
ANTIBIÓTICOS EN CIRUGÍA

García-Sáenz MC, Arias Puente A, Bañuelos Bañuelos J, Paredes García B, Andrés Alba Y

Objetivo: Analizar el empleo racional de diversas medidas de quimioprofilaxis en la cirugía intraocular.

Material y Métodos: Se estudia la literatura médica en relación con el empleo profiláctico de antimicrobianos en la cirugía ocular programada, así como la experiencia personal.

Resultados: Tras revisar la bibliografía quirúrgica no oftalmológica, se aplican los principios específicos para el uso de antibióticos en la profilaxis perioperatoria de la cirugía de cataratas. Se valoran los protocolos actuales así como las diversas técnicas específicas de quimioprofilaxis quirúrgica. Se hacen recomendaciones equilibrando las necesidades individuales de cada paciente y los mejores intereses de la sociedad en su conjunto teniendo en cuenta el creciente problema mundial de las resistencias bacterianas.

Conclusiones: Aunque es difícil llegar a un consenso general sí hay una tendencia manifiesta a reservar los antimicrobianos más potentes para el tratamiento y no la prevención. Las fluoroquinolonas orales se muestran útiles en cirugía ambulatoria de cataratas.

Palabras clave: Antibióticos, endoftalmitis, lentes intraoculares.

CONCEPTOS EN LA QUIMIOPROFILAXIS DE LA CIRUGÍA OCULAR

La profilaxis antibiótica en cirugía oftálmica pretende conseguir una adecuada concentración de antibiótico intraocular antes de que se produzca la contaminación bacteriana que tiene lugar durante el acto operatorio. Supone una aplicación empírica de antimicrobianos. La clave de la profilaxis antibiótica moderna está en su administración previa a la cirugía. Sin embargo conviene recordar que en cualquier caso, por lo menos en teoría, disponemos de un margen de unas tres horas a partir del inicio de la contaminación bacteriana (1). Este hecho puede ser importante en aquellos enfermos en los que no se había establecido una indicación previa de profilaxis antibiótica pero en los cuales, debido a la contaminación bacteriana perioperatoria, o a una cirugía más

larga o complicada de lo previsto puede considerarse conveniente administrarla durante la operación.

Para ser efectivo, un agente antimicrobiano ha de ser activo frente a los patógenos más habituales en el campo quirúrgico, tiene que alcanzar unas dosis adecuadas durante todo el tiempo que exista contaminación bacteriana, debe ser administrado durante el menor período eficaz para reducir los efectos indeseables, y ser lo más barato y seguro que sea posible (2). Todavía hay muchos interrogantes en relación con la farmacocinética de los antibióticos en el ojo, la actividad in vitro sobre los principales patógenos oculares y la eficacia de su aplicación in vivo. Además resulta preocupante el hecho de poder favorecer la aparición de resistencias bacterianas con el empleo de antibióticos potentes en la prevención de un paciente en particular al precio de perjudicar en un futuro a la comunidad.

Las recomendaciones sobre quimioprofilaxis en cirugía de cataratas están basadas más en opiniones de expertos que en datos científicos. Se considera que las consecuencias devastadoras de la endoftalmitis apoyan el empleo de antimicrobianos profilácticos, si bien no se establece cual es el mejor régimen. Los puntos de vista divergentes expresados por cirujanos, microbiólogos y epidemiólogos en muchos aspectos de la profilaxis antibiótica dependen de su filosofía individual sobre los derechos de los pacientes, la responsabilidad de los cirujanos con sus enfermos y con la sociedad y el papel de los expertos en Salud Pública que deben velar por el bien de la sociedad. Sin embargo a día de hoy, no hay ningún estudio con un diseño aceptable con datos definitivos a favor o en contra del papel de los antimicrobianos como profilácticos en la cirugía de cataratas (3,4).

JUSTIFICACIÓN DE LA QUIMIOPROFILAXIS EN CIRUGÍA OCULAR

Muchos ensayos clínicos han probado la eficacia de los antibióticos profilácticos perioperatorios en la mayor parte de los procedimientos quirúrgicos. Las indicaciones para la profilaxis (5) incluyen procedimientos en los que el riesgo de infección es alto, o en los cuales las consecuencias de la infección son devastadoras, aunque el riesgo sea bajo (como sucede con las endoftalmitis). Altemeier (6) estableció en 1976 las indicaciones de la profilaxis antimicrobiana. Se estuvo de acuerdo en aceptar que la cirugía limpia estaba exenta de hacer profilaxis antibiótica, salvo que se realizara implantación de prótesis o injertos. En la cirugía de la catarata hay implantación de lentes intraoculares (LIS), con lo cual estaría indicada la profilaxis antibiótica.

A ello hay que sumar que cada vez acceden a la cirugía pacientes con edades muy avanzadas y con marcado deterioro de su estado general. Por tanto hay que considerar factores de riesgo individuales (7) que pueden facilitar el desarrollo de infecciones postoperatorias (diabetes, tumores, desnutrición, anergia, neutropenia, ASA III, radioterapia preoperatoria, quimioterapia preoperatoria, inmunodepresión, etc.). La presencia de estos factores es importante, especialmente si hay varios, y constituyen por sí mismos una indicación de administrar profilaxis antibiótica.

La incidencia de infección tras cirugía intraocular se ha reducido con los avances en las técnicas quirúrgicas, los nuevos equipos y posiblemente con el uso de antibióticos

profilácticos. Antes del empleo de las actuales técnicas quirúrgicas, el riesgo de endoftalmitis después de cirugía de catarata oscilaba entre el 0,21-1% (8). La incidencia de endoftalmitis en la era moderna de la facoemulsificación es del 0,072-0,12% (9).

