

Estudio de la resistencia a antibióticos en infecciones oculares por *Staphylococcus* y *Pseudomonas*

Facultad de Farmacia



David Monsalve Santiago
Doble Grado en Farmacia, Óptica y Optometría



Doble Grado en Farmacia, Óptica y Optometría.
Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

Trabajo de fin de grado

Curso 2021-2022

Alumno/a: DAVID MONSALVE SANTIAGO

Título del TFG: Estudio de la resistencia a antibióticos en infecciones oculares por *Staphylococcus* y *Pseudomonas*.
Revisión bibliográfica.

Tutor académico: MIGUEL ÁNGEL CAVIEDES FORMENTO
Departamento de Microbiología y Parasitología

En Sevilla, a 13 de junio de 2022

RESUMEN

Las infecciones oculares representan uno de los problemas de salud más recurrentes en la sociedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que las enfermedades infecciosas se encuentran entre las principales responsables de ceguera a nivel mundial.

Un alto porcentaje de todas las infecciones oculares como son las conjuntivitis bacterianas, los orzuelos o las queratitis, están ligadas tanto a *Staphylococcus aureus* (Gram positiva), como a *Pseudomonas aeruginosa* (Gram negativa). La incidencia y patología pueden variar dependiendo de la edad, género, clima y sistema de salud, entre otros factores. La queratitis por *P. aeruginosa* en usuarios de lentes de contacto suele relacionarse con malos hábitos de higiene y mantenimiento inadecuado de las mismas.

Hoy en día, uno de los problemas más importantes en el ámbito de la salud es el progresivo aumento de resistencia bacteriana a la inmensa mayoría de antimicrobianos conocidos, haciéndolos ineficaces frente a las distintas enfermedades. Factores como la prescripción empírica de antibióticos, patrones de prescripción de determinados antibióticos, el tiempo de toma inferior al debido y el abuso en la toma, contribuyen en la aparición de resistencia a antibióticos oculares, al igual que influyen en el cambio de la microbiota ocular.

A pesar de los problemas que plantean las resistencias a antimicrobianos, es destacable la aparición de otras alternativas tanto farmacológicas (nuevos principios activos con posible actividad ocular como Delafloxacin, Iclaprim o Solitromicina) como no farmacológicas (*corneal crosslinking*). Además, se están estudiando nuevas variables en la formulación de fármacos antimicrobianos, donde cobrarían importancia las nanosuspensiones y las nanopartículas.

Palabras clave: Resistencia antibiótica, infección bacteriana, infección ocular, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

ÍNDICE

1. Introducción	6
1.1. Generalidades	6
1.1.2. Características generales de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7
1.2. Infecciones oculares	9
1.2.1. Infecciones oculares en las que están involucradas <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10
1.3. Antimicrobianos utilizados en infecciones oculares	12
1.3.1. Antimicrobianos frente a <i>Staphylococcus aureus</i>	12
1.3.2. Antimicrobianos frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14
2. Objetivos	15
3. Metodología	16
4. Resultados y discusión	17
4.1. Factores influyentes en la aparición de infecciones oculares	17
4.1.1. Uso de lentes de contacto	20
4.2. Factores influyentes en la aparición de resistencias	22
4.3. Estudio ARMOR	25
4.3.1. Comparación del estudio ARMOR con otros estudios	26
4.4. Alternativas frente al uso indiscriminado de antimicrobianos	28
4.5. Alternativas antimicrobianas de futuro	30
4.5.1. Antimicrobianos con posible aplicación ocular	30
4.5.2. Nuevas formulaciones de antimicrobianos	31
5. Conclusiones	34
6. Bibliografía	36

1. Introducción

1.1. Generalidades

Las infecciones oculares representan uno de los problemas de salud más recurrentes en la sociedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que las enfermedades infecciosas se encuentran entre las principales responsables de ceguera a nivel mundial. El ojo constituye una fácil vía de entrada al torrente sanguíneo dada su alta vascularización. Sin embargo, el tratamiento de las patologías de origen infeccioso a nivel ocular presenta algunas dificultades. Esto es debido tanto a la baja eficacia terapéutica por las características anatómicas del ojo (supone una barrera frente a la dispersión de los fármacos), como a la dificultad para aislar una muestra de procedencia ocular y compleja identificación del agente infeccioso. Todo esto concluye en un limitado diagnóstico de la enfermedad. Además, se suma la inexistencia de una profilaxis antibacteriana determinada (OMS, 2001; Díaz-López *et al.*, 2019).

Más del 70% de todas las infecciones oculares están ligadas a *Staphylococcus aureus* (principal causante de enfermedades oculares de origen infeccioso), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella sp.*, *Pseudomonas aeruginosa* (principal causante en el grupo de las bacterias Gram negativas), *Candida albicans*, *Aspergillus sp.* y *Fusarium sp.* La incidencia y patología pueden variar dependiendo de la edad, género, clima y sistema de salud, entre otros factores (Miller, 2017; Díaz-López *et al.*, 2019).

Entre los grandes logros de la medicina moderna se encuentra el desarrollo de compuestos antimicrobianos. Los antimicrobianos se denominan antibióticos cuando se obtienen como productos naturales, es decir, sintetizados por microorganismos, o bien modificaciones de estas moléculas con el fin de mejorarlas (semisintéticos). Los antimicrobianos obtenidos por síntesis química en laboratorios, se denominan quimioterápicos (Madigan *et al.*, 2015).

El problema se presenta a través de la resistencia bacteriana a estos fármacos denominados antimicrobianos, haciéndolos ineficaces frente a la enfermedad. Se denomina resistencia a la desaparición de sensibilidad de una colonia de bacterias frente a un antimicrobiano concreto. Existen dos tipos de resistencia. La resistencia natural o intrínseca, que es una característica inherente a una parte mayoritaria de las cepas de una especie bacteriana, y la resistencia adquirida, que se origina cuando una cepa de una especie que es susceptible a un antimicrobiano, de pronto se vuelve resistente al mismo. Este segundo grupo es impredecible clínicamente en relación con la resistencia, ya que esta puede ser derivada de una mutación cromosómica o por la adquisición de genes de otros microorganismos por mecanismos de transferencia. Cuando una bacteria se expone por primera vez a un nuevo agente

quimioterapéutico, la susceptibilidad de esta es frecuentemente elevada, al igual que su tasa de mortalidad. Solo habrá unos pocos sobrevivientes de una población de millones de bacterias. Estos supervivientes poseen alguna peculiaridad genética que determinan su salvación y su progenie posee una resistencia similar. Algunas diferencias genéticas se producen a partir de mutaciones al azar que se propagan entre estos microorganismos tanto horizontalmente (mediante procesos como la conjugación, la transformación o la transducción), como por reproducción normal una vez adquirida. Dada la alta tasa de reproducción de las bacterias, existe un corto período de tiempo hasta que prácticamente todas ellas adquieren dicha resistencia frente a un compuesto determinado (Tortora *et al.*, 2017; OMS, 2022).

1.1.2. Características generales de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*

1.1.2.1. *Staphylococcus aureus*

Es una bacteria Gram positiva perteneciente a la Familia *Staphylococcaceae*. Tiene forma de coco (Figura 1) y suele agruparse en parejas, cadenas o racimos. El tamaño oscila entre 0,8 y 1,5 μm de diámetro y no presenta flagelos. En lo referente a su metabolismo, es anaerobia facultativa, coagulasa positiva, catalasa positiva y oxidasa negativa. *S. aureus* forma parte de la microbiota humana encontrándose principalmente en la nariz y la piel. Sobrevive durante semanas en los cadáveres, en los tejidos y órganos de los animales (carne) y, durante días, en la piel, en el suelo y en la superficie de los objetos metálicos y de vidrio. Tiene la capacidad de desarrollarse en soluciones salinas con concentraciones de hasta un 15% de cloruro sódico. La transmisión puede producirse por contacto entre personas, animales (zoonosis) o elementos contaminados, ocurriendo principalmente por la contaminación de heridas y mucosas. *S. aureus* es también un importante patógeno nosocomial (Tortora *et al.*, 2017; Murray *et al.*, 2021).

S. aureus ha demostrado una elevada capacidad de adaptación a los agentes antimicrobianos, adquiriendo progresivamente resistencia a los antimicrobianos disponibles para el tratamiento de las infecciones que ocasiona. Existen tres mecanismos de resistencia a los antibióticos β -lactámicos en *S. aureus*: resistencia mediada por enzimas (penicilinasas o β -lactamasas) las cuales desactivan al antibiótico; resistencia intrínseca, que es responsable de la resistencia a meticilina (la resistencia a meticilina fue denominada intrínseca debido a que no se produce destrucción del antibiótico por acción de enzimas β -lactamasas, sino que es conferida por una proteína de unión a penicilina (PBP) adicional, la cual no está presente en las cepas susceptibles a meticilina); y la modificación de las proteínas de unión a penicilinas (PBPs). De estos, el mecanismo más importante es la resistencia intrínseca que, probablemente, es mucho más compleja, debido a que varios factores pueden afectar también su expresión (Castellano y Perozo-Mena, 2010).

Una de las características más relevantes de *S. aureus*, que contribuye notablemente tanto a su patogenicidad como a su virulencia, es la producción de enzimas y toxinas extracelulares que le confieren la capacidad de dañar los tejidos y facilitan su invasión en el cuerpo. Entre todos los factores de virulencia que es capaz de producir este estafilococo, cabe destacar: coagulasa (convierte el fibrinógeno en fibrina); β -lactamasa (inactiva antibióticos β -lactámicos); β -hemolisina (lisa eritrocitos); leucocidinas (destruyen leucocitos); toxina exfoliativa (produce el síndrome de la piel escaldada); toxina del síndrome del shock tóxico; y enterotoxinas (producen intoxicación alimentaria) (Madigan *et al.*, 2015; Tortora *et al.*, 2017).

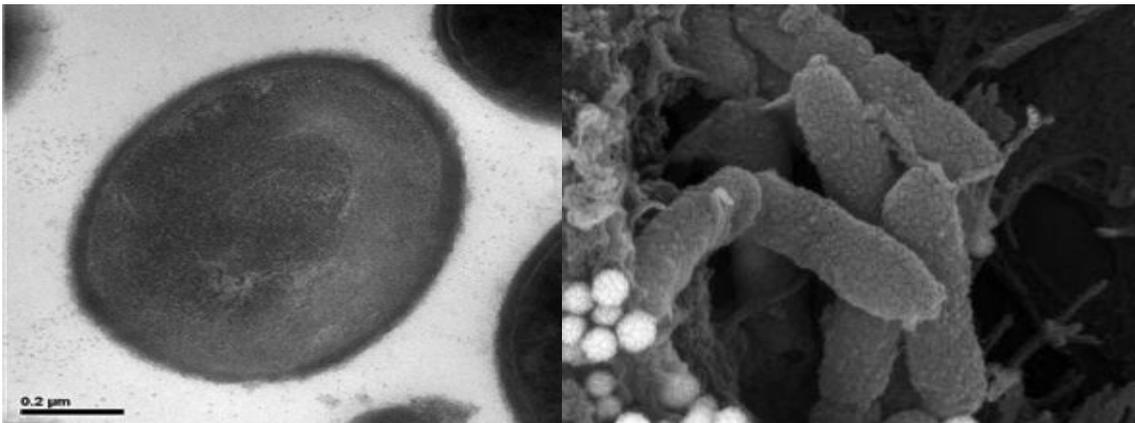


Figura 1. Imágenes al microscopio electrónico de *S. aureus* (izquierda) (Li *et al.*, 2016) y *P. aeruginosa* (derecha) (Hernández-Amado *et al.*, 2020).

