



## Temas de Revisión

# Antibióticos tópicos en Oftalmología: Aspectos prácticos

FERNANDO MENDIOLA\*

Los antibióticos tópicos, ya sea en forma de gotas (colirios) o ungüentos, se utilizan en oftalmología para tratar las conjuntivitis bacterianas, las blefaritis, los orzuelos y las queratitis. También como profilaxis antes de ciertas cirugías oculares o como parte del manejo post-operatorio. En las endoftalmitis pueden servir como terapia adyuvante.

Las infecciones conjuntivales y corneales se tratan mejor con antibióticos tópicos. Por esta ruta se logran niveles más altos del medicamento en los tejidos oculares. Para incrementar más aún la concentración de antibiótico en el sitio de la infección se puede indicar instilaciones más frecuentes o utilizar gotas fortificadas.

A diferencia del manejo racional de las infecciones sistémicas, en la mayoría de casos de infecciones oculares el uso de antibióticos tópicos es bastante empírico. Sobre todo en lo referente a muchas formas de conjuntivitis bacterianas y blefaritis. En las úlceras corneales bacterianas y en las endoftalmitis, suele intentarse, aunque no siempre, la identificación del germen a través de coloraciones Gram, Giemsa o cultivos (1). Debemos tener en cuenta que la información sobre la sensibilidad antibiótica de ciertos gérmenes se ha obtenido de evaluaciones realizadas en infecciones en otras partes del cuerpo o de exámenes in vitro.

La localización superficial de las infecciones oculares externas permite concentraciones de antibióticos, en el lugar de la infección, mucho más altas que en otras partes de la economía. Por lo tanto debemos ser cautelosos al extrapolar las sensibilidades antibióticas a las infecciones oculares (2).

Pero existen otras razones para el uso empírico de los antibióticos tópicos en oftalmología. En primer lugar, carecemos de penicilinas y cefalosporinas en forma de colirio o ungüento oftálmico. Por lo tanto no estarán de elección en las infecciones por estreptococos y estafilococos. Recurriremos en estos casos a las sulfas, al cloramfenicol o a las combinaciones de polimixina-neomicina, o a la combinación neomicina, polimixina, gramicidina o bacitracina.

En segundo lugar muchas de las blefaritis y conjuntivitis bacterianas son de grado leve a moderado (con frecuencia autolimitadas) y responden bien a las concentraciones de antibióticos presentes en los preparados comerciales. En niños sanos, exceptuando neonatos, el sistema inmune de los ojos hace que las conjuntivitis bacterianas agudas severas sean raras. En este sentido es importante señalar que muchas infecciones bacterianas y no bacterianas de los ojos mejoran con la aplicación de antibióticos tópicos. Esta mejoría estaría relacionada más al efecto lubricante de las gotas que a la eliminación de gérmenes (3). Sin embargo, debe quedar claramente establecido que en conjuntivitis

\* Médico Asistente Servicio de Oftalmología ISN.

bacterianas agudas, el tratamiento antibiótico tópico es clínicamente beneficioso reduciendo significativamente el curso de la enfermedad <sup>(8)</sup>.

Por último, el aislamiento del germen además de incrementar el costo, puede resultar poco práctico; por que el cuadro clínico es muy característico (por ejemplo en muchos casos de blefaroconjuntivitis estafilocócicas), o es muy difícil obtener muestras suficientes, para Gram o cultivos de los tejidos oculares <sup>(9)</sup>. No es raro que los frotis de fondo de saco conjuntival o de los bordes de la lesión y los cultivos no muestren gérmenes o reflejen la flora normal. La decisión de cultivar la conjuntiva de pacientes con conjuntivitis aguda infecciosa es bastante controversial <sup>(8-10)</sup>. El tratamiento antimicrobiano tiene un efecto benéfico máximo cuando se inicia temprano en el curso de la enfermedad. Esperar por los resultados del cultivo para iniciar tratamiento no resulta adecuado. En general, la toma de muestras para cultivo y antibiograma, se indica en casos de conjuntivitis hiperagudas, úlceras corneales y mala respuesta al tratamiento inicial en conjuntivitis infecciosas.