Se ha demostrado, no obstante, que el uso de antibióticos profilácticos no es efectivo en prevenir todos los casos de endoftalmitis. Se ha comprobado que una cápsula posterior intacta se asocia con una menor incidencia de endoftalmitis (9-10). El riesgo aumentado de endoftalmitis asociado con rotura capsular y vitreorragia es difícil de cuantificar, no obstante, ya que suele ir acompañado de variables de confusión como un mayor tiempo quirúrgico y la introducción de múltiples instrumentos en el ojo. Otros factores de riesgo menos definidos incluyen diabetes, déficit de los mecanismos de defensa, infecciones oculares externas, bridas vítreas, retirada de suturas, incisiones quirúrgicas irregulares y burbujas de filtración (11). La cirugía sin sutura de la incisión permite la entrada de bacterias en el ojo (12). El riesgo está incrementado con el empleo de lentes intraoculares debido a la adherencia bacteriana al material de la lente y la formación de biofilm bacteriano. El riesgo de adherencia bacteriana es mayor con los hápticos de prolene comparados con los de polimetilmetacrilato (13-14). En un estudio nuestro comparando la adherencia in vitro de *S. epidermidis* a distintas LIOs constatamos una mayor adherencia a prolene y a materiales hidrófobos, acrílicos y siliconas (14).

ORIGEN Y TIPOS DE MICROORGANISMOS EN ENDOFTALMITIS

El medioambiente quirúrgico tiene flora predominantemente aerobia. La mayoría de los agentes causales de endoftalmitis son *S. epidermidis* y otros estafilococos coagulasa-negativos (50-90% casos) (15). El pronóstico es menos favorable cuando se implican otras bacterias como *S. aureus*, *Streptococcus sp.*, *enterococcus* y otros. En el Grupo de Estudio de la Vitrectomía y la Endoftalmitis (EVSG), se confirmó crecimiento bacteriano en un 69,3% de los pacientes con sospecha clínica de endoftalmitis. Los microorganismos aislados fueron grampositivos en el 94,2% (70% coagulasa negativos, 9,9% *S. aureus*, 9% *Streptococcus*, 2,2% *Enterococcus*, 3,1% fueron otros grampositivos) (15). Un crecimiento polibacteriano ocurrió en un 10% de los casos. El aumento de *S. epidermidis* probablemente se debe a los efectos de los antimicrobianos profilácticos preoperatorios, al aumento de la instrumentación e irrigación en la herida quirúrgica y posiblemente al papel de los implantes de lentes intraoculares como lugares favorables para la adherencia de bacterias relativamente poco virulentas (16).

Las causas exógenas de endoftalmitis son raras pero incluyen contaminantes del aire, soluciones de irrigación o lentes contaminadas y el personal quirúrgico. La flora ocular residente está formada por estafilococos y corinebacterias en su mayor parte, siendo los estreptococos y bacterias gramnegativas mucho menos frecuentes (16). En un estudio que llevamos a cabo analizando las variaciones de la flora en las distintas edades de la vida, comprobamos que con la edad avanzada es más frecuente la colonización bilateral y polimicrobiana (16). Esta flora endógena del paciente es la mayor fuente de infección postoperatoria y ha sido constatado por numerosos estudios incluyendo tests de ADN bacteriano (17). Sin embargo, se ha visto que es una flora transitoria que varía de día en día. El cultivo preoperatorio tiene interés en pacientes con evidencia clínica de infección en la superficie ocular, como blefaritis, conjuntivitis, canaliculitis o dacriocistitis. Sin

embargo, el uso sistemático de cultivos oculares preoperatorios no está justificado por su escaso valor predictivo positivo.

Durante la cirugía de la catarata se ha comprobado que entra un pequeño inóculo de microorganismos en cámara anterior. Entre un 20 a un 43% de las cirugías de catarata no complicadas presentan cultivos de acuoso positivos al final de la cirugía (18-19). Se ha demostrado que al inicio de la cirugía de cataratas, el humor acuoso está estéril, pero al final de la cirugía un 22% de los ojos presentan grampositivos coincidentes con los de la flora periocular (20).

El número de microorganismos aislados en cámara anterior es pequeño. El umbral específico en humanos para provocar endoftalmitis es desconocido, aunque en modelos animales se ha visto que mientras la cápsula posterior esté intacta, se necesitan dosis importantes de inóculo bacteriano en cámara anterior para provocar una endoftalmitis. La cámara anterior tiene una capacidad superior a la vítrea en cuanto al aclaramiento bacteriano. En modelos con conejos se ha visto que se necesitan 1.000 UFC de *S. aureus* en cámara anterior para inducir una endoftalmitis, mientras que solo se necesitan 14 UFC si hay vitreorragia (21). Aunque los mecanismos de aclaramiento bacteriano parecen muy eficaces en cámara anterior, la infección también depende de variables como el inóculo bacteriano, la virulencia de las cepas y los déficits inmunológicos.

Las lentes intraoculares, los fluidos de irrigación, el material quirúrgico, la flora respiratoria de cada persona de quirófano, etc, juegan un papel importante en la introducción de bacterias en el ojo (3). Las LIOs que son más manipuladas y que contactan con la flora periocular antes de ser implantadas introducen más bacterias dentro del ojo. Las bacterias se adhieren a las LIOs por fuerzas electrostáticas, porque se arrastran desde los márgenes palpebrales y por contacto de la LIO con la incisión (22). Las LIOs que se implantan con inyector parecen introducir menos bacterias que las LIOs plegables, por un menor contacto con la flora periocular. Los estafilococos presentan una habilidad especial para adherirse y proliferar en superficies poliméricas, especialmente LIOs y con el tiempo se desarrolla una capa de biofilm sobre la LIO que aumenta la resistencia bacteriana (14,23).

