



► Artículo revisión

Resistencia antimicrobiana en oftalmología

Antimicrobial resistance in ophthalmology

Janet González-Sotero, Eduardo Rojas-Álvarez, Osmani Correa-Rojas, Rolando Iviricu-Tielves

Centro Oftalmológico de Pinar del Río, Cuba.

Palabras clave:

Resistencia antimicrobiana, oftalmología, antibióticos, México.

► **Resumen**

La resistencia antimicrobiana es un problema en ascenso en la oftalmología. Los microorganismos resistentes incrementan el riesgo de complicaciones y elevan el costo del tratamiento. El conocimiento de la epidemiología y de los mecanismos de resistencia puede guiar el uso apropiado de antibióticos en el manejo y prevención de conjuntivitis, queratitis, endoftalmitis y otras enfermedades infecciosas oculares. El objetivo del presente estudio es describir los principales mecanismos de resistencia antimicrobiana en oftalmología. Para su realización se llevó a cabo un estudio exploratorio donde se revisó la bibliografía nacional e internacional sobre el tema. Las bacterias adquieren la capacidad de resistir la acción de los antibióticos por medio

► **Abstract**

Antimicrobial resistance is a rising problem in ophthalmology. Resistant organisms increase the risk of complications and increase the cost of treatment. Knowledge of the epidemiology and mechanisms of resistance can guide the appropriate use of antibiotics in the treatment and prevention of conjunctivitis, keratitis, endophthalmitis and other ocular infectious diseases. The aim of this study is to describe the main mechanisms of antimicrobial resistance in ophthalmology and to carry out an exploratory study which reviewed the national and international literature on the subject. Bacteria acquire the ability to resist the action of antibiotics, using various tools such as genetic variability, changes in the permeability of the inner

Keywords:

Antimicrobial resistance, ophthalmology, antibiotics, Mexico.

de varias herramientas como la variabilidad genética, la modificación de la permeabilidad de la membrana interna, la extracción del compuesto y la inhibición enzimática, así como modificando el blanco ribosomal o alterando la composición y el contenido de glucoproteínas de la pared bacteriana. Es necesaria una aproximación multidisciplinaria para luchar contra las resistencias a antibióticos, así como elevar el nivel de conocimientos acerca del tema en médicos, pacientes y gobernantes.

membrane, extraction of the compound and enzyme inhibition, as well as modifying or ribosomal target altering the composition and content of the bacterial cell wall glycoproteins. A multidisciplinary approach is needed to combat antibiotic resistance and raise the level of knowledge about the topic at physicians, patients and governments.

► Introducción

Para poder sobrevivir, las bacterias desarrollan mecanismos de defensa sofisticados para contrarrestar 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.¹

La resistencia a los antimicrobianos está teniendo un impacto negativo en la lucha contra las infecciones oculares. Es un importante problema de salud pública que afecta a la mayoría de los países del mundo. El incremento en el uso de antibióticos, su mal uso y otros factores han dado lugar en las últimas décadas a la emergencia de resistencia antimicrobiana entre diversos microorganismos, considerada como la epidemia silenciosa de los siglos XX y XXI.¹

Se ha definido a los antibióticos como aquellas sustancias químicas producidas por varias especies de microorganismos o sintetizadas químicamente, que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de microorganismos y producir su destrucción.^{2,3} A partir de ellas, se han elaborado sustancias para uso sistémico y tópico, cuya indicación se ajusta a las necesidades terapéuticas determinadas por la naturaleza del cuadro infeccioso del paciente y el criterio médico. Cuando

hablamos de agentes antimicrobianos se incluye a un gran arsenal de sustancias que van desde agentes antibacterianos (antibióticos), antimicóticos, antisépticos hasta agentes antivirales.⁴ Aunque estos agentes han salvado millones de vidas desde 1940, hoy en día aparecen enfermedades infecciosas que no responden a ellos, debido a que las bacterias están desarrollando, cada vez con mayor frecuencia, resistencia a estos fármacos. Estas cepas pueden surgir en un área y expandirse extensamente, creando un problema mundial. Se ha llegado a pensar que la “era de los antibióticos” ha llegado a su fin. En primer lugar, debido a que la producción de nuevos agentes ha disminuido, y en segundo lugar porque virus, bacterias, hongos, protozoos y parásitos están mostrando una gran ingeniosidad para evitar la actividad eliminadora de tales agentes. La resistencia a múltiples medicamentos marca esta década.⁵

