



# EL PAPEL DE LOS ANTIBIÓTICOS EN LAS INFECCIONES OCULARES

Facultad de Farmacia  
Universidad de Sevilla  
María Roldán Galnares







Universidad de Sevilla  
Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

# “EL PAPEL DE LOS ANTIBIÓTICOS EN LAS INFECCIONES OCULARES”

**Autora:** María Roldán Galnares  
Doble Grado en Farmacia y Óptica y Optometría

**Tutora:** Catalina Alarcón de la Lastra Romero  
Departamento de Farmacología

Revisión Bibliográfica

Junio 2019, Sevilla



## **RESUMEN**

En la actualidad, el empleo de antibióticos de uso oftálmico está muy extendido. Para que sean eficaces a nivel ocular deben atravesar barreras oculares, alcanzar el lugar de acción a concentraciones terapéuticas y mantenerse el tiempo necesario en dicho lugar. En primera instancia, se ofrece una relación de cada uno de ellos con las distintas vías de administración empleadas en la antibioterapia ocular: tópica, sistémica, subconjuntival, intravítrea, intraestromal e intracameral. Entre sus limitaciones, la más trascendente es la aparición de resistencias bacterianas, en la cual se basa la mayor parte del presente estudio.

Con el objetivo de contribuir a elevar el conocimiento sobre el desarrollo de resistencias y el empleo de estos fármacos en una de las infecciones oculares de mayor prevalencia en Atención Primaria, la conjuntivitis, se ha realizado una revisión bibliográfica al respecto. La metodología empleada ha sido la consulta de bases de datos, sitios web de organismos oficiales, textos científicos y libros especializados.

La inflamación de la conjuntiva por agentes bacterianos, mayoritariamente Gram positivos, a pesar de ser una afección benigna y autolimitada en algunos casos precisa el uso de terapia antibiótica. El tratamiento de elección son antibióticos de amplio espectro por vía tópica como macrólidos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. En concreto, las fluoroquinolonas de cuarta generación presentan mayores niveles de sensibilidad microbiana y menor probabilidad de resistencia. Los análisis bacteriológicos de las cepas aisladas a nivel ocular son necesarios para asegurar una correcta elección del tratamiento, ya que el número de microorganismos resistentes es cada vez mayor. Frente a este problema se encuentra el farmacéutico, quien desempeña una función vital para asegurar la correcta dispensación de antibióticos y el cumplimiento de los tratamientos prescritos.

***Palabras Clave:*** antibióticos, resistencia bacteriana, farmacoterapia ocular y conjuntivitis.



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	3
1.1. Antibioterapia ocular .....	3
1.1.1. Conceptos generales .....	3
1.1.2. Mecanismos de protección del ojo .....	3
1.1.3. Farmacocinética en antibioterapia ocular .....	4
1.1.4. Posibles vías de administración en la antibioterapia ocular .....	4
1.2. Antibióticos de uso oftálmico .....	6
1.2.1. Antibióticos tópicos .....	8
1.2.2. Antibióticos intraestromales e intracamerales .....	9
1.2.3. Antibióticos subconjuntivales .....	11
1.2.4. Antibióticos intravítreos .....	12
1.2.5. Antibióticos sistémicos .....	13
1.3. Limitaciones en la antibioterapia ocular .....	14
1.3.1. Reacciones adversas más frecuentes .....	14
1.3.2. Adherencia terapéutica .....	15
1.3.3. Resistencia a los antibióticos, ¿en qué consiste? .....	16
<b>2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b> .....	18
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	18
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	19
4.1. Resistencia bacteriana en las cepas oculares .....	19
4.2. Antibioterapia en las patologías oculares más prevalentes en Atención Primaria: Conjuntivitis .....	25
4.3. ¿Cuál es el papel del farmacéutico ante un caso de conjuntivitis? .....	33
<b>5. CONCLUSIONES</b> .....	34
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	35



## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Antibioterapia ocular**

#### **1.1.1. Conceptos generales**

El ojo es un órgano diana especial en tanto que muchos de los fármacos destinados a la farmacoterapia ocular son formulados para absorberse a través de la córnea y otros tejidos del ojo, como el humor acuoso. Posteriormente, pasan al torrente sanguíneo, siendo transportados al hígado donde se metabolizan y, por último, se excretan a través de la orina o las heces (Park et al., 2016).

La córnea es una estructura transparente y avascular que cubre la parte frontal del ojo. Actúa como agente protector y enfoca la luz a la retina. Existen diversos trastornos y enfermedades descritos que afectan a la córnea, ya que la exposición de la superficie ocular a los agentes externos hace a esta estructura especialmente vulnerable a las infecciones (Barberá Loustaunau y Vázquez Castro, 2009).

#### **1.1.2. Mecanismos de protección del ojo**

Los tejidos oculares están protegidos de las sustancias nocivas del medio ambiente o del torrente sanguíneo por una variedad de mecanismos. Las infecciones oculares tienen lugar con mayor frecuencia en aquellos pacientes con más predisposición a comprometer los mecanismos de defensa de la superficie ocular. Dentro de estos mecanismos de defensa naturales del ojo se encuentran las pestañas, la película lagrimal que continuamente baña su superficie, un epitelio corneal intacto e impermeable y la presencia de una normal flora ocular. La integridad del epitelio es un factor de máxima importancia, pues cuando se encuentra alterada esta integridad, como ocurre en los casos de uso crónico de lentes de contacto o debido a un traumatismo o una cirugía corneal, las bacterias pueden atravesar el epitelio y desarrollar la infección (Benítez et al., 2017).

El inconveniente que presentan estos mecanismos, desde el punto de vista de la terapéutica, es que a veces dificultan alcanzar una concentración efectiva de un fármaco en el sitio deseado. Además, la estructura del globo ocular agrava estas dificultades, pues muchas de sus estructuras internas están aisladas a una determinada distancia del torrente sanguíneo y de la superficie exterior del ojo. Por lo tanto, la terapéutica ocular debe enfrentarse a este problema

para lograr la respuesta biológica deseada a nivel tópico para no inducir efectos adversos sistémicos (Ghementio et al., 2016).

### **1.1.3. Farmacocinética en antibioterapia ocular**

La farmacocinética ocular es el estudio sistemático de los cambios de concentración en los tejidos oculares cuando un fármaco es administrado en diferentes dosis, por distintas rutas y de acuerdo con varios registros (Durairaj, 2016).

En oftalmología, una de las pautas más importantes a considerar al usar los antibióticos es que se alcancen las adecuadas concentraciones intraoculares. Para ello se deben tener en cuenta las características anatómicas del globo ocular, así como las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos (Vera et al., 2011).

Las diferencias en la penetración a través de las barreras oculares están relacionadas con las propiedades químicas de los fármacos, como el peso molecular y la liposolubilidad. También juega un papel importante la unión a proteínas plasmáticas (Durairaj, 2016).

El paso de la fracción libre de fármaco desde la luz de los vasos al líquido intersticial es directamente proporcional al grado de liposolubilidad. Las células del epitelio pigmentado de la retina están íntimamente unidas y se comportan como una membrana impermeable al paso de cualquier sustancia que carezca de liposolubilidad. Cuando un soluto es liposoluble aumenta su penetración a través del epitelio. La mayoría de los fármacos utilizados en oftalmología son de esta clase, de lo contrario no accederían suficientemente a través de la córnea a la retina para presentar niveles terapéuticos. Los capilares de la retina no son fenestrados, lo cual limita la difusión, especialmente de los antibióticos que tienen alta fijación a proteínas y/o baja liposolubilidad (Soy y Mensa, 2009).

### **1.1.4. Posibles vías de administración en la antibioterapia ocular**

Los antibióticos capaces de erradicar los microorganismos patógenos causantes de las infecciones oculares pueden administrarse por varias vías: tópica, sistémica, intravítrea o subconjuntival (Soy y Mensa, 2009).

En la práctica, la mayoría de las prescripciones son colirios, pomadas o formas orales que deben ser convenientemente administradas por el propio paciente (Durairaj, 2016).

#### ***a. Administración tópica:***

La administración tópica es la vía más común. Esta vía de administración es adecuada para el tratamiento de la mayoría de las afecciones externas del ojo y aquellas del segmento anterior.

Se introduce el fármaco directamente en el saco conjuntival, se mezcla así con la lágrima accediendo de esta forma a la córnea y conjuntiva.

La entrada directa de la lágrima en la cámara anterior tiene lugar a través de la córnea, y la barrera principal a la penetración es el epitelio, excepto en el caso de compuestos muy lipofílicos, a los que las capas celulares no ofrecen resistencia; el estroma es entonces la barrera. Hay una pérdida del fármaco a la circulación límbica, pero no tiene gran importancia (Ghementio et al., 2016). Una vez en la cámara anterior, el fármaco circula por el humor acuoso y tiene acceso a la superficie anterior del iris y la porción de cristalino expuesta por la pupila.

La cantidad de fármaco que penetra en el ojo depende de la medida en que la gota, en el caso de los colirios, se diluye por la lágrima presente en el saco conjuntival y, de la rapidez con la que se elimina por el flujo lagrimal. Estos factores son los que determinan la gran variabilidad interindividual.

Las concentraciones efectivas de los fármacos deben mantenerse en el ojo durante largos períodos de tiempo; pero el efecto de una gota es transitorio, dura sólo unas pocas horas. Se han hecho intentos para prolongar la acción de las aplicaciones tópicas introduciendo dispositivos que gradualmente liberan el fármaco en la película lagrimal durante un período de tiempo.

El epitelio corneal está particularmente expuesto a amenazas externas y puede ser destruido como consecuencia de una infección o trauma. Esto puede suponer un aumento considerable de la penetración de los fármacos para los cuales el epitelio intacto constituye una barrera notable. Una inflamación general del globo ocular debido a una infección puede significar un incremento de la permeabilidad corneal (Ghementio et al., 2016).

#### ***b. Inyección local:***

De esta manera, se introduce el fármaco directamente en el globo ocular y se eluden las barreras naturales del ojo a la penetración de fármacos.

Las inyecciones pueden ser perioculares (subconjuntival, subtenón, retrobulbar, peribulbar) e intraoculares (intracameral o intravítrea). La vía periorcular evita el epitelio corneal y conjuntival, siendo ideal para antibióticos con baja solubilidad lipídica como las penicilinas.

A veces no es posible lograr una penetración adecuada en la cámara vítrea, excepto mediante las inyecciones intravítreas. La inyección directa del fármaco en el cuerpo vítreo, en comparación con otros métodos de administración, da lugar a una concentración inicial en el

fluido que puede ser calculada y ajustada para encontrarse por encima del nivel terapéutico pero por debajo del nivel de toxicidad. El material inyectado difunde a través de todo el cuerpo vítreo desde un depósito y contacta directamente con toda el área de la superficie de la retina. Además, puede llegar a la cámara anterior por el flujo del humor acuoso pudiendo impregnar la córnea y todas las estructuras anteriores. El temor al daño que pueda causar esta forma de administración es por lo que ha sido limitado a las enfermedades más gravemente amenazantes, como la endoftalmitis (Agrahari et al., 2016).

En las inyecciones subconjuntivales, el fármaco podría seguir las vías descritas para la penetración transconjuntival: directamente a la cámara anterior, directamente al cuerpo ciliar, o a través de la raíz del iris o de la esclerótica en el vítreo (Agrahari et al., 2016).

### *c. Administración sistémica:*

La administración sistémica, ya sea mediante la ingesta, la inyección intravenosa, intramuscular o intraperitoneal, o la absorción a través de las mucosas de la boca y el recto, es una forma efectiva de hacer llegar el fármaco a todas las partes del ojo a través del torrente sanguíneo. Puede entrar directamente a través del estroma del iris y pasar al humor acuoso recién formado en los procesos ciliares. La córnea está expuesta al fármaco tanto por el humor acuoso como los capilares del limbo. La retina y el cuerpo vítreo alcanzan niveles terapéuticos a partir de la coroides o la circulación retiniana y, en menor grado, de la cámara posterior.

En muchos casos, las barreras estructurales presentes en los capilares de la retina y en el epitelio de la retina y el cuerpo ciliar impiden el paso del fármaco; así como existen mecanismos de transporte activo que retiran el fármaco del ojo.

Para alcanzar concentraciones terapéuticas a nivel ocular las dosis de fármaco empleadas por esta vía han de ser mucho mayores. Sistémicamente pueden sensibilizar al individuo y causar múltiples efectos secundarios. Por ello, el uso de antibióticos sistémicos para tratar infecciones oculares superficiales está restringido (Hopkins y Pearson, 2007).

## **1.2. Antibióticos de uso oftálmico**

Son un amplio grupo de fármacos usados en infecciones bacterianas. Los antibióticos pueden ejercer su efecto antimicrobiano a través de dos mecanismos diferentes: acción bactericida (destruyen la bacteria) y acción bacteriostática (impiden el crecimiento y la multiplicación celular) (Lorenzo et al., 2013).