1.1.2.2. *Pseudomonas aeruginosa*

Es un bacilo (Figura 1) perteneciente a la Familia *Pseudomonaceae*. Es una bacteria Gram negativa recta o ligeramente curvada, con un tamaño de 2 a 4 μm de largo por 0,5 a 1 μm de ancho. Es móvil gracias a la presencia de un único flagelo polar. Es aerobia (aunque puede desarrollarse en condiciones anaerobias utilizando nitrato) y da positivas las pruebas de la catalasa y oxidasa. Se caracteriza por producir una considerable variedad de pigmentos, con colores muy vistosos, como piodianina, pioverdina, fluoresceína y piorrubina. Se encuentra en humanos y animales. También se halla ampliamente distribuida en la naturaleza: agua, vegetales y materiales húmedos (suelos, alimentos, fómites, etc.); puede formar parte de la microbiota saprófita de las zonas húmedas de la piel (axilas, conducto auditivo, región perineal y mucosas). Aunque su temperatura óptima de crecimiento es 37 $^{\circ}\text{C}$, puede tolerar temperaturas de hasta 50 $^{\circ}\text{C}$. Puede sobrevivir durante al menos 70 días en agua destilada. La transmisión se produce principalmente a través del contacto de la piel lesionada o reblandecida y de las mucosas con el agua u objetos contaminados. Otros mecanismos de transmisión son la inhalación de bioaerosoles o gotitas de agua o fluidos contaminados, así como la ingesta de agua

contaminada, si bien esta última no constituye una vía importante de transmisión (Luján, 2014; Madigan *et al.*, 2015).

La patogenicidad, incidencia y virulencia de esta bacteria están relacionadas con la presencia de lipopolisacáridos, flagelos, pilis y fimbrias, del mismo modo que con la producción de productos extracelulares como pueden ser las lipasas, exotoxina A y glucocálix, lo que le permite adherirse a las células del huésped desarrollando resistencia a fagocitosis y facilitando la formación de *biofilms* (Ajayi *et al.*, 2012; Subedi *et al.*, 2018).

Pseudomonas aeruginosa es un típico patógeno oportunista, siendo muy frecuentes las infecciones en grandes quemados y pacientes con amplias zonas de la piel afectadas y también en pacientes con fibrosis quística. Al igual que *S. aureus*, esta bacteria es un patógeno nosocomial importante (Madigan *et al.*, 2015; Tortora *et al.*, 2017).

El tratamiento quimioterapéutico de las infecciones producidas por esta bacteria es difícil ya que se trata de un microorganismo que, de forma natural, es resistente a muchos de los antibióticos utilizados en clínica de manera rutinaria. Esto se debe a la presencia de plásmidos R (resistencia) que contienen genes que detoxifican antibióticos. Además, estos plásmidos suelen transferirse eficazmente a otras bacterias, por lo que el número de las que presentan genes de resistencia crece continuamente (Madigan *et al.*, 2015; Tortora *et al.*, 2017).

1.2. Infecciones oculares

Aunque existen infecciones oculares como, por ejemplo, las conjuntivitis agudas, producidas en su mayoría por virus, la uveítis posterior, donde los parásitos *Toxoplasma sp.* y *Toxocara sp.* están entre los principales agentes responsables, o las endoftalmitis de tipo endógeno, donde son los hongos los que originan la mitad de los casos, siendo *Candida albicans* la causante de casi el 80% de ellas, en el cómputo global se puede afirmar que las infecciones oculares tienen comúnmente un origen bacteriano (Teweldemedhin *et al.*, 2017; Díaz-López *et al.*, 2019).

En el estudio publicado en 2019 por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) (Díaz-López *et al.*, 2019), se indica que entre las bacterias más recurrentes productoras de infecciones oculares en España se encuentran: *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos (CoNS), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae*, entre otros. Un estudio similar realizado por Teweldemedhin *et al.*, (2017) en 7 países, muestra idénticos resultados (Tabla 1).

Tabla 1. Porcentaje total de bacterias aisladas en infecciones oculares en distintos países. (Modificado de Teweldemedhin et al., 2017).

References, country	% of bacterial isolates											
	Gram positive				Gram negative							
	<i>S. aureus</i>	CoNS*	<i>S. pyogens</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Proteus spp</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>Moraxella spp</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	
Nigeria	23.7	19.2	6.2	8.6	10.1	4.4	6.2	1.5	7.7	3	3.9	
India	13	37			21	3	7					
Ethiopia	28.1	10.1		13.5	20.9	5.4			8.8	4	2.7	
India	26.6	6.1	1.6	22.14	8.23	0.9		0.6	3.45	5.4	0.42	
Japan	21	31.4		3.2	9.7		2.4	1.6	2.4	0.8		
India	24.6	19.8		4.9	16	12.3	4.9		4.9			
Iran	12.9	32.9		8.6								
India	19.13	20.76	0.55	20.76	4.92	1.1	2.74	0.33		19.13	20.76	
Ethiopia	21	27.4	14.5	11.3		8.1	14.5					
India	32.8	39		14.1	3	4.7	6.2					
Ethiopia	21	18.2	4.2	14	4.9	4.9	6.3	3.4	4.2	2.8		
USA	19	25			8	8	10					
Malaysia	17		3.1		16	4	5.5		8.3			
USA	22.1	6.7		2.4	13.7				2.3			
Average	20.1	19.5	4.3	6.7	12	5.9	7.7	1.5	5.3	3.2	2.3	

Note: CoNS* = Coagulase Negative *Staphylococci*

En este trabajo, se tomarán como referencia para el estudio de las diferentes infecciones oculares susceptibles de tratamiento con antimicrobianos aquellas en las que estén implicadas *S. aureus* y *P. aeruginosa*, bacterias Gram positiva y Gram negativa, respectivamente, que son las que presentan una mayor incidencia.

A continuación, se describirán brevemente las principales infecciones oculares en las que están involucradas *S. aureus* y/o *P. aeruginosa*. En algunas de ellas son los agentes etiológicos más importantes, pero en otras, o bien su responsabilidad es mínima o bien es compartida con otras bacterias.

1.2.1. Infecciones oculares en las que están involucradas *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*

1.2.1.1. Conjuntivitis bacteriana

Enfermedad frecuente y en general autolimitada. Muy habitual en comunidades. En la mayoría de casos cursa sin dolor, con molestias y sensación de cuerpo extraño acompañados de hiperemia y secreción mucopurulenta. Los microorganismos implicados más frecuentes son: *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae* (Díaz-López et al., 2019).

1.2.1.2. Queratitis bacteriana. Úlcera corneal bacteriana.

Inflamación del estroma corneal. Se requiere rotura y alteración en la barrera epitelial para que se produzca una invasión del estroma corneal. Existen factores predisponentes como el tratamiento crónico con glucocorticoides y antibióticos tópicos, uso de lentes de contacto y

traumatismos oculares entre otros. El dolor ocular es el síntoma principal, acompañado de hiperemia e inyección ciliar, lagrimeo, fotofobia, secreción purulenta y sensación de cuerpo extraño. Las bacterias más frecuentes en este tipo de infecciones son *P. aeruginosa* y *S. aureus* (Díaz-López *et al.*, 2019).

1.2.1.3. *Escleritis infecciosa exógena*

Suele producirse secundariamente como consecuencia de traumatismos o cirugía. Cursa con la formación de un nódulo inflamatorio que puede progresar hasta formar un absceso escleral. Puede producirse por extensión de estructuras contiguas. El organismo más frecuente es *P. aeruginosa* (Díaz-López *et al.*, 2019).

1.2.1.4. *Endoftalmitis*

Inflamación en la que se encuentran involucradas todas las estructuras intraoculares. De carácter grave, asociada a dolor intenso, hiperemia, secreción y pérdida significativa de visión. La mayoría son casos tras cirugías producidos fundamentalmente por bacterias Gram positivas. La principal fuente de infección es la misma microbiota periocular (Díaz-López *et al.*, 2019).

1.2.1.5. *Orzuelo*

Infección de los anejos palpebrales que cursa con inflamación, dolor, tumefacción palpebral y la presencia de un nódulo. El tratamiento puede incluir aplicación de calor seco acompañado de pomada antibiótica (Díaz-López *et al.*, 2019).

1.2.1.6. *Blefaritis*

Patología inflamatoria crónica bilateral en el borde del párpado. Es una de las infecciones más frecuentes. Generalmente de etiología estafilocócica. Los pacientes refieren dolor, lagrimeo, escozor y sensación de cuerpo extraño (Díaz-López *et al.*, 2019).

1.2.1.7. *Dacriocistitis*

Infección más recurrente de las vías lagrimales. Causada principalmente por *P. aeruginosa* y otras bacterias Gram negativas, además de *S. aureus*. Presenta edema y eritema en la piel que rodea el saco lagrimal. Los principales síntomas son dolor, lagrimeo y secreción purulenta (Díaz-López *et al.*, 2019).

1.3. Antimicrobianos utilizados en infecciones oculares

Como previamente se mencionó, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* son, respectivamente, las bacterias Gram positiva y Gram negativa que presentan una mayor incidencia en las infecciones oculares. Por ello, las tomaremos como referencia para el estudio de los distintos antimicrobianos disponibles para el tratamiento de las patologías oculares de carácter infeccioso.

1.3.1. Antimicrobianos frente a *Staphylococcus aureus*

1.3.1.1. Inhibidores de la síntesis de la pared celular

1.3.1.1.1. Antibióticos polipeptídicos

- a) Bacitracina: Inhibe el transporte de los monómeros del peptidoglucano a través de la membrana plasmática. Debido a su nefrotoxicidad y mala absorción por vía oral, su uso está limitado a la aplicación tópica para el tratamiento de infecciones superficiales.
- b) Vancomicina: Fármaco con espectro de actividad muy reducido. Útil frente a bacterias resistentes a otros compuestos. Considerado última línea de defensa antibiótica en el tratamiento de infecciones por *S. aureus* resistentes a otros antibióticos. Su uso frente a SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) provocó la aparición de enterococos resistentes a la vancomicina (ERV). La aparición de estos patógenos desemboca en una falta de alternativas antimicrobianas y conduce a una nueva situación denominada “emergencia médica” (Carroll *et al.*, 2017; Tortora *et al.*, 2017).

1.3.1.2. Inhibidores de la síntesis de proteínas

1.3.1.2.1. Aminoglucósidos

- a) Tobramicina: Antibiótico de amplio espectro. Principalmente frente a Gram negativas, y en menor medida frente a Gram positivas. Utilizada en infecciones oculares externas y también como profilaxis tras cirugías oculares.
- b) Gentamicina: Comúnmente se administra asociada a glucocorticoides, se presenta en forma de gotas y se prescribe tanto para el tratamiento de infecciones óticas como oculares (Ausina y Moreno, 2006; Tortora *et al.*, 2017).

1.3.1.2.2. Tetraciclinas

- a) Tetraciclina: Es de amplio espectro, no solo frente a Gram positivas y Gram negativas, sino que, al penetrar en los tejidos corporales, es también eficaz frente a bacterias intracelulares como rickettsias y clamidias. Otras tetraciclinas muy utilizadas son oxitetraciclina y clortetraciclina.

- b) Doxiciclina: Tetraciclina semisintética. Presenta mayor retención en el interior del organismo a lo largo del tiempo (Carroll *et al.*, 2017; Tortora *et al.*, 2017)

1.3.1.2.3. Oxazolidinonas

- a) Linezolid: Nuevo compuesto desarrollado a causa de la resistencia a la vancomicina. Fármaco completamente sintético. La adquisición de resistencia es más prolongada en el tiempo. Muy utilizados frente a SARM (Carroll *et al.*, 2017).

1.3.1.2.4. Macrólidos

- a) Eritromicina: Espectro de acción parecido a las penicilinas. Más incidencia frente a Gram positivas. Puede administrarse por vía oral. Fármaco de elección en muchas patologías y frente a microorganismos como *Legionella* y *Mycobacterium* (Tortora *et al.*, 2017).

1.3.1.2.5. Lincosamidas

- a) Clindamicina: Derivado semisintético de la lincomicina. Acción predominantemente bacteriostática, aunque a dosis elevadas puede ser bactericida. Importante en tratamientos de la piel y tejidos blandos, así como profiláctico (Carroll *et al.*, 2017).

1.3.1.2.6. Glicilciclinas

- a) Tigeciclina: Se trata de otra nueva clase de antibiótico similar a la tetraciclina. También de amplio espectro. Presenta el inconveniente de ser administrado por infusión intravenosa lenta (Carroll *et al.*, 2017).

1.3.1.2.7. Lipopéptidos

- a) Daptomicina: Fármaco apto frente a bacterias Gram positivas. Se aplica en ciertas infecciones cutáneas. Administración exclusiva por vía intravenosa (Carroll *et al.*, 2017).