Existen cuatro vías de administración para lograr concentraciones de antimicrobianos en los tejidos oculares: aplicación local, inyección subconjuntival, inyección intravítrea y administración parenteral sistémica. La vía más comúnmente usada es la aplicación local. Las gotas oftálmicas de antimicrobianos se emplean para combatir infecciones bacterianas de los ojos, así como para profilaxis en casos quirúrgicos y traumáticos.

La resistencia bacteriana adquiere mayores dimensiones en el ambiente hospitalario, donde han surgido gérmenes muy agresivos que se diseminan con facilidad de un paciente a otro.

Es necesario realizar un adecuado estudio de sensibilidad a los antibióticos tópicos y como consecuencia tener un mejor manejo terapéutico de las infecciones oculares. El factor más importante para limitar la resistencia antibiótica es la instrucción de los médicos en el correcto uso de agentes antibióticos, es por ello que en esta revisión tratamos de abordar aspectos importantes de este tema en relación a los antibióticos tópicos usados en oftalmología.

► Desarrollo

Como toda sustancia expresada en la farmacopea, los antibióticos tópicos poseen ciertas características que los diferencian o los hacen muy particulares, constituyéndose en ventajas o limitaciones para su empleo. Los antibióticos tópicos tienen una toxicidad más selectiva que les permite inhibir el desarrollo de células bacterianas o destruirlas respetando las células del huésped. Además pueden crear resistencias microbianas y provocar sensibilización por reacciones cruzadas. El uso de antibióticos tópicos en la práctica oftalmológica tiene ventajas sobre el tratamiento sistémico, que libera altas concentraciones del antibiótico directamente en el área de infección; la absorción sistémica es mínima evitando la toxicidad; existe riesgo mínimo de efectos adversos sistémicos, disminuye la inducción de resistencia bacteriana, así como la alta versatilidad, pudiendo ser usado en la profilaxis y tratamiento de infecciones oculares.⁶

Una amplia variedad de agentes están disponibles para el tratamiento de heridas e infecciones localizadas en el globo ocular y sus anexos. La elección del antibiótico tópico apropiado, debe ser en función del cuadro clínico sospechado y su estado de gravedad, microorganismo obtenido por cultivo (o supuesto por la experiencia, en caso de que no esté disponible), la sensibilidad antibiótica del microorganismo obtenido por antibiograma, toxicidad, antecedente de alergias del paciente, costo del medicamento y la consideración de resistencia al mismo.⁶

Existen factores que han contribuido al surgimiento y extensión de resistencias a agentes antimicrobianos, tales como el sobreuso, especialmente con los de amplio espectro, el empleo de ciclos incompletos o muy largos, dosis sub-inhibitorias, antimicrobianos más potentes como primera elección, empleo masivo en la ganadería y

prescripción inadecuada en el caso de infecciones víricas, entre otras.

La extensión de la resistencia entre las infecciones oculares comenzó a ser identificada durante el último cuarto del siglo XX. Durante 1980, los aminoglucósidos gentamicina y tobramicina, fueron considerados como el tratamiento de elección en infecciones oculares. Sin embargo, para el lustro entre 1985 y 1990, fue evidente que las bacterias infectantes para el ojo se convirtieron en resistentes a esta familia de antibióticos: 8% de las *P. aeruginosas* aisladas de muestras de queratitis ulcerativas eran resistentes a gentamicina. Aproximadamente al mismo tiempo la resistencia a aminoglucósidos entre Gram positivos también fue notada. Durante este tiempo también se advirtió la resistencia al cloranfenicol.