Todos los antibióticos presentan una peculiaridad común: la toxicidad selectiva. Esta toxicidad selectiva radica en el descubrimiento de diferencias bioquímicas entre el huésped y el

patógeno que puedan ser explotadas, de modo que el medicamento muestra una toxicidad frente a los microorganismos infecciosos superior a la que presenta frente a animales o seres humanos (Rang et al., 2007). Gracias a esto son capaces de actuar a bajas concentraciones sin producir efectos tóxicos en el huésped (Lorenzo et al., 2013).

Los antibióticos difieren en cuanto a sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, su espectro antimicrobiano y su mecanismo de acción (Lorenzo et al., 2005). Todas estas diferencias se pueden usar como criterios de clasificación. Atendiendo a su mecanismo de acción, los antibióticos se clasifican según Cortés et al. (2007) en:

- Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular. En este grupo se incluyen los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, bacitracina y glucopéptidos como la vancomicina y gramicidina; y son, en general, bactericidas.
- Antibióticos que alteran la membrana citoplasmática. Son las polimixinas y presentan por lo general actividad bactericida.
- Antibióticos que inhiben la síntesis proteica. Se incluyen en este grupo los aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, lincosaminas y el ácido fusídico. Estos antibióticos tienen, por lo general, efecto bacteriostático, a excepción de los aminoglucósidos que son bactericidas.
- Antibióticos que afectan la síntesis de ácidos nucleicos. Forman parte de este grupo la rifampicina y las quinolonas. La mayor parte de las quinolonas usadas en clínica son del grupo de las fluoroquinolonas.
- Antimicrobianos que interfieren en vías metabólicas. Estos antibióticos bloquean la síntesis de metabolitos esenciales. Se incluyen las sulfamidas y trimetoprim.

Los antibióticos oculares más utilizados son las fluoroquinolonas, el cloranfenicol y los aminoglucósidos, como la gentamicina (Brown, 2007). También son muy empleados macrólidos como la azitromicina (Kagkellaris et al., 2018).

La elección de un antibiótico para el tratamiento de las infecciones oculares requiere considerar varios factores (American Academy of Ophthalmology, 2013). Una mala respuesta al antibiótico seleccionado podría ser consecuencia de un antibiótico inapropiado, resistencia microbiana, dosificación incorrecta, respuesta inmunitaria inadecuada o una baja adherencia al tratamiento por parte del paciente.

Tras examinar la historia clínica de un paciente y realizar una exploración oftalmológica, se establece un diagnóstico y se decide el tratamiento empírico. Es importante tener en cuenta el

sitio de la infección, el cual no solo determina la vía de administración, sino que también ayuda a ofrecer un pronóstico. También se pueden tomar muestras de la superficie ocular y líquidos intraoculares para identificar el agente infeccioso y de esta manera elegir de manera más específica el agente antimicrobiano (Gegúndez et al., 2017).

### 1.2.1. Antibióticos tópicos

La mayoría de los antibióticos usados actualmente en oftalmología de manera tópica empezaron empleándose vía sistémica; sin embargo, debido a su toxicidad sistémica algunos de ellos fueron recomendados o restringidos al uso tópico (Gaynor et al., 2005).

Las infecciones en la superficie ocular responden mejor a tratamientos tópicos que aquellas más profundas (American Academy of Ophthalmology, 2013). Las gotas y pomadas con antibióticos son formas farmacéuticas empleadas con mucha frecuencia en oftalmología. Las gotas son especialmente usadas durante el día y en adultos, mientras que las pomadas pueden enturbiar la visión y están reservadas para su uso durante la noche y en niños.

Un uso inapropiado de los antibióticos tópicos puede destruir la protección natural de la flora conjuntival y propiciar el desarrollo de infecciones oportunistas (Huang et al., 2005).

En las Tabla 1 y Tabla 2 se muestran los antibióticos tópicos de mayor prevalencia:

**Tabla 1**

*Antibióticos tópicos disponibles en el mercado para uso oftalmológico*

Antibióticos ópticos disponibles en el mercado para uso oftalmológico				
Nombre Genérico	Producto (Fabricante)	Formulación	Concentración	Conservante
Azitromicina	Azasite (Merck, EEUU)	Colirio	1%	BAK
	Azydrop (Thea, España)	Colirio	15 mg/g	BAK
Bacitracina	Ak-tracin (Akorn, EEUU)	Pomada	500 u/g	BAK
	Bacitracina (varios)	Pomada	500 u/g	NS
Besifloxacino	Besivance (Bausch+Lomb, EEUU)	Colirio	0.6%	BAK
Cloranfenicol	Cloranfenicol (Ivax, Argentina)	Colirio	0.5%	PMN
		Pomada	1%	PMN
	Cloromicetina (Monarch, EEUU)	Colirio	0.5%	
		Pomada	1%	
Ciprofloxacino	Ciloxan (Alcon, EEUU)	Colirio	0.3%	BAK
	Ciloxan (Alcon, EEUU)	Pomada	0.3%	BAK
	Ciprofloxacino (varios)	Colirio	0.3%	NS
Eritromicina	Eritromicina (Bausch+Lomb, EEUU)	Pomada	0.5%	BAK
	Eritromicina (varios)	Pomada	0.5%	NS
Gatifloxacino	Zymar (Allergan, EEUU)	Colirio	0.3%	BAK
Gentamicina	Genoptic (Allergan, EEUU)	Colirio	0.3%	BAK
		Pomada	0.3%	BAK
	Garamycin (Schering, EEUU)	Colirio	0.3%	BAK
		Pomada	0.3%	BAK
	Gentak (Akorn, EEUU)	Colirio	0.3%	BAK
		Pomada	0.3%	BAK
	Gentasol (Ocusoft, EEUU)	Colirio	0.3%	BAK
	Gentamicina (varios)	Colirio	0.3%	NS
		Pomada	0.3%	NS

Nombre Genérico	Producto (Fabricante)	Formulación	Concentración	Conservante
Neomicina	Neomicina (producto genérico)	Colirio	0.5%	NS
		Pomada	0.5%	NS
Levofloxacin	Quixin (Santen, Japón)	Colirio	0.5%	BAK
	Iquix (Santen, Japón)	Colirio	1.5%	PF
Moxifloxacin	Vigamox (Alcon, EEUU)	Colirio	0.5%	PF
Norfloxacin	Chibroxin (Merck, EEUU)	Colirio	0.3%	BAK
Ofloxacin	Exocin (Allergan, EEU)	Colirio	0.3%	BAK
	Ocuflox (Allergan, EEUU)	Colirio	0.3%	BAK
	Ofloxacin (varios)	Colirio	0.3%	NS
Tobramicina	Tobrex (Alcon, EEUU)	Colirio	0.3%	BAK
	Tobrabact (Bausch+Lomb, EEUU)	Colirio	0.3%	BAK
	Ak-Tob (Akorn, EEUU)	Pomada	0.3%	BAK
		Colirio	0.3%	BAK
	Tobramicina (varios)	Colirio	0.3%	NS

Abreviaturas: BAK: Cloruro de benzalconio; NS: producto genérico, conservante no declarado; PF: sin conservante; PMN: Nitrato de fenilmercurio)

Nota: Tomada de Management (2017)

**Tabla 2**  
*Combinaciones de antibióticos para uso tópico oftalmológico*

Combinaciones de antibióticos para uso tópico oftalmológico		
Antibiótico	Formulación	Producto (Fabricante)
Polimixina B 10,000 U/mL Neomicina 0.175% Gramicidina 0.0025%	Colirio	Producto Genérico Neosporin (GlaxoSmithKline, UK) Ak-Spore (Akorn, EEUU) Oftalmowell (UCB Pharma, Bélgica)
Polimixina B 10,000 U/mL Trimetoprim 0.1%	Colirio	Producto Genérico (Bausch+Lomb, EEUU) Polytrim (Allergan, EEUU) Oftalmotrim (Alcon-Cusí, España)
Polimixina B 10,000 U/g Neomicina 0.35% Bacitracina 400 U/g	Pomada	Producto Genérico Ak-Spore (Akorn, EEUU) Neosporin (GlaxoSmithKline, UK)

Nota: Tomada de Management (2017); Benítez et al. (2017)

### 1.2.2. Antibióticos intraestromales e intracamerales

La inyección intraestromal de un agente antimicrobiano puede utilizarse para administrar el fármaco en el sitio de la infección. Esta técnica puede ser una alternativa efectiva a la escisión de tejido infectado e injertos tectónicos y se ha utilizado en queratitis bacteriana, infecciones micóticas y queratitis por *Acanthamoeba*.

La inyección se realiza generalmente con una aguja de calibre 30. De todos modos, aún no se han establecido la dosis segura y el grado de toxicidad para los tejidos circundantes, especialmente el endotelio corneal.

Khan et al. (2010) reportaron el primer uso de Cefuroxima intraestromal para tratar un caso de queratopatía infecciosa cristalina. Otros antibióticos que se han utilizado por esta vía son la tobramicina y la vancomicina (Liang, 2011). Las fluoroquinolonas como gatifloxacin o

ciprofloxacino no se recomiendan para la inyección intraestromal, ya que pueden provocar depósitos en el cristalino.

**Tabla 3**

*Agentes antimicrobianos intraestromales*

Agentes antimicrobianos intraestromales	
Antibiótico	Dosis intraestromal
Cefuroxima*	250 µg/mL
Vancomicina	1 mg/0.1 mL
Tobramicina	0.3% (3 mg/mL)
Voriconazol	0.5 mg/mL
Anfotericina B	0.5 mg/mL

*Nota:* Tomada de Khan et al. (2010); Liang (2011)

Por otro lado, la administración de antibióticos intracamerales se usa principalmente al final de la cirugía de cataratas para disminuir la incidencia de endoftalmitis.

La inyección de cefuroxima intracameral es popular en Europa. Un ensayo clínico multicéntrico realizado por el grupo de estudio “Endophthalmitis” de la Sociedad Europea de Cataratas y Cirugía Refractiva (ESCRS) en 2006 reportó una disminución de cinco veces en la tasa de infección después de la administración de cefuroxima intracameral (Endophthalmitis Study Group, 2007).

Romero-Aroca et al. (2012) han demostrado que una inyección intracameral de cefazolina al final de la cirugía de cataratas reduce de manera significativa la tasa de endoftalmitis infecciosa postoperatoria.

Por otra parte, Matsuura et al. (2013) han evaluado la eficacia y seguridad de la inyección profiláctica de moxifloxacino intracameral. Así, han notificado una triple disminución en la tasa de endoftalmitis y la ausencia de complicaciones graves, como el síndrome tóxico del segmento anterior o la pérdida de células endoteliales de la córnea. Los preparados comerciales de colirios de moxifloxacino (en la dilución apropiada) pueden usarse para la administración intracameral, ya que no contienen conservantes.

La vía intracameral se ha utilizado en casos de queratitis profunda con afectación retrocorneal o de la cámara anterior, en concreto, en aquellas causadas por hongos. La anfotericina B se ha utilizado con éxito para tratar la queratitis micótica y se ha demostrado en estudios experimentales que la inyección en la cámara anterior de hasta 50 µg de anfotericina B no causa ninguna toxicidad (Benítez et al., 2017). Los preparados comerciales de anfotericina B para administración intravenosa se diluyen para su inyección intracameral.

**Tabla 4**

*Antibióticos intracamerales*

Antibióticos Intracamerales	
Antibiótico	Dosis intracameral
Cefuroxima	1 mg/0.1 mL
Cefazolina	1 mg/0.1 mL
Moxifloxacino	50-500 µg/mL
Anfotericina B	100 µg/mL

*Nota:* Tomada de Endophthalmitis Study Group (2007); Romero-Aroca et al. (2012); Matsuura et al. (2013); Benítez et al. (2017)

### 1.2.3. Antibióticos subconjuntivales

Los antibióticos subconjuntivales pueden producir altos niveles de fármacos en la córnea.

Por lo general, después de una inyección subconjuntival, hay una lenta liberación del fármaco al fórnix conjuntival. Cada inyección debe administrarse en un volumen de 0.5 a 1 mL utilizando una jeringa de tuberculina con una aguja de calibre 25 ó 27. La ampolla subconjuntival debe crearse lo más cerca posible del foco de infección para asegurar la alta concentración de antibióticos cerca de la lesión. Si se necesitan dos medicamentos diferentes, siempre deben administrarse con jeringas separadas en diferentes lugares. Al ser estas inyecciones dolorosas y provocar ansiedad en muchos casos, se recurre a lidocaína preinyectada o inyectada simultáneamente para aliviar la incomodidad del paciente. El efecto anestésico no disminuye la actividad de los antibióticos (Romero-Aroca et al., 2012).

Con carácter general, se reserva este tipo de intervención para aquellos casos en los que la adherencia al tratamiento es mala o como medida complementaria en aquellas ocasiones en las que sea necesario algún procedimiento quirúrgico terapéutico o diagnóstico. Sin embargo, no se recomienda el uso de antibióticos subconjuntivales dado el dolor que generan en adición a la hemorragia y fibrosis subconjuntivales que pueden ocasionar (Matsuura et al., 2013).

