

#. 799

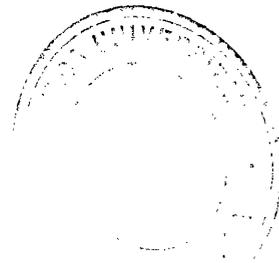
BID. T 4336

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

FACULTAD DE MEDICINA

**ESTUDIO CLINICO-EXPERIMENTAL
de la PROFILAXIS en las
ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS**



Q. 51602

TESIS DOCTORAL que presenta el Licenciado
Don Antonio Miguel Duch Samper para la
obtención del grado de DOCTOR

UMI Number: U607471

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U607471

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

*ESTUDIO CLINICO-EXPERIMENTAL
de la PROFILAXIS en las
ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS*

BID T 4336

FACULTAD MEDICINA
DEPARTAMENTO CIRUGIA

Autor ANTONIO MIGUEL DUCH SAMPER

Título completo de la tesis

ESTUDIO CLINICO-EXPERIMENTAL DE LA
PROFUSION EN LAS ENDOFALCITAS
POSTQUIRURGICAS

Calificación APTO CUM LAUDE

Fecha de lectura 5 de ABRIL de 1995

Tribunal (Nombre y apellidos de los componentes)

Presidente: SALVADOR GARCIA COME

Secretario: JUAN ONTUBIO FUERTES

Vocales: FERNANDO SOLER FERRANDEZ

JESUS COSTA VILA

RAFAEL MARTINEZ-COSTA PEREZ

Director de la tesis

- JOSE LUIS RENEZO ROZALEN
- MIGUEL ANSEL HARTO CASTAÑO
- MANUEL DIAZ LLOPIS

Dirección particular y teléf. del autor.

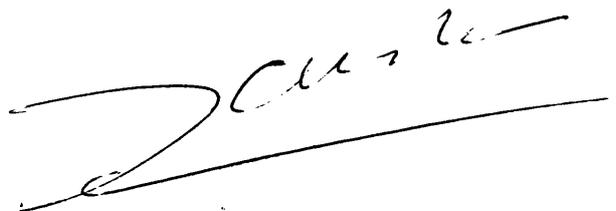
GRON VIA FERNANDO EL CATOLICO 22-7
Tlf. 3920130

JOSE LUIS MENEZO ROZALEN, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario "La Fe" de Valencia y Catedrático de Oftalmología en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia.

CERTIFICO:

Que Don Antonio Miguel Duch Samper ha efectuado bajo mi dirección, en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario "La Fe" de Valencia, la presente Tesis Doctoral titulada **"ESTUDIO CLINICO-EXPERIMENTAL de la PROFILAXIS en las ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS"**

Y para que conste firmo la presente en Valencia.
Enero de mil novecientos noventa y cinco.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. L. Menezo Rozalen', written over a horizontal line.

Fdo. Prof. Dr. J.L. Menezo Rozalén

MIGUEL ANGEL HARTO CASTAÑO, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe Clínico de la Sección Infantil del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario "La Fe" de Valencia y Profesor Asociado de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia.

CERTIFICO:

Que Don Antonio Miguel Duch Samper ha efectuado bajo mi dirección, en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario "La Fe" de Valencia, la presente Tesis Doctoral titulada "**ESTUDIO CLINICO-EXPERIMENTAL de la PROFILAXIS en las ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS**"

Y para que conste firmo la presente en Valencia.
Enero de mil novecientos noventa y cinco.



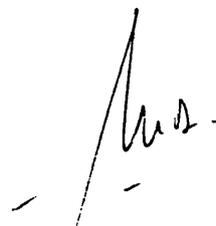
Fdo. Dr. M.A. Harto Castaño

**MANUEL DIAZ LLOPIS, Profesor Titular de Oftalmología
de la Universidad del Pais Vasco**

CERTIFICO:

**Que Don Antonio Miguel Duch Samper ha efectuado
bajo mi dirección, en el Servicio de Oftalmología del Hospital
Universitario "La Fe" de Valencia, la presente Tesis Doctoral
titulada "ESTUDIO CLINICO-EXPERIMENTAL de la PROFILAXIS en las
ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS"**

**Y para que conste firmo la presente en Valencia.
Enero de mil novecientos noventa y cinco.**



Fdo. Dr. M. Diaz Llopis

DEDICATORIA

A Mercedes mi mujer
y a nuestra hija Mercedes

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Al Prof.Dr.J.L.Menezo, mi maestro, al que debo mi formación como oftalmólogo, por confiar en mí a la hora de dirigir esta tesis.

Al Dr.M.A.Harto, por su apoyo en la realización de este trabajo.

Al Dr.M.Díaz, por ser el primero en confiarme el tema y los pacientes.

A la Dra.C.Capdevilla del *Centro de Investigación del Hospital Universitario "La Fe"*, por su amistad y su inestimable ayuda y consejo en la realización de la parte experimental de esta tesis en la que se ha aplicado su experiencia en la tinción del endotelio corneal.

Al Dr.FJ.Iborra del *Centro de Investigación del Hospital Universitario "La Fe"*, por su amistad y su ayuda en la realización del estudio con microscopía electrónica.

Al resto de mis amigos y compañeros médicos de la plantilla del *Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario "La Fe"* con los que he compartido cuatro años de mi vida y han ayudado a mi formación como oftalmólogo dejandome aprender de su experiencia, Drs:

Juan Taboada y Enrique Ferrer, de la *"sección de polo anterior"*.

Angel Cisneros y Rafael Martinez-Costa, de la *"sección de córnea"*.

Miguel Esteban, Julián Pérez Martín, y Manolo Cervera de la *"sección de neurooftalmología"*.

Emilio Vila y Amparo Illueca, de la *"sección de glaucoma"*.

Andrés Riquelme y Juan Francés, de la "sección de retina".

Amparo Navea, de la "sección de uvea".

Patro Falomir y Felipe Gómez, de la "sección de estrabismos".

Marina Marco (actualmente Jefe de Servicio del Hospital Clínico de Valencia) e Immaculada Serra, de la "sección de oftalmología infantil".

A mis amigos y compañeros médicos residentes del *Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario "La Fe"* que han coincidido conmigo en su paso por este hospital, en recuerdo de los buenos momentos, Mohamed Assaf, Carlos Ruiz Lapuente, Antonio Arguedas, Ana Rosa Sanabria, Lourdes Barrera, José Marí Cotino, Pedro Obrador, Encarna Mengual, Pilar López-Corell, Leonor Pérez Gil, Enrique Chipont, Francisca García-Ibor, Enrique España, Alicia Sanz, M^aJosé Quiles, Gonzalo Muñoz, Vicente Tomás Perez-Torregrosa, Honorio Barranco, Juan Cano, Miguel Maldonado, Antonio Rodriguez Galietero, Pedro Cortina, Mari Cruz Martinez, José Isidro Belda, Eva Salinas, Tarek A.Z., Arturo Quijada, Vicente Rodriguez y Juan Aviñó.

A todo el personal de enfermería de la policlínica y quirófanos de *oftalmología del Hospital Universitario "La Fe"*: Amparo Mañueco, Fina Puig, Juana Senent, Teresa García, Teresa Roselló, Mari Carmen Jiménez, Juana Pelaez, Domi Kamiya y Amparo Sepúlveda. Y en especial a las enfermeras de la sala por su paciencia con los "engorrosos" tratamientos de las endoftalmitis.

A todos mis amigos y compañeros médicos del Servicio de *Oftalmología del Hospital Arnau de Vilanova*: Vicente

Chaqués, Juan Marin, Luis Pérez Varona, Consuelo Arroyo,
Lucrecia Aguilar y Maribel Fernández de Córdoba.

A Grego y M^aAngeles.

Y por último quiero expresar mi agradecimiento a
todos los pacientes que confiaron en mi hacer y se sometieron
una y otra vez a las exploraciones.

ABREVIATURAS

Ag.-Plata.
ASA.-Sociedad Americana de Anestesiología.
AV.-Agudeza visual.
AVf.-Agudeza visual final.
BSS.-Solución salina balanceada.
BSS+.-Solución salina balanceada plus.
CA.-Cámara anterior.
Ca⁺⁺.-Calcio.
°C.-Grados centígrados
CMA.-Concentración mínima de antibiótico.
CMI.-Concentración mínima inhibitoria.
CEIO.-Cuerpo extraño intraocular.
Cels.-Células.
Co.-Cobalto.
CP.-Cámara posterior.
DC.-Desprendimiento coroideo.
DM.-Diabetes mellitus.
DR.-Desprendimiento de retina.
ECG.-Electrocardiograma.
EDTA.-Acido etilén diamino tetraacético.
EECC.-Extracción extracapsular de cataratas.
EICC.-Extracción intracapsular de cataratas.
EMQ.-Edema macular quístico.
EPR.-Epitelio pigmentario retiniano.
EPA.-Efecto postantibiótico.
EPOC.-Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
EVS.-Endophthalmitis vitrectomy study.
Fe.-Hierro.
G.-Gauges.
GBR.-Ringer bicarbonato glutation.
HA.-Humor acuoso.
HEPA.-High efficiency particulate air.
Hg.-Mercurio.

Igs.-Inmunoglobulinas.
IM.-Intramuscular.
IV.-Intravenoso.
KCl.-Cloruro potásico.
LCC.-Leucemia linfoide crónica.
LIO.-Lente intraocular.
MEB.-Microscopía electrónica de barrido.
MET.-Microscopía electrónica de transmisión.
 μm .-Micrometros.
mgrs.-Miligramos.
MPS.-Mucopolisacáridos.
Nd-YAG.-Neodimio-Ytrio aluminio granate.
ngrs.-Nanogramos.
NPL.-No percepción de luz.
 O_2 .-Oxígeno.
OE.-Oxido de etileno.
PHEMA.-Poli-2-hidroxi-etil-metacrilato.
PIO.-Presión intraocular.
PL.-Percepción de luz.
PM.-Peso molecular.
PMMA.-Polimetilmetacrilato.
PMN.-Polimorfonucleares.
PPL.-Percepción y proyección de luz.
QP.-Queratoplastia penetrante.
SIDA.-Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
SMH.-Superficie modificada de heparina.
sp.-especies.
TEPD.-Potencial eléctrico diferencial transendotelial.
TG.-Tioglicolato.
UFC.-Unidades formadoras de colonias.
VRA.-Vías respiratorias altas.
VPP.-Vía pars plana.
UV.-Ultravioleta.

Indice General

INDICE GENERAL	i-xi
INTRODUCCION	1
I.-ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS	2
I.1.-LA ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICA. SU INCIDENCIA....	4
I.2.-CLASIFICACION de las ENDOFTALMITIS.....	4
I.2.1.-ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICA.....	6
I.2.2.-ENDOFTALMITIS POST-CIRUGIA FILTRANTE.....	7
I.2.3.-ENDOFTALMITIS POSTRAUMATICA.....	7
I.3.-CLINICA de las ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS.....	8
I.4.-AGENTES ETIOLOGICOS en las ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS.....	10
I.5.-DIAGNOSTICO DE LAS ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS..	12
I.6.-TRATAMIENTO DE LAS ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS..	17
1.7.-ENDOFTALMITIS POR GERMENES DE BAJA VIRULENCIA ENDOFTALMITIS CRONICA POSTQUIRURGICA.....	21
I.7.1.-CARACTERISTICAS del <i>Propionibacterium acnes</i> ..	21
I.7.2.-SINDROME de ENDOFTALMITIS CRONICA POSTQUIRURGICA.....	22
I.7.2.1.-FRECUENCIA.....	23
I.7.2.2.-CLINICA.....	23
I.7.2.3.-METODOS DIAGNOSTICOS.....	26
I.7.2.3.1.-Toma de muestras.....	26
I.7.2.3.2.-Procesado de muestras.....	27
I.7.2.3.3.-Histopatología.....	28
I.7.2.4.-DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	28
I.7.2.5.-PATOGENIA.....	30

<u>I.7.2.5.1.-Adherencia a superficies plásticas</u>	30
<u>I.7.2.5.2.-Fallo de la respuesta inmune</u>	32
I.7.2.6.- <u>TRATAMIENTO</u>	35
<u>I.7.2.6.1.-Pauta quirúrgico-intravítrea</u>	35
<u>I.7.2.6.2.-Antibioterapia sistémica</u>	36
<u>I.7.2.6.3.-Resumen</u>	37
II.-FACTORES PATOGENICOS de la INFECCION POSTQUIRURGICA....	38
II.1.-Las FUENTES de INFECCION.....	38
II.1.1.-CLASIFICACION de las FUENTES de INFECCION....	39
II.1.1.1.-SEGUN el RECEPTOR.....	39
<u>II.1.1.1.1.-Fuente endógena</u>	39
<u>II.1.1.1.2.-Fuente exógena</u>	40
<u>II.1.1.1.3.-Fuente mixta</u>	41
II.1.1.2.-SEGUN el ORIGEN.....	41
<u>II.1.1.2.1.-Foco orofaríngeo</u>	41
<u>II.1.1.2.2.-Foco cutáneo</u>	42
<u>II.1.1.2.3.-Foco cutáneo-mucoso</u>	43
<u>II.1.1.2.4.-Fuentes inanimadas</u>	44
II.2.-MECANISMOS de TRANSMISION.....	45
II.2.1.-TRANSMISION por CONTACTO DIRECTO.....	45
II.2.2.-TRANSMISION por el AIRE.....	46
II.2.3.-TRANSMISION por ANTISEPTICOS, DESINFECTANTES U OTROS MEDIOS LIQUIDOS.....	48
II.3.-El HUESPED. FACTORES ENDOGENOS Y EXOGENOS.....	50
II.3.1.-MECANISMOS de DEFENSA del HUESPED.....	50
II.3.1.1.-MECANISMOS de DEFENSA GENERALES O	

<i>INESPECIFICOS</i>	50
<u>II.3.1.1.1.-Piel y mucosas</u>	50
<u>II.3.1.1.2.-Flora microbiana autóctona</u>	53
<u>II.3.1.1.3.-Tropismo tisular</u>	53
<u>II.3.1.1.4.-Aspectos inespecíficos del</u> <u>sistema inmunológico</u>	54
II.3.1.2.-MECANISMOS de DEFENSA ESPECIFICOS.....	54
<u>II.3.1.2.1.-Respuesta inmune humoral</u>	54
<u>II.3.1.2.2.-Inmunidad mediada por células</u>	55
II.3.2.-FACTORES de RIESGO ENDOGENO.....	55
II.3.2.1.-La EDAD.....	55
II.3.2.2.-El ESTADO de NUTRICION.....	56
II.3.2.3.-GRAVEDAD del PACIENTE.....	56
II.3.2.4.-NATURALEZA de la ENFERMEDAD de BASE.....	57
II.3.3.-FACTORES de RIESGO EXOGENO.....	58
II.3.3.1.-El MEDIO AMBIENTE FISICO del HOSPITAL... ..	58
II.3.3.2.-El PERSONAL del HOSPITAL.....	59
II.3.3.3.-INTERVENCIONES DIAGNOSTICAS O TERAPEUTICAS del PACIENTE.....	59
II.3.3.4.-La CIRUGIA.....	60
II.4.-FACTORES DEPENDIENTES del GERMEN.....	61
III.-ASEPSIA Y ANTISEPSIA.....	63
III.1.-ANTISEPTICOS Y DEISNFECTANTES.....	66
III.1.1.-ANTISEPTICOS.....	66
III.1.1.1.-COMPUESTOS YODADOS.....	66
III.1.1.2.-AGENTES OXIDANTES NO DERIVADOS del Cl..	67

III.1.1.3.-METALES PESADOS.....	67
III.1.1.4.-ALCOHOLES.....	68
III.1.1.5.-CLORHEXIDINA.....	69
III.1.1.6.-HEXACLOROFENO.....	70
III.1.1.7.-AGENTES TENSOACTIVOS.....	70
III.1.1.8.-COLORANTES.....	71
III.1.1.9.-AGENTES QUELANTES.....	72
III.1.1.10.-ACIDO BORICO.....	72
III.1.2.-DESINFECTANTES.....	72
III.1.2.1.-COMPUESTOS de CLORO.....	73
III.1.2.2.-ACIDOS Y ALCALIS.....	73
III.1.2.3.-ALDEHIDOS.....	73
III.1.2.4.-FENOLES.....	74
III.1.3.-RESISTANCIAS a los DESINFECTANTES.....	74
III.2.-ASEPSIA Y ANTISEPSIA en QUIROFANOS.....	75
III.2.1.-AREAS de QUIROFANO.....	75
III.2.2.-METODOS de LIMPIEZA.....	76
III.2.2.1.-LIMPIEZA de SUPERFICIES.....	76
III.2.2.2.-SISTEMAS de VENTILACION.....	77
III.2.2.3.-DESINFECCION del AIRE.....	78
III.2.3.-SISTEMAS de ESTERILIZACION.....	79
III.2.3.1.-ESTERILIZACION por CALOR.....	79
III.2.3.2.-ESTERILIZACION por OXIDO de ETILENO....	81
III.2.3.3.-RADIACIONES IONIZANTES.....	82
III.2.3.4.-OTROS PROCEDIMIENTOS de ESTERILIZACION.	83
III.2.4.-ANTISEPSIA del PERSONAL SANITARIO.....	84

III.2.4.1.-ROPAS de QUIROFANO.....	84
III.2.4.2.-GUANTES de GOMA ó LATEX.....	85
III.2.4.3.-MASCARILLA, GORRO Y CALZAS.....	86
III.2.4.4.-LAVADO QUIRURGICO del EQUIPO.....	86
IV.-PREVENCION de la INFECCION POSTQUIRURGICA	
en OFTALMOLOGIA.....	88
IV.1.-DETECCION del PACIENTE de RIESGO.....	88
IV.1.1.-FACTORES GENERALES.....	88
IV.1.2.-FACTORES LOCALES.....	89
IV.1.2.1.-IMPERMEABILIDAD de las VIAS LAGRIMALES..	90
IV.1.2.2.-FROTIS CONJUNTIVALES PREVIOS.....	91
IV.2.-TRATAMIENTO del CAMPO QUIRURGICO.....	92
IV.2.1.-QUIMIOPROFILAXIS: POVIDONA YODADA.....	95
IV.2.2.-UTILIZACION de FILTROS DURANTE la CIRUGIA...	98
IV.3.-TECNICA QUIRURGICA ADECUADA.....	99
IV.4.-CONTROL POSTOPERATORIO ADECUADO.....	105
V.-PROFILAXIS ANTIBIOTICA.....	107
V.1.-EFECTOS SECUNDARIOS de la QUIMIOPROFILAXIS	
SOBRE la FLORA MICROBIANA.....	109
V.1.1.-SUSTITUCION DE FLORA SUSCEPTIBLE POR	
ESPECIES NATURALES RESISTENTES.....	110
V.1.2.-SELECCION de RESISTENCIAS ADQUIRIDAS.....	110
V.2.-ELECCION del ANTIBIOTICO.....	112
V.2.1.-CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS.....	112
V.2.1.1.-UNION a PROTEINAS.....	113
V.2.1.2.-PESO MOLECULAR.....	113

V.2.1.3.-LIPOSOLUBILIDAD.....	113
V.2.2.-NIVELES TISULARES de FARMACO.....	113
V.2.2.1.-Las BARRERAS HEMATO-OCULARES.....	114
V.2.2.1.1.-Barrera hemato-acuosa.....	114
V.2.2.1.2.-Barrera hemato-retiniana.....	114
V.2.2.2.-PENETRACION INTRAOCULAR de los ANTIBIOTICOS.....	115
V.2.3.-PERIODO de DOSIS ACTIVA.....	117
V.2.4.-TIPO de ACTIVIDAD BACTERICIDA.....	117
V.2.5.-ANTIBIOTICOS UTILIZADOS en OTRAS CIRUGIAS LIMPIAS.....	118
V.3.-MOMENTO de ADMINISTRACION del ANTIBIOTICO.....	119
V.4.-VIAS de ADMINISTRACION del ANTIBIOTICO.....	121
V.5.-CONCENTRACION NECESARIA de FARMACO.....	122
V.6.-PROFILAXIS ANTIBIOTICA en OFTALMOLOGIA.....	123
V.6.1.-PROFILAXIS ANTIBIOTICA TOPICA.....	124
V.6.2.-PROFILAXIS ANTIBIOTICA en LIQUIDO de INFUSION INTRAOCULAR.....	125
V.6.3.-PROFILAXIS ANTIBIOTICA SUBCONJUNTIVAL.....	126
V.6.4.-PROFILAXIS ANTIBIOTICA SISTEMICA.....	128
V.6.5.-PROFILAXIS ANTIBIOTICA en LIQUIDO de CONSERVACION CORNEAL.....	131
OBJETIVOS.....	133
1.-ESTUDIO CLINICO.....	134
2.-ESTUDIO EXPERIMENTAL.....	135

A

ESTUDIO CLINICO

MATERIAL Y METODOS	137
1.-ESTUDIO RETROSPECTIVO de las ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS DESDE 1980 a 1992.....	138
1.1.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA REGLADA.....	138
1.2.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA de URGENCIAS de LESIONES PERFORANTES del GLOBO OCULAR.....	139
2.-UTILIDAD del ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL en el DIAGNOSTICO de las ENDOFTALMITIS CRONICAS POSTQUIRURGICAS.....	140
3.-ESTUDIO PROSPECTIVO de la CONTAMINACION de CAMARA ANTERIOR TRAS CIRUGIA NO COMPLICADA de CATARATAS Y EFECTO SOBRE la MISMA de la PROFILAXIS INTRAVENOSA CON IMIPENEM....	141
RESULTADOS	144
1.-ESTUDIO RETROSPECTIVO de las ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS DESDE 1980 A 1992.....	145
1.1.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA REGLADA.....	145
1.1.1.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA de CATARATAS.....	145
1.1.2.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA FILTRANTE.....	147
1.1.3.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA de DESPRENDIMIENTO de RETINA.....	147
1.1.4.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA de VITRECTOMIA....	148
1.1.5.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA de QUERATOPLASTIA PENETRANTE.....	148
1.2.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA de URGENCIAS de	

LESIONES PERFORANTES del GLOBO OCULAR.....	159
2.-UTILIDAD del ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL en el DIAGNOSTICO de las ENDOFTALMITIS CRONICAS POSTQUIRURGICAS.....	165
2.1.-CASO CLINICO N°1.....	165
2.2.-CASO CLINICO N°2.....	167
3.-ESTUDIO PROSPECTIVO de la CONTAMINACION de CAMARA ANTERIOR TRAS CIRUGIA NO COMPLICADA de CATARATAS Y EFECTO SOBRE la MISMA de la PROFILAXIS INTRAVENOSA CON IMIPENEM....	177
DISCUSION.....	181
1.-ESTUDIO RETROSPECTIVO de las ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS DESDE 1980 A 1992.....	182
1.1.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA REGLADA.....	182
1.1.1.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA de CATARATAS.....	182
1.1.2.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA FILTRANTE.....	186
1.1.3.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA de DESPRENDIMIENTO de RETINA.....	187
1.1.4.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA de VITRECTOMIA....	188
1.1.5.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA de QUERATOPLASTIA PENETRANTE.....	189
1.2.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA de URGENCIAS de LESIONES PERFORANTES del GLOBO OCULAR.....	190
2.-UTILIDAD del ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL en el DIAGNOSTICO de las ENDOFTALMITIS CRONICAS POSTQUIRURGICAS.....	195
3.-ESTUDIO PROSPECTIVO de la CONTAMINACION de CAMARA	

ANTERIOR TRAS CIRUGIA NO COMPLICADA de CATARATAS Y EFECTO
SOBRE la MISMA de la PROFILAXIS INTRAVENOSA CON IMIPENEM....201

B**ESTUDIO EXPERIMENTAL**

I.-JUSTIFICACION del MODELO EXPERIMENTAL.....	211
ANEXO: EL ENDOTELIO CORNEAL.....	216
A.1.-ANATOMIA.....	216
A.2.-FUNCION.....	217
A.2.1.-MANTENIMIENTO de la TRAPARENCIA CORNEAL....	217
A.2.1.1.-FUNCION BARRERA.....	218
A.2.1.2.-FUNCION BOMBA METABOLICA.....	218
A.2.2.-NUTRICION CORNEAL.....	219
A.3.-METODOLOGIA de ESTUDIO del ENDOTELIO CORNEAL...	220
A.4.-El ENDOTELIO CORNEAL en la CIRUGIA de CATARATAS.....	221
A.5.-SOLUCIONES de IRRIGACION INTRAOCULAR.....	222
II.-MATERIAL Y METODOS.....	225
III.-RESULTADOS.....	230
III.1.-ESTUDIO del pH de la CEFTAZIDIMA.....	230
III.2.-ESTUDIO de la TOXICIDAD ENDOTELIAL POR CEFTAZIDIMA.....	231
III.2.1.-DESCRIPCION de las LESIONES.....	232
III.2.2.-RESULTADOS.....	233
III.2.2.1.-ROSETAS.....	233
III.2.2.2.-ARGIROFILIA LEVE.....	234
III.2.2.3.-ARGIROFILIA INTENSA.....	235

III.2.2.4.-PERDIDA-REPARACION ENDOTELIAL.....236

IV.-DISCUSION.....244

CONCLUSIONES.....253

1.-ESTUDIO CLINICO.....254

2.-ESTUDIO EXPERIMENTAL.....257

BIBLIOGRAFIA.....258

EN ORDEN de APARICION.....259

EN ORDEN ALFABETICO.....304

Introducción

I

ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICA

El progreso técnico conseguido en la cirugía oftalmológica en los últimos años no debe hacernos olvidar a los oftalmólogos la posibilidad de desarrollo de una infección postquirúrgica, que hará inútiles los esfuerzos del cirujano y las esperanzas del paciente.

Lejos quedan los tiempos en que el maestro de Fuchs, en 1873, le aconsejaba¹ *"mojar el cuchillo de Daviel con la boca antes de introducirlo en el ojo, para que éste resbalara mejor"*. Las técnicas quirúrgicas y las medidas de prevención de infección se han depurado mucho en este tiempo, con lo que cabría esperar que las infecciones postquirúrgicas fueran excepcionales; pero la endoftalmitis continúa siendo una complicación que la mayoría de cirujanos ha sufrido o sufrirá, pese a realizar, en la mayoría de casos una asepsia quirúrgica adecuada. De manera que, al igual que con las hemorragias expulsivas, la otra gran complicación de la cirugía de cataratas, podemos dividir a los cirujanos oftalmólogos en los que han tenido un paciente que desarrolló una endoftalmitis postquirúrgica y los que lo tendrán.

El objeto de esta tesis es, en primer lugar el estudio retrospectivo de la casuística de dicha complicación en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario "La Fé", analizando la incidencia, etiologías y factores pronóstico; su

interés fundamental radica en aportar una importante casuística local dado el escaso número de estudios sobre esta complicación en España^{2,3}. En segundo lugar determinaremos el grado de asepsia quirúrgica obtenido durante la cirugía mediante el estudio de la contaminación observada en cámara anterior ocular tras finalizar cirugías no complicadas de cataratas. Posteriormente observaremos el efecto de un antibiótico, administrado intravenosamente durante la cirugía (imipenem), sobre dicha contaminación. En la convicción de que la mejor forma de tratar dicha contaminación sería la utilización de un antibiótico en el líquido de infusión realizaremos un estudio anatomopatológico, en un modelo experimental en conejos, sobre la toxicidad endotelial de un antibiótico (ceftazidima) administrado en líquido de infusión en cámara anterior.

Antes de pasar al desarrollo de estos puntos realizaremos un somero recordatorio sobre la clínica, etiología, diagnóstico y tratamiento de las endoftalmitis, deteniéndonos más en un tipo especial de endoftalmitis postquirúrgica recientemente descrita, las endoftalmitis crónicas postquirúrgicas. Posteriormente intentaremos aclarar los conceptos básicos sobre profilaxis de la infección postquirúrgica, mediante una revisión de la literatura de los factores de riesgo de infección y de las medidas de asepsia y antisepsia, con especial atención a la profilaxis antibiótica.

I.1.-La ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICA. SU INCIDENCIA

Según Peyman la endoftalmitis es una respuesta inflamatoria a una invasión bacteriana, fúngica o parasitaria del ojo, y Driebe lo resume en una inflamación ocular superior a la esperada normalmente en el período postoperatorio¹.

La incidencia de endoftalmitis ha ido disminuyendo a lo largo de éste siglo, así antes de 1875 ésta era alta, alcanzando un 10%, disminuyendo drásticamente hasta el 1% en 1950 y llegando en la actualidad a incidencias variables, según autores entre el 0.05 y el 0.5%⁴⁻⁸ (Tabla I, Figura I). Esta disminución se debe sin duda a los avances en las técnicas de asepsia y antisepsia durante la cirugía; probablemente también el papel profiláctico de los antibióticos sea importante en la disminución en la incidencia de estas infecciones.

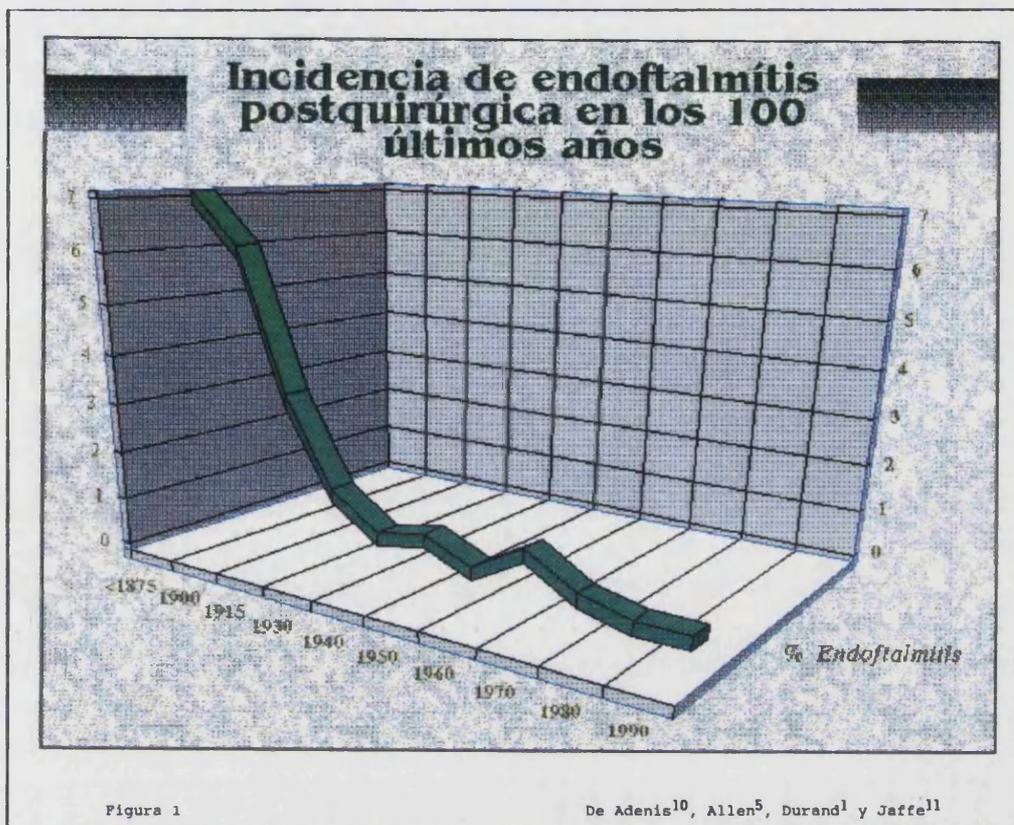
I.2.-CLASIFICACION de las ENDOFTALMITIS

Según la clínica las endoftalmitis se pueden clasificar en postquirúrgicas, postraumáticas, tras cirugía filtrante y endógenas. De las endoftalmitis endógenas no nos ocuparemos, dado que a parte de no ser de causa postquirúrgica, tema principal de la tesis, representan un grupo con características muy diferenciales al resto de infecciones, actualmente en aumento debido a la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Tabla I
Incidencia de endoftalmitis postcirugía de cataratas desde 1921 a 1967

Autor	Período de estudio	Año public	Incidenc (%)	Gérmenes causales más frecuentes
Ramsay	1891-1921	1921	3.16	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Parker	1905-1921	1921	0.70	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Bell		1921	0.00	
Giri	1921-1922	1923	1.58	
Meller	1919-1921	1923	0.80	
Dunphy	1915-1925	1927	0.66	
Parker	1921-1927	1927	0.66	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Cruickshank	1923-1926	1927	1.58	
Edmund	1910-1925	1928	1.60	
Davenport	1919-1925	1928	1.22	
Bothman		1932	1.30	
Slocum	1921-1933	1933	1.58	
Parker	1927-1933	1934	0.66	
Grosz	1904-1933	1936	0.08	
Berens et al	1936-1938	1938	0.09	
Guyton et al	1926-1943	1943	1.17	
Dunnington et al	1937-1945	1945	0.40	<i>Staphylococcus aureus</i>
François	1937-1945	1946	0.24	
Hugues et al	1925-1947	1947	0.69	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Bhave et al	1946-1948	1948	2.00	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Duthie	1937-1946	1949	1.40	
Dellaporta et al	1936-1948	1949	1.21	
Cosmetatos		1950	0.16	
McWorter	1920-1950	1950	1.00	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>E. coli</i>
Liehn et al	1948-1951	1952	0.20	
Townes et al	1946-1950	1952	0.00	
Callahan	1947-1952	1953	0.30	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Mullen	1944-1951	1953	0.15	
Locatcher-Khorazo	1945-1955	1956	0.08	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Pearlman	1949-1955	1956	0.21	<i>Aerobacter aerogenes</i>
Pico	1948-1956	1958	0.67	
Burns	1956-1958	1959	0.19	<i>Staphylococcus aureus</i>
Neveu et al	1954-1958	1959	0.67	
Truhlsen		1959	0.80	<i>Staphylococcus sp</i> <i>E. coli</i>
Luke	1954-1960	1960	0.51	
De Almeida	1958-1961	1963	3.70	Hongos
Allen et al	1950-1964	1964	0.11	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus sp</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Rollins	1951-1962	1965	1.40	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus sp</i> <i>Staphylococcus albus</i>
Freeman and Gay	1953-1964	1967	0.48	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas sp</i>
Whiston	1955-1964	1967	0.57	<i>Staphylococcus aureus</i>
Kolker et al	1962-1965	1967	0.21	<i>Pseudomonas sp</i> <i>Staphylococcus aureus</i>

Modificado de Leopold⁹



I.2.1.-ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICA

Clásicamente la mayoría de endoftalmitis ocurren tras cirugía intraocular y, dado que la cirugía de cataratas es la más común, es tras ella donde encontraremos más frecuentemente la infección. Pero la endoftalmitis también puede ocurrir tras otras cirugías como la queratoplastia penetrante, cirugía de retina, vitrectomías, queratotomías radiales, etc. Dentro de las endoftalmitis postcirugía de cataratas se ha descrito recientemente una entidad de características diferenciables al resto de endoftalmitis postquirúrgicas agudas, que es la

endoftalmitis crónica postquirúrgica, de la que posteriormente nos ocuparemos.

I.2.2.-ENDOFTALMITIS POSTCIRUGIA FILTRANTE

Dicho tipo de endoftalmitis se considera como un grupo a parte debido fundamentalmente a tres razones, 1.-suelen acontecer mucho tiempo después de la cirugía (meses, años) y de forma brusca, 2.-los gérmenes causales más frecuentes son distintos a los que causan las endoftalmitis tras cirugía de cataratas, y 3.-el pronóstico visual es peor que en el resto de endoftalmitis postquirúrgicas.

I.2.3.-ENDOFTALMITIS POSTRAUMATICA

Las endoftalmitis postraumaticas merecen un estudio a parte del resto de endoftalmitis debido a la dificultad que entraña el diagnóstico precoz de la infección, ya que sus signos incipientes se asemejan a los propios del traumatismo. La etiología de dicho tipo de infecciones, como es fácil de imaginar, variará del resto de las endoftalmitis y dependerá del medio en que se haya producido el traumatismo perforante. Durante la tesis realizaremos un estudio sobre dicho tipo de endoftalmitis, incluida en el grupo de infecciones tras cirugía de urgencias reparadora de traumatismos perforantes del globo ocular.

I.3.-CLINICA de las ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS

La presentación clínica de las endoftalmitis depende del tipo de cirugía de origen, del organismo causal, de la severidad del cuadro y del tiempo transcurrido desde el inicio de la infección.

Según Durand¹ los síntomas más frecuentes son el dolor y la disminución de agudeza visual, seguidos de la fotofobia. Estos síntomas son de difícil apreciación en determinados tipos de cirugías, sobre todo en las de origen postraumático, donde son también estos dos síntomas los más frecuentemente encontrados en ausencia de infección. El dolor no siempre aparece en las infecciones por gérmenes de baja virulencia, por lo que parece ser que es la disminución de la agudeza visual, debida a la presencia de membranas prepupilares, hipopion u opacificación vítrea, el síntoma más fiable¹².

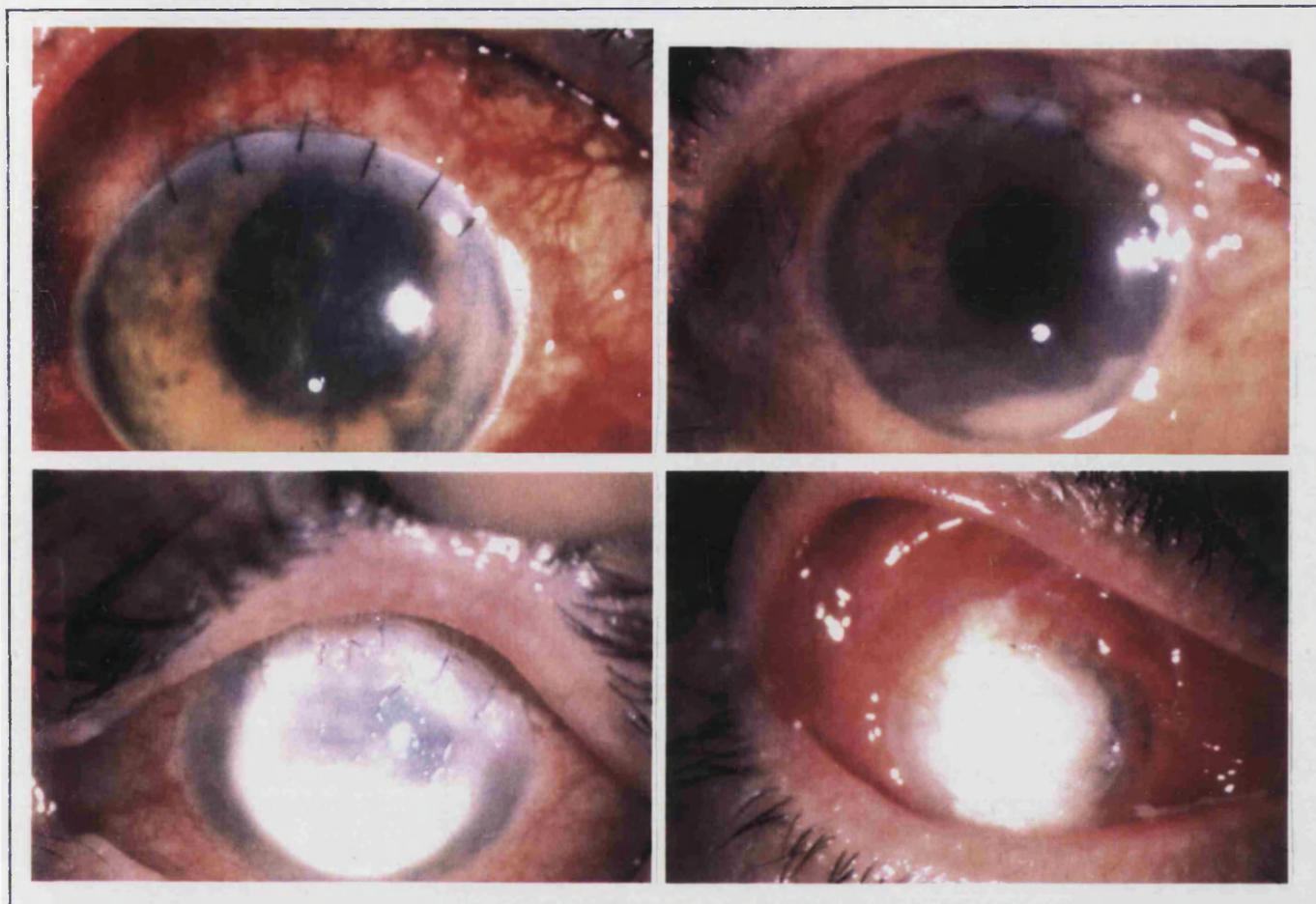
Los signos más frecuentemente observados son la presencia de fibrina o células en cámara anterior, el hipopion, la hiperemia conjuntival, infiltrados corneales

Tabla II:
Clínica de las endoftalmitis

Síntomas		Signos	
Dolor	69%	Células en CA	75%
Disminución AV	46%	Hipopion	66%
Fotofobia	2%	Hiperemia	51%
Nada	9%	Infiltrado corneal	49%
		Edema parpebral	19%
		Células vítreas	18%
		Descarga purulenta	5%
		Dehiscencia sutura	5%

Modificado de Durand¹

(frecuentemente asociado a infecciones por *Streptococcus sp*), edema parpebral, vitritis, etc (Tabla II, Figuras 2-5). La asociación precoz de algunos de estos signos con el desarrollo



2	3
4	5

ASPECTOS BIOMICROSCOPICOS de las ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS

Fig.2.-Intensa reacción fibrinosa en cámara anterior de inicio 8 días tras la cirugía (Etiología: *Staphylococcus epidermidis*)

Fig.3.-Hipopion del 10%, 5 días tras la cirugía (Etiología: *Streptococcus viridans*)

Fig.4.-Absceso corneal anular asociado a coágulo de fibrina en cámara anterior, tras tratamiento. (Etiología: *Streptococcus viridans*)

Fig.5.-Cámara anterior totalmente ocupada por exudación purulenta. Paciente intervenido de queratoplastia penetrante, 3 semanas tras la cirugía. (Etiología: *Streptococcus pneumoniae*)

de infección será difícil en el caso de pacientes intervenidos de vitrectomía o en los intervenidos de urgencia por traumatismo perforante del globo ocular (Figura 6), debido a que algunos de estos signos, el Tyndall vítreo en las vitrectomías o la importante celularidad en cámara anterior en los traumatismos, son frecuentes en el postoperatorio inmediato.

El tiempo transcurrido entre la cirugía y la aparición de los primeros signos de infección dependerá, en gran medida, del agente microbiano causal. Así, las infecciones causadas por *Bacillus cereus*, típicas de los traumatismos perforantes del globo ocular aparecerán antes de las 36 horas; las causadas por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp* ó por gérmenes gramnegativos lo harán entre el primer y el tercer día postcirugía; las originadas por *Staphylococcus epidermidis* aparecerán después de la primera semana; y las causadas por *Propionibacterium acnes* ó por hongos lo harán a partir de los 2-3 meses. Esta regla tendrá sus excepciones, que estarán en relación con la virulencia del germen causal, variable entre distintos microorganismos del mismo grupo y especie.

I.4.-AGENTES ETIOLOGICOS en las ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS

Los gérmenes causales más frecuentemente encontrados en las endoftalmitis han variado a lo largo de este siglo; Leopold¹³, en una recopilación de publicaciones sobre

endoftalmitis postquirúrgicas (Tabla I), encuentra al *Streptococcus sp* en los años 40, el *Staphylococcus aureus* en los 50, apareciendo los gérmenes gramnegativos en los años 1960-1970, y los hongos en los años 80; aunque en la actualidad los gérmenes gramnegativos se encuentran como causa de endoftalmitis en menos de la tercera parte de casos.

El reconocimiento del *Staphylococcus epidermidis* como causante de endoftalmitis no se produjo hasta 1973, probablemente debido a que éstos se consideraban bacterias de baja patogenicidad no causantes de infección¹⁴, aunque posteriormente se demostró que el ojo es particularmente vulnerable a ellas. El reconocimiento de *Staphylococcus epidermidis* como causante de endoftalmitis, la causa más frecuente en la actualidad, puede estar también en relación con las medidas antisépticas y la profilaxis antibiótica utilizada durante la cirugía, que pueden haber variado el espectro microbiano causante de las infecciones postquirúrgicas, disminuyendo sobretodo las causadas por gérmenes no habituales de la superficie ocular (flora no autóctona).

Los gérmenes más frecuentemente encontrados son los grampositivos en el 65-70% de casos^{15,16}, de forma variable según el tipo de endoftalmitis (Tabla III). Así, en cirugía de cataratas es el *Staphylococcus epidermidis* el germen más frecuente, en cirugía filtrante son los *Streptococcus sp*, y en cirugía postraumática los *Streptococcus sp*, *Staphylococcus epidermidis* y *Bacillus sp*.

Tabla III
Gérmenes causales más frecuentes de
endoftalmitis según el tipo de cirugía

Gérmenes	Postquirúrgica (n=63)	Cirugía filtrante (n=30)	Postraumática (n=30)
<i>Staphylococcus</i> coagulasa-negativos	38%	0%	20%
<i>Staphylococcus aureus</i>	21%	7%	0%
<i>Streptococcus sp</i>	11%	57%	13%
<i>Bacillus sp</i>	0%	0%	27%
<i>Haemophilus influenzae</i>	3%	23%	0%
Otros Gram-negativos	13%	7%	20%
Hongos	8%	3%	17%
Otros	6%	3%	3%
Mixta	2%	0%	11%

Recopilación de Forster¹⁷ et al

Los gérmenes gramnegativos causan menos del 20% de infecciones, siendo la *Pseudomona sp*, el *Proteus sp* y el *Haemophilus influenzae* sus máximos representantes¹⁸. La endoftalmitis fúngica es extremadamente rara, habiéndose descrito más de 20 especies causales distintas, siendo las más frecuentes *Aspergillus sp*, *Cephalosporium sp*, *Candida sp*, *Fusarium sp*, *Voluella sp* y *Neurospora sp*.

I.5.-DIAGNOSTICO de la ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICA

El diagnóstico será fundamentalmente clínico, siendo importante el rápido reconocimiento de esta complicación para comenzar el tratamiento lo antes posible.

La realización de ecografías nos orientará acerca de la gravedad de la infección, valorando la presencia de opacidades vítreas importantes o la presencia de desprendimiento de retina (DR) ó desprendimiento de coroides (DC), indicación, los dos primeros de cirugía. Según Valencia¹⁹, los *Streptococcus sp* se

asocian con más frecuencia a mayores opacidades vítreas, y los gérmenes gramnegativos desarrollan con más frecuencia DCs.

El diagnóstico que más nos interesa es el microbiológico ya que, si bien no modifica la pauta terapéutica de entrada, nos orientará sobre el tratamiento antibiótico de mantenimiento y el pronóstico visual final. Así, la detección de determinados gérmenes (como *Streptococcus sp* ó gramnegativos) como causantes de infección es indicación clásica²⁰ (en relación con el mal pronóstico de los mismos) de tratamiento mediante vitrectomía.

Se deben de tomar muestras de los posibles focos de infección (conjuntiva, márgenes parpebrales, fosas nasales), pero son principalmente las muestras de humor acuoso y vítreo las que nos darán el diagnóstico. Clásicamente²⁰ se describe que un germen cultivado en conjuntiva es *posible* causante de la infección, en humor acuoso *probable*, y en vítreo *seguro*; pero no se deben desestimar las muestras de conjuntiva, ya que en un 30% de casos encontramos muestras negativas en vítreo, y en un 57% en humor acuoso²¹, que dan un importante valor a posibles gérmenes aislados de las muestras conjuntivales. Las muestras de fosas nasales nos serán de gran utilidad en el caso de infecciones tardías en pacientes intervenidos de cirugía filtrante, cuyo origen esta frecuentemente en relación con infecciones previas de vías respiratorias altas.

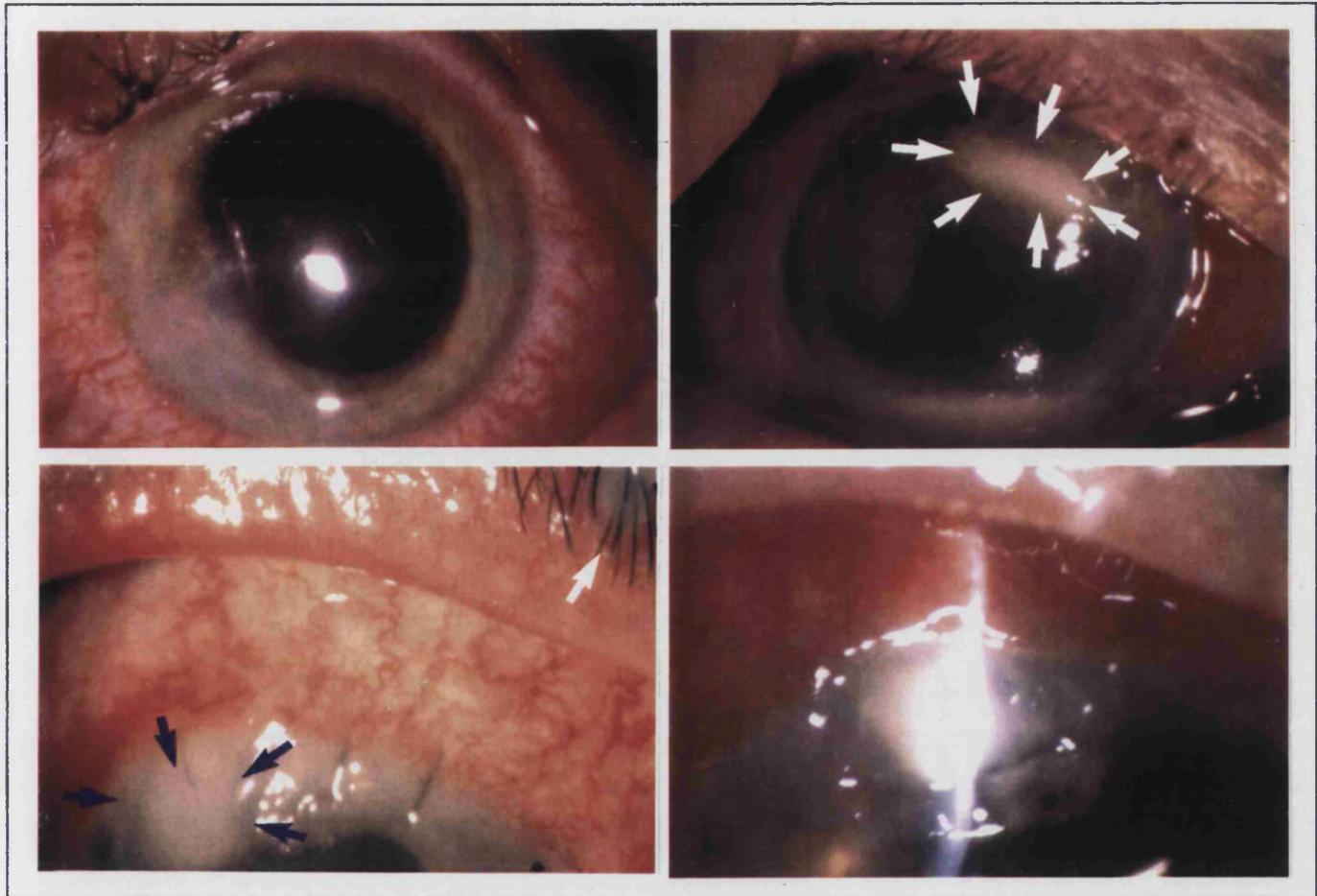
La toma de muestra de humor acuoso se realizará con aguja de 27 ó 30 gauges (G); bajo lámpara de hendidura y previa instilación de colirio de cocaína se procederá a puncionar la

cámara anterior a nivel del limbo quirúrgico corneoescleral, preferiblemente a las 3 o 9 horas, aspirando todo el líquido posible sin provocar un colapso importante de la cámara anterior. Es frecuente que en esta muestra el microbiólogo no encuentre gérmenes (57% de casos según Speaker¹²), pero algunos autores señalan casos de cultivos positivos en humor acuoso y negativos en vítreo²¹.

La toma de muestras vítreas se puede realizar mediante aspiración simple de 0.2-0.3ml con aguja de 22G²², biopsia vítrea mediante vitreotomo (20G) sin infusión (según técnica de Doft²³) ó mediante cultivo del cassette de recolección de líquidos tras vitrectomía *pars plana*; este último tiene la ventaja de ser terapéutica de la endoftalmitis. En caso de no existir hialoides anterior, la vía limbar para aspiración vítrea es adecuada. En el 40% de casos con cultivo positivo en vítreo el cultivo de humor acuoso es negativo¹.

En ocasiones se observa un absceso en la incisión quirúrgica, claro origen de la endoftalmitis; en estos casos la realización de punción vítrea o de cámara anterior según el autor, puede obviarse pues el germen causal puede fácilmente cultivarse a partir de la muestra de dicho absceso (Figuras 7-9).

Las muestras se analizarán mediante examen directo con tinción de Gram y Giemsa y cultivo en agar sangre, agar chocolate, medio de Saboraud y caldo de tioglicolato (TG), considerándose como positivo cuando exista crecimiento, como



6	7
8	9

- Fig.6.**-Endoftalmitis tras traumatismo perforante corneal. Obsérvese la sutura de la herida a las 9 horas. Se aprecia una importante reacción ciliar; se asociaba a intenso Tyndall en cámara anterior e hipopion del 10%.
- Figs.7-9.**-Absceso corneal en la zona de la incisión quirúrgica. (Etiología: *Streptococcus pneumoniae*, figs.7-8, *Staphylococcus epidermidis*, fig.9).**Fig.7.**-Endoftalmitis 1.5 meses tras la cirugía, 1 semana tras exploración con cristal de tres espejos de Goldman;
- Fig.8.**-Endoftalmitis 2 semanas tras la cirugía; absceso localizado en una zona de dehiscencia de sutura. **Fig.9.**-Absceso corneal incisional en paciente con obstrucción de vías lagrimales.

mínimo, en dos medios sólidos ó uno líquido y otro sólido. Pese a un adecuado procesamiento de las muestras existen un 30% de cultivos negativos, según autores, que no significan una falta de infección. Los cultivos negativos se pueden explicar por esterilización de la infección por las defensas del huésped, secuestro de microorganismos en los fagocitos o mala técnica de recogida. Por este motivo Forster²⁰ propone el sistema del filtro de membrana, consistente en el cultivo de un filtro sobre el que se hace pasar el contenido del cassette de vitrectomía. Joondeph²⁴ y Rowsey²⁵ proponen la utilización de botes de hemocultivo para el procesado de las muestras intraoculares; con ambos métodos se obtienen un 91% de cultivos positivos. Pokorny²⁶ propone la ultrasonificación de las muestras antes de su procesado, encontrando resultados positivos en todas las muestras catalogadas de negativas sin ultrasonificación previa.

En cuanto al diagnóstico diferencial, éste se deberá realizar con la uveítis estéril, secundaria a restos de masas, cuerpos extraños introducidos durante la cirugía, etc. Las uveítis estériles ocurren tras la cirugía en el 2% de casos, apareciendo en el postoperatorio inmediato, cursando raramente con dolor ó disminución de visión¹². El diagnóstico diferencial se realizará, sobretodo con las endoftalmitis causadas por *Streptococcus sp* o por gérmenes gramnegativos. Ante la duda se debe proceder como si de una endoftalmitis postquirúrgica infecciosa se tratara.

I.6.-TRATAMIENTO de la ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICA

Ante la sospecha de endoftalmitis se debe instaurar prontamente un tratamiento antibiótico que cubra la mayoría de gérmenes causales de infección, modificando éste posteriormente según los resultados del cultivo microbiológico. Nunca se esperará al resultado microbiológico antes de instaurar el tratamiento, ya que una demora de 24 horas en su inicio puede provocar la pérdida funcional y/o anatómica del globo ocular.

Debido a la presencia de la barrera hematorretiniana la mayoría de antibióticos administrados de forma parenteral penetran mal en vítreo; la inflamación facilita la entrada de los antibióticos, debido a la rotura de esta barrera, pero pese a ello no se comienzan a conseguir niveles terapéuticos en vítreo hasta las 48 horas¹², por lo que es necesario la aplicación del antibiótico de forma intraocular mediante inyecciones intravítreas. La única forma de conseguir rápidamente niveles adecuados de fármaco en vítreo es la inyección intravítrea. Un antibiótico administrado vía parenteral permitirá obviar la necesidad de repetir la administración intravítrea de antibióticos.