1.3.1.3. Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos

1.3.1.3.1. Fluoroquinolonas

- a) Ciprofloxacino: Fluoroquinolona de primera generación. Eficaz frente a muchas bacterias e incluso a bacterias resistentes a otros compuestos. No es frecuente su uso en afecciones comunes, sino que se reserva para infecciones y tratamientos concretos.
- b) Levofloxacino: Fluoroquinolona de segunda generación. Enantiómero del ofloxacino, con el doble de potencia que este, eficaz también frente a un gran número de bacterias Gram positivas y Gram negativas.
- c) Moxifloxacino: Fluoroquinolona de cuarta generación. Ampliamente utilizado para tratar varios tipos de infecciones bacterianas como las urinarias y las de las vías respiratorias inferiores (Ausina y Moreno, 2006; Tortora *et al.*, 2017).

1.3.1.4. *Inhibidores competitivos de la síntesis de metabolitos esenciales*

1.3.1.4.1. *Sulfonamidas*

- a) Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX): Combinación de fármacos que actúan en sinergia frente a infecciones bacterianas. Cuando se administran en conjunto, solo se necesita el 10% de la concentración en comparación a cuando se administran por separado. Amplio espectro de acción y reducción notable de la aparición de cepas resistentes. (Tortora *et al.*, 2017).

1.3.2. *Antimicrobianos frente a Pseudomonas aeruginosa*

1.3.2.1. *Inhibidores de la síntesis de la pared celular*

1.3.2.1.1. *Carbapenémicos*

- a) Imipenem: Compuesto semisintético, perteneciente al grupo de los betalactámicos. Especialmente útil frente a Gram negativas como *P. aeruginosa* (Carroll *et al.*, 2017).

1.3.2.1.2. *Cefalosporinas*

- a) Ceftazidima: Cefalosporina de tercera generación, considerada por algunos como antibiótico estratégico, pues es de los que se protegen del uso indiscriminado en el medio hospitalario. Ha mostrado su actividad frente a un amplio rango de bacterias Gram negativas (Tortora *et al.*, 2017).

1.3.2.2. *Inhibidores de la síntesis de proteínas*

1.3.2.2.1. *Aminoglucósidos*

- a) Tobramicina: Comentado en el apartado 1.3.1.2.1.

1.3.2.3. *Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos*

1.3.2.3.1. *Fluoroquinolonas*

- a) Ciprofloxacino: Comentado en el apartado 1.3.1.3.1.
- b) Levofloxacino: Comentado en el apartado 1.3.1.3.1.

2. Objetivos

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado ha sido recopilar información bibliográfica referente a la resistencia bacteriana a los antibióticos oculares utilizados en el tratamiento de las infecciones oculares producidas por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, con el fin de conocer las características generales de este fenómeno. Para conseguir este objetivo general, se han propuesto los siguientes objetivos secundarios:

1. Mencionar las características generales de las infecciones oculares.
2. Enumerar las principales propiedades de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, patógenos con mayor incidencia en la producción de infecciones oculares.
3. Describir las distintas patologías oculares en las que están implicados *S. aureus* y *P. aeruginosa* como agentes etiológicos.
4. Clasificar en grupos farmacológicos los diferentes antimicrobianos a los que son susceptibles *S. aureus* y *P. aeruginosa*.
5. Destacar los factores que influyen en la aparición de infecciones oculares, haciendo hincapié en aquellos elementos socio-económicos y ambientales.
6. Señalar el uso de lentes de contacto como uno de los factores de riesgo en la adquisición de infecciones oculares.
7. Analizar los elementos que inciden en la aparición de resistencia bacteriana a los antimicrobianos.
8. Discutir la evolución de la resistencia bacteriana a lo largo del tiempo a través de algunos estudios publicados.
9. Exponer alternativas a la utilización inapropiada de antimicrobianos.
10. Enumerar algunas propuestas de antimicrobianos de futuro.
11. Mostrar nuevas formulaciones de antimicrobianos.

3. Metodología

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una exhaustiva búsqueda bibliográfica sobre el tema a tratar, utilizando para ello distintas fuentes como artículos, libros online, publicaciones en revistas científicas, así como en distintos sitios web y bases de datos.

Previo a su redacción, se ha recopilado información procedente de diversas fuentes, tanto online como físicas, que ofreciesen una perspectiva general sobre el tema que se abarca. Posteriormente, se seleccionaron distintos apartados de interés procedentes de esta previa recopilación y se inspeccionaron diferentes artículos científicos más específicos que ofreciesen la información suficiente para profundizar en cuanto a infecciones oculares, antimicrobianos empleados en el tratamiento de *S. aureus* y *P. aeruginosa*, y diversos temas relacionados con la resistencia antibacteriana. Por último, se han utilizado diferentes sitios web, bases de datos y revistas científicas para la obtención de figuras (imágenes, gráficas y tablas) que sustentaran la información expuesta en el trabajo.

Los libros utilizados para la búsqueda de recursos necesarios para el trabajo se han obtenido del Portal Web de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla, haciendo uso de las herramientas de búsqueda que dicha web nos proporciona (Fama).

Las bases de datos que se han utilizado en la realización de este trabajo han sido las siguientes: Pubmed, MedlinePlus, Organización Mundial de la Salud (OMS), Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Medigraphic, Elsevier y Google Académico (Google Scholar).

Para la obtención de la información necesaria en estas bases de datos se aplicaron diferentes filtros que facilitasen la búsqueda del contenido deseado, como la disponibilidad de los textos o las fechas de publicación. Se escogieron, principalmente, aquellos estudios publicados a partir del año 2015. Para aquellos casos que no se encontraron resultados, se consultaron documentos anteriores a dicha fecha, siempre dando prioridad a los más novedosos, para garantizar que tanto la información como los resultados obtenidos ofrecen un enfoque actualizado del tema. Se han excluido aquellos textos e investigaciones sin respaldo científico.

Además, ha sido necesario el uso de diferentes palabras clave para agilizar el proceso de búsqueda de los distintos artículos científicos. Los términos más utilizados han sido: *Antibiotic-resistance* (resistencia antibiótica), *bacterial* (referente a bacterias), *infection* (infección), *ocular* (ocular), *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Por último, debido a que la mayoría de artículos, libros y textos utilizados eran en inglés, en ocasiones ha sido útil el uso de WordReference a la hora de aclarar algunos tecnicismos.

4. Resultados y discusión

4.1. Factores influyentes en la aparición de infecciones oculares

La prevalencia y etiología de las enfermedades oculares varían mucho dependiendo del país en el que se desarrollen. En los países industrializados es bastante común encontrar enfermedades infecciosas producidas por bacterias. Por otro lado, en las naciones en vías de desarrollo se observan asiduamente infecciones parasitarias o producidas por hongos. Por ejemplo, la causa más frecuente de queratitis bacterianas en países desarrollados es el aumento del uso en lentes de contacto. Sin embargo, esta patología produce un mayor número de casos en países en vías de desarrollo, ya que en estos abundan prácticas profesionales denominadas “de riesgo”, como la agricultura o la ganadería (Egrilmez y Yildirim-Theveny, 2020).

Las enfermedades infecciosas se producen por el contacto entre humanos, contacto con animales, interacción con la comida y con el medio ambiente en sí. Esta transmisión se facilita a medida que aumenta el grado de pobreza: lugares donde conviven un elevado número de personas, donde no hay accesibilidad al agua potable, disponen de sistemas de alcantarillado deficientes, tienen pocos recursos sanitarios y además una insuficiente educación sanitaria (Alvarez-Uria *et al.*, 2016).

Otro factor desencadenante son las variables condiciones ambientales y climáticas ligadas al cambio de estaciones. En el caso de *S. aureus*, se manifiesta en mayor medida en las de clima cálido, y con ello, incrementa la colonización de las cepas resistentes SARM, con su punto máximo al finalizar el verano y principio de otoño. Sin embargo, no se han encontrado evidencias en cambios a la hora de adquirir resistencia bacteriana en función de las estaciones o condiciones meteorológicas (Zheng *et al.*, 2021).

Tabla 2. Porcentajes de bacterias aisladas de pacientes afectados por conjuntivitis en Miami y Pittsburgh (EE.UU.) y Lagos (Nigeria) (Miller, 2017).

Conjuntivitis 2011-2015 (n=782)-Miami		Conjuntivitis 1993-2011 (n=1320)-Pittsburgh		Conjuntivitis 2010 (n=155)-Lago, Nigeria	
Top isolates	n (%)	Top isolates	n (%)	Top isolates	n (%)
<i>S. aureus</i>	311 (39.8)	<i>S. aureus</i>	442 (33.5)	<i>S. aureus</i>	45 (29.0)
<i>Haemophilus</i> species	79 (10.1)	<i>S. pneumoniae</i>	231 (17.5)	CoNS	35 (22.6)
<i>P. aeruginosa</i>	55 (7.0)	<i>Haemophilus</i> species	219 (16.6)	<i>Corynebacterium</i> species	25 (16.1)
<i>S. viridans</i> group	40 (5.1)	CoNS	183 (13.9)	<i>Moraxella</i> species	7 (4.5)
<i>C. trachomatis</i>	33 (4.2)	<i>Moraxella</i> species	20 (1.5)	<i>P. aeruginosa</i>	15 (9.7)
<i>S. pneumoniae</i>	32 (4.1)	<i>Acinetobacter</i> species	17 (1.3)	<i>E. coli</i>	10 (6.5)
<i>Corynebacterium</i> species	20 (2.6)	Gram-positive, other	74 (5.6)	Gram-positive, other	7 (4.5)
<i>Serratia</i> species	20 (2.6)	Gram-negative, other	134 (10.2)	Gram-negative, other	11 (7.1)
<i>Proteus</i> species	20 (2.6)				
<i>Moraxella</i> species	12 (1.5)				
Gram-positive isolates, other	49 (6.3)				
Gram-negative isolates, other	111 (14.2)				
Percentage of all bacterial conjunctival isolates	782 (101.3)	Percentage of all bacterial conjunctival isolates	1320 (100.0)	Percentage of all bacterial conjunctival isolates	155 (100.0)
Percentage Gram-positive	452 (51.1)	Percentage Gram-positive	924 (70.0)	Percentage Gram-positive	112 (72.3)
Percentage Gram-negative	330 (37.3)	Percentage Gram-negative	396 (30.0)	Percentage Gram-negative	43 (27.7)
Percentage bacterial isolates	782 (88.5)	Percentage bacterial isolates	1320 (100.0)	Percentage bacterial isolates	155 (100.0)

S. aureus: *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, *S. viridans*: *Streptococcus viridans*, *C. trachomatis*: *Chlamydia trachomatis*, *S. pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*: *Escherichia coli*, CoNS: Coagulase-negative staphylococci

En la Tabla 2 se muestran los porcentajes de bacterias aisladas en pacientes con conjuntivitis en tres estudios realizados en Miami y Pittsburgh (EE.UU) y Lagos (Nigeria).

Como se puede apreciar, las variaciones de incidencia en las distintas regiones son significativas (incluso tratándose de un mismo país como en los dos casos de Estados Unidos). También hay algunos puntos de encuentro, ya que algunos patrones como la permanencia en el primer lugar de incidencia de *S. aureus* es constante en los tres estudios (Miller, 2017).

Cuando comparamos incidencia de patógenos en distintos grupos de edad, se evidencian algunas diferencias notables. Los niños, en comparación con los adultos, son más vulnerables a sufrir infecciones oculares por *S. aureus*, ya que se exponen a transmisión vertical, malos hábitos de higiene, un sistema inmune más débil y suelen llevar a cabo peor las pautas antibióticas como la aplicación de gotas (Zheng *et al.*, 2021).

Sin embargo, Lee *et al.*, (2019) muestran que aun siendo más vulnerables *S. aureus* tiene más incidencia en adultos que en niños en todos los niveles de atención sanitaria (Figura 2). Esto lo atribuyen al uso más extendido de lentes de contacto entre adultos, lo que les hace más susceptibles de padecer infecciones por *S. aureus*. Por otra parte, presentan a *Haemophilus* sp. como el microorganismo con mayor porcentaje de infecciones en niños, indicando que se debe a las frecuentes infecciones de las vías altas respiratorias y a la escasez de higiene en este grupo de edad.

La propia microbiota ocular varía de un país/región a otro. Por tanto, incluso infecciones como las que producen endoftalmitis varían en cuanto al principal agente etiológico dependiendo de la región en la que se diagnostique (Wang *et al.*, 2015).