**Tabla 5**

*Antibióticos subconjuntivales más usados*

-Antibióticos subconjuntivales más usados	
Antibiótico	Dosis subconjuntival
Amikacina	20 mg en 0.5 mL
Cefazolina	100 mg en 0.5 mL
Ceftazidima	100 mg en 0.5 mL
Tobramicina	20 mg en 0.5 mL
Vancomicina	25 mg en 0.5 mL

*Nota:* Tomada de Romero-Aroca et al. (2012); Matsuura et al. (2013)

#### 1.2.4. Antibióticos intravítreos

La principal indicación de los antibióticos intravítreos es el tratamiento de la endoftalmitis bacteriana postoperatoria.

Hace varios años, Forster et al. (1980) reconocieron la importancia del humor vítreo como el foco principal de la replicación bacteriana y sugirieron obtener cultivos a partir de aspiraciones de humores acuosos y vítreos para identificar los microorganismos implicados. Su publicación también señaló la necesidad de generar concentraciones terapéuticas del fármaco en el humor vítreo. Se ha demostrado que la administración intravítrea puede lograr concentraciones eficaces de antibióticos para el tratamiento inicial de la endoftalmitis bacteriana. Esta alternativa tiene la ventaja de la administración de antibióticos a una parte del organismo que es relativamente inaccesible a los antibióticos administrados por otras vías.

Cuando comienza el tratamiento empírico, es necesario usar una combinación de antibióticos cuyo espectro abarque tanto a los microorganismos Gram-positivos como Gram-negativos. En el Estudio de Vitrectomía de Endoftalmitis, las inyecciones intravítreas incluían amikacina y vancomicina (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group, 1995). Inicialmente, se usaba amikacina debido a su menor toxicidad retiniana y ha demostrado ser menos tóxica para la retina que gentamicina o tobramicina (Benítez et al., 2017). Posteriormente, la amikacina fue reemplazada por la ceftazidima debido a su seguridad, sensibilidad in vitro y eficacia en la endoftalmitis temprana (Tarragó et al., 2017).

La inyección intravítrea debe ir acompañada de anestesia apropiada. La técnica para la inyección intravítrea es la siguiente: introducir una aguja de calibre 27 o 30 entrando 4 mm postlimbus (si es fáquico) o 3,5 mm (si es afáquico o pseudofáquico) y dirigirla al vítreo. En el momento de la inyección, la punta de la aguja debe ser visualizada a través de la pupila si los medios oculares son claros, pero en los casos de endoftalmitis esto no suele ser posible.

**Tabla 6**  
*Antibióticos intravítreos más usados*

Antibióticos intravítreos más usados	
Inyección intravítrea	Concentración
Vancomicina	1.0 mg/0.1 cm <sup>3</sup>
Ceftazidima	2.25 mg/0.1 cm <sup>3</sup>
Cefazolina	2.25 mg/0.1 cm <sup>3</sup>
Amikacina	400 µg/0.1 cm <sup>3</sup>
Gentamicina	100 µg/0.1 cm <sup>3</sup>
Anfotericina B	0.005 mg/0.1 cm <sup>3</sup>

*Nota:* Tomada de Benítez et al. (2017)

### 1.2.5. Antibióticos sistémicos

La ruta sistémica hace uso de la circulación sanguínea para llevar fármacos al sistema ocular. Los fármacos acceden a la circulación sistémica de varias maneras, pero en el caso del tratamiento oftalmológico son administrados vía oral o parenteral. Muchas veces los antibióticos orales complementan su uso tópico (Hopkins y Pearson, 2007).

Los antibióticos vía sistémica se usan en oftalmología para infecciones periorbitales de tejidos blandos, infecciones orbitales, uveítis posterior de etiología infecciosa, endoftalmitis endógena, queratitis infecciosa con afectación escleral y para la queratitis infecciosa con perforación corneal (Díaz-Valle et al., 2009).

La Tabla 7 muestra los antibióticos sistémicos más comúnmente usados en oftalmología y sus dosis.

**Tabla 7**  
*Antibióticos sistémicos más usados en oftalmología*

Antibióticos sistémicos más usados en oftalmología		
Fármaco	Dosis	Notas
Amoxicilina	250-500 mg v.o. TPD	Dosis adulto
	25-50 mg/kg/día v.o. dividido en 3 dosis	Dosis pediatra
Amoxicilina/Clavulanato	250-500 mg v.o. TPD u 875 mg v.o. DPD	Dosis adulto
	20-40 mg/kg/día v.o. dividido en 3 dosis	Dosis pediatra
Azitromicina	500 mg v.o. día 1; 250 mg UPD x 4 días	Dosis para conjuntivitis por clamidia
	20 mg/kg x1 (dosis pediatra)	
	1000 mg v.o. x 1 (dosis adulto)	
Cefaclor	250-500 mg v.o. TPD	
Cefuroxima Axetilo	250-500 mg v.o. DPD	Dosis adulto
	20-30 mg/kg/día v.o. dividido DPD	Dosis pediatra
Cefalexina	25-500 mg v.o. CPD	Dosis adulto
	25-50 mg/kg/día v.o. dividido en 4 dosis	Dosis pediatra
Imipenem	500 mg/6 h i.v.	Dosis adulto
Meropenem	60-100 mg/kg/d i.v.	Para niños
	1 g/8 h i.v. (máx. 6 g/día)	Dosis adulto
	20 mg/kg/8 h i.v.	Para niños
Claritromicina	15 mg/kg/día v.o. dividido en DPD	Dosis pediatra
	250-500 mg DPD o 1g/24 h x 7-14 días	Dosis adulto
Cloranfenicol	0.5-1 g v.o. CPD	
Cloxacilina	250-500 mg v.o. CPD	
Clindamicina	150-450 mg/6-8 h v.o.	
Doxiciclina	100 mg DPD	Puede ser usado para rosácea ocular No apto para niños ni embarazadas
Eritromicina	250-500 mg v.o. CPD	Dosis adulto
	30-50 mg/kg/día dividido en 3-4 dosis	Dosis pediatra
Tetraciclina	250-500 mg v.o. CPD	Puede ser usado para rosácea ocular No apto para niños ni embarazadas
Linezolid	400-600 mg v.o. DPD x 10-14 días	Máximo 28 días
Metronidazol	1 g dosis inicial, y 500 mg v.o. CPD	
Ciprofloxacino	250-750 mg v.o. DPD	No apto para niños ni embarazadas
Ofloxacino	200-400 mg v.o. DPD	No apto para niños ni embarazadas; modificación de dosis en caso de insuficiencia renal

Fármaco	Dosis	Notas
Moxifloxacino	400 mg v.o. UPD	No apto para niños ni embarazadas
Levofloxacino	500 mg v.o. UPD	No apto para niños ni embarazadas; modificación de dosis en caso de insuficiencia renal

*Abreviaturas* : v.o., vía oral; i.v., vía intravenosa; UPD, una vez por día; DPD, dos veces por día; TPD, tres veces por día; CPD, cuatro veces por día.

Nota: Tomada de Hopkins y Pearson (2007); Díaz-Valle et al. (2009)

### 1.3. Limitaciones en la antibioterapia ocular

#### 1.3.1. Reacciones adversas más frecuentes

Los efectos secundarios más frecuentes de los antibióticos incluyen molestias gástricas, diarrea y, en las mujeres, candidiasis vaginal. Algunas reacciones adversas son más graves y, dependiendo del antibiótico, alteran la función de los riñones, el hígado, la médula ósea u otros órganos.

Los antibióticos también causan reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas leves consisten en la aparición de una erupción con prurito o una ligera sibilancia al respirar. Las reacciones alérgicas graves (anafilaxia) pueden ser mortales y suelen incluir síntomas como inflamación de la garganta, dificultad para respirar y disminución de la presión arterial.

A los pacientes alérgicos a un antibiótico no se les debe administrar dicho fármaco ni ninguno de los estrechamente relacionados con él. Sin embargo, quienes hayan experimentado leves reacciones adversas pueden, por lo general, seguir tomando fármacos relacionados o incluso continuar con el mismo medicamento. El médico determinará la trascendencia de cualquier reacción desagradable producida por un antibiótico.

**Tabla 8**

*Medicamentos de uso sistémico y toxicidad medicamentosa ocular*

MEDICAMENTOS DE USO SISTÉMICO Y TOXICIDAD MEDICAMENTOSA OCULAR	
<b>Cloranfenicol</b>	Discromatopsia, neuritis óptica, retinopatía por depósito, ambliopía y descenso de la agudeza visual.
<b>Tetraciclinas (Doxiciclina, Minociclina, Oxitetraciclina y Tetraciclina)</b>	Cataratas, visión borrosa por hidratación del cristalino, diplopía, papiledema, miopía, glaucoma, pseudotumor cerebral, quistes de inclusión pigmentados, descenso de la agudeza visual y alteraciones de la retina y el nervio óptico.

Nota: Tomada de Andrés et al. (2018)

**Tabla 9**

*Efectos adversos oculares de medicamentos de uso oftálmico*

EFECTOS ADVERSOS OCULARES DE MEDICAMENTOS DE USO OFTÁLMICO	
<b>Ciprofloxacino</b>	Sensación de quemazón e irritación ocular, prurito, descamación de párpados, enrojecimiento parpebral. Excepcionalmente, tinción o inflamación de la córnea, reacciones alérgicas, hinchazón parpebral, lagrimeo, partículas en la córnea, sensibilidad a la luz y disminución de la visión.
<b>Cloranfenicol</b>	Sensación de irritación ocular.
<b>Clortetraciclina</b>	Lagrimeo e irritación ocular.
<b>Eritromicina</b>	Alergias, sensación de irritación ocular, lagrimeo.
<b>Tobramicina</b>	Prurito ocular, ojo rojo, lagrimeo.

*Nota:* Tomada de Andrés et al. (2018)

Debido a su aplicación local, el riesgo de efectos sistémicos de los colirios es mínimo, pero no se evita del todo. El fármaco puede absorberse desde la conjuntiva o la mucosa nasal, tras la instilación de un colirio, a la circulación general ya que el exceso del fármaco drena a través de los conductos lagrimales. La compresión del dedo sobre el saco lagrimal en el canto medio durante un minuto después de instilar las gotas ayuda a bloquear el paso de las gotas a través del conducto nasolagrimal.

**Tabla 10**

*Efectos adversos sistémicos de colirios*

EFECTOS ADVERSOS SISTÉMICOS DE COLIRIOS	
<b>Ciprofloxacino</b>	Mal sabor de boca.
<b>Cloranfenicol</b>	En casos raros, se ha descrito anemia aplásica.

*Nota:* Tomada de Andrés et al. (2018)

### 1.3.2. Adherencia terapéutica

La adherencia terapéutica se define como la medida en la que los comportamientos del paciente coinciden con la prescripción médica. Se trata de una limitación en lo referido a la terapia antibiótica pues la adherencia al tratamiento antibiótico entre los pacientes con procesos infecciosos es baja en nuestro país, principalmente cuando se dan pautas antibióticas de tres y cuatro tomas diarias (Moragas, 2014). El cumplimiento del tratamiento prescrito al paciente es fundamental para lograr los mejores resultados.

Por ello, los antibióticos deben tomarse hasta que las bacterias causantes de la infección hayan sido eliminadas del organismo, lo que puede requerir la continuación del tratamiento durante varios días después de la desaparición de los síntomas; así, se deben tomar los antibióticos durante todo el tiempo prescrito, tanto si los síntomas persisten como si han desaparecido. Una interrupción demasiado precoz del tratamiento da como resultado una recidiva de la infección o la aparición de bacterias resistentes al antibiótico.

### 1.3.3. Resistencia a los antibióticos, ¿en qué consiste?

Los antibióticos, como se ha definido con anterioridad, son medicamentos que combaten las infecciones bacterianas. Para conseguir su efecto beneficioso deben ser usados correctamente, sin embargo, existe un creciente problema de resistencia a antibióticos que supone una amenaza de salud persistente y global (Frieri et al., 2017).

La contradicción del tratamiento antiinfeccioso es que la introducción de antibióticos novedosos y eficaces en la medicina clínica es precisamente el inicio del desarrollo de la resistencia, lo que conduce a una pérdida de eficacia del nuevo fármaco (Brown, 2007). Este problema de resistencia a los antibióticos ocurre cuando las bacterias mutan y adquieren la capacidad de resistir los efectos de un antibiótico. Tanto el mal uso como el uso crónico de antibióticos pueden llevar a la resistencia.

Las bacterias han desarrollado complejos mecanismos bioquímicos que conducen a la resistencia (Tenover, 2006); (Walsh, 2000). Los cuatro mecanismos bioquímicos principales de la resistencia a los antibióticos son, de acuerdo con Pérez-Cano y Robles-Contreras (2013):



Figura 1 Las estrategias de resistencia (Fanny, 2016)

**1-La alteración del sitio objetivo.** Como por ejemplo las alteraciones en la proteína diana para los aminoglucósidos y macrólidos.