Eady y Cove <sup>(4)</sup> han sugerido que el antibiótico tópico ideal es aquel no relacionado a una formulación oral y de uso restringido solamente a aplicaciones tópicas. Además debe poseer un espectro tal que pueda usarse como agente único y no debe tener resistencia cruzada a otros antibióticos. Ninguno de los antibióticos en gotas o ungüento usados en oftalmología cumple estos criterios. Sin embargo, el cloramfenicol es, de muchas maneras la droga ideal para uso tópico ocular. Es el estándar contra el que se evalúan otros tratamientos antibióticos oculares. Por eso se comenzará con él esta breve descripción de los antibióticos tópicos de uso en oftalmología. Los pediatras muchas veces se ven envueltos en el manejo de las blefaroconjuntivitis o en el tratamiento inicial de infecciones más severas como las queratitis. Es de su responsabilidad conocer que problemas pueden manejar adecuadamente y cuales requieren ser referidos. Las queratitis y las úlceras corneales deben ser tratadas siempre por un oftalmólogo.

Los médicos generales y los pediatras deben evitar recetar gotas oftálmicas que contienen corticoides. La posibilidad de empeorar una queratitis herpética o de retardar la cicatrización de una lesión corneal, además de los conocidos efectos colaterales justifican esta advertencia. Ya que los nombres comerciales de muchas gotas antibióticas no son de conocimiento corriente para la mayoría de pediatras, a cada compuesto genérico se le ha agregado una lista de nombres comerciales. Solamente se mencionarán aquellas formulaciones que contienen antibióticos puros. Aquellas asociadas a corticoides o a vasoconstrictores no serán mencionadas.

Cloramfenicol (Cloroptic<sup>®</sup>, Sificetina<sup>®</sup>, Spersanicol<sup>®</sup>, Uniclor<sup>®</sup>).

El cloramfenicol es un antibiótico bacteriostático que inhibe, reversiblemente, la síntesis proteica bacteriana. Tiene un amplio espectro de actividad contra patógenos gram-positivos, gram- negativos y organismos anaeróbicos. Su espectro incluye a *Neisseria* y a *H. influenza* y tiene actividad contra chlamidias y espiroquetas. Las Enterobacteriaceae muestran resistencia variable. *Pseudomona aeruginosa* es uniformemente resistente al cloramfenicol <sup>(2,5)</sup>.

El temor a la anemia aplásica secundaria al uso de cloramfenicol tópico parece estar sobre dimensionado. Tres artículos han servido para disipar este temor. Walker et al <sup>(6)</sup> reportaron que la supresión reversible de la médula, la forma más común de toxicidad al cloramfenicol, es sobretodo dosis-dependiente y ocurre con niveles séricos sostenidos mayores de 25 mg/L. Los investigadores midieron las concentraciones séricas de cloramfenicol a la semana y dos semanas de tratamiento con instilaciones cuatro veces al día. Encontraron que los niveles séricos no llegaban a acumularse a niveles de 1 mg/L. Concluyeron que el cloramfenicol no presenta riesgo de inducir toxicidad a la médula ósea relacionada a la dosis. Los estudios de Lancaster et al y el de Wilholm et al <sup>(4)</sup> concluyen que la

Tabla 1. Los Aminoglucósidos.

Nombre genérico	Nombre comercial	Presentación
Gentamicina	Dispagent®	gotas oft. 3 mg/ml ungto oft. 3 mg/g
	Genoptic®	gotas oft. 3 mg/ml
	Genticol®	gotas oft. 3 mg/ml
	Gentalyn oftálmico®	gotas oft. 3 mg/ml
	Oftagen®	gotas oft. 3 mg/ml ungto oft. 3 mg/g
Netilmicina	Nettacin®	gotas 3 mg/ml
Tobramicina	Tobrex®	gotas oft. 3 mg/ml ungto oft. 3 mg/g
	Tobramicina Wasser®	gotas oft. 3 mg/ml

posibilidad de anemia aplásica idiosincrática, la forma más grave de toxicidad, es sumamente rara con el uso de cloramfenicol ocular y la recomendación de evitar su uso sobre esta base no se justifica. Basándose en dos estudios epidemiológicos el boletín de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7) reporta que el

riesgo de anemia aplásica por cloramfenicol tópico es del orden de 1/1,000,000 de regímenes de tratamiento.