MEDIDAS GENERALES PARA REDUCIR LAS ENDOFTALMITIS

Aunque hay muchas variables en juego en relación con la etiología de las endoftalmitis, nos referiremos básicamente al papel de los antibióticos profilácticos preoperatorios en pacientes sin otros factores de riesgo significativos.

Se ha buscado la prevención del desarrollo de la endoftalmitis por dos vías diferentes. Por un lado, se busca la reducción preoperatoria del número de microorganismos de la superficie ocular mediante el empleo de antisépticos y antibióticos tópicos. Por otro lado, se ha estudiado la difusión de los antimicrobianos en los tejidos oculares durante el periodo preoperatorio ya sea por vía tópica, subconjuntival, intraocular o sistémica.

Debido al hecho probado de la implicación de la flora endógena en las endoftalmitis, reducir esta flora resulta beneficioso. La aplicación de antibióticos preoperatorios

reduce la carga microbiana de párpados y conjuntiva en pacientes asintomáticos (24). Esta medida se cree que reduce la tasa de endoftalmitis (25).

Deben conocerse las farmacocinéticas de los antimicrobianos para saber si van a alcanzar niveles satisfactorios en cámara anterior durante la cirugía. Algunas de las variables que influyen en la concentración de los antibióticos incluyen la duración, frecuencia y concentración de los antibióticos administrados, la ausencia o no de defecto epitelial corneal, la presencia de inflamación intraocular y la presencia o no de cristalino (26). En general, la superficie ocular y las estructuras del segmento anterior son capaces de conseguir niveles de antibióticos adecuados para la prevención y el control de muchas infecciones. Durante la cirugía de la catarata, sin embargo, los niveles de antibióticos preoperatorios alcanzados en humor acuoso se diluyen rápidamente con la irrigación durante la facoemulsificación. El vítreo y la retina resultan bastante inaccesibles para la mayoría de antibióticos y vías de administración, excepto por instilación directa.

PROFILAXIS ANTIBIOTICA Y ANTISEPTICA PREOPERATORIA EN LA CIRUGÍA DE CATARATAS

Antisépticos: Multitud de agentes antisépticos se han utilizado para la preparación periocular de la piel y la aplicación conjuntival previa a la cirugía. De todos ellos, el más aceptado universalmente es la povidona yodada al 5%. Isenberg et al compararon la eficacia de la administración tópica profiláctica de un antibiótico durante tres días previo a la cirugía frente a la aplicación tópica de povidona yodada al 5% y obtuvieron unos resultados similares en el número de cultivos posteriores (27). Posteriormente Speaker y Menikoff demostraron la eficacia de la povidona yodada en la disminución de la endoftalmitis postoperatoria (28). La povidona yodada es un antiséptico excelente para la piel periocular y para la conjuntiva y tiene una rápida actividad frente a bacterias, hongos, virus, protozoos y esporas.

Se ha de evitar la irrigación conjuntival con suero fisiológico a chorro y masaje de las pestañas ya que incrementa el número de bacterias aisladas (29).

Antimicrobianos tópicos: Con la administración tópica de antibióticos profilácticos se pretende reducir la flora ocular residente antes de la cirugía y alcanzar niveles bacteriostáticos y bactericidas en el humor acuoso durante la cirugía. El grado de reducción bacteriana depende del tipo de antibiótico, la frecuencia y la duración del mismo, el tipo de bacterias causales y la sensibilidad de las mismas al antibiótico. Por otro lado, la administración tópica de antibióticos puede conseguir ocasionalmente niveles bactericidas en acuoso pero no de forma mantenida; de modo que el tratamiento tópico sirve fundamentalmente para reducir la flora conjuntival.

Allen y Mangiaracine (25) compararon la incidencia de endoftalmitis postcatarata con la administración de antibioterapia tópica profiláctica en 19.340 pacientes frente a 660 pacientes que no habían recibido ningún agente antibiótico. La incidencia de infección en el grupo que no había recibido antibióticos profilácticos fue del 0,75% frente al 0,08% del grupo que había recibido antibioterapia profiláctica. Sugieren que el uso

preoperatorio de antibióticos tópicos reduce la incidencia de endoftalmitis postoperatoria.

Tras la administración tópica de quinolonas fluoradas, el fármaco alcanza niveles terapéuticos en cornea y humor acuoso (30). Las fluoroquinolonas tópicas tienen un espectro excelente, una farmacocinética adecuada y mínimos efectos secundarios. Las fluoroquinolonas consiguen niveles significativamente mayores en comparación con tobramicina en el segmento anterior (31). Ofloxacino tópico al 0,3% administrada preoperatoriamente consigue unos niveles medios en acuoso de 0,338 mg/l, superiores a los logrados con Ciprofloxacino 0,3% y Norfloxacino 0,3%, probablemente debido a propiedades intrínsecas de solubilidad (32). La administración oral de ofloxacino multiplica los niveles alcanzados por ofloxacino tópico (33). Hay otros antimicrobianos tópicos como cefuroxima y bacitracina que presentan una penetración escasa excepto si hay defecto epitelial. En un estudio aún no publicado que llevamos a cabo comparando la concentración intraocular de varias fluoroquinolonas tópicas encontramos que en un 33% de los casos no se conseguían concentraciones adecuadas; De las quinolonas probadas encontramos que la penetración fue superior con ofloxacino frente a lomefloxacino y ciprofloxacino.