**2-La inactivación enzimática o la modificación del compuesto.** Un ejemplo de ello es el aumento de las enzimas que inactivan las penicilinas (las  $\beta$ -lactamasas).

**3-La disminución de la absorción o el aumento del flujo del compuesto antibiótico.** Como por ejemplo la disminución de las proteínas de membrana que el compuesto antibiótico requiere para la entrada celular, como el OmpF en *Escherichia coli* para la entrada de cloranfenicol, tetraciclinas y quinolonas.

**4-El desarrollo de vías de derivación.** La regulación de las bombas que expulsan el antibiótico (como las fluoroquinolonas) de la célula.

Las bacterias también pueden desarrollar resistencia mediante la adquisición de material genético de otros organismos resistentes, generalmente por conjugación o transformación.

La administración de antibióticos produce la muerte de las bacterias sensibles, pero gérmenes resistentes pueden crecer y multiplicarse. Estos mismos pueden propagarse a otras personas y causar infecciones que no pueden ser curadas por ciertos antibióticos. Un ejemplo de ello es la aparición del estafilococo resistente a la meticilina (SARM) el cual es causante de infecciones que son resistentes a varios antibióticos habituales (Clardy y Fischbach, 2007). Casi todas las cepas de *Staphylococcus* eran susceptibles a las penicilinas cuando se introdujeron a principios del 1940. La resistencia fue notificada por primera vez en el año 1944. Actualmente, La resistencia a beta lactámicos se ha hecho prevalente entre las cepas oculares aisladas (González-Sotero et al., 2011). También aparecieron cepas de enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) y las cepas totalmente resistentes a la vancomicina (SARV), con los riesgos para la salud que conllevan asociados (Rice, 2006).

Los patrones resistentes a múltiples fármacos en bacterias Gram-positivas y negativas han dado lugar a infecciones difíciles de tratar o incluso intratables con los antimicrobianos convencionales. Debido a que en muchos entornos sanitarios no se lleva a cabo la identificación temprana de los microorganismos causantes y sus patrones de susceptibilidad antimicrobiana en pacientes con bacteriemia y otras infecciones graves, los antibióticos de amplio espectro son ampliamente, y en su mayoría, innecesariamente usados (Akova, 2016).

Los desafíos asociados con la infección bacteriana y las enfermedades asociadas se deben a la escasez actual de terapias eficaces, la falta de medidas de prevención exitosas y la falta de

nuevos antibióticos, que requieren el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento y terapias antimicrobianas alternativas (Frieri et al., 2017).

## **2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

Se ha llegado a pensar que la “era de los antibióticos” ha llegado a su fin, debido en primer lugar, a la disminución en la Investigación y Desarrollo (I+D) de nuevos agentes, y en segundo lugar, al aumento de la resistencia antimicrobiana, dado el uso irracional de antibióticos entre otros factores, considerándose esta la epidemia silente de los siglos XX y XXI que afecta a la mayoría de los países del mundo y resulta hoy en día un importante problema de salud pública.

A nivel ocular, la resistencia a los antimicrobianos está teniendo un impacto negativo en la lucha contra las infecciones oculares. Por ello, en la actualidad, el gran reto es lograr hacer frente a dichas resistencias antimicrobianas. Un uso adecuado de los antibióticos es el primer paso para hacer frente al problema. También cabe resaltar la importancia de un correcto diagnóstico e identificación del microorganismo causante de la infección para la selección del pertinente antimicrobiano.

El objetivo principal del presente Trabajo Fin de Grado es llevar a cabo una revisión bibliográfica con el fin de estudiar el papel de la antibioterapia en una de las infecciones oculares de mayor prevalencia en Atención Primaria: la conjuntivitis bacteriana. Se valora además, la problemática asociada a su farmacoterapia, dentro de la cual se incluye la creciente resistencia que presentan las cepas bacterianas oculares frente a los antimicrobianos más ampliamente usados. Finalmente se evalúa la función del farmacéutico en el uso racional de los antibióticos, ya que desde la farmacia asistencial se puede evitar los usos fuera de indicación y la automedicación, así como velar por el cumplimiento de la posología por parte del paciente.

## **3. METODOLOGÍA**

La metodología que se ha empleado para realizar el presente trabajo de investigación se ha basado en la búsqueda de información en bases de datos, principalmente en PubMed, UpToDate, Science Direct y Medline Plus. De manera paralela, se ha recabado información en otras fuentes, como libros especializados (como “Manual de Farmacología Básica y Clínica” y “Actualización en Infecciones de la Córnea”) y páginas webs de organismos oficiales (AEMPS y FAMA), textos científicos (Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe de la Junta de

Andalucía y Manual MSD) y, para la búsqueda de fichas técnicas de medicamentos, se ha empleado el buscador de CIMA (Centro de información de medicamentos).

En primer lugar, se procedió a la búsqueda de información general sobre el tema que nos concierne, es decir, los antibióticos y las infecciones oculares. Desde un enfoque más específico, y debido a la falta de información disponible en castellano, se realizó una investigación de las siguientes palabras clave en inglés en las bases de datos mencionadas anteriormente: *“ocular infections”, “ocular antimicrobial”, “ocular barriers”, “pharmacokinetics”, “antibiotics”, “ophthalmology”, “antibiotic resistance”, “bacterial conjunctivitis”* y *“corneal infections”*.

Asimismo, se utilizaron libros especializados para profundizar y obtener una información más detallada sobre las indicaciones de los diferentes tratamientos antibióticos y su posología.

El periodo de búsqueda de información ha sido de febrero a mayo de 2019. Por otro lado, los criterios de inclusión han sido mayoritariamente aquellas publicaciones y revisiones bibliográficas posteriores al año 2005. Si bien cuando no se han encontrado resultados se han consultado fuentes anteriores a dicha fecha, siempre dando prioridad a las más novedosas, para asegurar que tanto la información como los resultados obtenidos responden a un enfoque actualizado del tema.

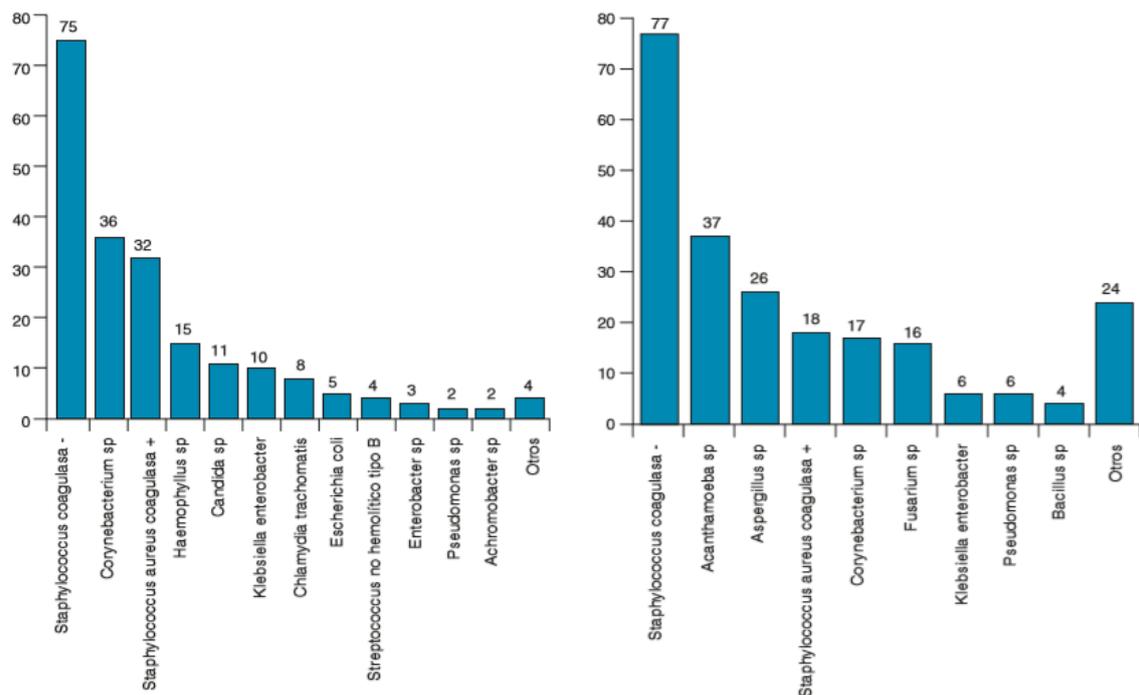
## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1. Resistencia bacteriana en las cepas oculares**

La evolución de la resistencia a los antibióticos por importantes patógenos humanos ha convertido a estos antibióticos originales y la mayoría de sus sucesores en gran medida en ineficaces (Clardy y Fischbach, 2007). Por ello, la resistencia a los antibióticos se trata de uno de los retos más significativos para el sector de la salud en el siglo XXI (Wright, 2012) asociado a una alta mortalidad y morbilidad (Akova, 2016).

Las fluoroquinolonas son agentes bactericidas de amplio espectro utilizados frecuentemente en Oftalmología desde la década de los 90, con especial actividad sobre los patógenos Gram negativos. Bloquean la síntesis del ADN bacteriano por inhibición de las topoisomerasas II y IV. Se dividen en fluoroquinolonas de segunda generación: como ciprofloxacino y ofloxacino; de tercera generación: como levofloxacino; y de cuarta generación: como moxifloxacino y gatifloxacino (Wong et al., 2012).

En un estudio realizado en Colombia entre enero y diciembre de 2007 se estudió la susceptibilidad antibiótica in vitro de la flora ocular patógena en cultivos de infecciones oculares (superficie conjuntival, superficie corneal y líquidos intraoculares). El total de bacterias identificadas en todas las muestras fue: 78,7% Gram positivas, 18,4% Gram negativas, 0,3% anaerobios, 0,5% *Mycobacterium* y en 2,1% de los casos se sospechó infección por *Chlamydia trachomatis*.



**Figura 2** Distribución de microorganismos en muestras de conjuntiva (izquierda) y córnea (derecha) en orden de frecuencia (Wong et al., 2012).

Tanto en conjuntiva como en córnea se aislaron principalmente *Staphylococcus sp.*, en su mayoría coagulasa negativo incluyendo *Staphylococcus epidermidis*.

Tras la realización del antibiograma en los cultivos con muestra positiva para bacterias se obtuvo que la resistencia frente a las fluoroquinolonas de cuarta generación era menor que frente a las de segunda y tercera.

Las fluoroquinolonas de cuarta generación presentan mayores niveles de sensibilidad microbiana, menor probabilidad de resistencia bacteriana y mayor espectro de acción pues actúan simultáneamente sobre las dos topoisomerasas bacterianas. Para desarrollar resistencia a las fluoroquinolonas de cuarta generación las bacterias necesitan dos mutaciones, una más de la necesaria para generar resistencias frente a las fluoroquinolonas de segunda y tercera generación. Estudios anteriores comunican niveles de resistencia del 30% al ofloxacin

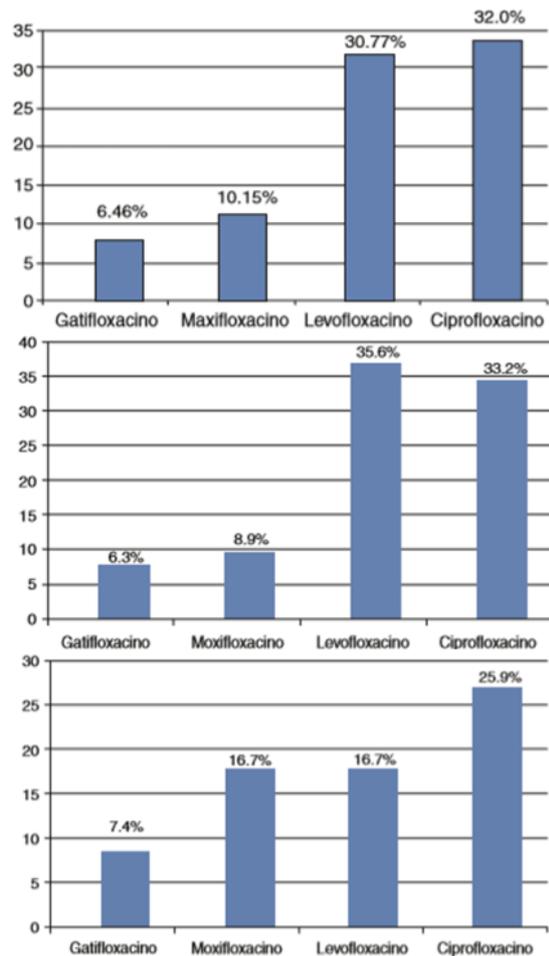
(Miller et al., 2006); niveles de resistencia de bacterias procedentes de queratitis del 21,5% (Gram positivos) y 2,7% (Gram negativos) al ciprofloxacino, y del 18,5% y 2,7%, respectivamente, al ofloxacino (Kurokawa, 2002). Por otro lado, en varios centros europeos se aislaron 532 cepas en 2001 y 2002, el 5,5% eran resistentes a la nueva fluoroquinolona, gatifloxacino; el 11,7% eran resistentes a ofloxacino y el 12,4% eran resistentes a ciprofloxacino (Morrisey et al., 2004).

