khairallah SH, Byrne KA, Tabbara KF. Fungal keratitis in Saudi Arabia. *Doc Ophthalmol* 1992;79(3):269-276.
- Gopinathan U, Garg P, Fernandes M, et al. The epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis: a 10-year review at a referral eye care center in South India. *Cornea* 2002;21(6):555-559.
- Takarada H, Sekine M, Kosugi H, et al. Complete genome sequence of the soil actinomycete *Kocuria rhizophila*. *J Bacteriol* 2008;190:4139-4146.
- Zhou G, Luo X, Tang Y, et al. *Kocuria flava* sp. nov. and *Kocuria turfanensis* sp. nov., airborne actinobacteria isolated from Xinjiang, China. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008;58:1304-1307.
- Lee JY, Kim SH, Jeong HS, et al. Two cases of peritonitis caused by *Kocuria marina* in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 2009;47:3376-3378.
- Garg P, Sharma S, Rao GN. Ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas* Keratitis. *Ophthalmology* 1999;106:1319-1323.



27. Peng CH, Cheng CK, Chang CK, et al. Multiresistant enterococci: a rare cause of complicated corneal ulcer and review of the literature. *Can J Ophthalmol* 2009;44(2):214-215.
28. Rau G, Seedor JA, Shah MK, Ritterband DC, Koplin RS. Incidence and clinical characteristics of enterococcus keratitis. *Cornea* 2008;27(8):895-899.
29. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003;111:1265-1273.
30. Bannerman TL. *Staphylococcus*, *Micrococcus* and other catalase-positive cocci that grow aerobically. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al (editors). *Manual of Clinical Microbiology* Washington, D.C: ASM Press; 2003. p. 390-397.
31. Keay L, Edwards K, Naduvilath T, et al. Microbial keratitis: predisposing factors and morbidity. *Ophthalmology* 2006;113:109-116.
32. Green M, Apel A, Stapleton F. A Longitudinal Study of Trends in Keratitis in Australia. *Cornea* 2008;27:33-39.
33. Lin CC, Lalitha P, Srinivasan M, et al. Seasonal Trends of Microbial Keratitis in South India. *Cornea* 2012;31:1123-1127.
34. Wilhelmus KR. Indecision about corticosteroids for bacterial keratitis: an evidence-based update. *Ophthalmology* 2002;109:835-842.
35. McLeod SD, LaBree LD, Tayyanipour R, et al. The importance of initial management in treatment of severe infectious corneal ulcers. *Ophthalmology* 1995;102:1943-1948.