Algunos antibióticos, como la ciprofloxacino, sí que alcanzan niveles en cavidad vítrea tras ser administrados parenteralmente, pero tienen el inconveniente de su escasa efectividad frente a *Streptococcus sp* y las crecientes resistencias del *Staphylococcus sp*. A este respecto, existe una

quinolona de nueva creación, el sparfloxacino, efectiva frente a *Streptococcus sp*, con buena penetración intraocular, prometedora en el tratamiento de estas infecciones.

En la tabla IV se puede observar el protocolo terapéutico actualizado de las endoftalmitis, según Flynn²⁷.

Junto con los antibióticos, es de una gran utilidad la utilización de corticoides. La alteración de la ultraestructura y función retinianas no son únicamente causa de la infección; la inflamación, y con ella la liberación de sustancias por células polimorfonucleares (superóxido, peróxido de hidrógeno, enzimas

Tabla IV:
Tratamiento inicial recomendado
en las endoftalmitis postquirúrgicas

A.-Intraocular

Vancomicina, 1mgr/0.1ml +
Ceftazidina, 2.25mgrs/0.1ml
(ó gentamicina, 0.1mgrs/0.1ml,
ó amikacina 0.4mgrs/0.1ml) +
Dexametasona, 0.4mgrs/0.1ml

B.-Periocular

Vancomicina, 25 mgrs +
Ceftazidina, 100 mgrs +
(ó gentamicina, 20 mgrs)
Dexametasona, 12 a 24 mgrs

C.-Tópico

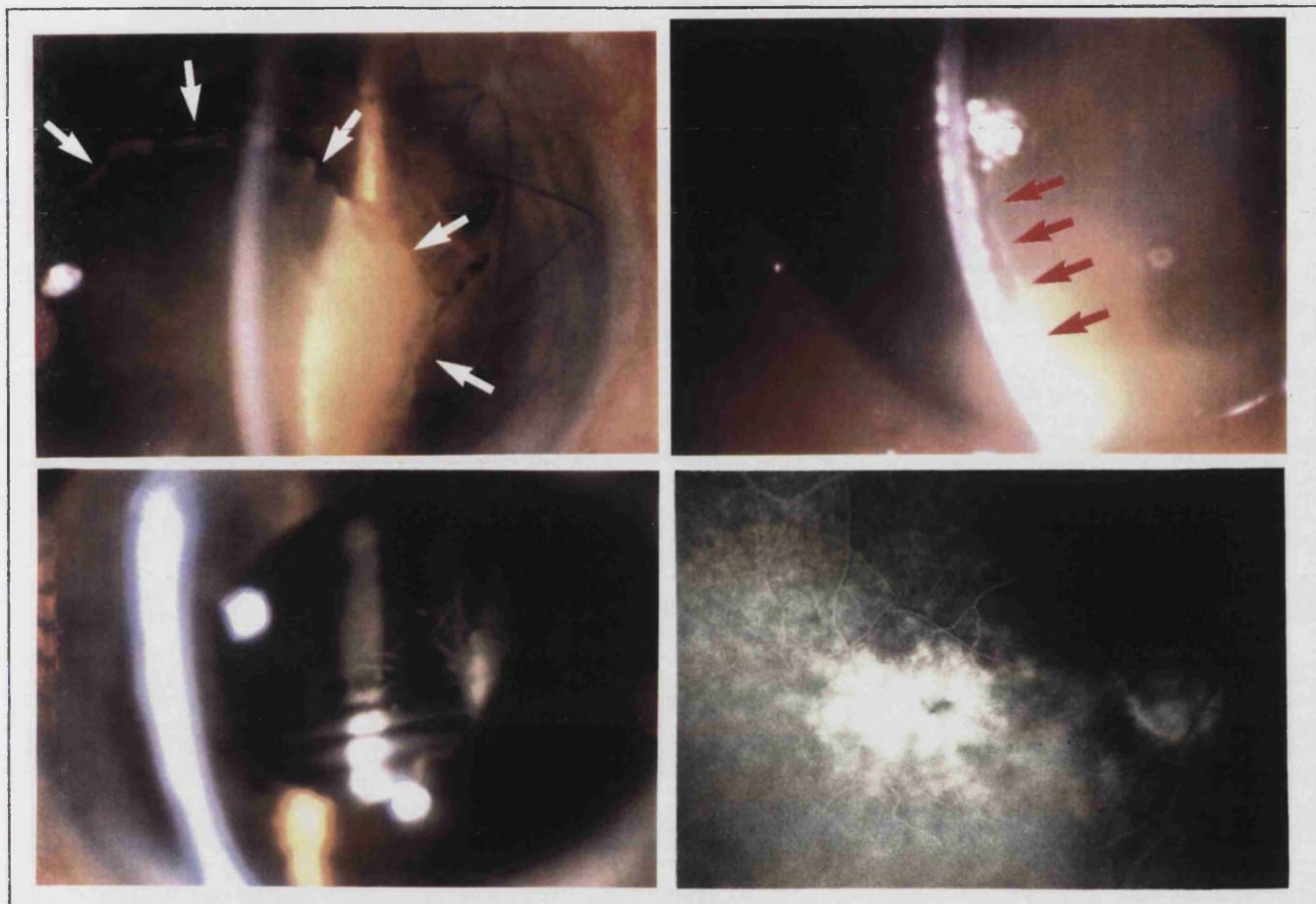
Vancomicina, 50mgrs/ml/h +
Ceftazidina, 50mgrs/ml/h +
(ó gentamicina, 14mgrs/ml
ó amikacina, 14mgrs/ml/h)
Corticosteroides +
Ciclopérgicos

D.-Sistémico

Vancomicina, 1gr IV/12h +
Ceftazidina, 1gr IV/12h
(ó sólo ciprofloxacino,
750mgrs/VO/12h para
gérmenes susceptibles)

Modificado de Flynn²⁷ et al

proteolíticas cómo elastasa, colagenasa o gelatinasa) pueden provocar desestructuración del tejido retiniano, haciendo que una infección con buena respuesta al tratamiento antibiótico tenga un mal resultado funcional debido a la aparición, entre otros, de un edema macular quístico (EMQ) (Figuras 10-13). Clásicamente se ha recomendado esperar antes de utilizarlos a que la infección se detuviera e incluso estaban contraindicados en ciertos casos de infecciones, como las debidas a hongos. Pero, en la actualidad la mayoría de autores²⁷ recomiendan su



10	11
12	13

Fig.10.-Obsérvase la malla de fibrina en cámara anterior en proceso de reabsorción. (Etiología: *Staphylococcus epidermidis*)

Fig.11.-Obsérvase la intensa reacción fibrinoide en cámara anterior y la cuña de hipopion. Las flechas señalan la separación de la malla de fibrina del endotelio corneal. (Etiología: *Streptococcus viridans*)

Fig.12.-Mismo caso anterior, 3 meses tras el tratamiento; se observan opacidades vítreas postinflamatorias en reabsorción.

Fig.13.-Mismo caso anterior, a los 5 meses del tratamiento; Se observa en la angiografía fluoresceínica en tiempos tardíos, la presencia de un EMQ.

pronta utilización, incluso como tratamiento de choque.

En cuanto a la vitrectomía *pars plana* como medida terapéutica de las endoftalmitis, existen posturas contradictorias. Como ventaja principal presenta la facilidad en la toma de muestras, la limpieza mecánica de gérmenes, y la mejoría de la circulación de fármacos al interior del ojo. Su principal desventaja radica en la necesidad de disponer de un material adecuado y la dificultad técnica de la misma. Clásicamente se indicaba ante infecciones que no respondían al tratamiento médico, y ante infecciones con mal pronóstico de entrada, como eran las endoftalmitis postraumáticas y las que ocurren en pacientes intervenidos de cirugía filtrante, ésta última en relación a su agente causal más frecuente, el *Streptococcus sp*; por esta razón, revisando la literatura, sus efectos beneficios comparados con los casos en los que no se utilizó la vitrectomía, son contradictorios. Actualmente existe un estudio prospectivo sobre el beneficio real de la vitrectomía como tratamiento de las endoftalmitis en el resultado visual final (EVS, endoftalmitis vitrectomy study²⁸).

**I.7.-ENDOFTALMITIS por GERMENES de BAJA VIRULENCIA,
ENDOFTALMITIS CRONICA POSTQUIRURGICA**

Como ya hemos señalado inflamación e infección son complicaciones temidas en la cirugía, que ocurren típicamente en períodos postquirúrgicos precoces. Con menos frecuencia, dichas complicaciones pueden manifestarse como inflamaciones de bajo grado de curso crónico y recurrente, que han recibido diversas denominaciones como, endoftalmitis crónica bacteriana²⁹, endoftalmitis tórpidas³⁰ ó endoftalmitis localizadas^{31,32} y que han sido descritas recientemente tras cirugía de extracción extracapsular de catarata e implante de LIO de cámara posterior. Estas endoftalmitis tórpidas suelen plantear problemas diagnósticos y terapéuticos. Es difícil afirmar el origen infeccioso de esta patología que suele ceder parcialmente con la corticoterapia, con características similares a las uveitis facoanafilácticas pero, actualmente se reconoce al *Propionibacterium acnes* como causa frecuente de este tipo de procesos, aunque su mecanismo patogénico es aún objeto de estudio.

I.7.1.-CARACTERISTICAS del *Propionibacterium acnes*

El *Propionibacterium acnes* (o *corynebacterium parvum*) es un germen anaerobio o microaerofílico grampositivo, catalasa e indol positivos, con características morfológicas variables, desde pleomórfico hasta forma bacilar (*rod-shaped*)³³, no

formador de esporas³⁴, perteneciente al género *Propionibacterium*, clase Actinomicetales. Crece como pequeñas colonias blancas o rosadas brillantes u opacas, necesitando para ello un medio de cultivo anaerobio estricto.

Se trata de un organismo ubicuo encontrado habitualmente en la flora anaerobia de la conjuntiva, habitante de los folículos sebáceos humanos y ha sido cultivado en más de un 43.8% de conjuntivas normales, correspondiendo al 78% de los anaerobios aislados³⁵. Patógeno oportunista, ha sido implicado en una amplia variedad de infecciones oculares y perioculares agudas como celulitis preseptales, canaliculitis, dacriocistitis, conjuntivitis y queratitis^{36,37}. También ha sido descrito como el agente causante de endoftalmitis agudas tras cirugía³⁸ o traumatismo penetrante habiéndose publicado en la literatura un total de 15 casos^{33,35,36,38-40}, 6 de ellos tras cirugía³⁵.

I.7.2.-SINDROME de ENDOFTALMITIS CRONICA POSTQUIRURGICA

Recientemente ha sido aislado en ojos con una forma inusualmente crónica e indolente de inflamación intraocular tras extracción estracapsular de catarata (EECC), síndrome primeramente descrito por Meisler⁴¹ en 1986. Hasta diciembre de 1991 habían sido publicados más de 30 casos en los que se reconoció al *Propionibacterium acnes* como causa de endoftalmitis crónica^{30,31,35,41-52}, todos tras cirugía de catarata

mediante técnica de EECC con implantación de lente intraocular (LIO), excepto en un caso descrito por Ormerod³⁵, en el cual no se implantó LIO, y otro descrito por Chien⁵³ tras extracción intracapsular de cataratas (EICC). En 4 de ellos la inflamación comenzó después o fue exacerbada tras capsulotomía Nd-YAG^{31,37,41,45-47} (laser neodinio-ytrio aluminio granate), en un caso el *P.acnes* se aisló en asociación con *Actynomices israelly*⁴⁹, y en otro con *Staphylococcus epidermidis*⁵².

I.7.2.1.-FRECUENCIA

Pese a la infrecuente presentación de casos de endoftalmitis por *P.acnes*, se trata de un agente frecuente si consideramos aisladamente el grupo de endoftalmitis de comienzo tardío en pseudofáquicos, pues es el germen más frecuente, con el 63% del total de casos⁴⁰ y el 78% de los causados por gérmenes anaerobios⁴⁶.

I.7.2.2.-CLINICA

Clínicamente el síndrome de endoftalmitis crónica por *P.acnes* cursa como una inflamación crónica de bajo grado tras cirugía^{33-35,41}, simulando en ocasiones uveitis facoanafilácticas. Cursa con fotofobia, disminución de la agudeza visual en principio leve, pero que evoluciona progresivamente a visiones de 20/100-20/300, enrojecimiento conjuntival y dolor. Este

cuadro de uveitis responde transitoriamente a tratamientos antiinflamatorios³⁷. Aunque se han descrito inicios 10 meses tras cirugía^{31,45} y tras dos años⁴⁸, lo usual es que aparezcan entre los 2 y 6 meses, con una media de 4 meses⁴¹. A veces hay precipitados queráticos granulomatosos y sobre la superficie de la lente; pudiendo cursar también con hipopion (Figuras 14-17).

Es característica la existencia de placas blanquecinas, que clínicamente pueden semejar cortex residual, sobre la cápsula posterior o la LIO^{41,42,44}, aunque no siempre aparecen. Sin embargo, Fox y Zambrano⁵⁴ lo encuentran en el 100% de casos, sugiriendo que éste sería el hallazgo más distinguible de las endoftalmitis por *P.acnes*, inusual en otras endoftalmitis. Las placas parecen ser colonias de microorganismos, quizás mezcladas con material cristalino residual^{37,42,44,54}.

Parecen ser más frecuentes en ojos con complicaciones intraoperatorias, Seidel, mechas vítreas⁵⁵, o alargamiento del tiempo quirúrgico²¹. Los signos clínicos más

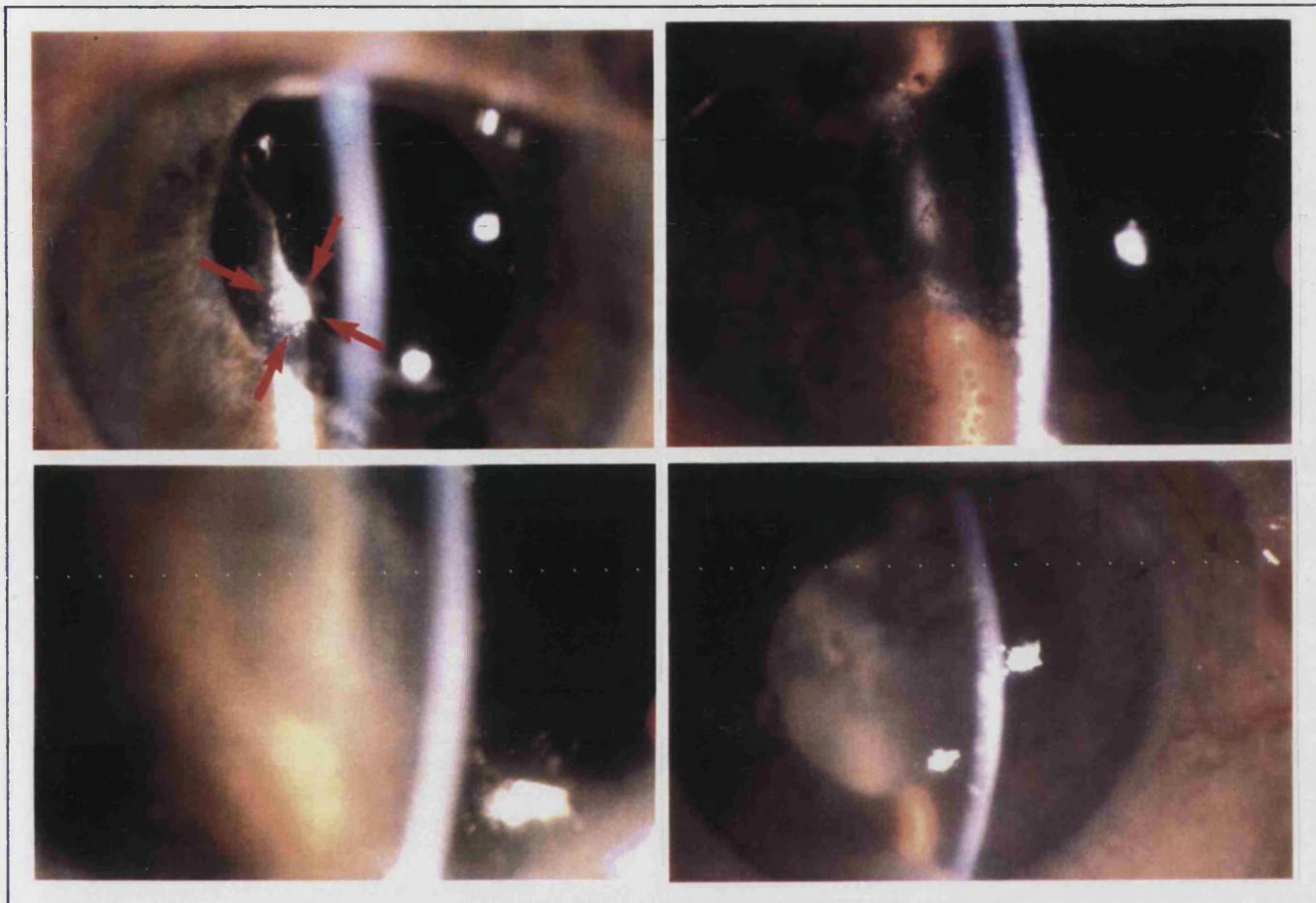
Tabla V
Signos clínicos en endoftalmitis crónicas por *P.acnes*

Placa blanquecina	100%
Vitritis	100%
Uveitis granulomatosa	55%
Uveitis no granulomatosa	45%
Hipopion	45%
Fibrina en cámara anterior	33%
Hemorragias intrarretiniana	22%

Zambrano⁵⁴ et al

frecuentes según Zambrano⁵⁴ aparecen en la Tabla V. Los filamentos de fibrina adquieren una forma particular (filamentos en sarta de cuentas), aunque están también descritos en sarcoidosis, endoftalmitis fúngicas y toxoplasmosis.

Según Apple³² existirían 5 estadios : 1.- remanentes capsulares tranquilos que no causan inflamación, 2.- clínica



14 15
16 17

ENDOFTALMITIS CRONICA POSTQUIRURGICA

Fig.14.-Aspecto biomicroscópico 2 semanas tras tratamiento; las flechas señalan la placa blanquecina capsular.

Fig.15.-Intensa reacción inflamatoria granulomatosa en cámara anterior. Obsérvese la presencia de precipitados queráticos en *grasa de carnero*

Fig.16.-Intensa reacción fibrinosa en cámara anterior. La malla de fibrina parece adoptar disposición en *sarta de cuentas*

Fig.17.-Reacción de cámara anterior asociada a intensa vitritis.

similar al síndrome tóxico de la lente, ojo irritado e inflamado, con tests vítreos negativos, 3.- uveítis anterior y afectación del vítreo adyacente al saco capsular, 4.- endoftalmitis con afectación del segmento anterior, 5.- endoftalmitis generalizada.

I.7.2.3.-METODOS DIAGNOSTICOS

La endoftalmitis por *Propionibacterium acnes* debería de sospecharse ante una inflamación intraocular crónica indolente que se desarrolla tras una extracción extracapsular de cataratas. Muchos diagnósticos pueden haber pasado desapercibidos, por lo que la incidencia real no es conocida.

I.7.2.3.1.-Toma de muestras

Se deben de tomar muestras intraoculares para cultivos tanto aerobios como anaerobios, así como para micobacterias y hongos^{35,41}; también se deben de realizar tomas para estudio citológico e histopatológico³⁷. Las muestras han de ser de humor acuoso y de humor vítreo, ya que es frecuente que el cultivo de humor acuoso sea negativo⁴³. En ocasiones es necesario tomar también muestras de la cápsula cristaliniiana (aspiración sobre la cápsula⁵⁶, biopsia, capsulectomía, extracción capsular completa previa aplicación de quimotripsina) y cultivarla, ya que es frecuente que el germen se acantone en las placas

blanquecinas, lo que explica que los cultivos de humor vítreo puedan ser también negativos^{37,48}.

I.7.2.3.2.-Procesado de las muestras

Las muestras han de ser incluidas inmediatamente en caldo de tioglicolato, cultivadas a 37°C, con escasa manipulación, debido a la extrema facilidad con que contamina los cultivos. Para extremar la anaerobiosis, se puede incluir este medio en parafina, para posteriormente cultivarlo en medio anaerobio estricto (se recomienda agar-sangre con Brucella al 5%, feniletil alcohol, ó agar kanamicina-vancomicina). Se dará más fiabilidad al crecimiento en medio sólido, debido a la facilidad de contaminación por *P.acnes*^{35,42}.

Los cultivos se deben mantener incluso 14 días, debido a que el *P.acnes* es un germen de lento crecimiento que comienza a hacerse evidente a los 7 días, rango 3-14 días⁵⁴.

Es importante que ante la sospecha de infección por *P.acnes* exista una relación estrecha con el microbiólogo, informándole del tipo de infección que buscamos -gérmenes de baja virulencia-, incluso que sea él mismo quien se encargue de la recogida de muestras debido a las extremas precauciones que se han de tener para ello ya que el *P.acnes* es un germen que contamina con mucha facilidad las muestras. El *P.acnes* no es un germen habitualmente buscado por los microbiólogos, incluso su crecimiento es considerado con frecuencia como contaminación,

no como infección, de ahí la importancia del previo contacto con el microbiólogo. También se le debe indicar la necesidad de mantener los cultivos por un período de tiempo largo , hasta dos semanas. De no indicarse ésto una muestra negativa tras 2-3 días es desechada.

I.7.2.3.3.-Histopatología

Se ha descrito la presencia del *P.acnes* asociado a la placa blanquecina^{41,44,57} o en fondo de saco capsular⁴⁶ tanto con microscopía óptica como electrónica. El examen histológico de las muestras de vítreo y cápsula muestran con frecuencia una escasa respuesta celular mixta compuesta en su mayoría de PMN (80-90%), macrófagos espumosos (10-15%) y escasos linfocitos⁵⁰, y en algunos casos células epitelioides y células gigantes⁴¹, todos ellos signos característicos de inflamación granulomatosa. Dichas características también lo son de las uveítis facoanafilácticas, por restos de material de la lente⁵⁸. La tinción Gram de los mismos rara vez revelará la existencia de gérmenes grampositivos sólo en el 8.3% de los casos^{41-43,45}.

I.7.2.4-DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

De los 50 casos de endoftalmitis tardías postquirúrgicas publicados hasta noviembre de 1991 (Tabla VI), en 30 de ellos se ha aislado el *P.acnes* (57.4%), en 7 casos el germen causal

fue el *Staphylococcus epidermidis* (12.9%)^{30,43}, en 3 la *Candida parapsilosis* (5.55%)⁴³ y en 2 mycobacterias⁵⁹ (*M.fortuitum* y *M.chenolae*).

El hallazgo de la placa blanquecina no es patognomónico del *P.acnes*, ésta también puede aparecer en casos de endoftalmitis crónica por *Cándidas*^{29,43} y *Corynebacterium sp*⁶⁰; en cambio, no suele ser un hallazgo común en las infecciones causadas por *Staphylococcus sp*, siendo en estos casos más frecuente la vitritis⁴³.

Todos estas etiologías deben de ser tenidas en cuenta a la hora de la búsqueda microbiológica, de ahí la necesidad de realizar una amplia batería de pruebas, incluyendo hongos y micobacterias.

El cuanto al diagnóstico diferencial de las endoftalmitis crónicas postquirúrgicas, éste se debe realizar sobre todo con la uveitis facoantigénica, de clínica similar (aunque suelen aparecer al 2-4^o día de la cirugía), especialmente las que se manifiestan como iridociclítis crónica con precipitados queráticos y corticodependiente^{62,63} (Figura 15), diagnóstico al que llegaremos si no encontramos ningún germen causal del cuadro⁴¹; sin embargo algunos autores han

Tabla VI
Revisión de los agentes etiológicos causales de endoftalmitis crónica postquirúrgica descritos en la literatura hasta 1992.

Gérmes causales	Nº	%
Difteroides	35	58.3%
<i>P.acnes</i>	31	50%
<i>P.arachnia</i> (43).....	1	
<i>P.granulosum</i> (62).....	1	
<i>Corynebacterium sp</i> (43)	2	
Actinomicetales		
<i>A.viscosus</i> (49).....	2	
<i>Actinomices sp.</i> (49).....	1	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (29,30,43).....	7	11.6%
<i>Staphylococcus aureus</i> (63).....	1	
Hongos.....	6	8.3%
<i>Cándida parapsilosis</i> (43)	3	5%
<i>Trichoderma sp.</i>	1	
<i>Candida famata</i> (65).....	1	
<i>Achromobacter</i> (29).....	1	
Mycobacterias (59).....	2	
<i>M.fortuitum</i>	1	
<i>M.chenolae</i>	1	
<i>Rhodococcus luteus</i> + <i>Rh. erythropolis</i> (64).....	1	

Modificado de Duch⁶¹ et al

sugerido que las uveítis facoantigénicas y las endoftalmitis crónicas por *P.acnes* representan la misma entidad; en las uveítis facoantigénicas la inflamación también desaparece tras la extirpación del saco capsular.

I.7.2.5.-PATOGENIA

El mecanismo patogénico responsable de las endoftalmitis asociadas con *P.acnes* es incierto. Parece tener un papel importante la presencia del implante intraocular, pero este hallazgo no es obligado en su desarrollo³⁵.

I.7.2.5.1.-Adherencia a superficies plásticas

El *P.acnes* tiene la propiedad de adherirse a las superficies plásticas, con lo que se introduciría durante el acto quirúrgico²⁹. Vafidis⁶⁸ ha demostrado que el simple contacto con la superficie ocular sería suficiente para contaminar casi el 30% de los implantes. La adherencia bacteriana a la superficie de la lente podría ser debido a 2 motivos⁶⁹: 1.- Atracción reversible por fuerzas electrostáticas y de Van der Waals y uniones hidrofóbicas, 2.- Producción de glicocalix por el germen, llevando a la adherencia irreversible. El primer estadio podría reducirse evitando el contacto de la lente con la superficie ocular durante la cirugía y minimizando las cargas electrostáticas lavando las LIOs con BSS previo a su

implantación; el segundo estadio es más difícil de prevenir, y depende de la superficie de la lente, así Dilly⁷⁰ y Raskin⁷¹ demuestran la mayor adherencia en las zonas hápticas, más evidente en LIOs con hápticos de polipropilene que monobloque de PMMA (polimetilmetacrilato), y Griffitis⁶⁹ la mayor adherencia en lentes de PMMA que en las compuestas de Silicona o de Poli-2-hidroxi-etil-metacrilato (PHEMA). Estos estudios nos muestran el riesgo que entraña el apoyo de la lente sobre el globo ocular antes de su implante. Menikoff⁷² encuentra una mayor incidencia de endoftalmitis tras implante de LIOs de polipropilene que de PMMA.

Recientemente se han realizado estudios de cultivos de humor acuoso extraídos en los tiempos finales de la cirugía de EECC, que resultan positivos en el 43% de casos, encontrándose en el 49% el *Staphylococcus sp*, y en un 27% *Corynebacterium sp*⁷³. Semel⁷⁴ ha comunicado el crecimiento de *P.acnes* a partir de lentes intraoculares en 4 de 12 pacientes en los que la lente fue explantada durante queratoplastia penetrante por queratopatía bullosa, lo cual indica la escasa virulencia del germen, la alta frecuencia de contaminación y la larga supervivencia en ojos pseudofacos.

Este tipo de infección, con implante, tiene cierta semejanza con otras que aparecen en otros tipos de prótesis (válvulas cardíacas, shunts cerebro-espinales, etc) donde también el *P.acnes* es un germen aislado en ocasiones³⁷.

I.7.2.5.2.-Fallo de la respuesta inmune

Los organismos de baja virulencia, como el *P.acnes*, suelen ser susceptibles a los mecanismos defensivos normales del paciente y por ello no suele su inoculación evolucionar a una endoftalmitis postquirúrgica reconocible. La endoftalmitis crónica postquirúrgica indicaría por tanto una incompleta resistencia del huésped, permitiendo la infección²⁹.

Algunos autores^{50,74,75} han señalado que el *P.acnes* es resistente a los neutrófilos y monocitos humanos. Esta habilidad para persistir sin degradación en los tejidos ha sido sugerida por algunos autores como en parte causante de la larga respuesta inflamatoria.

La adherencia a plásticos junto a la cubierta de glycocalix del germen lo protegería de la respuesta inflamatoria del huésped, permaneciendo en estado quiescente largos períodos de tiempo, explicándose así el curso clínico a brotes como una rotura del equilibrio germen-huésped, por liberación intermitente de gérmenes secuestrados, espontáneamente ó favorecido por traumatismos ó disminución de las defensas ó capsulotomía YAG^{30,31,37,41,45,47}. Otra posible explicación sería que el *P.acnes* provocara una forma de tolerancia inmunológica como la descrita para ciertos antígenos en cámara anterior, ocurriendo la inflamación cuando se rompiera la tolerancia⁷⁶.

Ormerod⁷⁷ encuentra además de forma experimental en conejos

que la zona de vítreo posterior al cristalino posee un potencial de oxidación-reducción y presión de O₂ facilitadoras del crecimiento de organismos anaerobios.

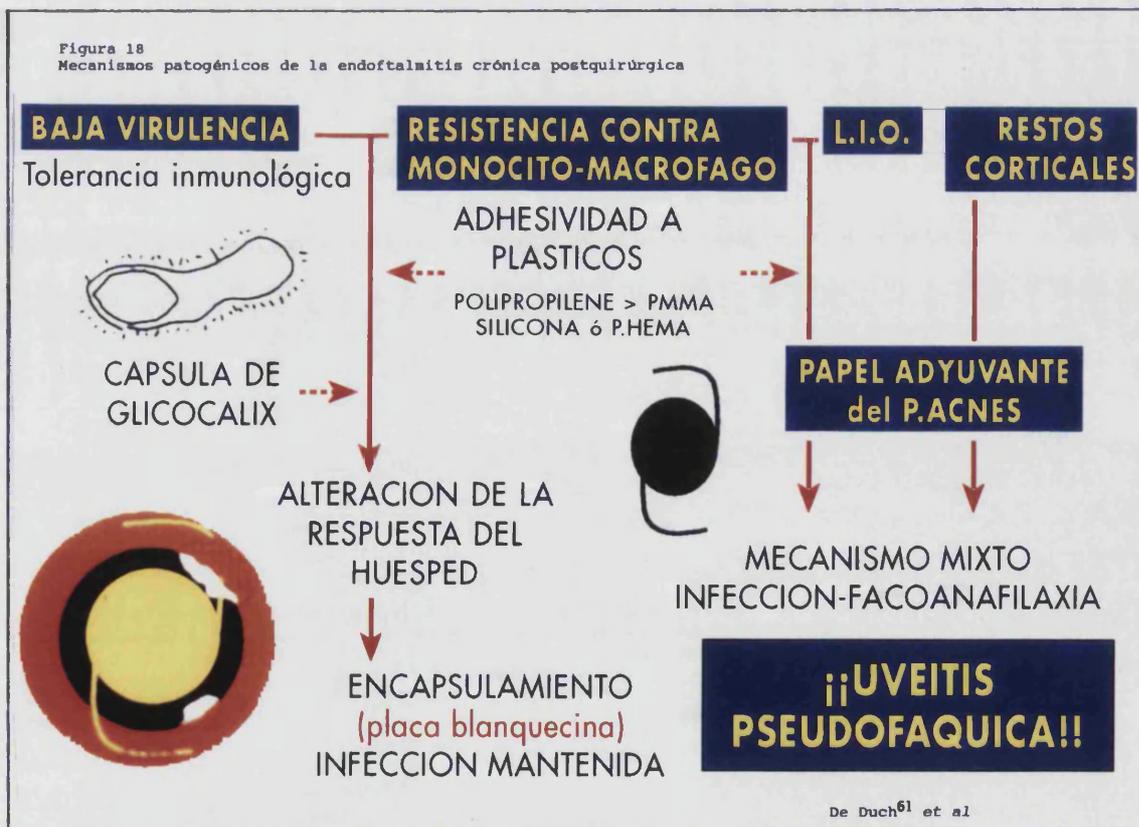
Estudios inmunohistoquímicos mediante anticuerpos monoclonales han revelado la escasez de linfocitos, siendo la mayoría de ellos T-helper (CD4), con ausencia de T-supresores, lo cual podría tener un papel importante en la persistencia de la inflamación^{78,79}. Sin embargo, en casos de infección por *P.acnes* postraumáticos la presentación y curso es más severo y rápido, indicando que este germen puede producir respuestas inflamatorias parecidas a las causadas por bacterias aerobias³⁷.

Se ha postulado además que el *P.acnes* actuaría junto al material de la lente, mediante un papel inmunomodulador. Recientemente se han descrito propiedades adyuvantes en la pared del microorganismo, que han sido utilizadas en modelos experimentales con animales para promover hipersensibilidad a las lentes intraoculares⁷⁸, sugiriéndose el *P.acnes* como papel adyuvante de las uveitis pseudofáquicas⁴². Esta propiedad adyuvante del sistema retículo-endotelial explicaría el aspecto de iridociclitis granulomatosa y las células epiteloides y macrófagos encontrados sobre el implante. También se ha postulado que puede actuar como adyuvante con material cortical residual, produciendo un mecanismo mixto infección-facoanafilaxia.

Cabría esperar pues que, anticuerpos creados contra el material de la LIO en un ojo pudieran crear problemas a la hora

de intervenir los ojos adelfos. Esta posibilidad ha sido estudiada por Yang⁶⁶, y aunque la experiencia es corta, con 13 casos, no parece haber un incremento de la inflamación en dichos ojos.

Probablemente la causa por la cual el *P.acnes* produce endoftalmitis crónicas sea una asociación de las anteriores hipótesis (Figura 18). De todos modos muchas preguntas quedan por responder sobre el papel del germen en la inflamación intraocular tras la EECC de cataratas; la más importante de ellas : ¿Hasta qué punto se imbrincan las endoftalmitis por *P.acnes* y las uveitis facoantigénicas, principal diagnóstico diferencial de dicha entidad?.



I.7.2.6.-TRATAMIENTO

P.acnes es sensible *in vitro* a múltiples antibióticos, a excepción de los aminoglucósidos, entre ellos la penicilina G, la vancomicina y la clindamicina. Pero la efectividad *in vivo* es incierta³⁷, ya que si bien la mayoría de ellos responden inicialmente al tratamiento habitual de las endoftalmitis (antibioterapia local, vitrectomía, y antibioterapia sistémica, asociado a corticoides) es frecuente la recidiva. Este hecho tendría su explicación en el encapsulamiento del germen en el saco capsular.

I.7.2.6.1.-Pauta quirúrgica-antibioterapia intravítrea

Existen variedad de esquemas de manejo de la infección, como el de Owens⁵⁶, que propone tratamiento intra-placa blanquecina con clindamicina (450 μ gr/0.1ml) asociado a burbuja de O₂ al 100% en cámara anterior. Zambrano⁵⁴ propone el siguiente, dividido en tres fases según la severidad del cuadro y la respuesta terapéutica al mismo.

1.- En casos suaves, con mejor agudeza visual, menor inflamación y mejor visión de detalles de fondo, primero realizar toma de muestras de humor acuoso y vítreo para cultivos, a la vez que se realiza inyección intravítrea de 1mgr de vancomicina⁸⁰. La vancomicina ha sido propuesta como efectiva al igual que otros antibióticos incluyendo la meticilina y

cefalosporinas, pero ofrece la ventaja de ser también la primera línea de tratamiento para otras infecciones por grampositivos como el *Staphylococcus epidermidis*, que como hemos visto también se asocia a infecciones tardías⁸¹, además de la probada no toxicidad retiniana a dichas dosis⁸². No se recomiendan los aminoglucósidos debido a que tanto el *P.acnes* como otras bacterias anaeróbicas pueden mostrar resistencias; además de su mayor retinotoxicidad.

2.- Si la inoculación intravítrea falla, se pasa a la vitrectomía vía pars plana con escisión selectiva de la placa blanquecina capsular, manteniendo suficiente zónula para soportar la LIO, e inoculando antibióticos intraoculares durante la vitrectomía según la sensibilidad del germen.

3.- En los casos inicialmente ya severos, pobre agudeza visual, mayor inflamación y menor visión de los detalles de fondo, o múltiples focos blanquecinos, elegir la capsulectomía primaria y la vitrectomía vía pars plana, y si ésta falla quitar la LIO y los restos capsulares, con posible recambio de la lente³⁰.

I.7.2.6.2.-Antibióterapia sistémica

El papel de la terapéutica intravenosa en estos casos está sujeto a controversia. Aunque Brady⁵¹ describe un caso con respuesta muy favorable a tratamiento tópico e intravenoso, la gran variedad de antibióticos utilizados (los más

frecuentemente descritos en la literatura son la cefazolina, ceftriaxona y clindamicina IV) no cambian el pronóstico respecto al tratamiento médico ya descrito con vancomicina⁴³. La determinación de la curación en estos casos es difícil ya que un porcentaje no despreciable (3/12 según Fox⁴³) tuvieron cultivos positivos tras vitrectomía vía pars plana y capsulectomía, lo que obligó al explante de la LIO y cápsula; y 6/12 siguieron usando corticoterapia tópica a largo plazo, por inflamación crónica de bajo grado o episodios de uveítis anterior aguda.

I.7.2.6.3.-Resumen

En la actualidad el tratamiento todavía permanece controvertido, aunque la mayoría de autores recomiendan recoger cultivos con vitrectomía vía pars plana, capsulectomía con eliminación selectiva de la placa blanquecina con o sin recambio de la LIO, e inoculación de hidrocloreuro de vancomicina en dosis de 1mgr, por ser efectivo contra *P.acnes* y *S.epidermidis*, y no ser una dosis tóxica. El uso de corticoides intraoculares como 0.4mgrs de dexametasona es opcional, pero se recomienda en casos con avanzada inflamación⁴³. La mayoría suele mejorar tras este tratamiento, no siendo necesario la ampliación del uso de la antibioterapia, indicándonos que la causa de este síndrome está en el acantonamiento del germen en la cápsula.

El efecto del retraso en la intervención quirúrgica sobre la agudeza visual final es desconocido. En general estas endoftalmitis tienen mejor pronóstico que otras endoftalmitis, con agudezas visuales finales según las series entre 20/100 y 20/20⁴³, con una excelente agudeza visual media de 20/40. Peores agudezas visuales serían debidas a posibles complicaciones de la inflamación crónica mantenida, como edema macular quístico (EMQ) y membranas ciclólicas²⁹, desprendimiento de retina⁴¹ ó trombosis de la vena central de la retina⁴³.

II**FACTORES PATOGENICOS de la INFECCION POSTQUIRURGICA**

Tras realizar este breve recordatorio sobre la endoftalmitis postquirúrgica trataremos de objetivar las causas de la misma y su prevención. En primer lugar intentaremos conocer las posibles fuentes de infección, así como sus mecanismos de transmisión.

II.1.-Las FUENTES de INFECCION

Respecto a las fuentes animadas, y en particular en humanos, podemos diferenciar dos grupos fundamentales de portadores: a) los portadores de microorganismos potencialmente patógenos que, sin embargo no presentan clínica (portador asintomático), y b) portadores de microorganismos saprofitos, inicialmente apatógenos que pueden convertirse en patógenos,

bien por desplazarse a una localización diferente de la habitual o bien por las especiales circunstancias que rodean a los sujetos susceptibles; este último mecanismo es el más importante.

II.1.1.-CLASIFICACION de las FUENTES DE INFECCION

II.1.1.1.-ATENDIENDO AL PACIENTE RECEPTOR, las fuentes de infección se pueden clasificar en endógenas, exógenas o mixtas. Tabla VII

Tabla VII
Gérmenes causantes de infección y modo de contaminación según origen de la misma

ORIGEN	ENDOGENO		EXOGENO	
	Paciente		Equipo quirúrgico Staff	Material Medio ambiente
SITIO	Piel Nariz	Gastro-intestinal	Piel Nariz	
PATOGENO	<i>S.aureus</i> <i>S.epidermidis</i>	Gram-negativos Bacilli <i>E.colli</i> <i>Bacterioides sp.</i> <i>Clostridium sp.</i> <i>S.faecalis</i>	<i>S.aureus</i> <i>S.epidermidis</i>	<i>S.aureus</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Aspergillus sp.</i>
MODO de CONTAMINACION	Contacto con colonizado ó sitio de infección		Aire (piel) Contacto-mano (guante agujereado)	Aire (<i>Aspergilli</i>) Contacto

Ayliffe⁸³ et al

II.1.1.1.1.-Fuente endógena: la fuente de infección es el propio individuo, es decir, existe una **autoinfección**. Esta puede ser de tres tipos: a) el paciente padece una infección sintomática, que en el caso ocular podría ser una dacriocistitis, blefaritis, un orzuelo activo, una

conjuntivitis, etc.; b) el paciente es portador asintomático de gérmenes potencialmente patógenos; a este respecto, es interesante comprobar la flora conjuntival en pacientes que han sufrido conjuntivitis previas, ya que ésta con frecuencia varía, también es importante valorar el riesgo de presencia de gérmenes grampositivos como *Streptococcus sp* en pacientes con obstrucción de vías lagrimales o en pacientes mayores de 60 años, ó gramnegativos como *Pseudomona sp* en portadores crónicos de lentes de contacto ó portadores de prótesis oculares en el ojo adelfo; c) el paciente es portador de flora comensal, inicialmente apatógena que se convierte en patógena en situaciones especiales. Dicha flora puede ser propia del paciente o puede ser una flora adquirida. Este es el mecanismo más frecuente, y el problema fundamental radica en cómo valorar si realmente esta flora comensal es propia del paciente o es adquirida, en cuyo caso se trataría de una flora mixta o exoendógena. Según Speaker⁸⁴, la flora periocular del paciente sería el origen más frecuente de infección en las endoftalmitis postquirúrgicas.

II.1.1.1.2.-Fuente exógena: en esta podríamos encontrar: a) fuente de infección humana, proveniente de otros pacientes, personal sanitario, visitas, etc; b) fuente de infección animal, proveniente de mamíferos, aves o vegetales, de escasa importancia en cirugía programada, es crucial su sospecha en cirugía de urgencias de traumatismos perforantes

del globo ocular; c) fuentes de infección inanimada, sobre todo debida a microorganismos gramnegativos, que pueden contaminar ambientes húmedos o con materia orgánica como agua y otros fluidos u objetos de uso diagnóstico o terapéutico (nebulizadores, etc).

II.1.1.1.3.-Fuente mixta: es la de más importancia, y consiste en la previa colonización del sujeto por flora propia del hospital.

II.1.1.2.-ATENDIENDO AL ORIGEN, las fuentes o focos de infección más frecuentes son el foco orofaríngeo, el foco cutáneo, el cutáneo-mucoso y las fuentes inanimadas.

II.1.1.2.1.-Foco orofaríngeo: en el medio hospitalario está ampliamente admitida la importancia del foco nasofaríngeo como fuente exógena, endógena o mixta de numerosas infecciones nosocomiales. Factores exógenos o endógenos pueden facilitar la colonización de dicho foco; así tenemos la edad avanzada, la severidad de la enfermedad de base, la diabetes, el alcoholismo, la existencia de acidosis, coma, uremia, hipotensión, leucocitosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ó déficit nutricional como factores endógenos, y el humo del tabaco, la intubación, el sondaje nasogástrico ó los tratamientos antibióticos previos como factores exógenos. Estos factores predisponentes facilitan que se altere la flora

saprofita habitual y se asienten otros gérmenes. Los gérmenes más frecuentes son: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, cocos anaerobios, bacteroides y algunos hongos como *candidas*; siendo los más importantes en las endoftalmitis las cepas A y B de *Streptococcus* y los *Staphylococcus aureus*.

Del 10 al 70% de adultos sanos son portadores nasales intermitentes de *Staphylococcus aureus*, y el 15% son portadores continuos. Las nasofaringes del equipo quirúrgico son el reservorio exógeno más importante de las infecciones de las heridas quirúrgicas causadas por *Staphylococcus aureus*. Este dato aconseja durante la intervención el evitar la conversación, y sobre todo los gritos⁸⁵.

II.1.1.2.2.-Foco cutáneo: Podemos distinguir dos tipos de flora en la piel, la flora residente y la flora transeúnte. La flora residente incluye todos aquellos microorganismos que habitualmente sobreviven y se multiplican en la piel. Esta flora difiere de unos sujetos a otros, aunque los cocos grampositivos, y de entre ellos los *Staphylococcus coagulasa negativos* constituyen su componente principal, destacando *S.epidermidis* en el 50-75% de ellos, seguido de *S.hominis*, *S.haemolyticus* y *S.saprophyticus*; También podemos encontrar cocos anaerobios y bacilos grampositivos como *Corynebacterium* y *Propionibacterium*, así como *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus alfaemoliticus*, frecuentes estos en recién nacidos y mayores de 60 años. En las manos se encuentran

sobretudo alrededor y debajo de las uñas. Es una flora poco virulenta, aunque el 10-20% de microorganismos se encuentran en las hendiduras o grietas donde el estrato córneo dificulta su eliminación por simple lavado⁸⁶, por lo que se necesitan eliminar con antisépticos. La flora transeúnte incluye microorganismos que no se multiplican en la piel sino que están de paso. Entre éstos podemos incluir al *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.*, *E.coli*, *Enterobacter sp.*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Candida*. El *S.aureus* coloniza mal la piel intacta, aunque se encuentra en el 20% de la piel del perineo de individuos sanos. Dicha flora se elimina fácilmente con el lavado, pues no están adheridas a la piel. Los focos cutaneos aparecen sobre todo en pacientes con dermatitis, psoriasis, alteraciones neurológicas, adictos a drogas vía parenteral (ADVP) y diabéticos.

II.1.1.2.3.-Foco cutáneo-mucoso. En este apartado se incluye la mucosa conjuntival y la piel de los anejos, importantes para entender la patogenia de la infección postquirúrgica en oftalmología. Se considera que el *Staphylococcus epidermidis* y los *Corynebacterium sp* (sobre todo el *C.xerosis*) son los gérmenes más frecuentemente encontrados⁸⁷, aunque el descubrimiento de gérmenes patógenos es frecuente, encontrándose en 1/4 de conjuntivas aparentemente sanas (Tabla VIII). La proporción de gérmenes anaerobios es alta, aumentando con la edad⁴².

Tabla VIII
Principales gérmenes encontrados en conjuntivas normales y en pacientes portadores de lentes de contacto

		(1)	(2)	(3)	LC	
GRAM ⁺	COCOS	<i>S.epidermidis</i>	75-90%	68.5%	44.9%	
		<i>S.aureus</i>	25-40%	42%	28.5%	10%
		<i>Streptococcus sp</i>	2-10%	2.8%		16.7%
		<i>Micrococcus sp</i>		2.6%		
BACILOS	<i>Corynebacterium sp</i>	20-75%	28.7%			
	<i>P.acnes</i>	50%	3.2%			
GRAM ⁻	COCOS	<i>Neisseria-Branhanelia catarrhalis</i>	5%	0.7%	0.4%	10%
		<i>Enterobacteriaceae</i>	0.5%		16.5%	23.3%
	BACILOS	<i>Pseudomonas sp</i>			1.4%	30%
		<i>Acinetobacter</i>			1%	10%
		<i>Haemophilus</i>			1.4%	
		<i>Moraxella</i>			0.3%	

Modificado de Denis⁸⁷ et al, (1): Locatcher; (2): Khorazo;
(3): De la Brosse; LC: portadores de lentes de contacto.

La flora conjuntival normal varia en pacientes portadores de lentes de contacto, en los que se encuentra un aumento de bacilos gramnegativos, especialmente *Pseudomonas sp* (Tabla VIII).

Los hongos están presentes en la conjuntiva en porcentaje variable, 4-29% según las series^{1,88}. Los más frecuentemente encontrados son hongos micelados (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Cladosporium*) y levaduras (*Candidas*, *Rhodotorula*, *Geotrichum*).

II.1.1.2.4.-Fuentes inanimadas. Algunos microorganismos, por sus escasas exigencias nutritivas y su relativa resistencia a los agentes ambientales pueden

multiplicarse en determinados fluidos que se comportan como reservorios del mismo. Esto es especialmente apreciable en bacilos gramnegativos que tienen gran capacidad para sobrevivir o multiplicarse en áreas húmedas (nebulizadores, equipos de respiración asistida, humidificadores y algunas sustancias antisépticas). Ninguna solución carece de riesgo, incluso el agua destilada; así, la *Pseudomona aeruginosa* contamina con facilidad los antisépticos derivados del amonio cuaternario (cetrimide). El papel del suelo como fuente de infección es infrecuente, aunque en algunos casos un mal sistema de ventilación podría introducir partículas de suciedad y polvo procedentes del suelo exterior al hospital.

II.2.-MECANISMOS DE TRANSMISION

Controlar el origen de la infección es con frecuencia difícil, siendo más fácil actuar sobre los mecanismos de transmisión. Así, podemos encontrar tres mecanismos fundamentales de transmisión de la infección que son, el contacto directo, la transmisión aérea y la transmisión por antisépticos o desinfectantes.

II.2.1.-TRANSMISION POR CONTACTO DIRECTO

Es el contacto directo persona-persona, siendo su forma más frecuente la transmisión por las manos. El personal

sanitario adquiere en las manos una gran carga de microorganismos patógenos, probablemente debido al uso frecuente de antisépticos que destruyen la flora residente normal y a la exposición frecuente a dichos microorganismos. Respecto a los pacientes, cuanto mayor es la estancia en el hospital, mayor es la presencia de flora transeúnte, sobre todo de bacterias gramnegativas y flora fecal, que se añaden a la flora residente. Los microorganismos aislados de las heridas quirúrgicas coinciden con frecuencia con los que se han podido determinar en las manos del personal que atiende a los pacientes. Con respecto a la infección de la herida quirúrgica, son de gran importancia los *S.aureus* y los *Streptococcus*. Respecto al *S.aureus*, es importante tener en cuenta que el 70-80% de portadores nasales lo tienen también en los dedos; los *Streptococcus sp.* son frecuentemente encontrados en las manos del personal en situaciones epidémicas en la comunidad (infecciones cutáneas, respiratorias, gastrointestinales...).

II.2.2.-TRANSMISION POR EL AIRE

Los microorganismos se desplazan por el aire envueltos en núcleos goticulares, partículas de polvo o células descamadas de la piel (el 10% de la descamación cutánea normal contiene conglomerados de microorganismos), y por tanto podrían depositarse sobre la herida quirúrgica. Los núcleos goticulares o aerosoles se generan por la tos, espiración o el estornudo,

y según el tamaño de los mismos pueden ser *gotitas de Pflüge* ($>5\mu\text{m}$ de diámetro) que rápidamente caen al suelo, o *núcleos de Well* ($<5\mu\text{m}$ de diámetro) que permanecen suspendidas en el aire mucho tiempo. Las partículas de polvo suelen sedimentar rápidamente. Dependiendo de la fuente de contaminación encontraremos distintos tipos de microorganismos (Tabla IX).

En general las bacterias gram-negativas pierden su actividad antes que los cocos grampositivos, de ahí que el aire sea con mayor frecuencia

Tabla IX:
Microorganismos responsables de la transmisión aérea según la fuente de contaminación

Fuente de contaminación	Microorganismos
Núcleos goticulares tracto respiratorio (personal, visitas, pacientes)	<i>Pneumococo</i> Otros <i>Streptococcus sp</i> <i>Staphylococcus sp.</i>
Microorganismos desprendidos desde la piel durante la actividad cotidiana	<i>Staphylococcus sp.</i>
Técnicas rutinarias de cuidado del paciente	<i>Staphylococcus sp.</i>
Aerosoles, aire acondicionado, superficies	<i>Pseudomona sp.</i> Otros gramnegativos

Gomez⁸⁸ et al

mecanismo de transmisión de infección por cocos grampositivos.

El germen más frecuentemente encontrado en éste tipo de transmisión es el *S.aureus*, con origen en portadores nasales; así, cultivos del aire durante la cirugía descubren contajes de $0.03\text{UFC}/\text{pie}^3$ (unidades formadoras de colonias) de *S.aureus*, siendo el inóculo mayor en presencia de personal con infecciones ecematosas. Pero, aún así la infección vehiculizada por este mecanismo es rara; a este respecto Ayliffe⁹⁰ en un estudio sobre 251 intervenciones en pacientes expuestos a un portador dérmico en la periferia de quirófano encuentra infección sólo en 4 casos. De todos modos, es probable que muchas colonizaciones por gérmenes sensibles a

antibióticos pasen desapercibidas; así, en 1963 Burke⁹¹ encuentra que de 50 heridas en que se aisló el *S.aureus*, sólo 4 se encontraban clínicamente infectadas, probablemente debido a que el control de la infección es más un problema cuantitativo que cualitativo⁹². En el caso del *S.epidermidis* estos estudios son mucho más complicados debido a que es el componente fundamental de la flora saprofita tanto de la piel como de la mucosa conjuntival, siendo difícil diferenciar factores microbianos debidos a contaminación durante la cirugía de los originados por microorganismos adquiridos en el postoperatorio⁹².

Otros orígenes menos frecuentes de contaminación aérea estarían en superficies y suelos, facilitado por limpiezas en seco de superficies (barridos con cepillos o mopas) y los equipos de ventilación y aire acondicionado, vehículo de gérmenes gramnegativos, sobre todo *Pseudomonas*.

II.2.3.-TRANSMISION POR ANTISEPTICOS, DESINFECTANTES U OTROS MEDIOS LIQUIDOS

La contaminación de los antisépticos puede ser debida a una mala manipulación del envase, por estar éste abierto o no ser sustituido en su momento; pero también se han dado casos de contaminación durante el proceso de elaboración. Así, se ha descrito la contaminación de povidona iodada por *Pseudomona cepacia*⁹³ ó la contaminación del violeta de genciana por *Mycobacterium chenolae* y *M.fortuitum*, en ambos casos debido a

contaminación del agua utilizada en su elaboración.

Se han descrito casos de infección ocular postquirúrgica por *Pseudomonas sp* tras limpieza ocular con suero salino no esterilizado⁹⁴⁻⁹⁶. La contaminación también puede ser debida a hongos; así, se han descrito epidemias de endoftalmitis por *Candida parapsilosis*⁹⁷ ó por *Paecilomyces lilacinus*⁹⁸ debidas a contaminación por los mismos de una partida de solución de irrigación intraocular.

Los colirios utilizados habitualmente en el pre y postoperatorio inmediato pueden ser también vehículos de infección. Normalmente suelen contener conservantes como el cloruro de benzalconio y/o feniletanol⁹⁹, pero pese a ello se ha descrito contaminación de los mismos¹⁰⁰⁻¹⁰³ hasta en el 29% de casos, siendo más frecuente ésta por gérmenes gramnegativos¹⁰³.

Un aspecto importante en la contaminación de fluidos es el referente a los líquidos de conservación corneal utilizados en bancos de corneas para cirugía de trasplante corneal. La contaminación en estos casos suele ser debida a gérmenes propios del donante que sobreviven en el líquido de conservación corneal, variando su frecuencia entre el 14 y el 28% de casos¹⁰⁴⁻¹⁰⁸ y siendo más frecuentemente debidas a gérmenes grampositivos¹⁰⁹.

II.3.-EL HUESPED. FACTORES ENDOGENOS y EXOGENOS

El desarrollo de una infección, sea nosocomial o extrahospitalaria, depende de la interacción de tres factores: el *huésped*, el *microorganismo* y el *ambiente* en que los dos anteriores se interrelacionan. Algunos factores endógenos nos pueden servir para identificar pacientes de alto riesgo de infección, en los que deben extremarse las medidas preventivas.

La mayor parte de las infecciones son de origen endógeno, causadas por microorganismos que colonizan al huésped, formando parte de su flora microbiana comensal, y son o no patógenos dependiendo fundamentalmente del estado del huésped. Estas infecciones no disminuyen mejorando las técnicas de saneamiento, sino con el avance de los conocimientos sobre los factores intrínsecos y extrínsecos que sitúan a un paciente en riesgo de infección.