En la *Figura 3* se comprueba el aumento de la resistencia bacteriana con respecto a estudios previos es evidente (incluyendo las de cuarta generación), al igual que el de cepas de *Staphylococcus sp.* con posibles mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas.

Según Hori et al. (2008), hay mayor predisposición en pacientes con ojo seco.

Hay que evitar su uso indiscriminado, al igual que la mala dosificación, para frenar la aparición de resistencias microbianas. Es conveniente reservar estos antibióticos para el tratamiento de infecciones conjuntivales refractarias, infecciones corneales y endoftalmitis (Wong et al., 2012).

Otro estudio observacional realizado en el noreste de Colombia analizó muestras de conjuntivitis, queratitis y endoftalmitis tomadas entre enero de 2013 y junio de 2016. Dentro de las bacterias aisladas, el grupo predominante fueron los Gram positivos (83,9%); y, el 85,4% dentro de este subgrupo se correspondían a microorganismos del género *Staphylococcus* tanto coagulasa negativo (61,5%) como positivo (23,9%) (Galvis et al., 2019).



**Figura 3** De arriba a abajo: resistencia bacteriana total a las fluoroquinolonas, resistencia para Gram positivos y resistencia a las fluoroquinolonas para Gram negativos (Wong et al., 2012).

**Tabla 11**  
*Perfil de sensibilidad bacteriana para cada antibiótico*

Global para todas las bacterias							
Sensibilidad	Gentamicina	Tobramicina	Ciprofloxacina	Moxifloxacina	Gatifloxacina	Vancomicina	Imipenem
Sensible	43 (6,2%) <sup>a</sup>	145 (20%) <sup>a</sup>	252 (32,8%) <sup>a</sup>	708 (87,1%) <sup>a</sup>	412 (84,9%) <sup>a</sup>	586 (86,6%) <sup>a</sup>	616 (97,2%) <sup>a</sup>
Sensibilidad intermedia	205 (29,4%) <sup>a</sup>	288 (39,7%) <sup>a</sup>	293 (38,1%) <sup>a</sup>	84 (10,3%) <sup>a</sup>	71 (14,6%) <sup>a</sup>	77 (11,4%) <sup>a</sup>	14 (2,2%) <sup>a</sup>
Resistente	449 (64,4%) <sup>a</sup>	292 (40,3%) <sup>a</sup>	224 (29,1%) <sup>a</sup>	21 (2,6%) <sup>a</sup>	2 (0,4%) <sup>a</sup>	14 (2,1%) <sup>a</sup>	4 (0,6%) <sup>a</sup>
Total <sup>b</sup>	697 <sup>b</sup>	725 <sup>b</sup>	769 <sup>b</sup>	813 <sup>b</sup>	485 <sup>b</sup>	677 <sup>b</sup>	634 <sup>b</sup>
Bacterias grampositivas							
Sensibilidad	Gentamicina	Tobramicina	Ciprofloxacina	Moxifloxacina	Gatifloxacina	Vancomicina	Imipenem
Sensible	31 (5,4%) <sup>a</sup>	104 (17,5%) <sup>a</sup>	193 (30,0%) <sup>a</sup>	623 (91,1%) <sup>a</sup>	329 (84,4%) <sup>a</sup>	582 (87,1%) <sup>a</sup>	513 (95,5%) <sup>a</sup>
Sensibilidad intermedia	156 (27,2%) <sup>a</sup>	230 (38,6%) <sup>a</sup>	238 (37%) <sup>a</sup>	57 (8,3%) <sup>a</sup>	60 (15,4%) <sup>a</sup>	74 (11,1%) <sup>a</sup>	11 (2,1%) <sup>a</sup>
Resistente	386 (67,4%) <sup>a</sup>	262 (44%) <sup>a</sup>	212 (33%) <sup>a</sup>	4 (0,6%) <sup>a</sup>	1 (0,3%) <sup>a</sup>	12 (1,8%) <sup>a</sup>	2 (0,4%) <sup>a</sup>
Total <sup>b</sup>	573 <sup>b</sup>	596 <sup>b</sup>	643 <sup>b</sup>	684 <sup>b</sup>	390 <sup>b</sup>	668 <sup>b</sup>	526 <sup>b</sup>
Bacterias gramnegativas							
Sensibilidad	Gentamicina	Tobramicina	Ciprofloxacina	Moxifloxacina	Gatifloxacina	Vancomicina	Imipenem
Sensible	12 (9,7%) <sup>a</sup>	41 (31,8%) <sup>a</sup>	59 (46,8%) <sup>a</sup>	85 (65,9%) <sup>a</sup>	83 (87,4%) <sup>a</sup>	4 (44,4%) <sup>a</sup>	103 (95,4%) <sup>a</sup>
Sensibilidad intermedia	49 (39,5%) <sup>a</sup>	58 (45%) <sup>a</sup>	55 (43,7%) <sup>a</sup>	27 (20,9%) <sup>a</sup>	11 (11,6%) <sup>a</sup>	3 (33,3%) <sup>a</sup>	3 (2,8%) <sup>a</sup>
Resistente	63 (50,8%) <sup>a</sup>	30 (23,3%) <sup>a</sup>	12 (9,5%) <sup>a</sup>	17 (13,2%) <sup>a</sup>	1 (1,1%) <sup>a</sup>	2 (22,2%) <sup>a</sup>	2 (1,9%) <sup>a</sup>
Total <sup>b</sup>	124 <sup>b</sup>	129 <sup>b</sup>	126 <sup>b</sup>	129 <sup>b</sup>	95 <sup>b</sup>	9 <sup>b</sup>	108 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Número y porcentaje de cultivos positivos para bacterias, dentro de cada grupo indicado, sensibles, con sensibilidad intermedia o resistentes a ese determinado antibiótico.  
<sup>b</sup> Total de cultivos positivos para bacterias en las que fue empleado un sensidisco con ese determinado antibiótico en cada grupo de bacterias indicado.

Nota: Tomada de Galvis et al. (2019).

En la Tabla 11 se puede contemplar que el antibiótico que presentó mayor resistencia en los tres tipos de muestras evaluadas fue la gentamicina. También se presenta gran resistencia a la tobramicina. Moxifloxacino, gatifloxacino, vancomicina e imipenem mostraron las mayores tasas de sensibilidad.

Comparando con el estudio hecho en la misma institución pero en años anteriores (2011-2012) se evidencia que para gatifloxacino no se incrementa la resistencia, sino que disminuye; pero sí se observa una disminución de la sensibilidad y un correspondiente incremento en la sensibilidad intermedia. Analizando paralelamente el comportamiento de moxifloxacino se percibe un incremento tanto en el porcentaje de sensibilidad como en el de resistencia.

El imipenem muestra un comportamiento ambivalente si se hace la misma comparación entre el estudio previo y el actual: la resistencia global no se incrementa, pero mientras que la de los Gram positivos disminuyó, la tasa de resistencia de los Gram negativos aumentó significativamente.

En las muestras conjuntivales se observó un mejor comportamiento de la sensibilidad general de las bacterias para el imipenem, la vancomicina y fluoroquinolonas de cuarta generación, lo que concuerda con estudios realizados en EEUU y Europa (Haas et al., 2012); (Fernández-Rubio et al., 2009). En este último estudio en los Estados Unidos, los porcentajes de resistencia de los estafilococos a ciprofloxacino y a la gentamicina fueron mucho más bajos que en el estudio

actual de Galvis et al. (2019); y el porcentaje de sensibilidad a gentamicina en las muestras de queratitis por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, superior. Es innegable la creciente resistencia de los microorganismos, sobre todo Gram negativos, a los antimicrobianos, incluso a las fluoroquinolonas de cuarta generación.

Por tanto, se podría decir que:

- La introducción de nuevas fluoroquinolonas, como el gatifloxacino, parece retrasar, si bien no impedir, el desarrollo de resistencia. Ante el crecimiento de la resistencia de las fluoroquinolonas de cuarta generación, se debe evitar usar dosis bajas de estos antibióticos, que al estar por debajo de la concentración preventiva de mutantes, incrementan la posibilidad de resistencia, sobre todo en poblaciones bacterianas que ya puedan haber estado expuestas a quinolonas de previas generaciones. En los tratamientos deben usarse las dosis antibióticas plenas y sólo por el tiempo necesario.

- La progresiva resistencia de las bacterias Gram negativas del estudio Galvis et al., (2019), específicamente a moxifloxacino y en menor grado a gatifloxacino e imipenem, podría indicar que alternativas a estos antimicrobianos son necesarias, sobre todo en casos de enfermedades graves como queratitis y endoftalmitis.

**Tabla 12**

*Proporción de casos de resistencia a ciprofloxacino y susceptibilidad a la gentamicina en las cepas aisladas en infecciones oculares de Staphylococcus aureus sensibles a meticilina (SASM) y Staphylococcus aureus resistentes a meticilina (SARM)*

	RESISTENCIA A CIPROFLOXACINO		SUSCEPTIBILIDAD A GENTAMICINA
	1990-1995	1996-2001	
<b>SASM</b>	8%	20,70%	99%
<b>SARM</b>	55,80%	83,70%	86%

*Nota:* Tomada de Kotlus et al. (2006) y Marangon et al. (2004).

Las altas tasas de resistencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de los aislamientos oculares a gatifloxacino (71%), moxifloxacino (68%), ciprofloxacino y ofloxacino (ambos 94%) contrastaron con la sensibilidad completa de estos aislados a la vancomicina y la baja incidencia de resistencia (3%) a la gentamicina (Kotlus et al, 2006). Las infecciones oculares por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina siguen siendo una causa poco

frecuente de infecciones oculares en general y sólo representan el 3% de las infecciones por *Staphylococcus aureus* según un estudio en Reino Unido (Shanmuganathan et al., 2005).

Cabría preguntarse cómo influye la administración tópica ocular en el desarrollo de resistencia sistémica. Como se ha visto, la resistencia ha sido documentada generalmente con el uso de las fluoroquinolonas, los aminoglucósidos y el cloranfenicol, tanto para el tratamiento sistémico como ocular. La pregunta clave es si el uso de medicamentos en los ojos puede producir resistencia sistémica y un posible fracaso de la terapia antibacteriana sistémica. Además del desarrollo de resistencia por parte de las bacterias, el requisito previo para que esto ocurra es la absorción de medicamentos después de la administración ocular.

Después de la administración oral (que es la vía más común de administración), los medicamentos pasan del estómago y el intestino a los vasos sanguíneos y son distribuidos al resto del cuerpo. Para ser absorbidos, los medicamentos necesitan solubilidad tanto en agua como en lípidos; solubilidad en agua en el contenido gastrointestinal y solubilidad en sangre y lípidos para pasar a través de la capa lipídica de las células que forman la pared del tracto gastrointestinal.

La gentamicina demuestra la necesidad de solubilidad tanto en lípidos como en agua para la absorción oral. Este compuesto es extremadamente soluble en agua sin solubilidad en las capas de lípidos. Como tal, es inactivo por vía oral y debe administrarse por inyección intravenosa para lograr concentraciones antibacterianas en la sangre.

El paso de los medicamentos al flujo sanguíneo después de la aplicación tópica a nivel ocular también seguirá los mismos principios. En efecto, no existe ninguna peculiaridad en el transporte de medicamentos a través de los ojos. Por ejemplo, un compuesto extremadamente soluble en agua, como la gentamicina, produce efectos localizados en la superficie del ojo, pero poca (o incluso ninguna) absorción sistémica y, por lo tanto, no existe propensión a producir efectos sistémicos no deseados, incluido el desarrollo de resistencia. Por otro lado, se debe esperar que los compuestos liposolubles entren en la circulación sistémica después de la administración tópica a los ojos. Una respuesta sistémica terapéutica o tóxica sólo se producirá si se ha absorbido suficiente fármaco. Por lo tanto, la dosis administrada también jugará un papel importante en la determinación de los efectos adversos.

El cloranfenicol es activo cuando se administra por vía oral y puede pasar a través de las membranas lipídicas. Deben tenerse en cuenta las diferentes concentraciones: las gotas oftálmicas de cloranfenicol administradas en forma de dos gotas de dos a seis horas

producirán una dosis diaria de 2 a 10 miligramos, mientras que la dosis oral recomendada de cloranfenicol para la fiebre tifoidea es de 1 gramo cada seis horas o 4 gramos cada día. Una revisión retrospectiva de muestras bacterianas de pacientes con queratitis, en Londres entre 1984 y 1999, evidenció un aumento significativo en la resistencia al cloranfenicol de las bacterias Gram-negativas (Tuft y Matheson, 2000).

Una diferencia similar en la dosis se aplica al ciprofloxacino: el 0,3% de las gotas para los ojos administradas en forma de dos gotas cada cuatro horas produce una dosis diaria de unos 2 miligramos, mientras que el tratamiento recomendado para las infecciones bronquiales es de 500 miligramos cada 12 horas (1 gramo por día).