Antimicrobianos subconjuntivales: Los estudios muestran que la mayoría de los antibióticos administrados subconjuntivalmente penetran en el ojo por difusión directa (24). Los fármacos atraviesan el epitelio corneal, difunden al estroma y alcanzan el humor acuoso. Una única dosis de antibióticos subconjuntivales puede alcanzar niveles terapéuticos en cámara anterior durante un tiempo. Estos niveles terapéuticos duran menos de 12 horas en humor acuoso, pero hay evidencias indirectas de que su uso reduce la tasa de endoftalmitis (35). Sin embargo las dosis alcanzadas en vítreo con una sola dosis subconjuntival son bajas. Lo ideal sería administrarlos preoperatoriamente para que estuvieran presentes en la cámara anterior cuando entraran las bacterias.

La gentamicina subconjuntival logra penetración buena en polo anterior pero pobre en vítreo (36). La tobramicina, la cefazolina y la cefuroxima subconjuntivales también logran niveles terapéuticos en acuoso. Las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, ceftazidima) y vancomicina subconjuntivales consiguen niveles adecuados en cámara anterior, pero no en el vítreo, a menos que el ojo esté muy inflamado (37).

En modelos animales se ha visto que la inyección subconjuntival de antibióticos (gentamicina, ceftazidima y ceftriaxona) reduce la incidencia de endoftalmitis experimental.

Otros estudios, sin embargo, han demostrado que en las bacterias recuperadas de endoftalmitis, un 65-90% del total eran sensibles a los antimicrobianos subconjuntivales administrados (38). De esta forma resulta poco práctico el empleo rutinario de aminoglicósidos subconjuntivales profilácticos debido a su eficacia cuestionable, el riesgo de reacciones adversas (punción ocular inadvertida, infartos maculares), su coste y su espectro limitado.

Otro inconveniente no desdeñable es que las tendencias actuales conducen a un empleo mayoritario de anestesia tópica en la cirugía ambulante de cataratas sin hacer inyecciones subconjuntivales.

Antimicrobianos intraoculares: La administración intraocular de forma directa en cámara anterior o en los fluidos de irrigación intraoculares ha sido utilizada desde hace muchos años. Esta vía se usa con más frecuencia en pacientes con traumatismos oculares penetrantes donde está indicada la infusión continua intraocular de antibiótico puesto que ya se presume que existe contaminación intraocular. Los antimicrobianos más empleados son gentamicina (8 mg/I) o vancomicina (20 mg/I). Gills (39) demostró bajas tasas de incidencia de endoftalmitis tras el uso de soluciones con gentamicina 8 g/ml (una endoftalmitis de 20.000 casos), con vancomicina 20 g/ml (una endoftalmitis de 9.928 casos) o con ambos (ninguna en 25.000 casos). Gimbel (40) empleó gentamicina 8 g/ml en la solución de irrigación y 1 mg de vancomicina en el saco capsular al final de la cirugía sin ningún caso de endoftalmitis de un total de 11.748 cirugías.

Las concentraciones que se alcanzan en cámara anterior son variables con el tiempo. Los antibióticos no esterilizan inmediatamente una solución, de modo que se desconoce cual es la concentración apropiada y el tiempo necesario para ser eficaces en eliminar las bacterias después de una cirugía de cataratas. Aunque se ha comprobado que vancomicina (20 g/ml) en la solución de irrigación alcanza concentraciones terapéuticas en cámara anterior al final de la cirugía de cataratas (41), la vida media de vancomicina es inferior a 2 horas, de modo que no se mantienen niveles terapéuticos durante un tiempo suficiente.

De cualquier modo se siguen describiendo endoftalmitis en pacientes en los que se emplearon antimicrobianos en la solución de irrigación (42). Los inconvenientes de los antibióticos intracamerales son fundamentalmente dos: el desconocimiento de las dosis exactas a emplear y el daño tóxico para las estructuras oculares como el endotelio o la retina. Una rotura inadvertida de la cápsula posterior somete a la retina a una potencial toxicidad. Además, los antibióticos no permanecen en el ojo durante un tiempo suficiente para ser efectivos ya que son eliminados de cámara anterior a un ritmo que impide el mantenimiento de niveles bactericidas necesarios para una profilaxis adecuada. Por otro lado, el uso y abuso de vancomicina en profilaxis quirúrgica de cataratas favorece el desarrollo de resistencias bacterianas (43).

Antimicrobianos sistémicos: La mayoría de los antibióticos sistémicos presentan una penetración variable en humor acuoso, pero escasa en vítreo. La barrera hemato-retiniana impide la penetración de antibióticos en la cavidad vítrea. La afaquia y la inflamación favorecen la entrada de los antibióticos sistémicos. El EVSG ha demostrado la poca eficacia de la administración de ceftazidima y amikacina intravenosas en el tratamiento de una endoftalmitis postquirúrgica establecida. Sin embargo, estos resultados no pueden extrapolarse para definir el papel de los antibióticos sistémicos en la profilaxis perioperatoria.

El uso de antibióticos sistémicos plantea no obstante el potencial de efectos adversos para los pacientes, así como el impacto que supone el empleo de antibioterapia sistémica en millones de pacientes que podría alterar los patrones de resistencia bacteriana.

La penetración de los distintos antibióticos sistémicos varía con cada familia de antimicrobianos (44). Se ha visto que los únicos antibióticos que logran niveles adecuados en humor vítreo tras su administración sistémica son el imipenem, la

ceftriaxona y las fluoroquinolonas, pero solo éstas pueden además administrarse por vía oral, con lo cual el uso de los otros dos queda reducido al ámbito hospitalario. Puesto que es una vía eficaz, puede utilizarse en cirugías complicadas en las que no se haya hecho quimioprofilaxis previa. Las quinolonas fluoradas tienen propiedades farmacocinéticas que favorecen su penetración ocular: bajo peso molecular, poca unión a proteínas plasmáticas y lipofilidad. Además presentan un espectro amplio y una baja tasa de resistencias. Imipenem, por otro lado, es un antibiótico de reserva en hospitales para el tratamiento de infecciones graves y no puede generalizarse su uso.