Un escenario similar ocurrió con extendida susceptibilidad al desarrollo de resistencia con el ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas. En 1990 las quinolonas fueron introducidas en oftalmología como alternativa a la resistencia de las infecciones. Estos agentes eran altamente activos contra un ancho espectro de bacterias Gram positivas y Gram negativas y fueron efectivas contra cepas resistentes a los aminoglucósidos. Sin embargo, en sólo dos años se informaron los primeros casos de resistencia bacteriana a las mismas. Una tendencia progresiva a una elevada frecuencia de resistencia a las fluoroquinolonas se ha observado en Gram positivos (ej. *S. epidermidis* aisladas en endoftalmitis) y Gram negativos (ej. *P. aeruginosa* aislada en queratitis). Nuevas fluoroquinolonas han mejorado la actividad contra cocos Gram positivos resistentes a generaciones anteriores de quinolonas, pero desafortunadamente parecen no tener actividad contra *P. aeruginosa* resistente a generaciones anteriores de quinolonas.⁷

La resistencia a beta lactámicos también se ha hecho prevalente entre las muestras oculares aisladas. Estudios longitudinales bajo estrecha vigilancia indican un progresivo incremento en la prevalencia de resistencia a la meticilina por *S. aureus*, resistencia a la penicilina por *S. pneumoniae* y producción de beta lactamasa por *H. influenzae*.

La selección de la terapia antimicrobiana para infecciones oculares debe tener en cuenta la presencia de cepas resistentes. Entre los gérmenes aislados *in vitro*, más de la mitad de los enterococos son resistentes a la gentamicina o cefazolina, y más de la tercera parte de los estafilococos son

meticilina resistentes, destacando la recomendación de usar en parte empíricamente vancomicina en el tratamiento pos-operatorio de la endoftalmítis. La ausencia de resistencia a la vancomicina en un estudio multicéntrico es notoria, pero estudios de infecciones sistémicas indican incremento en la resistencia⁷ lo cual es válido tener en consideración debido a que la vancomicina es frecuentemente una opción de tratamiento empleada como último recurso; en caso de que aparezca una infección intraocular en el pos-operatorio, como la endoftalmítis; su uso profiláctico rutinario durante la cirugía ocular debe ser evitado siempre que sea posible.⁸

Las bacterias adquieren la capacidad de resistir la acción de los antibióticos por medio de varias herramientas como son la variabilidad genética, la modificación de la permeabilidad de la membrana interna, la extracción del compuesto y la inhibición enzimática, así como modificando el blanco ribosomal o alterando la composición y el contenido de glicoproteínas de la pared bacteriana.¹

Muchas bacterias adquieren resistencia a antibióticos a través de la modificación de proteínas unidoras a antibióticos o ácidos nucleicos diana. Los antibióticos betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas) se unen a transpeptidasas y transcarboxipeptidasas localizadas en la membrana celular de bacterias susceptibles, de ese modo previenen el entrecruzamiento de glucopéptidos lineales con el complejo de peptidoglicanos para formar la membrana celular. En algunas bacterias resistentes (ej: *S. aureus* resistente a meticilina), las proteínas unidoras de penicilina están alteradas y los antibióticos betalactámicos son incapaces de unirse a su objetivo. La unión de quinolonas al ADN girasa y a la topoisomerasa IV inhibe la replicación y transcripción normal de algunas bacterias. Modificaciones en la subunidad α (y quizás β) del ADN girasa o la topoisomerasa IV a través de la mutación cromosómica previene la unión de quinolonas y la expresión de actividad antibacteriana.⁷

La reducción de la exposición al agente antimicrobiano es otro mecanismo de resistencia empleado por las bacterias para sobrevivir. La exposición del objetivo puede ser reducida a través de los siguientes mecanismos: disminución de la actividad de antibióticos, incremento de la permeabilidad de membrana celular y con ello se eleva la salida de agentes antimicrobianos fuera de las células bacterianas.