Por lo tanto, los compuestos antibacterianos con cierta solubilidad lipídica, como las fluoroquinolonas y el cloranfenicol, se espera que pasen a la circulación sistémica después de la administración ocular, generando menores concentraciones en la circulación. Estas bajas concentraciones después de la administración ocular podrían favorecer la supervivencia de las bacterias resistentes. Tras una búsqueda exhaustiva de la base de datos PubMed no se obtuvo ningún informe de resistencia sistémica debida a la aplicación ocular de compuestos antibacterianos como la gentamicina, tobramicina, cloranfenicol, ciprofloxacino u ofloxacino (Brown, 2007). En principio, el tratamiento a corto plazo, que los optometristas sugieren como norma, debería producir menos resistencia que el tratamiento a largo plazo con gotas oculares antibacterianas.

#### **4.2. Antibioterapia en las patologías oculares más prevalentes en Atención Primaria: Conjuntivitis.**

Las enfermedades oculares están presentes en un amplio porcentaje de las consultas realizadas tanto en los centros de urgencias hospitalarias como en los de Atención Primaria. En la mayoría de los casos, se trata de afecciones de la superficie ocular, de carácter benigno y autolimitado (Barberá Loustaunau y Vázquez Castro, 2009).

El diagnóstico de las infecciones oculares que se atienden en la consulta de Atención Primaria suele ser fácil y la respuesta al tratamiento es buena. Podemos dividir estas infecciones en:

- Infecciones de anejos (párpado y sistema lagrimal) y tejidos blandos periorbitarios: chalazión, orzuelo, dacrioadenitis y dacriocistitis, blefaritis y celulitis.
- Conjuntivitis.
- Queratitis.
- Infecciones profundas (uveítis, endoftalmitis, retinitis).

Las infecciones oculares pueden ser bacterianas o víricas. En cuanto a las infecciones víricas, la conjuntivitis por adenovirus, también llamada queratoconjuntivitis epidémica, es la más frecuente de las infecciones oculares de etiología vírica. Se trataría con antivirales tópicos como el aciclovir y el ganciclovir (Barberá Loustaunau y Vázquez Castro, 2009).

Las infecciones bacterianas pueden ser causadas por diversos microorganismos en diferentes estructuras del ojo como son los párpados, la conjuntiva, la córnea, la esclera, la cavidad vítrea, la retina, las vías lagrimales y el nervio óptico (Vera et al., 2011). La patología más común que afecta a los párpados y que causa inflamación en los mismos, fundamentalmente en su borde, es la blefaritis. Produce irritación ocular y enrojecimiento. Se clasifican en blefaritis anteriores o posteriores según si afectan a la base de las pestañas o a las glándulas de Meibomio, respectivamente; siendo más comunes las posteriores (Barberá Loustaunau y Vázquez Castro, 2009); (Duncan y Jeng, 2015); (Nichols et al., 2011).

En cuanto a la endoftalmitis, se trata de una inflamación del globo ocular. La infección de las estructuras internas del globo ocular puede ser debida a la inoculación directa de microorganismos como consecuencia de un traumatismo o de cirugía del globo ocular (endoftalmitis exógena) o de una diseminación hematógena (endoftalmitis endógena). La mayoría de los microorganismos que producen infecciones postoperatorias proceden de la flora conjuntival del mismo paciente (Soy y Mensa, 2009).

Las infecciones de la córnea y la conjuntiva son ampliamente más frecuentes y componen un extenso capítulo dentro de la patología ocular. Entre las infecciones más comunes destacan la queratitis y la conjuntivitis (Park et al., 2016). Es precisamente esta última la que se abordará en el presente apartado.

La conjuntivitis bacteriana es la causa más frecuente de patología ocular en Atención Primaria. Generalmente es una afección autolimitada o benigna que se trata fácilmente sin originar secuelas (Barberá Loustaunau y Vázquez Castro, 2009); (Kanitkar et al., 2004). Puede presentarse de forma aislada o acompañando a otro tipo de infecciones oculares.

Las conjuntivitis infecciosas pueden ser virales o bacterianas, siendo difícil distinguir unas de otras. La principal diferencia radica en que la secreción en la conjuntivitis bacteriana es abundante y purulenta. La conjuntivitis es el diagnóstico más probable en un paciente con ojos rojos, referido en la *Tabla 13* como conjuntiva hiperémica, y secreción ocular, primero acuosa y a los pocos días mucopurulenta (Barberá Loustaunau y Vázquez Castro, 2009);(Kanitkar et al., 2004).

**Tabla 13**  
*Conjuntivitis bacteriana*

Patógeno	Síntomas	Conjuntiva	Secreciones	Afectación corneal	Tratamiento
<i>Staphylococcus epidermidis</i> y <i>aureus</i> son los más frecuentes. <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella lacunata</i> .	Edema y costras palpebrales, sensación de arenilla, quemazón, secreciones.	Conjuntiva hiperémica, mayor en fondo de saco.	Primero acuosa, a los 2-3 días mucopurulenta	Poco frecuente	Colirios antibióticos por el día (pa. fluorquinolona o aminoglucósido) y pomada por la noche (peeritromicina). Lavados con suero fisiológico abundante.

Nota: Tomada de Barberá Loustaunau y Vázquez Castro (2009).

El tratamiento de la conjuntivitis bacteriana incluye, además de terapia antibiótica mayoritariamente tópica, medidas de higiene para evitar la propagación de la infección. Estas pautas no farmacológicas incluyen la limpieza de manos antes y después de la administración, lavado frecuente de los ojos con suero estéril, aplicación de compresas de agua caliente y evitar compartir toallas y almohadas (Martín et al., 2009).

Los antibióticos deben ser prescritos si el paciente no mejora en los dos primeros días y en las siguientes situaciones: existencia de una gran secreción purulenta o mucopurulenta y signos graves; pacientes y trabajadores de guarderías, unidades de neonatos o de cuidados intensivos; usuarios de lentes de contacto; inmunodeprimidos; niños en jardín de infancia; recién nacidos; pacientes con un solo ojo y pacientes con ojo seco, enfermedad corneal o cirugía ocular reciente (Martín et al., 2009).

Una encuesta en Holanda encontró que el 80% de los pacientes con conjuntivitis bacteriana aguda eran prescritos antibióticos tópicos. Según Shekhawat et al (2017), esto no solo supone un aumento de los costes, sino que conduce a una alteración de la flora microbiana ocular. También preocupa que el 20% de estos antibióticos prescritos eran una combinación con esteroides, lo que puede ser perjudicial en conjuntivitis no complicadas e implica una mala práctica. Un estudio del sistema sanitario en Estados Unidos culpa a la falta de certeza en el diagnóstico de una conjuntivitis de la sobreprescripción. Al ser difícil distinguir entre una conjuntivitis viral y bacteriana, se prescriben antibióticos “por si a caso”. Además, indica que las expectativas del paciente juegan un papel importante: no tienen percepción del daño que pueden producir los antibióticos y prefieren “estar a salvo” y cubrir una posible enfermedad bacteriana, prescribiéndose así antibióticos para mejorar la satisfacción del usuario del sistema de sanidad (Roberts et al., 2015); (Sanchez et al., 2014); (Lee et al., 2014).

La terapia antibiótica debe iniciarse con un antibiótico de amplio espectro por vía tópica. Se debe mantener el tratamiento hasta 48 horas después de la remisión de los síntomas, y nunca durante menos de 5 días.

Las conjuntivitis se pueden clasificar según la duración y gravedad de los síntomas.

**La conjuntivitis bacteriana hiperaguda** se caracteriza por un inicio súbito con abundante secreción purulenta, dolor intenso, pérdida de visión y afectación corneal. Se asocia a menudo con *Neisseria gonorrhoeae* en adultos sexualmente activos o neonatos (24-48 postparto). El protocolo de actuación consiste en la derivación hospitalaria y habría que estudiar tanto al paciente como al/los contactos sexuales.

**La conjuntivitis bacteriana aguda** presenta entre sus signos dolor leve/moderado, prurito, sensación de cuerpo extraño, secreción mucopurulenta y, al despertar, ojos pegados por las secreciones. En la mayor parte de los casos se resuelven espontáneamente en 5-7 días sin tratamiento específico, por lo que no existe un tratamiento de elección indicado. No se deben usar ni antibióticos ni corticoides, ya que los primeros pueden inducir toxicidad y los segundos, prolongar infecciones por adenovirus o empeorar infecciones por Herpes virus. El uso de lágrimas artificiales puede aliviar los síntomas.

Cuando no hay mejoría tras 2 días de medidas no farmacológicas, y en las situaciones anteriormente expuestas, sí se debe hacer uso de antibióticos. No existe evidencia de la superioridad de ningún antibiótico tópico frente a los demás. De primera elección podríamos destacar la Tobramicina tópica (colirio o pomada 0,3%) 4 veces al día, 5-7 días y la Eritromicina tópica (pomada 0,5%) cuya posología es 4 veces al día, durante 5-7 días. Se utilizará un colirio inicialmente cada 2 horas, espaciando la dosis según va mejorando el cuadro, más una pomada del mismo principio activo por la noche prolongando el tratamiento hasta 2 días después de remitir la sintomatología.

**La conjuntivitis bacteriana crónica** se caracteriza por persistir más de 4 semanas y con recaídas frecuentes. Suele ser conjuntivitis de inclusión por *Chlamydia*. El tratamiento de elección es 1g de Azitromicina oral, dosis única, y Doxiciclina oral, 100 mg 2 veces al día, durante 7 días. En cuanto a la Azitromicina, la Agencia Americana del Medicamento (FDA) (Comunicado de Seguridad, 12 de marzo de 2013) advierte que puede ocasionar irregularidades en el ritmo cardíaco potencialmente fatales. Los macrólidos deben ser usados en precaución en los siguientes pacientes: aquellos con factores de riesgo conocidos como prolongación del intervalo QT, niveles sanguíneos bajos de potasio o magnesio, un ritmo cardíaco más lento de lo normal o el uso concomitante de ciertos medicamentos utilizados para tratar las alteraciones en el ritmo cardíaco o arritmias.

En el caso de la conjuntivitis causada por *Neisseria sp.* se debe hacer tratamiento intravenoso con Ceftriaxona (1-2 gr al día).

Los criterios de derivación son: una conjuntivitis hiperaguda (puede provocar queratitis y perforación), complicaciones o conjuntivitis bacteriana crónica, lesión/cicatriz conjuntival, falta de respuesta al tratamiento, episodios recurrentes, antecedentes por infección ocular por virus herpes simple, o cualquier pérdida visual.

En cuanto a **la conjuntivitis aguda bacteriana en pediatría**, es la causa oftalmológica más frecuente de consulta de urgencia en la edad pediátrica. El inicio es abrupto y unilateral, pasando al otro ojo a las 48 horas, y con síntomas de lagrimeo, irritación, quemazón seguido de secreción mucopurulenta, edema palpebral y eritema conjuntival. La mayoría son autolimitadas y se resuelven espontáneamente en 7-10 días, aunque la antibioterapia limita la duración y severidad de la enfermedad. Si se sospecha un patógeno bacteriano, se debe iniciar tratamiento tópico, el cual se encuentra reflejado en la Tabla 14.

**Tabla 14**

*Tratamiento de la conjuntivitis bacteriana aguda en pediatría*

TRATAMIENTO DE ELECCIÓN			
Eritromicina	Pomada 0,5%	4 veces al día/5-7 días	La pomada es preferible en niños, casos de difícil adherencia o administración.
Trimetropim+Polimixina B	Colirio	1 gota cada 4-6h/7-10 días	Sustituible por Gramicidina+Neomicina+Polimixina B.
TRATAMIENTO ALTERNATIVO			
Azitromicina	Colirio 1%	1 gota/12h/2 días + 1 gota/24h/5 días	
Tobramicina	Colirio 0,3%	1-2 gotas/2h/2 días + 1-2gotas/4h/5 días	

Nota: Tomada de Fernández (2018)

Las conjuntivitis por *Haemophylus influenzae* pueden provocar celulitis preseptal y riesgo de meningitis. La otitis media aparece en el 25% de los casos. La farmacoterapia de este tipo de conjuntivitis se recoge en la Tabla 15.

**Tabla 15**

*Tratamiento del Síndrome de conjuntivitis asociado a otitis producido por Haemophylus influenzae*

Síndrome de conjuntivitis asociado a otitis producido por <i>Haemophylus influenzae</i>			
TRATAMIENTO DE ELECCIÓN			
Amoxicilina/clavulánico	Oral	80mg/kg/día cada 8h/7-10 días	Dosis máxima diaria 3g. *
TRATAMIENTO ALTERNATIVO			
Ceftriaxona	i.v. o i.m.	50mg/kg/día durante 1-3 días	
Nota: con una antibioterapia sistémica apropiada, el tratamiento tópico no es necesario.			