II.3.1.-MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUESPED

II.3.1.1.-MECANISMOS DEFENSIVOS GENERALES O INESPECIFICOS

II.3.1.1.1-Piel y mucosas

La integridad morfológica de la superficie corporal constituye una barrera mecánica contra la invasión de microorganismos, es el llamado efecto barrera. Aparte de este

efecto, la piel posee propiedades antibacterianas como la sequedad relativa, una leve acidez y la presencia de una flora comensal normal.

En lo que respecta a las mucosas, éstas en general están bañadas por secreciones con propiedades antibacterianas, como la lisozima, inmunoglobulinas (Igs) como la IgA ó IgG, y proteínas fijadores de hierro (Fe), siendo una de sus funciones más importantes la defensa inmunológica contra antígenos como virus, bacterias u otras partículas. La mucosa conjuntival no sólo posee células especiales involucradas en reacciones inmunológicas, como las células de Langerhans, sino también muchos linfocitos que penetran la cubierta mucosa. En muchas zonas los folículos linfáticos aparecen en el tejido conjuntival, que contiene linfocitos T y B, varios subtipos de células reticulares y macrófagos. Al contrario que el ojo, la conjuntiva posee su propio sistema de drenaje linfático. Además la conjuntiva es fuente de reflejos, incluyendo la secreción lagrimal y el parpadeo, que facilitan la eliminación de sustancias irritantes o contaminantes.

La película lagrimal a parte de otras funciones como evitar la desecación corneal, mantener el poder de refracción, potenciar la penetración de oxígeno en la córnea y mantener la deshidratación corneal debido a su hiperosmolaridad, cumple un importantísimo papel en los mecanismos de defensa inmunológica contra las infecciones. Las proteínas específicas de la lágrima son la lactoferrina, lisozima, prealbúmina e inmunoglobulinas.

Normalmente las proteínas séricas procedentes de los vasos conjuntivales no penetran en el líquido lagrimal, pero pueden hacerlo en casos de conjuntivitis, síndrome sicca u otras situaciones patológicas. La prealbúmina representa aproximadamente un tercio de las proteínas específicas de la lágrima, siendo especialmente importante para la estabilidad de la película lagrimal. Las inmunoglobulinas proceden en su mayor

parte de la conjuntiva y consisten básicamente en IgA y IgG¹¹⁰ (Tabla X). La IgA se encuentra

Tabla X
Inmunoglobulinas de la película lagrimal respecto al suero

Inmunoglobulinas	Película lagrimal (mgr/100ml)	Suero (mg/100ml)	Proporción película lagrimal/suero
Proteínas totales	800	6500	1:8
IgG	14	1000	1:70
IgA	17	170	1:10
IgM	<5	100	<1:18
IgD	<1	11	1:11
IgE	250 ng/ml	2000 ng/ml	1:8

McClellan¹¹⁰ et al

disminuida en portadores crónicos de lentes de contacto¹¹¹; en situaciones patológicas, conjuntivitis ó rechazo de trasplante, aumenta la cantidad de las mismas secretadas por la glándula lagrimal, cuyo intersticio posee numerosos linfocitos y células plasmáticas. El líquido lagrimal también contiene proteasas y activadores del plasminógeno así como proteínas bactericidas (lisozima, β -lisina y lactoferrina) producidas especialmente por la glándula lagrimal. La lisozima es conocida desde 1922 (Flemming); ataca la pared bacteriana de algunos gérmenes grampositivos, pero la mayoría de gramnegativos y *Staphylococcus sp* son insensibles a ella. La lactoferrina capta iones hierro,

necesarios en la replicación bacteriana, inhibe el sistema del complemento y tiene un papel antiinflamatorio.

En el período postoperatorio inmediato las tasas de Igs, lactoferrina y lisozima disminuyen más de la mitad hasta el tercer día postcirugía, provocando pues durante ese período una zona crítica de infecciones¹.

II.3.1.1.2.-Flora microbiana autóctona

Su mecanismo de protección se debe a varias razones:

- a)competencia por los mismos nutrientes (interferencia),
- b)competencia por los mismos receptores presentes en las células del huésped (tropismo), c)producción de bacteriocinas, productos bacterianos tóxicos para otros microorganismos,
- d)estímulo continuo del sistema inmunológico para mantener un nivel bajo pero constante de expresión de las moléculas del Sistema Mayor de Histocompatibilidad Clase II (DR) en los macrófagos, y e)estimulación de los factores inmunes de protección cruzada, como los denominados anticuerpos naturales.

II.3.1.1.3.-Tropismo tisular

En los tejidos existen receptores que permiten la fijación de microorganismos. La unión de éstos a un receptor depende de la presencia de un ligando complementario en el microorganismo. La especificidad del receptor y del ligando varían de forma

independiente, encontrándonos que unos microorganismos colonizan perfectamente unos tejidos y no otros (tropismo tisular). Los receptores de las células del huésped pueden variar; así, existen evidencias que sugieren la modificación tras ciertas infecciones virales de los tropismos tisulares, lo cual facilita la colonización por otros microorganismos, como ocurre a nivel ocular tras infecciones por adenovirus.

II.3.1.1.4.-Aspectos inespecíficos del sistema inmunológico

En este grupo encontramos las células del sistema retículo-endotelial (células fagocíticas) y las citoquinas, polipéptidos producidos por los macrófagos y linfocitos activados durante la respuesta inicial del organismo a la invasión de un agente extraño y cuya composición química es independiente del estímulo que la desencadena.

II.3.1.2.-MECANISMOS DE DEFENSA ESPECIFICOS

II.3.1.2.1.-Respuesta inmune humoral

Esta representada por los anticuerpos. Su acción se realiza a varios niveles, provocando la opsonización de los microorganismos para su posterior ingestión y destrucción por células fagocíticas, la lisis de los microorganismos mediante el sistema del complemento, la neutralización de las toxinas,

la inhibición de la fijación de una o más células del huésped y la inhibición de la infectividad de los virus extracelulares.

II.3.1.2.2.-Inmunidad mediada por células.

Está representada por los fagocitos mononucleares y los linfocitos T, que regulan la mayoría de los aspectos del reconocimiento inmunológico específico. Si se alteran estos mecanismos pueden aparecer infecciones por organismos intracelulares (*Listeria monocitógenes*, *Legionella*, *Pneumocistis carinii*, virus y hongos).

II.3.2.-FACTORES de RIESGO ENDOGENO

II.3.2.1.-LA EDAD

Los pacientes con edad avanzada son más propensos a la infección nosocomial. Más del 50% de infecciones nosocomiales se dan en pacientes mayores de 65 años. El proceso de envejecimiento incluye cambios en las defensas barrera e inmunológicas y la malnutrición protéico-calórica es más común entre los pacientes de edad avanzada, contribuyendo a provocar alteraciones de la inmunidad.

II.3.2.2.-EL ESTADO de NUTRICION

Tanto la obesidad extrema como la malnutrición pueden afectar las defensas del paciente. Así, en el obeso la abundancia de tejido graso, mal irrigado, favorece el acantonamiento de microorganismos potencialmente patógenos, además de dificultar la manipulación quirúrgica. En los estados de malnutrición graves existe una disminución importante de la respuesta inmune celular.

II.3.2.3.-GRAVEDAD del PACIENTE

Existen índices que relacionan la gravedad del paciente con la mortalidad, pero como predictores del riesgo intrínseco de infección no cubren las necesidades del epidemiólogo. Uno de los primeros intentos en predecir el riesgo de infección de la herida quirúrgica incluye como uno de los factores que incrementa el riesgo la existencia de tres o más enfermedades subyacentes.

Estos factores se han sustituido por una valoración subjetiva de la gravedad, tal como la puntuación ASA (Sociedad Americana de Anestesiología), diseñada para la evaluación preoperatoria del estado físico global del paciente, y que va desde 1 (sano) a 5 (esperanza de vida menor de 24 horas), en un intento de valorar la susceptibilidad intrínseca del huésped a la infección (Tabla XI).

Tabla XI
Riesgo de infección de la herida quirúrgica en función del tipo de cirugía y de la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA)

Factores de riesgo	Riesgo de infección
Tipo de cirugía	
Limpia	2.1
Limpia-contaminada	3.3
Contaminada	6.4
Sucia-infectada	7.1
Clasificación ASA	
1	1.5
2	2.1
3	3.7
4	5.5
5	7.1

Blanco¹¹² et al

II.3.2.4-NATURALEZA DE LA ENFERMEDAD DE BASE

La enfermedad de base puede modificar la susceptibilidad a las infecciones según diferentes mecanismos; así una inmunidad celular anormal ocurriría en pacientes con enfermedad de Hodgkin, otros linfomas, tratamientos corticoideos, uremia o SIDA; una función fagocítica anormal ocurriría en la diabetes mellitus (DM), leucemias agudas, tratamientos con corticoides, citotóxicos o drogas alquilantes, y en déficits nutricionales; un funcionamiento anormal de los anticuerpos acontecería en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma histiocítico, hipogamaglobulinemia congénita, mieloma múltiple y tratamientos con drogas alquilantes o antimetabolitos; la alteración del sistema retículo-endotelial ocurriría en pacientes con cirrosis o en esplenectomizados. Una interferencia de las barreras mecánicas frente a la infección

podría ocurrir tras traumatismos, en úlceras de decúbito, insuficiencia vascular, o ciertas enfermedades de la piel, como eccemas. Así mismo, existiría una facilidad de la colonización por microorganismos potencialmente patógenos en la DM y el alcoholismo, debido a un mayor tropismo tisular por bacilos aerobios gramnegativos en dicho tipo de pacientes.

II.3.3.-FACTORES DE RIESGO EXOGENO

II.3.3.1.-EL MEDIO AMBIENTE FISICO DEL HOSPITAL

El diseño del hospital debe ser adecuado en cuanto a manejo del paciente de alto riesgo infeccioso, así como en el aislamiento del paciente potencialmente *contaminante*.

Respecto al saneamiento del hospital, las paredes y techos no suelen estar muy contaminados, siempre que su superficie permanezca intacta y seca. En el suelo se encuentran concentraciones microbianas superiores a la de las paredes; una adecuada limpieza elimina el 80% de microorganismos, frente a la desinfección, que elimina el 90-95%, pero pese a esto la recontaminación es rápida, pudiendo los recuentos microbiológicos alcanzar en 1-2 horas los niveles prelimpieza o desinfección¹¹³. La propagación directa desde estos reservorios sería altamente contaminante, sin embargo su propagación aérea es difícil¹¹⁴, no jugando un papel importante salvo en determinadas circunstancias como cirugía protésica,

transplante de médula ósea o en pacientes muy inmunodeprimidos. En estos casos la existencia de sistemas de flujo laminar y los filtros HEPA (*High efficiency particulate air*) que proporcionan una atmósfera aséptica pueden disminuir un importante factor de riesgo.

II.3.3.2.-EL PERSONAL DEL HOSPITAL

Como ya indicamos antes, el personal actuaría como posible reservorio y fuente de infección, fundamentalmente de *Staphylococcus sp.*

II.3.3.3.-INTERVENCIONES DIAGNOSTICAS Ó TERAPÉUTICAS del PACIENTE

La prescripción de fármacos inmunosupresores pueden predisponer al paciente a las infecciones. Los corticoides provocan depresión de la inmunidad celular y disminución en el nivel de anticuerpos, inhiben la migración celular y alteran la fagocitosis y digestión celular. Se considera que el riesgo de infección se incrementa a partir de 50 mgrs de prednisona al día durante más de dos semanas¹¹⁵.

El tratamiento antimicrobiano, como veremos posteriormente, pese a ejercer un efecto antibiótico también altera la microflora del organismo, provocando una selección de cepas resistentes, que suelen ser más virulentas y consecuentemente de más difícil tratamiento.

Respecto a la radioterapia, dosis moderadas de radiación ionizante son capaces de disminuir la actividad proliferativa de las células de la médula ósea.

Ciertos procedimientos diagnósticos-terapéuticos pueden facilitar la contaminación; este hecho ocurre con frecuencia en el caso de sondas naso-traqueales, que alteran las defensas del huésped frente a la infección, ya que suponen un traumatismo para la nasofaringe, alterando las defensas locales, como el filtro nasal, la tos, la mucosa respiratoria, las inmunoglobulinas locales y los factores leucocitarios y del complemento. En el postoperatorio inmediato, esta infección podría tener implicaciones secundarias sobre la herida quirúrgica. En cirugía ocular, como norma general es conveniente evitar los procedimientos diagnóstico-terapéuticos en los días próximos a la cirugía, tales como la realización de sondajes lagrimales, la biometría, o la medida de la presión intraocular (PIO) con tonómetros que impliquen un contacto ocular. Estas maniobras pueden provocar tanto alteraciones en las barreras mecánicas oculares, como contaminación en su superficie, en un período de alto riesgo de infecciones como es el quirúrgico.

II.3.3.4.-La CIRUGIA

El traumatismo local asociado con el procedimiento quirúrgico disminuye la resistencia local a la infección. En

cirugía general la presencia de cuerpos extraños, como suturas o prótesis en una herida disminuyen de forma apreciable las dosis infectantes. Asimismo, la resistencia a la infección está alterada por la interrupción del aporte vascular y la presencia de tejidos desvitalizados o coágulos sanguíneos retenidos en la herida.

La prolongación de la estancia preoperatoria incrementa el riesgo de sufrir una infección postquirúrgica, por colonización de microorganismos intrahospitalarios, generalmente resistentes a los antimicrobianos habituales. Es por ello que los pacientes hospitalizados no deberían de ser sometidos a intervenciones quirúrgicas programadas por patologías distintas a las que motivaron el ingreso.

La duración de la operación es importante en la incidencia de infección postquirúrgica; así, se estima que con cada hora de operación el riesgo se multiplica por dos, que podría ser debido a cirugías más complicadas ó la mayor contaminación de la herida.

El tiempo de estancia postquirúrgico también es importante; así, a más tiempo ingresado, y por tanto más tiempo de exposición, más infecciones.

II.4.-FACTORES DEPENDIENTES del GERMEN

Para que exista infección debe existir previamente una contaminación de la herida por los gérmenes. Dicha

contaminación no puede prevenirse totalmente, incluso bajo las condiciones más asépticas; es por ello importante conocer los mecanismos de colonización/anclaje de los microorganismos para intentar evitar la infección.

Requisito esencial para la invasión y multiplicación de microorganismos es la adherencia bacteriana, importante en la interacción del microorganismo con medios naturales o con superficies extrañas. Los *Staphylococcus aureus* y coagulasa negativos han sido ampliamente investigados en heridas, suturas y prótesis. Se ha demostrado la adhesión de *Staphylococcus sp* a la fibronectina y al colágeno u otras matrices extracelulares⁹², lo que explicaría la adhesión a la herida quirúrgica. La adherencia varía con el grado de encapsulamiento del microorganismo y se modifica, mediante mecanismos no bien conocidos, con la utilización de antibióticos¹¹⁶⁻¹¹⁸. La adhesión se explicaría en muchos microorganismos por la presencia del *glycocalix* o *slime*, conjunto de polisacáridos extracelulares que se depositan en una matriz intercelular. El *glycocalix* disminuye la susceptibilidad bacteriana a los antibióticos¹¹⁹, alterando también la respuesta de células polimorfonucleares (PMN) y linfocitos.

III

ASEPSIA Y ANTISEPSIA

Lister, siendo profesor de cirugía de la Universidad de Glasgow (1860), descubrió la importancia de la asepsia en la práctica quirúrgica, e introdujo en su servicio la idea de combatir la infección mediante la antisepsia, empleando sustancias bactericidas, sobre todo el fenol, para la limpieza del instrumental quirúrgico, heridas, gasas y desinfección del aire de los quirófanos mediante pulverización. En el ámbito oftalmológico fue Von Graefe's, en 1878, el primero en señalar el interés de la utilización de un antiséptico en la cirugía de cataratas¹. Estas técnicas modificaron totalmente el pronóstico de las intervenciones quirúrgicas y posibilitaron el rápido progreso de la cirugía actual. Actualmente la asepsia y antisepsia constituyen los pilares fundamentales de la prevención de la infección hospitalaria.

Se define como *asepsia* ó descontaminación, la ausencia de microorganismos patógenos, a diferencia de la *esterilización* que elimina todos los microorganismos. Para obtener un medio exento de microorganismos patógenos se puede actuar previniendo la colonización en un medio aséptico (*asepsia*) ó eliminándolos (*antisepsia*).

Dentro de las medidas generales de asepsia se incluyen las técnicas de aislamiento, la utilización de una adecuada instrumentación, la asépsia ambiental mediante ventilación adecuada, las cámaras de flujo laminar, la desinsectación y

desratización, todo ello asociado a la adecuada formación sanitaria del personal. Dentro de la antisepsia se incluye la desinfección y esterilización del material, la limpieza y desinfección ambiental, la limpieza del campo operatorio, el lavado de manos y la quimioprofilaxis.

La antisepsia es el conjunto de acciones que conducen a la eliminación de microorganismos patógenos presentes en un medio. Aunque cuando sea posible se debe de utilizar la esterilización, generalmente se realiza mediante desinfección, pudiendo ésta conseguirse por agentes físicos (filtración, luz ultravioleta, etc..) ó químicos. Dentro de los agentes químicos podemos encontrar *antisépticos* (germicidas de baja toxicidad utilizables en piel y tejidos vivos) ó *desinfectantes* (germicidas de mayor toxicidad que se emplean en objetos, ambiente y superficies inanimadas).

Se define como *desinfectante*¹²⁰ toda sustancia química capaz de destruir en diez-quince minutos los gérmenes depositados sobre un material muerto o vivo, alterando lo menos posible el substrato donde residen, y abarcando en aquella destrucción todas las formas vegetativas de las bacterias, hongos o virus, excepto el de la hepatitis. Su mecanismo de acción es inespecífico, pudiendo actuar a varios niveles. En la *pared celular*, sobre todo frente a gérmenes grampositivos tenemos la formalina, hipoclorito sódico, merthiolate y glutaraldehido; en la *membrana celular*, actuando sobre el potencial de membrana, la tetraclorosalicilamida,

tricarbanilida, fenticlor y el 2-fenoxi-etanol, y actuando sobre las enzimas de la membrana la clorhexidina, cetrimide, fenoles, alcoholes y detergentes catiónicos; sobre el citoplasma pueden provocar coagulaciones como la clorhexidina, fenol o sales mercuriales, ó pueden actuar sobre los ácidos nucléicos (colorante de acridina), los grupos tioles (cloruros y yoduros) ó los grupos amino (aldehidos); otros desinfectantes actúan por acción de compuestos altamente reactivos, como la betapropiolactona, el óxido de etileno o los derivados del azufre (sulfitos y bisulfitos).

La desinfección dependerá del número de microorganismos, de la localización o accesibilidad de los mismos, de la concentración de sustancia activa, además de la temperatura, pH, humedad y presencia de sustancias que interfieran con su acción. Acerca de la accesibilidad de los microorganismos, es conveniente limpiar todo el instrumental antes de someterlos a procesos de esterilización o desinfección; los equipos de uso sanitario deben de estar diseñados con materiales que no permitan que los microorganismos se sitúen en poros o recovecos, para que no se dificulte el que sean alcanzados por los desinfectantes.

III.1.-ANTISEPTICOS Y DESINFECTANTES

III.1.1.-ANTISEPTICOS

A continuación enumeraremos los antisépticos de uso hospitalario, con especial atención a los de utilización más frecuente.

II.1.1.1.-COMPUESTOS YODADOS

Los compuestos yodados se suelen utilizar bajo la forma de complejos orgánicos que contienen yodo atrapado entre las micelas de un agente tensoactivo, que actúa como transportador. Podemos encontrarlos como soluciones de ión metálico (tintura de yodo al 5-6% ó solución alcohólica al 2%) ó como derivados orgánicos (povidona yodada, detergentes aniónicos ó detergentes catiónicos). Su mecanismo de acción se debe al efecto oxidante y a la alteración de la síntesis proteica y de los ácidos nucleicos. La povidona (polivinilpirrolidona) es un polímero hidrosoluble de alto peso molecular que puede formar complejos con el yodo. El yodo se libera lentamente del complejo, teniendo acción antimicrobiana. Su espectro de acción cubre bacterias, virus e incluso esporas.

Su acción se puede alterar por el pH, siendo el idóneo el pH neutro, ligeramente ácido. En presencia de materia orgánica se inactiva, por lo que no es conveniente utilizarlo en

antisepsia de heridas; en cambio da excelentes resultados como antiséptico de superficies, gracias a su acción residual. Su indicación fundamental es la desinfección del campo operatorio antes de la incisión.

III.1.1.2.-AGENTES OXIDANTES NO DERIVADOS del CLORO

En este grupo incluimos el agua oxigenada, permanganato potásico, perboratos, persulfato y los peróxidos metálicos. Son poco usados, pues son irritantes y en altas concentraciones pueden ser cáusticos.

II.1.1.3.-METALES PESADOS

El efecto bacteriano más intenso lo presentan las sales de plata y de mercurio, activos a concentración de una parte por millón.

Entre los derivados del mercurio (Hg) tenemos el mercurocromo, merfene y merthiolate. Su efecto es bacteriostático y su espectro de acción reducido, tienen una débil acción antimicrobiana influenciada por la presencia de suero y proteínas tisulares, pero presentan la ventaja de actuar en presencia de materia orgánica. El Hg se utiliza en oftalmología¹²¹ en forma de sales de fenilmercurio para desinfección de lentes de contacto (acetato, nitrato, borato, Merfene®); también se utilizan como antisépticos en piel y como

conservantes de productos biológicos.

Entre los derivados de la plata destaca el nitrato de plata al 1% (AgNO_3), utilizado en la profilaxis de la infección por *N.gonorrhoeae*, y la plata coloidal (vitellinato de plata al 2.5-5%, Argyrol®). Son buenos bactericidas y se pueden utilizar sobre las mucosas.

II.1.1.4.-ALCOHOLES

El alcohol absoluto tiene un poder bactericida prácticamente nulo, obteniéndose la mayor actividad con concentraciones del 70%, aunque con actividad desinfectante débil. Cada vez se tienden a utilizar menos por su efecto deshidratante sobre la piel y su escaso poder sobre las bacterias, aunque hay autores que recomiendan su uso por el amplio espectro, efectividad, rapidez de acción y bajo coste¹²². Su principal efecto adverso es la acción irritante, que lo hace inadecuado para su aplicación en mucosas.

Su indicación principal es la desinfección de la piel previa a la inyección, debido a solubilidad de las secreciones lipoideas y a la eliminación mecánica de microorganismos. También se utiliza como disolvente de desinfectantes como la clorhexidina.

II.1.1.5.-CLORHEXIDINA

Es una biguanida catiónica, que se presenta en soluciones acuosas o alcohólicas al 0.02-1%, debiéndose emplear agua destilada para su dilución. El digluconato de clorhexidina (Hibitane®) se emplea en forma de solución acuosa, alcohólica o asociado a detergentes no iónicos (sobre todo para el lavado de manos). Las soluciones alcohólicas se emplean para desinfección de piel, en concentraciones del 0.5-1%.

La clorhexidina está libre de toxicidad y potencial para irritar o sensibilizar la piel. No se absorbe por la piel y no retrasa la cicatrización de las heridas. Baños frecuentes con ella producen cambios en la flora residente de la piel, con un incremento de los gérmenes gramnegativos y levaduras, aunque no se han encontrado patógenos.

Sus indicaciones principales son la desinfección previa a la cirugía, localmente o con baños de todo el cuerpo, la desinfección de las manos, en forma de jabones y la desinfección de mucosas. En mucosas se utiliza en pacientes sondados, como prevención de la infección urinaria, en concentraciones del 0.02-0.05%; también se utiliza en actuación obstétrica y ginecológica para lavado vulvo-vaginal y en la desinfección de la mucosa oral. En oftalmología se utiliza como conservante en colirios y soluciones para lentes de contacto.

II.1.1.6.-HEXACLOROFENO

Es un bifenol que forma emulsiones con jabones y detergentes, que sólo actúa frente a bacterias grampositivas. Su utilización en mucosas está prohibida; su ingestión accidental causa la muerte y su absorción por piel puede provocar edema cerebral, convulsiones y muerte.

II.1.1.7.-AGENTES TENSIOACTIVOS

Son sustancias con importante capacidad limpiadora. Atendiendo a la carga eléctrica de su porción hidrófila se dividen en cuatro grupos:

a)Compuestos aniónicos. Poco activos frente a bacterias, se utiliza para la eliminación mecánica de microorganismos.

b)Compuestos catiónicos. Dentro de estos, los más frecuentes son los derivados del amonio cuaternario, como el clorhidrato de benzalconio, benzododecanio, cetoxonio ó cetilpiridinio. Tienen una acción bacteriostática y son efectivos frente a gérmenes grampositivos y gramnegativos. Los compuestos comercializados son el cetrimide y el cetavlon (mezclas de cloruros de dodecil, tetradecil y hexadecil trimetil amonio).

Se utilizan en oftalmología para preservar colirios y en la desinfección de lentes de contacto. Son estables, no

irritantes ni tóxicos y poco corrosivos.

Su actividad bacteriana se debe a la disminución que producen en la tensión superficial del medio, alterando la función de las membranas y su permeabilidad. Actúan sobre bacterias y hongos, no sobre esporas, *Micobacterias* ni *Pseudomonas sp.* Este dato debe ser especialmente tenido en cuenta por el oftalmólogo, por la posible contaminación de colirios, sobre todo en su utilización quirúrgica. Las *Pseudomonas sp.* son capaces de crecer en soluciones de amonio cuaternario¹²¹.

c)Compuestos anfóteros. Están formados por un aminoácido unido a una larga cadena alquílica por un grupo amino. Tienen actividad frente a bacterias grampositivas y negativas, son activos en presencia de grasas y proteínas, pero se inactivan por jabones. Se utilizan en la desinfección de suelos de hospitales.

d)Compuestos no iónicos. No presentan actividad antimicrobiana.

II.2.1.8.-COLORANTES

Algunos colorantes como el azul de metileno (al 0,1%), el verde malaquita ó verde brillante tienen un efecto bacteriostático o bactericida según la concentración. Se utilizan para inhibir el crecimiento de gérmenes grampositivos en medios de cultivo para gramnegativos. La fluoresceína, tan

utilizada en oftalmología, posee una acción antiséptica limitada, constituyendo un excelente medio de cultivo. El violeta de genciana es componente de algunas pomadas.

II.1.1.9.-AGENTES QUELANTES

El más conocido es el EDTA (ácido etilén diamino tetraacético). Su importancia desinfectante radica en potenciar la actividad de los agentes antimicrobianos frente a las bacterias gramnegativas. Así, algunas bacterias gramnegativas son sensibles a la lisozima en presencia del EDTA. Se utiliza sobre todo como activador de los antisépticos (clorhexidina, benzalconio).

II.1.1.10.-ACIDO BORICO

Los boratos son bastante antisépticos. Como ejemplos de utilización en oftalmología tenemos: Boraline®, Euboral®, Bañoftal®, etc...

III.1.2.-DESINFECTANTES

Clasificando los desinfectantes según su composición encontramos:

III.1.2.1.-COMPUESTOS DE CLORO

Los más usados son el cloro gaseoso, el bióxido de cloro, los hipocloritos, las lejías y las cloroaminas.

III.1.2.2.-ACIDOS Y ALCALIS

III.1.2.3.-ALDEHIDOS

Sus representantes más importantes son el formaldehido, formalina, en solución acuosa al 37-40% para ser disuelta en alcohol y el glutaraldehido, en solución acuosa al 2% para ser usado sin diluir. El glutaraldehido se ofrece como solución ácida, acompañada de sustancias alcalinizantes activadoras, que deben ser añadidas cuando se abre para su uso, hasta lograr un pH de 7.5-8.5. Una vez abierto, tiene una vida media de 14-28 días, debiéndose evitar la introducción de agua.

Su acción se debe a la alquilación de los grupos amino, tioles y carboxil, lo que hace alterar la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Su efecto adverso principal está en sus vapores, irritantes para los ojos; como agente alquilante que es, es potencialmente cancerígeno.

Están indicados como desinfectantes y esterilizantes. Se utilizan en esterilización de objetos sensibles al calor, cuando se dispone de tiempo y no es posible utilizar un proceso gaseoso; se recomienda un tiempo de inmersión de 3 a 10 horas. Se utilizan en desinfección de objetos sensibles al calor

cuando se han de reutilizar citoscópios o laparoscópios y no se dispone de tiempo para la esterilización química o por vapor; se recomienda sumergirlo durante 30 minutos.

III.1.2.4.-FENOLES

Son los derivados metilados del fenol (lisol, zotal, etc..). En la práctica, debido a su toxicidad y olor se usan poco. Solo se utilizan en forma de ácido fénico en la conservación de sueros y vacunas. Se utilizan para la desinfección de objetos inanimados, superficies y ambientes donde se requiere acción bactericida o virucida. Pueden utilizarse para desinfección de paredes, suelos, muebles en zonas de alto riesgo, bañeras, pilas, etc.

III.1.3.-RESISTENCIA a los DESINFECTANTES

Al igual que las resistencias a los antibióticos, las bacterias pueden adaptarse frente a un compuesto químico (variación fenotípica) ó pueden seleccionarse espontáneamente mutantes resistentes (variación genotípica).

En orden de menor a mayor resistencia encontramos a bacterias grampositivas, gramnegativas, bacilos ácido-alcohol resistentes, hongos, virus y esporas.

Es por ello que, como norma general, no se deben utilizar los antisépticos y desinfectantes en las siguientes

situaciones: cuando es necesaria la esterilización, para guardar el instrumental estéril, como agente detergente o de limpieza ó para pulverizar el aire en un intento de reducir la contaminación aérea.

III.2.-ASEPSIA Y ANTISEPSIA EN QUIROFANO

III.2.1.-AREAS de QUIROFANO

El quirófano se considera zona crítica desde el punto de vista de la asepsia en hospitales. En el quirófano se pueden diferenciar las siguientes zonas:

a) Zona abierta ó protegida: zona de paso o circulación; sala de estar del personal, vestuarios y entrada de enfermos. En esta zona no se requieren medidas especiales, aunque en las entradas deben de existir carteles prohibiendo el paso.

b) Zona quirúrgica ó limpia: a ella sólo deben de tener acceso el personal que realice su trabajo en los quirófanos; incluye salas de pre-anestesia, antequirófano, zona de limpieza y preparación del instrumental. En dicha zona son necesarios pijama verde, gorro y calzado adecuado (zuecos para uso exclusivo en esta zona o enfundados en patucos o calzas)

c) Zona aséptica: en ella solamente debe de entrar el personal que tome parte en el acto quirúrgico, y comprende quirófano y zona de almacén de material e instrumental. En esta

zona, además de la indumentaria anterior, se requiere mascarilla. Las puertas deben de permanecer siempre cerradas, sobre todo durante la cirugía.

La temperatura ambiental debe encontrarse entre 18 y 24°C, con una humedad del 50-55%.

III.2.2.-METODOS de LIMPIEZA ESPECIALES

III.2.2.1.-LIMPIEZA de SUPERFICIES

Se utilizan sistemas de limpieza en seco (*mopa gasa*, de un sólo uso) para una primera eliminación de la suciedad no adherida al suelo, seguido posteriormente de un método húmedo, con sistema "*dos cubos*", en el que se emplean dos recipientes, uno con solución desinfectante y/o detergente y otro con agua limpia para aclarar.

Otros métodos de limpieza utilizados incluyen el fregado a máquina, poco útil en quirófano por los obstáculos existentes, la mopa tratada químicamente (con solución fenólica), de uso muy difundido y de eficacia moderada y la *desinfección instantánea* (rociado mecánico), en el que se aplica un desinfectante directamente a unos 40 cms de la superficie, que se seca espontáneamente. Esta última técnica es un complemento de las anteriores, y sirve para tratar ropa contaminada, la mesa de operaciones entre intervenciones, las ruedas de los carritos, camillas, etc...Las entradas adhesivas

en quirófano no disminuyen el número de microorganismos del suelo e incluso lo aumentan en los zapatos del personal¹²³.

III.2.2.2.-SISTEMAS de VENTILACION

En quirófano es importante la existencia de ventilación con aire estéril. Este consiste en un sistema de climatización con aire esterilizado previamente, aunque sería más adecuado hablar de aire ultralimpio. Habitualmente las unidades de producción de aire aséptico combinan diversos procedimientos: el aire pasa por un prefiltro (filtro de baja eficacia), para la eliminación de partículas grandes, un filtro de carbón activado para la eliminación de olores, un filtro de eficacia media para la retención de bacterias, un filtro de alta eficacia y un sistema de radiación ultravioleta. El aire en el quirófano debe de ser renovado 15-20 veces a la hora.

En determinadas ocasiones son necesarios sistemas de flujo laminar, que tratan de paliar la presencia de turbulencias. El aire se esteriliza previamente con filtros HEPA (con un 99.9% de eficacia) y se hace circular de forma laminar, impulsado a baja velocidad. La dirección del aire suele ser del techo al suelo (flujo laminar vertical) ó de pared a pared (flujo laminar horizontal); también puede ser total o parcial (de la mesa de quirófano). En un estudio multicéntrico¹²⁴ realizado en Reino Unido y Suiza en 1988 se comprobó que los flujos laminares disminuían el número de gérmenes en el aire y en la

herida, así como el número de infecciones en cirugía prostética, siendo este efecto mayor si se asociaba con quimioprofilaxis.

De todos modos, muchos cirujanos siguen operando en habitaciones no ventiladas, sin evidencia de aumento de infecciones⁸³. Maki¹²⁵, en un estudio comparando la incidencia de infecciones en dos hospitales uno viejo y otro nuevo con mejor ventilación observó que, pese a haber un menor número de microorganismos en aire en el nuevo, la tasa de infecciones era la misma (1-1.5% para cirugía limpia).

III.2.2.3.-DESINFECCION del AIRE

Es un procedimiento de dudosa eficacia, debido al medio en que ha de actuar y al continuo aporte bacteriano.

Se pueden utilizar: métodos físicos, como la radiación ultravioleta, con potente acción bactericida ó métodos químicos como el hexaclorofeno, beta-propiolactona, propilenglicol u el ortilcresol.

No se ha demostrado que la desinfección del aire disminuya las infecciones⁸³. Lo más importante es la limpieza de superficies, sobre todo las horizontales y la ventilación del local.

III.2.3.-SISTEMAS de ESTERILIZACION

A continuación explicaré los métodos utilizados en esterilización que tienen aplicación en cirugía oftálmica. Los más frecuentes son la esterilización por calor y el óxido de etileno.

III.2.3.1.-ESTERILIZACION por CALOR

El calor es el procedimiento más sencillo y económico para la esterilización de materiales capaces de soportar temperaturas entre 121°C y 160°C sin alterarse. Se pueden diferenciar dos tipos, el calor seco y el calor húmedo, siendo este último el más efectivo.

Actúa por coagulación de proteínas de los microorganismos, siendo la temperatura necesaria inversamente proporcional al contenido en agua; así, las esporas bacterianas necesitan para morir 121°C en calor húmedo y 160°C en calor seco.

La utilización del calor seco ha disminuido por las altas temperaturas necesarias y el largo tiempo necesario. Son la *estufa de Poupineu* ó el *horno Pasteur*. Material susceptible de este tipo de esterilización son instrumentos cortantes (bisturíes, tijeras...) agujas, jeringas de cristal, líquidos donde el vapor no penetra (silicona, aceites...). Las gomas ó plásticos no se pueden introducir en las estufas.

Otros métodos de esterilización con calor seco son el

flameado e incineración, de utilización en microbiología y los infrarrojos y microondas, de utilización en odontología.

El calor húmedo es el más utilizado. Entre sus ventajas destaca su capacidad para destruir todos los microorganismos en un corto período de tiempo sin dejar residuos tóxicos en los productos esterilizados. Su mayor limitación está en la posibilidad de dañar el material. El aparato utilizado para este tipo de esterilización es el autoclave. El autoclave combina calor y presión; cuando en un recipiente hermético se combinan el calor y la presión se retarda el punto de ebullición, por lo que es posible el aumento de temperatura.

Dicho sistema sirve para: textiles (algodón, hilo, fibras sintéticas...), metales (instrumental, bateas...), vidrio o cristal, líquidos (agua destilada y soluciones farmacológicas) y gomas ó plásticos termorresistentes.

Tabla XII
Valores utilizados en programas de esterilización por vapor

Programas (artículos)	T° (°C)	N° vacíos	T. exposición (minutos)	T. secado	T. total
Ropa envuelta en papel o textil	135	3	7-10	8-12	30-35
Instrumental	135	3	5-7	5-10	28-30
Frascos vidrio, vacíos, tumbados	135	1	4	1	28-30
Cauchos	120	3	20	8-12	40-45
Líquidos (abierto)	120	0-1	30-45	30-90	60-140
Líquidos (cerrado)	120	0-1	30-45	15-30	60-90

Pérez¹²⁶ et al

El tiempo necesario en la esterilización varía según el material a esterilizar (Tabla XII).

El control del sistema se realiza mediante sistemas físicos (gráficos de presión y temperatura), químicos (tiras de papel impreso de tintes y otros reactivos no tóxicos que cambian de color cuando el sistema cumple los requisitos establecidos en el proceso ó controles biológicos, en el que se utilizan el *Bacillus subtilis* ó el *Bacillus stearothermophilus*.

III.2.3.2.-ESTERILIZACION por OXIDO de ETILENO¹²⁷

Es el procedimiento más frecuentemente utilizado por las industrias (50-60%), seguido de las radiaciones de Co⁶⁰; las LIOs se esterilizan por óxido de etileno. En los hospitales representa el 20% de los métodos utilizados, siendo el método más frecuentemente utilizado en esterilización en oftalmología.

La acción del OE se debe a la alquilación de los ácidos nucleicos. Las ventajas fundamentales de este método están en que es bactericida, esporicida y virucida, que posee buenos coeficientes de difusión, que no necesita que la humedad relativa sea mayor del 50% (es óptima al 33%), es fácilmente asequible, útil para materiales termosensibles o delicados y no es corrosivo. Los principales inconvenientes son: explosivo o inflamable en estado gaseoso, tiende a polimerizarse, es lento (7-17 horas), puede dejar residuos tóxicos (en plásticos, gomas, etc...), por lo que es necesaria una buena aireación (2-12 h), y es muy tóxico (irritante de VRA -vías respiratorias altas-, mutagénico y carcinogénico).

La intoxicación aguda se produce por inhalación; el OE no se percibe en el ambiente hasta que no se alcanzan 700 ppm (partes por millón) de gas, y éste es tóxico a partir de 1 ppm. Puede ser leve, con irritación ocular, cefalea, náuseas, vómitos, irritación de VRA, ó grave, con disnea, cianosis, edema pulmonar, alteraciones del ECG, incoordinación y convulsiones. La intoxicación por contacto provoca en piel quemaduras químicas o dermatitis, y en los ojos puede provocar conjuntivitis, quemaduras corneales y cataratas. La intoxicación crónica puede provocar encefalopatía, polineuritis, trastornos neurovegetativos, hemólisis, alteración de la coagulación, abortos, ó genopatías. Existen dosímetros personales de OE, estando el valor límite en 1 ppm/m³ en jornada de 8 horas y en 0.5 para exposiciones cortas.

Restos de OE en el material esterilizado pueden provocar fenómenos tóxicos; así, se han descrito casos de endoftalmitis estériles secundarias a la esterilización de LIOs mediante OE^{95,128,129}.

III.2.3.3.-RADIACIONES IONIZANTES

La radiación γ proveniente del Co⁶⁰ es la más frecuentemente usada. Se utiliza en industria para esterilización del material médico: jeringas de plástico, agujas, catéteres, sondas, catgut, válvulas para injertos y trasplantes, bisturís, lancetas, compresas, cremas, polvos de

talco, etc...

III.2.3.4.-OTROS PROCEDIMIENTOS de ESTERILIZACION

Entre estos podemos encontrar sistemas de esterilización a baja temperatura ($\leq 60^{\circ}\text{C}$) como el *plasma gas*, el *ácido peracético* (CH_3COOOH) ó el *formaldehido vapor* a baja temperatura, de toxicidad similar al OE. Entre los sistemas de esterilización en frío tenemos las radiaciones ionizantes, las radiaciones ultravioleta, la filtración, el glutaraldehido, el peróxido de hidrógeno en fase vapor, el dióxido de cloro gas y el ozono.

Con las radiaciones ultravioleta el efecto máximo bactericida se obtiene con longitudes de onda de 240-280nm, correspondientes a las UV-C, UV corta y UV lejana ó radiación germicida. Su problema radica en que, como radiación que es, sólo trata las superficies expuestas.

En la esterilización por filtración, los filtros más frecuentemente utilizados son los de membrana. Estos están constituidos por sustancias poliméricas¹³⁰ (ésteres mixtos de celulosa, polisulfonas, difluoro polivinilideno, nylon 66, policarbonato ó politetrafluoroetileno), que tienen la ventaja de tener un tamaño de poro perfectamente definido por el polímero y las condiciones de polimerización. Los filtros de membrana se clasifican de acuerdo al tamaño del poro en: *prefiltros* ($0.8-1.2\mu\text{m}$), que se utilizan para aumentar el

rendimiento de los filtros; filtros bacterianos, de $0.45\mu\text{m}$ para separa bacterias ó de $0.2-0.22\mu\text{m}$ para obtener filtrados libres de bacterias y filtros esterilizantes ($0.01-0.1\mu\text{m}$). Los filtros de membrana, independientemente del tamaño pueden ser hidrofóbicos o hidrofílicos, utilizándose según ésta propiedad para filtración de agua ó de aire.

III.2.4.- ANTISESPIA del PERSONAL SANITARIO

El personal que participa en la cirugía, así como las maniobras quirúrgicas son, después de la flora propia del paciente, el origen más frecuente de la infección postquirúrgica. Es por ello que, en primer lugar se debe de conseguir un comportamiento y preparación adecuada de dicho personal. Es de desear que en quirófano exista siempre un número restringido de personas, así como disminuir en lo posible la apertura de las puertas de entrada, ya que el número de gérmenes en el aire aumenta con la actividad del quirófano⁸³.

III.2.4.1.-ROPAS de QUIROFANO

La dispersión ambiental de gérmenes no se ve disminuida por las ropas de algodón, siendo el cuello, las muñecas y los tobillos las zona de mayor dispersión de gérmenes. Se están investigando materiales que dejen pasar el aire y el vapor de agua, siendo impermeables a gérmenes, y que sean lavables

(gore-tex)¹³¹. De todas formas, la utilización de ropa impermeable a bacterias sobre la ropa de quirófano de algodón no se ha demostrado que disminuya significativamente el número de bacterias en el aire o en lavados de heridas¹³².

III.2.4.2.-GUANTES de GOMA ó LATEX

La utilización de guantes es importante para evitar la rápida descontaminación de las manos una vez lavadas y para proteger al paciente y al cirujano. La perforación de los guantes durante la cirugía se ha descrito en el 4-10% de casos¹³³, lo que podría propiciar la contaminación. Pero, parece ser que la perforación de los guantes durante el acto operatorio no aumenta el riesgo de infección si las manos están bien lavadas; sí aumenta el riesgo operar con guantes húmedos¹³⁴. Para evitar la perforación de los guantes es conveniente manejar las agujas y las suturas con las pinzas y no con los dedos.

Muchos cirujanos oculares operan sin guantes, no existiendo ninguna publicación que pueda probar un aumento en la frecuencia de infecciones^{1,11}.

En relación al talco utilizado en la preparación de los guantes para el uso quirúrgico, se han descrito reacciones inflamatorias a cuerpo extraño¹³⁵, por lo que actualmente dicho material se ha sustituido por otros de menor reacción, como el polvo de almidón de maíz.

III.2.4.3.-MASCARILLA, GORRO y CALZAS

Estos son de utilización obligada en quirófanos, aunque no existen estudios que demuestren su influencia en la disminución de la incidencia de infecciones. Su empleo se justifica con argumentos teóricos, experimentales, microbiológicos y epidemiológicos. Como la transmisión aérea no puede negarse, es aconsejable seguir usándola mientras no se demuestre lo contrario. Las mascarillas se deben cambiar en cada acto quirúrgico.

III.2.4.4.-LAVADO QUIRURGICO del EQUIPO

En lo correspondiente al lavado, las bacterias presentes en la piel se encuentran principalmente en la capa cornea, pero también pueden estar presentes entre las células vivas de los estratos más superficiales, e incluso en los conductos y glándulas sudoríparas. Estas bacterias que viven en profundidad y que solo comienzan a ser eliminadas después de 15 minutos de enérgico cepillado¹²⁰ determinan que sea imposible esterilizar la piel sin destruirla. Se consideran 3 tipos de lavado de manos:

a) Lavado higiénico, con agua y jabón líquido durante 2 minutos. Cuando no hay infección cutánea en las manos, la flora transitoria es la responsable de la transmisión de microorganismos patógenos, sobre todo en las uñas, que deben de

ser cortas y en las joyas, que se deben de guardar. El secado de las manos se realiza con toalla de papel, y el grifo se cierra con otra toalla de papel seca.

b) Lavado especial o desinfección higiénica, con jabón antiséptico, durante 5 minutos, con clorhexidina o yodóforos.

c) Lavado de manos quirúrgico.

La práctica del lavado de manos quirúrgico aparece en la Tabla XIII. Con el lavado se pretende eliminar la totalidad de la flora transeúnte y disminuir al máximo la flora residente, que nunca se puede eliminar completamente. Actualmente se estima que el tiempo recomendable de cepillado

Tabla XIII
Práctica del lavado de manos quirúrgico utilizando yodóforos

- 1.-Quitarse anillos, relojes, etc...
- 2.-Lavarse las manos, antebrazos, codos y tercio inferior de los brazos con agua y jabón, usando un cepillo estéril, durante 2 minutos.
- 3.-Usar una lima especial ó bastoncillos adaptados para limpiar las uñas meticulosamente bajo un chorro de agua durante 1 minuto (las uñas deben mantenerse cortas).
- 4.-Con un cepillo estéril y 2.5ml de yodóforo, cepillar la totalidad de la superficie de los dedos, manos, antebrazo, codo y tercio inferior de los brazos en este orden durante 3 minutos. Aclarar con agua y dejar que ésta drene por los codos manteniendo las manos elevadas por encima de la flexura del codo.
- 5.-Repetir el paso 4.
- 6.-Repetir el paso 4 sin cepillo y lavar sólo las partes inferiores a los codos.
- 7.-Secar con toalla desechable o gasa estéril sin frotar, solo mediante aplicaciones.

Espigares¹²⁰ et al

debe ser de 5 minutos, siendo lo más importante el cepillado enérgico y exhaustivo de los lechos ungueales. Los antisépticos más utilizados son la clorhexidina y los yodóforos. La *clorhexidina* no es recomendable dado que su acción, dependiendo de la dosis, puede ser bacteriostática, escasa sobre bacterias gramnegativas y nula sobre micobacterias, hongos, virus y esporas; además es inactivada rápidamente por la materia orgánica y los jabones. La clorhexidina se debe reservar para casos de intolerancia al yodo. Los yodóforos tienen un amplio

espectro germicida, comparable al del glutaraldehído y tienen una acción rápida y prolongada.

IV**PREVENCIÓN de la INFECCIÓN POSTQUIRÚRGICA en
OPTALMOLOGÍA****IV.1.-DETECCIÓN del PACIENTE de RIESGO**

Una anamnesis y exploración preoperatoria cuidadosa es la etapa más importante en la prevención de la endoftalmitis postquirúrgica. En esta fase intentaremos detectar factores o enfermedades predisponentes, locales o generales.

IV.1.1.-FACTORES GENERALES

Enfermedades de importante riesgo infeccioso son, como ya se mencionó, DM, etilismo crónico, EPOC, enfermedades prostáticas (sondajes vesicales), cirrosis, tratamientos cortisónicos, etc... También se ha descrito un mayor riesgo si existe alergia a medicamentos, probablemente en relación con la atopia, que provoca alteraciones en la respuesta inmune, además de asociarse a un mayor número de colonias de gérmenes en piel, incluyendo anejos oculares.

El mayor riesgo de padecer endoftalmitis postquirúrgica en pacientes con DM ha sido descrito por numerosos autores^{72,136,137}

siendo, según Kattan¹³⁶ cuatro veces más frecuentes que en la población general (Tabla XIV).

La DM además de provocar una disfunción de los leucocitos, provoca un mayor crecimiento en la superficie ocular de los gérmenes ya existentes¹³⁸, habiéndose descrito un aumento en la frecuencia de endoftalmitis por gérmenes gramnegativos¹³⁹.

IV.1.2.-FACTORES LOCALES

Citando a Wilson¹⁴⁰, *"la simple evaluación clínica del estado local del ojo antes de la intervención puede hacer mucho más que todos los cultivos preoperatorios y que los antibióticos pre, per o postoperatorios, sobre los cuales se está tentado de sustentar la prevención de la endoftalmitis"*

Es importante eliminar focos de infección vecinos, como abscesos dentales ó sinusitis. Así mismo hay que realizar una exploración de la piel periocular y del resto del cuerpo, descartando la presencia de dermatitis atópica u otras dermatosis¹⁵ (reservorio frecuente de *S.aureus*).

En la exploración ocular es importante el estudio del borde libre parpebral, así como del ángulo interno, buscando secreciones en la base de las pestañas, blefaritis, chalaziones u orzuelos, reservorios importante de *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*¹, y tratándolos con pomadas antibióticas en caso de infección y disminuyendo la secreción grasa mediante productos de limpieza (champú neutro, Cilclar®,

etc) antes de realizar la cirugía. Menezo¹⁴¹ recomienda lavado de la región ocular con jabón antiséptico detergente la noche anterior, con especial atención a pestañas y cejas.

También es importante detectar la presencia de lagoftalmos o triquiasis, o queratoconjuntivitis sicca¹⁵.

Son pacientes de riesgo de infección, sobre todo por gérmenes gramnegativos, los portadores de lentillas de uso permanente, lentes de contacto ó prótesis en el ojo adelfo. En estos casos es importante la retirada de los mismos un mínimo de 10 días antes¹. También ha sido descrito un mayor riesgo infeccioso en casos de cataratas traumáticas¹⁴².

IV.1.2.1.-IMPERMEABILIDAD de las VIAS LAGRIMALES

Un sistema lagrimal integro barre colonizaciones ascendentes desde la nasofaringe. Esto se observa sobre todo en el caso del *Streptococcus pneumoniae*, que se encuentra en el 9-38% de pacientes en la nasofaringe, y es raramente aislado en conjuntiva⁸⁷ (0-10%). Obstrucciones del sistema nasolagrimal pueden provocar un estasis lagrimal y predisposición al ascenso, colonización e infección del sistema lagrimal y conjuntiva. La relación infección ocular por *Pneumococo*-obstrucción lagrimal es conocida desde el siglo pasado, pero su relación con la endoftalmitis por *Streptococcus sp* no está clara para algunos autores^{143,144}; sin embargo, Lopez¹⁴⁵ encuentra una obstrucción de vías lagrimales en todos los casos de

endoftalmitis por *Streptococcus pneumoniae*.

Por ello, es importante observar si existe reflujo en el punto lagrimal, y si éste es acuoso o mucopurulento, así como la presencia de conjuntivitis asociada. La medida preventiva más extendida es la extracción del saco lagrimal si existe historia de infecciones previas. Durand¹ recomienda tratamiento de la infección y posterior cirugía de dacriocistorrinostomía, y esperar un mínimo de 6 meses antes de realizar la cirugía programada. Si el saco está obstruido pero no existe historia de infección previa y el reflujo es acuoso, normalmente no se trata¹¹.

Ante la impermeabilidad de las vías lagrimales, nunca se debe realizar el lavado de las mismas en los días previos a la cirugía, y por supuesto estará prohibida su realización en quirófano, ya que éste puede diseminar un gran número de gérmenes en el campo operatorio en el período de mayor riesgo de infección quirúrgica¹.

IV.1.2.2.-FROTIS CONJUNTIVALES PREVIOS

La renovación permanente de la flora conjuntival hace que no tengan valor los frotis a distancia de la intervención; sólo tendrían valor en el preoperatorio inmediato^{111,146,147}. Los frotis se realizan para determinar gérmenes patógenos pero, si patógeno significa capaz de producir una patología, todos los gérmenes de la conjuntiva la pueden provocar, luego ¿para qué

el frotis?¹⁴⁸. Forster¹⁴⁹ estableció una relación negativa entre los gérmenes observados en las tomas preoperatorias y los encontrados en las endoftalmitis, por lo que, dicho autor sólo los realiza en tres situaciones: presencia de problemas cutáneos inflamatorios o infecciosos, portador de lentes de contacto permanentes en ojo adelfo y portador de prótesis en ojo adelfo.

IV.2.-TRATAMIENTO del CAMPO QUIRURGICO

En este punto trataremos la sistemática seguida por la mayoría de cirujanos durante el acto operatorio, descrita por Menezo¹⁴¹ en 1983, analizando en otro apartado la utilización de la antibioprolaxis. Es importante desinfectar lo máximo posible el campo quirúrgico ya que la mayoría de las infecciones se adquieren en el quirófano por la propia flora del paciente⁸³.

En primer lugar se procede a la desinfección de piel periocular con povidona yodada al 10%, que ha demostrado ser el mejor antiséptico. Su utilización en cirugía fue introducida por Maumenee y Michler¹⁵⁰ en 1951. La mayoría de las bacterias son eliminadas en 30 segundos. La povidona aplicada sobre la piel de los párpados también tiene efecto sobre la flora conjuntival¹⁵¹.

Posteriormente se procede a cubrir al paciente con sábanas estériles. La sábana se colocará por encima de la nariz en caso

de estar el paciente intubado, y a nivel de la barbilla en caso de anestesia local. Se suele colocar, en caso de anestesia local, un tubo rígido de ventilación apoyado a nivel de la barbilla, que permita respirar al paciente y que no se colapse al cubrir el campo operatorio con paños estériles. La cabeza se envuelve en paños estériles a modo de turbante.

Tras estar cubierta la cabeza del paciente, se procede a la apertura parpebral, a la vez que se coloca un plástico adhesivo, intentando que éste incluya las pestañas del paciente (Figura 19). En piel, el uso de plásticos adhesivos, además de ser caro, tiene un efecto que varía según autores^{131,152}, en cambio en oftalmología es de incalculable valor, dado que de estar bien colocado nos permite el aislamiento de las pestañas del campo quirúrgico, que de estar presentes son fuente continua de contaminación. Es interesante utilizar dos guantes en esta maniobra, dado que los dedos que abren el párpado para poder adherir las pestañas hacia el plástico desde su vertiente interna están en contacto con la piel parpebral y en ocasiones con la conjuntiva, por lo que es conveniente que, una vez pegado el plástico, se recambie dicho guante (Figura 20). Posteriormente se coloca una bolsa de recolección de fluidos y de nuevo un plástico adhesivo, esta vez perforado, que cubre la cabeza del enfermo. Otra opción, utilizada frecuentemente en cirugía de desprendimiento de retina o en vitrectomía es un plástico adhesivo único lo suficientemente grande para cubrir el campo operatorio y la cabeza y pecho del paciente. Se

termina cortando el plástico adhesivo a nivel de la hendidura parpebral y colocando un blefarostato de colibrí, asegurándose de que quede cubierto el borde libre parpebral.



19 20

Fig. 19.-Aplicación de plástico adhesivo en el campo quirúrgico

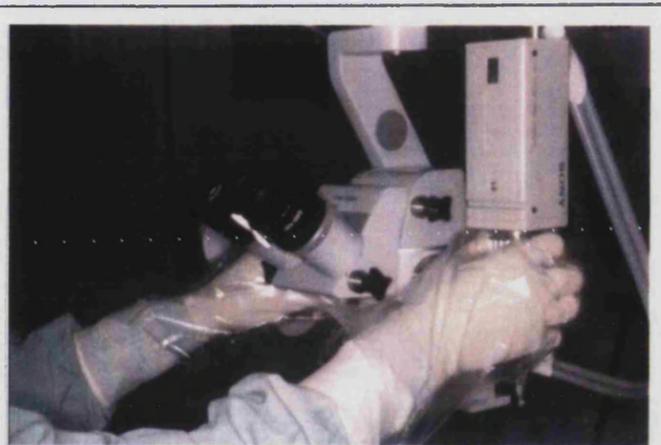
Fig. 20.-Utilización de guantes estériles

Tradicionalmente algunos autores recortaban las pestañas para evitar que entraran en cámara anterior durante la cirugía, pero el efecto sobre la prevención de la infección es nulo, ya que los gérmenes están mayoritariamente en la base de la pestañas¹⁴⁶.