En lo referente a patologías, se muestra que en torno a un tercio de las endoftalmitis diagnosticadas se manifiestan en pacientes menores de 70 años, un tercio entre los 70-79 años y el tercio restante en mayores de 80 años. Esto es debido a que suelen aparecer endoftalmitis derivadas de operaciones quirúrgicas oculares, como puede ser la operación de cataratas. A pesar de emplearse antibióticos como profilaxis, se dan infecciones por factores como el retraso en la cicatrización de heridas, insuficiente penetración, dosis ineficaz o por resistencia antibiótica (Slean *et al.*, 2017).

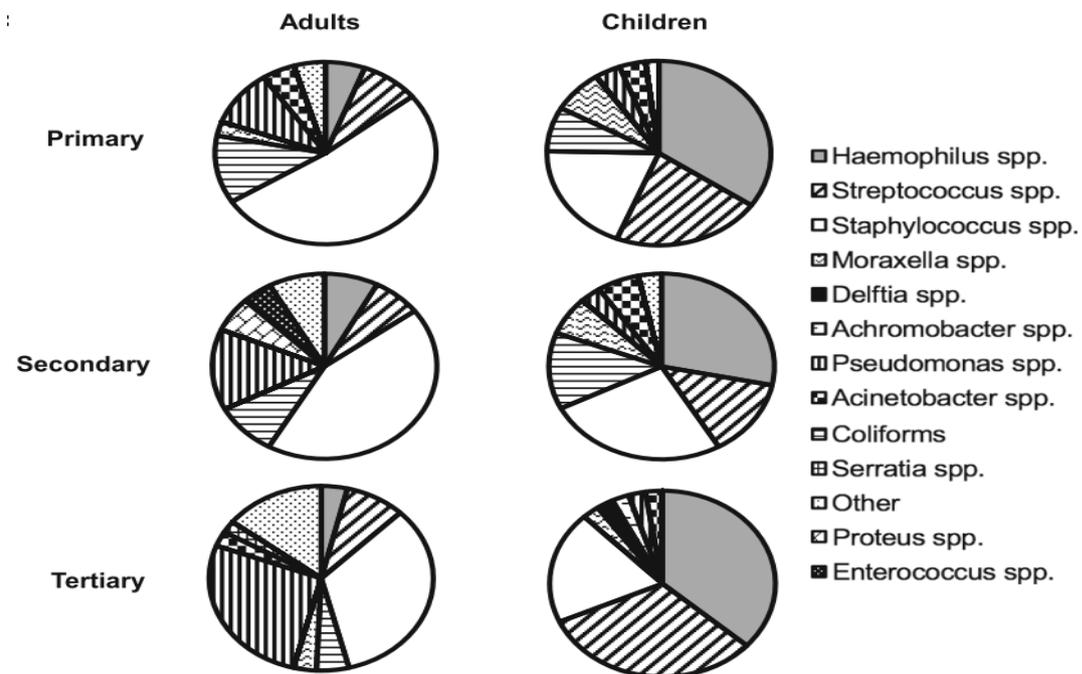


Figura 2. Frecuencia de aparición de bacterias en infecciones oculares en adultos y niños en diferentes niveles de la atención sanitaria (Modificado de Lee *et al.*, 2019).

4.1.1. Uso de lentes de contacto

La queratitis por *P. aeruginosa* en usuarios de lentes de contacto suele relacionarse con malos hábitos de higiene y mantenimiento inadecuado de las mismas, pero también puede ocurrir en pacientes que no presentan ningún factor de riesgo de este tipo. La infección está relacionada con la hipoxia corneal, detritus acumulados, microtraumatismos y el uso prolongado o durante el sueño de las lentes de contacto (Subedi *et al.*, 2018).

Existen posibles mecanismos por los que el uso de lentes de contacto podría favorecer el arraigo en la superficie ocular de *P. aeruginosa* reduciendo la protección epitelial de la misma. Esto se debe a que en los usuarios de lentes de contacto se produce una alteración de la composición del fluido lagrimal y, a su vez, una reducción del intercambio lagrimal en la superficie corneal. El fluido lagrimal ejerce muchos efectos antimicrobianos directos sobre las bacterias, como la inhibición de la motilidad, la aglutinación de cuerpos en la superficie y distintos efectos bacteriostáticos dependientes de la cepa afectada. También protege a las células epiteliales frente a la invasión bacteriana y la citotoxicidad que estas provocan. Este mecanismo de protección podemos observarlo gráficamente (Figura 3), donde se aprecia cómo se produce una infección bacteriana en una cornea expuesta por el uso de lentes de contacto. El riesgo de infección aumenta con el uso nocturno de lentes de contacto. Lo mismo sucede cuando se produce un uso prolongado de estas. Además de aumentar el tiempo de uso antes de retirarlas, el mantenimiento de las lentes en el ojo por la noche implica más horas de utilización durante el sueño, y por ello, en el organismo se produce una respuesta fisiológica al detectarlas que provoca un proceso inflamatorio ocular (Fleiszig *et al.*, 2020).

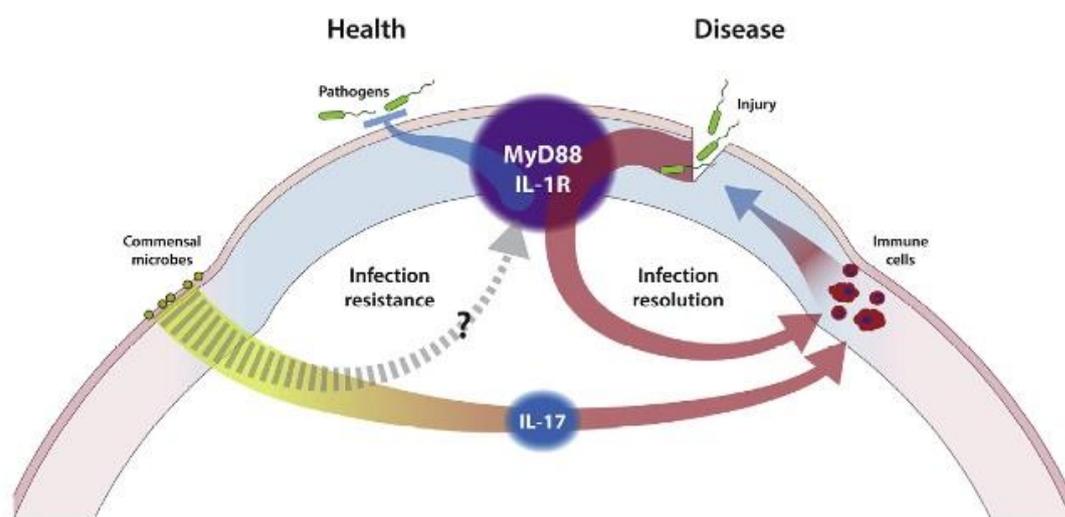


Figura 3. Mecanismo de infección en una cornea ligada al uso de lentes de contacto (Fleiszig, et al., 2020).

Como se menciona en apartados anteriores, *P. aeruginosa* es una bacteria Gram negativa, móvil y aerobia. Presenta escasas exigencias nutricionales, se desarrolla en temperaturas entre 10°C y 42°C y crece a pH cercano a la neutralidad. Se encuentran en diversas superficies como el suelo, el agua, las plantas, los animales e incluso pueden desarrollarse en ambientes con alta humedad. En el ser humano podemos hallarla en la microbiota intestinal común (en bajo porcentaje) y en la piel. Esta gran versatilidad hace que pueda adaptarse a casi todas las circunstancias (Carroll *et al.*, 2017).

Al tener las condiciones idóneas para el desarrollo en diversas situaciones (como puede ser la que se presenta en los usuarios de lentes de contacto), *P. aeruginosa* es una de las bacterias con mayor tasa de infecciones en este tipo de personas. *P. aeruginosa* se ha convertido en un microorganismo multirresistente a un amplio grupo de antimicrobianos, siendo esta una de las cuestiones más importantes para la salud en todo el mundo. El aumento de resistencias antimicrobianas hace que cada vez dispongamos de menos opciones de tratamiento para esta enfermedad infecciosa (Delgado *et al.*, 2008).

Un ejemplo claro sería la queratitis microbiana. Esta patología es una seria complicación asociada al mal uso de lentes de contacto y puede presentarse con cualquier tipo de lente. Se estima que la incidencia de queratitis microbiana en pacientes que usan lentes de hidrogel de silicona de uso prolongado es de 0,53 casos anuales por cada 10.000 pacientes. Este valor es 40 veces mayor en pacientes que dan un uso excesivamente prolongado a las lentes de contacto (Holden *et al.*, 2009).

Una de las circunstancias que favorece la alta incidencia de *P. aeruginosa* en queratitis en portadores de lentes de contacto, es la interacción de la bacteria con algunas proteínas lagrimales que favorecen la adhesión de *Pseudomonas* a la propia lente. Distintas proteínas como la albúmina, las gammaglobulinas y la lisozima no se eliminan totalmente de las soluciones de mantenimiento. Estas proteínas se pegarían a la superficie de la lente y facilitarían así la colonización de la misma por *P. aeruginosa* (Delgado *et al.*, 2008). Las bacterias se unen a las lentes de contacto con la implicación de los lipopolisacáridos, la exotoxina A, proteasas bacterianas e incluso la capacidad de formar *biofilms*. Todo en conjunto colabora. Además, los *pili* de las bacterias Gram negativas, como *P. aeruginosa*, colaboran también de manera importante en la adhesión a superficies (Ajayi *et al.*, 2012; Fleiszig *et al.*, 2020).

4.2. Factores influyentes en la aparición de resistencias

Varios estudios demuestran que la susceptibilidad de las especies bacterianas y agentes infecciosos a determinados antibióticos difieren con el paso del tiempo y también dependiendo de la variabilidad en la región, la población y raza. Otro punto importante lo constituyen las variaciones del clima, que pueden influir en las condiciones idóneas para el desarrollo de los microorganismos (Liu *et al.*, 2020).

Factores como la prescripción empírica de antibióticos, patrones de prescripción de determinados antibióticos, el tiempo de toma inferior al debido y la repetición continuada en la toma, contribuyen en la aparición de resistencia a antibióticos oculares, al igual que influyen en el cambio de la microbiota ocular. Se ha demostrado que algunos antibióticos de aplicación tópica no alcanzan por sí solos la concentración mínima inhibitoria, por lo que producen una inadecuada erradicación de la infección y en consecuencia, un aumento de la aparición de resistencia (Slean *et al.*, 2017).

En un artículo publicado en “El País”, se hace referencia a algunos aspectos mencionados anteriormente. Así, se comenta: “En los países en vías de desarrollo no hay acceso generalizado a los antibióticos de última línea. Hablamos de compuestos de elevado presupuesto y que en numerosas ocasiones solo se administran por vía intravenosa y en centros hospitalarios. Esto produce que una gran parte de la población afectada muera de infecciones que serían curables en continentes como el europeo.”

Y se añade: “Este no es un problema solo para los países pobres en sí, sino que también afecta a los países del primer mundo. Debido a la falta de acceso hay un creciente mercado negro de antibióticos que no cumplen con los estándares de calidad y que no llegan a curar del todo las infecciones. Yo mismo los he visto a la venta en mercadillos de la India, por ejemplo. Al no ser totalmente efectivos permiten que las bacterias desarrollen nuevos genes de resistencia y estas variantes tarde o temprano acaban llegando a todo el mundo”. Se hace referencia también a que, debido a la pandemia que estamos viviendo a causa del SARS-CoV-2, la situación está empeorando mucho más. La pandemia ha aumentado el número de ingresos hospitalarios que, sumados al mal uso de antibióticos en hospitales, sobre todo en América Latina y África, terminan desembocando en más muertes por infecciones y más variantes de cepas resistentes” (Domínguez, 2022).

Un estudio reciente ha informado acerca de una creciente resistencia a las fluoroquinolonas en endoftalmitis y otras afecciones oculares. Concretamente, en dicho estudio se hace alusión a las bacterias Gram positivas. Estas presentan un incremento en la resistencia frente al levofloxacin

y el ciprofloxacino. El aumento del uso de fluoroquinolonas de aplicación tópica puede ser un factor determinante en la creciente aparición de resistencia en la microbiota ocular (Liu *et al.*, 2020).