Bacterias Gram negativas poseen canales llamados poros en su membrana lipídica externa a través de los cuales los antibióticos betalactámicos pasan para alcanzar las proteínas unidoras de penicilina. Modificaciones o pérdida de la membrana proteica externa pueden evitar el ingreso de antibióticos dentro de la bacteria. *P aeruginosa* se convierte en resistente al imipenem a través de este mecanismo.^{1,7}

Algunas bacterias, como *Haemophilus*, *Vibrio*, *Aeromonas*, y *Moraxella* se convierten en resistentes a la tetraciclina por la adquisición de un gen que codifica una proteína citoplasmática de membrana que puede bombear sustratos antibióticos fuera de la célula a una tasa igual o mayor que su activación. Algunas especies, como el *Bacillus subtilis*, posee una copia simple de un gen de proteína de flujo, pero sólo se convierte en resistente cuando el número de copias se incrementa. La resistencia a la fluoroquinolona en el *S. aureus* puede ocurrir por un mecanismo similar por incremento de la expresión de la bomba de flujo Nor A.

Como un microorganismo puede incrementar la permeabilidad de membrana ante múltiples y diferentes sustratos antibióticos, puede contribuir al fenómeno de multi-resistencia a drogas que se ha visto en incremento en los últimos años.

Algunas bacterias producen enzimas y otros productos que neutralizan la actividad de agentes antimicrobianos. En unos pocos años de uso extendido de penicilina G, la mayoría de las cepas de *S. aureus* se convirtieron en resistentes a la penicilina, siendo mediada la resistencia por la exoenzima betalactamasa que cataliza la hidrólisis del anillo betalactámico a una forma inactiva. La betalactamasa producida por bacterias puede inactivar muchas cefalosporinas también. El cloranfenicol es susceptible a la inactivación enzimática por ciertos organismos Gram positivos y Gram negativos que sintetizan cloranfenicol acetil-transferasa. Una vez acetilado, el cloranfenicol exhibe una sustancialmente menor afinidad por ribosomas bacterianos.^{1,7}

Algunas bacterias producen enzimas que están en la superficie celular o dentro de la célula y que inactivan la sustancia. El ejemplo típico de inhibición enzimática está representado en la producción de betalactamasa, enzima que rompe la unión amida del anillo betalactámico, convirtiéndolo en ácido peniciloico. La adquisición de los genes que codifican para tales enzimas se lleva a

cabo por plásmidos en 90% a 95% de los casos, o bien mediante cambios en los genes cromosomales. La síntesis de betalactamasas puede ser constitutiva; es decir, que se realiza de manera constante y sin que sea necesaria la presencia de antibiótico en el medio, o inducida cuando es el resultado de la exposición de la bacteria al fármaco. Hasta la fecha han sido identificadas más de 100 de tales enzimas, siendo las más reconocidas TEM-1, TEM-2, SHV-1 y BRO-1; esta última es la principal causa de resistencia a ampicilina y es producida por *Moraxella catarrhalis*.

La producción de tales enzimas es, de hecho, el principal mecanismo de resistencia a penicilina y cefalosporinas, aunque algunos microorganismos también se hacen resistentes a estos antibióticos al modificar las proteínas receptoras (como la proteína fijadora de penicilina) o las concentraciones de porinas a nivel de la membrana celular.^{1,5}

Algunos antibióticos, como macrólidos o aminoglucósidos (lincosamidas y estreptomina), bloquean la síntesis proteínica bacteriana al unirse a los ribosomas. En tales circunstancias, la modificación del blanco ribosomal por enzimas metiladoras (que actúan sobre el ácido ribonucleico o las subunidades ribosomales), impide que los antimicrobianos puedan ejercer su acción y es otro método para adquirir resistencia.