Los colirios de cloramfenicol vienen usualmente en concentraciones de 5,0 mg/ml (0,5%), excepto la Sificetina® que se presenta a 4,0 mg/mL. Para

Tabla 2. Antibióticos combinados.

Nombre comercial	Presentación	Composición
AK-Spore®	ung. oft.	Neomicina sulfato 3.5 mg/g Polimixina B sulfato 10,000 UI Bacitracina 400 UI
Oftabiótico®	gotas oft.	Neomicina sulfato 1.7 mg/ml Polimixina B sulfato 5,000 UI Gramicidina 0.025 mg/ml
	ung. oft.	Neomicina sulfato 3.5 mg/ml Polimixina B sulfato 6,000 UI Bacitracina 400 UI
Conjuntin®	gotas oft.	Neomicina sulfato 5 mg/ml Polimixina B sulfato 10,000 UI
Neogram®	gotas oft.	Neomicina sulfato 5 mg/ml Gramicidina 0.05 mg/ml
	ung. oft.	Neomicina sulfato 2.5 mg/ml Gramicidina 0.25 mg/g

infecciones bacterianas leves a moderadas de la superficie ocular la dosis usual es de una gota 4 a 6 veces por día, seguidas de aplicación de unguento (1,0%) por las noches antes de dormir, por 5 a 6 días. Debe evitarse el uso indiscriminado o por periodos largos de tiempo.

### Los Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos de uso ocular actualmente son la gentamicina, la neomicina, la tobramicina y la netilmicina (Tabla 1). Bajo circunstancias aerobias son antibióticos bactericidas que irreversiblemente dañan la síntesis proteica y la función ribosómica de la bacteria.

Como se sabe, los aminoglucósidos son principalmente activos contra gram-negativos aerobios y facultativos. Las enterobacterias son usualmente susceptibles, aunque salmonella y shigella pueden ser menos susceptibles in vivo. Los estreptococos son usualmente resistentes. La gentamicina y especialmente la tobramicina y la netilmicina son activas contra *Pseudomona aeruginosa*.

La neomicina es el más antiguo de los aminoglucósidos oculares. No existe en presentación sola sino siempre asociada a polimixina, o a gramicidina en caso de soluciones oftálmicas o a bacitracina en caso de unguentos. Posee actividad antiprotozoaria y se usa junto con otras drogas en el tratamiento de la queratitis por *Acanthamoeba*. La sensibilización a la neomicina es frecuente y entre 4% a 20% de pacientes pueden presentar dermatitis y/o conjuntivitis de contacto <sup>(4,5)</sup>.

Los aminoglucósidos en general y la gentamicina en particular son tóxicos para el epitelio corneal. Esto limita su uso en las conjuntivitis leves o en la profilaxis post-operatoria o para evitar la sobre-infección bacteriana en casos de conjuntivitis virales. La queratitis tóxica puede confundir el cuadro clínico dando la falsa impresión de una infección persistente.

La tobramicina y la netilmicina se usan prácticamente con exclusividad en oftalmología y

su actividad contra *Pseudomona* las hace importantes en el manejo de las queratitis bacterianas.

### Las combinaciones de antibióticos sin corticoides

Existen en el mercado varios productos que combinan dos o tres antibióticos en una misma solución o unguento oftálmico (ver tabla 2). Las más conocidas incluyen a los antibióticos peptídicos polimixina B, bacitracina y gramicidina dentro de su formulación.

La polimixina B es bactericida alterando la permeabilidad de la membrana celular. Es activa solamente contra aerobios gram-negativos <sup>(2,9)</sup>. Su severa toxicidad neural y renal limita su aplicación sistémica.