Sin embargo, otro artículo científico menciona que, en Reino Unido, el uso de moxifloxacino se prescribe con prudencia, ya que son conscientes de que las alternativas antimicrobianas están agotándose y muestran temor a que se produzca también una elevada resistencia a esta fluoroquinolona de cuarta generación. Aun así, al observar la creciente aparición de resistencia a otros compuestos utilizados como primera línea empírica, se propone el acrecentamiento de esta fluoroquinolona a la hora de hacer frente a infecciones en Reino Unido. Y a su vez, monitorizar las tendencias en la resistencia para evitar la pérdida de susceptibilidad a este compuesto (Lee *et al.*, 2019).

El aumento del consumo de antibióticos en humanos y la falta de regulación en muchos países en la utilización de antibióticos con fines ganaderos y agrícolas, producen un aumento de los niveles de resistencia antibacteriana. Los antibióticos frente a cepas de bacterias resistentes son mucho más caros que los convencionales. Esto impide que los países con renta per cápita inferiores puedan hacer frente a estas patologías, y que, por lo tanto, al hacer un uso incorrecto de antibióticos ineficaces, aumente aún más el porcentaje de cepas resistentes. Como se observa en la Figura 4, en países con niveles bajo, medio y alto de riqueza, se puede deducir que, para SARM, los porcentajes de cepas resistentes son 36,4%, 29% y 19,2%, respectivamente (Alvarez-Uria *et al.*, 2016).

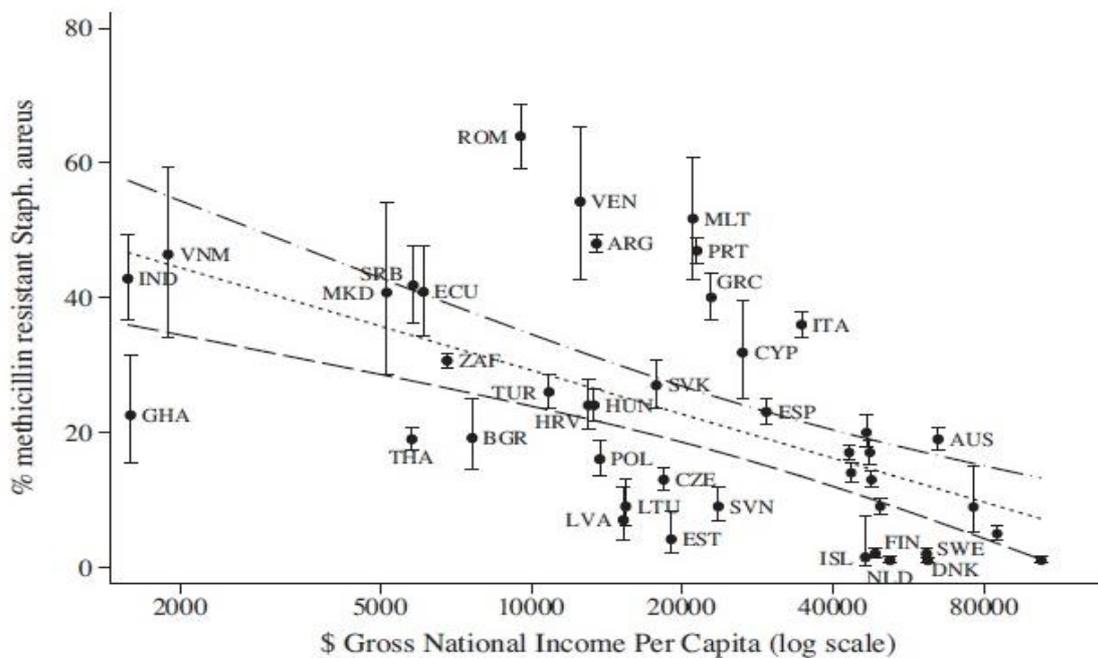


Figura 4. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en función de la renta per cápita de distintos países (Alvarez-Uria *et al.*, 2016).

Tras las evidentes asociaciones negativas entre el estatus de los distintos países y la prevalencia de cepas resistentes, se propone una urgente necesidad de implementar políticas que mejoren la sanidad universal, que frenen el uso inapropiado de antibióticos y aumenten los ratios de vacunación. En definitiva, que mejoren y den facilidades a los sistemas de sanidad pública de los países menos desarrollados (Alvarez-Uria *et al.*, 2016).

Otro factor influyente en la aparición de resistencia es la edad de los pacientes infectados. En un estudio, se analizó la aparición de cepas con resistencia antibiótica de *S. aureus* y *P. aeruginosa*, clasificando a los pacientes en grupos de edad. Para *S. aureus*, se encontraron cepas resistentes en el 35,2% de los casos en personas mayores de 80 años, mientras que en los menores de 80 años, los porcentajes iban del 14,3% al 26,9%. En *P. aeruginosa*, para pacientes de 20 a 29 años, se hallaron tan solo un 2,2% de cepas resistentes. En contraposición, en pacientes de 50 a 59 años, se hallaron un total de 10,4%. Este aumento de cepas resistentes asociadas a la edad puede ser atribuida a que los grupos de edades más avanzados acostumbran a estar mayor número de veces en hospitales y centros de salud y, por tanto, están más expuestos a todo tipo de bacterias infecciosas que suelen colonizar estos lugares. También coexisten otros factores como la baja calidad de la película lagrimal en los adultos y personas de avanzada edad (Thomas *et al.*, 2019).

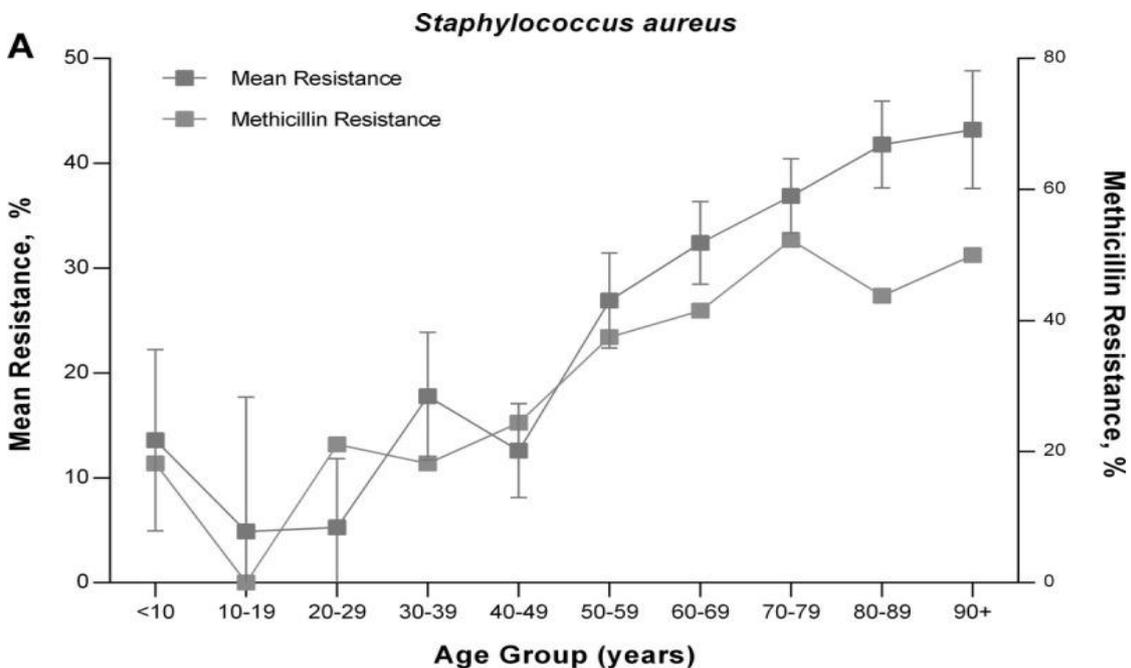


Figura 5. Porcentaje de resistencia a antimicrobianos por *S. aureus* y SARM en función de distintos rangos de edad (Thomas *et al.*, 2021).

4.3. Estudio ARMOR

Para el estudio de la resistencia bacteriana a antibióticos, se diseñó un programa llamado ARMOR (*Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular micRoorganisms*). Este programa, de procedencia estadounidense, se dedica a la monitorización de la resistencia bacteriana a antibióticos a través de los datos obtenidos en colaboración con hospitales comunitarios, hospitales universitarios, centros con especialización ocular y laboratorios de referencia. El estudio ARMOR es un estudio de vigilancia con perspectivas de futuro, multicéntrico y nacional que comenzó en 2009 y fue diseñado para ampliar un estudio previo denominado *Ocular TRUST*, dedicado a la vigilancia de la resistencia antibiótica de las bacterias de mayor incidencia en patologías infecciosas oculares. Estas son: *S. aureus* coagulasa-negativos (CoNS), *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *H. influenzae*. Las actualizaciones son periódicas y los diversos análisis de datos del programa ARMOR han proporcionado al mundo de la microbiología una fácil comprensión de los patrones de resistencia a los antibióticos, ayudando así en la selección de antibióticos y, en última instancia, mejoras en los resultados de los pacientes afectados.

Utilizando los datos de este programa, se evalúan los perfiles generales de resistencia a los antibióticos y las tendencias entre edades, regiones geográficas y las variaciones producidas con el paso del tiempo basándose en las muestras oculares aisladas recogidas desde el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2018.

Inicialmente, el estudio se realizó con los siguientes antibióticos representativos de diez clases diferentes: azitromicina (macrólido), clindamicina (lincosamida), besifloxacino, ciprofloxacino, gatifloxacina, levofloxacino, moxifloxacino y ofloxacino (fluoroquinolonas), cloranfenicol (anfenicol); oxacilina y penicilina (betalactámicos); polimixina B (polipéptido); tetraciclina (tetraciclina), tobramicina (aminoglucósido), trimetoprima (inhibidor de la dihidrofolato reductasa); y vancomicina (glucopéptido). También se seleccionaron algunos antibióticos no oftálmicos para disponer de una referencia comparativa con las tasas de resistencia entre las especies infectivas oculares y los aislados de infecciones no oculares. Tras esto, se calcula la concentración mínima inhibitoria y se expone la clasificación antibiótica en susceptibles, intermedios o resistentes. Los estafilococos se clasificaron en resistentes a la meticilina (MRSA) o susceptibles a la meticilina (MSSA) en función de la susceptibilidad a la oxacilina. Las conclusiones dictaminan la presencia de bacterias resistentes a múltiples fármacos (MDR). Determinándose este término como la resistencia a al menos 3 clases de antibióticos (Asbell *et al.*, 2020).

4.3.1. Comparación del estudio ARMOR con otros estudios

Con el objetivo de contrastar datos, han surgido estudios en relación con los análisis del ARMOR (considerado como el estudio de referencia en relación con las infecciones oculares de etiología bacteriana). El *Bascom Palmer Eye Institute (BPEI)* elaboró un informe en el que analizaba la susceptibilidad de cepas de *S. aureus* y *P. aeruginosa* frente a determinados agentes quimioterapéuticos en el período comprendido entre los años 2009 y 2013 (Tabla 3).

Tabla 3. Comparativa del estudio ARMOR con el estudio del Bascom Palmer Eye Institute (BPEI) 2009-2013 (Miller, 2017).