En casos de obstrucción de vías lagrimales es una maniobra bastante popular el cierre mediante cauterización de los puntos lagrimales, esperando obstaculizar el posible reflujó de gérmenes potencialmente patógenos. Una opinión personal al respecto, no corroborada con estudios estadísticos, es que si

bien puede momentáneamente tratar dicha fuente de infección, la duración del cierre del punto lagrimal es corta, provocando una inflamación secundaria a la quemadura que puede alterar la flora saprofita del borde parpebral a ese nivel, con infecciones secundarias, que a mi entender entrañan un mayor riesgo infeccioso que el que justifico la cauterización.

El manejo del microscopio se debe de realizar previamente al lavado quirúrgico; si se realiza tras éste se utilizaran guantes desechables (Figura 21). La utilización de bolas de formol, además de ser irritante ocular y de su



21

Fig.21.—Manipulación del microscopio con guantes desechables

potencial cancerígeno, no está demostrado que asegure una adecuada esterilidad del microscopio quirúrgico.

IV.2.1.—QUIMIOPROFILAXIS: POVIDONA YODADA

Posteriormente se procede a la desinfección conjuntival con povidona yodada al 5% (Figuras 22-25). Su aplicación en la conjuntiva reduce la flora bacteriana en un 91% el número de colonias y en un 50% el número de especies¹⁵³. Tiene la ventaja, frente a otros antisépticos, de actuar frente a hongos,

presentes en un 6.6% de conjuntivas sanas¹. Según Lagoutte¹⁵⁴, el tiempo de tratamiento debe ser de 1-2 minutos, lavándolo posteriormente con suero salino, para evitar que la povidona se introduzca en cámara anterior, dado que ésta es tóxica para el endotelio corneal. El efecto de la povidona suele durar 1 hora.

Una encuesta americana reveló en 1982 que la cuarta parte de cirujanos no trataban la conjuntiva durante la cirugía¹⁵⁵, pero la mayoría de autores consideran el tratamiento conjuntival con povidona yodada como el mejor método profiláctico^{153,156-159}. Su efectividad es mayor que la de las soluciones de plata^{160,161}. Así, Speaker¹⁵⁹ encuentra menor incidencia de endoftalmitis postquirúrgicas en pacientes tratados con povidona yodada (0.06%) que en los tratados con solución de plata (0.24%). Sin embargo, algunos autores^{160,162} piensan que la irrigación con povidona yodada, al igual que con suero salino justo antes de la cirugía podría desplazar los gérmenes desde el margen parpebral hacia el campo operatorio. Es importante recordar que la manipulación parpebral provoca un aumento de colonias en su superficie¹⁶³, incluido el borde parpebral; a este respecto la maniobra de Chandler¹⁴¹, para hipotonizar el globo ocular antes de la cirugía, favorecería esta dispersión de gérmenes.

Isemberg¹⁶⁰ piensa que la mejor profilaxis consistiría en dar un antibiótico el día anterior a la cirugía asociado a la administración de povidona yodada justo antes de la misma. De la antibioprofilaxis hablaremos en otro capítulo.



22 23
24 25

PREPARACION de la POVIDONA YODADA para su APLICACION CONJUNTIVAL

Fig.22.-Se carga en jeringuilla povidona yodada al 10%

Fig.23.-Se carga, en la misma jeringuilla suero fisiológico hasta diluir la povidona un 50%.

Concentración final: 5%.

Fig.24.-Se deposita la povidona al 5% en un recipiente con hemostetas.

Fig.25.-Se aplica la povidona yodada sobre la conjuntiva.

IV.2.2.-UTILIZACION de FILTROS DURANTE la CIRUGIA

Durante la cirugía es un hecho frecuente encontrarnos contaminación de cámara anterior en un 27-43% de casos¹⁶⁴. Dicha contaminación puede venir vehiculizada por los líquidos (BSS+ sobre todo) ó el aire que se introducen en cámara anterior durante la misma. Drews^{141,165} recomienda que todo líquido utilizado en la cirugía pase a través de filtros milipore. Así, Gills¹⁶⁶ y otros autores^{11,167,168} utilizan filtros de 0.22 μ m de diámetro en los sistemas de fluidos, observando una disminución en la frecuencia de endoftalmitis, así como en la aparición de hipopion estériles por partículas indeseables, que dejarían de introducirse en cámara anterior, no provocándose reacciones inflamatorias a cuerpo extraño. Estos filtros son suficientes para captar bacterias, así por ejemplo la *Pseudomona aeruginosa* mide 0.7-0.7 μ m, el *Staphylococcus aureus* 0.8-1 μ m, el *Proteus vulgaris* 0.4-0.6 μ m y el *Streptococcus sp* mide 0.6-1 μ m de diámetro.

Salvo en la cirugía de facoemulsificación, de aspiración e irrigación mecánicas, la aplicación de filtros de fluidos es complicada, dado que la inmensa mayoría de cirujanos utilizan la cirugía de EECC con sistemas de infusión-aspiración manuales, donde la máxima presión de infusión depende de la altura del gotero, que no es suficiente para vencer la presión de filtración, por lo que son necesarias bombas de infusión.

Filtros desechables se pueden utilizar también por el

cirujano en la inyección de líquidos o aire en cámara anterior durante la cirugía de polo anterior o en vítreo en cirugía de vitrectomía o desprendimiento de retina. Es de desear también la utilización de filtros en el líquido utilizado por el ayudante para humedecer la cornea durante la cirugía, dado que éste suele recogerse de un recipiente abierto situado en la mesa del instrumentista (Figuras 26-29).

IV.3.-TECNICA QUIRURGICA ADECUADA

Durante cualquier tipo de cirugía ocular, sea cual sea la técnica utilizada, es importante realizar las maniobras estrictamente necesarias para obtener un buen resultado, intentando introducir el menor número posible de instrumental intraocular¹⁶⁹ e infundiendo el líquido estrictamente necesario, para al final conseguir el propósito buscado con el menor traumatismo posible.

Analizando paso a paso la técnica quirúrgica observamos distintos riesgos de infección. Comenzando por el tipo de anestesia utilizado, la infección parece ser más frecuente cuando se utilizan anestésicos generales, probablemente debido a la alteración y sobreinfección de las VRA, que se convertirían en foco de infección en el postoperatorio inmediato (tabla de riesgos generales).

En cuanto al tipo de incisión utilizada, en la cirugía de cataratas, una incisión corneal o limbar implicaría una menor



26 27
28 29

UTILIZACION de FILTROS DURANTE la CIRUGIA

Figs.26 y 27.-En las imágenes se observan los filtros utilizados para conseguir líquidos y aire teóricamente libres de gérmenes.

Fig.28.-Humidificación corneal con líquido previamente filtrado.

Fig.29.-Introducción de aire filtrado en cámara anterior ocular.

manipulación conjuntival, con una teórica menor liberación de gérmenes no eliminados con la quimioprofilaxis; por contra una incisión corneoescleral o escleral cubierta por conjuntiva, si bien aumenta el riesgo de movilización de gérmenes, tiene la ventaja, al cubrir la incisión al final de la cirugía, de proteger la zona de la herida del roce y contaminación de la misma en el postoperatorio inmediato. En cuanto al tipo de apertura conjuntival, un flap conjuntival base limbo facilitará el ocultar la incisión conjuntival de la zona de la hendidura parpebral, estando cubierta por el párpado superior¹⁷⁰; sin embargo, la utilización de incisión conjuntival base fornix facilita más las maniobras quirúrgica. Cualquier tipo de incisión elegido debe ser fácilmente coaptable al final de la cirugía (Tabla XIV).

En cuanto al tipo de técnica elegida en la extracción del cristalino la EICC, de gran difusión hasta finales de los 80, es una técnica rápida si no se acompaña de complicaciones, con una mínima manipulación intraocular, pero con la desventaja de necesitar una amplia incisión quirúrgica. La incidencia de endoftalmitis comparada con otros tipos de cirugía varía según autores, desde los que encuentran una mayor incidencia utilizando la EICC^{22,171}, explicada por la pérdida de la barrera que supone la cápsula posterior¹⁷², a los que la encuentran con la EECC^{169,173}, explicada por la mayor dificultad técnica y duración¹⁶⁹ de la misma y la posibilidad de dejarse restos de masas del cortex cristalino, que facilitarían la inflamación

y/o endoftalmítis¹⁴². Otros autores¹⁷⁴, en cambio, no encuentran diferencias en la incidencia de endoftalmitis entre ambos tipos de cirugía. Dichos estudios se realizaron en una época de transición de la EICC a la EECC, lo que implica un período de aprendizaje de la última técnica, pudiendo influir en la comparación entre riesgos de endoftalmitis. La técnica de EICC actualmente se indica raramente para cirugía de cataratas, esto añadido al desarrollo de las técnicas quirúrgicas y la popularidad en la utilización de la quimioprofilaxis hacen que un estudio comparativo entre ambas técnicas quirúrgicas respecto a la incidencia de endoftalmitis no sea fiable.

En la extracción extracapsular un período peligroso de entrada de gérmenes en cámara anterior es la extracción del cortex cristalino. Si dicha extracción se realiza mediante aspiración-reflujo manual, se crean presiones negativas en cámara anterior que facilitan la entrada de gérmenes; por el contrario si la extracción se realiza con métodos de infusión-aspiración con infusión continua y aspiración manual ó mecánica, tendremos con mayor frecuencia presiones positivas que facilitarían la salida de fluido, y no la entrada.

Teóricamente el procedimiento quirúrgico con menor riesgo de contaminación en la cirugía de cataratas es la facoemulsificación, debido fundamentalmente a dos razones, la utilización de la pequeña incisión (menor riesgo de infección a menor tamaño de la incisión) y a la utilización de un sistema de infusión-aspiración cerrado durante toda la cirugía, que

mantiene la presión en cámara anterior al nivel elegido por el cirujano.

Como ya se comentó al hablar de la endoftalmitis crónica postquirúrgica, el papel de la LIO en el desarrollo de endoftalmitis es muy importante (Tabla XIV). Actualmente el menor riesgo de endoftalmitis se atribuye a las LIOs con superficie modificada de heparina¹⁷⁵.

Tabla XIV: Riesgo potencial de desarrollo de endoftalmitis. Factores de riesgo

Factor de riesgo	Riesg	(p)	ARM		
			Riesg	(p)	
DM	x1.5	0.3	x13.7	<0.001	
Alergias	x2.5	0.01	x2.2	0.03	
Cirugías previas	x2.1	0.09			
Clasificación ASA	1	x1			
	2	x1.9	0.7		
	3	x3.1	0.4		
Tipo de anestesia	Local	x1			
	General	x1.7	0.2		
Vitreorragia		x4.9	<0.001		
Duración cirugía	<30'	x1			
	30-60'	x1.6	0.4		
	≥60'	x2.7	0.04		
Povidona 5%	No	x1			
	Sí	x0.58	0.11		
LIO	PMMA	x1			
	Polipropilene	x3.4	0.01	x4.5	0.007
	CP	x1			
	CA	x3.7	0.01	x1.1	0.9
	No LIO			x0.7	0.7

Menikoff⁷² et al; ARM: análisis de regresión múltiple. LIO: lente intraocular; PMMA: polimetilmetacrilato; CP: cámara posterior; CA: cámara anterior; DM: diabetes mellitus.

El cierre de la herida es importante. La herida debe quedar bien coaptada; la sutura no debe ser totalmente perforante, y el tipo de material utilizado no debe de ser

reabsorbible, pues éste material puede facilitar la apertura de la herida quirúrgica en el postoperatorio. Una sutura transfixiante facilitará la entrada de gérmenes; así se describieron endoftalmitis postquirúrgicas en algunos casos de LIOs suturadas a sulcus secundarias a perforación conjuntival por el hilo de polipropilene¹⁷⁶. Actualmente no se concibe ésta

técnica sin enterrar el extremo exterior de la sutura bajo un flap escleral. A la cirugía de facoemulsificación se ha asociado últimamente la utilización de incisiones no suturadas, dado el pequeño tamaño de las mismas y su autocoaptabilidad. Se han descrito casos de endoftalmitis en estos tipos de cirugía^{170,177,178}, pero si existen diferencias en el riesgo de endoftalmitis con respecto a la pequeña incisión con sutura, éstas no se conocen.

Durante la cirugía pueden ocurrir múltiples complicaciones que alargan el tiempo quirúrgico. Un tiempo quirúrgico alargado aumenta por sí mismo el riesgo de infección¹⁴², pero son las complicaciones que lo provocan las que más se han asociado al desarrollo de endoftalmitis. Así, la vitreorragia asociada a rotura capsular¹⁶⁹ es la complicación más señalada por la mayoría de autores^{21,22,72,172,179} como predisponente de endoftalmitis. Así, Javitt²² encuentra una incidencia del 0.58% en casos de vitreorragia, frente al 0.14% en cirugías no complicadas. De existir vitreorragia, se debe realizar una exhaustiva limpieza del vítreo existente en cámara anterior, y evitar su presencia en la incisión, que dificultaría la adecuada coaptación de la misma, provocando en el postoperatorio el signo de la *brida vítrea*¹⁸⁰.

IV.4.-CONTROL POSTOPERATORIO ADECUADO

Es importante aleccionar al paciente frente a los posibles síntomas sugerentes de infección, fundamentalmente el dolor y la disminución de visión. Así mismo será importante la búsqueda por parte del cirujano de los signos incipientes de endoftalmítis. En el postoperatorio inmediato es frecuente encontrar un Tyndall más o menos importante dependiendo de la dificultad técnica de la cirugía y variable según la experiencia del cirujano y las características propias del paciente.

Es frecuente la utilización por algunos cirujanos de hipotensores en el postoperatorio inmediato de forma sistemática para disminuir el pico tensional postquirúrgico. A este respecto y en mi opinión éstos sólo deberían de utilizarse en casos de peligrosidad de éste pico tensional, como son pacientes glaucomatosos avanzados, ó en casos de franca elevación tensional, ya que dichos picos tensionales son pasajeros y suelen deberse a obstrucción mecánica (healon) ó inflamatoria del *trabeculum*. A mi entender la administración de un hipotensor provocará un stop en la circulación del humor acuoso en el momento en que más nos interesa su buen funcionamiento para eliminar sustancias tóxicas e incluso posibles gérmenes que se introdujeran en cámara anterior durante la cirugía. Es por ello que, para el autor, en el postoperatorio inmediato será un signo tranquilizador que el

Tyndall sea móvil, pues implicará un buen flujo de entrada y salida de humor acuoso. Además, la utilización de acetazolamida en el postoperatorio inmediato en pacientes intervenidos con anestesia general provoca una acidosis que es causa frecuente de vómitos postquirúrgicos¹⁴¹.

Un factor de riesgo de infección en el postoperatorio inmediato sería la extracción precoz de la sutura⁴³ o la rotura de la misma^{1,4,21,142}, que provocaría la apertura parcial de la incisión.

No habrá que dejar de lado los factores de riesgo prequirúrgico, que seguirán teniendo la misma importancia ó más que en el preoperatorio. Por éste motivo habrá que extremar las medidas higiénicas del paciente y de la persona que aplique el tratamiento tópico postquirúrgico.

El control postoperatorio es especialmente importante en la cirugía filtrante, ya que la endoftalmítis, de aparecer suele ser de comienzo tardía, por lo que nunca hay que desechar dicha complicación. Factores de riesgo de infección tardíos en este tipo de cirugía son la conjuntivitis¹⁸¹⁻¹⁸³, que frecuentemente acontece tras un episodio de infección de VRA. Las endoftalmitis también son más frecuentes en invierno, quizás por la mayor frecuencia de infecciones de VRA o por alteraciones en el flujo del humor acuoso¹⁸¹. Los gérmenes encontrados más frecuentemente en este tipo de infecciones coinciden con los aislados habitualmente en la esfera otorrinolaringológica. Las endoftalmitis se han descrito más

frecuentes si la trabeculectomía es de espesor total¹⁸¹ ó si se trata de trabeculectomias inferiores¹⁸⁴, esto último probablemente debido a un fenómeno ectásico de contaminación del menisco lagrimal. Es por ello importante aleccionar al paciente ante un enrojecimiento o dolor ocular para que acuda rápidamente a su especialista. Otros riesgos de infección tardía en cirugía filtrante son la contaminación de la medicación antiglaucomatosa o la utilización de lentes de contacto¹⁸⁵ (en afáquia tras cirugía combinada de EICC y trabeculectomía). Habrá que estar especialmente atentos ante ampollas de filtración de paredes muy finas o ante la presencia de fenómeno de Seidel¹⁸⁶. También se ha descrito más frecuentemente en pacientes con un aumento en la longitud axial ocular¹⁸¹, quizás por la presencia en ellos de escleras más delgadas.

4

PROFILAXIS ANTIBIOTICA

La profilaxis antibiótica se concibe siempre como un complemento y no como sustituto de una técnica quirúrgica adecuada y aséptica.

En cirugía se considera como quimioprofilaxis la administración de un antibiótico, en ausencia de signos de infección, para evitar que ésta se desarrolle. Las situaciones quirúrgicas en las que se administra son las intervenciones de alto riesgo de infección y las de bajo riesgo pero de

consecuencias catastróficas. Las indicaciones de la quimioprofilaxis¹⁸⁷ son la cirugía limpia contaminada, la cirugía limpia cuando se implantan prótesis y, de forma genérica, en pacientes mayores de 70 años, diabéticos ó portadores de neoplasias, insuficiencia renal, inmunodeficiencia ó desnutrición.

Determinar la eficacia de la quimioprofilaxis en cirugía limpia es muy complicado debido al escaso número de estudios clínicos y el limitado poder estadístico de los mismos para determinar el efecto de la profilaxis. Para tener un suficiente número de casos serían necesarios estudios multicéntricos. Dichos estudios se verían limitados por la existencia de distintos factores durante la cirugía capaces de aumentar el riesgo de infección, que podrían alterar la flora cualitativa y cuantitativamente, con importantes variaciones individuales difíciles de valorar, así como por variaciones en la técnica quirúrgica de los distintos cirujanos, que limitarían aún más la fiabilidad de dichos estudios⁹².

En la literatura oftalmológica existen múltiples trabajos sobre incidencias personales de endoftalmitis siguiendo determinados protocolos de quimioprofilaxis; sin embargo no existen trabajos que incluyan el suficiente número de casos como para sacar conclusiones significativas acerca de la verdadera eficacia de los distintos protocolos profilácticos en la incidencia de endoftalmitis. Según Platt¹⁸⁸, se necesitan unas 65 infecciones para obtener una buena fiabilidad (mínima

del 80%) en estudios que demuestren una reducción del 50% de infección postquirúrgica; así, si la incidencia de infección postquirúrgica es del 5%, se necesitan unos 1300 pacientes para demostrar la utilidad de un antibiótico; en el caso de la cirugía oftálmica, con una incidencia de endoftalmitis postquirúrgica variable según autores entre el 0.01 y el 0.5%, necesitaríamos 13.000 pacientes en incidencias del 0.5% y 650.000 pacientes en las series con incidencia de endoftalmitis del 0.01%.

Por lo tanto en quimioprofilaxis de la infección postquirúrgica en oftalmología deberemos revisar los estudios realizados en otras cirugías limpias como la cirugía vascular periférica, la cirugía pleuropulmonar ó la ortopedica, extrapolándolos a nuestra cirugía, sin olvidar las características propias de la farmacocinética ocular.

En primer lugar, y dada la controversia existente acerca de la utilización de quimioprofilaxis en oftalmología, valoraremos los efectos secundarios de los antibióticos, para después estudiar el antibiótico a utilizar, así como el momento, la vía de administración y la dosis necesarias.

V.1.-EFECTOS SECUNDARIOS de la QUIMIOPROFILAXIS SOBRE la FLORA MICROBIANA

Además de los posibles efectos no deseados de los antibióticos, por todos conocidos, como alergias, alteraciones gastrointestinales, etc.. y variables según el antibiótico en

cuestión, están los efectos provocados sobre la flora microbiana. Pese a que los antibióticos se administran durante cortos períodos de tiempo, se producen cambios en las resistencias microbianas¹⁸⁹; así, la administración oral o parenteral de agentes antimicrobianos tiene efectos profundos en la flora cutánea, como son:

V.1.1.-SUSTITUCION de FLORA SUSCEPTIBLE por ESPECIES NATURALES RESISTENTES (a las CEFALOSPORINAS)

La resistencia más importante de los *Staphylococcus sp* a las cefalosporinas es la meticilin-resistencia (también conocida como resistencia intrínseca ó oxacilin-resistencia). En cirugía cardíaca la mayoría de los pacientes tienen en piel un predominio de *Staphylococcus* meticilin-resistentes, cuando previamente a la cirugía su porcentaje era bajo¹⁹⁰. Kernodle¹⁹¹, en un estudio comparando la flora cutánea postquirúrgica utilizando o no un antibiótico profiláctico, encuentra que no existen cambios cuando no se utiliza un antibiótico. En las endoftalmitis la meticillin-resistencia se ha descrito en el 40% de *Staphylococcus sp*¹². Pero, ¿el cambio de la flora es por selección de la flora residente o es por contaminación de una piel contaminable?

V.1.2.-SELECCION de RESISTENCIA ADQUIRIDA

Esta selección implica una sustitución de la flora

habitual por flora adquirida nosocomial, que adquiere resistencias tras el tratamiento antibiótico. Algunos antibióticos provocan más resistencias que otros, así están descritas frecuentes mutaciones espontáneas de los *Staphylococcus sp* con resistencia a la rifampicina, que se han descrito de forma similar con la ciprofloxacina¹⁹².

Se han descrito 7 mecanismos diferentes de resistencia¹⁸⁷: inhibición de los antibióticos por β -lactamasas (existen más de 30 descritas), más frecuentes en gérmenes gramnegativos, impermeabilidad de membrana (β -lactámicos, aminoglucósidos, sulfamidas, tetraciclinas, vancomicina), alteración del sitio de ataque intracelular (aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas), alteración en la enzima diana (β -lactámicos, sulfamidas, quinolonas, rifampicina), sobreproducción de la enzima diana (sulfamidas), auxotrofos que eluden los pasos inhibidos (sulfamidas) y bombeo activo de la sustancia al exterior (tetraciclinas).

Se han descrito resistencias frente a múltiples antibióticos, incluyendo los que han alcanzado en estos últimos años gran popularidad en quimioprofilaxis oftalmológica¹⁸⁷. Así, con la vancomicina se han descrito cepas de enterococos, así como bacteriemias por *Staphylococcus* coagulasa-negativos resistentes a la misma; recientemente se ha incrementado el aislamiento de *Staphylococcus sp* y *Pseudomona aeruginosa* resistentes a las quinolonas, siendo éstos capaces de desarrollar la resistencia durante el tratamiento; se han

aislado *Klebsiella pneumoniae* resistentes a altas concentraciones de ceftazidima, también resistentes contra el resto de cefalosporinas de tercera generación y, por último, con el imipenem se han descrito cepas resistentes de *Pseudomona aeruginosa*.

V.2.-ELECCION del ANTIBIOTICO

Con la quimioprofilaxis no se pretende cubrir *todos* los gérmenes que puedan provocar una infección, sino los más frecuentes, siendo el antibiótico elegido, en la medida de lo posible, distinto al habitualmente utilizado en casos de infección postquirúrgica. Para elegir el antibiótico es importante tener en cuenta las características farmacocinéticas del mismo. Dentro de estas son importantes las características químicas de las moléculas, la concentración alcanzada en los tejidos y el período durante el cual la concentración del antibiótico es mayor a la CMI (concentración mínima inhibitoria). También es importante el tipo de actividad bactericida del antibiótico.

V.2.1.-CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS

La penetración de cualquier fármaco, en especial los antibióticos, depende de la unión a proteínas plasmáticas, de la liposolubilidad y del peso molecular.

V.2.1.1.-UNION a PROTEINAS. De las proteínas, la albúmina es la mayor responsable de la unión a fármacos, produciéndose ésta mediante uniones iónicas e hidrofóbicas. El porcentaje de unión a proteínas está en relación con la actividad antimicrobiana; a mayor porción libre mayor actividad; asimismo sólo la porción libre difunde al espacio extravascular, humor acuoso en nuestro caso. Por contrapartida, a menor unión a proteínas, menor vida media, ya que la porción libre se elimina por filtración glomerular. Así, la ceftriaxona (58-95% unida a proteínas) tiene una tasa de penetración del 1.25% en humor acuoso, y la fosfocina¹⁹³ (10% unida a proteínas) del 14-44%.

V.2.1.2.-PESO MOLECULAR. Los fármacos de alto peso molecular penetran mal en humor acuoso. La fosfocina (PM=182) penetra bien en humor acuoso.

4.2.1.3.-LIPOSOLUBILIDAD. Por este mecanismo sustancias de alto peso molecular pero liposolubles como la penicilina y el cloramfenicol penetran bien en cámara anterior.

V.2.2.-NIVELES TISULARES de FARMACO

Respecto a la concentración alcanzada en los tejidos, el globo ocular es un tejido especial, con una zona, el vítreo, de acceso restringido a los antibióticos.

V.2.2.1.-LAS BARRERAS HEMATOOCULARES. Existe una permeabilidad ocular selectiva a los antibióticos, debida a la presencia de barreras que impiden su libre tránsito. Estas se dividen en hematoacuosa y hametorretiniana.

V.2.2.1.1.-Barrera hematoacuosa. En humor acuoso la penetración de fármacos viene limitada por el epitelio ciliar no pigmentado existente sobre los procesos ciliares (*barrera hematociliar*) y la pared de los capilares iridianos (*barrera hematoiridiana*), que presenta uniones estrechas poco estables.

V.2.2.1.2.-Barrera hematorretiniana. Está constituida por los vasos retinianos (*barrera hematorretiniana interna*), con uniones estrechas endoteliales, sin presencia de espacio perivascular, rodeadas de células de Müller y células gliales; El epitelio pigmentario retiniano (EPR) constituye la *barrera hematorretiniana externa* y está constituida por una capa monocelular de células con uniones estrechas que obligan a utilizar la vía transcelular, muy selectiva, para la realización de intercambios metabólicos.

Las barreras hematooculares anteriores son más débiles, por ello los fármacos penetran más fácilmente en humor acuoso que en vítreo. Desde el humor acuoso, y a través de la hialoides anterior, pueden penetrar en vítreo, por lo que es frecuente encontrar, tras la administración sistémica de fármacos, mayores niveles en vítreo anterior que posterior, por

lo que no puede hablarse realmente de una barrera hemato-vítrea específica¹⁹³. Las barreras hematooculares pueden alterarse en determinadas situaciones, así la afáquia¹⁹⁴ facilita la penetración intravítrea de los antibióticos y la inflamación intraocular multiplica por 4 los niveles alcanzados en humor acuoso respecto a ojos no inflamados¹⁹³.

V.2.2.2.-PENETRACION INTRAOCULAR de ANTIBIOTICOS

Conviene diferenciar la penetración intraocular según estudiemos la cámara anterior o el vítreo. Así, se han descrito buenos niveles en cámara anterior tras administración sistémica para múltiples antibióticos (Tabla XV); sin embargo son pocos los antibióticos que alcanzan niveles terapéuticos en vítreo¹⁹³.

Según el estudio de Adenis¹⁹³, sobre penetración en cámara anterior encontramos que, de las penicilinas de amplio espectro, la ampicilina, meticilina y bacampicilina, además de ser sensibles a las penicilinasas no alcanzan niveles adecuados en humor acuoso y la carbenicilina, penicilina semisintética de 3ª generación activa frente a *Pseudomonas sp* y *Proteus sp*, sólo penetra bien en ojos inflamados¹⁹⁵. De las cefalosporinas, las de 1ª generación penetran mal en cámara anterior la cefalotina y se consiguen buenos niveles con la cefaloridina, cefradina, cefalexina, cefaclor y cefadroxilo; de las de 2ª generación el cefamandol consigue buenos niveles administrado vía sistémica, y la cefazolina vía subconjuntival; y de las de 3ª generación,

penetran mal la cefotaxima, y bien la ceftazidima.

También se consiguen buenos niveles con el imipenem, la fosfomicina y las quinolonas; dentro de estas últimas, penetran mejor el pefloxacino y el ofloxacino que la ciprofloxacina y el temafloxacino. Con los aminoglucósidos, debido a su baja liposolubilidad encontramos bajos niveles en cámara anterior tras su administración sistémica^{196,197}.

En cuanto a la penetración vítrea de los antibióticos, de los β -lactámicos la penicilina penetra mal y de las cefalosporinas sólo las de 3ª generación (cefotaxima y ceftriaxona) consiguen niveles sólo en casos de endoftalmitis y los aminoglucósidos penetran mínimamente en vítreo^{198,199}. Los únicos antibióticos en los que se ha descrito una buena penetración en vítreo son el cloramfenicol⁹, que presenta el problema de su toxicidad administrado vía sistémica, la fosfomicina, las quinolonas, y parcialmente el imipenem. Con el ciprofloxacino se consiguen, a las 2 horas de la administración de 400-1200mgrs, concentraciones de 0.13-0.55 μ grs/ml en vítreo (6-36% de las concentraciones séricas). Con el imipenem, del total de fármaco que consigue atravesar las barreras hematooculares, la mayoría lo hace en humor

Tabla XV
Penetración intraocular de
antibióticos
Indices de humor acuoso/suero para
los principales antibióticos

ANTIBIOTICOS	IHA/S
Aminoglucosidos	3-8%
β -lactámicos	
Penicilina	0-1%
Ureidopenicilinas	2-10%
Cefalosporinas	
1ª-2ª generación	0-14%
3ª generación	0-6%
Ceftazidima	4-19%
Monobactámicos	1-7%
Penemes	8-32%
Tetraciclinas	9-17%
Lincomicina	8%
Acido fucsídico	1.5%
Vancomicina	0-5%
Fosfomicina	25%
Penicoles	20%
Cotrimoxazol	20-30%
Fluorquinolonas	11-30%
Imidazoles	38-47%

IHA/S: Indice humor acuoso/suero
De Adenis¹⁹³ et al

acuoso, el 10% en vítreo anterior y el 3.3% en vítreo posterior.

V.2.3.-PERIODO de DOSIS ACTIVA

Este valor nos determinará la necesidad o no de repetir la administración del fármaco durante la profilaxis. La duración de la actividad estará en relación con la unión a proteínas (más rápida eliminación cuanto menor unión). La tendencia actual es realizar la quimioprofilaxis en dosis única^{200,201}. Con esta premisa Bouchenaki²⁰⁰, estudiando infecciones en cerdos de Guinea, encuentra que la protección contra infecciones por *S.aureus* es incompleta cuando utiliza quinolonas de corta duración (ciprofloxacino ó ofloxacino). Los niveles de ciprofloxacino o ofloxacino disminuyen rápidamente, siendo necesario repetir la administración de fármaco (ofloxacino) a las 3 horas para alcanzar niveles de protección similares a los conseguidos con dosis únicas de fleroxacino o vancomicina.

V.2.4.-TIPO de ACTIVIDAD BACTERICIDA

Entre los antibióticos podemos encontrar dos mecanismos de acción bactericida^{202,203}: uno *concentración dependiente*, típico de los aminoglucósidos y de las quinolonas, y otro *dependiente de la duración* del tratamiento, donde el efecto aumenta con la concentración hasta un punto máximo, que suele ser 4-8 veces la

CMI del fármaco; entre éstos encontramos los antibióticos β -lactámicos y la vancomicina²⁰⁴.

Otro concepto importante en farmacodinámica de antibióticos es el efecto postantibiótico (EPA). Virtualmente todos los antibióticos pueden inducir un EPA de varias horas frente a cocos grampositivos²⁰⁵ (1.2-4.5h la cefazolina, 4.5-6.5h la vancomicina). Con los gérmenes gramnegativos este efecto es variable; así los antibióticos β -lactámicos no poseen EPA contra la *Pseudomona aeruginosa* (sí el imipenem), y sí lo tienen los aminoglucósidos, las quinolonas, las tetraciclinas y el cloramfenicol. Por lo tanto, al realizar profilaxis con antibióticos β -lactámicos deberemos intentar mantener niveles séricos de droga libre mayores a la CMI para los patógenos comunes durante la cirugía y por un intervalo de 24 horas²⁰².

V.2.5.-ANTIBIOTICOS UTILIZADOS en OTRAS CIRUGIAS LIMPIAS

Los fármacos más utilizados en quimioprofilaxis quirúrgica son la cefazolina, la cefoxitina y el cefamandol¹⁸⁷. Estos han demostrado buenos resultados en estudios doble ciego; la administración de cefalosporinas de tercera generación no demuestra mejores resultados^{206,207}, e incluso provocan un mayor aumento en la aparición de microorganismos productores de β -lactamasas²⁰⁸.

En cirugía vascular periférica Hasselgren²⁰⁹, utilizando

cefuroxima (1.5grs en quirófano y 3 dosis más separadas 8 horas) encuentra reducciones en la incidencia de infecciones postquirúrgicas (del 16.7% al 3.8-4.3%) y Himbeek²¹⁰ obtiene también buenos resultados utilizando la cefazolina (1gr IV seguido de 4 dosis más espaciadas cada 6 horas), pasando del 6.8% al 0.9% de infecciones. En cirugía ortopédica y protésica²¹¹, la asociación de antibióticos más utilizadas es la de cefuroxima/metronidazol y la de flucloxacilina/gentamicina.

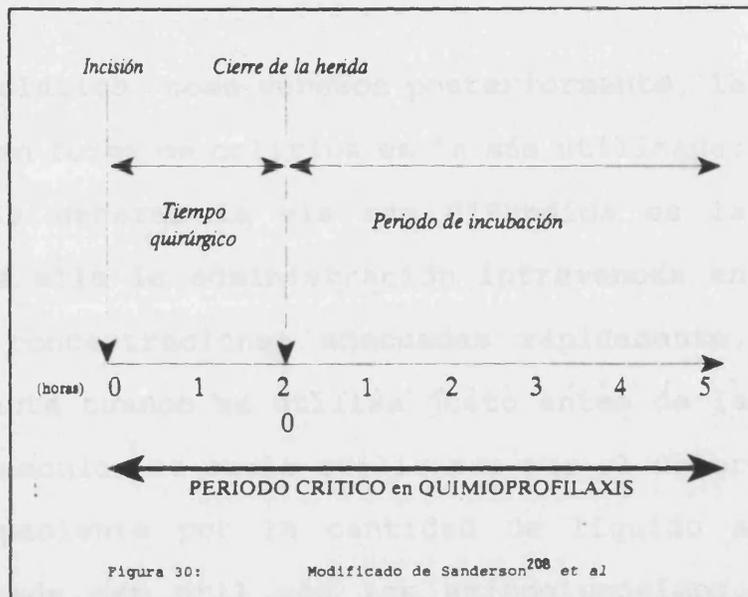
Si bien la utilidad de la quimioprofilaxis se ha demostrado en cirugía vascular periférica y en cirugía ortopédica, ésta no está clara en cirugía torácica, herniirrafias, mastectomías²¹² ni en oftalmología.

V.3.-MOMENTO de ADMINISTRACION del ANTIBIOTICO

El período crítico de desarrollo de la infección es corto, de forma que existe un *período decisivo* durante el cual la infección de la herida, con sus factores microbianos y de defensa, están aún en un estadio reversible⁹². Un estudio reciente de Classen²¹³ demostró éste principio, según el cual la profilaxis debía de ser iniciada prontamente. Tras estudiar 2847 pacientes, encontró distintas tasas de infección según el momento de la administración del antibiótico: 3.8% si se administraba entre 2 y 24 horas antes de la cirugía; 0.6% si se administraba en un intervalo menor de 2 horas antes de comenzar a abrir; 1.4% si se administraba dentro de las tres primeras

horas desde el comienzo de la cirugía; y 3.3% si la quimioprofilaxis se realizaba entre 3 y 24 horas tras el comienzo de la cirugía. Es decir, el antibiótico debe de estar presente en el momento de la cirugía.

Según Tshefu²¹⁴, un tiempo de espera de 6 horas entre la inoculación bacteriana y el inicio de la quimioprofilaxis antibiótica lleva al fallo de la misma. A las 3-4 horas de la



inoculación el crecimiento bacteriano ha comenzado y la lesión es inevitable; éste período tras el cual el antibiótico ya no protege refleja probablemente el *periodo de incubación* del crecimiento bacteriano (Figura 30). La administración preoperatoria días antes debe eliminarse ya que aumenta las tasas de infección por microorganismos resistentes¹³⁴. La administración postoperatoria es controvertida; hay quienes piensan que la dosis única es igual de efectiva que las múltiples, otros recomiendan administrar 3 dosis de mantenimiento el día posterior a la cirugía, y otros proponen 3 o más días de tratamiento, argumentando la persistencia de factores de riesgo. Está probado el aumento de las tasas de

infección y la selección de microorganismos resistentes en las pautas profilácticas prolongadas.

V.4.-VIAS de ADMINISTRACION del ANTIBIOTICO

En cirugía oftalmológica, como veremos posteriormente, la administración tópica en forma de colirios es la más utilizada; sin embargo en cirugía general la vía más difundida es la sistémica, y dentro de ella la administración intravenosa en bolo²¹⁵, que consigue concentraciones adecuadas rápidamente, requisito éste importante cuando se utiliza justo antes de la cirugía. La vía intramuscular no suele utilizarse por el dolor y el disconfort del paciente por la cantidad de líquido a inyectar. Esta vía puede ser útil con los aminoglucósidos, donde con frecuencia basta con inyectar 2-3ml. Si se requieren niveles inmediatamente, no se deben de utilizar, pues el pico plasmático ocurre de forma variable a la hora, pudiendo influenciarse por la hipotensión, daño muscular local, o lugares de mala absorción (como es el gluteo de las mujeres²¹⁶). La administración oral se utiliza raramente; algunas indicaciones son la profilaxis de la endocarditis en cirugía dental o la administración de ciprofloxacino tras realización de colangiografía retrógrada endoscópica. Esta vía de administración puede verse influenciada por enfermedades intestinales, embarazo, edad, y otras drogas con acción sobre el tubo digestivo.

V.5.-CONCENTRACION NECESARIA de FARMACO

En terapéutica antiinfecciosa la CMI del antibiótico determina con frecuencia la utilidad del mismo; sin embargo, su relevancia en quimioprofilaxis es menor, pues la CMI se determina utilizando inóculos claramente mayores a los encontrados durante la contaminación de los tejidos ($\geq 10^4$ ufc/ml). Por lo tanto la concentración necesaria será menor que la utilizada en tratamientos, pero, ¿cuanto menor?. Esta pregunta es difícil de contestar; es posible que concentraciones de antibiótico por debajo de las necesarias para inhibir el crecimiento *in vitro* tengan efectos preventivos sobre el desarrollo de infección, más teniendo en cuenta que nos enfrentamos con inóculos pequeños²¹⁵. La concentración mínima de antibiótico que tiene algún efecto (CMA, concentración mínima de antibiótico) suele estar en relación de 1:3 a 1:8 con respecto a la CMI.

Se han demostrado *in vivo* que concentraciones sub-CMI de ciertos antibióticos alteran la morfología y fisiología bacterianas, modificando la virulencia y susceptibilidad a fagocitos. Así, la *P.aeruginosa* expuesta a la carbenicilina, ticarcilina o amoxicilina aumenta su susceptibilidad a la bacteriolisis por anticuerpos dependientes del complemento²¹⁷. Algunos ejemplos de modulación son: a) activación de la resistencia sérica, como la ampicilina, aztreonam, ceftriaxona, imipenem, netilmicina, rifampicina, estreptomina y

tetraciclinas; b) activación de la ingestión fagocítica, como el aztreonam, ceftriaxona, clindamicina, imipenem o espiromicina; c) activación de la muerte por el fagocito, como el aztreonam, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, clindamicina, eritromicina, imipenem, tobramicina, ofloxacino, penicilina, piperacilina o ticarcilina. Sobre la quimiotaxis de las células polimorfonucleares (PMNs) el efecto es variable, desde los que provocan un aumento de la misma²¹⁸ (eritromicina y roxithromicina), a los que la disminuyen²¹⁹ (tetraciclinas), pasando por los que no provocan ningún efecto²²⁰ (β -lactámicos, clindamicina, rifampicina).

V.6.-PROFILAXIS ANTIBIOTICA en OFTALMOLOGIA

En cirugía ortopédica un quirófano limpio, niveles adecuados de antibióticos locales y antibioprofilaxis sistémica son métodos bien establecidos de reducción de la incidencia de infecciones, demostrado por estudios clínicos²¹¹. En contraste, en oftalmología sólo las reglas fundamentales de asepsia han demostrado su utilidad, siendo discutida la utilización de la antibioprofilaxis. Los estudios sobre profilaxis antibiótica en cirugía general, la demostrada contaminación de cámara anterior durante la cirugía y el tiempo de incubación de las endoftalmitis sugieren que es el período quirúrgico el más crucial en la profilaxis¹⁴⁸.

Es imprescindible al hablar de antibioprofilaxis estudiar

por separado la utilidad de sus diferentes vías de administración.

V.6.1.-PROFILAXIS ANTIBIOTICA TOPICA

Existe acuerdo generalizado respecto a la reducción de la flora conjuntival por los antibióticos; sin embargo, su eficacia no ha sido demostrada en la prevención de las endoftalmitis¹⁴⁸. Así mismo, existen controversias respecto a la dosis, frecuencia y tipo de antibiótico a utilizar.

Hugues²²¹ encuentra una disminución en la incidencia de endoftalmitis (del 1 al 0.17%) utilizando penicilina tópica, y Allen²²² encuentra también menor incidencia (0.75 a 0.08%) utilizando neomicina ó cloramfenicol previos a la cirugía, aunque paradójicamente se ha encontrado que el cloramfenicol provoca un aumento en el número de colonias tras su aplicación²⁰.

Otros autores^{20,223} utilizan la asociación de neomicina, polimixina B y gramicidina (Oftalmowell®), efectiva en la disminución del número de colonias. Pero la mayoría de autores^{20,140,162,224,225} están de acuerdo en que es la gentamicina el antibiótico más efectivo en la disminución de la flora conjuntival. De forma tópica, cada 10 minutos durante dos horas, erradica el 44% de bacterias conjuntivales. Sin embargo hay que ser cautos con su utilización, pues estudios de Ayliffe²²⁶ y Graham²²⁷ demuestran que la gentamicina aplicada de

forma tópica provoca resistencias. Jaffe¹¹ utiliza una asociación de gentamicina y gramicidina-neomicina-bacitracina.

Ultimamente se ha propuesto la utilización tópica de quinolonas de 2ª generación, que tendrían similar eficacia que la tobramicina en la esterilización conjuntival (35% de cultivos positivos tras tratamiento con tobramicina y 27% tras ofloxacina), con la ventaja de una mayor penetración en cámara anterior²²⁸ (tobramicina: 30.3ngrs/ml, ofloxacina: 408.4ngrs/ml en cámara anterior). Sin embargo hay que ser cautos en su utilización pues, como ya comentamos anteriormente, es frecuente el desarrollo de cepas resistentes de *Staphylococcus sp* durante el tratamiento¹⁹².

Otros autores prefieren utilizar un colirio antiséptico en vez de antibiótico previo a la cirugía. Así, Haut²²⁹ utiliza la picloxicidina (antiséptico de la clase de las amidinas, Vitabact®) desde 4 días antes de la cirugía, obteniendo negativización de cultivos conjuntivales en el 80-85% de casos.

V.6.2.-PROFILAXIS ANTIBIOTICA en LIQUIDO de INFUSION en CAMARA ANTERIOR

Su utilización, además de encarecer la cirugía, no está demostrado que disminuya la incidencia de endoftalmitis. El antibiótico más utilizado en líquido de infusión de cámara anterior es la gentamicina (8µgrs/ml)²³⁰, con la cual Gills²³¹ y Maxwell²³² encuentran una menor incidencia de infección. Gimbel²³³ añade al final de la cirugía una inyección

intrasacular de 1mgr de vancomicina; según dicho autor, aplicando el citado protocolo no ha encontrado ningún caso de endoftalmitis²³⁴. Ribaute²³⁵, aplicando el protocolo de Gimbel, encuentra un incidencia de endoftalmitis similar a la recogida sin utilizar dicho protocolo (0.3%), pero todos los casos de endoftalmitis recogidos fueron de aparición tardía, y de curso favorable.

Williams¹⁷⁰, utilizando vancomicina en líquido de infusión durante vitrectomía posterior vía *pars plana*, no encuentra ningún casos de endoftalmitis tras 6000 intervenciones.

V.6.3.-PROFILAXIS ANTIBIOTICA SUBCONJUNTIVAL

La antibioprofilaxis subconjuntival previa al inicio de la cirugía es poco utilizada, debido a la quemosis conjuntival que provoca, dificultando la cirugía. Algunos autores¹⁴¹ la proponen subtenoniana al inicio de la cirugía.

Las inyecciones subconjuntivales al final de la cirugía pretender controlar la eventual contaminación bacteriana durante la intervención. Fueron Pearlman²³⁶ y Cassady²³⁷ los primeros en publicar series de cirugía de cataratas utilizando profilaxis antibiótica subconjuntival (penicilina + estreptomina), no observando ningún caso de endoftalmitis. Actualmente su utilidad aún es objeto de controversias²³⁸; así algunos autores piensan que su administración, más que prevenir la aparición de la endoftalmitis, provoca un retraso en la

aparición de los primeros signos de infección²³⁹, ya que la penetración en vítreo utilizando esta vía es muy baja²⁴⁰. Así, Aronstam²⁴¹ encuentra en endoftalmitis por *Staphylococcus aureus* que el período de incubación medio de 4.5 días aumentaba a 26.5 cuando se había utilizado un antibiótico subconjuntival al final de la cirugía.



31 32

Fig.31.-Inyección subconjuntival de antibióticos al final de la cirugía.

Fig.32.-Aplicación de pomada antibiótica.

Driebe²¹ en un estudio sobre 62 endoftalmitis encuentra que en 44 de ellas se había utilizado un antibiótico subconjuntival al final de la cirugía, siendo los gérmenes causales de las endoftalmitis sensibles al antibiótico utilizado en el 90% de los casos. Por otro lado la inyección subconjuntival provoca una hiperemia, edema y cierre capilar, descrito con más frecuencia con la utilización de gentamicina²⁴².

Sin embargo, la mayoría de cirujanos utilizan sistemáticamente esta vía²⁴³; así, Forster¹⁴⁹ utiliza una mezcla de 200mgrs de cefazolina y 50mgrs de gentamicina; Jaffe¹¹ 100mgrs de cefazolina y 40mgrs de gentamicina; y Speaker¹² 20mgrs de gentamicina (ó 100mgrs de ceftazidina) y 25mgrs de vancomicina (Figuras 31 y 32).

V.6.4.-PROFILAXIS ANTIBIOTICA SISTEMICA

No existen trabajos serios que permitan afirmar su beneficio en la prevención de las endoftalmitis. Existe la idea generalizada entre los cirujanos oftalmólogos de que realmente su utilidad es escasa, sobre todo desde que Peyman¹⁹⁵ en 1977 encontrara inútil dicha profilaxis en caso de inoculación masiva de gérmenes; pero hay que tener en cuenta que no es habitual dicha contaminación masiva durante la cirugía, por lo que los resultados de Peyman no son aplicables en cirugía programada. Observando la utilidad demostrada de la antibioprofilaxis en otras cirugía menos limpias, es de suponer su efecto beneficioso en cirugía oftalmológica, de difícil demostración como ya comentamos anteriormente¹⁸⁸. El problema fundamental radica en la relación costo-beneficio, costo no sólo económico, encareciendo la cirugía, sino también de salud del paciente, en relación con los efectos secundarios medicamentosos (reacciones alérgicas, alteraciones gastrointestinales, etc...) que, junto con el dudoso beneficio

de la antibioprofilaxis, cuestionan su utilización. Por este motivo, la mayoría de autores están de acuerdo en restringir su utilización a pacientes de alto riesgo infeccioso, determinado éste preoperatoriamente ó durante la cirugía, por la aparición de complicaciones quirúrgicas^{244,245}. Así, son indicaciones no discutidas de su utilización el traumatismo perforante del globo ocular y cualquier cirugía de urgencias (glaucoma agudo, etc...); y son cirugías en las que sería preferible su utilización la cirugía sobre un ojo ya operado (implantación secundaria) ó la cirugía en pacientes con ojo único¹; otras indicaciones son la cirugías en pacientes de alto riesgo (DM, alcoholismo..) ²⁴⁵.

En la actualidad el antibiótico más frecuentemente utilizado es el ciprofloxacino^{17,244-248}, debido a que es uno de los pocos antibióticos que alcanzan niveles adecuados en vítreo. La mayoría de dichos autores añaden otro antibiótico junto a la quinolona, como la cefazolina^{17,244}, ampicilina²⁴⁶, piperacilina^{1,248}, fosfocina²⁴⁷⁻²⁴⁹ ó imipenem^{245,248}. La asociación de otros antibióticos con la ciprofloxacina se debe a que ésta es poco activa frente a *Streptococcus sp*^{244,250,251} (Tabla XVI).

Durante los últimos años hemos asistido a un *boom* en la utilización de las quinolonas de forma incontrolada que ha hecho que, pese a que teóricamente el desarrollo de resistencias es difícil (por necesitarse para ello de mutación cromosómica), éstas se hayan producido; así se han descrito un

aumento de las resistencias en *Staphylococcus sp* y *Pseudomonas sp*^{250,252,253}, que han pasado del 4.7% de casos en 1991

Tabla XVI:
Variación en la CMI₉₀ del ciprofloxacino

	Lesk ²⁴⁴	Neu ²⁵¹	Kowalski ²⁵⁰
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.57	0.5	0.39
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.40	0.5	38.0
<i>Streptococcus sp</i>	1.34-2	2.0	8.00
<i>Propionibacterium sp</i>	0.70		
<i>Pseudomonas sp</i>	0.50	0.5	0.15

al 12.2% en 1992 (Nakamura²⁵⁴), por lo que se han desarrollado nuevas generaciones de quinolonas entre las cuales destaca el sparfloxacino^{254,255} ó el PD131628²⁵⁴, activos estos frente a *Streptococcus sp* y más activos que la ciprofloxacina frente a *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*, y también con una mayor penetración en vítreo que ésta.

Los niveles de ciprofloxacino conseguidos en vítreo son de 0.25µgrs/ml; Kowalski²⁵⁶ encuentra esta cifra menor a la CMI₉₀ de los gérmenes aislados en 46 casos de endoftalmitis (5.6µgrs/ml). Sin embargo, si bien dicho antibiótico no es útil si se administra de forma aislada en el tratamiento de endoftalmitis, sí que puede ser útil en profilaxis en ciertos casos de cirugía programada, debido fundamentalmente a su buena penetración vítrea. En mi opinión sería un buen antibiótico en casos de vitreorragia, y sino existen otros factores de riesgo sugerentes de infección por gérmenes resistentes a la ciprofloxacina. Sin embargo, en cirugías de alto riesgo infeccioso que cursan sin complicaciones, elegiremos el antibiótico a utilizar según el germen más probable productor de endoftalmitis en cada caso. El antibiótico será, a ser

posible, elegido entre los no utilizados habitualmente como tratamiento de endoftalmitis, que cubran los *Streptococcus sp* y *Staphylococcus sp*, y que tengan buena penetración en cámara anterior, descrita esta última con múltiples antibióticos. Habitualmente solemos utilizar una cefalosporina de 1ª generación.

De utilizarse la vía sistémica el inicio del tratamiento se ha de realizar preferiblemente durante el período quirúrgico y vía parenteral, ya que un tratamiento de comienzo postoperatorio vía oral no será útil, pues la medicación oral suele comenzar a administrarse transcurridas unas horas después de la cirugía.

V.6.5.-PROFILAXIS ANTIBIOTICA en LIQUIDO de CONSERVACION CORNEAL

Como ya comentamos, la contaminación del líquido de conservación del botón donante se encuentra en el 14-28% de casos^{105-107,109}, siendo este hecho de importante relevancia en el posible desarrollo de endoftalmitis tras la realización de la queratoplastia penetrante. En los líquidos de conservación corneal es frecuente la utilización de la gentamicina (100µgrs/ml)^{257,258}, pero existen múltiples resistencias en *Streptococcus sp* y *Staphylococcus sp*²⁵⁸⁻²⁶⁰, gérmenes causales más frecuentes en las endoftalmitis postqueratoplastia. Por ello, últimamente se ha potenciado la asociación de antibióticos en el líquido de conservación: gentamicina y estreptomina

(200 μ grs/ml)^{257,258}, asociación ésta adecuada frente a *S.aureus* y *S.epidermidis*; gentamicina y vancomicina (10 μ grs/ml)^{257,261,262}; ciprofloxacino y vancomicina²⁶¹ y estreptomina y penicilina G²⁵⁸, adecuada ésta última frente a *Streptococcus viridans*.

Otros autores²⁶³⁻²⁶⁵ recomiendan la descontaminación del globo ocular con betadine al 1% durante 3 minutos previo al tallado del botón corneal, que tendría la ventaja de actuar también frente a virus y gérmenes resistentes a antibióticos; posteriormente se realiza el tallado del botón corneal y se procede a su conservación en medio de mantenimiento con suplemento antibiótico, encontrando menor incidencia de contaminaciones.

Objetivos

Pese al avance en técnicas diagnósticas y terapéuticas la endoftalmitis postquirúrgica continua siendo una complicación de extremada gravedad, que aunque se presenta con relativa poca frecuencia sigue preocupando al cirujano, como lo demuestran la continua aparición en la literatura de estudios multicéntricos y las múltiples aportaciones en métodos diagnósticos y terapéuticos.

Tras la introducción queda también clara la preocupación del cirujano por su prevención, existiendo actualmente una gran controversia respecto a la utilidad de la antibioprolifaxis en una cirugía teóricamente limpia como es la oftalmológica.

Por todo ello los objetivos que nos marcamos conseguir son los siguientes:

A. - ESTUDIO CLINICO

- 1º) **OBSERVAR** la incidencia de la endoftalmitis postquirúrgica en el Hospital Universitario "La Fé", mediante el estudio retrospectivo de los casos ocurridos en el período 1980-1992.
- 2º) **ESTUDIAR** en dichos casos las diferencias existentes en el pronóstico visual en relación al origen de la infección.
- 3º) **DEMOSTRAR** la utilidad del estudio ultraestructural con microscopía electrónica de transmisión en el diagnóstico de la endoftalmitis crónica postquirúrgica.

4º) **VALORAR** la asepsia conseguida durante la cirugía oftalmológica mediante el estudio de la contaminación de cámara anterior tras cirugía no complicada de cataratas.

También estudiaremos el papel de la conjuntiva en el origen de dicha contaminación.

5º) **ANALIZAR** el efecto de la profilaxis antibiótica sobre la contaminación de cámara anterior tras cirugía no complicada de cataratas.

B. - ESTUDIO EXPERIMENTAL

6º) **ESTUDIAR** el efecto tóxico sobre endotelio corneal de conejo de un antibiótico, la ceftazidima, administrado en líquido de infusión en cámara anterior ocular.

Estudio Clínico

Material y Métodos

1.-ESTUDIO RETROSPECTIVO de las ENDOFTALMITIS POSTQUIRURGICAS desde 1980 A 1992
--

1.1.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA REGLADA

Desde 1980 a 1992 se realizaron en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario "La Fé" de Valencia un total de 14.208 operaciones. Realizamos una revisión de los casos de endoftalmitis ocurridos en dicho período de tiempo, excluyendo los remitidos desde otro hospital, los de origen endógeno ó los secundarios a traumatismos perforantes del globo ocular, objeto posterior de estudio.

Para un mejor estudio dividimos las endoftalmitis en 5 grupos, según el tipo de cirugía que se había realizado; cirugía de extracción de cataratas (10.214), cirugías filtrantes (1716), desprendimientos de retina (DR, 1622), vitrectomias vía *pars plana* (VPP, 298) y queratoplastias penetrantes (QP, 358).