Las quinolonas han superado casi cuatro décadas de utilización en medicina. La aparición del ácido nalidíxico, a primeros de los años 60, daba inicio a una familia de quimioterápicos que culminó con la incorporación de un flúor en la posición 6 de su estructura básica. Esto originó un grupo de excepcionales propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas conocido con el nombre de fluoroquinolonas. Algo muy ventajoso fueron también los radicales situados en el carbono 7 y que han dado lugar a las distintas familias de quinolonas. Su mecanismo de acción es bactericida inhibiendo la ADN girasa bacteriana responsable de la reparación del ADN bacteriano necesario para la replicación bacteriana.

La primera generación (ácido nalidíxico, norfloxacin) es poco útil en cirugía ocular porque su espectro se limita a los microorganismos gramnegativos. La segunda generación (ciprofloxacino, ofloxacino) mejora la primera en cuanto a que el espectro microbiológico abarca gramnegativos y algunos grampositivos. Con la tercera generación (levofloxacino) aparecen ventajas de espectro que incluyen gramnegativos, mejor frente a grampositivos y atípicos. La cuarta generación de quinolonas fluoradas (moxifloxacino) mejora aún más la farmacocinética y el espectro incluyendo además de grampositivos, gramnegativos y atípicos, los anaerobios, convirtiéndose así en antimicrobianos muy potentes.

Las fluoroquinolonas como ofloxacino, ciprofloxacino, norfloxacin y levofloxacino han mostrado buena penetración en humor acuoso y moderada en vítreo. Ofloxacino se ha comprobado que consigue buena penetración tras su administración tópica oral o intravenosa, de modo que sus niveles están por encima de la CM_i de la mayoría de los patógenos oculares (30,45). Ciprofloxacino alcanza niveles adecuados en vítreo dado por vía oral e intravenosa (46,47).

Hemos llevado a cabo diversos ensayos clínicos en pacientes que iban a operarse de cataratas administrándoles previo a la cirugía quimioprofilaxis con 3 tipos diferentes de quinolonas fluoradas orales (48). Los pacientes presentaron en general buena tolerancia del antibiótico y la administración fue más cómoda para las fluoroquinolonas que se administraban una vez al día (levofloxacino y moxifloxacino) frente a las que se repartían en dos dosis diarias (ciprofloxacino). Las concentraciones de levofloxacino y moxifloxacino alcanzadas en humor acuoso, medidas mediante un método microbiológico fueron superiores a la CMI 90 de la mayoría de los patógenos oculares (48). Por tanto parece que disponemos de antibióticos bien tolerados con un amplio espectro de acción, una óptima penetración en los medios intraoculares y una cómoda administración por vía oral, que nos permiten su utilización en la profilaxis de la endoftalmitis postoperatoria.

CAUSAS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Numerosos estudios intentan evaluar el impacto de la profilaxis antibiótica en el desarrollo de resistencias. Parece claro que el empleo de antibióticos de amplio espectro sí contribuye significativamente al desarrollo de resistencias bacterianas.

El creciente número de antimicrobianos ha provocado el desarrollo de nuevas resistencias por parte de los microorganismos (49). El abuso de antimicrobianos ha conducido a la expresión de nuevos genes de resistencia por parte de las bacterias (50). El empleo de dosis subinhibitorias de antibióticos origina unas condiciones muy favorables para que se seleccionen organismos resistentes (51). El empleo de antimicrobianos de amplio espectro para el tratamiento de procesos menores favorece la selección de bacterias resistentes. Del mismo modo, la restricción de los antibióticos puede reducir las resistencias a algunos antibióticos así como frenar la aparición de nuevas cepas resistentes (52-53).

Los mecanismos de resistencia bacteriana han sido analizados exhaustivamente. Las bacterias están desarrollando continuamente resistencia a los agentes antimicrobianos; en la actualidad se conocen más de 100 genes responsables de la resistencia a los antibióticos (54). La transferencia de genes de resistencia a los antibióticos puede tener lugar entre bacterias grampositivas y gramnegativas (55). Los mecanismos bioquímicos de resistencia codificados por el ADN bacteriano incluyen producción de enzimas modificadores de antibióticos, alteraciones de la permeabilidad de la membrana interna o externa, alteración de los ribosomas y mutaciones en las proteínas diana.

S. aureus es un ejemplo de múltiples tipos de resistencia, La producción de beta-lactamasas proporcionó un primer mecanismo de resistencias (*S. aureus* penicilín-resistente); las betalactamasas reducen la afinidad de las proteínas fijadoras de penicilina, importantes en mantener la integridad de la pared bacteriana de péptidoglicano. Esto se siguió de la alteración de las proteínas fijadoras de penicilina (*S. aureus* meticilín-resistente: SAMR). Posteriormente han aparecido resistencias a fluoroquinolonas en SAMR nosocomiales, debido a la alteración de la DNA girasa (56).

En enterococos, la resistencia a vancomicina se produce por alteración de la permeabilidad, ya que los nuevos enterococos sintetizan componentes de la pared bacteriana con una afinidad reducida para la vancomicina (57). El abuso de vancomicina ha creado resistencias en enterococos y esta resistencia a vancomicina ha sido transferida a *S. aureus* (58). El extenso espectro de betalactamasas ha provocado resistencias a cefalosporinas de tercera generación en muchas cepas de *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Escherichia* (59). La aparición de *Pseudomonas* resistentes a imipenem ha llevado a una restricción en el empleo de este antibiótico.