Ocular- <i>S. aureus</i>	ARMOR 2009-2013							
	All ocular		All ocular		Conjunctiva		Cornea	
	BPEI, 2009-2013		ARMOR, 2009-2013		BPEI, 2009-2013		BPEI, 2009-2013	
	<i>n</i> -tested	% susceptible						
Ciprofloxacin								
MSSA	604	87.4	676	85.8	164	89.4	144	79.8
MRSA	416	27.9	493	22.7	108	20.7	93	5.2
Total	1020		1169		272		237	
Gentamicin/tobramycin								
MSSA	604	98.5	676	95.9	164	97.6	144	98.6
MRSA	416	90.9	493	55.8	109	87.9	93	88.3
Moxifloxacin								
MSSA	312	89	676	88	106	89.4	86	81
MRSA	375	23.8	493	26	103	20.4	86	5.7
Total	687							
Levofloxacin								
MSSA	604	89.1	554	86.3	164	91.8	144	84
MRSA	416	27.9	415	24.1	108	22.5	93	5.2
Total	1020							
Vancomycin								
MSSA	604	99	676	100	164	99	144	98
MRSA	416	97	493	100	109	96	93	98
Total	1020		1169		273			
%MRSA		40.8		42.1		39.9		39.2
<i>P. aeruginosa</i>	ARMOR 2009-2013							
	All ocular		All ocular		Conjunctiva		Cornea	
	BPEI, 2009-2013		ARMOR, 2009-2013		BPEI, 2009-2013		BPEI, 2009-2013	
	<i>n</i> -tested	% susceptible						
Ciprofloxacin	745	97.5	389	92.3	64	92.1	464	98.5
Levofloxacin	480	97.8	389	93.1	36	94.2	458	99.5
Imipenem	262	95	389	89.7	24*	96	158	96
Tobramycin	744	99.5	389	96.9	64	100	463	100
Ceftazidime	738	96.5	Not tested		62	92	251	97.1

*<30 isolates-validity of results may be compromised. *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA: Methicillin-resistant *S. aureus*, MSSA: Methicillin-susceptible *S. aureus*, *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, BPEI: Bascom Palmer Eye Institute, ARMOR: Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms

En general, se hallaron diferencias significativas en la susceptibilidad de las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos en la comparativa de ambos estudios. El porcentaje medio de susceptibilidad frente al ciprofloxacino de las bacterias *S. aureus* (MRSA y MSSA) y *P. aeruginosa* obtenido por el BPEI fue de un 74% frente a un 65,9% por parte del ARMOR. Al igual que en el caso anterior, también encontramos una diferencia notable con los aminoglucósidos (gentamicina y tobramicina), siendo de un 95,9% frente a un 84,2%, respectivamente (Miller, 2017).

La susceptibilidad a aminoglucósidos, al igual que con el resto de antibióticos, está determinada por su frecuencia de uso, su disponibilidad y las condiciones de utilización. En zonas donde la

monoterapia con fluoroquinolonas ha sustituido al tratamiento tradicional de aminoglucósidos junto a alguna cefalosporina, los rangos de susceptibilidad a los aminoglucósidos son más altos. En un estudio realizado en Europa, se mostró que los rangos de resistencia de *S. aureus* frente a la gentamicina iban desde el 2% hasta el 28,4%. Para la tobramicina se encontraban entre el 9,5% y el 39,9%. Y para *P. aeruginosa* el porcentaje de resistencia fue de 2,7% frente a gentamicina y tobramicina (Sanfilippo *et al.*, 2016). En relación con los estudios ARMOR y BPEI, los datos son dispares en referencia a *S. aureus*, que presentaba valores desde el 1,5% hasta 9,1% en términos de resistencia frente a la gentamicina en el estudio BPEI, sin embargo, los valores se disparan hasta 44,2% en el estudio ARMOR, siendo también distintos, pero en este caso al mostrar valores de resistencia notablemente superiores. Para *P. aeruginosa* la tobramicina mostraba una eficacia del 99,5% en el estudio del BPEI y un 96,9% en el ARMOR, encontrándose los valores del estudio a nivel europeo entre ambos (97,3%) (Miller, 2017).

Las fluoroquinolonas continúan siendo los antibióticos tópicos más dispensados en el tratamiento de infecciones oculares. La susceptibilidad está condicionada por la frecuencia de uso y la consiguiente aparición de resistencia. En países como Estados Unidos, Brasil e India, donde el uso de fluoroquinolonas es elevado, los rangos de resistencia ya alcanzan porcentajes de hasta el 70% para estafilococos. Sin embargo, en regiones donde el uso es limitado, como en Australia, África y el Oriente Medio, los rangos de resistencia son inferiores al 1%. En un estudio reciente en el que se involucraban siete países europeos (Francia, Alemania, Italia, Polonia, Eslovaquia, España y Reino Unido), los resultados de susceptibilidad de los cultivos aislados de *S. aureus* marcaban una media de susceptibilidad del 14,7% frente a ciprofloxacino y un 12,7% frente al monofloxacino. En este mismo estudio, la susceptibilidad mostrada por *P. aeruginosa* frente a las fluoroquinolonas fue de un 89,2%, siendo significativamente inferior a los estudios BPEI y ARMOR, donde la susceptibilidad era de un 97,5% y 92,3%, respectivamente (Miller, 2017).

Los demás antimicrobianos testados en sendos estudios mostraron resultados parejos y sin diferencias resaltables. Como en el caso de las cefalosporinas en *P. aeruginosa*, donde presentan una susceptibilidad del 96,5% o el caso de la vancomicina en *S. aureus* donde todos los valores superan el 95% de susceptibilidad sin resistencia hallada ni documentada en los distintos estudios (Miller, 2017).

Las disparidades significativas se muestran al comparar la susceptibilidad por parte de MRSA en relación con MSSA, siendo estos últimos hasta un 60% más vulnerables frente a antibióticos como el ciprofloxacino, donde las especies de *S. aureus* resistentes a meticilina en ningún caso presentaron una susceptibilidad mayor al 30% (Miller, 2017).

En las comparativas de ambos estudios en referencia a *P. aeruginosa* se observan desigualdades porcentuales, presentándose siempre más susceptibles frente a los antimicrobianos las cepas extraídas del estudio BPEI (Miller, 2017).

Ambos estudios muestran que el espectro y diversidad de los patógenos oculares no han variado significativamente en los últimos diez años. Lo reseñable es el descenso continuado de susceptibilidad frente a los antimicrobianos por *Staphylococcus* sp., principalmente en relación con las fluoroquinolonas. Concluyendo los distintos estudios en la misma resolución: la monoterapia con fluoroquinolonas debe ser sustituida en aquellos lugares con altas tasas de resistencia bacteriana (Miller, 2017).

4.4. Alternativas frente al uso indiscriminado de antimicrobianos

El uso inapropiado de antimicrobianos, así como la prescripción o toma de dosis incorrectas aumentan la resistencia bacteriana. La mayoría de antimicrobianos, especialmente los usados en oftalmología son tópicos o intraoculares y aunque existen muchos estudios que hacen alusión a la farmacodinámica y farmacocinética de estos, los parámetros no siempre son correctos y continúan produciéndose errores en la administración (Egrilmez y Yildirim-Theveny, 2020).

Para la correcta aplicación de antimicrobianos, sería necesario aislar el patógeno frente al que se quiere actuar y, una vez aislado, realizar las distintas pruebas de susceptibilidad y resistencia a esa cepa del microorganismo. Esta práctica es utópica, tanto por tiempo (cada identificación puede tardar entre 24-48 horas, y las pruebas de sensibilidad, otras 24 horas), por coste, como por accesibilidad a todas las bacterias colonizadoras. Por ello, muchos antimicrobianos son prescritos de forma empírica. Para abordar el problema del tiempo de identificación, se han creado pruebas de rápido diagnóstico como la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) y la *Peptide Nucleic Acid Fluorescence In Situ Hybridization* (PNA-FISH). Ambas pruebas identifican las especies a través de secuencias de material genético. Los resultados se obtienen en períodos de entre 45 minutos y 6 horas. En un futuro próximo estas pruebas se aplicarán en consulta para ayudar a elegir el antimicrobiano más idóneo o directamente prevenir del uso erróneo de alguno de estos. Esta situación es frecuente en los casos de prescripción errónea de antimicrobianos para tratar conjuntivitis de etiología vírica o alérgica. Algunos estudios muestran que hasta un 80% de las conjuntivitis son de tipo vírico, por lo que no sería necesario el empleo de agentes quimioterapéuticos para su erradicación. En mayor proporción son autolimitantes y desaparecen sin tratamiento específico (Egrilmez y Yildirim-Theveny, 2020). Otro estudio científico, muestra que en Reino Unido aproximadamente la mitad de los oftalmólogos prescriben antimicrobianos cuando hay signos de conjuntivitis a pesar de que finalmente son de origen vírico (Lee *et al.*, 2019).

Todos los programas de uso escalonado de antibióticos transmiten el mismo mensaje: utilizar antibióticos exclusivamente cuando sea necesario. A pesar de esto, hay prácticas *a priori* inevitables como es el uso profiláctico de antimicrobianos en cirugías, tanto tópicos como por inyección intraocular. Una de las variables a este uso preventivo es el empleo de antisépticos como la povidona yodada o la clorhexidina en lugar de antimicrobianos. Una ventaja adicional de no utilizar antimicrobianos como profilaxis, es el gran ahorro económico, estimado en 300 millones de dólares solo en Estados Unidos (Egrilmez y Yildirim-Theveny, 2020).

En contraposición a las alternativas citadas anteriormente, se presenta la utilización de variables no farmacéuticas. Una de ellas es el *corneal crosslinking*. Este es un procedimiento quirúrgico que emplea radiación ultravioleta (UV), junto a una solución de vitamina B2, para reforzar la córnea y evitar, retrasar o reducir su deformación con el paso del tiempo. La UV empleada no es dañina para el ojo ya que utiliza una potencia moderada. Esta exposición a la radiación UV junto al empleo de gotas de riboflavina producen una reacción fotoquímica que favorece el ensanchamiento de las fibras de colágeno e incrementa el número de enlaces que se constituyen entre ellas. Gracias a esto, la estructura corneal se ve fortalecida y se torna menos propensa a las alteraciones.

La aplicación del *crosslinking* (CXL) da a lugar a la aparición de una nueva proteína colágena estable y resistente a la desnaturalización por calor. El proceso CXL da a lugar a una córnea más compacta, con mayor resistencia al estiramiento y con un incremento en la estabilidad mecánica y bioquímica del tejido corneal, que consigue detener el curso natural de enfermedades corneales de carácter progresivo. Además, se alcanza una mejoría en la agudeza visual de los pacientes tratados, aunque estas mejorías pueden ser leves y no darse en todos los casos. La indicación principal del CXL corresponde al tratamiento de queratoconos. También tiene utilidad en la cirugía corneal refractiva para el tratamiento de la queractasia iatrogénica del LASIK. Una nueva aplicación corresponde a la terapia de la pérdida de epitelio corneal por queratitis bacterianas que no responden al tratamiento médico prescrito (Alfonso-Rojas, 2011).

Esta técnica inactiva patógenos en la superficie ocular de pacientes tratados por la interacción de la radiación UV y la riboflavina. Actúa sobre el ADN y ARN de bacterias, perjudicando la síntesis proteica y la replicación, conduciéndolas así a la muerte celular. En el primer estudio realizado en el que se empleó CXL como tratamiento primario, solo uno de los seis pacientes afectados por queratitis bacteriana necesitó terapia adicional con antibióticos para la recuperación (Egrilmez and Yildirim-Theveny, 2020).

4.5. Alternativas antimicrobianas de futuro

El rápido crecimiento de la resistencia múltiple de diversos patógenos supone un gran reto para los profesionales de salud y para el desarrollo de soluciones eficaces frente a este problema. Se estima que alrededor del 70% de las infecciones adquiridas en hospitales son producidas por bacterias resistentes a uno o más antibióticos. El conflicto radica en la falta de inversión en la investigación de nuevos antimicrobianos por parte de las compañías farmacéuticas al no ser rentable en términos económicos para las mismas (Lakshminarayanan *et al*, 2018). Un estudio estimó que un nuevo tratamiento efectivo frente a *S. aureus* (MRSA) cuesta entre 6 y 60 veces más que los antiguos antibióticos (Al-Tawfiq *et al.*, 2021).

Está demostrado que la mayoría de los nuevos antimicrobianos se basan en moléculas o agentes antimicrobianos preexistentes. Teniendo en cuenta el espectro de acción de cada uno de los antimicrobianos, hay un número muy limitado de nuevos antimicrobianos frente a patógenos de elevada prioridad como en el caso de cepas multirresistentes de *P. aeruginosa*, un grave problema que preocupa a las autoridades sanitarias de todo el mundo, incluida la OMS, que se ha hecho eco en numerosas ocasiones de la necesidad cada vez mayor del uso racional de los antibióticos así como de incrementar las investigaciones para el desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos (OMS, 2017; Al-Tawfiq *et al.*, 2021).