Las bacterias contienen cuatro tipos básicos de ADN: cromosómico, plásmido, bacteriófago y elementos genéticos móviles (inserción de elementos, transposición). El ADN plásmido y de transposición codifican varias características, incluyendo la resistencia a antibióticos. El ADN bacteriófago provee uno de las varias vías de transmisión de la resistencia a antibióticos a cepas susceptibles.⁹

La resistencia adquirida puede ser el resultado de la mutación (cambios genéticos) en la célula, que puede transmitirse a la siguiente generación. Más comúnmente, el material genético se transfiere directamente o a través de un virus bacteriano, un plásmido, desde otra bacteria o inclusive otras especies bacterianas. El material genético se puede transferir como un ADN extra-cromosómico (plásmido) o sólo en fragmentos cromosómicos (transposones). A causa de estas transferencias genéticas se ha acelerado el desarrollo de resistencia, en especial en hospitales.^{1,7,9}

La variabilidad genética tiene lugar gracias a tres procesos básicos, a saber: mutaciones puntuales, cambios estructurales más extensos (por

duplicación, inversión, delección o inserción de bases) y la adquisición de fracciones de genes procedentes de otras bacterias (evento en el que intervienen los plásmidos). Tal proceso es favorecido por el rápido crecimiento bacteriano y la poca carga genética de estos microorganismos. Una mutación puntual en un nucleótido y el subsecuente cambio en la cadena de aminoácidos, puede originar alteraciones estructurales en el sitio activo de la unión con el antibiótico, el cual se torna inefectivo y la bacteria conserva su viabilidad y patogenicidad.¹ Los transposones son uno de los elementos más importantes en la adquisición de resistencia, y se definen como partículas móviles de ADN, compuestos por varias secuencias de genes, entre las cuales se encuentran aquellas que confieren resistencia. Los transposones se valen de plásmidos o virus bacteriófagos para diseminarse y translocarse ya que son incapaces de inducir, por sí mismos, procesos de replicación autónoma. Algunos plásmidos o transposones contienen elementos genéticos que se denominan integrones, lo que les confiere capacidad para capturar genes exógenos y conferir resistencia a múltiples antimicrobianos.

En el mecanismo de extracción de antibióticos participan genes cromosomales bacterianos o plásmidos, que inducen hiperactividad de los sistemas enzimáticos del microorganismo, encargados del ingreso y egreso de sustancias a las células. Como resultado de ello se presenta el cierre de algunos canales iónicos y la extracción activa (dependiente de energía) del antimicrobiano desde el interior de la célula bacteriana; este proceso ha sido implicado en la resistencia a aminoglucósidos.^{1,7} Muchos cirujanos se oponen al uso profiláctico de antibióticos para prevenir infecciones en pacientes sometidos a cirugías limpias; sin embargo, en traumatismos con heridas o lesiones contaminadas se recomienda el uso de antibióticos como profilaxis. Sabemos que los antibióticos profilácticos pueden alterar la flora normal y permitir el desarrollo de patógenos que se desarrollan sólo cuando se inhiben los microorganismos competitivos, además puede presentarse hipersensibilidad, reacciones adversas y super-infecciones.

Las recomendaciones sobre quimioprofilaxis en cirugía de catarata 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 cuál 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.

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*. 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.⁸ 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. 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. 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 que pueden facilitar el desarrollo de infecciones pos-operatorias (diabetes, tumores, desnutrición, anergia, neutropenia, ASA III, radioterapia preoperatoria, quimioterapia preoperatoria, inmunodepresión, etc.).