Ha de haber una aproximación multidisciplinaria para luchar contra las resistencias a antibióticos. Se necesita educar a médicos, pacientes y gobernantes. Se han establecido pautas en los distintos países sobre el uso racional de los antimicrobianos y las estrategias a seguir (60,61). La mayoría de los expertos están de acuerdo que no se trata de controlar determinados antibióticos sino que hay que establecer cuales son los mejores controles en los determinados sistemas de salud (52). La recomendación más universal en profilaxis es el empleo de antibióticos que no sean de amplio espectro y

durante un periodo corto de tiempo. Así se evita el desarrollo de resistencias bacterianas.

En comparación con el resto de médicos, los oftalmólogos pueden pensar que tienen un papel limitado en la resistencia global a los antibióticos; sin embargo este impacto es difícil de cuantificar. Los datos confirman que las pautas cortas de antibióticos tópicos preoperatorios afectan los patrones de resistencia de la flora periocular. Gradualmente se están describiendo resistencias aumentadas en bacterias como estafilococos coagulasa-negativos y *S. aureus*. Hay muchos antibióticos de amplio espectro que deben reservarse más para el tratamiento que para la profilaxis de las infecciones oculares (62).

RECOMENDACIONES

A la hora de hacer profilaxis quirúrgica en oftalmología hay que considerar eficacia, toxicidad, reacciones alérgicas, alteración de la flora periocular no patógena, desarrollo de resistencias y coste. El conocimiento de la fuente de infección bacteriana en endoftalmitis así como el empleo de lentes intraoculares justifican el empleo de profilaxis antibiótica preoperatoria. Hay que prestar especial atención a pacientes con factores de riesgo: endoftalmitis en ojo adelfo, diabéticos e inmunodeprimidos.

Las infecciones oculares externas deben tratarse antes de la cirugía. Una cirugía rápida, hábil, limpia y sin complicaciones reduce el número de bacterias que penetran en cámara anterior. Una incisión ampliada, la introducción frecuente de instrumentos en el ojo y la vitreorragia aumentan el riesgo de endoftalmitis (12).

La povidona yodada es el mejor antiséptico y reduce el índice de infección postoperatoria. Hay que evitar que entre en el ojo ya que es tóxica para el endotelio corneal. Se ha visto que la combinación de antimicrobianos y povidona es más beneficiosa que cada uno de ellos por separado. Hay que aislar las pestañas durante la cirugía con paños adhesivos.

Actualmente cada vez se aplica más la cirugía ambulatoria para la realización de intervenciones de segmento anterior y posterior. Asimismo en la facoemulsificación las tendencias son el empleo de anestesia tópica con incisiones cada vez más pequeñas que no se suturan. Estos hechos hacen que por un lado el riesgo de endoftalmitis aumente y por otro lado la detección de la forma aguda precoz sea más difícil, ya que suele presentarse desde unas horas hasta 48-72 h después de la cirugía y los controles de las cirugías no complicadas no se realizan diariamente. Ya hemos visto que los únicos antibióticos sistémicos que consiguen niveles intravítreos significativos son la ceftriaxona, el imipenem y las fluoroquinolonas, siendo en los dos primeros casos su administración por vía parenteral, por lo que reducen sus posibilidades en cuanto a la utilización como fármacos profilácticos ya que no se pueden utilizar de forma ambulatoria. Las fluoroquinolonas orales son fármacos fáciles de utilizar y con un perfil farmacológico mejor que otros antibióticos por su buena penetración intraocular. Las fluoroquinolonas de tercera generación presentan un espectro de actividad ideal, alcanzan altas concentraciones tisulares y permiten una posología cómoda especialmente indicada para asegurar el cumplimiento del paciente ambulatorio.

Los dos principales objetivos de la profilaxis quirúrgica en oftalmología son reducir la flora bacteriana periocular y mantener niveles adecuados de antibióticos durante la cirugía. El empleo de antibióticos tópicos reduce la flora ocular y es una elección razonable desde 1-3 días antes de la cirugía. La combinación de trimetoprim-polimixina B es eficaz para reducir la flora grampositiva y gramnegativa y tiene cierta penetración en cámara anterior. Las quinolonas fluoradas (ofloxacino, lomefloxacino, levofloxacino.) son eficaces y penetran bien en cámara anterior. La vancomicina y las cefalosporinas de última generación deberían reservarse más para el tratamiento.

Los antibióticos intraoculares directos no han sido estudiados en profundidad y presentan riesgos potenciales para el endotelio y la retina. Los antibióticos subconjuntivales son eficaces para alcanzar niveles en acuoso pero no en vítreo y son poco prácticos en la cirugía tópica de las cataratas.

Del mismo modo que en otras disciplinas, en oftalmología se ha buscado el empleo de una profilaxis quirúrgica estratificada en función del riesgo operatorio (10). En cirugías prolongadas o con complicaciones (por ejemplo roturas capsulares con vitreorragia) se debe considerar la utilización de antibióticos adicionales subconjuntivales, orales o parenterales. La gentamicina subconjuntival ha sido el estándar mucho tiempo pero su toxicidad y la aparición de resistencias han sugerido otras alternativas. La ceftazidima y la vancomicina son de amplio espectro, pero resultan caras y se prefieren reservar para el tratamiento de las infecciones oculares. La cefazolina subconjuntival parece ser una alternativa eficaz en la profilaxis quirúrgica, especialmente debido a la frecuencia de endoftalmitis por *S. epidermidis*. Ciprofloxacino oral consigue niveles terapéuticos en vítreo frente a la mayoría de patógenos oculares con 2 dosis de 750 mg cada 12 h y levofloxacino con una única dosis de 500 mg.