4.5.1. Antimicrobianos con posible aplicación ocular

4.5.1.1. Delafloxacin

Antimicrobiano perteneciente al grupo de las fluoroquinolonas. Aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*, EE.UU.) en junio del 2017. Útil frente a *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa* entre otros. Inhibe la replicación, transcripción y recombinación del ADN. En un estudio llevado a cabo con 660 adultos, en el que se medía la eficacia de este nuevo fármaco en infecciones bacterianas de la piel, se determinó que presentaba una respuesta del 78,2% frente a un 80,9% de vancomicina + aztreonam, aunque la vancomicina + aztreonam presentaron un 4,5% de reacciones adversas por solo un 0,9% del delofloxacin, evidenciando así la seguridad de este antimicrobiano. En un segundo estudio, esta vez con 850 pacientes, delafloxacin mostró una eficacia del 83,7% por un 80,6% de vancomicina + aztreonam, siendo de nuevo inferior el porcentaje de reacciones adversas con el nuevo antimicrobiano (Al-Tawfiq *et al.*, 2021).

4.5.1.2. Iclaprim

Inhibidor de la dihidrofolato reductasa, que inhibe la síntesis del ácido nucleico bacteriano y proteínas. Utilizado frente a bacterias Gram positivas multirresistentes. Las pruebas clínicas pertinentes demuestran que su eficacia no es inferior a la de la vancomicina ni a la de la

trimetoprima en infecciones bacterianas de la piel, con porcentajes superiores al 80% (Al-Tawfiq *et al.*, 2021).

4.5.1.3. Solitromicina

Se trata de un macrólido de cuarta generación. Inhibe la síntesis de proteínas actuando a nivel del ribosoma bacteriano. Actúa principalmente frente a cepas de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* causantes de neumonías y que presentan resistencia a los macrólidos. El tratamiento oral de la solitromicina ha demostrado ser igual de efectivo que el oral de monofloxacino. Tras ser denegada su aprobación por la FDA en 2017, debido a que los datos de estudio de la solitromicina eran insuficientes para comprender completamente el riesgo potencial de lesión hepática, la agencia recomendó un estudio adicional con 9.000 pacientes para descartar el riesgo. Hasta la fecha, dicho estudio no se ha llevado a cabo debido a la caída en bolsa de la farmacéutica tras la denegación por parte de la FDA (Lakshminarayanan *et al.*, 2018).

4.5.2. Nuevas formulaciones de antimicrobianos

4.5.2.1. Nanosuspensiones

El uso de gotas oculares en ocasiones se presenta como un inconveniente para los pacientes, ya que es complicado ajustar la dosis necesaria para la máxima eficacia. Este desajuste contribuye de igual forma a la aparición de resistencia bacteriana. La nanosuspensión de moxifloxacino-pamoato (MOX-PAM NS), se presenta como una alternativa que favorece la absorción y aumenta la eficacia frente a otros antibióticos de aplicación ocular.

En el caso del empleo de antibióticos oculares, existe la necesidad de administrar numerosas aplicaciones ya que su baja solubilidad conlleva una menor absorción. El moxifloxacino suele ser el fármaco de elección en estos casos, ya que presenta la mayor biodisponibilidad en comparación con las otras fluoroquinolonas. Aun así, es necesario un mínimo de 3 administraciones diarias de este compuesto. Este inconveniente intentó paliarse con formulaciones tópicas como el uso de cremas y pomadas, pero estas producen problemas de visión como el emborronamiento de la misma. También se intentó con el uso de potenciadores de la penetración, pero todos causaban irritación ocular y toxicidad, por lo que se descartó dicha opción (Josyula *et al.*, 2021).

Para llevar a cabo el estudio se comparó la administración ocular de MOX-PAM NS frente a Vigamox (hidrocloruro de moxifloxacino) para tratar las infecciones de *S. aureus* en la córnea de ratas.

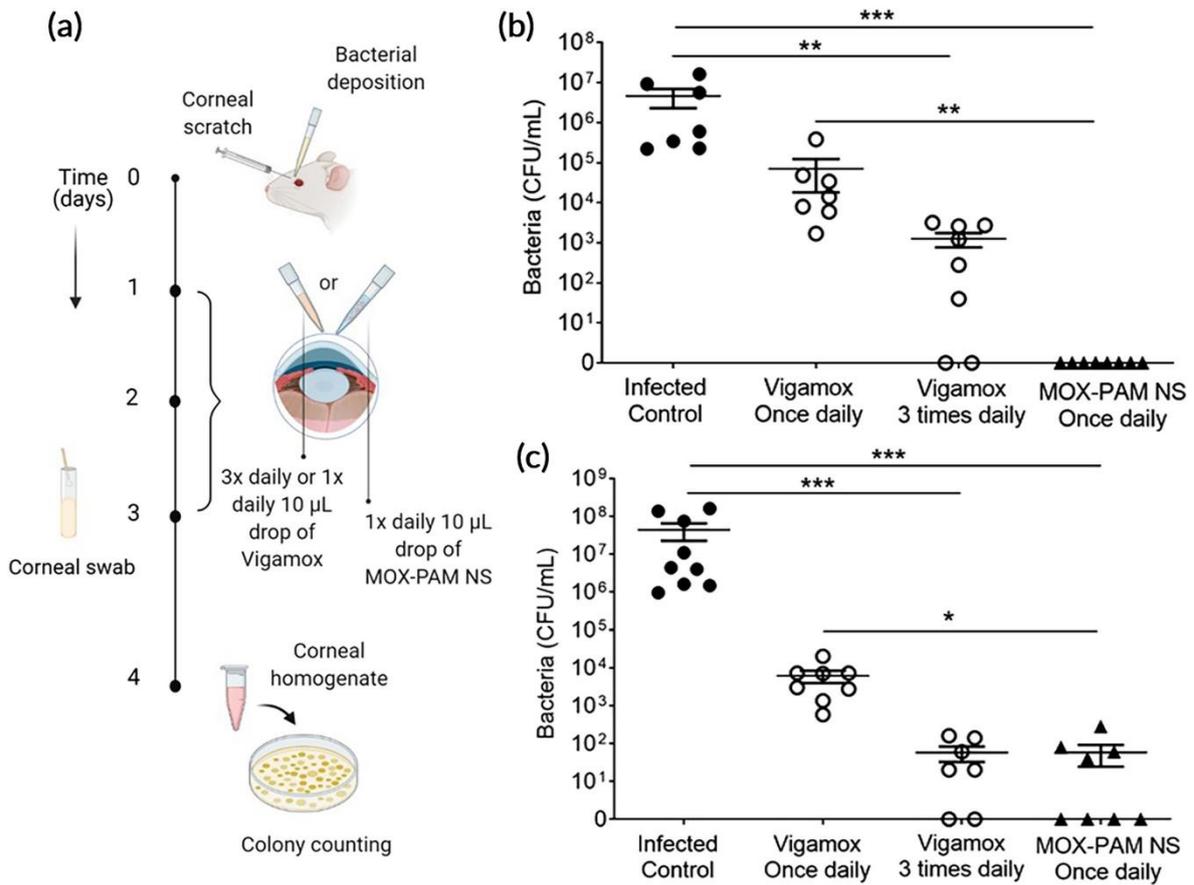


Figura 6. Representación gráfica de los resultados obtenidos en distintas fases del estudio comparativo de la eficacia de MOX-PAN NS y Vigamox (Josyula et al., 2021).

El experimento consistió en aplicar 1 gota de Vigamox, 3 gotas de Vigamox o 1 gota de MOX-PAM NS en la córnea de distintos grupos de ratas a las que previamente se les había inoculado *S. aureus* para provocar la infección. Tras los períodos de tiempo establecidos para el estudio (3 y 4 días), se realizaron recuentos de bacterias en cultivos realizados a partir de las córneas de las ratas inoculadas.

Pudieron comprobar, como se muestra en la Figura 6, que los resultados obtenidos con la aplicación de una sola gota de MOX-PAN NS son mejores o al menos iguales a los obtenidos con la aplicación de Vigamox, independientemente de la administración de una o tres gotas diarias. Este estudio demostró que al aumentar la eficacia de absorción de un fármaco ocular se consigue también incrementar su actividad sin la necesidad de administrar tantas aplicaciones del compuesto. Este avance es significativamente importante para las infecciones en niños y ancianos, que suelen ser los grupos de edad en los que más se ve reflejado este problema de dosificación (Josyula et al., 2021).

4.5.2.2. Nanopartículas

La nanociencia y nanotecnología ofrecen oportunidades potenciales en diversos campos como pueden ser el procesado de la comida, el tratamiento de aguas y hasta terapias para el cáncer, dolor y enfermedades infecciosas. Las nanopartículas se utilizan como transportadores de antibióticos para actuar en el foco de infección con una dosis alta. Gracias a este avance, se evita la degradación y se aumenta la biodisponibilidad de los fármacos. Además, son capaces de actuar por sí mismas como antimicrobianos frente a patógenos resistentes (Lakshminarayanan *et al.*, 2018).

4.5.2.2.1. Nanonopartículas metálicas

Las nanopartículas metálicas que incluyen plata, oro y cobre son capaces de causar muerte celular en diferentes tipos de bacterias. Cada uno de estos nanometales tiene su propio mecanismo de acción. De modo general, todas ellas rompen la membrana celular y generan especies reactivas de oxígeno que puede producir daño en el ADN bacteriano. El nanometal más eficaz es el de plata al poseer una alta actividad bactericida (Lakshminarayanan *et al.*, 2018).

4.5.2.2.2. Nanopartículas poliméricas

Las nanopartículas poliméricas son antimicrobianos muy útiles al poseer una estructura muy estable. Se estudió la acción de ácido poli-láctico (PLGA) en combinación con gentamicina para el tratamiento de una infección por *P. aeruginosa*. Se concluyó una mejor actuación de la combinación con PLGA que de la gentamicina por sí sola. La actividad antimicrobiana permanecía elevada tras 96 horas de la administración en la combinación PLGA y gentamicina a diferencia de la administración del antimicrobiano solo (Abdelghany *et al.*, 2012; Spirescu *et al.*, 2021).

4.5.2.2.3. Nanopartículas lipídicas

Los liposomas son compuestos que poseen una membrana constituida por una bicapa de fosfolípidos y que están estrechamente relacionados con la administración de antimicrobianos. Los liposomas pueden actuar como antimicrobianos por sí mismos. Presentan propiedades antimicrobianas, ya sea solos, o mediante la encapsulación de fármacos. La bicapa lipídica imita a las membranas celulares y tiene la capacidad de fusionarse directamente con la membrana del microorganismo. Esto permite que la dosis de fármaco del interior del liposoma se libere en el propio patógeno. Además, las superficies de los liposomas pueden modificarse fácilmente para mejorar su estabilidad y para permitir un suministro de fármacos más específico.

Por otra parte, están las nanopartículas lipídicas sólidas (SLN). Las SLN engloban un núcleo lipídico sólido, por lo que la movilidad del fármaco es más reducida que en lípidos de fase oleosa,

lo que permite una liberación más controlada de los fármacos. Las *SLN* están compuestas por excipientes que forman una fina película cuando se aplican sobre la piel, esto reduce la evaporación, ayudando a retener la humedad de la piel, y mejora la penetración de las moléculas. Las *SLN* son especialmente útiles en la administración de fármacos por vía ocular, ya que potencian la absorción corneal de los fármacos y mejoran la biodisponibilidad de estos, tanto en fármacos hidrofílicos como en lipofílicos. Las *SLN* tienen otra ventaja, y es que permiten la esterilización en autoclave, un paso indispensable para la formulación de preparados oculares (Seyfoddin *et al.*, 2010; Lakshminarayanan *et al.*, 2018).

A la vista de los problemas que a corto y medio plazo ocasionan a la humanidad la aparición cada vez más frecuente de cepas resistentes y multirresistentes, la utilización de nanosuspensiones y nanopartículas, podría ser una alternativa viable para la administración de fármacos antimicrobianos en las infecciones oculares.