Nota: Tomada de Fernández (2018)

\*Nota: La Agencia Española del Medicamento (AEMPS) (Nota informativa ref. 2006/1) ha alertado sobre el riesgo de hepatotoxicidad de amoxicilina/clavulánico. Es la primera causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad

medicamentosa en adultos. Se debe restringir su uso a las infecciones causadas por bacterias resistentes a amoxicilina debido a la producción de betalactamasas.

En las siguientes tablas que se muestran a continuación, se contempla el tratamiento de la conjuntivitis según si ha sido producida por *Pseudomonas* (Tabla 16), *Chlamydia* (Tabla 17) o una infección gonocócica (Tabla 18).

**Tabla 16**

*Tratamiento de la conjuntivitis en portadores de LC por Pseudomonas*

Conjuntivitis en portadores de LC por <i>Pseudomonas</i>		
<b>TRATAMIENTO DE ELECCIÓN</b>		
Ciprofloxacino	Colirio 0,3%	1-2 gotas/2h/2 días seguido de 1 gota/4h/5 días
<b>MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS</b>		
Evitar el uso de LC		

Nota: Tomada de Fernández (2018)

**Tabla 17**

*Tratamiento de la conjuntivitis por Chlamydia tracomatis*

Conjuntivitis por <i>Chlamydia tracomatis</i>			
Se debe considerar ante cuadros repetidos, adolescentes sexualmente activos, pacientes emigrantes o enfermedades graves asociadas. No descartar abuso sexual. En niños menores de 2 años es característica una reacción papilar. No precisa tratamiento tópico.			
<b>TRATAMIENTO DE ELECCIÓN</b>			
Niños <45kg	Eritromicina	Oral	50 mg/kg/día en 4 dosis durante 14 días
Niños ≥45kg y <8 años	Azitromicina	Oral	1g en 1 dosis única
Niños ≥8 años	Azitromicina	Oral	1g en 1 dosis única

Nota: Tomada de Fernández (2018)

**Tabla 18**

*Tratamiento de la conjuntivitis gonocócica*

Conjuntivitis gonocócica			
No descartar abuso sexual. Hasta un tercio de los pacientes pueden tener enfermedad venérea concurrente por clamydias. Ante causas potencialmente graves, con sospecha de afectación corneal o diseminación sistémica, se requiere hospitalización.			
<b>TRATAMIENTO DE ELECCIÓN</b>			
Niños <45kg	Ceftriaxona*	im	125mg dosis única
Niños >45kg	Ceftriaxona*	im	250mg dosis única
	Azitromicina	Oral	1g dosis única
<b>TRATAMIENTO ALTERNATIVO (alérgicos a betalactámicos)</b>			
Niños <45kg	Azitromicina	Oral	10mg/kg/día cada 24h durante 3 días
Niños >45kg	Azitromicina	Oral	2g dosis única
Niños >45kg y >12 años	Doxiciclina	Oral	100mg/12h durante 7 días
<b>TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO</b>			
Lavados oculares cada hora hasta cesar la secreción.			
*Nota: medicamento de diagnóstico hospitalario y requiere visado.			

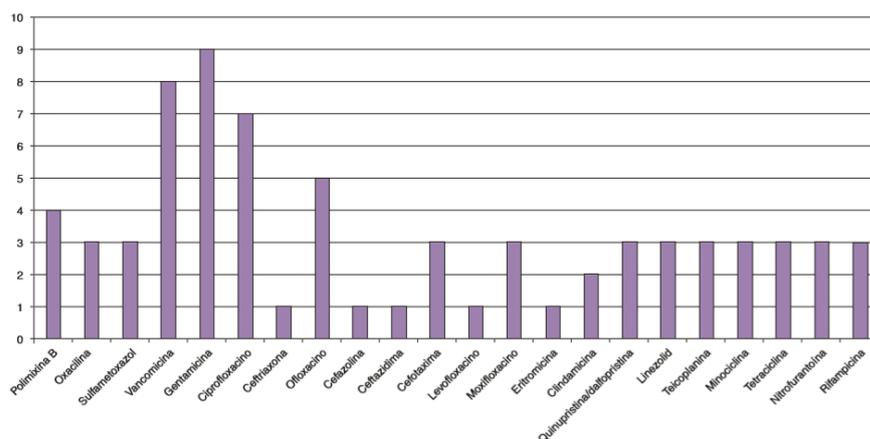
Nota: Tomada de Fernández (2018)

Los criterios de derivación en la conjuntivitis bacteriana aguda en la edad pediátrica son: una conjuntivitis severa o si no mejora después de 5-7 días de tratamiento, infección en portador

de lentes de contacto, una disminución de la agudeza visual, un reflejo rojo anómalo y conjuntivitis producidas por *Neisseria meningitidis*.

La conjuntivitis bacteriana generalmente es producida por microorganismos Gram positivos (Chirinos-Saldaña et al., 2014). Los agentes etiológicos más comúnmente implicados son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (son los agentes más frecuentes, sobre todo en neonatos, adultos y ancianos), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae* (más común en niños). Los más destructivos son *Pseudomonas aeruginosa* y en los casos de comienzo "hiperagudo" se han aislado *Neisseria gonorrhoe* y *Neisseria meningitidis*. En un estudio de muestras de hisopado conjuntival realizado en México entre enero y diciembre de 2012 se reporta que *Staphylococcus epidermidis* fue el microorganismo aislado con mayor frecuencia (Chirinos-Saldaña et al., 2014). Otro análisis llevado a cabo en Granada muestra los siguientes porcentajes: 56,6% *Staphylococcus spp.*, seguidos de 21,4% *Streptococcus spp.*, 12,1% *Haemophilus* y 9,9% otras bacterias Gram negativas. *Staphylococcus spp.* coagulasa negativa como *Staphylococcus epidermidis* constituían el 41,2%, y *Staphylococcus aureus* el 13,2% (Carreras, 2012).

*Staphylococcus epidermidis* es miembro de la flora normal de la piel y mucosas (incluyendo la conjuntiva), sin embargo, en determinadas circunstancias puede ser patógeno. Tal y como muestra la *Figura 4*, todas las cepas fueron sensibles a la vancomicina y gentamicina. La gentamicina se encuentra comercializaba para su uso oftálmico y, aunque su uso ha sido limitado por la toxicidad corneal, es una opción terapéutica debido a la alta sensibilidad de los microorganismos a este aminoglucósido.

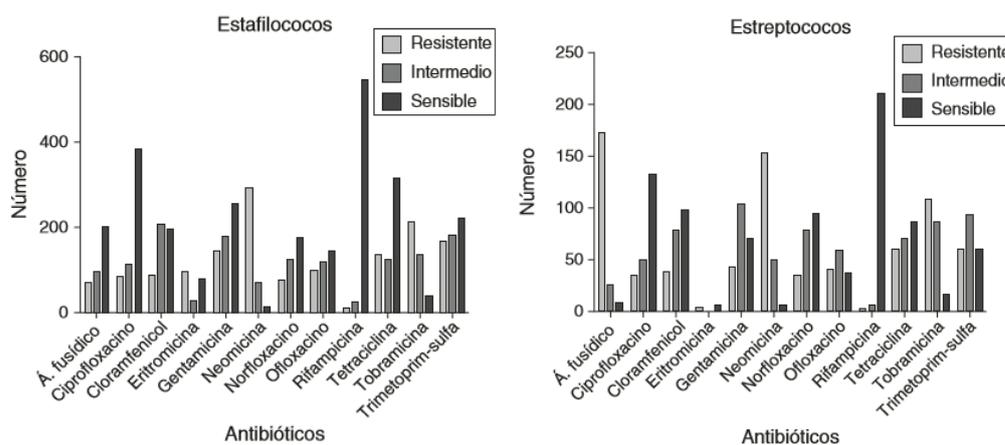


**Figura 4** Sensibilidad de las cepas de *Staphylococcus epidermidis* a los principales antibióticos en evaluación (Chirinos-Saldaña et al., 2014)

En cuanto a las fluoroquinolonas, la resistencia observada en orden decreciente fue levofloxacin, ciprofloxacino, ofloxacino y moxifloxacino. En base a estos resultados se recomienda el uso de fluoroquinolonas de cuarta generación (moxifloxacino y gatifloxacino) así como las de quinta generación (besifloxacino) como fármacos de elección en la conjuntivitis bacteriana (Chirinos-Saldaña et al., 2014).

Se suelen emplear antibióticos tales como azitromicina en colirio, solución oftálmica de gatifloxacino y levofloxacino (Park et al., 2016). En las gestantes y los lactantes se puede aconsejar rifampicina tópica (Martín et al., 2009).

Según Carreras (2012), el antibiótico disponible en forma de colirios o pomadas frente al que apareció mayor porcentaje de bacterias resistentes, si se consideran el total de cultivos positivos, fue la neomicina. Si solamente se considera *Staphylococcus sp.* vuelve a ser la neomicina; sin embargo, frente a *Streptococcus sp.* el ácido fusídico ocupa el primer lugar (Figura 5).



**Figura 5** Sensibilidad de las cepas de *Staphylococcus* (izquierda) y *Streptococcus* (derecha) a los antibióticos (Carreras, 2012).

La frecuencia de resistencias en todas las bacterias aisladas frente a los antibióticos disponibles en ambos estudios ha aumentado significativamente, pero frente al cloranfenicol y las tetraciclinas ha disminuido con diferencias estadísticamente significativas y prácticamente no ha cambiado para el trimetoprim-sulfametoxazol. Si consideramos sólo las bacterias Gram negativas se sigue observando el aumento significativo de resistencia frente a neomicina, tobramicina y gentamicina; la disminución de resistencias frente al cloranfenicol y tetraciclinas no es significativa, pero se observa una disminución estadísticamente significativa de las resistencias frente al trimetoprim-sulfametoxazol (Carreras, 2012). Como consecuencia de este estudio, la indicación como fármaco de elección de la tobramicina o de la neomicina ante la sospecha de una infección ocular ha dejado de tener fundamento racional.

En resumen, el uso indiscriminado de los antibióticos ha sido un factor estimulante para el desarrollo de resistencia de las bacterias. Globalmente la resistencia bacteriana ha venido en aumento y por ello existe la necesidad de conocer el patrón de sensibilidad microbiana del área geográfica en la que viven los pacientes que se están tratando.

#### **4.3. ¿Cuál es el papel del farmacéutico ante un caso de conjuntivitis?**

Cuando un paciente se presenta en la oficina de farmacia con un ojo (o los dos) rojo, el farmacéutico debe saber que este signo puede deberse a distintas patologías oculares. Puede facilitar el diagnóstico de una conjuntivitis, pero también puede tratarse de una hemorragia subconjuntival, de una queratitis, de una uveítis o de un glaucoma agudo. Por tanto, la figura del farmacéutico es determinante para la no dispensación de antibióticos ante conjuntivitis que no necesiten dichos fármacos, ya sea porque no se traten realmente de conjuntivitis o porque su etiología no sea bacteriana.

El consejo farmacéutico, en el caso de un tratamiento tópico, deberá indicar lo siguiente: el gotero del frasco o del tubo de la pomada no debe nunca hacer contacto con ninguna superficie, ya sean las manos o el globo ocular, pues estos preparados son estériles; todos estos preparados deben protegerse de la luz y guardarse en un sitio fresco y seco, a menos que el laboratorio productor lo indique, no es necesario el uso de la nevera para conservarlos; una vez finalizado el tratamiento debe desecharse todo el colirio, pues simplemente el hecho de abrir varias veces al día para dispensar la dosis puede provocar la inclusión de posible contaminación y la continuación de su uso puede ser perjudicial.

La conjuntivitis es una patología que debe ser atendida por un especialista. Se debe evitar la automedicación, sobre todo con aquellos fármacos que contienen cortisona ya que pueden producir glaucoma (Oliva y García, 2002).

El farmacéutico dispensador para fomentar el uso responsable de antibióticos debe:

- Recordar al paciente que los antibióticos no pueden dispensarse sin receta.
- Informar al paciente de los problemas que pueda acarrear su uso indiscriminado, y por qué es tan importante seguir las recomendaciones del médico.
- Asegurarse de que el paciente ha comprendido las indicaciones del médico acerca de la duración del tratamiento y de la pauta posológica, ya que esto asegurará mucho mejor su cumplimiento. Entre ellas: cómo administrar el antibiótico, la dosis, intervalo entre dosis, duración del tratamiento, conservación y preparación del medicamento.
- Fomentar la utilización del SIGRE, sistema de recogida selectiva de medicamentos.