Los mayores niveles terapéuticos de antimicrobianos se consiguen si se administran preoperatoriamente mejor que inmediatamente después de la cirugía. De todos modos el «período crítico» para la administración de profilaxis antibiótica abarca 3 horas desde el inicio de la infección.

Aunque no hay pautas definitivas acerca de la profilaxis perioperatoria en la cirugía de las cataratas, las tendencias son hacia el uso de quimioprofilaxis cortas y en monoterapia para evitar resistencias bacterianas. No está justificado el empleo prolongado de antibióticos tópicos o sistémicos.

De cualquier modo, la profilaxis antibiótica no puede reemplazar la práctica de una técnica quirúrgica meticulosa y aséptica, que es el camino más importante para conseguir unas tasas de infección bajas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Classen DC, Evans RO, Pestotnik SL, y cols. *The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. MEJM* 1992; 326: 281-286.

2. Gorbach SL, Oondon RE, Cante JE, Kaiser AB, Ledger WJ, Nichols RL. General guidelines for the evaluation of new antiinfective drugs for prophylaxis of surgical infection. *Clin Infect Dis* 1992; 15: S313-338.
3. Starr MB, Lally JM. Antimicrobial prophylaxis for ophthalmic surgery. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 485-501.
4. Liesegang TJ. Prophylactic antibiotics in cataract operations. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 149-159.
5. Waddell TK, Rotstein OD. Antimicrobial prophylaxis in surgery: Committee on Antimicrobial Agents, Canadian Infectious Disease Society. *Can Med Assoc J* 1994; 151: 925-931.
6. Altemeler WA, Burke JF, Pruitt BA, Sandusky WR. *Manual on control of infection in surgical patients*. JIB Lippincott Company, Philadelphia 1976.
7. Nichols RL. Classification of surgical wounds and nonoperative factors influencing surgical wound infection. En: Nichols RL, Hyslop EN Jr, Bartlett JG (eds). *Decision making in surgical sepsis*. BC Decker, mc, Philadelphia 1991; 20-21.
8. Allen HF, Mangiaracine AB. Bacterial endophthalmitis after cataract extraction *Arch Ophthalmol* 1964; 72: 454-462.
9. Javitt JC, Vitale S, Canner JK et al. National outcomes of cataract extraction endophthalmitis following inpatient surgery. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1085-1089.
10. Menikoff JA, Speaker MG, Marmor M, Raskin EM. A case-control study of risk factors for postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991; 98: 1761-1768.
11. Maxwell DP, Diamond Jg, May DR. Surgical wound defects associated with endophthalmitis. *Ophthalmic Surg* 1994; 25: 157-161.
12. Stonecipher KG, Parmley VC, Jensen H, Rowsey JJ. Infectious endophthalmitis following sutureless cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1562-1563.
13. Raskin EM, Speaker MG, McCormick SA, Wong D, Menikoff JA, Pelton-Henrion K. Influence on haptic materials on the adherence of staphylococci to intraocular lenses. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 250-253.
14. García-Saenz MC, Beteré Rodrigo F, Fresnadillo MJ, García Sánchez JE. Adherencia bacteriana a LIOs plegables y de superficie modificada. *Studium Ophthalmologicum* 1998; 3: 231-235.
15. Han DP, Wisniewsky SR, Wilson LA et al. Spectrum and susceptibilities of microbiological isolates in the endophthalmitis vitrectomy study. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 1-17.
16. Garcia-Sáenz MC, Peral Ortiz de la Torre MJ, De Castro Liébana M y cols Flora conjuntiva; según edades. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1999; 74: 379-384.
17. 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: 639-650.
18. Dickey JB, Thompson KD, Jay WM. Anterior chamber aspirate cultures after uncomplicated cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 278-282.
19. Gimbel HV, Sun R, DeBroff BM, Yang H. Anterior chamber fluid cultures following phacoemulsification and posterior chamber lens implantation. *Ophthalmic Surg Lasers* 1996; 27: 121-126.
20. Ariyasu RG, Nakamura T, Trousdale MD, Smith RWE. Intraoperative bacterial contamination of the aqueous humor. *Ophthalmic Surg* 1993; 24: 367-374.
21. Records RE, Iwen PC. Experimental bacterial endophthalmitis following extracapsular lens extraction. *Exp Eye Res* 1989; 49: 729-737.