Encontramos un total de 41 casos de endoftalmitis, analizando en todas ellas la edad, sexo, ojo afecto, técnica quirúrgica utilizada, complicaciones durante la cirugía, enfermedades previas, período de incubación de la infección, técnicas diagnósticas, resultados de los cultivos, tratamiento y agudeza visual final. (Tablas 2 y 3). El estudio estadístico utilizado fue de tipo descriptivo, aplicando cuando fue

necesario el análisis χ^2 .

Toda las muestras se cultivaron en medios aerobios y anaerobios, para bacterias y hongos durante un mínimo de 7 días. Se consideraron resultados positivos, facilitados por el servicio de microbiología, cuando hubo crecimiento del mismo organismo en dos o más medios, ó crecimiento confluyente en un medio sólido.

1.2.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA de URGENCIAS de LESIONES PERFORANTES del GLOBO OCULAR

Realizamos una revisión de los casos de heridas oculares perforantes atendidas en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario "La Fé" de Valencia en el período de tiempo comprendido entre enero de 1883 y septiembre de 1992. Encontramos un total de 403 casos de traumatismo perforante del globo ocular. Analizamos el tipo de herida, la afectación de polo posterior y la presencia de cuerpo extraño intraocular.

Dentro de dicho grupo se recogieron 17 casos de endoftalmitis postraumáticas. Revisamos en las correspondientes historias clínicas los siguientes datos: edad, sexo, ojo afecto, causa del traumatismo, tipo de traumatismo con presencia o no de cuerpo extraño intraocular, profilaxis antibiótica utilizada, microorganismo responsable, tratamiento y resultado funcional final.

2.-UTILIDAD del ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL en el DIAGNOSTICO de las ENDOFTALMITIS CRONICAS POSTQUIRURGICAS

Realizamos un estudio ultraestructural mediante microscopía electrónica de transmisión en dos casos con presunto diagnóstico de endoftalmitis crónica postquirúrgica, al que se llegó mediante diagnóstico clínico y microbiológico.

Se realizó estudio del saco capsular, previamente fijado en tampón glutaraldehído al 4% e incluido en EPON; se realizaron cortes ultrafinos y la pieza se estudió mediante microscopio electrónico de transmisión Philips EM 301. Las muestras fueron procesadas por personal experimentado del Centro de Investigación del Hospital Universitario "La Fé" (Dr.FJ Iborra).

Intentamos demostrar la utilidad del estudio ultraestructural en este tipo de endoftalmitis.

3.-ESTUDIO PROSPECTIVO de la CONTAMINACION de CAMARA ANTERIOR OCULAR TRAS CIRUGIA NO COMPLICADA de CATARATAS y EFECTO SOBRE la MISMA de la PROFILAXIS INTRAVENOSA con IMPENEM

Realizamos el estudio sobre 40 pacientes; se utilizaron tres tipos diferentes de profilaxis antibiótica desde el día anterior a la cirugía (gramicidina-polimixina-neomicina, cloramfenicol, gentamicina) administrados cada 4 horas y elegidos de forma randomizada. La midriasis se consiguió mediante fenilefrina al 10%, ciclopentolato al 1%, tropicamida e indometacina cada 15 minutos desde una hora antes de la cirugía.

20 pacientes se intervinieron bajo anestesia local y el resto bajo anestesia general. La piel se esterilizó con povidona yodada al 10%; la cabeza se cubrió con paños estériles, procediéndose posteriormente a cubrir el campo quirúrgico con plástico autoadhesivo (Steridrape; Boston MA®), teniendo especial cuidado en cubrir las pestañas. Se tomo una muestra conjuntival antes del comienzo de la cirugía.

Las intervenciones fueron realizadas por 6 diferentes cirujanos, con un tiempo quirúrgico que varió entre 25 y 60 minutos. La técnica quirúrgica utilizada fue de EECC en 33 casos, facoemulsificación en 4 y nucleofractura (técnica de Kansas) en 3 casos. En todos los casos se implantó una LIO de cámara posterior de tipo monobloque de PMMA. Aparte de los instrumentos quirúrgicos, durante la cirugía se introdujeron

solución salina estéril, sustancias viscoelásticas y acetilcolina.

Al final de la intervención, tras el cierre de la herida, se aspiró 0.1-0.2ml de fluido de cámara anterior a través de una cánula de 27G unida a una jeringuilla de insulina. Las muestras fueron inmediatamente transportadas desde el quirófano al laboratorio de microbiología. Del fluido aspirado, 0.05ml se inocularon en agar chocolate y el resto se introdujo en un tubo conteniendo caldo de tioglicolato (TG). Las muestras se incubaron a 37°C con atmósfera de dióxido de carbono al 5%, durante dos semanas para descubrir crecimiento de hongos y anaerobios. El crecimiento en agar chocolate se utilizó para estudio cuantitativo de UFC (unidades formadoras de colonias), mientras que el TG sirvió para identificación de microorganismos. Cultivos positivos se consideraron sólo si el microorganismo creció en el área central de la placa.

Posteriormente se trató un grupo de 20 pacientes. En todos ellos el antibiótico utilizado en profilaxis el día anterior fue la gentamicina, el resto del protocolo utilizado fue idéntico al anteriormente referido. En este caso se inyectó una dosis única de 1gr de imipenem y 1gr de cilastatina disueltos en 100ml de dextrosa al 5% y agua e infundidos durante 30-40 minutos una hora antes del comienzo de la cirugía.

Criterios de exclusión fueron historia antigua de alergia a penicilina o cefalosporinas, enfermedad hepática (GOT>100U/ml) ó renal (creatinina>2mgrs/100ml), o tratamientos

antibióticos en las dos semanas previas a la cirugía. Se obtuvo consentimiento firmado de todos los pacientes.

El procedimiento de toma de muestras y su procesado fue idéntico al utilizado en los casos en los que no se administró imipenem, ya explicado anteriormente.

La identificación de los microorganismos y su sensibilidad a los antibióticos se realizó mediante métodos microbiológicos automáticos (MicroScan WalkAway-96 System, Baxter®).

Resultados

**1.-ESTUDIO RETROSPECTIVO de la ENDOFTALMITIS
POSTQUIRURGICAS desde 1980 A 1992****1.1.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA REGLADA**

Encontramos un total de 41 casos de endoftalmitis postquirúrgicas, lo que representa una incidencia de infección del 0.29% (41/14.208).

Analizando por separado los distintos tipos de cirugías observamos:

1.1.1.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA DE CATARATAS

Representan el origen más frecuente de endoftalmitis atendidas en el servicio de urgencias (43.75%)(Tabla 14).

Encontramos 28 casos de endoftalmitis de una total de 10.214 intervenciones, lo que supone una incidencia el 0.27% (Tabla 1). La edad media fue de 66.8 ± 9.3 años (r=49 a 88). En 17 casos el ojo afecto fue el derecho, y en 11 el izquierdo. 14 pacientes fueron varones y otros 14 mujeres.

Considerando el inicio de la clínica de infección¹⁷⁴ encontramos: endoftalmitis hiperaguda (<36h) en 1 caso (3.57%); endoftalmitis aguda (2-5 días) en 5 casos (17.8%); endoftalmitis subaguda (7 días-1 mes) en 13 casos (46.4%) y endoftalmitis tardía (>1año) en 2 casos (7.14%)(Tabla 6).

En 14 casos la técnica utilizada fue la EICC, 12 de ellas

sin implante de LIO y 2 con implante de LIO de CA (cámara anterior). La incidencia de la infección en este tipo de cirugía fue del 0.27% (14/5231). Se encontró vitreorragia durante la cirugía en 3 casos (Tabla 3, casos 1-14).

En los restantes 14 casos la técnica utilizada fue la de EECC, 9 de ellas tras EECC+LIO de CP, 3 tras EECC+LIO de CA, 1 tras EECC sin implantación de LIO y 1 tras implantación a sulcus de la LIO. La incidencia de infección en el total de cirugía de EECC fue del 0.28% (14/4983). Se encontraron complicaciones quirúrgicas en 5 casos, 3 vitreorragias y 2 roturas capsulares. (Tabla 3, casos 15-28).

Se obtuvieron cultivos positivos en el 78.5% de casos (22/28), siendo el germen más frecuentemente aislado el *Staphylococcus epidermidis* (35.7%, 10/28), seguido de *Streptococcus sp* (25%, 7/28). En 6 casos el cultivo fue negativo (21.4%, 6/28). (Tablas 4 y 5).

La AVf (agudeza visual final) varió entre 20/30 y NPL (no percepción de luz ó amaurosis); 4 pacientes consiguieron AVf \geq 20/60, otros 4 AVfs entre 20/80 y 20/200; 10 pacientes entre 8/200 y PL (percepción de luz), 6 con NPL y en 4 pacientes fue necesaria la evisceración (Tablas 7 y 8, Figuras 33 y 34).

1.1.2.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA FILTRANTE

De 1716 cirugías filtrantes realizadas, 6 desarrollaron endoftalmitis (Tablas 9 y 10, casos 1-6), lo que supone una incidencia del 0.34% (Tabla 2). La edad media fue de 65 años (r=21 a 76); en 4 casos se afectó al OI y en 2 el OD; 4 eran varones y 2 mujeres. Dos de los casos ocurrieron tras cirugía combinada de EICC y trabeculectomía.

Los casos de cirugía combinada ocurrieron de forma más temprana (2 y 6 meses) que los no asociados a la misma (media de 6.5 años; r=1 a 17).

Se obtuvieron cultivos positivos en el 66.6% de casos (4/6); 2 fueron causadas por *Staphylococcus epidermidis* (casos 5 y 6, ambos de cirugía combinada), 1 *Streptococcus pneumoniae* y 1 *Pseudomona aeruginosa* (Tabla 11).

En cuanto al resultado funcional final, en 2 casos fue necesaria la evisceración (Figuras 35 y 36), en otros 2 la AV final fue de amaurosis, 1 caso tuvo percepción de luz y otro alcanzó una visión de 0.1 (Tabla 12).

1.1.3.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA de DESPRENDIMIENTO de RETINA (DR)

De 1622 cirugías de DR encontramos 2 casos de endoftalmitis (Tabla 9 y 10, casos 7 y 8), lo que supone una incidencia del 0.12%. Uno de los casos ocurrió 5 meses tras la cirugía, y el otro 4 años después, éste último 3 meses después

de la extracción del explante.

Los gérmenes cultivados fueron *Staphylococcus aureus* (caso 8) y germen gramnegativo que no creció en los cultivos. En ambos casos fue necesario realizar una evisceración (Tablas 11 y 12).

1.1.4.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA DE VITRECTOMIA

De 298 casos de cirugía vítrea, sólo encontramos 1 caso de endoftalmitis (Tabla 9 y 10, caso 9), lo que supone una incidencia del 0.33%. Dicho caso ocurrió en un varón de 38 años, 3 meses tras cirugía de VPP asociada a lensectomía.

Los cultivos fueron negativos, siendo necesaria la evisceración terapéutica (Tablas 11 y 12).

1.1.5.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA DE QUERATOPLASTIA PENETRANTE (QP)

De 358 procedimientos quirúrgicos, 4 desarrollaron una endoftalmitis (Tabla 9 y 10, casos 10-13), lo que supone una incidencia del 1.1%.

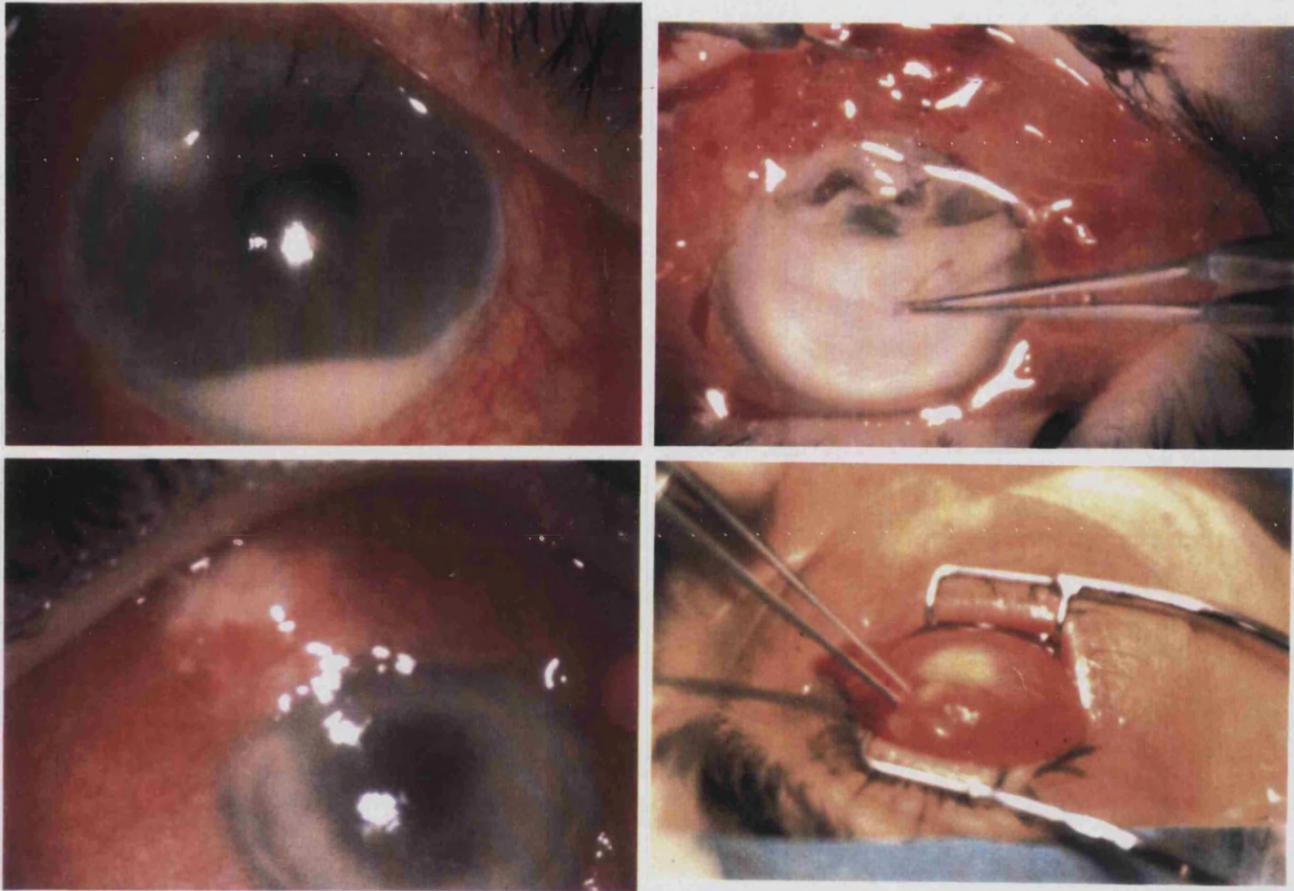
Todos los casos ocurrieron en sujetos varones, con una edad media de 52.5 años (r=26 a 83); en dos casos se afectó el OD y en los otros dos el OI.

En uno de los casos se produjo vitreorragia durante la cirugía (caso 12). El inicio de la endoftalmitis varió entre 1 mes y 3 años.

En los 4 casos se consiguió cultivar el germen causal, encontrando *Staphylococcus epidermidis* en 1 caso, *Streptococcus pneumoniae* en 1 caso, y dos casos de infecciones mixtas (*Pseudomona sp* + *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus pneumoniae* + *Staphylococcus epidermidis*) (Tabla 11).

En ninguno de los casos se evidenció contaminación del líquido de conservación corneal.

En dos casos fue necesaria la evisceración y en los otros dos las AV finales conseguidas fueron de 0.1 y 0.3 respectivamente (Tabla 12).



33	34
35	36

Fig.33.-Endoftalmítis postquirúrgica de inicio 24 horas post-cirugía. (Etiología: *Streptococcus pneumoniae*).

Fig.34.-Mismo caso anterior; tras mala respuesta al tratamiento médico se realizó vitrectomía anterior y extracción del implante intraocular de cámara anterior.

Fig.35.-Endoftalmítis tras cirugía filtrante (8 años). Obsérvese la exudación existente a nivel de la ampolla de filtración, así como el absceso anular corneal. (Etiología: *Streptococcus pneumoniae*)

Fig.36.-Mismo caso anterior. Tras mala respuesta al tratamiento fue necesario realizar una evisceración.

TABLA 1:
Incidencia de endoftalmitis tras cirugía de cataratas

ECCE/ICCE +/- LIO				
	EECC	EECC+LIO CP	EECC+LIO CA	EECC+/-LIO
N° de cirugías	1412	3212	327	4983
Casos de endoftalmitis	1	9	3	14
Incidencia	0.07%	0.28%	0.91%	0.28%

EICC			
	EICC	EICC+LIO CA	EICC+/-LIO
N° de cirugías	4728	503	5231
Casos de endoftalmitis	12	2	14
Incidencia	0.253%	0.39%	0.267%

EICC: Extracción intracapsular; EECC: Extracción extracapsular; LIO: Lente intraocular; CP: Cámara posterior; CA: Cámara anterior; Su: Sulcus.

TABLA 2:
Incidencia de endoftalmitis en cirugía no cristaliniana

	CF	DR	VPP	QP
N° de cirugías	1716	1622	298	358
Casos de endoftalmitis	6	2	1	4
Incidencia	0.34%	0.123%	0.33%	1.117%

CF: cirugía filtrante; DR: Desprendimiento de Retina; VPP: vitrectomía *pars plana*; QP: queratoplastia penetrante

Tabla 3
Datos de los casos de endoftalmitis tras cirugía de cataratas

Nº Caso	Edad/Sexo/Ojo	Cirugía	Complicac.	T. diag.	Pat.
1	76/V/OD	EICC	D. Coroideo	6 meses	
2	81/M/OD	EICC		6 meses	
3	72/M/OD	EICC		11 días	
4	73/V/OI	EICC		10 días	CPC
5	62/M/OD	EICC		3 meses	DM
6	62/M/OD	EICC	H. abierta	7 días	
7	65/V/OI	EICC+LIO CA	Vitreorragia	60 días	
8	68/M/OD	EICC		19 días	
9	75/M/OD	EICC+LIO CA		4 años	
10	64/M/OI	EICC	Vitreorragia	42 días	CPC-OCFA
11	62/V/OI	EICC		30 días	
12	56/M/OD	EICC	Dehis. sutura	7 meses	
13	76/M/OD	EICC	Vitreorragia	2 años	
14	55/M/OI	EICC		45 días	
15	54/V/OD	EECC+LIO CP		2 días	
16	65/M/OI	EECC+LIO CP		3 días	
17	49/V/OD	EECC+LIO CP	Rot. capsular	62 días	
18	75/V/OD	EECC	Vitreorragia	1 año	DM
19	64/V/OD	EECC+LIO CP		21 días	
20	65/M/OI	EECC+LIO CP		48 horas	
21	61/V/OD	EECC+LIO CP		42 días	
22	67/V/OD	EECC+LIO CA	Vitreorragia	1 año	OCFA
23	72/V/OI	EECC+LIO CA	Vitreorragia	48 horas	
24	78/V/OD	EECC+LIO CP		48 horas	
25	88/M/OD	EECC+LIO CA	Rot. capsular	7 días	
26	75/V/OD	EECC+LIO CP		3 meses	
27	76/V/OD	EECC+LIO CP	Vitreorragia	5 meses	HTA
28	53/V/OI	EECC+LIO Su	Vitreorragia	24 horas	

EICC: Extracción intracapsular; EECC: Extracción extracapsular, LIO: lente intraocular; CP: Cámara posterior; CA: Cámara anterior; Su: Implantación en sulcus; H. Entreabierta: herida entreabierta; OCFA: obstrucción crónica al flujo aéreo; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; CPC: Cor pulmonale crónico.

Tabla 4
Etiología, tratamiento y resultados visuales finales en casos de endoftalmiitis tras cirugía de cataratas.

Nº Caso	Cultivos P+C/CA/V	Tratamiento	Germen cultivado	A.V.F.
1	+/-/-	ABSL	<i>S.epidermidis</i>	NPL
2	+/-/-	ABSL+ Vitr.	<i>S.epidermidis</i>	NPL
3	+/+ +	ABSL+ Vitr.	<i>S.epidermidis</i>	PPL
4	-/-/-	ABSL+ Vitr.	-	0.05
5	+/+ +	ABSL+ Vitr.	<i>St.pneumoniae</i> + <i>Haemophilus sp</i>	NPL
6	+/+ -	ABSL	<i>S.aureus</i>	0.1
7	+/+ +	ABS	<i>St.pneumoniae</i>	Eviscerac
8	+/? +	ABSL+ Vitr.	<i>S.aureus</i>	PPL
9	+/? +	ABS	<i>S.aureus</i>	Eviscerac
10	+/-/-	ABSL+ Vitr.	<i>S.epidermidis</i>	0.5
11	+/+ +	ABSL+ Vitr.	<i>S.epidermidis</i> + <i>Klebsiella sp</i>	0.4
12	-/-/-	ABS	-	Eviscerac
13	+/? ¿	ABSL	<i>S.epidermidis</i>	0.05
14	-/-/-	ABSL+ Vitr.	-	NPL
15	+/+ +	ABSL+ Vitr.	<i>St.Grupo C</i>	CD
16	+/+ +	ABSL+ Vitr.	<i>S.epidermidis</i>	0.5
17	+/? ¿	ABSL	<i>Pseudomona aerug</i>	0.6
18	+/? ¿	ABSL	<i>S.epidermidis</i>	MM
19	+/? ?	ABSL	<i>S.epidermidis</i>	0.1
20	+/-/-	ABSL+ Vitr.	<i>S.aureus</i>	0.1
21	+/? +	ABSL+ Vitr.	<i>S.epidermidis</i>	NPL
22	-/-/-	ABSL+Lav.	-	0.1
23	+/+ +	ABSL+V +Lav	<i>St.viridans</i>	PPL
24	+/+ +	ABSL+ Vitr.	<i>St.viridans</i>	NPL
25	-/-/-	ABSL	-	MM
26	-/-/-	ABSL	-	MM
27	+/? ?	ABSL	<i>St.pneumoniae</i>	MM
28	+/+ +	ABS	<i>St.pneumoniae</i>	Eviscerac

ABS:Antibióticos sistémicos; ABSL:Antibióticos sistémicos y locales; V:Vitrectomía; Lav:Lavado de cámara anterior; NPL: No percepción de luz; PPL:Percepción y proyección de luz; MM: Movimiento de mano; CD: Cuenta dedos; P+C: Párpados y conjuntiva; ¿: no determinados.

Tabla 5:
Microorganismos aislados en casos de
endoftalmitis tras cirugía de cataratas

Germen causal	Nº de casos	%
<i>Staf. epidermidis</i>	10 (*)	35.7%
<i>Staf. aureus</i>	4	14.2%
<i>Streptococos sp.</i>	7(*)	25%
Otros	1	3.57%
No germen	6	21.4%

(*) Infección polimicrobiana: *Staphylococcus epidermidis* + *Klebsiella sp.*; *Streptococo sp.* + *Haemophilus sp.*

Tabla 6:
Momento de presentación en relación con la técnica quirúrgica
utilizada en las endoftalmitis tras cirugía de cataratas

Tipo de cirugía	< 1 semana		1 semana-1 mes		1 mes-1 año		> 1 año	
EICC	1	7.14%	4	28.5%	7	50%	2	14.3%
EECC	7	50%	1	7.14%	6	42.8%		
Total	8		5		13		2	

EECC: Extracción extracapsular; EICC: Extracción intracapsular.

Tabla 7:
Agudezas visuales en relación a los gérmenes aislados en los casos de endoftalmitis tras cirugía de cataratas

Agudeza visual final	Negativo	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus especies</i>	Otros
> 20/60		3(*) 30%			1
20/80-20/200	1 16.6%	1 10%	2 50%		
8/200- PPL	3 50%	3 30%	1 25%	3 42.8%	
NPL	1 16.6%	3 30%		2(*) 28.5%	
Evisceración	1 16.6%		1 25%	2 28.5%	
Total	6	10	4	7	1

(*) Infección polimicrobiana. *Staphylococcus epidermidis* + *Klebsiella sp*; *Streptococcus sp.* + *Haemophilus sp.*

Tabla 8:
Resultados visuales finales en los casos de endoftalmitis tras cirugía de cataratas en relación al tratamiento utilizado

Agudeza visual	Vitrectomía	No vitrectomía
> 20/60	3 18.75%	1 11.1%
20/80-20/200	3 18.75%	2 22.2%
8/200- PPL	5 31.25%	5 55.5%
NPL	5 31.25%	1 11.1%
Evisceración		4
Total	16	9

Tabla 9:
Datos en casos de endoftalmitis tras cirugía no cristaliniána

Nº Caso	Edad/Sexo/Ojo	Cirugía	Complicac.	T. diag.	Pat.
<u>CIRUGIA FILTRANTE</u>					
1	71/M/OD	Trabeculec.		4 años	
2	76/V/OI	Trabeculec.		17 años	
3	21/V/OI	Trabeculec. G. congénito		8 años	
4	76/M/OI	Trabeculec. G. neovascu		1 año	DM
5	76/M/OD	Trabeculec. + EICC Cat.		6 meses	
6	70/M/OI	Trabeculec. + EICC Cat.		2 meses	
<u>CIRUGIA de DESPRENDIMIENTO de RETINA</u>					
7	79/V/OI	Banda 360°		5 meses	
8	51/M/OI	Banda 360° + Implante		4 años + 3 meses	V.L. Imperm.
<u>VITRECTOMIA VIA PARS PLANA</u>					
9	38/V/OI	VPP + Lensectomía		3 meses	DM
<u>QUERATOPLASTIA PENETRANTE</u>					
10	44/V/OD	QP		3 meses	
11	26/V/OI	QP		3 años	
12	57/V/OI	QP + EECC + LIO C.A.	Vitreorragia	9 meses	
13	83/V/OD	QP		1 mes	

EICC: Extracción intracapsular; EECC: Extracción extracapsular, LIO: lente intraocular; CA: Cámara anterior; DM: diabetes mellitus; V.L. Imperm.: Vías lagrimales impermeables; QP: Queratoplastia penetrante.

Tabla 10:
Tratamiento, etiologías y resultados visuales de las endoftalmitis tras cirugía no cristaliniana

Nº Caso	Cultivos P+C/CA/V	Tratamiento	Germen cultivado	A.V.F.
<u>CIRUGIA FILTRANTE</u>				
1	-/?/?	ABSL+ Criox	-	0.1
2	-/?/?	ABSL	-	PPL
3	+/?/?	ABSL	<i>Strep.pneumoniae</i>	NPL
4	+/?/?	ABSL	<i>Pseud.aeruginosa</i>	NPL
5	+/?/?	ABSL	<i>Staf.epidermidis</i>	NPL
6	+/?/?	ABSL	<i>Staf.epidermidis</i>	NPL
<u>CIRUGIA de DESPRENDIMIENTO de RETINA</u>				
7	-/?/?	ABSL	Gran-	NPL
8	+/?/?	ABSL+ Extr. explante	<i>Stafilo.aureus</i>	NPL
<u>VITRECTOMIA VIA PARS PLANA</u>				
9	-/?/?	ABSL	-	NPL
<u>QUERATOPLASTIA PENETRANTE</u>				
10	+/?/?	ABSL	<i>Staf.epidermidis</i>	0.3
11	+/?/?	ABSL	<i>Staf.epidermidis</i> + <i>Pseudomona sp.</i>	0.1
12	+/?/?	ABSL	<i>Staf.epidermidis</i> + <i>Str.pneumoniae</i>	NPL
13	+/?/?	ABSL	<i>Strep.pneumoniae</i>	NPL

ABSL:Antibióticos sistémico y local; NPL: No percepción de luz; PPL: Percepción y proyección de luz; P+C: Párpados y conjuntiva; ¿: no determinados.

Tabla 11:
Gérmenes aislados en endoftalmitis
tras cirugía no cristaliniiana

CIRUGIA FILTRANTE de GLAUCOMA

Staphylococcus epidermidis (2)

Streptococcus pneumoniae (1)

Pseudomona aeruginosa (1)

No gérmenes aislados (2)

CIRUGIA de DESPRENDIMIENTO de RETINA

Staphylococcus aureus (1)

Germen Gram- (1)

VITRECTOMIA VIA PARS PLANA

No germen aislado (1)

QUERATOPLASTIA PENETRANTE

Staphylococcus epidermidis (2) *

Streptococcus pneumoniae (2) *

Pseudomona sp. (1)

(*) Infecciones mixtas, polimicrobianas

Tabla 12
Pronóstico visual final tras endoftalmitis en cirugías no
cristalinianas

	Evisceración	NPL	PPL	≥ 0.1
Vitrectomía	1	--	--	--
Desprendimiento de retina	2	--	--	--
Cirugía filtrante	2	2	1	1
Queratoplastia penetrante	2	--	--	2
Total	7 (53.8%)	2 (15.3%)	1 (7.69%)	3 (23%)

NPL: No percepción de luz; PPL: Percepción y proyección de luz.

1.2.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA de URGENCIAS de LESIONES PERFORANTES del GLOBO OCULAR

En el período de tiempo comprendido entre Enero de 1983 y Septiembre de 1992, fueron atendidos de urgencias en nuestro servicio un total de 403 traumatismos perforantes del globo ocular; 233 de ellos afectaban a la córnea exclusivamente y los 170 restantes afectaban en mayor o menor medida al polo posterior (incluimos en este grupo heridas corneo-esclerales, esclerales o corneales penetrantes hasta polo posterior). En 40 de los casos hubo penetración de CEIO (cuerpo extraño intraocular); 18 en polo anterior y 22 en polo posterior.

Encontramos que 17 de los casos atendidos desarrollaron endoftalmitis, lo que representa una incidencia de 4.2% (Tablas 13 y 16). La distribución por sexos fue de 13 varones y 4 mujeres (3.25:1), con edades comprendidas entre 13 y 70 años (media de 36.05). En 9 casos se afectó el ojo izquierdo y en 8 el ojo derecho. El tiempo de aparición varió entre 1 y 25 días tras el traumatismo (media de 6.3 días).

Analizando el tipo de traumatismo en relación a la incidencia de endoftalmitis, encontramos que cuando la herida perforante afectaba únicamente a polo anterior (233 casos) la incidencia era menor (2.1%; 5/233) que cuando se afectaba en mayor o menor grado el polo posterior (170 casos; 7%, 12/170). La presencia de CEIO también se asociaba a una mayor incidencia de endoftalmitis, sobre todo cuando se afectaba el polo posterior (5.5%, 1/18CEIO en polo anterior; 22.7%, 5/22CEIO en

polo posterior)(Tabla 14).

Atendiendo a la causa del traumatismo, 8 fueron por accidente laboral (2 de ellos en medio rural); 3 por agresiones; 3 por accidente de tráfico; 2 por petardo y 1 tras traumatismo por rama de árbol (Tabla 13a).

Los resultados de los cultivos fueron positivos en 10 casos encontrándose en 3 de ellos infección mixta. El germen más frecuentemente aislado fue el *Staphylococcus epidermidis* (29.4%; 5 de 17), seguido de 2 casos de *Bacillus sp.*, 2 de *Pseudomona sp.* y 2 *Clostridium sp.* (Tabla 15).

Los resultados funcionales finales fueron: en 7 casos evisceración (41.1%), 5 casos evolucionaron a la *ptisis bulbi* (29.4%), 2 casos de NPL, 2 casos con PL y un caso con agudeza visual de 0.05; lo cual representa evolución a amaurosis en el 82.3% de los casos (Tabla 17).

Tabla 13a:
Datos de los casos de endoftalmitis post-traumáticas

NºPac	Edad	Sexo	Ojo	Causa	Medio	Tipo de herida	CEIO
1	54	V	OD	Laboral	Urbano	Herida corneal Hipopion hemático	
2	25	V	OD	Laboral Metalurg	Urbano	Herida escleral Hemorragia vítrea	PP
3	51	V	OD	Laboral Constr.	Urbano	Corneal, Ojal en iris, Catarata	PP
4	29	V	OI	Rasa de arbol	Urbano	Corneal central Hipopion 25%	
5	31	V	OI	Trafico	Urbano	Corneo-escleral Pestaña en CA	PP
6	45	M	OD	Agresión Infiltr. anest.*		Vitritis Puerta de entrada no visible	
7	13	M	OD	Agresión Dardo	Urbano	Herida Escleral temporal	
8	56	V	OI	Laboral Constr.	Urbano	Herida corneo-escleral, catarata	
9	70	M	OI	Agresión Tijeras	Urbano	Herida corneal	
10	35	V	OI	Laboral	Rural	Herida corneal	PA
11	13	V	OD	Petardo	Urbano	Corneo-escleral Hiphema 75%	PP
12	15	V	OI	Tráfico	Rural	Corneal, rotura esfinter, Catarata Vitreorregia	
13	60	V	OI	Laboral	Urbano	Escleral	PP
14	32	V	OD	Laboral	Urbano	Herida corneal	
15	25	V	OD	Tráfico	Urbano	Doble herida corneal y escleral	
16	40	V	OI	Petardo	Urbano	Corneo-escleral Catarata	
17	19	M	OI	Laboral	Rural	Herida escleral temporal	

V: varón, M: mujer; PA: polo anterior; PP: polo posterior;
 CA: cámara anterior; CEIO: presencia de cuerpo extraño
 intraocular. (*)Inyección intraocular accidental por dentista.

Tabla 13b:
Datos de los casos de endoftalmitis post-traumáticas

NºPac	PxSt	P.I	Germen causal	Cultivos P+C/CA/V	Tratamto	R.An.F	A.V.F
1	Amgl	9	<i>S.epidermidis</i>	+/+	ABSL	Evisc	-
2	Amgl	3	-	-/-	ABSL	Evisc	-
3	Amgl	1	-	-/-	ABS+L+EC	DRInno	Amaur
4	Amgl	3-4	<i>S.epidermidis</i> <i>Ps.aeurginosa</i> <i>C.parapsilosi</i>	+/+ +/- +/-	ABSL	Evisc	-
5	Cefa	5	<i>Ps. stutzeri</i> <i>S.epidermidis</i>	+/+(*) -/+	ABSL+V+L		BPPL
6	Amgl	7	<i>S.epidermidis</i> <i>Streptoc.sp.</i>	+/¿/¿ +/¿/¿	ABSL	Ptisis	Amaur
7	Cefa	5	-	-/-	ABSL+V	Ptisis	Amaur
8	Amgl	25	-	-/-	Eviscer	Evisc	-
9	Amgl	5	<i>Bacillus sp.</i>	+/+/(Ç)	AB+V+EIC		0.05
10	Amgl	1	<i>Clostr.welchii</i>	+/+	Eviscer	Evisc	-
11	Amgl	4	-	-/-	Eviscer	Evisc	-
12	Cefa	1	<i>Clostridia sp</i>	+/-	ABSL+V	Ptisis	Amaur
13	Amgl	2	-	-/-	ABS+V+L	Ptisis	Amaur
14	Amgl	3	<i>S.epidermidis</i>	+/¿/¿	ABSL+V		BPPL
15	Amgl	4	<i>S.epidermidis</i>	+/?/¿	ABSL	Ptisis	Amaur
16	Amgl	4	-	-/-	ABSL+V+L	DRInno	Amaur
17	Amgl	2	<i>Bacillus sp.</i>	+/+	ABSL	Evisc	-

(*) Crecimiento(+) también en cultivo de pestaña intraocular; (Ç) Crecimiento(+) también en cultivo de cristalino; PxSt: profilaxis antibiótica sistémica, Amgl: aminoglucosido, Cefa: cefalosporina; P.I.: período de incubación, en días; Cultivo P+A: párpado y conjuntiva, CA: cámara anterior, V: vítreo; R.An.F.: resultado anatómico final, Evisc: evisceración, DRInno: Desprendimiento de retina innoperable; A.V.F.: agudeza visual final, Amaur: amaurosis, BPPL: buena percepción y proyección de luz; Tratamto: tratamiento, ABSL: antibioterapia sistémica y local, L: lensectomía, V: vitrectomía (con antibiótico en perfusión), EC: extracción del cuerpo extraño.

Tabla 14:
Incidencia de endoftalmitis post-traumática según el tipo de herida y la presencia de CEIO

	Herida en P.A.	Afectación P.P.	Total
No CEIO	1.86% (4 de 215)	4.7% (7 de 148)	3% (11 de 363)
CEIO	5.5% (1 de 18)	22.7% (5 de 22)	15% (6 de 40)
Total	2.14% (5 de 233)	7% (12 de 170)	4.2% (17 de 403)

P.A.: polo anterior ocular; P.P.: polo posterior; CEIO: cuerpo extraño intraocular.

Tabla 15:
Microorganismos causales comparados con los aislados en endoftalmitis postcirugía de cataratas²⁶⁶

Endoftalmitis post-traumáticas		Endoftalmitis postcir.cataratas	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	29.4%	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	35.7%
<i>Bacillus sp.</i>	11.7%	<i>Streptococcus sp.</i>	25%
<i>Clostridium sp.</i>	11.7%	<i>Staphylococcus aureus</i>	15.2%
<i>Pseudomona sp.</i>	11.7%	<i>Pseudomona sp.</i>	3.57%
Otros	11.7%	Otros	6.14%
Mixtas	17.6%	Mixtas	7.14%
Cultivo negativo	41.1%	Cultivo negativo	21.4%

Tabla 16:
Porcentaje de endoftalmitis postraumáticas atendidas en relación al resto de etiologías.

	Nº Endoftalmitis	Incidencia	
Post-traumáticas	17	26.5%	63.78%
Post-cirugía de cataratas ²⁶⁶	28	43.75%	
Otras cirugías ²⁶⁷	13	20.3%	
Endógenas	6	9.37%	
Total	64	100%	

Tabla 17:
Resultados funcionales finales comparados con otros tipos de endoftalmitis

	Total	Evisceración/amaurosis		BPPL	≥0.05
Post-traumáticas	17	14	82.3%	2 11.7%	1 5.8%
Otras cirugías ²⁶⁷	13	9	69.2%	1 7.69%	3 23%
Post-cirugía de cataratas ⁽²⁶⁶⁾	28	10	35.7%	10 35.7%	8 28.5%

BPPL: Buena percepción y proyección de luz.

2.-UTILIDAD del ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL en el DIAGNOSTICO de la ENDOFTALMITIS CRONICAS POSTQUIRURGICA

CASO CLINICO n°1

Paciente de 59 años de edad intervenido en enero de 1991 de cataratas en OD mediante técnica de EECC con implante de LIO de CP. El postoperatorio cursó sin complicaciones alcanzando una AV de 20/25. El paciente acudió de urgencias a los 6 meses con dolor, disminución de AV (20/200) e hipopion del 10% que respondió favorablemente al tratamiento con antibióticos (cefradina 500mgrs/8h) y esteroides sistémicos (40mgrs prednisolona/24h) y tópicos.

Pero el proceso recidivó al retirar los esteroides sistémicos por lo que se pensó podría tratarse de una uveítis pseudofáquica, siendo intervenido a los 3 meses para explantar de la LIO. El curso postoperatorio fue normal, pero a los 2 meses sufrió una recidiva del proceso, momento en el que fue remitido al Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario "La Fé" con sospecha diagnóstica de endoftalmitis crónica postquirúrgica por *P.acnes*. En ese momento el paciente presentaba una AV corregida de 20/200 y la exploración con lámpara de hendidura revelaba un hipopion del 10% con malla de fibrina, una vitritis que enturbiaba la visión de fondo de ojo y masas blanquecinas en fondo de saco capsular, una más aparente de 12 a 14 horas (con aspecto de absceso) y otra más

difusa de 17 a 20 horas (Figura 37). Con tratamiento corticoideo (16mgrs fluprednisolona/24h) remitió el hipopion y la vitritis, mejorando la AV a 20/40.

En octubre de 1991 se sometió al paciente a vitrectomía media y anterior vía pars plana con infusión continua de clindamicina (8 μ grs/ml); el saco capsular se extrajo completamente y se implantó una LIO de CA de soporte angular; al final de la intervención se inyectó una dosis intravítrea de 1mgr de vancomicina en 0.1ml. El tratamiento postoperatorio consistió en fluprednisolona 16mgrs/24h y clindamicina 150mgrs/6h VO mantenidos durante 5 días. La AV al mes de la intervención fue de 20/30.

Se tomaron muestras de humor acuoso, vítreo y de la mitad del saco capsular para microbiología y se cultivaron en agar chocolate en anaerobiosis (Figura 38), agar sangre y TG, así como agar Saboraud y medio de Lowenstein-Jensen. El resto de saco capsular fue fijado en tampón glutaraldehído al 4% e incluido en EPON; se realizaron cortes ultrafinos y la pieza se estudió con MET.

En el examen histopatológico se apreciaban masas amorfas basófilas y macrófagos espumosos aislados (Figura 39). La tinción Gram no reveló la presencia de gérmenes; los cultivos de humor acuoso y vítreo fueron negativos. En cápsula cristaliniiana creció a los 9 días un bacilo difteroiide anaerobio identificado como *P.acnes* con el sistema de identificación bioquímica para anaerobios API-20A²⁶⁸ (Figura 40).

A ME se observó la presencia de acúmulos de gérmenes anclados a fibras de colágeno lindantes a cápsula compatibles por tamaño y forma con el *P.acnes* (Figuras 41 y 44). Se podían observar también algunos macrófagos espumosos (Figura 42). Estudiando la cápsula cristaliniana, no se observaba reacción celular alrededor de la misma (Figuras 43 y 45).

CASO CLINICO n°2

Se trata de una mujer de 55 años de edad, intervenida en febrero de 1992 de cataratas en OD mediante lensectomía sin implante de LIO, que acude de urgencias en septiembre del mismo año por dolor y pérdida de visión (20/200), aunque la paciente refería que el resultado visual tras la cirugía no fue el que esperaba. A la exploración se observaba una cuña de hipopion del 10% en cámara anterior (Figura 46). Tras dilatar a la paciente se pudo observar una cápsula anterior cristaliniana íntegra salvo en su zona temporal, en la que se podía observar una imagen que recordaba a la masa blanquecina descrita en las endoftalmitis crónicas postquirúrgicas (Figura 47). El fondo de ojo se observaba con dificultad, debido a la presencia de una ligera vitritis.

Se tomaron muestras de humor acuoso mediante aspiración vía limbo con aguja de 30G, intentando aspirar a través de la capsulectomía y cerca de la masa blanquecina. Se mandaron las muestras al laboratorio de microbiología, y se cultivaron en

agar chocolate, agar sangre y TG, así como agar Saboraud y medio de Lowenstein-Jensen.

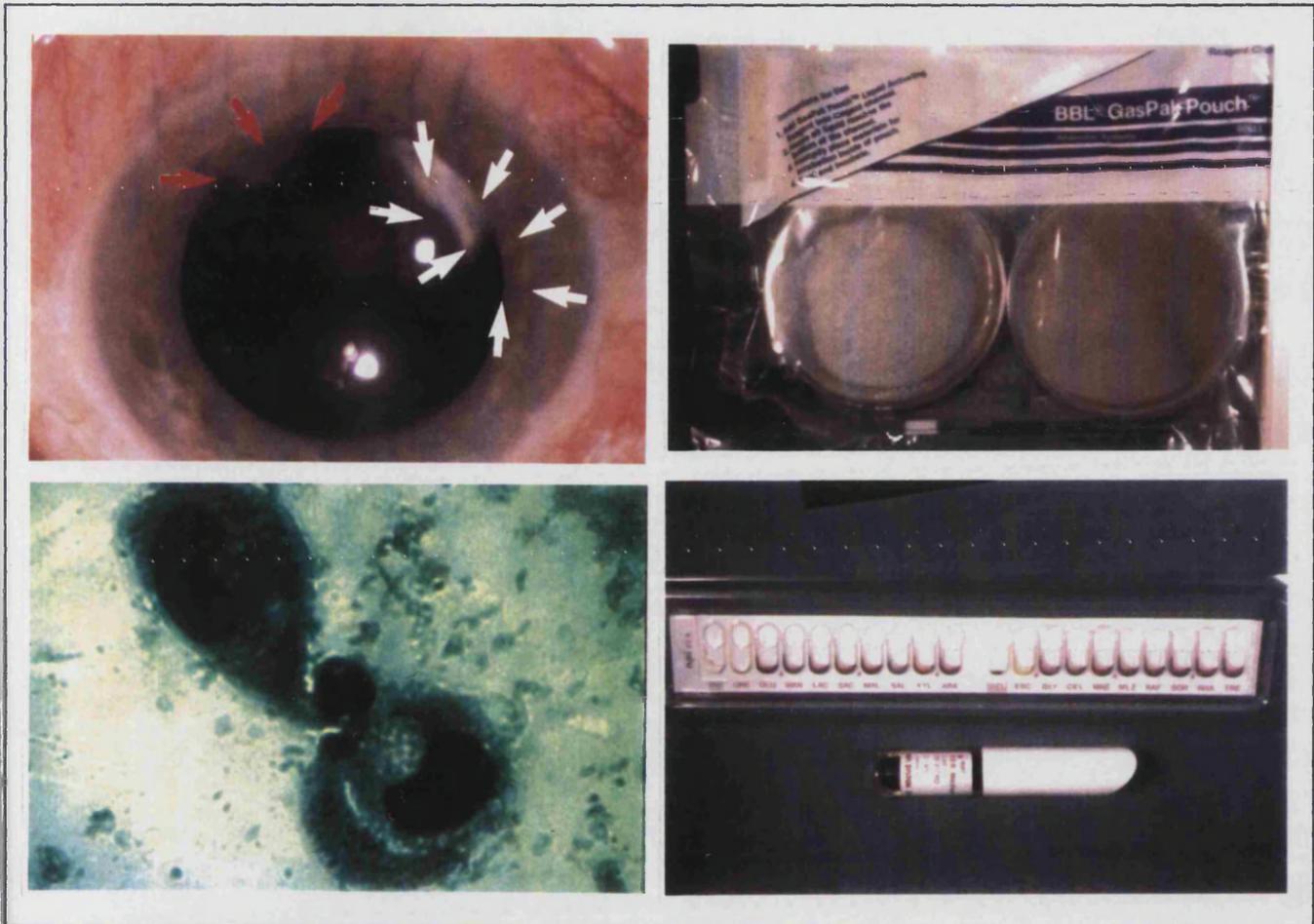
Se realizó tratamiento de inducción con inyección intravítrea de vancomicina (1mgr/0.1ml) y de mantenimiento con vancomicina (1gr/IV/12h) y prednisolona (16mgrs/IM/24h).

Tras 48 horas de no respuesta al tratamiento, y dada la sospecha de *endoftalmitis crónica postquirúrgica*, se decidió intervenir a la paciente mediante vitrectomía vía *pars plana* con infusión continua de clindamicina (8 μ grs/ml), extrayendo el saco capsular y enviando la mitad para análisis bacteriológico y la otra mitad para estudio de ME.

Se mantuvo el mismo tratamiento que se había instaurado al ingreso, durante 7 días. Al mes la AVC de la paciente era de 20/80, no observándose signos inflamatorios en cámara anterior o vítrea; se observó la presencia de un EMQ.

El examen microbiológico de la primera muestra fue negativo tras 14 días de incubación. Sí que resultaron positivos los cultivos del saco capsular, creciendo sólo en caldo de TG a los 3 días un bacilo identificado como *Corynebacterium sp.*

El examen de la cápsula a ME no reveló la existencia de gérmenes anclados al saco capsular, ni en el resto de la muestra. En este caso sí que se observaba importante actividad en los macrófagos espumosos adheridos a la cápsula cristaliniana (Figuras 48-50).



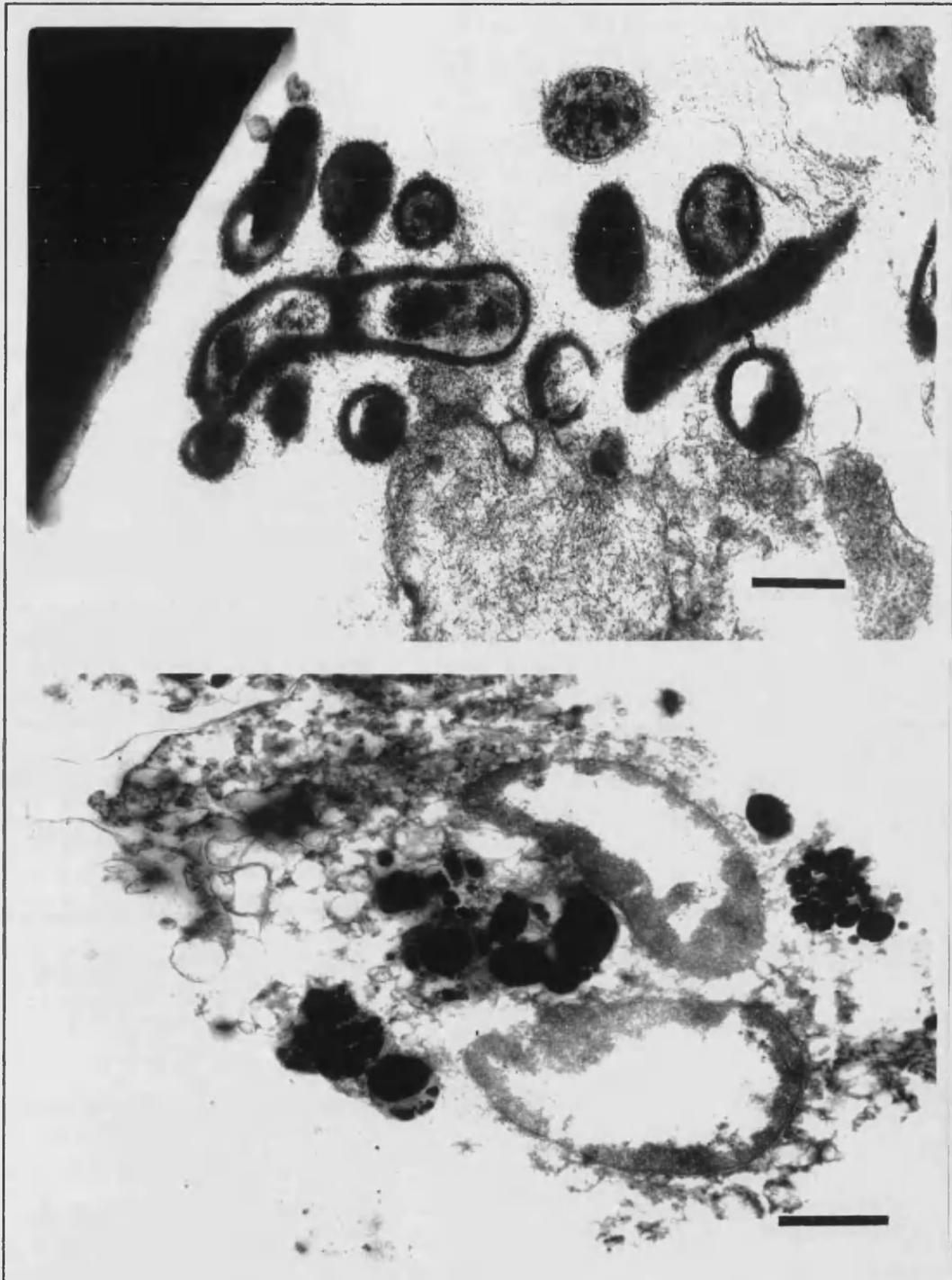
37	38
39	40

Fig.37.-Fotografía de polo anterior del paciente del caso n°1. Se observa la presencia de masas blanquecinas, una mayor de 12.30 a 3h y otra menor de 10 a 11h.

Fig.38.-Medios de cultivo para anerobios

Fig.39.-Preparación de microscopia óptica, tinción de Giemsa, bajo filtro verde, en la que se observan macrófagos espumosos (x500).

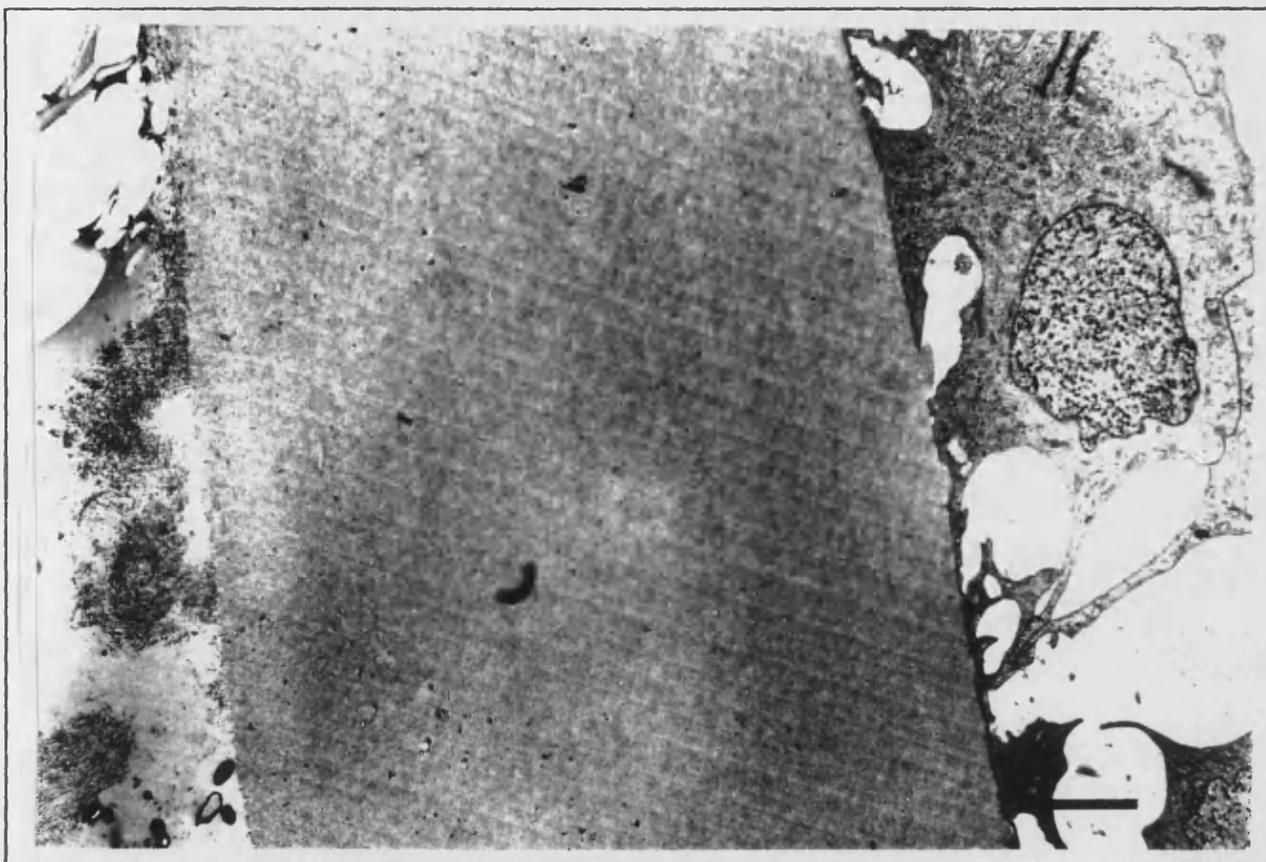
Fig.40.-Fotografía del sistema API-20A.



41
42

Fig. 41.—Imagen de MET en la que se observan gérmenes anclados a fibras de colágeno, compatible con *P. acnes*. (x8700). Barra=1 μ m.

Fig. 42.—Detalle de macrófago espumoso con MET (x4200). Barra=3 μ m.