La gramicidina y la bacitracina son efectivas contra bacterias gram-positivas y la última también contra *Neisseria*. Ambas son bactericidas e inhiben la formación de los peptidoglicanos lineares que son componentes importantes de la pared celular. El estafilococo, el estreptococo y *Clostridium difficile* son susceptibles a la bacitracina. A pesar de ser efectiva contra *Neisseria* y *Haemophilus influenzae*, la mayoría de bacterias gram-negativas son resistentes. La bacitracina es insoluble en agua y se usa en unguentos. Por su parte la gramicidina actúa como detergente catiónico, alterando la permeabilidad de la membrana celular microbiana. Se inactiva en el suero y en los líquidos corporales y sólo es eficaz por vía tópica. Ambos antibióticos son muy tóxicos para el uso sistémico. La bacitracina es altamente nefrotóxica. La gramicidina es un agente hemolítico potente <sup>(2,5)</sup>.

Estas combinaciones de antibióticos peptídicos son excelentes como elección de primera línea en la mayoría de conjuntivitis bacterianas agudas, blefaritis estafilocócicas y orzuelos.

Existe también en el mercado la combinación de sulfacetamida con cloramfenicol

(Spersacet C®). El espectro de acción abarca los gérmenes gram-positivos y negativos asociados a las conjuntivitis bacterianas agudas. Incluye a las Chlamydia, pero no a Pseudomona. En casos de alergia a la neomicina, esta combinación puede utilizarse como alternativa (Tabla 2).

Como conclusión, en casos de conjuntivitis bacterianas agudas, exceptuando las oftalmías neonatales, podemos iniciar el tratamiento con antibióticos tópicos en forma empírica, sin recurrir a cultivos. Como antibiótico solo, el cloramfenicol es una buena primera elección. Tiene amplio espectro y no es tóxico al epitelio corneal. Las combinaciones de antibióticos peptídicos son una excelente alternativa. Los colirios o gotas oftálmicas se prefieren durante el día tanto en lactantes como escolares. No empañan la visión. La dosificación usual es de 1 gota cada 3 horas o 1 gota 4 veces al día; por cuatro a seis días. Si el niño llora mucho con las aplicaciones, es recomendable indicar 2 gotas c/3 hrs o 2 gotas 4 v/d separando cada aplicación 5 minutos. Los ungüentos oftálmicos son adecuados para uso durante el sueño y para aplicaciones en el margen palpebral en los casos de blefaritis, blefaro-conjuntivitis y orzuelos. Los aminoglucósidos deben reservarse para infecciones por gram-negativos y ciertas formas de conjuntivitis crónicas infecciosas. No son la primera elección en conjuntivitis agudas. Suelen ser tóxicos para el epitelio corneal. Esta toxicidad se manifiesta con enrojecimiento conjuntival persistente y un micro-punteado en el epitelio corneal, solamente detectable con lámpara de hendidura. Sin esta herramienta se suele asumir que el enrojecimiento es secundario a la persistencia de actividad bacteriana y se suele continuar el antibiótico unos días más, lo que empeora el cuadro. Las fluoro-quinolonas deben reservarse para infecciones recurrentes y al igual que los aminoglucósidos para las queratitis bacterianas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pepose JS, Wilhelmus KR. Divergent approaches to the management of Corneal Ulcers. *Am J Ophthalmol* 1992; 114:630-2.
2. Glasser DB, y Hyndiuk RA. *Infections of the eye*. Boston: Little Brown, 1986: 211-38.
3. Shields, SR. Managing eye disease in primary care. Part 2. *Postgrad Med*, 2000; 108 (5): 232-6.
4. Titcomb LC. Topical ocular antibiotics: Part 1. *Pharmaceutical J* 2000; 264(7084): 298-301.
5. O'Brien, TP. Clinical Signs in ophthalmology 1998; 18(2): 4-27.
6. Walker S, et al. Lack of evidence for systemic toxicity following topical chloramphenicol use. *Eye* 1998; 12: 875-9.
7. WHO Pharmaceuticals Newsletter 1999; 7-8.
8. Lohr JA. Treatment of conjunctivitis in infant and children. *Pediatric annals* 1993; 22(6):359-64.
9. Brinser JH, Weiss A. *Duane's Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1990:1.
10. Weiss AH. *Decision making in Pediatric Ophthalmology*. St. Louis: Mosby, 1993: 164-5.