5. Conclusiones

1. La presencia en la microbiota ocular y periocular de *S. aureus* justificaría su incidencia en la mayoría de infecciones oculares conocidas, siendo además el principal agente etiológico en muchas de ellas.
2. Aunque *P. aeruginosa* no presenta la misma incidencia en infecciones oculares que *S. aureus*, es la bacteria Gram negativa que mayor número de infecciones ocasiona teniendo especial relevancia en las queratitis derivadas del uso de lentes de contacto.
3. Tanto *S. aureus* como *P. aeruginosa* son resistentes a muchos de los antimicrobianos conocidos en clínica. Esto es especialmente grave en *P. aeruginosa* donde es creciente la aparición de cepas resistentes.
4. Existe una gran preocupación por el aumento de cepas resistentes a los antimicrobianos. La prescripción y uso incorrectos de los antimicrobianos, entre otros factores, provocan la aparición de cepas resistentes, por lo cual resulta fundamental una correcta utilización de los mismos.
5. Los estudios realizados hasta la fecha prueban la involucración de factores socio-económicos en la aparición de resistencia. Así, la resistencia bacteriana tiene mayor presencia en países pobres que en ricos. Se concluye una urgente necesidad de implementar políticas que mejoren la sanidad universal, que frenen el uso inapropiado de antibióticos y aumenten los ratios de vacunación.

6. La existencia de bacterias multirresistentes nos dejan sin opciones terapéuticas para tratarlas. Por ello, es necesario invertir más en investigación para la búsqueda de mejoras en los antimicrobianos ya conocidos, así como en la búsqueda de nuevos antibióticos, que sean efectivos contra estas bacterias, y que su mecanismo de acción dificulte la posible aparición de resistencia a ellos, ya que actualmente son insuficientes tanto los resultados obtenidos, como la escasez de nuevos antimicrobianos. Es posible que las nuevas innovaciones en la formulación de fármacos, como el uso de nanopartículas, puedan abrir una puerta y nos sirvan como herramienta con la que hacer frente a este gran problema al que nos enfrentamos.

6. Bibliografía

- Abdelghany, S.M., Quinn, D.J., Ingram, R.J., Gilmore, B.F., Donnelly, R.F., Taggart, C.C. and Scott, C.J. (2012). Gentamicin-loaded nanoparticles show improved antimicrobial effects towards *Pseudomonas aeruginosa* infection. *International Journal of Nanomedicine*, 7: 4053-4063. DOI: 10.2147/IJN.S34341.
- Ajayi, B.O., Kio, F.E. and Otajevwo, F.D. (2012). Adhesive capabilities of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from tears of HIV/AIDS patients to soft contact lenses. *Global Journal of Health Science*, 4(1): 140-148. DOI: 10.5539/gjhs.v4n1p140.
- Alfonso-Rojas, C.A. (2011). *Crosslinking* del colágeno corneano por técnica convencional y transepitelial para queratocono. *Ciencia y Tecnología para la Salud Visual y Ocular*, 9(2): 131-142. ISSN: 1692-8415.
- Al-Tawfiq, J.A., Momattin, H., Al-Ali, A.Y., Eljaaly, K., Tirupathi, R., Haradwala, M.B., Areti, S., Alhumaid, S., Rabaan, A.A., Al Mutair, A. and Schlagenhauf, P. (2022). Antibiotics in the pipeline: a literature review (2017–2020). *Infection*, 50: 553-564. DOI: 10.1007/s15010-021-01709-3.
- Alvarez-Uria, G., Gandra, S. and Laxminarayan, R. (2016). Poverty and prevalence of antimicrobial resistance in invasive isolates. *International Journal of Infectious Diseases*, 52, 59-61. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.09026.
- Asbell, P.A., Sanfilippo, C.M., Sahm, D.F. and DeCory, H.H. (2020). Trends in antibiotic resistance among ocular microorganisms in the United States from 2009 to 2018. *JAMA Ophthalmology*, 138 (5): 439-450. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.0155.
- Ausina, V. y Moreno, S. (2006). Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Capítulo 7, Medicamentos antibacterianos, pp. 97-116. Editorial Médica Panamericana, 1ª Edición. Madrid. ISBN: 978-84-7903-921-9.
- Carroll, K.C., Hobden, J.A., Miller, S. y Morse, S.A. (2017). Microbiología médica. Jawetz, Melnick and Adelberg. Editorial McGraw-Hill/Interamericana, 27ª Edición. Madrid. ISBN: 978-607-15-1370-0.
- Castellano, M.J. y Perozo-Mena, A.J. (2010). Mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en *Staphylococcus aureus*. *Kasmera*, 38(1): 18-35. ISSN: 0075-5222.
- Delgado, E., Durán, P., Neira, O. y Veloza, C. (2008). Queratitis por *Pseudomonas aeruginosa* asociada al uso de lentes de contacto de hidrogel de silicona de última generación: reporte de un caso. *Revista Chilena de Infectología*, 25 (4): 295-300. DOI: 10.4067/S0716-10182008000400011.

- Díaz-López, M.D., García-Garrote, F., Perales-Palacios, I. y Pescador-Martín, P. (2019). Diagnóstico microbiológico de las infecciones oculares. 2019. 31ª. García-Garrote., F. (Coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado-Mansilla, E. y Cantón-Moreno, R. (Editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). ISBN: 978-84-09-15877-5.
- Domínguez, N. (2022). Las superbacterias ya matan más que el sida, la malaria y algunos cánceres. *El País* [en línea]. [Consultado en abril de 2022]. Disponible en: <https://elpais.com/ciencia/2022-01-20/las-superbacterias-ya-matan-mas-que-el-cancer-el-sida-y-la-malaria.html>.
- Egrilmez, S. and Yildirim-Theveny, Ş. (2020). Treatment-resistant bacterial keratitis: challenges and solutions. *Clinical Ophthalmology*, 14: 287-297. DOI: 10.2147/OPHTH.S181997.
- Fleiszig, S.M., Kroken, A.R., Nieto, V., Grosser, M.R., Wan, S.J., Metruccio, M.M. and Evans, D.J. (2020). Contact lens-related corneal infection: Intrinsic resistance and its compromise. *Progress in Retinal and Eye Research*, 76: 100804. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2019.100804.
- Hernando-Amado, S., Sanz-García, F. and Martínez, J.L. (2020). Rapid and robust evolution of collateral sensitivity in *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic-resistant mutants. *Science Advances*, 6(32), eaba5493. DOI: 10.1126/sciadv.aba5493.
- Holden, B.A., Sweeney, D.F., Sankaridurg, P.R., Carnt, N., Edwards, K., Stretton, S. and Stapleton, F. (2003). Microbial keratitis and vision loss with contact lenses. *Eye Contact Lens*, 29(1 Sppl.): S131-4; discussion S143-4, S192-4. DOI: 10.1097/00140068-200301001-00035.
- Josyula, A., Omiadze, R., Parikh, K., Kanvinde, P., Appell, M.B., Patel, P., Saeed, H., Sutar, Y., Anders, N., He, P., McDonnell, P.J., Hanes, J., Date, A.A. and Ensign, L.M. (2021). An ion-paired moxifloxacin nanosuspension eye drop provides improved prevention and treatment of ocular infection. *Bioengineering & Translational Medicine*, 6(3): e10238. DOI: 10.1002/btm2.10238.
- Lakshminarayanan, R., Ye, E., Young, D.J., Li, Z. and Loh, X.J. (2018). Recent advances in the development of antimicrobial nanoparticles for combating resistant pathogens. *Advanced Healthcare Materials*, 7(13): e1701400. DOI: 10.1002/adhm.201701400.

- Lee, A.E., Niruttan, K., Rawson, T.M. and Moore, L.S. (2019). Antibacterial resistance in ophthalmic infections: a multi-centre analysis across UK care settings. *BMC Infectious Diseases*, 19: 1-8. Article 768. DOI: 10.1186/s12879-019-4418-0.
- Li, J., Ahn, J., Liu, D., Chen, S., Ye, X. and Ding, T. (2016). Evaluation of ultrasound-induced damage to *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* by flow cytometry and transmission electron microscopy. *Applied and Environmental Microbiology*, 82(6): 1828-1837. DOI: 10.1128/AEM.03080-15.
- Liu, C., Ji, J., Wang, Z., Chen, H., Cao, W. and Sun, X. (2020). Microbiological isolates and antibiotic susceptibilities in cases of posttraumatic endophthalmitis: a 15-year review. *Journal of Ophthalmology*, 2020: 1-6. Article 5053923. DOI: 10.1155/2020/5053923.
- Luján, D.A. (2014). *Pseudomonas aeruginosa*: un adversario peligroso. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 48(4): 465-474. ISSN: 0325-2957.
- Madigan, M.T., Martinko, J.M., Bender, K.S., Buckley, D.H. y Stahl, D.A. (2015). Brock. Biología de los microorganismos. Editorial Pearson, 14ª Edición. Madrid. ISBN: 978-84-9035-279-3.
- Miller, D. (2017). Update on the epidemiology and antibiotic resistance of ocular infections. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 24(1): 30-42. DOI: 10.4103/meajo.MEAJO_276_16.
- Murray, P.R., Rosenthal, K.S. y Pfaller, M.A. (2021). Microbiología médica. Editorial Elsevier, 9ª Edición. Barcelona. ISBN: 978-84-9113-808-2.
- OMS. (2001). Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/en/SpGlobal2.pdf>.
- OMS. (2017). Patógenos prioritarios. Organización Mundial de la Salud [en línea]. [Consultado en abril de 2022]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/es/>.
- OMS. (2022). Organización Mundial de la Salud [en línea]. [Consultado en abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
- Sanfilippo, C.M., Morrissey, I., Janes, R. and Morris, T.W. (2016). Surveillance of the activity of aminoglycosides and fluoroquinolones against ophthalmic pathogens from Europe in 2010–2011. *Current Eye Research*, 41(5): 581-589. DOI: 10.3109/02713683.2015.1045084.

- Seyfoddin, A., Shaw, J. and Al-Kassas, R. (2010). Solid lipid nanoparticles for ocular drug delivery. *Drug Delivery*, 17(7): 467-489. DOI: 10.3109/10717544.2010.483257.
- Slean, G.R., Shorstein, N.H., Liu, L., Paschal, J.F., Winthrop, K.L. and Herrinton, L.J. (2017). Pathogens and antibiotic sensitivities in endophthalmitis. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 45(5): 481-488. DOI: 10.1111/ceo.12910.
- Spirescu, V.A., Chircov, C., Grumezescu, A.M. and Andronescu, E. (2021). Polymeric nanoparticles for antimicrobial therapies: an up-to-date overview. *Polymers (Basel)*, 13(5):724. DOI: 10.3390/polym13050724.
- Subedi, D., Vijay, A.K. and Willcox, M. (2018). Overview of mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: an ocular perspective. *Clinical and Experimental Optometry*, 101(2): 162-171. DOI: 10.1111/cxo.12621.
- Teweldemedhin, M., Gebreyesus, H., Atsbaha, A.H., Asgedom, S.W. and Saravanan, M. (2017). Bacterial profile of ocular infections: a systematic review. *BMC Ophthalmology*, 17: 212. DOI: 10.1186/s12886-017-0612-2.
- Thomas, R.K., Melton, R. and Asbell, P.A. (2019). Antibiotic resistance among ocular pathogens: current trends from the ARMOR surveillance study (2009–2016). *Clinical Optometry*, 11: 15-26. DOI: 10.2147/OPTO.S189115.
- Thomas, R.K., Melton, R., Vollmer, P.M. and Asbell, P.A. (2021). *In vitro* antibiotic resistance among bacteria from the cornea in the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular microorganisms (ARMOR) Surveillance Study. *Optometry and Vision Science*, 98(9): 1113-1121. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001768.
- Tortora, G.J., Funke, B.R. y Case, C.L. (2017). Introducción a la Microbiología. Capítulo 20, Fármacos antimicrobianos, pp. 548-578. Editorial Médica Panamericana, 12ª Edición. Madrid. ISBN: 978-950-06-9540-4.
- Wang, N., Yang, Q., Tan, Y., Lin, L., Huang, Q. and Wu, K. (2015). Bacterial spectrum and antibiotic resistance patterns of ocular infection: differences between external and intraocular diseases. *Journal of Ophthalmology*, 2015: 1-7. Article 813979. DOI: 10.1155/2015/813979.
- Zheng, X.Y., Choy, B.N.K., Zhou, M.M. and Zhao, Z.Y. (2021). Antibiotic resistance pattern of *Staphylococcus aureus* isolated from pediatrics with ocular infections: a 6-year hospital-based study in China. *Frontiers in Pediatrics*, 9: 1-9. Article 728634. DOI: 10.3389/f.ped.2021.728634.