La administración intraocular de forma directa en cámara anterior o en los fluidos de irrigación intraoculares ha sido utilizada desde hace muchos años. Los primeros antibióticos intracamerales usados fueron la gentamicina y la tobramicina, pero causaban mucha toxicidad en la mácula y mostraban poca eficacia contra los gérmenes Gram positivos.⁸ 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. 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, la vida media de vancomicina es inferior a dos horas, de modo que no se mantienen niveles terapéuticos durante un tiempo suficiente. Sin embargo, el uso y abuso de vancomicina en profilaxis quirúrgica de cataratas favorece el desarrollo de resistencias bacterianas.¹⁰ La cefuroxima intracameraral aparece como mejor opción como profilaxis en la cirugía de catarata, ya que no es el tratamiento de elección para el tratamiento en caso de que se presente endoftalmitis, aunque no está exenta de riesgos (reacción anafiláctica grave).^{8,11} En un estudio realizado por la Sociedad Europea de Cirujanos de Catarata y Cirugía Refractiva, se demostró 5% más de endoftalmitis en el grupo donde no fue usado este antibiótico.¹² El moxifloxacino intracameraral gana terreno como otra alternativa en la profilaxis de infecciones oculares durante la cirugía de catarata, aunque se requieren varios estudios que avalen su uso.^{8,13}

La mayoría de los antibióticos administrados sub-conjuntivalmente penetran en el ojo por difusión directa. Los fármacos atraviesan el epitelio corneal, difunden al estroma y alcanzan el humor acuoso. Una única dosis de antibióticos sub-conjuntivales puede alcanzar niveles terapéuticos en cámara anterior durante un tiempo. Estos niveles terapéuticos duran menos de 12 horas en humor acuoso. Sin embargo, las dosis alcanzadas en vítreo con una sola dosis sub-conjuntival son bajas. La mayoría de los antibióticos sistémicos presentan una penetración variable en humor acuoso, pero escasa en vítreo. 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. 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.¹⁰

En comparación con el resto de los 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. 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.^{8,10}

Es imposible concebir una estrategia para el uso de antibióticos en la clínica oftalmológica que obvie completamente el desarrollo de resistencia a los antibióticos.

Un principio básico de la teoría de la evolución plantea: la exposición de una especie (bacteria) a un elemento del medio ambiente destructivo resulta en una selección natural de aquellos rasgos (resistencia antibiótica) que van a permitir la supervivencia de la especie. No obstante, hay algunas propuestas que pueden, en conjunto, ayudar a reducir la severidad de este problema. Los antibióticos deben ser prescritos juiciosamente al paciente por el tiempo más breve y necesario. La política de uso de antibióticos debe ser establecida a niveles local, nacional e internacional. Además deben desarrollarse programas educacionales y de monitoreo. Entre los elementos esenciales de cualquier política, debe incluir no emplear terapia antibiótica empírica en pacientes con infecciones que parezcan auto-limitadas o de etiología viral, adoptando regímenes profilácticos en muchos de los procedimientos quirúrgicos breves (ej. 72 horas), a altas dosis (ej. administración de colirios al menos cuatro veces al día).⁸

Datos obtenidos de diversos estudios dan fundamento a la idea de que los antibióticos deben ser administrados a la más alta dosis, acorde con un aceptable perfil de seguridad del producto. Concentraciones pico en suero de antibiótico inferiores a 10 veces el MIC del organismo predisponen a la emergencia de subpoblaciones de

bacterias resistentes. La oportunidad de desarrollarse resistencia es inferior si el antibiótico es usado a una alta dosis durante la fase más incipiente del tratamiento.

Un régimen prolongado de antibiótico está propenso a promover el desarrollo de resistencia en una exposición repetida a la bacteria a prolongados niveles de antibiótico por debajo del MIC. Así, un importante principio para la prescripción de antibióticos debe ser nunca usar dosis por debajo de la frecuencia adecuada a exceder el MIC de patógenos relevantes (ej. cuatro veces al día). Además, los antibióticos deben ser discontinuados abruptamente.

Siempre que sea posible debe ser usado un antibiótico de estrecho espectro, ya que los agentes de amplio espectro exponen innecesariamente a organismos no patógenos a un estrés que inevitablemente resulta en el desarrollo de resistencia. Para ilustrar la importancia de este fenómeno, suponga que un individuo ha sido previamente expuesto a un antibiótico de amplio espectro bajo condiciones que permiten la adquisición de genes de resistencia en una flora normal. Subsecuentes exposiciones del individuo a un patógeno puede dar lugar a la transferencia de genes de resistencia vía ADN plásmido o de transposición desde la especie comensal hacia la patógena y promueve el desarrollo de una infección intratable por terapia antibiótica.