22. Griffiths PG, Elliot TS, McTaggart L. Adherence of *Staphylococcus epidermidis* to intraocular lenses. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 402-406.
23. Davis JL, Koidov-Tsiligianni A, Pflugfelder SC et al. Coagulase negative staphylococcal endophthalmitis: increase in antimicrobial resistance. *Ophthalmology* 1988; 95: 1404-1410.
24. Fahmy JA. Bacterial flora in relation to cataract extraction: V. Effects of topical antibiotics on the preoperative conjunctival flora. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1980; 58: 567-575.
25. Allen HF, Mangiaracine AB. Bacterial endophthalmitis after cataract extraction. II: Incidence in 36,000 consecutive operations with special reference to preoperative antibiotics. *Arch Ophthalmol* 1974; 91: 3-7.
26. Barza M. Factors affecting the intraocular penetration of antibiotics: the influence of route, inflammation, animal species and tissue pigmentation. *Scan J Infect Dis Suppl* 1978; 151-159.
27. Isenberg SJ, Apt L, Yoshimori R, Khwarg S. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. IV: Comparison of povidone-iodine on the conjunctive with a prophylactic antibiotic. *Arch Ophthalmol*. 1985 Sep; 103: 1340-2.
28. Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology* 1991; 98: 1769-1775.
29. Boes DA, Lindquist TD, Fritsche TR, Kalina RE. Effects of povidone-iodine chemical preparation and saline irrigation on the perilimbal flora. *Ophthalmology* 1992; 99: 1569-1574.
30. Von Guten S, Lew D, Paccolet F, Vaudeux P y cols. Aqueous humor penetration of ofloxacin given by various routes. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 87-89.
31. Kirsch LS, Jackson WB, Goldstein DA, Discepolo MJ. Perioperative ofloxacin vs. Tobramycin: efficacy in external ocular adnexal sterilization and anterior chamber penetration. *Can J Ophthalmol* 1995; 30: 11-20.
32. Donnenfeld ED, Schrier A, Perry HD, Aulicino T, Vombert ME, Snyder R. Penetration of topically applied ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin into the aqueous humor. *Ophthalmology* 1994; 101: 902-905.
33. Donnenfeld DE, Perry HD, Snyder RW, Moadel K, Elsky M, Jones H. Intracorneal, aqueous humor and vitreous humor penetration of topical and oral ofloxacin. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 173-176.
34. Barza M, Kane A, Baum J. Ocular penetration of subconjunctival oxacillin, methicillin, and cefazolin in rabbits with staphylococcal endophthalmitis. *J Infect Dis* 1982, 145: 899-903.
35. Lehmann OJ, Roberts CJ, Ikram K, Campbell MJ, McGill JI. Association between nonadministration of subconjunctival cefuroxime and postoperative endophthalmitis. *J Catar Ref Surg* 1997; 23: 889-893.
36. Rubinstein E, Goldfarb J, Keren G, Blumenthal M, Treister G. The penetration of gentamicin into the vitreous humor in man. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24: 637-639.
37. Barza M, Doft B, Lynch E. Ocular penetration of ceftriaxone, ceftazidime and vancomycin after subconjunctival injection in humans. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 492-494.
38. Kattan HM, Flynn HW, Pflugfelder SC, Robertson C, Rorster RK. Nosocomial endophthalmitis survey: current incidence of infection after intraocular surgery. *Ophthalmology* 1991; 98: 227-238.
39. Gills JP. Filters and antibiotics in irrigating solution for cataract surgery. *J Catar Refrac Surger* 1991; 17: 385.

40. Gimbel HV, Sun R, DeBroff BM. Prophylactic intracameral antibiotics during cataract surgery: the incidence of endophthalmitis and corneal endothelial loss. *Eur J Implant Refract Surg* 1994; 6: 280-285.
41. Adenis JP, Robert PY, Mounier M, Denis F. Anterior chamber concentrations of vancomycin in the irrigating solution at the end of cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23: 111-114.
42. Townsed-Pico WA, Meyers SM, Langston RH, Costin JA. Coagulase-negative *Staphylococcus endophthalmitis* after cataract surgery with intraocular vancomycin. *AmJ Ophthalmol* 1996; 121: 318-319.
43. Alfonso EC, Flynn HW. Controversies in endophthalmitis prevention: the risk for emerging resistance to vancomycin. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1369-1370.
44. Davis JL. Intravenous antibiotics for endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 724-726.
45. Fiscella RG, Shapiro MJ, Solomon MJ, Kurtz RM, Mui S, Labib S. Ofloxacin penetration into the eye after intravenous and topical administration. *Retina* 1997; 17: 535-539.
46. El Baba FZ, Trousdale MD, Gauderman WJ, Wagner DG, Liggett FE. Intravitreal penetration of oral ciprofloxacin in humans. *Ophthalmology* 1992; 99: 483-486.
47. Lesk MR, Ammann H, Marcil G, Vinet B, Lamer L, Sebag M. The penetration of oral ciprofloxacin into the aqueous humor, vitreous, and subretinal fluid of humans. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 623-628.
48. García Sáenz MC, Arias Puente A, Fresnadillo Martínez MJ, Carrasco Font C. Human aqueous oral concentrations of ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin. *JCRS* 2001; 27: 1969-1974.
49. Swartz MN. Use of antimicrobial agents and drug resistance. *N Eng J Med* 1997; 337: 491-492.
50. Moellering RC Jr. Interaction between antimicrobial consumption and selection of resistant bacterial strains. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990; 70: 18-24.
51. Hwang DJ, Drake JD, Gui DP. Mutagenic effects of ciprofloxacin and relationship to fluoroquinolone-induced resistance. 31 Annual Meeting, October 25, 1997. Ocular Microbiology Immunology Group.
52. White AC Jr, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenber SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 230-239.
53. Seppala H, Klauula T, Vuoplo-Varkila J et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland: Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997; 337: 441-446.
54. O'Brien TF. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 2-8.
55. Courvalin P. Transfer of antibiotic resistance genes between gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1447-1451.
56. Acar JF, Goldstein FW. Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 67-73.
57. Leclercq R. Enterococci acquire new kinds of resistance. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 8084.
58. Boyce JM. Are the epidemiology and microbiology of methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* changing? *JAMA* 1998; 279: 623-624.

59. Medeiros AA. *Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. Clin Infect Dis 1997; 24: 19-45.*
60. Plotkin BJ, Kimball AM. *Designing an international policy and legal framework for the control of emerging infectious diseases: first steps. Emerg Infect Dis 1997; 3: 1-9.*
61. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP et al. *Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial resistant microorganisms in hospitals: a challenge to hospital leadership. JAMA 1996; 275: 234-240.*
62. Hodge WG, Hwang DG. *Antibiotic use in corneal and external eye infections. Focal Points 1997; 15: 1-13.*