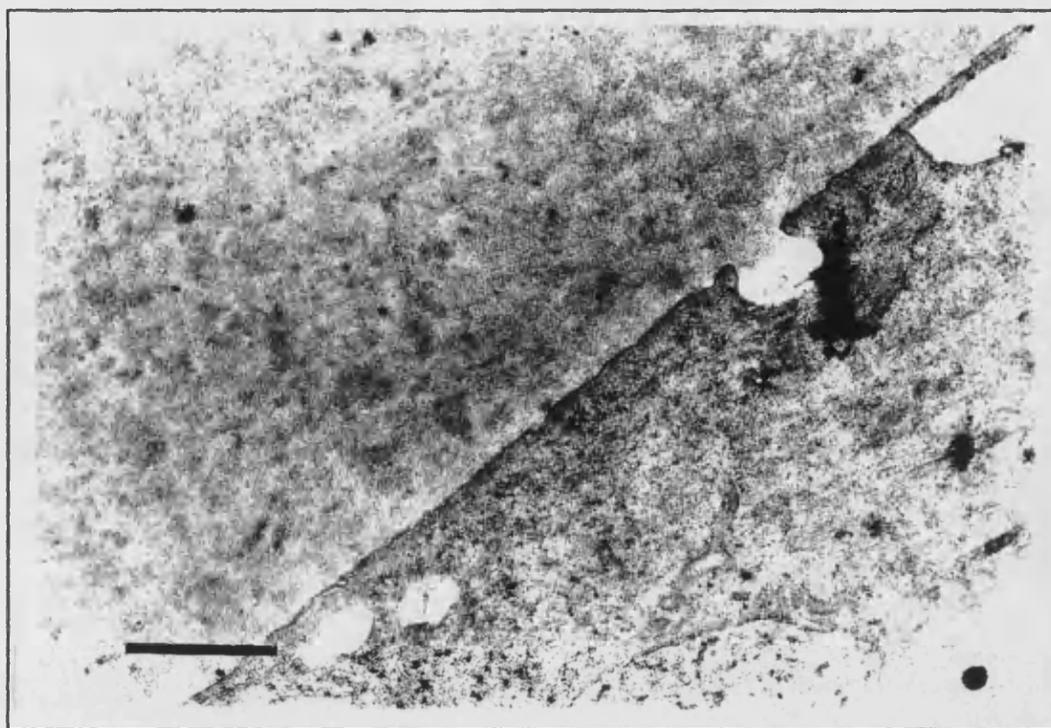
43

Fig.43.-Imagen a MET en la que se observan células epiteliales, cápsula y material fibrilar en su superficie externa. (x3800). Barra=3 μ m



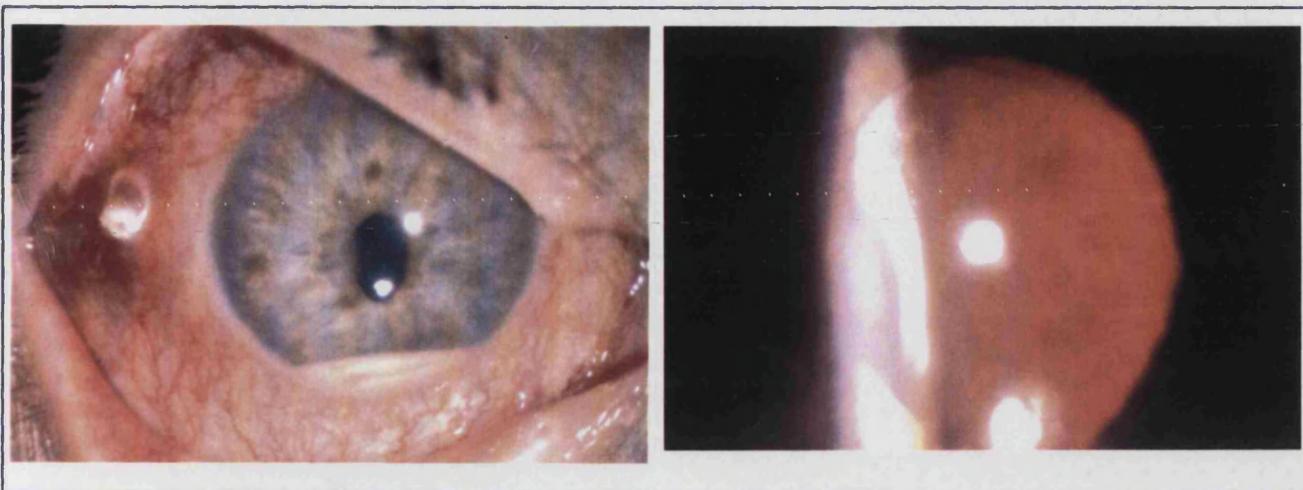
44

Fig. 44.-Imagen de MET en la que se observan gérmenes compatibles por tamaño con el *P. acnes*. Obsérvese la presencia del glicocalix que facilita su adhesión a fibras de colágeno. (METx19000). Barra=1 μ m.



45

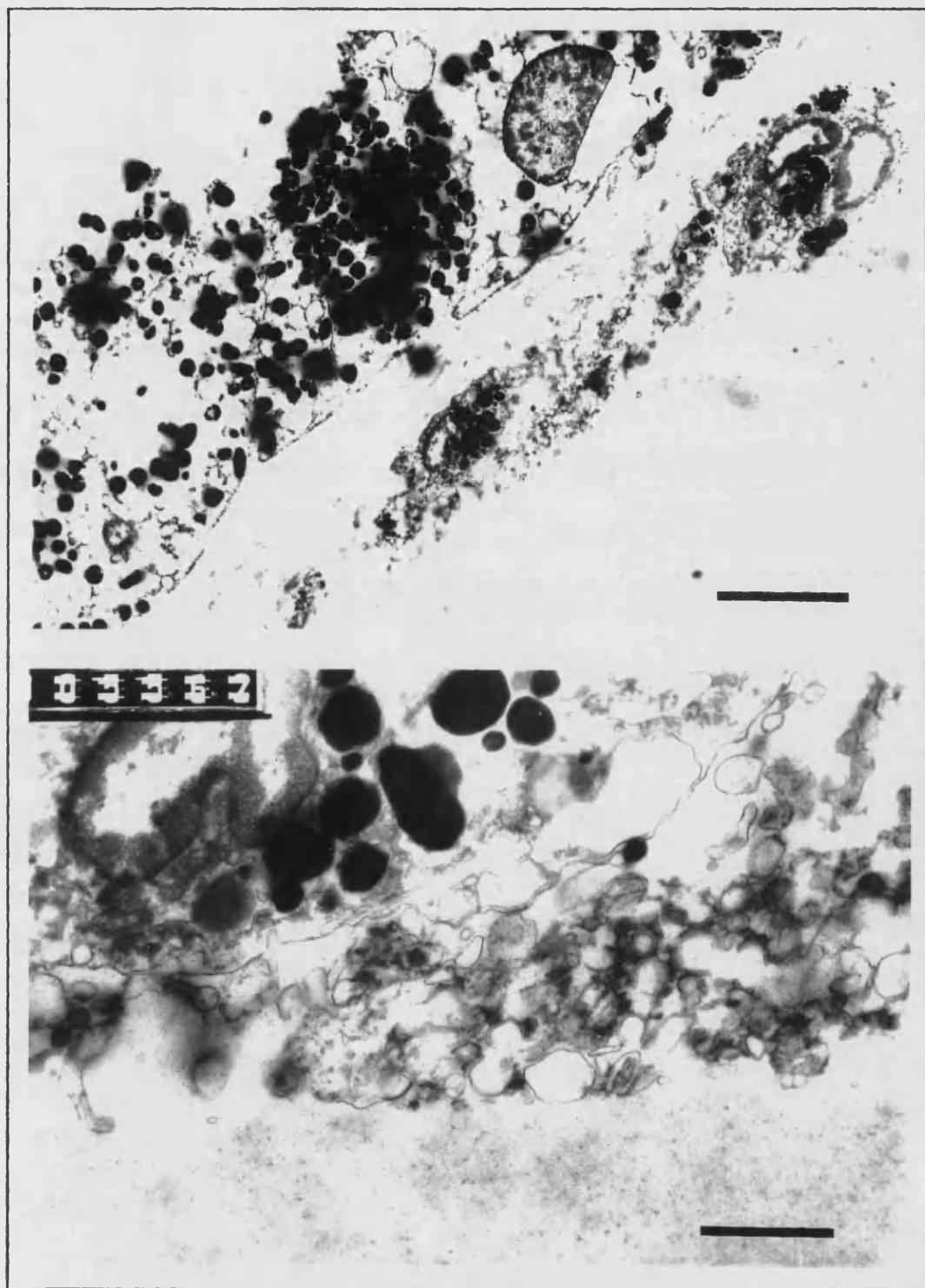
Fig.45.-Detalle de la cápsula cristaliniana en su porción interna. Se observa la presencia de células epiteliales, con escasa actividad. (x4200). Barra=3 μ m



46 47

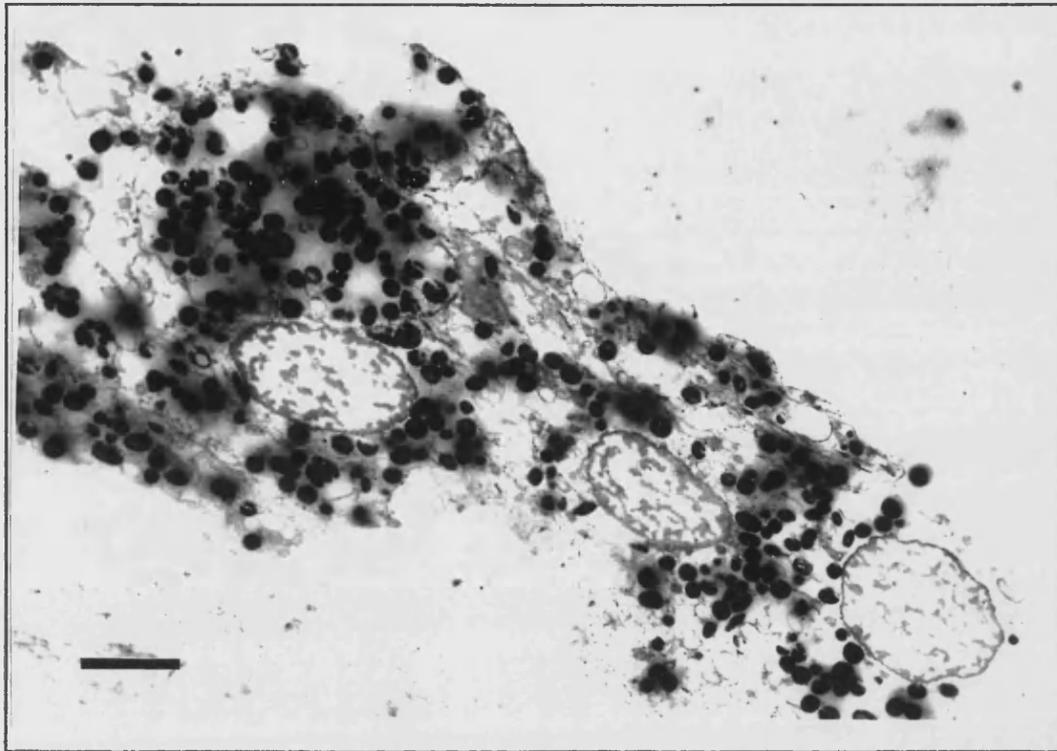
Figs. 46.—Detalle en lámpara de hendidura del caso nº2. Se observa la vía de entrada de la lensectomía y la reacción inflamatoria en cámara anterior con la presencia de hipopion.

Fig. 47.—Detalle de la cápsula del cristalino tras realizar midriasis; obsérvese la presencia de la masa blanquecina alrededor del ojal capsular.



48
49

Fig.48.-Macrófago espumoso.(METx1100). Barra=20 μ m
Fig.49.-Ampliación de la imagen anterior. Se observa la actividad celular de los macrófagos adheridos a la cápsula (x4500). Barra=4 μ m



50

Fig. 50..-Imagen con microscopio electrónico de transmisión (METx1100), en la que se observa macrófago espumoso (ó macrófago activado), con gran cantidad de gránulos de secreción en su interior. Barra=10 μ m

3.-ESTUDIO PROSPECTIVO de la CONTAMINACION de CAMARA ANTERIOR OCULAR TRAS CIRUGIA NO COMPLICADA de CATARATAS y EFECTO SOBRE la MISMA de la PROFILAXIS INTRAVENOSA con IMIPENEM

El frotis conjuntival tomado al comienzo de la cirugía resultó positivo en el 38.3% de casos (23/60); 38.5% en los pacientes tratados con cloramfenicol, 43.8% en los tratados con gramacidina-polimixina-neomicina y 23.3% en los tratados con gentamicina. Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron *Staphylococcus* coagulasa-negativos en el 78.3% de casos (18/23); *Corynebacterium sp* en 3 casos, *Bacillus sp* en 1 caso y *Streptococcus viridans* en 1 caso.

Encontramos contaminación del fluido de cámara anterior en el 32.5% de casos (13/40) en el grupo que no recibió imipenem intravenoso, siendo del 20% (4/20) en el que sí lo recibió. El grupo tratado con imipenem recibió como preparación antibiótica quirúrgica gentamicina; en el grupo no tratado con imipenem, la incidencia de contaminación de cámara anterior en los que recibieron gentamicina el día anterior fue del 28.65% (2/7). El germen más frecuentemente aislado en ambos grupos fue el *Staphylococcus* coagulasa-negativo (61.4/60%). Los organismos aislados fueron *Staphylococcus epidermidis* (8 casos), *Staphylococcus hominis* (2 casos), *Propionibacterium sp* (2 casos), *Staphylococcus cohnii* (2 casos), *Micrococcus sp* (2 casos), *Corynebacterium sp* (1 caso), *Staphylococcus warneri* (1 caso) y *Streptococcus viridans* (1 caso)(Tabla 18). De los 17

casos con cultivo positivo, 13 crecieron en las placas de agar y en el TG y 4 sólo lo hicieron en el caldo de TG. En 4 casos (1, 17, 24 y 46; Tabla 18) se observó crecimiento de dos tipos diferentes de gérmenes en la misma muestra.

En los casos en los que se observó crecimiento en las placas de agar se realizó un estudio cuantitativo de UFC/ml, observando que el tamaño del inóculo varió entre 20 y 440UFC/ml.

En 12 casos se realizó antibiograma de los gérmenes aislados en cámara anterior, observando que 11 de ellos eran sensibles al imipenem, y sólo uno fue resistente al mismo. (Tabla 19).

El riesgo de error en la identificación de microorganismos dado por el WalkAway-system fue siempre menor del 15%, siendo en el 79.2% de casos menor del 0.9%.

De los 17 casos en los que se descubrió contaminación de humor acuoso, sólo en uno se pudo observar crecimiento del mismo microorganismo en el frotis conjuntival previo (caso 18).

Tabla 18:
Resultados de cultivos y unidades formadoras de colonias (UFC)

N°	Protis conjuntival	Fluido de cámara anterior	Medios de cultivo			UFC/ml
			CL	TG	Ch	
1	-	<i>Corynebacterium sp.</i> <i>Corynebacterium sp.</i>	-	+	+	60 40
2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	+	-	
3	-	<i>Propionibacterium acnes</i>	-	+	-	
4	-	-	-	-	-	
5	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	-	-	
6	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus viridans</i>	-	+	-	
7	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	+	20
8	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	-	-	
9	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	-	-	
10	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	-	-	
11	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	+	80
12	-	-	-	-	-	
13	-	-	-	-	-	
14	<i>Streptococcus viridans</i>	-	-	-	-	
15	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	-	-	
16	-	-	-	-	-	
17	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	+	40 20
18	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	+	40
19	-	-	-	-	-	
20	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	-	-	
21	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	-	-	
22	-	-	-	-	-	
23	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	+	20
24	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	-	+	40 120
25	-	-	-	-	-	
26	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus warneri</i>	+	-	+	40
27	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	-	-	
28	-	-	-	-	-	
29	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	-	-	
30	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	+	-	-	
31	-	<i>Staphylococcus hominis</i>	-	-	+	40
32	-	-	-	-	-	
33	-	-	-	-	-	
34	-	<i>Propionibacterium sp.</i>	+	+	-	
35	<i>Corynebacterium sp.</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>	+	-	+	40
36	<i>Staphylococcus hominis</i>	-	-	-	-	
37	-	-	-	-	-	
38	-	-	-	-	-	
39	-	-	-	-	-	
40	-	-	-	-	-	
41	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	+	-	
42	-	-	-	-	-	
43	-	-	-	-	-	
44	<i>Staphylococcus capitis</i>	-	-	-	-	
45	<i>Corynebacterium sp.</i>	-	-	-	-	
46	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Micrococcus sp.</i>	-	+	+	240 200
47	-	-	-	-	-	20
48	-	-	+	-	-	
49	-	-	-	-	-	
50	-	-	-	-	-	
51	<i>Corynebacterium sp.</i>	<i>Micrococcus sp.</i>	-	+	+	20
52	<i>Bacillus sp</i>	-	+	-	-	
53	-	-	+	-	-	
54	-	-	-	-	-	
55	-	-	-	-	-	
56	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-	-	-	
57	<i>Staphylococcus hominis</i>	-	-	-	-	
58	-	-	-	-	-	
59	-	<i>Staphylococcus cohnii</i>	-	+	+	20
60	-	-	-	-	-	

TG: Caldo de tioglicolato; Ch: Agar chocolate; CL: Contacto de la LIO con la superficie ocular previamente a su implantación.

Tabla 19:

Sensibilidad a los antibióticos (SAT) de los microorganismos en el grupo control y los tratados con imipenem.

Antibiótico/Numero de caso	SAT en grupo control							SAT en grupo del imipenem				
	23	24A	24B	26	31	34	35	41	46A	46B	51	59
Cefotaxima	S	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S
Oxacilina	S	S	S	S	S	S	S	R	S	R	I	S
AM/CL	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	I	S
TMP/SMX	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	I	S
Gentamicina	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Tetraciclina	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Eritromicina	I	R	I	I	S	I	I	R	S	S	R	S
Cefalotina	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
Cloramfenicol	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S
Vancomicina	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Clindamicin	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S	R	S
Ciprofloxacina	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Imipenem	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S
Rifampicina	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

AM/CL: Amoxicilina/acido clavulanico; TMP/SMX: Trimetoprim/Sulfametoxazol; S: sensible, I: sensibilidad intermedia, R: resistente. El estudio de SAT se realizó a partir del caso n°20. Ver Tabla 18.

Discusión

**1.-ESTUDIO RETROSPECTIVO de las ENDOFTALMITIS
POSTQUIRURGICAS desde 1980 a 1992****1.1.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA REGLADA****1.1.1.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA DE CATARATAS**

La incidencia de endoftalmitis infecciosa tras cirugía de cataratas en el Hospital Universitario "La Fé" es del 0.27%, la cual está dentro de los márgenes aceptados internacionalmente, que van de 0.05 a 0.7%^{1,20,22,72,136,169,173,174,222,269}.

Analizando los casos de endoftalmitis observamos que la técnica utilizada, EICC versus EECC con ó sin implante de LIO, no influyó en la incidencia de endoftalmitis, siendo ésta similar en ambos grupos (0.26/0.28%), coincidiendo con otros autores¹⁷⁴. Sin embargo éste es un tema controvertido, ya que hay trabajos que encuentran mayor incidencia cuando se utiliza técnica de EICC^{22,171} (0.11/0.085%) y otros que la encuentran con la utilización de técnica de EECC^{169,173}.

Acerca del posible papel de la LIO en el desarrollo de endoftalmitis encontramos que, utilizando técnica de EICC la incidencia de infección fue similar en casos con implantación de LIO que en los que no se implantó (0.39/0.25%); en cambio, cuando se utilizó técnica de EECC la incidencia fue mayor cuando se implantó LIO que cuando no se realizó esta (0.34/0.07%), hallazgo éste no estadísticamente significativo ($p=0.1$). A este respecto Griffitis⁶⁹, en un estudio experimental

señala el posible papel de la LIO en el desarrollo de endoftalmitis tras demostrar la adherencia de *Staphylococcus epidermidis* a la superficie de la LIO, y Raskin⁷¹ encuentra dicha adherencia mayor si las LIOs presentan hápticos de polipropilene.

Algunos autores¹⁷¹ piensan que la implantación de una LIO no aumenta el riesgo de infección de endoftalmitis, nosotros encontramos que su implantación en cámara anterior en casos de cirugía de EECC que cursa con complicaciones facilita su desarrollo (0.91/0.3%). Este dato podría tener la siguiente explicación; en ocasiones cuando hay complicaciones (vitreorragia) durante la cirugía y esta ocurre en manos inexpertas, el cirujano intenta terminar el procedimiento quirúrgico lo más rápidamente posible, y si puede ser con implante, de cámara anterior en éste caso, por miedo a la aparición de complicaciones mayores (hemorragia expulsiva). No creemos que sea la LIO de cámara anterior el causante de la mayor frecuencia encontrada en nuestra casuística, sino la existencia de complicaciones quirúrgicas (en todos los casos existió rotura capsular y/o vitreorragia). Ante cualquier complicación existente durante la cirugía recomendamos que, antes de proceder al implante de la LIO, se realice una limpieza lo más completa posible del vítreo y masas cristalinas existentes en cámara anterior, incluso transformar una técnica extracapsular en intracapsular si decidimos implantar una LIO de CA.

El papel de la LIO en el desarrollo de endoftalmitis ha sido demostrado clínicamente por Montan¹⁷⁵, quien encuentra mayor incidencia de endoftalmitis tras implantación de LIOs de PMMA que de LIOs de SMH (superficie modificada de heparina).

De todos los casos de endoftalmitis se obtuvieron cultivos positivos en el 78.6%, porcentaje similar al encontrado por otros autores^{20,21,270,271}. Los gérmenes más frecuentemente encontrados fueron los grampositivos, al igual que otras series publicadas^{20,21,136,174,272,273}, con *Staphylococcus epidermidis* en 35.7%, *Streptococcus sp* en 25% y *Staphylococcus aureus* en 14.2% de casos. En el 42.8% (13 casos) el microorganismo aislado fue similar al encontrado en los cultivos conjuntivales previos, siendo en 10 de ellos el *Staphylococcus epidermidis*; en 3 casos (2 *Staphylococcus aureus* y 1 *Streptococcus pneumoniae*) la cirugía no se realizó hasta que se negativizaron los cultivos. Este hecho va a favor de las teorías que defienden que la mayoría de endoftalmitis están causadas por gérmenes de la propia flora del paciente^{22,136,148,272}.

El tiempo transcurrido entre la cirugía y el comienzo de la clínica de endoftalmitis varió según la técnica utilizada; así en pacientes intervenidos de EECC el 50% aparecieron antes de 1 semana (57.1% debidas a *Streptococcus sp*), mientras que en intervenidos de EICC lo hicieron sólo el 7.14% ($p=0.036$). El 64.2% de endoftalmitis tras cirugía de EICC aparecieron después de un mes. Otros autores^{137,274} encuentran similares resultados. En relación al germen causal, la mayoría de endoftalmitis

causadas por *Staphylococcus* coagulasa-negativos lo hacen transcurrida una semana de la cirugía (69.2% según Ormerod²⁷³), 90% en nuestra casuística (Tabla 6).

La AVf estuvo en su mayoría (64.2%) entre 8/200 y PL (percepción de luz), siendo sólo en el 14.3% la AVf \geq 20/60, resultados éstos similares a los encontrados por Allen¹⁷³. Respecto a la técnica utilizada, el pronóstico visual fue ligeramente mejor tras EECC (78% 8/200-PL) que tras EICC (50%). Con respecto al germen causal, las infecciones de peor pronóstico correspondieron a las causadas por *Streptococcus sp* (57% NPL, no percepción de luz); los casos de mejor pronóstico fueron los causados por *Staphylococcus epidermidis* (30% AVf \geq 20/60), de forma similar a lo encontrado por otros autores^{20,21,137,144,269,273} (Tabla 7).

Analizando el pronóstico visual según el tiempo de aparición de la endoftalmitis encontramos que las endoftalmitis tardías (1mes-1año) tuvieron el peor pronóstico, con un 53.8% de NPL, pese a que el 69.2% de ellas estaban causada por *Staphylococcus epidermidis* o fueron cultivo-negativo; este hecho vendría explicado por el retraso en el diagnóstico y tratamiento de infecciones ocurridas en un período en que el paciente ya no estaba siendo controlado. Los casos con inicio entre 1semana y 1mes tuvieron el mejor pronóstico (100% \geq PPL y 40% \leq 20/200), siendo el 80% causadas por *Staphylococcus epidermidis* ó cultivo-negativo; suponemos que este hecho se debe al diagnóstico precoz de infecciones causadas por gérmenes

de baja virulencia, dado que los paciente todavía estaban bajo control hospitalario²⁷⁵. Los casos con un comienzo precoz (<1semana) tuvieron un pronóstico visual intermedio, con $37\% \leq 20/200$, probablemente debido a que el 50% de ellas estaban causadas por gérmenes de alta virulencia, como es el *Streptococcus sp.*

La realización de vitrectomía terapéutica no varió el pronóstico visual (Tabla 8). Muchos autores^{4,276} tampoco encuentran un efecto beneficiosos en la realización de la vitrectomía, pero éste es un tema que está actualmente en estudio por el grupo EVS²⁸ (*Endoftalmitis vitrectomy study*), debido a que clásicamente la vitrectomía se indicaba en casos con mala respuesta al tratamiento médico, por lo que la valoración real de su utilidad estaba muy sesgada.

1.1.2.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA FILTRANTE

En la literatura la incidencia de endoftalmitis tras cirugía filtrante varía entre 0.2 y 1.8%^{1,20,181,183,277,278}; nuestra incidencia del 0.34% estaría entre dichos límites. Autores como Kattan¹³⁶ presentan incidencias muy bajas, pero su estudio incluye un período de 5.5 años, hecho éste importante al hablar de endoftalmitis tras cirugía filtrante, ya que éstas son de comienzo tardío, meses o incluso años tras la cirugía^{181,183}. En nuestro estudio uno de los casos ocurrió a los 17 años de la cirugía.

La incidencia varía según el tipo de cirugía filtrante realizada; así Ashkenazi¹⁸¹ encuentra ésta en un 9.6% tras cirugía de trepanación de Elliot, en 3-4% tras iridencleisis, y en 0.8-1.5% en trabeculectomías. Durand²⁷⁹ encuentra una menor incidencia en casos en los que se realizó una escotilla escleral cubriendo la trabeculectomía.

En los casos de cirugía combinada de EICC y trabeculectomía las endoftalmitis tuvieron un comienzo más precoz (entre 2 y 6 meses), de forma similar a las EICCs aisladas²⁸⁰.

El germen causal más frecuentemente aislado es el *Streptococcus sp* (57%), siendo rara la presencia de *Staphylococcus epidermidis*^{136,183}. En nuestro estudio, de los 4 casos con cultivo positivo (66.6%), en 1 se aisló el *Streptococcus sp*; en 2 casos se aisló *Staphylococcus epidermidis*, siendo estos los correspondientes a cirugía combinada de trabeculectomía y cataratas. El *Staphylococcus epidermidis* es el germen más frecuentemente aislado en cirugía de cataratas^{20,136,174,280}.

1.1.3.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA del DR

Las endoftalmitis tras este tipo de cirugía son raras. Existen pocos trabajos acerca de su incidencia; Ho²⁸¹ encuentra una incidencia del 0.02%, Bacon²⁴⁵ del 0.19% y Folk²⁸² del 0.38%. Nuestra incidencia (0.12%) es la más baja de todas nuestras

cirugías.

Pese a que han sido descritos casos tras drenaje del fluido subretiniano²⁸¹ o tras inyección de gas intraocular^{283,284}, parece ser que su principal causa es la infección del explante^{282,285,286}, como así ocurrió en el caso nº8 de nuestro estudio (Tabla 9).

El inicio suele ser tardío, siendo raro antes de las 6 semanas tras la cirugía²⁸⁷. En nuestro trabajo una de los casos ocurrió a los 5 meses y el otro a los 4 años, 3 meses tras la extracción del explante.

1.1.4.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA DE VITRECTOMIA

La endoftalmitis tras VPP es una rara complicación. Su incidencia varía, según autores^{136,245,288-291}, entre 0.051 y 0.2%. Nuestra incidencia del 0.33% podría parecer relativamente alta, pero hay que señalar que representa 1 caso sobre 298, lo que es poco significativo. La incidencia de endoftalmitis es baja teniendo en cuenta la complicación técnica, la duración y la gran cantidad de instrumental e irrigación utilizadas en dicha cirugía; de hecho, algunos autores^{292,293} demuestran contaminación de líquido de infusión de vitrectomias en el 6-22% de casos; quizás una explicación a la baja incidencia de infecciones sea la extracción del vítreo, de importante papel en el desarrollo de las endoftalmitis.

El diagnóstico precoz de este tipo de endoftalmitis nos

puede pasar desapercibido por confusión con signos de inflamación postquirúrgica^{294,295} como reacción de cámara anterior o el edema corneal²⁸⁹, la AV no puede valorarse dadas las bajas AVs con las que trabaja este tipo de cirugía.

1.1.5.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA DE QP

La incidencia de endoftalmitis tras QP es una de las más altas de la cirugía ocular, siendo ésta de 3 a 5 veces mayor que la de cirugía de cataratas. Su incidencia varía según autores^{136,296-299}, entre 0.11% y 1.03%. Nuestra incidencia del 1.1% es la más alta de nuestra casuística, siendo 4 veces mayor que la de cirugía de cataratas²⁸⁰ (0.27%).

Los organismos causales más frecuentes en este tipo de infecciones son los *Staphylococcus sp*³⁰⁰ y los *Streptococcus sp*, seguidos de gérmenes gramnegativos y hongos^{34,301-303}. En nuestro estudio encontramos 3 casos de *Staphylococcus epidermidis*, 2 casos de *Streptococcus pneumoniae* y 1 de *Pseudomona sp*.

Pese a que se han publicado casos de contaminación del líquido de conservación corneal como origen de la endoftalmitis^{109,299,304}, en nuestro estudio el análisis bacteriológico de todos los medios (en 3 casos McCarey-Kaufman y en 1 K-Sol) fue negativo.

El tiempo de aparición de la infección es variable, habiéndose descrito casos de endoftalmitis tardías tras abscesos en los puntos de sutura y posterior invasión de cámara

anterior^{34,297}. En nuestro estudio el inicio varió entre 1 mes y 3 años tras la cirugía.

En general el pronóstico visual fue peor en las endoftalmitis secundarias a cirugía no cristaliniiana, que tras cirugía de cataratas (Tablas 12 y 17); así en endoftalmitis tras cirugía filtrante se consiguió una AVf \geq 20/400 sólo en el 16.6% de casos, al igual que otros autores¹⁸³; tras cirugía de desprendimiento de retina y vitrectomía el pronóstico también es pobre^{136,289}, realizándose evisceración en todos nuestros casos. Tras QP la AVf suele estar en entre PL y NPL³⁴, siendo en nuestro estudio \geq 20/200 en 2 casos.

1.2.-ENDOFTALMITIS TRAS CIRUGIA de URGENCIAS de LESIONES PERFORANTES del GLOBO OCULAR

Las endoftalmitis post-traumáticas representan el 26.5% del total de endoftalmitis atendidas en nuestro servicio en el período estudiado (Tabla 16), coincidiendo con otras series publicadas^{142,305-308}; aunque hay autores que refieren casuísticas menores, 14%³⁰⁹.

El 4.2% de traumatismos perforantes del globo ocular desarrollaron endoftalmitis en nuestra casuística. Los datos de otras series publicadas a este respecto son muy variables desde el 2.4%^{20,137,306,310} al 17%³¹¹ pasando por incidencias entre el 7 y el 13%^{307,312,313}. Esta variabilidad en las incidencias publicadas podría deberse a las circunstancias que rodean al traumatismo, así algunos autores diferencian entre las endoftalmitis

producidas en medio rural o urbano^{311,314}; encontrando una incidencia del 30% en el medio rural³¹¹.

Encontramos una mayor incidencia de endoftalmitis en casos asociados a CEIO (15%) frente al 3.03% en casos sin presencia de CEIO, al igual que otros autores³⁰⁹. Así, Levin³⁰⁵ encuentra un 10.7% de incidencia en casos asociados a CEIO frente al 5.2% en los no asociados. En nuestra casuística eran los casos asociados a CEIO en polo posterior los que con mayor frecuencia desarrollaban endoftalmitis (22.7%; 5 de 22), lo cual tendría su explicación en la mayor facilidad de crecimiento de gérmenes contaminantes en el gel vítreo debido a la menor capacidad del mismo de aclarar los gérmenes^{73,164,315} y a la dificultad de los antibióticos en atravesar la barrera hematoretiniana.

En la literatura están descritos casos de endoftalmitis postraumáticas de etiologías muy variables (*Caterpillar setae*³¹⁶, *Aspergillus sp*^{289,317}, *Pasterurella multocida*³¹⁸ ó *Sporothrix schenckii*³¹⁹), pero el germen más frecuentemente aislado es el *Staphylococcus epidermidis*, 29.4% en nuestra casuística, coincidiendo con otros autores^{179,305,320}. Pese a ser la etiología más frecuente, su incidencia es menor que en las endoftalmitis tras cirugía de cataratas (35.7% en nuestra casuística)²⁶⁶ (Tabla 15). En segundo lugar encontramos al *Bacillus sp*, *Pseudomona sp*, y *Clostridium sp* con la misma incidencia (11.7%). El *Bacillus sp*, germen de muy rara aparición en endoftalmitis postquirúrgicas, se asocia frecuentemente con endoftalmitis de etiología

traumática^{137,179,305,309,321-324}, siendo en algunas series el agente etiológico más frecuente^{309,311}; es de destacar que estas series incluyen un alto porcentaje de endoftalmitis en medio rural. En cuanto a los gérmenes gramnegativos, encontramos 2 casos de *Pseudomona sp.* En la mayoría de las series publicadas representa la 3ª causa de endoftalmitis postraumáticas, variando su incidencia entre el 11 y el 20%^{290,307}. Los gérmenes del género *Clostridium* son poco comunes tras traumatismos y esencialmente no existentes en otras formas de endoftalmitis³⁰⁵, destacando en nuestra serie la presencia de 2 casos (*Clostridium sp* y *Clostridium welchii*). Es de señalar la ausencia de *Haemophylus influenzae* como causa de endoftalmitis postraumáticas, germen este asociado a endoftalmitis tras cirugía filtrante³⁰⁵.

Un 30% de los casos con cultivo positivo fueron debidos a infecciones mixtas, incidencia mucho mayor de la observada tras cirugía de cataratas (9.09%)²⁶⁶ de forma similar a lo referido por otros autores³⁰⁵.

Los resultados funcionales son más pobres que en las endoftalmitis tras cirugía de cataratas; así encontramos NPL en el 82.3% de los casos frente al 41.6% tras endoftalmitis postcirugía de cataratas²⁶⁶ y el 69.1% en endoftalmitis tras el resto de cirugías²⁶⁷ (Tabla 17). Estos pobres resultados visuales finales son referidos también por otros autores^{305,309,321,325,326}, considerándose como un gran éxito cuando la agudeza visual es de 20/400.

El pobre pronóstico observado en las endoftalmitis que se desarrollan tras traumatismos perforantes del globo ocular podría ser debido en primer lugar al retraso en su diagnóstico por la confusión con los signos inflamatorios asociados al traumatismo en sí y en segundo lugar a la agresividad de los gérmenes causantes. Pero incluso gérmenes de baja virulencia como el *Staphylococcus epidermidis* pueden dar pobres resultados funcionales cuando se combinan con traumatismos penetrantes. Así, en series más amplias²¹, sólo el 20% de las endoftalmitis causadas por *Staphylococcus epidermidis* consiguen agudezas visuales mayores o iguales a 20/400.

Dado este infausto pronóstico, pensamos que la adecuada profilaxis de la infección sería el arma más útil. Hoy en día persiste la controversia respecto a este tema, así hay autores que ante la mala penetración en vítreo de los antibióticos administrados sistémicamente, abogan por el uso profiláctico de inyecciones intravítreas en casos de traumatismos con alta sospecha de infección, utilizando asociaciones de vancomicina (1mgr/0.1ml) y amikacina (400µgr/0.1ml) ó clindamicina (200µgr/0.1ml) si se sospecha *Bacillus sp*³²⁷. El mayor riesgo de los antibióticos intraoculares es la toxicidad retiniana por una excesiva dosis^{328,329}.

La mayoría de los autores sin embargo, recomiendan la administración intravenosa de una cefalosporina de 1ª generación en combinación con un aminoglucosido durante los 3-5 primeros días tras la cirugía como profilaxis en pacientes con

traumatismo ocular penetrante^{179,307,309}.

Existe una amplia bibliografía mostrando la pobre penetración intraocular de la mayoría de los antibióticos administrados sistémicamente lo que cuestiona su beneficio en traumatismos oculares^{330,331}. Sin embargo, el desarrollo de nuevas generaciones de antibióticos como las quinolonas de 2ª generación (ciprofloxacino, norfloxacino y ofloxacino) ha permitido disponer de un antibiótico que alcanza niveles terapéuticos en vítreo administrado sistémicamente³³². El problema de este antibiótico radica en su escasa efectividad frente a gérmenes del género *Streptococcus*²⁵¹ y resistencias de gérmenes del género *Clostridium*, por lo que es necesario asociar otro antibiótico. A este respecto, Alfaro^{333,334} encuentra en estudios experimentales tras traumatismos oculares en conejos, niveles terapéuticos intravítreos en el ojo traumatizado frente al ojo sano tras la administración de cefazolina sistémica, y no así para la gentamicina, justificándolo por la mayor unión de la cefazolina a proteínas plasmáticas (73-87%), que se depositarían en la herida traumática. La cefazolina penetra poco en ojos sanos³³⁰, sin embargo las heridas provocan alteraciones en la barreras hemato-oculares que facilitan su penetración. Alfaro³³⁵ demuestra en posteriores estudios su utilidad en la profilaxis de las endoftalmitis traumáticas.

Si es la alta unión a proteínas la que justifica el conseguir niveles terapéuticos en ojos traumatizados, la

clindamicina³²⁰, activa frente a *Bacillus sp* y *Clostridium sp*, con una unión a proteínas plasmáticas del 85-94% podría ser, junto a las quinolonas de 2ª generación una alternativa profiláctica posible de las endoftalmitis post-traumáticas. Pese a que los datos sobre estudios en animales son difíciles de extrapolar a pacientes humanos, pensamos que ante la ausencia de adecuadas alternativas de profilaxis sistémica, sería una pauta a valorar la asociación de ciprofloxacino y cefazolina³³⁵ ó clindamicina vía sistémica como profilaxis de las endoftalmitis postraumáticas.

2.-UTILIDAD del ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL en el DIAGNOSTICO de las ENDOFTALMITIS CRONICAS POSTQUIRURGICAS

El síndrome de endoftalmitis crónica postquirúrgica es un cuadro inusualmente crónico e indolente de inflamación intraocular tras EECC de catarata primeramente descrito por Meisler⁴¹ 1986. Hasta diciembre de 1991 habían sido publicados 30 casos en el que se reconoció al *P.acnes* como causa de endoftalmitis crónica^{30,31,35,41-52}, todos tras cirugía de catarata mediante técnica de EECC con implantación de LIO, excepto en un caso descrito por Ormerod³⁵, en el cual no se implantó LIO. En 4 de ellos la inflamación comenzó después o fue exacerbada tras capsulotomía Nd-YAG^{31,37,41,45-47}.

Pese a la infrecuente presentación de casos de endoftalmitis por *P.acnes*, se trata de un agente frecuente si consideramos aisladamente el grupo de endoftalmitis de comienzo

tardío en pseudofáquicos, pues es el germen más frecuente, con el 63% del total de casos⁴⁰ y el 78% de los causados por gérmenes anaerobios³⁵.

Clínicamente el síndrome de endoftalmitis crónica por *P.acnes* cursa como una inflamación crónica de bajo grado tras cirugía^{33,34,41}, simulando en ocasiones uveitis facoanafilácticas con disminución de la agudeza visual en principio leve, pero que evoluciona progresivamente a 20/100-20/300 y que responden transitoriamente a tratamientos antiinflamatorios³⁷. Lo usual es que aparezcan entre los 2 y 6 meses. A veces hay precipitados queráticos granulomatosos y sobre la superficie de la lente; pudiendo cursar también con hipopion. Es característica la existencia de placas blanquecinas (Figura 37), que clínicamente pueden semejar cortex residual, sobre la cápsula posterior o la LIO^{41,42,44}, aunque no siempre aparecen. Fox⁴³ y Zambrano⁵⁴ sugieren que éste sería el hallazgo más distinguible de las endoftalmitis por *P.acnes*, inusual en otras endoftalmitis. Las placas parecen ser colonias de microorganismos, quizás mezcladas con material cristalino residual^{37,42,44,54} (Figura 5).

La endoftalmitis por *Propionibacterium acnes* deberían de sospecharse ante una inflamación intraocular crónica indolente que se desarrolla tras una extracción extracapsular de cataratas. Muchos diagnósticos pueden haber pasado desapercibidos, por lo que la incidencia real no es conocida.

Como medio diagnóstico se deben de tomar muestras

intraoculares para cultivos tanto aerobios como anaerobios, así como para micobacterias y hongos^{35,41}; también se deben de realizar tomas para estudio citológico e histopatológico³⁷. Las muestras han de ser de humor acuoso y de humor vítreo, ya que es frecuente que el cultivo de humor acuoso sea negativo⁴³. En ocasiones es necesario tomar también muestras de la cápsula cristaliniiana (biopsia, capsulectomía, extracción capsular completa previa aplicación de quimotripsina) y cultivarla, ya que es frecuente que el germen se acantone en las placas blanquecinas, lo que explica que los cultivos de humor vítreo puedan ser también negativos^{37,48}.

Las muestras han de ser incluidas inmediatamente en caldo de tioglicolato, cultivadas a 37°C, con escasa manipulación, debido a la extrema facilidad con que contamina los cultivos. Para extremar la anaerobiosis, se puede incluir este medio en parafina, para posteriormente cultivarlo en medio anaerobio estricto (se recomienda agar-sangre con Brucella al 5%, feniletíl alcohol, o kanamicina-vancomicina agar). Se dará más fiabilidad al crecimiento en medio sólido, debido a la facilidad de contaminación por *P.acnes*^{35,42}.

Los cultivos se deben mantener incluso 14 días, debido a que el *P.acnes* es un germen de lento crecimiento que comienza a hacerse evidente a los 7 días, rango 3-14 días⁵⁴, 9 días en nuestro caso.

Es importante que ante la sospecha de infección por *P.acnes* exista una relación estrecha con el microbiólogo,

informándole del tipo de infección que buscamos -gérmenes de baja virulencia-, incluso que sea él mismo quien se encargue de la recogida de muestras debido a las extremas precauciones que se han de tener para ello ya que el *P.acnes* es un germen que contamina con mucha facilidad las muestras. Pese a ello muchos diagnósticos se nos escapan; Hykin³³⁶, utilizando técnicas de PCR consigue un mayor porcentaje de positividad en el diagnóstico.

La identificación del *P.acnes* la realizamos con el API-20A, sistema de identificación bioquímica de bacterias anaerobias²⁶⁸, encontrando así un bacilo grampositivo ramificado que crece en TG y en placa de agar sangre y anaerobios, Indol, Glucosa, Glycerol, Manosa y Catalasa positivos.

Tanto el *P.acnes* como el *Corynebacterium sp* no son gérmenes habitualmente buscados por los microbiólogos, incluso su crecimiento es considerado con frecuencia como contaminación^{337,338}, no como infección, de ahí la importancia del previo contacto con el microbiólogo, así como la importancia de indicarle la necesidad de mantener los cultivos por un período de tiempo largo , hasta dos semanas. De no indicarse lo contrario una muestra negativa tras 2-3 días es desechada.

El examen histológico de las muestras de vítreo y cápsula muestran con frecuencia una escasa respuesta celular mixta compuesta en su mayoría de PMN (80-90%), macrófagos espumosos (10-15%) y escasos linfocitos⁵⁰, y en algunos casos células epitelioides y células gigantes⁴¹ todos ellos signos

característicos de inflamación granulomatosa. Dichas características también lo son de las uveítis facoanafilácticas, por restos de material de la lente⁵⁸. La tinción Gram de los mismos rara vez revelará la existencia de gérmenes grampositivos^{41,42,45}, sólo en el 8.3% de los casos⁴³. De no seguir estas precauciones puede pasarsenos desapercibida una infección por *P.acnes* (falsos negativos).

Pero la exhaustividad del método, y teniendo en cuenta la capacidad que tiene el germen de contaminar las muestras, puede llevarnos a diagnosticar casos de manera equívoca (falsos positivos), de ahí el interés en realizar un estudio diagnóstico ultraestructural mediante microscopía electrónica de transmisión. En el caso de endoftalmitis crónica postquirúrgica será frecuente encontrarnos el germen anclado en saco capsular, coincidiendo con la imagen de la mancha blanquecina capsular, observándose la presencia de la pared celular cubierta de glycocalix, estructura ésta de importancia patogénica en el desarrollo de endoftalmitis crónicas pseudofáquicas, como así ocurrió en el caso n°1. Sin embargo, en el caso n°2 no observamos la presencia de gérmenes, ni anclados a la cápsula ni en el resto de campos estudiados. Si observamos la presencia de gran actividad en los macrófagos espumosos adheridos a los restos capsulares, lo que nos hace sospechar que el verdadero diagnóstico en este caso sería el de uveítis facoanafiláctica, siendo el crecimiento de *Corynebacterium sp* una contaminación. El tratamiento en este

caso también fue efectivo, ya que la extracción del saco capsular y de los restos de masas cristalinas es efectivo en el caso de estas uveítis.

El tratamiento todavía permanece controvertido, aunque la mayoría de autores recomiendan recoger cultivos con vitrectomía vía pars plana, capsulectomía con eliminación selectiva de la placa blanquecina con o sin recambio de la LIO, e inoculación de hidrocloreto de vancomicina en dosis de 1mg, por ser efectivo contra *P.acnes* y *S.epidermidis*, y no ser una dosis tóxica. El uso de corticoides intraoculares como 0.4mg de dexametasona es opcional, pero se recomienda en casos con avanzada inflamación⁴³. La mayoría suele mejorar tras este tratamiento, no siendo necesario la ampliación del uso de la antibioterapia, indicándonos que la causa de este síndrome está en el acantonamiento del germen en la cápsula.

En general estas endoftalmitis tienen mejor pronóstico que otras endoftalmitis, con agudezas visuales finales según las series entre 20/100 y 20/20⁴³, con una excelente agudeza visual media de 20/40.

3.-ESTUDIO PROSPECTIVO de la CONTAMINACION de CAMARA ANTERIOR OCULAR tras CIRUGIA NO COMPLICADA de CATARATAS y EFECTO SOBRE la MISMA de la PROFILAXIS INTRAVENOSA con IMIPENEM

La presencia de microorganismos en fluido de cámara anterior tras cirugía no complicada de cataratas ha sido descrita en el 27-43% de casos^{73,339-342}. Esta incidencia de contaminación es probablemente mayor ya que el volumen de muestra obtenido es muy importante en el crecimiento microbiológico, y las muestras de humor acuoso analizadas suelen ser pequeñas (0.1-0.2ml). Así algunos autores^{343,344} encuentran en hemocultivos que cuando la muestra pasa de 2 a 20ml el porcentaje de cultivos positivos se incrementa un 30-50%.

Pese al alto porcentaje de cultivos positivos encontrados la incidencia de infección es baja (0.05-0.7%^{136,266}, 0.27% en nuestra casuística), por lo que no podemos realmente hablar de infección sino de contaminación. La baja incidencia de infección podría explicarse por el pequeño tamaño del inóculo⁷³ (20-440 UFC/ml en nuestro estudio) y por la habilidad de la cámara anterior para eliminar los microorganismos, de la misma forma que se pueden eliminan gérmenes presentes en el torrente sanguíneo (bacteriemia), sin que lleguen a producir infección (septicemia). Con respecto al tamaño del inóculo, estudios experimentales demuestran que es necesario un inóculo >10.000 colonias de *Staphylococcus aureus* en cámara anterior para

provocar endoftalmitis en primates cuando la cápsula está intacta¹⁷¹, y más de 1000 en conejos³⁴⁵. Los mismos estudios experimentales³⁴⁵ demuestran que, en casos de rotura capsular, el tamaño del inóculo necesario para producir endoftalmitis es menor, ya que los gérmenes entran en cavidad vítrea, la cual tiene mayor dificultad que la cámara anterior en la eliminación de gérmenes^{137,179}.

Con respecto a la capacidad de la cámara anterior de eliminar gérmenes, muchos estudios han demostrado las propiedades antimicrobianas del humor acuoso, con la presencia de inmunoglobulinas³⁴⁶ y factores del complemento³⁴⁷; los gérmenes también podrían ser eliminados mediante filtración a través del trabeculum. La capacidad infectiva del inóculo vendrá determinada por el tamaño del mismo⁸⁴, la virulencia del germen inoculado y por la presencia de enfermedades predisponentes (DM, alcoholismo, etc).

La profilaxis antibiótica podría jugar un importante papel en la inactivación de los gérmenes introducidos en cámara anterior. Con la profilaxis de la infección postquirúrgica se pretende crear un campo quirúrgico lo más estéril posible y evitar el desarrollo de una infección en los días siguientes a la cirugía. Un antibiótico intravenoso administrado antes de la cirugía, con efecto máximo durante ésta, tratará de eliminar los gérmenes que puedan contaminar la herida quirúrgica. Es muy difícil crear un campo quirúrgico completamente estéril en cirugía oftálmica ya que, si bien podemos eliminar los

organismos superficiales, es imposible destruir la población bacteriana de las glándulas conjuntivales. Parece ser que el tratamiento más óptimo del campo quirúrgico sería la administración de un antibiótico (gentamicina) desde el día anterior junto con la aplicación de povidona yodada al 5% en el momento de la cirugía¹⁶⁰.

Dickey⁷³, utilizando este protocolo obtiene similares porcentajes de contaminación de cámara anterior que los obtenidos en nuestro estudio en el grupo no tratado con imipenem (43/32.5%), pese a que no realizamos la teóricamente mejor profilaxis antiinfecciosa. Con los tres tipos de profilaxis utilizadas en nuestro estudio obtuvimos negativización de los cultivos en el 62.5% de casos, resultados similares a los obtenidos por otros autores^{20,223}.

Pese a que la contaminación de cámara anterior no parece implicar un alto riesgo de infección, si podría estar en relación con la inflamación postquirúrgica. No hemos encontrado estudios en la literatura que relacionen la contaminación de CA con la inflamación postquirúrgica. Si dicha contaminación juega algún papel en la inflamación postquirúrgica, entonces podemos suponer que los antibióticos utilizados en la profilaxis de la infección postquirúrgica (subconjuntival, tópico ó sistémico) pueden tener una doble acción: evitar la infección y reducir la reacción inflamatoria, posiblemente con frecuencia verdaderas infecciones subclínicas. Es difícil estudiar clínicamente este efecto, debido a la gran variabilidad individual existente en

la cirugía. Mittelviefhaus³⁴⁸, en un estudio sobre 62 pacientes, no encuentra diferencias en la reacción inflamatoria postquirúrgica (densidad de fibrina en cámara anterior) entre pacientes tratados con cefamandol y el grupo control.

Varios estudios han intentado relacionar la utilización de determinados antibióticos con la aparición de contaminación de CA. Así, según el antibiótico tópico utilizado en profilaxis, King³⁴⁹ encuentra una disminución, estadísticamente significativa, en la contaminación utilizando ofloxacina (5% versus 43%); Preschel³⁵⁰, utilizando ciprofloxacino, observa contaminación en el 8.3% de casos y Chitkara³⁵¹ no encuentra diferencias comparando la utilización de norfloxacino y placebo. Utilizando un antibiótico en el líquido de infusión intraocular, Henry³⁵², Sun³⁵³ y Rozas³⁵⁴ encuentran menores porcentajes de contaminación (no estadísticamente significativos) utilizando gentamicina (8 μ grs/ml). Dickey³⁵⁵, también utilizando gentamicina, no encuentra contaminaciones.

En cirugía es un principio aceptado que la profilaxis debe de comenzar tempranamente, en un período que incluye 2h antes de la cirugía y 3h después de la misma^{208,213}. En nuestro trabajo hemos investigado el efecto de un antibiótico intravenoso, administrado 1h antes de la cirugía sobre la contaminación de CA, estudio éste no publicado hasta la fecha. Para seleccionar un antibiótico adecuado investigamos la sensibilidad a los antibióticos de los gérmenes aislados a partir del caso n°20. De forma randomizada se eligió el imipenem entre los que

presentaban una adecuada penetración en humor acuoso³⁵⁶. El imipenem (N-formindiol tienamicina, derivado de la tienamicina, en combinación con cilastatina sódica, un inhibidor de la dehidropeptidasa renal que inactiva la droga) es un antibiótico de espectro similar a las cefalosporinas de 3ª generación^{357,358}. Cuando se administra vía intravenosa alcanza su concentración máxima en humor acuoso a las 2h, aunque a la hora comienza ya a alcanzan CMI frente a los gérmenes aislados en el grupo control.

Pese a la utilización del antibiótico seguimos encontrando contaminación en el 20% de casos, siendo la mayoría de gérmenes aislados (4/5) sensibles al imipenem (Tabla 19). La razón de la no inactivación de gérmenes sensibles al antibiótico podría deberse a que éste no alcance CMI en CA frente a los gérmenes contaminantes o que el microbiólogo sea capaz de rescatar gérmenes inactivados por el antibiótico. Respecto a este último punto, aunque los antibióticos pueden provocar cultivos negativos es más frecuente que induzcan un retraso en el crecimiento de los mismos. Por esta razón dejamos los cultivos durante un mínimo de 14 días³⁴⁴, no encontrando un retraso en el crecimiento con respecto a lo ocurrido en los casos no tratados con imipenem.

En nuestro estudio el antibiótico alcanzaba su teórica máxima concentración en cámara anterior al final de la cirugía. Pese a esto hay que tener en cuenta que la muestra obtenida de cámara anterior no es humor acuoso sino fluido de cámara

anterior, compuesto principalmente por BSS. Así los niveles de antibiótico conseguidos en CA probablemente no alcancen la CMI de los gérmenes aislados. El antibiótico comenzará a alcanzar niveles tras cerrar la CA, debido al rápido intercambio de acuoso. Dichos niveles serán probablemente mayores que los encontrados en estudios de penetración intraocular de imipenem^{356,357}, ya que el humor acuoso producido en situaciones de cámara abierta, como es la cirugía, tiene una diferente composición, con mayor cantidad de proteínas debido a la ruptura de la barrera hematoacuosa. Este humor acuoso se denomina *acuoso secundario*³⁵⁹, y Langhman³⁶⁰ encuentra que contiene la misma concentración de antibiótico que el plasma. Las concentraciones plasmáticas de imipenem a las 2h de su inyección IV son 20 veces mayores que las de humor acuoso.

Si los niveles mayores a la CMI aparecen tras cerrar la incisión, entonces la profilaxis antibiótica sistémica previa a la cirugía tendría el mismo sentido que la tópica o subconjuntival al final de la misma: tratar posibles inoculaciones de gérmenes en cámara anterior durante la cirugía.

Encontramos que los cultivos de conjuntiva y fluido de CA coincidieron sólo en un caso (5.9%), lo que refuerza nuestra teoría de que quizás no sea la conjuntiva el principal origen de contaminación durante la cirugía^{164,315}. Los organismos pueden penetrar en CA durante la cirugía por medio de los instrumentos al rozar las pestañas si éstas no estaban bien cubiertas, o por

infusión de líquidos contaminados, LIOs⁶⁸ o manipulación quirúrgica. Egger³⁴¹ encuentra que en el 62.9% de casos los gérmenes aislados en cámara anterior coinciden con los cultivados en conjuntiva, siendo la mayoría de ellos *Staphylococcus* coagulasa-negativos. Ariyasu³⁴⁰ encuentra que el 62% (8/13) de bacterias aisladas en humor acuoso fueron de la misma especie y tuvieron idéntica sensibilidad a los antibióticos que los aislados en conjuntiva, párpados o pestañas en muestras tomadas pre y postratamiento profiláctico antibiótico. En su estudio Ariyasu incluye 4 casos en los que el antibiograma de los organismos aislados en CA fue idéntico al encontrado en saco conjuntival antes, pero no después, de la quimioprofilaxis, ya que se negativizó; luego, ¿de donde provienen los gérmenes aislados en CA si, tras la preparación quirúrgica, no se aislaron gérmenes en saco conjuntival? . De acuerdo con Ariyasu, la identificación de gérmenes mediante el estudio de la sensibilidad a los antibióticos no demuestra necesariamente un progenitor común³⁶¹, particularmente teniendo en cuenta que son los *Staphylococcus* coagulasa-negativos y *Staphylococcus aureus* los contaminantes más frecuentes durante la cirugía⁹². En nuestro estudio, pese a comenzar la cirugía con un 38.3% de cultivos conjuntivales positivos, no encontramos mayor incidencia de contaminación de fluido de cámara anterior que el resto de autores^{73,339,340}.