El uso de combinaciones de antibióticos es una práctica común en el tratamiento de infecciones oculares graves como úlceras microbianas y endoftalmitis. Además de proporcionar cobertura de amplio espectro, la terapia combinada reduce la aparición de cepas resistentes. Los ciclos de antibióticos es otra estrategia para reducir el desarrollo de resistencia. Cambiar de un antibiótico a otro cada varias semanas puede ser empleado durante una profilaxis a largo plazo.⁸

Los péptidos catiónicos antimicrobianos (PCAs), tales como las defensinas y las catelicidinas, son pequeñas moléculas expresadas endógenamente que han demostrado tener actividad antimicrobiana frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, hongos y algunos virus. Varios estudios se han centrado en la localización de los PCAs en el ojo humano, poniendo especial énfasis en el epitelio de la superficie ocular. Aquí, la expresión de tres defensinas beta (hBD), hBD-1, hBD-2 y hBD-3, y de catelicidina LL-37 ha sido



confirmada a nivel proteico y de ARNm tanto en el epitelio corneal como en el conjuntival. Aunque es posible que se desarrolle resistencia a los mismos en un futuro, pudieran constituir una alternativa a los antibióticos tradicionales ante la creciente resistencia antimicrobiana a los mismos.^{14,15}

El papel de la inmunización en la reducción la carga global infecciosa del ojo constituye un reto en el futuro.

► Conclusión

Es necesaria una aproximación multidisciplinaria para luchar contra las resistencias a antibióticos, así como elevar el nivel de conocimientos acerca del tema en médicos, pacientes y gobernantes.

Referencias

- Farreras-Rozman C, Cardellach F. Medicina Interna. Edición CD-ROM, España. 2000; pp:271-273.
- Sáenz-Anduaga E, Sánchez-Saldaña L. Antibióticos tópicos. *Dermatol Peru* 2005;15:7-19.
- Sánchez L, Sáenz E, Pancorbo J. Antibióticos sistémicos en dermatología. Primera parte: betalactámicos, carbapenems, aminoglucoídos, macrólidos. *Dermatol Peru* 2004;14:7-20.
- Sande M, Mandell G. Agentes antimicrobianos. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 1987;pp:1019-1178.
- New HC. The crisis in Antibiotic Resistance. *Science* 1992;257:1064-1072.
- Lio P, Kaye E. Topical antibacterial agents. *Infect Dis Clin N Am* 2004;18:717-33.
- Duane's Ophthalmology on CD - ROM User Guide. [Monografía en CD - ROM] Tasman W, Jaeger E. 2a ed. Versión 2.0. Lippincott Williams & Wilkins; 2006;pp:470-489.
- Río Torres M, Capote Cabrera A, Hernández Silva R, et al. Oftalmología, criterios y tendencias actuales. La Habana: Ed. Ciencias Médicas. 2009;pp:99-107.
- Medicina Tropical [Monografía en CD - ROM]. Ender VD. 2ª ed. Versión 3.0. Bélgica; 2005.
- García-Sáenz MC, Arias Puente A, Bañuelos Bañuelos J, et al. Antibióticos en cirugía. *Microcirugía Ocular* 2001;1:5-15.
- Alió JL, Villada JR, Vicente U, Javaloy J. Severe anaphylactic reaction after intracameral antibiotic administration during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:620-621.
- Barry P, Seal DV, Gettinby G, et al. Endophthalmitis Study Group: Study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. Preliminary report of principal results from a European multicenter Study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:407-410.
- Arbisser LB. Safety of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:14-20.
- Mc Dermott AM. Péptidos catiónicos antimicrobianos. ¿Una futura opción terapéutica? *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2007;82:20-25.
- Hancock RE, Sahl HG. Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. *Nat Biotechnol* 2006;24:1551-155.