## 5. CONCLUSIONES

Los resultados de este trabajo de investigación dan lugar a las siguientes conclusiones:

1. La conjuntivitis bacteriana generalmente es producida por microorganismos Gram positivos, en concreto *Staphylococcus spp.* coagulasa negativa como *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*.
2. Muchos casos de conjuntivitis se resuelven espontáneamente sin necesidad de un tratamiento antibiótico, de ahí la importancia de un buen diagnóstico para no hacer uso inadecuado de estos medicamentos así como del cumplimiento de medidas no farmacológicas para evitar su propagación.
3. Los antibióticos de elección en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana son aminoglucósidos y macrólidos por vía tópica, tetraciclinas por vía oral, la combinación de Trimetoprim con Polimixina B y colirios de fluoroquinolonas. El tratamiento se ha de mantener el tiempo prescrito a pesar de que los síntomas hayan cesado.
4. La vía de administración más ampliamente usada en la antibioterapia ocular es la vía tópica, siendo preferible el uso de colirios durante el día y la aplicación de las pomadas por la noche. No deben administrarse corticoides ni anestésicos, ni ocluirse el ojo.
5. En general, las tasas de resistencias han aumentado a lo largo de los años para todos los antimicrobianos. Las cepas bacterianas conjuntivales presentan mayor porcentaje de resistencia frente a la neomicina y tobramicina. Se observa mayor sensibilidad general para el imipenem, vancomicina y fluoroquinolonas de cuarta generación. No hay ningún estudio que avale que el uso de antibióticos en los ojos pueda producir resistencia sistémica y un posible fracaso de la terapia antibacteriana sistémica.
6. La conjuntivitis debe ser atendida por un especialista: no hay que confundir “ojo rojo” con la necesidad de antibioterapia ocular. Desde la farmacia asistencial, el farmacéutico debe fomentar el uso responsable de antibióticos.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Agrahari V, Mandal A, Agrahari V, Trinh H, Joseph M, Ray A, et al. A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics. *Drug Deliv Transl Res* 2016;6:735–54.
2. Akova M. Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. *Virulence* 2016;7:252–66.
3. American Academy of Ophthalmology. Bacterial keratitis. Preferred Practice Pattern, San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2000.
4. American Academy of Ophthalmology. Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Bacterial keratitis. San Francisco: AmericanAcademyofOphthalmology; 2008. Recuperado el 19 de mayo en: [www.aaopt.org/ppp](http://www.aaopt.org/ppp).
5. Andrés S, Higuera MI, Mozaz T. Efectos adversos oculares asociados a medicamentos y productos oftálmicos. *Col Of Farm Zaragoza* 2018;1:9–31.
6. Barberá Loustaunau E, Vázquez Castro F. Tratamientos tópicos oculares: revisión. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2009;33:80–7.
7. Benítez JM, Díaz D, Gegúndez JA. *Ocular Pharmacotherapy*. Madrid: Jaypee Medical Publishers; 2017.
8. Brown L. Resistance to ocular antibiotics: An overview. *Clin Exp Optom* 2007;90:258–62. doi:10.1111/j.1444-0938.2007.00154.x.
9. Carreras B. Análisis bacteriológicos en el tratamiento de las conjuntivitis. Comparación de la resistencia a antibióticos entre 1982 y 2008. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2012;87:107–11. doi:10.1016/j.oftal.2011.11.017.
10. Chalita MR, Höfling-Lima AL, Paranhos A Jr, Schor P, Belfort R. Shifting trends in in vitro antibiotic susceptibilities for common ocular isolates during a period of 15 years. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 43–51.
11. Chirinos-Saldaña P, Graue-Hernández EO, Hernández-Camarena JC, Navas A, Ramírez-Miranda A, de León LRD, et al. Perfil microbiológico y sensibilidad a antibióticos de microorganismos aislados de infecciones conjuntivales en el Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana. Reporte del año 2012. *Rev Mex Oftalmol* 2014;88:73–7. doi:10.1016/j.mexoft.2014.01.001.
12. Clardy J, Fischbach MA. Primer The natural history of antibiotics. *Curr Biol* 2007;19 n11:437–41.
13. Cortés C, Arias A, Encinas JL, García-Feijó J. *Farmacología Ocular*. Sociedad Española de Oftalmología. Madrid. 2007; 1: 77-108.

14. Díaz-Valle D, Benítez JM, Arriola P. Antibióticos sistémicos. Tratamiento de las infecciones oculares. En: García Sánchez J y García-Feijó J. Oftalmomecum 2009. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009.
15. Duncan K, Jeng BH. Medical management of blepharitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:289–91.
16. Durairaj C. Ocular Pharmacokinetics. En: Whitcup S, Azar D, editor. *Pharmacologic Therapy of Ocular Disease*. Philadelphia: Springer; 2016. p. 150-178.
17. Duvall B yKershner R. *Ophthalmic medications and pharmacology. The basic bookshelf for eyecare professionals*. Thorofare, NJ: Slack Inc; 2. 2006
18. Endophthalmitis Study Group. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicentre study and identification of riskfactors. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33: 978-988.
19. Fanny D. Bacterias muestran mayor resistencia a los antibióticos 2016. [www.prensa.com/saludyciencia](http://www.prensa.com/saludyciencia) (recuperado el 27 de mayo de 2019).
20. Fernández R. Grupo de Trabajo de la Guía. Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe, 3ª edición, Sevilla. Distrito Sanitario Aljarafe-Sevilla Norte y Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, 2018. Recuperado el 02 de junio de 2019 en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/>
21. Fernández-Rubio E, Urcelay JL, Cuesta-Rodríguez T. The antibiotic resistance pattern of conjunctival bacteria: A key for designing a cataract surgery prophylaxis. *Eye (Lond)*. 2009;23:1321-8.
22. Forster RK, Abbott RL, Gelender H. Management of infectious endophthalmitis. *Ophthalmology*. 1980;87:313-9.
23. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *J Infect Public Health* 2017;10:369–78.
24. Galvis V, Parra MM, Tello A, Castellanos YA, Camacho PA, Villarreal D, et al. Antibiotic resistance profile in eye infections in a reference centre in Floridablanca, Colombia. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2019;94:4–11. doi:10.1016/j.oftal.2018.07.003.
25. Gaynor BD, Chidambaram JD, Cevallos V, et al. Topical ocular antibiotics induce bacterial resistance at extraocular sites. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(9):1097-1099. doi:10.1136/bjo.2005.068981
26. Ghemtio L, Xhaard H, Urtti A, Kidron H. Predictive Modeling of Ocular Pharmacokinetics and Adverse Effects. *Curr Pharm Des* 2016;22:6928–34.
27. González-Sotero J, Rojas-Álvarez E, Correa-Rojas O, Iviricu-Tielves R. Antimicrobial

resistance in ophthalmology. *Rev Mex Oftalmol* 2011;85:148–55.

**28.** Haas W, Gearinger LS, Hesje CK, Sanfilippo CM, Morris TW. Microbiological etiology and susceptibility of bacterial conjunctivitis isolates from clinical trials with ophthalmic, twice-daily besifloxacin. *Adv Ther.* 2012;29:442-55.

**29.** Hopkins G y Pearson R. Drugs for the treatment of infections. En: Hopkins G y Pearson R. *Ophthalmic Drugs: Diagnostic and Therapeutic Uses.* Philadelphia, PA: Elsevier. 2007; 4: 179-201.

**30.** Hori Y, Maeda N, Sakamoto M, Shizuka K, Tomoyuki I, Tano Y. Bacteriologic profile of the conjunctiva in the patients with dry eye. *Am J Ophthalmol.* 2008;146: 729-34.

**31.** Huang AJ, Wichiesin P, Yang M. Bacterial keratitis. En: Krachmer J, Mannis M, Holland E. *Cornea: fundamentals diagnosis and management.* Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2005: 1005-1033.

**32.** Kagkellaris KA, Makri OE, Georgakopoulos CD, Panayiotakopoulos GD. An eye for azithromycin: review of the literature. *Ther Adv Ophthalmol* 2018;10:251584141878362. doi:10.1177/2515841418783622.

**33.** Kanitkar K, Makar M, Kunimoto D. *The Wills Eye Manual.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.

**34.** Khan I, Hamada S, Rauz S. Infectious crystalline keratopathy treated with intrastromal antibiotics. *Cornea.* 2010;29: 1186-1188.

**35.** Kotlus BS, Wymbs RA, Vellozzi EM, Udell IJ. In vitro activity of fluoroquinolones, vancomycin, and gentamicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ocular isolates. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 726– 729.

**36.** Kurokawa N, Hayashi K, Konishi M, Yamada M, Noda T, Mashima Y. Increasing ofloxacin resistance of bacterial flora from conjunctival sac of preoperative ophthalmic patients in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2002; 46: 586-9.

**37.** Lee GC, Reveles KR, Attridge RT, et al. Outpatient antibiotic prescribing in the United States: 2000 to 2010. *BMC Med.* 2014;12:96. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-12-96>.

**38.** Liang SY, Lee GA. Intrastromal injection of antibiotic agent in the management of recalcitrant keratitis. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:960-2.

**39.** Lorenzo P, Moreno A, Leza J, Lizasoain I, Moro M. *Farmacología básica y clínica.* Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2005.

**40.** Lorenzo P, Moreno A, Leza J, Lizasoain I, Moro M, Portolés A. *Manual de Farmacología Básica y Clínica.* Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2013.

**41.** Management MR. *Ophthalmic Antibiotics Therapeutic Class Review ( TCR ) FDA-APPROVED INDICATIONS 2017.*

42. Marangon FB, Miller D, Muallem MS, Romano AC, Alfonso EC. Ciprofloxacin and levofloxacin resistance among methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* isolates from keratitis and conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 453–458.
43. Martín M, Carreño P, Saniger JM. Conjunctivitis. *Espec En Med Fam y Comunitaria* 2009;21:343–6.
44. Matsuura K, Myyoshi T, Suto C, Akura J, Inoue Y. Efficacy and safety of prophylactic intracameral moxifloxacin injection in Japan. *J Cataract Refract Surg*. 2013; 39: 1702-1706.
45. Miller D, Flynn PM, Scott I, Alfonso E, Flynn H. In vitro fluoroquinolone resistance in *Staphylococcal Endophthalmitis* Isolates. *Arch Ophthalmol*. 2006;124: 479-83.
46. Moragas A. Adherencia del tratamiento antibiótico en los cuadros infecciosos en la atención primaria mediante monitorización electrónica 2014.
47. Morrissey I, Burnett R, Viljoen L, Robbins M. Surveillance of the susceptibility of ocular bacterial pathogens to the fluoroquinolone gatifloxacin and other antimicrobials in Europe during 2001– 2002. *J Infection* 2004; 49: 109–114.
48. Nichols K, Foulks G, Bron A, Glasgow B, Dogru M, Tsubota K, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction. *Investig Ophthalmol Vis Sci Impact Factor* 2011;52:1922–30.
49. Oliva M, García JA. Papel del farmacéutico ante la irritación ocular y la conjuntivitis. *Offarm* 2002;21:102–6.
50. Park Y, Ellis D, Mueller B, Stankowska D, Yorio T. Principles of Ocular Pharmacology 2016:3–30. doi:10.1007/164.
51. Pérez-Cano H J y Robles-Contreras A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Revista Medica MD*, 2013; 4: 187-192.
52. Rice LB. Antimicrobial resistance in grampositive bacteria. *Am J Infect Control* 2006; 34: S11–S19.
53. Roberts RM, Albert AP, Johnson DD, Hicks LA. Can improving knowledge of antibiotic-associated adverse drug events reduce parent and patient demand for antibiotics? *Health Serv Res Manag Epidemiol*. 2015;2:2333392814568345. eCollection 2015 Jan-Dec. <http://dx.doi.org/10.1177/2333392814568345>.
54. Romero-Aroca P, Mendez I, Salvat M, et al. Results at seven years after the use of intracameral cefazolin as an endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery. *BMC Ophthalmol*. 2012; 12:22.
55. Sanchez GV, Roberts RM, Albert AP, et al. Effects of knowledge, attitudes, and practices of primary care providers on antibiotic selection, United States. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(12):2041-2047.

56. Shanmuganathan VA, Armstrong M, Bulkler A, Tullo AB. External ocular infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Eye* 2005; 19: 284–291.
57. Shekhawat NS, Shtein RM, Blachley TS, Stein JD. Antibiotic prescription fills for acute conjunctivitis among enrollees in a large United States managed care network. *Ophthalmology*. 2017;124:1099-1107.
58. Soy D, Mensa J. farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antibióticos en oftalmología 2009:5–16.
59. Tarragó R, Olea JL, Ramírez C, Escudero L. Endophthalmitis after intravitreal injections. Incidence, management and prognosis. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2017; 92:107-111.
60. Tenover F. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *American Journal of Infection Control*. 2006;34(5):3-10.
61. Tuft SJ, Matheson M. In vitro antibiotic resistance in bacterial keratitis in London. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 687–691.
62. Vera V, Suárez A, Ruiz M, Pascual H. Antibioticoterapia en oftalmología. *Medisan* 2011;15:11–8.
63. Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature* 2000; 406: 775–781.
62. Wong CA, Galvis V, Tello A, Villareal D, Rey JJ. Susceptibilidad antibiótica in vitro a fluoroquinolonas. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2012;87:72–8. doi:10.1016/j.ofal.2011.06.023.
63. Wright GD. Antibiotics: A new hope. *Chem Biol* 2012;19:3–10. doi:10.1016/j.chembiol.2011.10.019.