Algunos autores encuentran menor contaminación de CA cuando estudian líquido de infusión de los cassettes de la

facoemulsificación. Así, Henry³⁵² encuentra contaminación en el 0-8.3% de casos, Preschel³⁵⁰ en el 8.3%, Sun³⁵³ en el 0-1% y Hunt³⁶² en el 4.8%. Este tipo de cirugía utiliza sistemas de infusión-aspiración más cerrados que los utilizados en cirugía convencional, como resultados existirá una menor exposición a la contaminación durante la cirugía. Pero hay que tener en cuenta que dichos estudios estudian sólo el líquido de los cassette de recolección, no lo extraen de cámara anterior al final de la cirugía, con lo cual están desechando uno de los momentos con mayor riesgo de contaminación, como es la implantación de la LIO^{68,363}. Así, otros autores, analizando muestras de cámara anterior tras realizar cirugía de cataratas mediante facoemulsificación encuentran contaminación en 7.6 a 26% de casos^{340,341}.

La LIO puede jugar un importante papel por sí misma en el introducción de gérmenes en CA. En este sentido algunos estudios⁶⁸ demuestran que el simple contacto de la LIO con la superficie ocular antes de su implante es suficiente para contaminar el 30% de las mismas, debido a la adherencia de microorganismos a las mismas. Esta adherencia puede ser resultado de fuerzas electrostáticas y uniones hidrofóbicas de carácter reversible, que pueden evitarse mediante el lavado de la LIO antes de su implante. Otra causa de adhesión de gérmenes se debe al anclaje del glycocalix de los mismos a la LIO⁶⁹, que ocurre con más frecuencia en LIOs de polipropilene que de PMMA (polimetil-metacrilato) o de PHEMA (polihidroximetil-

metacrilato), sobre todo en sus hápticos⁷⁰. Rao³⁶³ encuentra una mayor contaminación de CA tras implantar LIOs de polipropilene que de PMMA. Este hecho implicará un mayor riesgo de infección en relación al tipo de LIO; así, Menikoff⁷² encuentra mayor incidencia de endoftalmitis tras implante de LIOs de polipropilene que de PMMA y Montan¹⁷⁵ tras implantar LIOs de PMMA que de SMH (superficie modificada de heparina) (0.35/0.09%).

En 9 casos de nuestro estudio hubo contacto de la LIO con la superficie ocular antes de su implante. En el grupo control, en el que no utilizamos un antibiótico intravenoso, encontramos que en 4 de los 5 casos se produjo contaminación de CA³⁶⁴. En el grupo de imipenem, de los 4 casos en que hubo contacto, sólo existió contaminación en 1 (caso 41), siendo el organismo aislado resistente al imipenem. Quizás un antibiótico administrado de forma intravenosa previamente a la cirugía contribuya a la esterilización del campo quirúrgico, en este caso la superficie ocular, por medio de difusión a través de la conjuntiva. Este hecho debería de ser investigado, y de comprobarse justificaría la utilización de los antibióticos en la preparación quirúrgica del paciente.

Estudio
Experimental

I

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO EXPERIMENTAL

Como hemos podido observar a lo largo de todo el trabajo, la endoftalmitis postquirúrgica es la complicación más temida por el cirujano oftalmólogo ya que provoca en un 35-45% de casos AVs finales menores de 20/400^{173,266,365}. Esta complicación es especialmente relevante en cirugía de polo anterior, y dentro de ella en la cirugía programada de cataratas debido a que ésta se indica con visiones cada vez mejores.

Diversos estudios han demostrado recientemente la existencia de contaminación del fluido de cámara anterior durante la cirugía no complicada de cataratas, entre un 27 y un 43% de casos^{73,164,315,339-341,364}. Esta contaminación puede ser importante en el desarrollo posterior de endoftalmitis, y podría explicar en parte el desarrollo de la *endoftalmitis crónica postquirúrgica*, entidad recientemente descrita y también estudiada en esta tesis^{61,366}. Este hecho justifica la utilización por múltiples autores de antibióticos en el líquido de infusión intraocular durante la cirugía. Así, Masket²³⁰ en su *sección de consulta* acerca de la pauta antibacteriana utilizada habitualmente en la cirugía de la catarata encuentra que el 67% de los encuestados utiliza algún tipo de antibiótico en el líquido de infusión, preferentemente aminoglucósidos (sulfato de gentamicina) asociado o no a la vancomicina. Según Teichmann³⁶⁷ dichos autores utilizan la gentamicina en dosis demasiado bajas (0.5µgr/ml), argumentando que éstas no son

dosis bactericidas. Este hecho podría ser debido al miedo del cirujano a la posible toxicidad macular del antibiótico, que ocurriría si existiese alguna complicación durante la cirugía, difundiendo el líquido de infusión desde cámara anterior a cavidad vítrea.

Los aminoglucósidos intravítreos son ampliamente utilizados en el tratamiento y la profilaxis de las endoftalmitis. La toxicidad retiniana por aminoglucósidos ha sido ampliamente documentada, siendo D'Amico³⁶⁸ quien publicó la primera revisión del tema; Así, la amikacina (0.2-0.4mgrs) y bajas dosis de gentamicina³⁶⁹ (0.1-0.2mgrs) pueden causar infartos maculares (en el 0.3% de casos según el grupo EVS, *Endophthalmitis Vitrectomy Study*²⁸), la mayoría de ellos con importantes pérdidas de visión^{370,371}. Reacciones tóxicas pueden ocurrir incluso con bajas dosis y tomando precauciones para evitar errores de dilución^{82,328,329,369-373}, habiéndose descrito incluso tras administración subconjuntival³⁷⁴.

Un aumento de la concentración en determinadas áreas de la retina puede ser importante en esta toxicidad; así es más frecuente en mácula por la postura supina del paciente³⁷⁵, la frecuente presencia de lagunas vítreas premaculares asociadas a la edad^{376,377} y la mayor concentración de células ganglionares en el área paramacular. Esto último es importante debido a que la toxicidad por aminoglucósidos es mayor sobre neuronas y glia, sobre todo en la capa de células ganglionares. Un efecto tóxico sobre esta zona provoca un acumulo de leucocitos con una

obstrucción capilar secundaria que llevaría al infarto macular.

Debido a esta toxicidad, y teniendo en cuenta la escasa frecuencia de endoftalmitis postquirúrgicas causadas por gérmenes gramnegativos (7-18%^{18,378}), múltiples autores se cuestionan su utilización tanto en tratamiento como en profilaxis. Actualmente se ha propuesto la sustitución de los aminoglucósidos por otro antibiótico con menor toxicidad (mayor margen terapéutico) y similar espectro de acción, la *ceftazidima*.

La ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación con un amplio espectro de acción frente a bacilos grampositivos y negativos, debido a la alta estabilidad frente a β -lactamasas³⁷⁹ y su excelente penetración en la membrana externa de los bacilos gramnegativos³⁸⁰, siendo la más activa frente a *Pseudomonas sp.* Su administración es vía parenteral (IV ó IM), y presenta una unión a proteínas plasmáticas menor del 10%.

Estudios de la farmacocinética ocular de la ceftazidima revelan, según la vía de administración:

1.-Administración intravítrea.

La toxicidad intravítrea de la ceftazidima ha sido estudiada experimentalmente en conejos^{381,382}, y posteriormente en monos³⁸³, encontrando dosis seguras en 2.25 mgrs. Dosis de 10mgrs provocan toxicidad sobre los fotorreceptores, sobre todo en sus segmentos externos, con el desarrollo de quistes y

posterior formación de agujero macular. El margen de dosis de seguridad del fármaco es probablemente mayor en humanos, dado que el volumen vítreo del mono es 1/5-1/7 el del hombre.

Estudios experimentales en conejos³⁸⁴ demuestran concentraciones de ceftazidima mayores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) frente a las *Pseudomonas sp.* a las 48h de la administración intravítrea en ojos fáquicos o afáquicos, y no así en ojos afáquicos vitrectomizados. La inflamación disminuye la vida media del fármaco, lo que sugiere que la ceftazidima, a diferencia de la mayoría de los antibióticos β -lactámicos^{385,386}, no se elimina únicamente vía posterior por transporte activo.

La experiencia terapéutica en humanos es limitada³⁸⁷⁻³⁸⁹; Así, Aaberg^{389,390} recomienda la asociación de vancomicina (1 mgr) y ceftazidima (2.25 mgrs), y Campocharo³⁷² y Donahue³⁸⁸ sólo asocian la ceftazidima si en el examen microbiológico en fresco, durante la vitrectomía terapéutica de la endoftalmitis, se observan gérmenes gramnegativos. Se ha descrito que la vancomicina y la ceftazidima son físicamente incompatibles, pero Aaberg³⁹⁰ no encuentra precipitados intravítreos en inyección separada de ambos.

Dada la poca experiencia con la ceftazidima en humanos, el grupo americano EVS²⁸ recomienda la asociación de vancomicina y amikacina, ya que todavía no se ha demostrado que la ceftazidima sea mejor.

2.- Administración subconjuntival.

Con la administración subconjuntival de la ceftazidima se consiguen niveles adecuados en humor acuoso^{391,392}, sin embargo, su penetración en vítreo es pobre²⁴⁰ ($<0.5 \mu\text{grs/ml}$), al igual que el resto de antibióticos β -lactámicos y aminoglucósidos^{202,393}. Las concentraciones conseguidas parecen ser incluso menores en ojos inflamados, debido al mayor aclaramiento del fármaco²⁴⁰. Los niveles vítreos conseguidos son mayores en afáquicos³⁹⁴.

3.- Administración intravenosa.

En administración intravenosa conseguimos niveles en cámara anterior mayores de la CMI₉₀ frente a la mayoría de gérmenes³⁸⁸ ($3.39-4.2 \mu\text{grs/ml}$ a la hora tras la administración de 1gr IV^{395}). Su penetración en vítreo es buena en ojos afáquicos o afáquicos vitrectomizados. En ojos fáquicos no inflamados no penetra, y en inflamados lo hace a partir de las 24 horas³⁷⁸.

La utilización de la ceftazidima en el tratamiento de las endoftalmitis en sustitución de los aminoglucósidos, pese a tener igual actividad *in vitro*¹⁸, presenta *in vivo* ventajas e inconvenientes. Las ventajas de los aminoglucósidos frente a la ceftazidima serían: a) acción concentración dependiente, b) menor susceptibilidad al efecto del inóculo (ó variación de la actividad ante concentraciones elevadas de microorganismo) y

c) sinergia con la vancomicina frente a *Staphylococcus sp*, *Streptococcus sp*, y *Enterococcus*. La ventaja fundamental de la ceftazidima residiría en su mayor efectividad en medio ácido o hipóxico²⁸, como es el vítreo en las endoftalmítis.

Realizamos un estudio de la toxicidad de la ceftazidima sobre el endotelio corneal del conejo tras su administración en líquido de infusión intraocular.

ANEXO**EL ENDOTELIO CORNEAL**

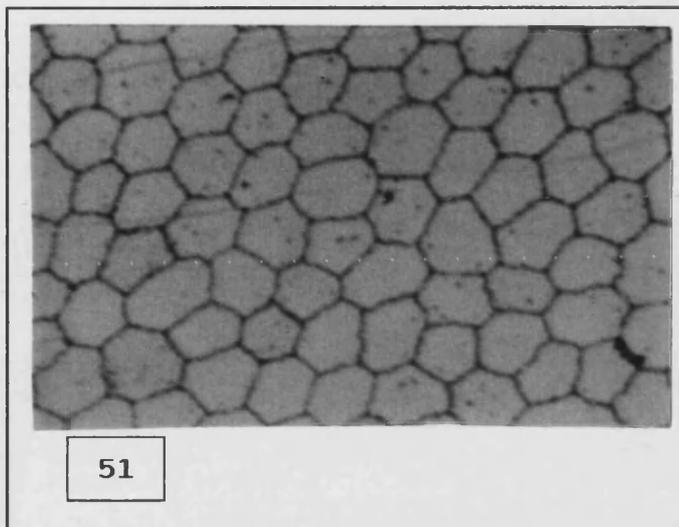
Dado que el modelo experimental se basa en el estudio de las lesiones endoteliales provocadas por la ceftazidima, creemos conveniente realizar una breve revisión anatómica y funcional del endotelio corneal.

A.1.-ANATOMIA

El endotelio corneal es la capa más profunda de la cornea, compuesta en el nacimiento por unas 350.000 células (3000 cels/mm³), distribuidas en una monocapa de 4-6 μ m de grosor. Las células tienen forma poligonal, con 5-6 lados³⁹⁶, con un diámetro de 20 μ m y una superficie de 250 μ m² (Figura 51).

En una sección transversal, las células endoteliales son cuboideas. En su interior presentan un núcleo grande y alargado y posee organelas características de células encargadas del transporte activo y de síntesis de proteínas de secreción:

retículo endoplásmico
rugoso (con sus
ribosomas y RNA),
retículo endoplásmico
liso y prominente
Aparato de Golgi, con
cisternas y vesículas.



Produce tres
grandes tipos de

proteínas: enzimas, proteínas estructurales y proteínas que
compondrán la matriz extracelular: la membrana de Descemet. La
membrana de Descemet es la membrana basal del endotelio y está
compuesta de colágeno (principalmente tipo IV) y
glicoproteínas.

A.2.-FUNCION

A.2.1.- *Mantenimiento de la transparencia corneal*

La función más importante del endotelio es mantener la
hidratación corneal a un determinado nivel, conservando la
transparencia corneal. El estroma corneal tiene tendencia a
captar agua, debido principalmente a la presencia de
glicoproteínas (MPS ácidos) y colágeno, que actúan aumentando
la presión osmótica. El endotelio mantiene el contenido de agua
en el 78%, y el espesor corneal en 0.52mm.

La transparencia corneal se mantiene gracias a la función barrera endotelial y al efecto de bomba metabólica del endotelio (Figura 52).

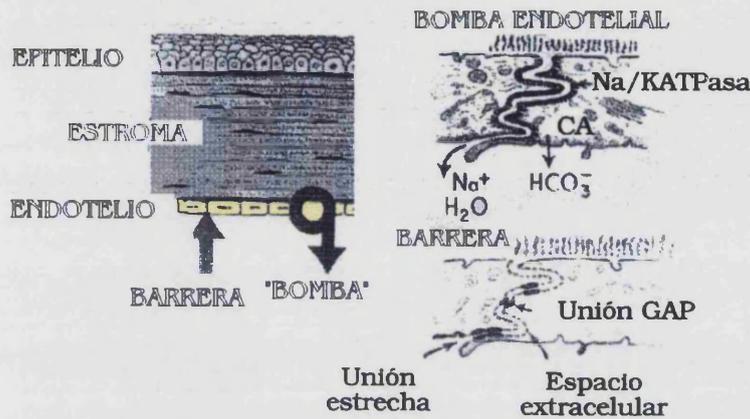
A.2.1.1.-Función barrera.

Por este mecanismo el endotelio evita el paso de grandes moléculas a su través. La separación entre las células endoteliales es de 20-40nm, estrechándose a 3nm en las áreas de los *complejos de unión*. Esta unión evita el paso de grandes moléculas, y se puede afectar por múltiples noxas, entre ellas las soluciones con alto contenido de Ca^{++} libre (Figura 53). Su alteración provoca un aumento del grosor corneal de $127\mu\text{m}/\text{h}$.

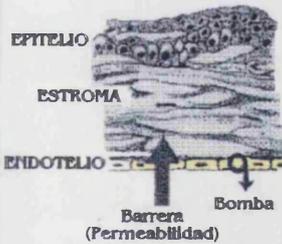
A.2.1.2.-Función bomba metabólica.

Existen una serie de enzimas en el endotelio, localizadas en la membrana plasmática lateral que catalizan el movimiento de iones desde el estroma al humor acuoso (HA), creando un gradiente osmótico que expulsa agua del estroma. Se trata de un mecanismo Na^+-K^+ y ATP-bicarbonato dependiente. Múltiples metabolitos pueden alterar su función, como soluciones ricas en bicarbonato (Figura 54). Su alteración provoca edema estromal de $38\mu\text{m}/\text{h}$.

Funciones endoteliales: "Barrera" y "Bomba endotelial"



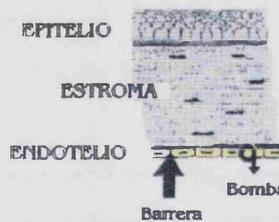
Factores que afectan la función barrera endotelial



- 1.- Daño mecánico/químico
- 2.- Enfermedades endoteliales
- 3.- Soluciones con Ca
- 4.- pH
- 5.- Conservantes

Permeabilidad > Bomba
- Engrosamiento corneal
- Edema epitelial

Factores que afectan la función bomba endotelial



- 1.- Inhibición Na/K-ATP
- 2.- Disminución de temperatura
- 3.- Falta de HCO₃ ó inhibición de la anhidrasa carbónica
- 4.- Capacidad de "bomba":

- Enfermedad endotelial
- Queratoplastia
- Disminución n° células

Figuras 52, 53 y 54

Modificado de Waring²⁹⁴ et al

A.2.2.-Nutrición corneal

Glucosa y aminoácidos pasan al estroma con el agua a través del endotelio, mediante difusión pasiva o transporte activo. Dicha agua se devuelve posteriormente al humor acuoso.

A.3.- METODOLOGIA DE ESTUDIO DEL ENDOTELIO CORNEAL

Existen diferentes técnicas para valorar las alteraciones endoteliales, tanto *in vivo* como *in vitro*.

In vivo podemos estudiar:

a) Alteraciones morfológicas endoteliales (forma, tamaño, densidad celular, cicatrización) mediante **microscopia especular endotelial**³⁹⁷ (de contacto³⁹⁸ o de no contacto²⁹⁴) o más recientemente con la **microscopia confocal de barrido**³⁹⁹ (TSCM). Si bien clásicamente se ha valorado sobre todo la densidad celular, parece ser que las alteraciones en forma (pleomorfismo) y tamaño (polimegatismo⁴⁰⁰) son indicadores más precisos y precoces del daño endotelial⁴⁰¹. Así, se estudian el coeficiente de variación del tamaño celular (normalmente del 0.22-0.29) y el porcentaje de células hexagonales (normalmente del 60-75%)⁴⁰².

b) Alteraciones funcionales endoteliales, de forma *directa* mediante **fluorofotometría**^{403,404} (mediante el estudio de la permeabilidad a la fluoresceína se valora la función barrera endotelial), **autorradiografía**⁴⁰³ (estudio de la actividad mitótica endotelial) ó de forma *indirecta* mediante la medida del grosor corneal (**paquimetría**^{294,401,405} óptica, ultrasónica ó por microscopia endotelial de contacto), que habitualmente tiene un valor en la zona central de 0.52 ± 0.02 mm, y 0.65 mm en la periferia⁴⁰². La alteración en el grosor corneal sólo es apreciable cuando la función barrera endotelial se ha perdido.

In vitro podemos estudiar:

a) Alteraciones morfológicas y ultraestructurales:

Los métodos utilizados son:

a.1.-Microscopia óptica^{406,407}: mediante tinción con rojo alizarina S y azul tripan^{408,409}, verde Janus⁴¹⁰ ó NBD-falacidina⁴¹¹.

a.2.-Microscopia electrónica: esta puede ser de transmisión⁴¹² (MET) ó de barrido^{397,406} (MEB). De todas las técnicas la de mayor precisión es la MET.

b) Alteraciones funcionales:

Actualmente existe una técnica de estudio funcional del endotelio *in vitro* que es el estudio del *potencial eléctrico diferencial transendotelial*⁴¹³ (TEPD), medida ésta que se corresponde con la cantidad de fluido transportado por el endotelio. Dicha técnica es útil en la valoración precoz de la toxicidad endotelial por fármacos, líquidos de irrigación, etc.

A.4.-EL ENDOTELIO CORNEAL EN LA CIRUGIA DE CATARATAS

El endotelio corneal se afecta por la edad, enfermedades y la cirugía intraocular⁴⁰⁵. En el hombre las células endoteliales no tienen capacidad de dividirse, de forma que con la edad la densidad celular endotelial disminuye, aumentando la variación en forma y tamaño. Así, de 6000 cels/mm² en el recién nacido, se pasa a 2000 cels/mm² en el anciano, es decir, se pierden a razón de 0.5-1% de células al año. La descompensación

corneal⁴⁰⁰ ocurriría con cifras menores de 500 cels/mm².

Existen múltiples causas de daño endotelial durante la cirugía⁴⁰⁵:

1.-Daño físico: irrigación, toque endotelial con instrumentos o implantes, manipulación excesiva durante la cirugía.

2.-Daño químico: soluciones de irrigación, fármacos, conservantes, sustancias viscoelásticas.

3.-Complicaciones quirúrgicas: contacto del vítreo con el endotelio, desprendimiento de la membrana de Descemet.

La pérdida endotelial en la zona central corneal en casos de cirugía no complicada de cataratas suele ser de una media del 10%, siendo mayor en la zona superior⁴⁰⁵.

A.5.-SOLUCIONES DE IRRIGACION INTRAOCULAR

En el desarrollo de una solución de irrigación intraocular para proteger el endotelio corneal durante la cirugía es importante tener en cuenta los elementos básicos en la composición del humor acuoso.

El suero salino normal y el Ringer lactato, ambos tóxicos endoteliales, se utilizaron en las primeras cirugías oculares, lo que aumentaba el edema postquirúrgico. La composición de iones, el pH ó la osmolaridad similares al humor acuoso se incorporaron a las soluciones de irrigación intraocular en 1960, con el desarrollo del BSS⁴¹⁴ (Solución Salina Balanceada).

Las soluciones de irrigación intraocular son ampliamente utilizadas, e imprescindibles en cirugía oftálmica, especialmente durante procedimientos asociados a cirugía de cataratas (facoemulsificación, lensectomía vía pars plana, o extracción extracapsular), pero también en vitrectomía y queratoplastia. Una de las complicaciones más serias asociadas a este procedimiento es el daño o pérdida endotelial que eventualmente provoca edema. Estudios con soluciones de irrigación^{415,416} confirman que el Ringer Bicarbonato Glutation (GBR) y su derivado el BSS Plus (BSS+) son los mejores en solución de irrigación intraocular prolongada, manteniendo mejor la función barrera endotelial⁴¹⁷. Así, Watman⁴¹⁸ y Benson⁴¹⁹ encuentran tras vitrectomias engrosamientos corneales mayores con la utilización de soluciones lactato que con soluciones glutacion-bicarbonato (GBR), aunque tras unas semanas éstos se recuperan. Glasser⁴⁰¹, utilizando un modelo *in vivo* en gatos encuentra que el BSS+ previene el polimegastismo y pleomorfismo de la monocapa endotelial y el BSS no; y McDermott⁴²⁰ encuentra menores grosores corneales postquirúrgicos con la utilización del BSS+.

Sin embargo, Nasisse⁴²¹ no encuentra diferencias en densidad o estructura endotelial en corneas de perros en estudios realizados a la semana tras irrigación durante 22 minutos.

El BSS contiene un sistema tampón acetato-citrato, es decir contiene Ca^{++} en cantidad superior al encontrado en humor

acuoso normal. El BSS+ contiene un sistema tampón bicarbonato, al igual que el humor acuoso (Tabla XVII).

Tabla XVII:
Composición química de Humor acuoso, BSS Plus y BSS
(Concentraciones expresadas en mM/l ó mEq/l)

Componentes	HUMOR ACUOSO	BSS+	BSS
Sodio	162.9	160	155.7
Potasio	2.2-3.9	5	10.1
Calcio	1.8	1	3.3
Magnesio	1.1	1	1.5
Cloro	131.6	130	128.9
Bicarbonato	20.15	25	
Fosfato	0.62	3	
Lactato	2.5		
Glucosa	2.7-3.7	5	
Ascorbato	1.06		
Citrato	0.0019	0.3	
Glutation	0.12		5.8
Citrato			28.6
pH	7.38	7.4	7.6
Osmolaridad (mOsm)	304	305	298

McDermott⁴¹⁵

II

MATERIAL Y METODOS

Realizamos un estudio sobre 22 ojos de conejo albino neozelandés de laboratorio (correspondientes a 12 especímenes). El peso varió entre 2.5 y 3.5 kgrs, y la edad media fue de 120 ± 23 días.

Los animales fueron sometidos a anestesia general mediante *inducción* intramuscular (IM) con una mezcla de ketamina, 10 mgrs/kg (Ketolar®, Parke-Davis) y prometazina, 10 mgrs/kg (Frinova®, Rhône-Poulenc Rorer SA) y *mantenimiento* intravenoso (IV) mediante canalización de la vena marginal de la oreja con cánula de 22G (1 Vasocan®, B.Braun Melsungen AG) e infusión constante con solución salina fisiológica Grifols® e inyección intravenosa cada 5 minutos de 0.1 ml de mezcla de ketamina (50 mgrs/ml) y prometazina (50 mgrs/ml).

Una vez anestesiado el animal se procedió a la preparación del líquido de infusión, BSS+ (Alcon Surgical Iberhis SA) mediante solución de irrigación intraocular (Alcon BSS Plus parte I) reconstituida en el momento de su utilización con solución salina equilibrada enriquecida con glutation, bicarbonato y dextrosa (Alcon BSS Plus parte II). Elegimos el BSS+ por ser el más semejante en su composición con el humor acuoso^{415,422} (Tabla XVII).

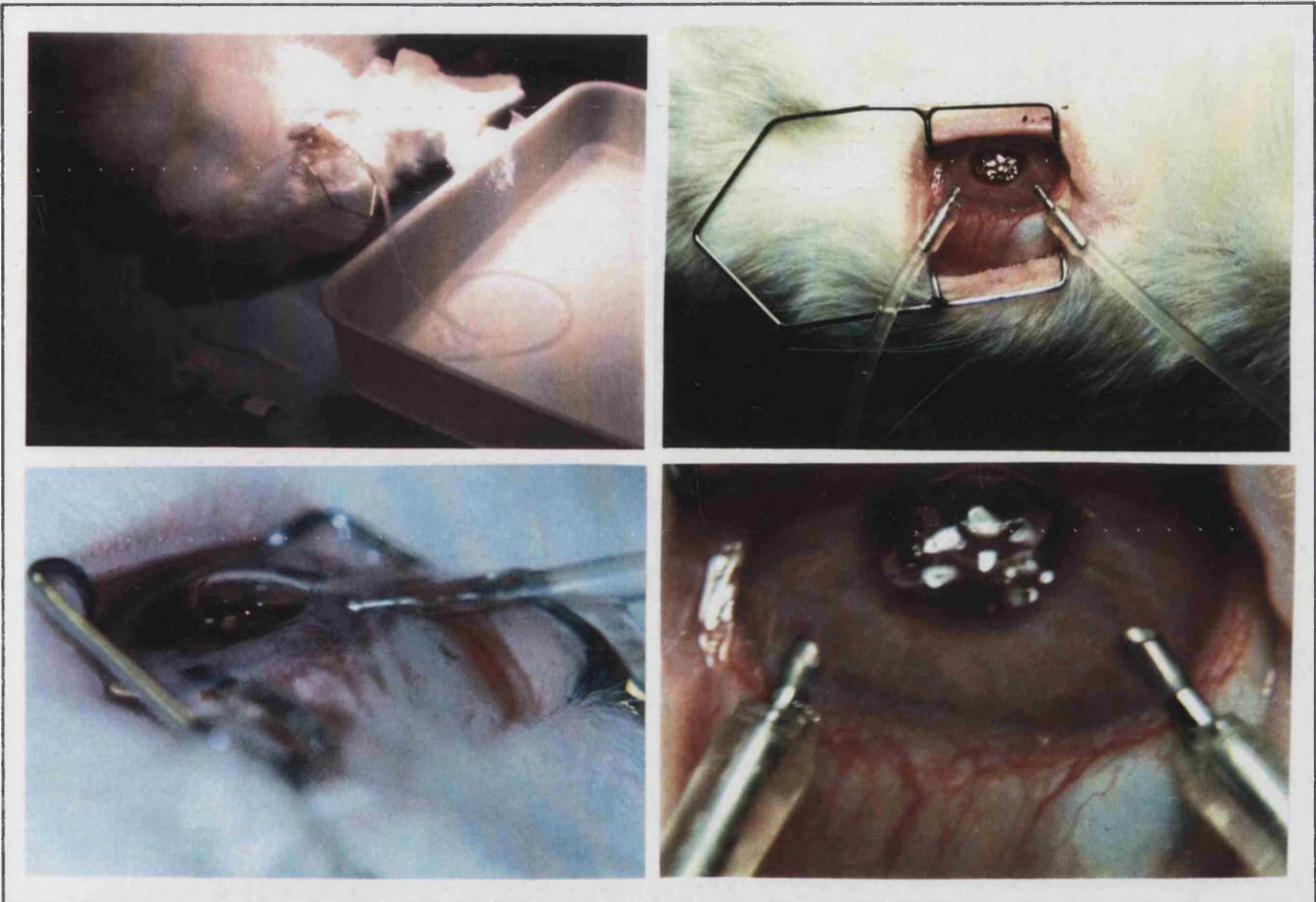
Los ojos derechos sirvieron como controles, y los izquierdos como casos. La intervención comenzó siempre en los ojos derechos. Se realizó en cada ojo una doble paracentesis de

cámara anterior con miringotomo de 20G (Stiletto knife de Visitec®). La incisión se realizó en cornea, a 1mm del limbo y en un plano paralelo al iridiano. Posteriormente se introdujeron, a través de las paracentesis, cánulas de infusión de 4mm (Infusion cannula 4.0mm, 20G de Visitec®), desprovistas de las aletas laterales de fijación. Una de ellas de infusión, unida al extremo del gotero de BSS+, y la otra de salida, drenando a un recipiente de líquidos (Figuras 55-58).

Para conseguir una adecuada presión de infusión se situó el gotero 1.5m encima del ojo del conejo. Se procuró evitar la entrada de aire en cámara anterior, y de ocurrir ésta se extrajo inmediatamente. De esta manera se realizó infusión de 250 ml de BSS+ durante un tiempo medio de 30 ± 8 minutos.

Posteriormente se extrajeron las cánulas de infusión y se realizó la misma maniobra descrita anteriormente en los ojos izquierdos. Dichos casos se dividieron en grupos de 2, realizando infusión de 250 ml de BSS+ con concentraciones crecientes de ceftazidima (Kefamin®), 2, 3, 4, 6 y 8 mgrs/ml durante un período de tiempo de 29.5 ± 7 minutos.

El sacrificio del animal se realizó en los 10 primeros ejemplares inmediatamente tras la cirugía, mediante inyección IV de 0.5ml de mezcla anestésica seguida de inyección IV de 0.5ml de solución de cloruro potásico (KCl)(3ml, 10 mEq ión potasio, UCB®). En los casos 11 y 12 se administraron BSS+ (caso 11) y BSS+ con 8 mgrs/ml de ceftazidima (caso 12), utilizando sólo uno de los ojos y sacrificando al animal a las



55 56
57 58

Figs. 55-58.—Sistema utilizado para la infusión de BSS+ en cámara anterior. Compuesto de dos cánulas, una de entrada unida al gotero, y otra de salida hacia un recipiente abierto de líquidos. Obsérvese en las *figs. 57 y 58* la presencia de aire en cámara anterior; éste se elimina fácilmente volteando el ojo.

24 h de la cirugía, previa inducción anestésica IM mediante inyección IV de KCl.

Se realizó enucleación de ambos globos oculares y tallado de las corneas a nivel del limbo esclerocorneal

El protocolo seguido para el estudio histológico fue según técnica modificada de Capdevila⁴²³, para tinción endotelial:

1.-Fijador (Glutaraldehido 2%-ClNa 150 mM-Tampón Cacodilato 40 mM,pH:7.4) de 10 min a 24 horas.

2.-Lavado (Sacarosa 0.25 M-Tampón HEPES 20 mM,pH:7.4) 3 min.

3.-AgNO₃ 0.15% en Sacarosa 0.1M-Tampón HEPES 100 mM, pH:7.4, durante 1min.

4.-Lavado 1min.

5.-NH₄Br 1% durante 2min.

6.-Lavado 1min.

7.-Fijador (Parafolmaldehido 1%- Glutaraldehido 2%- ClNa 6 mM- Tampón Cacodilato 0.1M, pH 7.4) 24 horas bajo la luz ambiental.

Después de la fijación final, las corneas son transferidas a una placa de petri con agua para lavar el fijador. La córnea es aplastada entre dos portaobjetos, uno de ellos con papel parafinado sobre el que se pondrá en contacto la superficie endotelial, y bajo peso durante 24 horas. Las preparaciones se montan con Permaunt®.

El estudio de las muestras se realizó en todos los casos tomando un área central de 2.9x2 mm. El estudio cuantitativo de las lesiones se realizó mediante fotografía de los campos

microscópicos con ampliación 20x (un total de 9 campos ó fotos). El microscopio utilizado fue un *Olympus BH-2*, la máquina fotográfica una *Olympus OM-2* y el carrete utilizado fue del tipo *ektacrome 160 ASA luz tungsteno*.

Se procedió también al estudio del pH de distintas concentraciones de ceftazidima en BSS+ (2.5, 5, 10, 20, 40 y 80 mgrs/ml). Dicha medida se realizó mediante medidor de pHs *Micro pH 2001 (Crison®)*.

III

RESULTADOS

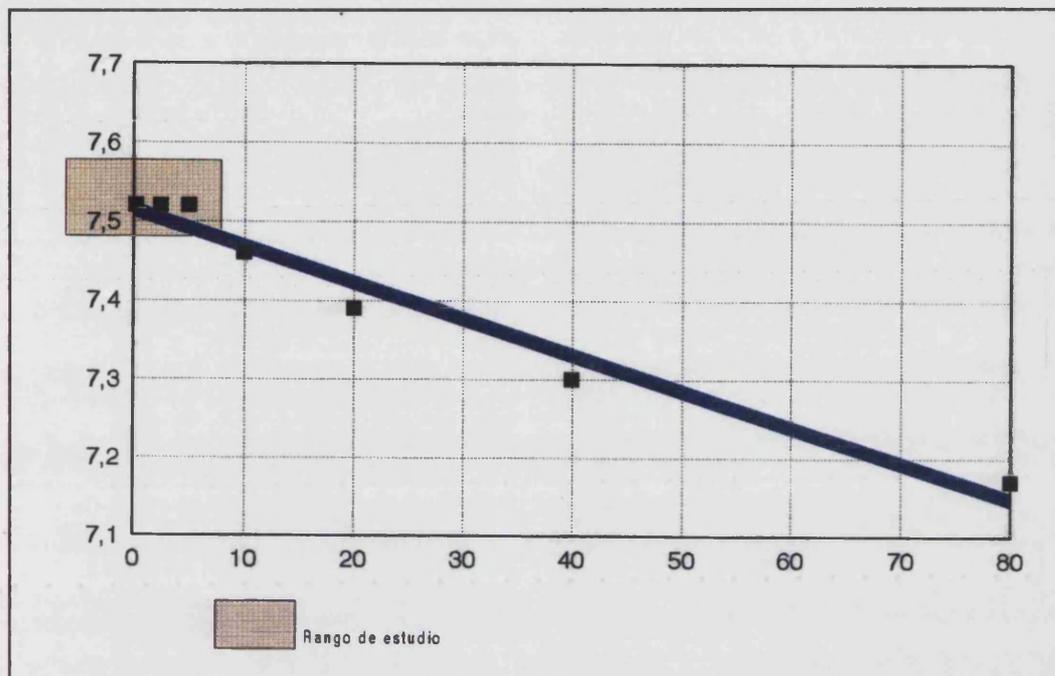
1.- ESTUDIO del pH de la CEFTAZIDIMA

Encontramos que, en el rango de concentraciones de ceftazidima en BSS+ utilizadas en el estudio experimental el pH varió entre 7.52 y 7.46 (Tabla 20 y Gráfico 1).

Tabla 20.- Estudio del pH de concentraciones crecientes de Ceftazidima en BSS Plus.

[Ceftazidima]	pH	
80	7.17	
40	7.30	
20	7.39	
10	7.46	
5	7.52	RANGO
2.5	7.52	de
BSS+	7.52	ESTUDIO

Grafico 1.-Estudio del pH de distintas concentraciones de ceftazidima en mgrs/ml (Línea de regresión de primer orden).



2.-ESTUDIO de la TOXICIDAD ENDOTELIAL por CEFTAZIDIMA

Encontramos distintos tipos de lesiones en grupo control y en los casos en que se utilizó la ceftazidima. En primer lugar pasaremos a describir las lesiones encontradas, para posteriormente realizar un estudio cuantitativo de las lesiones en relación a la dosis utilizada.

III.2.1.- Descripción de las lesiones

Rosetas. Presencia de una célula endotelial de mayor tamaño con pérdida de la hexagonalidad, rodeada de células endoteliales de forma y tamaño normales (Figura 59).

Argirofilia: afinidad celular por la plata (Ag). La argirofilia puede manifestarse de diferentes formas: *argirofilia difusa*, de 1 a 4+ según la intensidad (Figuras 60-62), *argirofilia apical* (Figura 66), *núcleo plata+* (Figura 63 y 64).

Debilitamiento de las líneas de plata(Figura 65).

Pérdida-reparación endotelial (Figura 68): zonas de muerte celular en las que se observa tinción central rodeada de células endoteliales alteradas en forma y tamaño, que tienden a cubrir el defecto.

Lesiones mecánicas (Figura 67), dependientes de la manipulación de las muestras antes del fijado.

Para el estudio dividimos dichas lesiones en 4 grupos:

- a) Número de rosetas
- b) Argirofilia leve: argirofilia difusa 1-2+, argirofilia apical, núcleo Ag+ ó debilitamiento de las líneas de Ag.
- c) Argirofilia intensa: argirofilia difusa de 3-4+
- d) Pérdida-reparación endotelial.

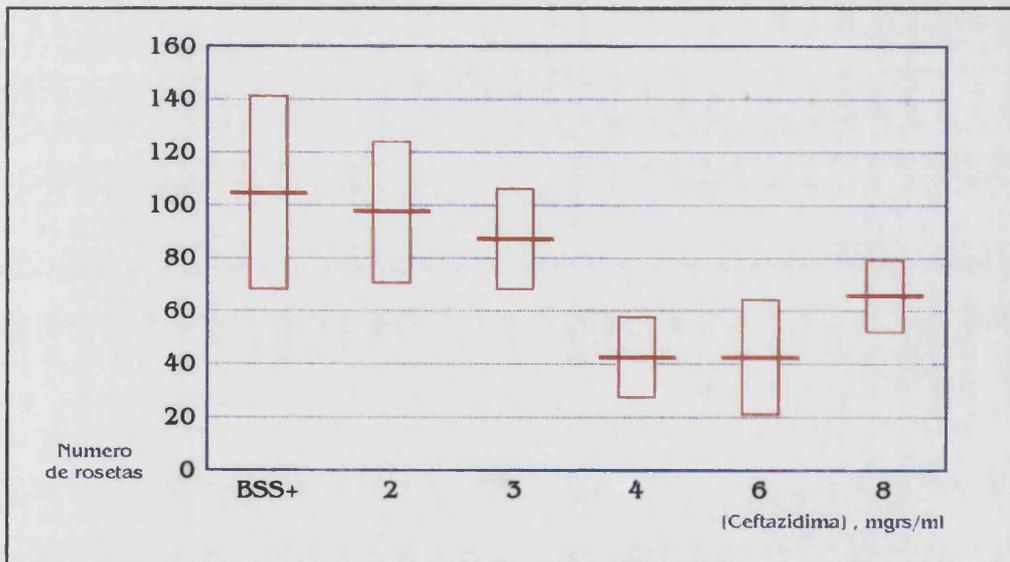
III.2.2.-Resultados

III.2.2.1.-ROSETAS (Tabla 21, Gráfico 2).

El número de rosetas fue similar en casos control y casos estudio, apareciendo una media de 73.26 ± 22.10 en la zona estudiada ($2.9 \times 2 \text{mm}$).

En los casos 11 y 12 el número de rosetas fue de 85 y 63 respectivamente.

Gráfico 2.- Número de rosetas encontradas en relación a la dosis de ceftazidima utilizada.

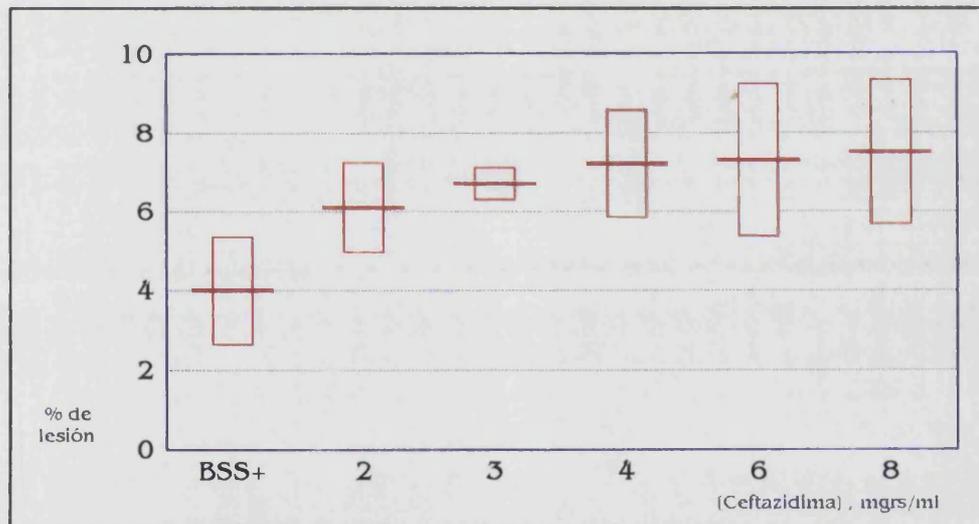


III.2.2.2.-ARGIROFILIA LEVE (Tabla 21, Gráfico 3).

Encontramos argirofilia leve en los casos control en el $4 \pm 1.35\%$ de células, aumentando ésta de forma progresiva en los casos tratados con ceftazidima, hasta un máximo de $7.5 \pm 1.83\%$ en el grupo tratado con 8 mgrs/ml.

En los casos 11 y 12 la argirofilia leve fue de $9.47 \pm 2.03\%$ y $6.32 \pm 1.3\%$ respectivamente.

Gráfico 3.- Porcentaje de argirofilia leve en relación a la dosis de ceftazidima utilizada.

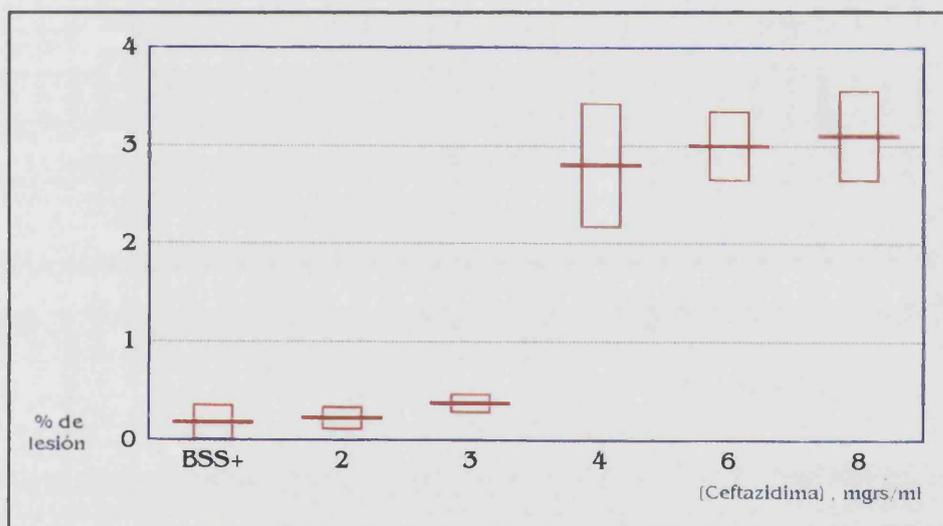


III.2.2.3.-ARGIROFILIA INTENSA(Tabla 21, Gráfico 4).

En los casos control encontramos dicho tipo de argirofilia en el $0.18 \pm 0.17\%$ de células. Dicha argirofilia es mayor con concentraciones crecientes de ceftazidima, siendo el aumento importante a partir de 4 mgrs/ml ($2.8 \pm 0.63\%$).

En los casos 11 y 12 la argirofilia intensa fue de $0.89 \pm 0.4\%$ y $1.03 \pm 0.47\%$ respectivamente.

Gráfico 4.- Porcentaje de argirofilia intensa en relación a la dosis de ceftazidima utilizada



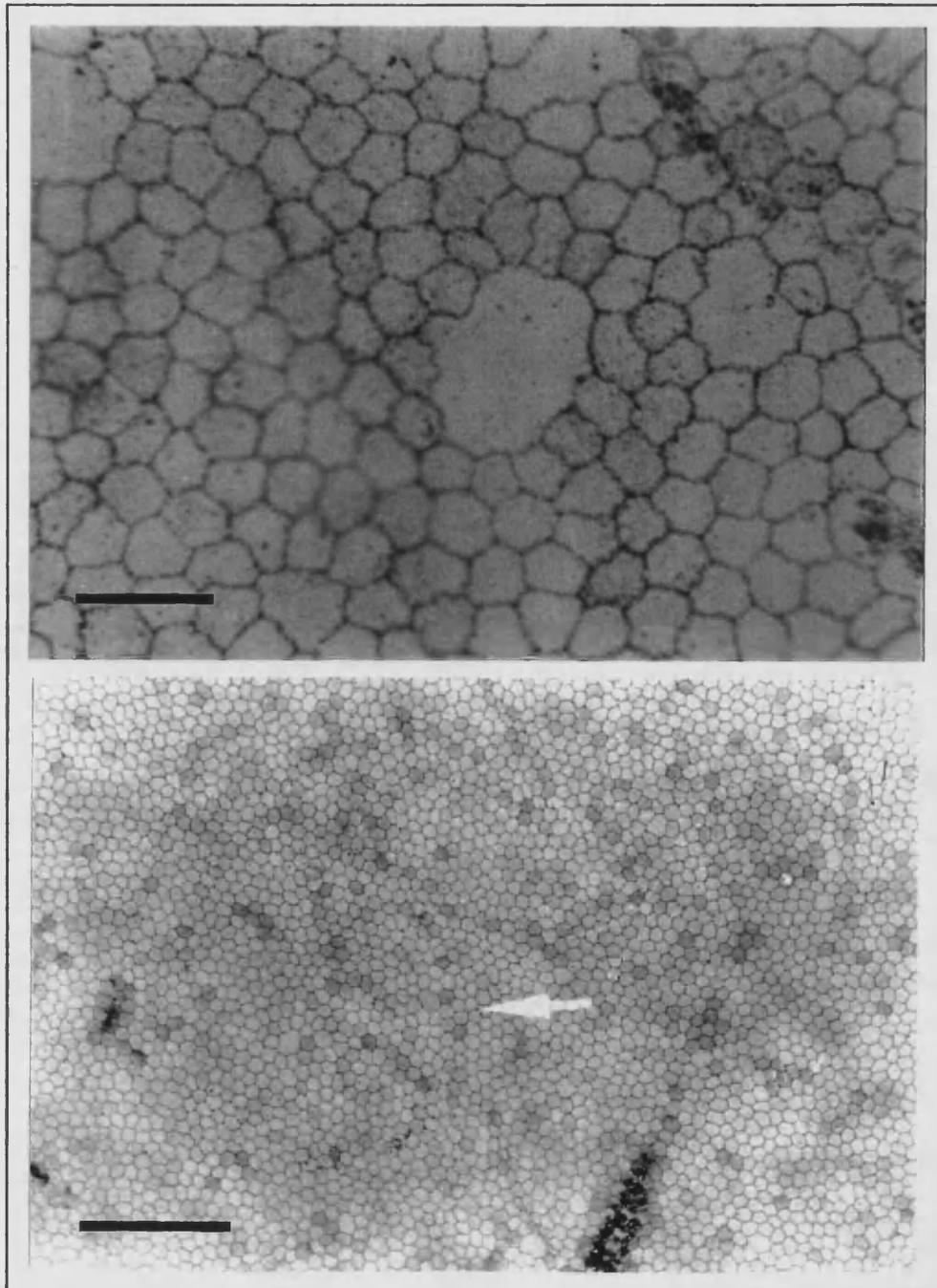
III.2.2.4.-*PERDIDA-REPARACION ENDOTELIAL*

No encontramos áreas de pérdida endotelial en casos estudiados inmediatamente tras la cirugía, tanto en los tratados con BSS+ como en los tratados con ceftazidima. Tampoco encontramos dicha lesión en el caso n°11 (tratado con BSS+ y sacrificado a las 24 horas).

Encontramos áreas de pérdida endotelial en el caso n°12 (tratado con 8 mgrs/ml y sacrificado a las 24 horas de la cirugía), asociadas a alteración en forma y tamaño de las células endoteliales adyacentes.

Tabla 21.- Lesiones encontradas [rosetas, argirofilia leve y argirofilia intensa] en casos tratados con BSS+ y los tratados con BSS+ y ceftazidima.

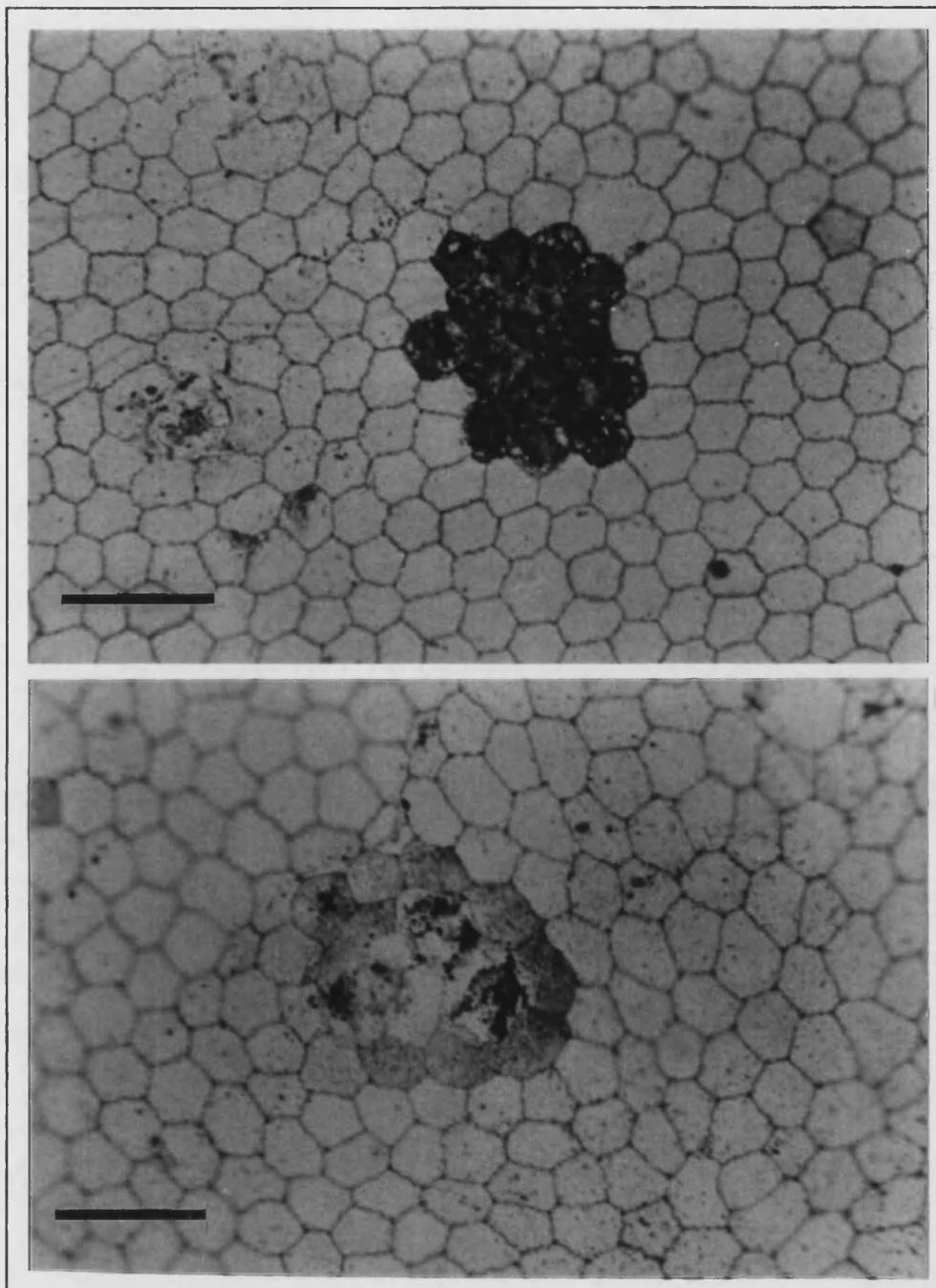
	Argirofilia leve(%)	Argirofilia intensa(%)	Rosetas (%)
BSS+	4.00±1.35	0.18±0.17	104.6±36.61
2 grs/ml	6.10±1.13	0.22±0.11	97.50±27.00
3 grs/ml	6.70±0.40	0.37±0.09	87.00±19.00
4 grs/ml	7.20±1.36	2.80±0.63	42.50±15.00
6 grs/ml	7.30±1.93	3.00±0.35	42.50±21.50
8 grs/ml	7.50±1.83	3.10±0.46	65.50±13.50
Lesiones en los casos estudiados a las 24 horas			
BSS+	9.47±2.03	0.89±0.40	85
8 mgrs/ml	6.32±1.30	1.03±0.47	63



59
60

Fig. 59.—Tinción endotelial con Ag en la que se observa una roseta central. Barra=40 μ m.

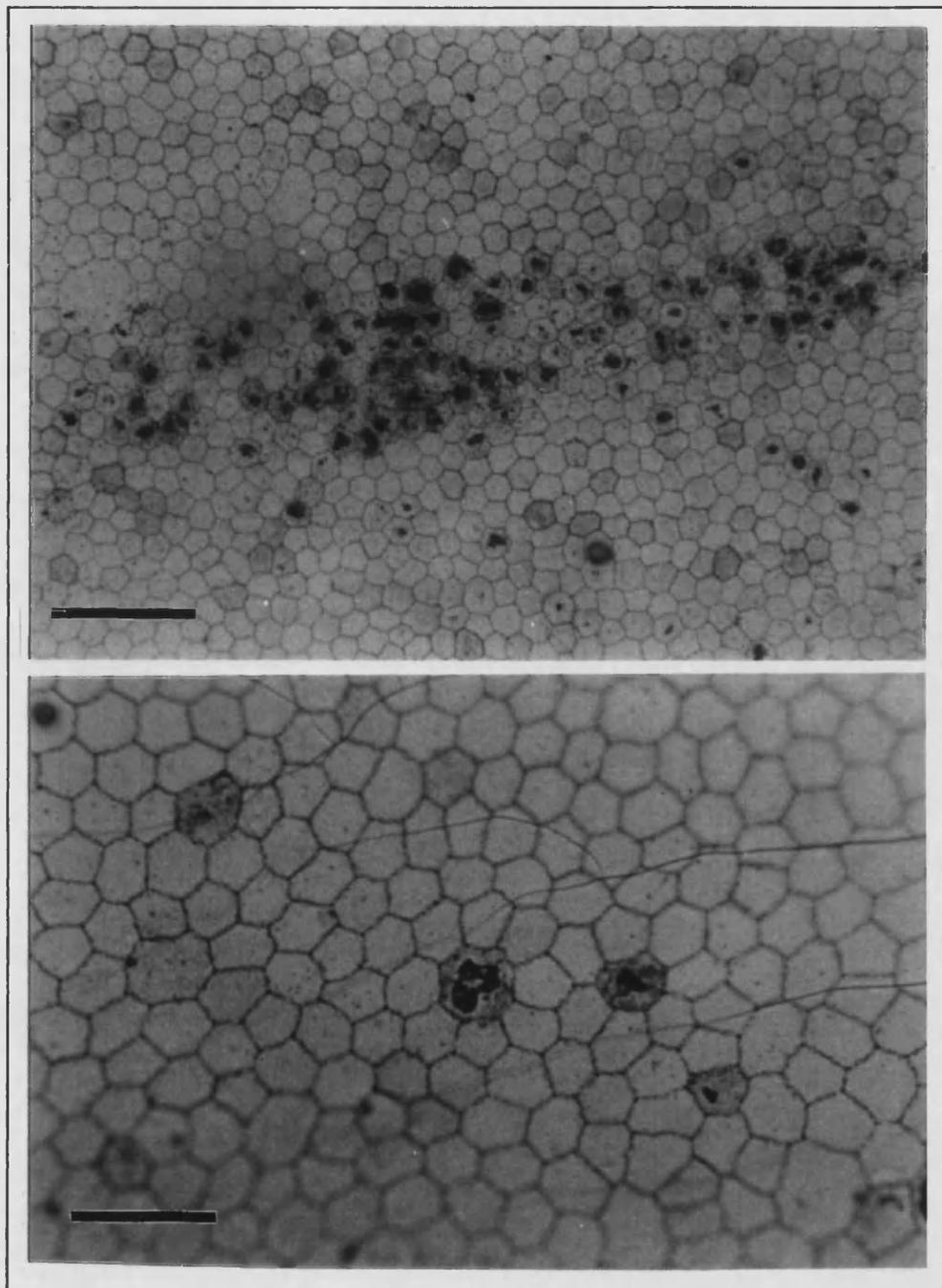
Fig. 60.—Preparación endotelial en la que se observan distintas intensidades de argirofília, mayoritariamente 1-2+, y algunas zonas de 4+. Barra=160 μ m.



61
62

Fig.61.-En la preparación se puede observar una zona central con células altamente argirofílicas (4+).
Barra=40 μ m.

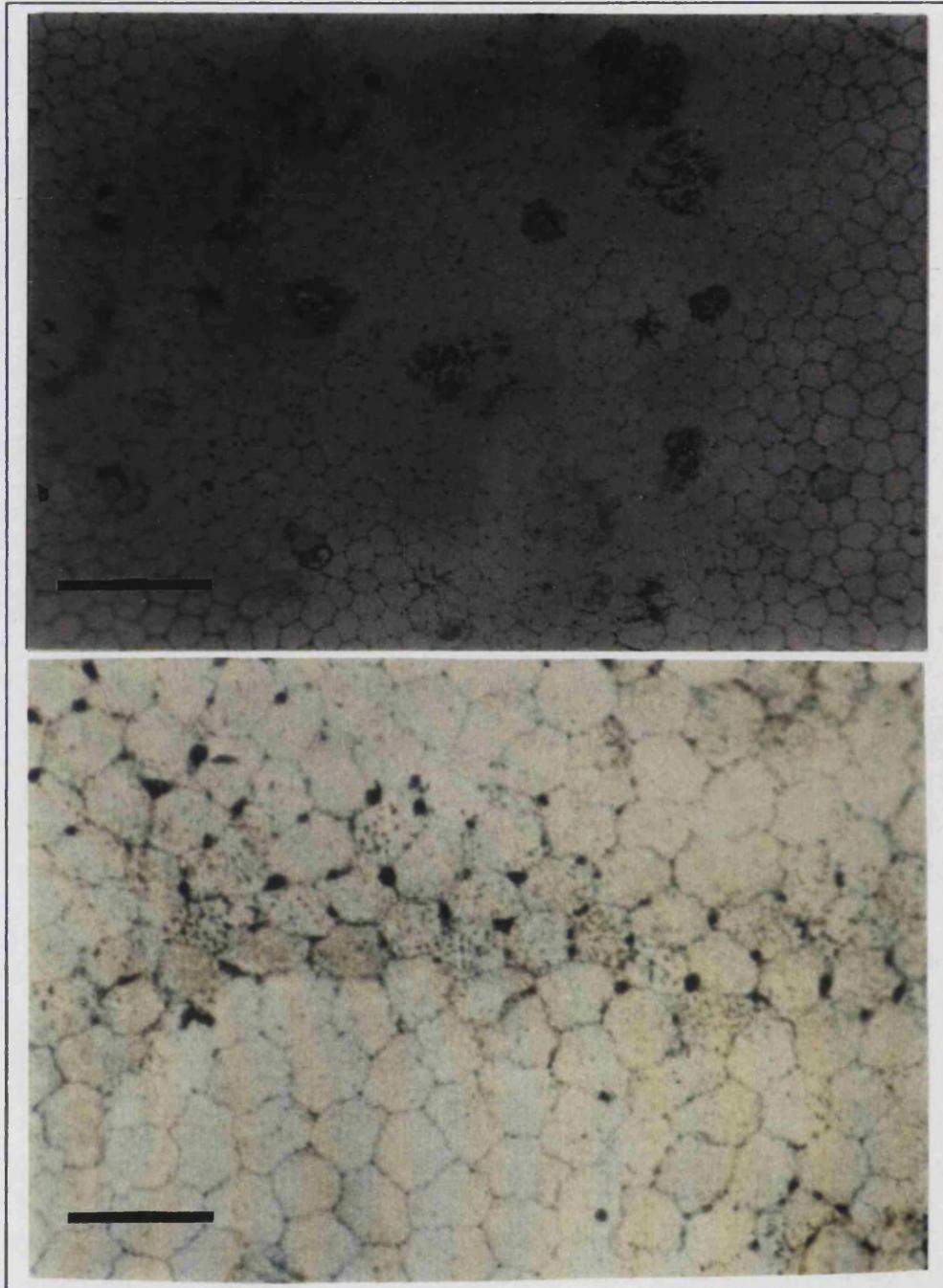
Fig.62.-En el centro de la preparación se puede observar un grupo de células argirofílicas (1-2+), con debilitamiento central de las líneas de plata.
Barra=40 μ m.



63
64

Fig. 63.—En la zona central de la preparación se observan células con núcleos teñidos de plata. De fondo se observa argirofília de 1-2+. Barra=90 μ m.

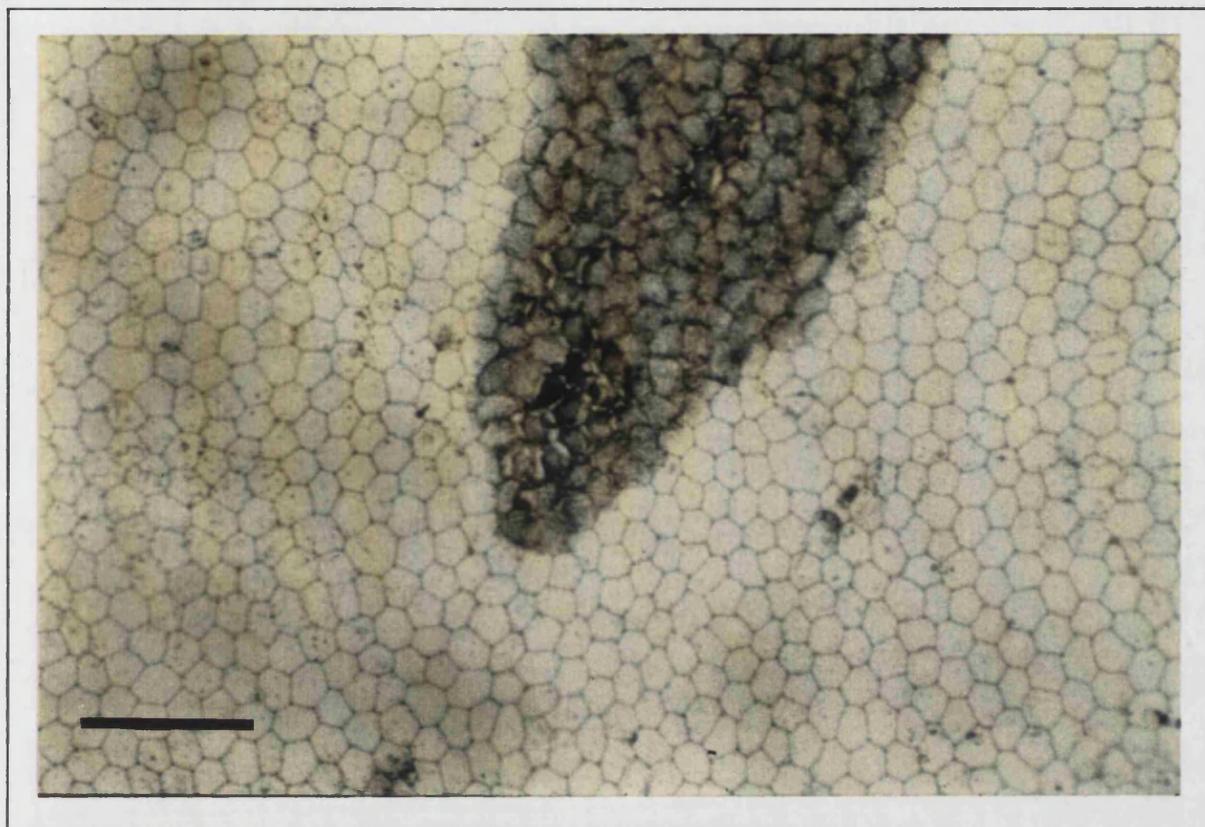
Fig. 64.—Detalle ampliado de la tinción nuclear. Núcleo Ag+. Barra=40 μ m.



65
66

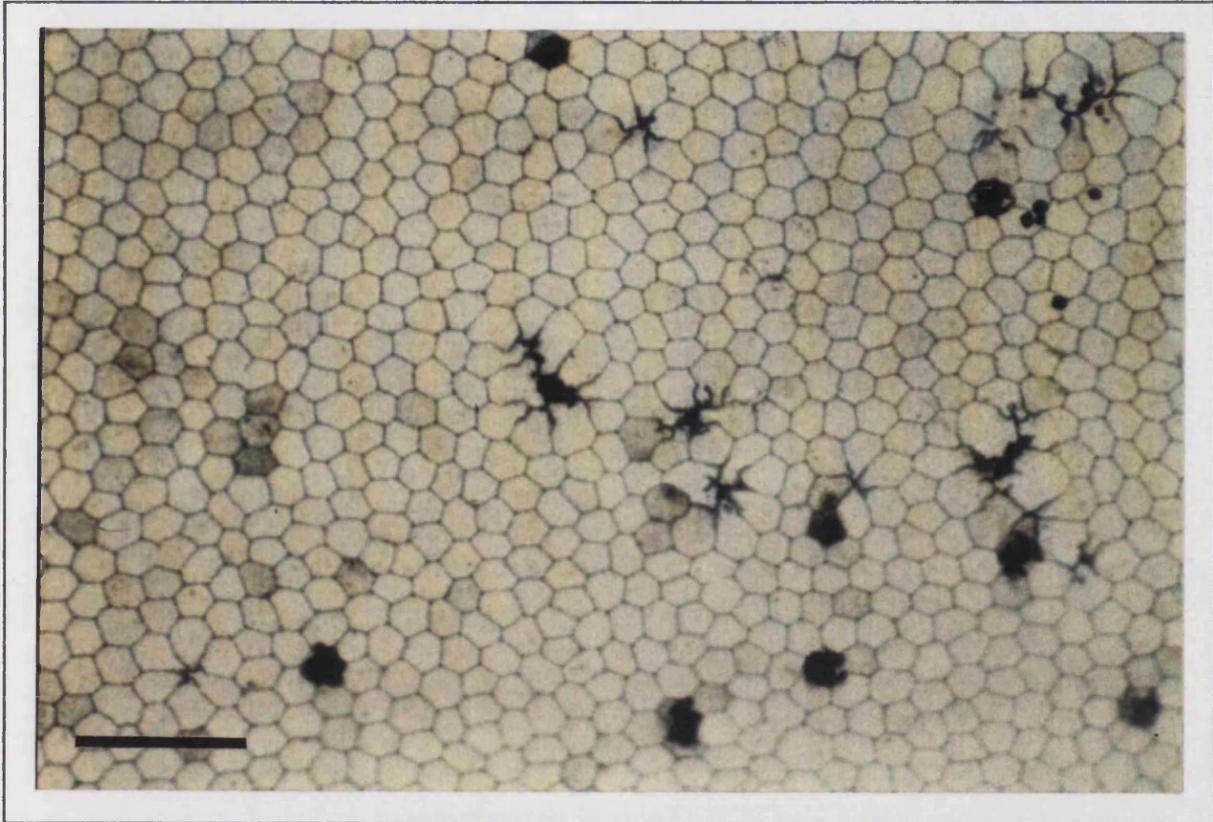
Fig.65.-En la preparación se observan zonas heterogéneas de argirofília, destacando en el centro la *debilidad de las líneas de plata* que delimitan el contorno celular. Barra=55 μ m.

Fig.66.-Células teñidas con Ag predominantemente en sus porciones apicales. *Argirofília apical*. Barra=30 μ m.



67

Fig.67.-En la porción superior se observa una zona homogénea de argirofília de 3-4+, correspondiente a una *lesión mecánica endotelial*, tras manipulación de la pieza con pinzas. Barra=80 μ m.



68

Fig.68.-En la preparación se observan zonas de pérdida endotelial, cuyo vacío ha sido cubierto por las células endoteliales de alrededor, dando una imagen en *cielo estrellado*. Imagen correspondiente al estudio realizado a las 24 horas. Barra=80 μ m.

IV

DISCUSION

El estudio de las lesiones endoteliales mediante tinción con AgNO_3 (técnica modificada de Capdevila⁴²³), nos proporciona imágenes de la superficie endotelial, con una nitidez similar a la que proporciona la MEB, con la ventaja frente a ésta última de detectar tanto alteraciones en la estructura (forma, tamaño, pérdida celular) como en la función, ya que una argirofilia positiva implica una alteración de la permeabilidad de la pared celular, permitiendo el paso de la plata al interior de la célula. Esta tinción implica una lesión precoz endotelial, lo que la habilita, entre otras, para el estudio de toxicidad endotelial por fármacos.

Las manipulaciones realizadas durante la extracción y limpieza de la cornea y las técnicas de tinción con plata utilizadas para poner de manifiesto las uniones interendoteliales, pueden afectar la integridad del endotelio alterando los resultados. En el trabajo de Capdevila^{423,424} se describe una técnica rápida y sensible para el estudio *in vitro* del endotelio corneal. Los métodos clásicos de tinción con AgNO_3 utilizan luz ultravioleta^{425,426} o una mezcla de NH_4Br y CoBr_2 como reveladores⁴²⁷. En el método descrito por Nakatsu⁴²⁸, las líneas de plata no son plata metálica, sino sulfuro de plata formado en la reacción entre $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ y AgNO_3 , siendo innecesario el uso de reveladores reductores de Ag^+ . Otros

autores^{429,430} aplican sobre la cornea una solución de AgNO₃ a una concentración de 0.25% después de un lavado con glucosa 10% o sacarosa 5%. En todas estas técnicas se aplican los reactivos sobre endotelio no fijado. El uso de reactivos sobre un endotelio no fijado supone la aparición de graves lesiones que pueden comprometer seriamente los resultados del estudio. Además las técnicas de tinción con plata utilizadas en la bibliografía para el estudio del endotelio corneal están aplicadas a otro tipo de endotelio. Los inconvenientes que se encuentran al aplicar estas técnicas a endotelio corneal pueden explicarse por diferencias en la respuesta endotelial a las soluciones nocivas, debidas a las variaciones entre los tejidos.

En todas las técnicas descritas para el estudio del endotelio corneal *in vitro* la tinción es anterior a la fijación^{429,430}. Los resultados de Capdevila⁴²³ subrayan la conveniencia de aplicar la tinción con plata después de la fijación, evitando así las lesiones producidas por el uso de soluciones no fisiológicas sobre el endotelio vivo y minimizando las producidas por la manipulación mecánica.

Esta técnica nos permite obtener una gama de patrones de lesión que van desde la completa desendotelización y muerte celular hasta pequeñas lesiones producidas por alteraciones en la fisiología celular (células argirofílicas, tinción nuclear con plata, células gigantes, debilitamiento de las líneas de plata). Esto indica la elevada sensibilidad de este método

frente a otros métodos alternativos de evaluación tales como el rojo de alizarina^{408,431} y es mucho más económico que la microscopia electrónica de barrido.

De las múltiples causas de daño endotelial durante la cirugía⁴⁰⁵, las estudiadas en este trabajo han sido, por una parte el efecto de las soluciones de irrigación intraocular, que provocan daño físico (irrigación) y químico (composición del líquido de infusión) y por otro lado el efecto de los fármacos (la ceftazidima), que provocan daño de origen químico; también hemos observado alteraciones endoteliales por daño físico secundario a la manipulación de las muestras antes de la fijación. Estas últimas lesiones eran claramente diferenciables de las debidas al efecto tóxico, objeto del estudio. (Figura 67).

La determinación del número de rosetas no representa una lesión precoz dependiente de la concentración del fármaco. Tampoco observamos un aumento del número de rosetas en los casos estudiados a las 24 horas. Su significado es incierto, pudiendo ser células a punto de dividirse en el caso del conejo ó lo contrario, células con alteraciones funcionales sustentadas por las células de alrededor ó asociadas mediante un fenómeno de coalescencia^{432,433}.

Encontramos argirofilia leve en el 4±1.35% de células en los casos control, lo que demuestra un efecto tóxico del BSS+ pese a ser, junto al Ringer bicarbonato glutation (GBR)⁴¹⁷, el líquido de infusión que provoca menor toxicidad endotelial en

infusiones prolongadas. Dicha lesión es mayor conforme aumentamos la dosis de ceftazidima en el líquido de infusión, lo que demuestra un efecto tóxico dependiente del fármaco. La argirofilia leve, a nuestro entender, no implica un daño endotelial irreversible, como lo demuestra el hecho de no encontrar pérdida endotelial en el grupo control en el estudio realizado a las 24 horas (caso n°11). En el caso 11 encontramos una argirofilia leve del $9.47 \pm 2.03\%$, mayor que la encontrada en los anteriores casos; éste hecho quizás sea debido a alteraciones de la permeabilidad celular secundarias a la inflamación ocular que ocurre tras la cirugía de polo anterior.

La argirofilia intensa (3-4+) implica una lesión irreversible de la pared celular endotelial. Encontramos una argirofilia intensa poco importante en los casos tratados con BSS+ ($0.18 \pm 0.17\%$), siendo mayor a partir de concentraciones de ceftazidima de 4mgrs/ml, aumentando con la concentración del fármaco y siendo máxima con dosis 8mgrs/ml ($3.1 \pm 0.46\%$). La argirofilia intensa, a nuestro entender implica una lesión irreversible de la pared celular endotelial, como lo demuestra la aparición de daño endotelial (pérdida-reparación celular) en el estudio realizado a las 24 horas tras utilizar dosis de 8mgrs/ml. Dicha lesión no aparece en los casos control analizados a las 24 horas y en los que se utilizó sólo BSS+, sin ceftazidima.

La pérdida-reparación endotelial sólo la observamos en el caso n°12, tratado con dosis de ceftazidima de 8mgrs/ml y

estudiado a las 24 horas (Figura 68). En la preparación forman una imagen en *campo estrellado* o en *arañas*, este hallazgo ya había sido descrito en cultivo de órganos⁴³⁴; cuando una célula se destruye, las 6 de alrededor pierden su hexagonalidad y aumentan el diámetro para cubrir el defecto⁴³³. Estudiando corneas de conejo algunos autores encuentran que las células endoteliales dañadas se descaman en la cámara anterior⁴³⁵, mientras que las células viables adyacentes a la herida deshacen sus uniones intercelulares, se adelgazan, extienden pseudopodos y comienzan, en pocas horas la migración hacia la herida⁴³⁶⁻⁴³⁸. Este fenómeno implica un aumento del tamaño celular, que viene seguido de la aparición de células pequeñas, lo que refleja una actividad mitótica, volviendo las células paulatinamente a su tamaño habitual²⁹⁴; Laing⁴³³ encuentra dichas células pequeñas formando racimos en el centro de la lesión, rodeadas por las células que fueron a cubrir el defecto, en nuestro estudio representarían las zonas altamente argirofílicas que dan las imágenes en araña o campo estrellado.

La reparación endotelial implica una lesión irreversible previa de la permeabilidad de la pared celular endotelial que a nuestro entender está en relación con el hallazgo de argirofilia intensa.

En nuestro estudio utilizamos el BSS+, habitualmente utilizado en la cirugía programada en nuestro hospital, encontrando argirofilia leve en el $4 \pm 1.35\%$ de la células y argirofilia intensa en el $0.18 \pm 0.17\%$, no observando pérdidas

endoteliales, polimegatismo o pleomorfismo en el estudio realizado a las 24 horas. Si existe algo de toxicidad (reversible) con la sola utilización de BSS+, es de suponer que al añadir un antibiótico dicha toxicidad aumente. En primer lugar realizamos un estudio de los pHs de concentraciones crecientes de ceftazidima ya que, de aparecer toxicidad, ésta puede estar relacionada con el pH de la solución^{439,440}. Así, estudios con distintas soluciones de aminoglucósidos, metilmicina y vancomicina en BSS+, encuentran pHs ácidos, menores de 7.1 a partir de 0.4mgrs/ml. La acción tampón del BSS+ está demostrado ser incluso mayor que la del BSS, siendo la más débil la del Ringer lactato⁴³⁹; así, en diluciones de gentamicina en BSS o Ringer lactato, el pH es <7.1 a partir de concentraciones de 0.1mgrs/ml.

En nuestro estudio encontramos que, en las dosis de fármaco utilizadas el pH varió entre 7.46 y 7.52, lo cual está dentro del rango de tolerancia para endotelio de conejo y humano⁴⁴¹, que es de 6.5 a 8.5.

La ceftazidima está siendo ya utilizada no sólo en el tratamiento, sino también en profilaxis de la infección postquirúrgica. Así, Flynn²⁷ la recomienda subconjuntival al final de la cirugía, preferiblemente a la gentamicina, y Liang⁴⁴² la recomienda vía intravenosa en traumatismos perforantes del globo ocular, comenzando su administración antes de las primeras 4 horas. Yannis⁴⁴³ en un estudio experimental sobre endoftalmitis por *Pseudomonas sp* encuentra

buenos resultados de prevención en comparación con otros antibióticos, al utilizar la ceftazidima subconjuntivalmente. Pero, hasta la fecha no ha sido descrita en líquido de infusión intraocular durante la cirugía.

Su utilización en líquido de infusión estaría justificada en el tratamiento de las endoftalmitis, pero también en la profilaxis de la misma en cirugía de alto riesgo de infección por gérmenes gramnegativos, como es la cirugía de urgencias tras traumatismo perforante del globo ocular ó en cirugía programada de cataratas en portadores de prótesis oculares en el ojo adelfo, portadores crónicos de lentes de contacto, ó si existen frotis previos precirugía con presencia de gérmenes gramnegativos. La ceftazidima tendría la ventaja frente a los aminoglucósidos de su amplio espectro de acción^{379,380}, cubriendo también gérmenes grampositivos, y el mayor rango terapéutico, con menor riesgo de toxicidad retiniana^{372,387-390,422}.

De utilizarse la ceftazidima en profilaxis es importante tener en cuenta el tipo de actividad bactericida. Así, la ceftazidima, al igual que el resto de antibióticos β -lactámicos y la vancomicina²⁰⁴, presenta un efecto dependiente de la duración del tratamiento^{202,203}, llegando a un efecto máximo concentración dependiente, que suele ser 4-8 veces la CMI frente al microorganismo. También es importante en profilaxis el efecto *postantibiótico*²⁰⁵ (EPA), que es la duración del efecto del antibiótico tras la supresión de su administración. Virtualmente todos los antibióticos inducen una EPA de varias

horas (1.2-5.6h) frente a cocos grampositivos, pero frente a gramnegativos este efecto es variable; así, los antibióticos β -lactámicos no poseen EPA frente a la *Pseudomona aeruginosa*, sí lo poseen en cambio los aminoglucósidos y las quinolonas.

Esto implica que, de utilizarse la ceftazidima en líquido de infusión durante la cirugía ésta se debe de asociar a la posterior administración, subconjuntival al final de la cirugía, tópica y/o sistémica tras la misma, durante un mínimo de 24 horas⁴⁴⁴.

En nuestro estudio obtenemos dosis tóxicas endoteliales de ceftazidima en cámara anterior a partir de 4mgrs/ml, lo que supone un amplio margen terapéutico. La dosis recomendada en líquido de infusión durante la cirugía dependerá de la dosis tóxica en infusión intravítrea, previendo posibles complicaciones durante la cirugía de cataratas, y de la CMI de la ceftazidima frente a los gérmenes causales de endoftalmitis.

La dosis tóxica retiniana de la ceftazidima en líquido de infusión sería de 40 μ grs/ml, calculado en base a la dosis tóxica en inyección intravítrea (2.25mgrs) y el volumen vítreo medio (50cm³).

En cuanto a la CMI₉₀, ésta es menor de 8 μ grs/ml frente a la mayoría de microorganismos, según diferentes autores⁴⁴⁵⁻⁴⁵² (Tabla XVIII).

8 μ grs/ml sería una concentración adecuada, máxime teniendo en cuenta que la relevancia del valor CMI en términos de profilaxis es menor²⁰⁵, pues la CMI se determina utilizando un

Tabla XVIII
 CM190 (μ grs/ml) de la ceftazidina frente a distintos gérmenes

Gérmenes	Digranes ⁴⁴⁵	Neu ⁴⁴⁶	Schell ⁴⁴⁷	Pechère ⁴⁴⁸	Shalit ⁴⁴⁹	Jacobs ⁴⁵⁰	Quadri ⁴⁵¹
<i>E.coli</i>	0.12		0.50			0.25	0.25
<i>Klebsiella</i>	0.25					0.25	8.00
<i>Enterobacter</i>	0.50						
<i>Citrobacter</i>	0.25						
<i>Proteus mirabilis</i>	0.06						
<i>Proteus vulgaris</i>	0.25						
<i>M.morganii</i>	0.50						
<i>P.rettgeri</i>	2.00						
<i>P.stuartii</i>	0.50						
<i>A.calcoaceticus</i>	4.00						
<i>Moraxella sp</i>			2.00				
<i>Achromobacter</i>			4.00				
<i>Acinetobacter lwoffii</i>			4.00				
<i>S.marcencens</i>						1.00	8.00
<i>S.aureus</i>						8.00	
<i>P.aeruginosa</i>	4.00	8.00	1.00		16.00	2.00	8.00
<i>P.aeruginosa 302S</i>				0.50			
<i>P.aeruginosa 305S</i>				2.00			
..... Otras <i>Pseudomonas</i>							
Grupo VE-29			4.00				
Grupo VE-18			0.50				
<i>P.stutzeri</i>			256				
<i>P.putida</i>			8.00				
<i>P.maltophilia</i>			128				
<i>P.fluorescens</i>			8.00				
<i>P.cepacia</i>			4.00				

inóculo claramente mayor (10^4 UFC/ml, unidades formadoras de colonias/ml), que el encontrado en contaminación de tejidos, máximo de 440UFC/ml en nuestra casuística⁴⁵³.

Conclusiones

A. - ESTUDIO CLINICO

1

Encontramos una incidencia de endoftalmitis postquirúrgicas del 0.27% en los casos de cirugía reglada, y del 4.2% en el casos de cirugía de urgencias de traumatismos perforantes del globo ocular.

Dentro de los casos de endoftalmitis tras cirugía reglada la mayor incidencia de infección ocurrió en pacientes intervenidos de queratoplastia penetrante (1.1%), correspondiendo la menor a los casos intervenidos de desprendimiento de retina (0.12%). La incidencia de infección tras cirugía de cataratas fue del 0.27%; en casos complicados de cirugía de extracción extracapsular con implante de lente intraocular de cámara anterior la incidencia fue mayor (0.9%).

Dentro de los casos de endoftalmitis tras cirugía de urgencias de lesiones perforantes del globo ocular observamos que la incidencia de infección fue mayor (7%) en casos de afectación del polo posterior ó cuando se asociaban a la presencia de cuerpo extraño intraocular (CEIO)(15%). El menor riesgo de infección correspondía a heridas de cámara anterior sin presencia de CEIO (1.8%).

2

El pronóstico visual varió según el tipo de cirugía realizada y según el germen causante de la infección. Con respecto al tipo de cirugía, las infecciones de peor pronóstico correspondieron a las secundarias a traumatismo perforante del globo ocular, con un 82% de evisceraciones, seguidas de las infecciones secundarias a cirugía no cristaliniiana, con un 69.2% de evisceraciones. Las infecciones de mejor pronóstico fueron las secundarias a cirugía de cataratas, con 35.7% de evisceración y 28.5% de agudezas visuales finales mayores de 0.05.

Con respecto al germen causal, las infecciones de peor pronóstico correspondieron a las causadas por *Streptococcus sp* (57% de NPL); los casos de mejor pronóstico fueron los causados por *Staphylococcus epidermidis* y las cultivo-negativo, con un 30% de casos con AVf \geq 20/60.

3

Dado que la etiología más frecuente de la endoftalmitis crónica postquirúrgica corresponde a gérmenes habitualmente contaminantes de las muestras bacteriológicas, como *Propionibacterium acnes* ó *Corynebacterium sp*, es posible la presencia de falsos positivos en el diagnóstico de dicha entidad. Pensamos que la microscopía electrónica de transmisión

puede ayudar a diferenciar dicha entidad de las uveitis por restos cristalinos. Dicha diferencia será importante en la orientación diagnóstica del cuadro, aunque no modificará el tratamiento ya que ambas entidades mejoran con la extirpación de los restos capsulares.

4

Encontramos contaminación de cámara anterior tras cirugía no complicada de cataratas en el 32.5% de casos, siendo el germen causal más frecuente aislado *Staphylococcus coagulasa* negativo.

Solo en un caso se aisló el mismo microorganismo en el frotis conjuntival previo, lo que nos sugiere que quizás no sea la conjuntiva el principal origen de contaminación durante la cirugía oftalmológica.

5

Pese a la administración de imipenem previo a la cirugía, persiste la contaminación de fluido de cámara anterior tras cirugía no complicada de cataratas en el 20% de casos, por lo que consideramos que la antibioprolaxis administrada parenteralmente no es útil en la prevención de dicha contaminación.

B. - ESTUDIO EXPERIMENTAL

6

Encontramos toxicidad endotelial por ceftazidima, no dependiente del pH de la misma, a partir de concentraciones de 3mgrs/ml. Dicha toxicidad se evidencia por un aumento de la permeabilidad a la plata (argirofilia intensa) en las células endoteliales y por la presencia, en los estudios realizados a las 24 horas de zonas de destrucción y reparación endotelial.

Bibliografia

EN ORDEN de APARICION

- 1.-DURAND L, BURILLON C.
Infection post-chirurgicale.
En: Complications de la chirurgie du segment antérieur.
Ed Massson, 1990; (IX):130-161.
- 2.-GARCIA LAYANA A, DEL RIO FERNANDEZ NC, HERRERAS
CANTALAPIEDRA JM, et al.
Endoftalmitis en la cirugía de la catarata.
Cecoír, 1990; (2) n°3:19-21.
- 3.-CABALLERO DA, GALLEGO ML, LOSADA M, SULLA JO.
Endoftalmitis postoperatorias en las LIO de cámara posterior.
Cecoír, 1990; (2) n°2:10-13.
- 4.-STERN GA, ENGEL HM, DRIEBE WT.
The treatment of postoperative endophthalmitis.
Ophthalmology, 1989; 96:62-7.
- 5.-ALLEN HF.
Symposium: Postoperative endophthalmitis. Introduction, incidence, and etiology.
Ophthalmology, 1978; 85:317-319.
- 6.-MENEZO JL.
Complicaciones en el per y post-operatorio de criofaquia.
Excepta Médica Congress Series, n°22. XXI.
International Congress. México, 1970; 812.
- 7.-MENEZO JL.
Maniobras y complicaciones en la crioextracción del cristalino.
En: Congreso de la Sociedad Hispano-Americana de oftalmología. Santa Cruz, Tenerife, 1970.
- 8.-MENEZO JL.
Extracción intracapsular del cristalino con crioextractor y erisífacos.
Arch Soc Oftal-Hispa-Amer, 1966; 26:581-593.
- 9.-LEOPOLD JH, NICHOLS AC, VOGEL AW.
Penetration of chloramphenicol UPS (chloromycetin) into the eye.
Arch Ophthalmol, 1950; 44:22-36.
- 10.-ADENIS JP, FRANCO JL.
Aspectos clínicos y terapéuticos de las endoftalmitis postoperatorias.
En: Adenis JP. Infección e inflamación del segmento anterior del ojo. MSD, 1989; (XIV):285-295.

- 11.-JAFJE NS, JAFJE MS, JAFJE OF.
Endophthalmitis.
In: Jaffe. Cataract surgery and its complications. Mosby, 1990; (22):506-542.
- 12.-SPEAKER MG, MENIKOFF JD.
Postoperative endophthalmitis: Pathogenesis, prophylaxis and management.
Int Ophthalmol Clin, 1993; 33:51-70.
- 13.-LEOPOLD IH.
Chemotherapy of infection.
In: Duane. Biomedical foundations of ophthalmology. Harper and Row, 1988; (3)36:43.
- 14.-VALENTON MJ, BRUBAKER RF, ALLEN HF.
Staphylococcus epidermidis (albus) endophthalmitis: report of two cases after cataract extraction.
Arch Ophthalmol, 1973; 89:94-96.
- 15.-HUGHES DS.
Infectious endophthalmitis after cataract surgery.
Br J Ophthalmol, 1994; 78:227-232.
- 16.-SALVANET-BOUCARA A, DUBAYLE P, FORESTIER F, et al.
Vers une stratégie raisonnée du traitement des endophthalmies bactériennes post-opératoires.
J Fr Ophthalmol, 1986; 9:523-532.
- 17.-FORSTER RK.
Endophthalmitis.
In: Duane. Clinical Ophthalmology. Lippincott Company, 1994; (4)24:1-29.
- 18.-IRVINE D, FLYNN HW, MILLER D, PFLUGFELDER S.
Endophthalmitis caused by gram-negative organisms.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1992; 33:745.
- 19.-VALENCIA DM, LEE MD, DUGEL PU, et al.
Echographic findings in infectious endophthalmitis.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1994; 35:1285.
- 20.-FORSTER RK.
Endophthalmitis.
In: Duane Clinical Ophthalmology. Harper and Row, 1987; (4)24:1-21.
- 21.-DRIEBE WT Jr, MANDELBAUM S, FORSTER RK, SCHWARTZ LK, CULBERTSON WW.
Pseudophakic endophthalmitis: diagnosis and management.
Ophthalmology, 1986; 93:442-8.

- 22.-JAVITT JC, VITALE S, CANNER JK.
National outcome of cataract extraction. Endophthalmitis following inpatient surgery.
Arch Ophthalmol, 1991; 109:1085-89.
- 23.-DOFT DN, DOUMELLY K.
A single sclerotomy vitreous biopsy technique in endophthalmitis [letter].
Arch Ophthalmol, 1991; 109:465.
- 24.-JOONDEPH BC, FLYNN HW, MILLER D, et al.
A new culture method for infectious endophthalmitis.
Arch Ophthalmol, 1989; 107:1334.
- 25.-ROWSEY JJ, STONECIPLER KG, JENSEN H, KRUEGER RR.
Culture and sensitivities of infectious endophthalmitis: A microbiological analysis of 302 intravitreal biopsies.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1992; 33:745.
- 26.-POKORNY KS, LIBERT J, CASPERS-VELU C, GOSENS H.
Culture-negative specimens in bacterial endophthalmitis: A new diagnostic technique utilizing ultrasonication.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1992; 33:937.
- 27.-FLYNN HW, BROD RD, PLUGFELDER SC, MILLER D.
Endophthalmitis management.
In: Duane. Clinical Ophthalmology. Ed Lippincott Company, 1994; (4)64:1-25.
- 28.-DOFT BM, BARZA M.
Endophthalmitis vitrectomy study. Ceftazidime or amikacine: choice of intravitreal antimicrobials in the treatment of postoperative endophthalmitis.
[correspondence]
Arch Ophthalmol, 1994; 112:17-18.
- 29.-FICKER L, MEREDITH TA, WILSON LA.
Chronic bacterial endophthalmitis.
Am J Ophthalmol, 1987; 103:745-748.
- 30.-SALVANET-BOUCCARA A, CHERIFI M, SERRHINI A, et al.
Endophthalmies torpides chez le pseudophake: difficultés diagnostiques et thérapeutiques.
J Fr Ophthalmol, 1990; 13:333-338.
- 31.-PIEST KL, KINCAID MC, TETZ MR, et al.
Localized endophthalmitis: a newly described cause of the so-called toxic lens syndrome.
J Cataract Refract Surg, 1987; 13:498-510.

- 32.-APPLE DJ.
Localized endophthalmitis: new risk in EECC. Meticulous cleaning of capsular bag may avoid problems from ubiquitous P.acnes.
Ocular Surgery News, 1987; 15:1-18.
- 33.-BEATTY RF, ROBBIN JB, TROUSDALE MD, SMITH RE.
Anaerobic endophthalmitis caused by propionibacterium acnes.
Am J Ophthalmol, 1986; 101:114-116.
- 34.-MEREDITH TA.
Clinical microbiology of infectious endophthalmitis.
In: Ryan. Retina (1). Ed Mosby, 1989; 16:183-187.
- 35.-ORMEROD LD, PATON BG, HAAF J, et al.
Anaerobic bacterial endophthalmitis.
Ophthalmology, 1987; 94:799-808.
- 36.-FISH LA, RAGEN MT, SMITH RE, LEAN J.
Propionibacterium acnes lens abcess after traumatic implantation of intralenticular cilia [letter].
Am J Ophthalmol, 1988; 105:423-424.
- 37.-MEISLER DM, MANDELBAUM S.
Propionibacterium associated endophthalmitis after extracapsular cataract extraction.
Ophthalmology, 1989; 96:54-61.
- 38.-FORSTER RK, ZACHARY IG, COTTINGHAM AM, NORTON EWD.
Further observations on the diagnosis, cause and treatment of endophthalmitis.
Am J Ophthalmol, 1976; 81:52-56.
- 39.-FRIEDMAN E, PEYMAN GA, MAY DR.
Endophthalmitis caused by propionibacterium acnes.
Can J Ophthalmol, 1978; 13:50.
- 40.-PEYMAN GA, RAICHAND M, BENNETT TO.
Management of endophthalmitis with pars plana vitrectomy.
Br J Ophthalmol, 1980; 64:472.
- 41.-MEISLER DM, PALESTINE AG, VASTINE DW, et al.
Chronic propionibacterium endophthalmitis after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation.
Am J Ophthalmol, 1986; 102:733-739.
- 42.-ROUSSEL TJ, CULBERTSON WW, JAFFE NS.
Chronic postoperative endophthalmitis associated with propionibacterium acnes.
Arch Ophthalmol, 1987; 105:1191-1201.

- 43.-FOX GM, JOONDEPH PC, FLYNN HW, PFLUGFELDER SC, ROUSEL TJ.
Delayed onset pseudophakic endophthalmitis.
Am J Ophthalmol, 1991; 111:1450-4.
- 44.-JAFJE JT, WHITCHER JP, BISWELL E, et al.
Propionibacterium acnes endophthalmitis after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation.
Ophthalmic Surg, 1986; 17:791-93.
- 45.-TETZ MR, APPLE DJ, PRICE FW Jr, et al.
A newly described complication infection [letter].
Arch Ophthalmol, 1987; 105:1324-5.
- 46.-MEISLER DM, ZAKOV ZN, BRUNER WE, et al.
Endophthalmitis associated with sequestered intraocular propionibacterium acnes [letter].
Am J Ophthalmol, 1987; 104:428-429.
- 47.-CARLSON AN, KOCH PD.
Endophthalmitis following Nd:YAG laser posterior capsulotomy.
Ophthalmic Surg, 1988; 19:168-70.
- 48.-FRIBERG TR, KUZMA PM.
Propionibacterium acnes endophthalmitis two years after extracapsular cataract extraction [letter].
Am J Ophthalmol, 1990; 5:609-610.
- 49.-ROUSSEL TJ, OLSON ER, RICE T, et al.
Chronic postoperative endophthalmitis associated with actinomyces species.
Arch Ophthalmol, 1991; 109:60-62.
- 50.-WITHCUP SM, BELFORT R, SMET MD, et al.
Immunochemistry of the inflammatory response in propionibacterium acnes endophthalmitis.
Arch Ophthalmol, 1991; 109:978-979.
- 51.-BRADY SE, COHEN EJ, FISHER DH.
Diagnosis and treatment of chronic postoperative bacterial endophthalmitis.
Ophthalmic Surg, 1988; 19:580.
- 52.-MANNERS RM, CANNING CR.
Posterior lens capsule abcess due to propionibacterium acnes and staphylococcus epidermidis following extracapsular cataract extraction.
Br J Ophthalmol, 1991; 75:710-712.

- 53.-CHIEN AM, RABER IM, FISCHER DH, EAGLE RC, NAIDOFF MA.
Propionibacterium acnes endophthalmitis after
intracapsular cataract extraction.
Ophthalmology, 1992; 99:487-490.
- 54.-ZAMBRANO W, FLYNN HW, PFLUGFELDER SC, et al.
Management options for *propionibacterium acnes*
endophthalmitis.
Ophthalmology, 1989; 96:1100-1105.
- 55.-LEE VH, PINCE KJ, FROMBACH DA, MARTINI B.
Drug delivery to the posterior segment.
In: Ryan. Ed Mosby, 1989; vol 1 (25):484.
- 56.-OWENS SL, LAM S, TESSLER HH, DEUTSCH TA.
Preliminary study of a new intracellular method in the
treatment of *propionibacterium acnes* endophthalmitis
following cataract extraction.
Ophthalmic Surg, 1993; 24:268-272.
- 57.-SAWUSCH MR, MICHELS RG, STARK WJ, et al.
Endophthalmitis due to *propionibacterium acnes* sequestered
between IOL optic and posterior capsule.
Ophthalmic Surg, 1989; 20:90-92.
- 58.-HOGAN MJ, ZIMMERMAN LE (eds).
Ophthalmic pathology, 2 nd ed WB Saunders, Philadelphia,
1962; 153.
- 59.-ROUSSEL TJ, STERN WH, GOODMAN DF, WHITHER JP.
Postoperative mycobacterial endophthalmitis.
Am J Ophthalmol, 1989; 107:403-406.
- 60.-SALVANET-BOUCCARA A, SERRHINI A, FORESTER F, DUBLANCLLET A.
Endophthalmie chronique à *corynebacterium*. A propos de 3
cas.
J Fr Ophthalmol, 1992; 15:378-383.
- 61.-DUCH A, HURTADO M, IBORRA FJ, BARRANCO H, DIAZ-LLOPIS M.
Endoftalmitis crónica postquirúrgica: el *propionibacterium*
acnes.
St Ophthalmol, 1991; 10:21-29.
- 62.-WALKER J, DANGEL ME, MACKLEI TA, OPREMCAK EM.
Postoperative *propionibacterium granulosum*
endophthalmitis. Case reports.
Arch Ophthalmol, 1990; 108:1073-1074.
- 63.-SEEDOR JA, KOPLIN RS, SHAH M, ALMDEDA EE Jr, PENY HD.
Chronic postoperative endophthalmitis from *staphylococcus*
aureus.
J Cataract Refract Surg, 1990; 16:512.

- 64.-BELOW H, WILK CM, SCHAAL KP, NAUMANN GOH.
Rhodococcus luteus and *rhodococcus erythropolis*. Chronic endophthalmitis after lens implantation [letter].
Am J Ophthalmol, 1991; 112:596-597.
- 65.-RAO NA, NERENBERG AV, FORSTER DJ.
Torulopsis candida (*candida famata*). Endophthalmitis simulating propionibacterium acnes syndrome.
Arch Ophthalmol, 1991; 109:1718-21.
- 66.-YANG CM, COUSINS SW.
Fate of the fellow eye after propionibacterium acnes endophthalmitis [letter].
Am J Ophthalmol, 1991; 112:99-100.
- 67.-KRAU-MACKIW E.
Lens-induced uveitis.
In: Saari KM (ed): uveitis update. Amsterdam. Excerpta Medica, 1984; 385-389.
- 68.-VAFIDIS JC, MARSH RJ, STACEY AR.
Bacterial contamination of intraocular lens surgery-
Br J Ophthalmol, 1984; 68:520-523.
- 69.-GRIFFITIS PG, ELLIOT TS, TAGGART L.
Adherence of staphylococcus epidermidis to intraocular lenses.
Br J Ophthalmol, 1989; 73:402-406.
- 70.-DILLY PN, PHOLMES, SELLERS PJ.
Bacterial adhesion to intraocular lens.
J Cataract Refract Surg, 1989; 3:317-319.
- 71.-RASKIN E, SPEAKER M, McCORMICK SA, et al.
Influence of haptic materials in the adherence of staphylococci to intraocular lenses.
Arch Ophthalmol, 1993; 111:250-253.
- 72.-MENIKOFF SA, SPEAKER MG, MARMOR M, RASKIN EM.
A case-control study of risk factors for postoperative endophthalmitis.
Ophthalmology, 1991; 98:1761-1768.
- 73.-DICKEY JB, THOMPSON RD, JAY WM.
Anterior chamber aspirate cultures after uncomplicated cataract surgery.
Am J Ophthalmol, 1991; 112:278-282.
- 74.-SEMEL J, NOBE J, BOWE B, FIMEGOLD S, SMITH RE.
Propionibacterium acnes isolated from explanted intraocular lens in pseudophakic bullous keratopathy.
Cornea, 1989; 8:259.

- 75.-WEBSTER GF, LEYDEN JJ, MUSSON RA, et al.
Susceptibility of propionibacterium acnes to killing and degradation by human neutrophils and monocytes in vitro.
Infect Immun, 1985; 49:116-121.
- 76.-KAPLAN HJ, STREILEIN JW.
Immune response to immunization via the anterior chamber of the eye.
J Immunol, 1978; 120:689-93.
- 77.-ORMEROD LD, EDELSTEIN MAC, SCHMIDT GI, JUAREZ RS, FINEGOLD SM, SMITH RE.
The intraocular environment and experimental anaerobic bacterial endophthalmitis.
Arch Ophthalmol, 1987; 105:1571-5.
- 78.-MAGUIRE HC Jr, CIPRIANO D.
Immunopotential of cell-mediated hypersensitivity by corinebacterium parvum (propionibacterium acnes).
Int Arch Appl Immunol, 1983; 70:34.
- 79.-KNOP J, RIECHMANN R, MACHER E.
Modulation of suppressor mechanism in allergic contact dermatitis, IV: Selective inhibition of suppressor T lymphocytes by serum obtained from corynebacterium parvum treated mice.
J Invest Dermatol, 1981; 77:469-473.
- 80.-PEYMAN GA, SCHULMAN JA.
Intravitreal surgery: Principles and practice. Norwalk CT, Appleton & Lange, 1994:851.
- 81.-DAVIS JL, KOIDON-TSILIGIANNI A, PFLUGFELDER SC, et al.
Coagulase-negative staphylococcal endophthalmitis increase in antimicrobial resistance.
Ophthalmology, 1988; 95:1404-10.
- 82.-PFLUGFELDER SC, HERNANDEZ E, FLEISHER, et al.
Intravitreal vancomycin: retinal toxicity, clearance, and interaction with gentamicin.
Arch Ophthalmol, 1987; 105:831-837.
- 83.-AYLIFFE GAJ.
Role of the environment of the operating suite in surgical wound infection.
Rev Infect Dis, 1991; 13(suppl 10): S800-S804.
- 84.-SPEAKER MG, MILCH FA, SHAH MK, et al.
Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis.
Ophthalmology, 1991; 98:639-49.

- 85.-SCHIFF FS.
The shouting surgeon as a possible source of endophthalmitis.
Ophthalmic Surg, 1990; 21:438-440.
- 86.-BROWN E, WENZEL RD, HENDLEY JD.
Exploration of the microbial anatomy of normal human skin by using plasmid pattern profiles of coagulase-negative staphylococci: search for the reservoir of resident skin flora.
J Infect Dis, 1989; 160:644-50.
- 87.-DENIS F, MOUNIER M.
Principales gérmenes normales o en situaciones patológicas encontrados en las estructuras superficiales del ojo.
En: Adenis JP. Infección e inflamación del segmento anterior del ojo. MSD Eds, 1989; (XIV):3-14.
- 88.-ANDO H, TAKATONI K.
Fungal flora of the conjunctival sac.
Am J Ophthalmol, 1982; 94:67-74.
- 89.-GOMEZ M, GARCIA M, ARENAS CA.
Mecanismos de transmisión de la infección nosocomial.
En: Galvez R. Infección hospitalaria. Universidad de Granada, 1993; (5):63-81.
- 90.-AYLIFFE GAJ, COLLINS BJ.
Wound infections acquired from a disperser of an universal strain of staphylococcus aureus.
J Clin Pathol, 1967; 20:195-8.
- 91.-BURKE JF.
Identification of the sources of staphylococci contaminating the surgical wound during operation.
Ann Surg, 1963; 158:898-904.
- 92.-WALDVOGEL FA, VAUDAUX PE, PITTET D and LEW PD.
Perioperative antibiotic prophylaxis of wound and foreign body infections: microbial factors affecting efficacy.
Rev Dis Infect, 1991; 13:S782-S789.
- 93.-BERKELMAN R, LEWIN S, ALLEN J.
Pseudobacteriemia attributed to contamination of povidone-iodine with pseudomonas ceparia.
Ann Intern Med, 1981; 95:32-36.
- 94.-AYLIFFE GAJ, BARRY DR, LOWBURY EJJ, ROPER-HALL MJ, WALKER WM.
Postoperative infection with pseudomonas aeruginosa in an eye hospital.
Lancet, 1966; 1:1113-1117.

- 95.-GERDING DN, POLEY BB, HALL WH, et al.
Treatment of Pseudomonas endophthalmitis associated with prosthetic intraocular lens implantation.
Am J Ophthalmol, 1979; 88:902-8.
- 96.-SAMPLES JR, BINDER PS.
Contamination of irrigating solution used for cataract surgery.
Ophthalmic Surg, 1984; 15:66.
- 97.-STERN WH, TAMURA E, JACOBS RA, et al.
Epidemic postsurgical Candida parapsilosis endophthalmitis. Clinical findings and management of 15 consecutive cases.
Ophthalmology, 1985; 92:1701-1709.
- 98.-PETTIT TH, OLSON RJ, FOOS RY, MARTIN WS.
Fungal endophthalmitis following intraocular lens implantation: a surgical epidemic.
Arch Ophthalmol, 1980; 98:1025-39.
- 99.-ECONOMOU-STAMATELOPOULOU C, PAPAVALASSILIOU J.
Evaluation de l'efficacité des agents antimicrobiens dans les solutions ophtalmiques.
J Fr Ophtalmol, 1992; 15:389-394.
- 100.-SCHEIN OD, WASSON PS, BORUCHOFF SA, KENYON KR.
Microbial keratitis associated with contaminated ocular medications.
Am J Ophthalmol, 1988; 105:361-365.
- 101.-DUFNER LR, PFLUPFELDER SC, MALDERBAUM S, CHILDRESS L.
Potential bacterial contamination in fluorescein-anesthetic solutions.
Am J Ophthalmol, 1990; 110:199-202.
- 102.-MONTERO J, BERMUDO C, OYARZABAL B, CASTRO G.
Contaminación microbiológica de colirios de uso habitual en nuestro medio.
Arch Soc Esp Oftalmol, 1991; 60:147-151.
- 103.-SCHEIN OD, HIBBERD PL, STARCK G, BAKER AS, KENYON K.
Microbial contamination of in use ocular medications.
Arch Ophthalmol, 1992; 110:82-85.
- 104.-KIM JF, HUANG AJW, ALFONSO EC, MILLER D.
Endophthalmitis following penetrating keratoplasty associated with contaminate donor rim.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1993; 34:1495.

- 105.-POOLE TG, INSLER MS.
Contamination of donor corneas by gentamicin-resistant organisms.
Am J Ophthalmol, 1984; 97:560.
- 106.-MATHERS WD, LEMP MD.
Corneal rim cultures.
Cornea, 1987; 6:231.
- 107.-FARRELL PL, FUN JJ, SMITH RE, TROUSDALE MD.
Donor cornea bacterial contamination.
Cornea, 1991; 10:381.
- 108.-SIECK ED, ENZENAUER RW, CORNELL FM, BUTLER C.
Contamination of k-Sol corneal storage medium with Propionibacterium acnes.
Arch Ophthalmol, 1989; 107:1023-1024.
- 109.-FONG LP, GLADSTONE K, CASEY TA.
Corneo-scleral rim cultures. Donor contamination. A case of fungal endophthalmitis transmitted by k-Sol stored cornea.
Eye, 1988; 2:670.
- 110.-McCLELLAN BH, WHITNEY CR, NEWMAN LP, ALLANSMITH MR.
Immunoglobulins in tears.
Am J Ophthalmol, 1973; 76:89-101.
- 111.-LIOTET S.
La flore microbienne conjonctivale pré-opératoire et sa sensibilité aux antibiotiques.
J Fr Ophthalmol, 1979; 2:449-458.
- 112.-BLANCO JF, LARDELLI P, BUENO A.
Epidemiología descriptiva. Criterios diagnósticos, morbilidad, mortalidad y coste.
En: Galvez R. Infección hospitalaria. Universidad de Granada, 1993; (8):114-136.
- 113.-AYLIFFE GAJ, COLLINS BJ, LOWBURY EJJ.
Cleaning and disinfection of hospital floors.
BMJ, 1966; 2:442-5.
- 114.-HAMBRAENS A, BENGTSSON S, LAURELL G.
Bacterial contamination in a modern operating suite.3. Importance of floor contamination as a source of airborne bacteria.
J Hyg(camb), 1978; 80:169-74.

- 115.-GARCIA M, DELGADO M, GOMEZ M.
El huésped. Factores exógenos.
En: Galvez R. Infección hospitalaria. Universidad de Granada, 1993; (7):99-111.
- 116.-SCHADOW KH, SIMPSON WA, CHRISTENSEN GD.
Characteristics of adherence to plastic tissue culture plates of coagulase-negative staphylococci exposed to subinhibitory concentrations of antimicrobial agents.
J Infect Dis, 1988; 157:71-77.
- 117.-STEPHENS DS, KREBS JW, MCGEE ZA.
Loss of pili and decreased attachment to human cells by Neisseria meningitidis and Neisseria gonorrhoeae exposed to subinhibitory concentrations of antibiotics.
Infect Immun, 1984; 46:507-13.
- 118.-TYLEWSKA S, HJERTEN S, WADSTROM T.
Effect of subinhibitory concentration of antibiotic on the adhesion of Streptococcus pyogenes to pharyngeal epithelial cells.
Antimicrob Agents Chemother, 1981; 20:563-6.
- 119.-NICKEL JC, RUSESKA I, WRIGHT JB, COSTERTAN JW.
Tobramycin resistance of Pseudomonas aeruginosa cells growing as a biofilm on urinary catheter material.
Antimicrob Agents Chemother, 1985; 27:619-24.
- 120.-ESPIGARES M, FERNANDEZ-CREHUET M, PEREZ JA.
Asepsia y antisepsia.
En: Galvez R. Infección hospitalaria. Universidad de Granada, 1993; (21): 349-371.
- 121.-DENIS F, MOUNIER M.
Revisión global sobre las diferentes clases de antimicrobianos.
En: Adenis JP. Infección e inflamación del segmento anterior del ojo. MSD eds, 1989; (III):25-83.
- 122.-MACKENZIE I.
Preoperative skin preparation and surgical outcome.
J Hosp Infect, 1988; 11(suppl B):27-32.
- 123.-AYLIFFE GAJ, COLLINS BJ, LOWBURRY EJL, BABB JR, LILLY HA.
Ward floors and other surfaces as reservoirs of hospital infection.
J Hyg(camb), 1967; 65:515-36.
- 124.-LIDWELL OM.
Air, antibiotics and sepsis in replacement joints.
J Hosp Infect, 1988; 11(suppl C):18-40.

- 125.-MAKI DG, ALVARADO CJ, HASSEMER CA, ZILZ MA.
Relation of the inanimate hospital environment to endemic nosocomial infection.
N Eng J Med, 1982; 307:1562-66.
- 126.-PEREZ JA, ESPIGARES M, MORENO O.
Esterilización por calor húmedo y calor seco.
En: Galvez R. Infección hospitalaria. Universidad de Granada, 1993; (24):405-422.
- 127.-PEREZ JA, GUILLEN JF, ESPIGARES M.
Esterilización por óxido de etileno y radiaciones ionizantes.
En: Galvez R. Infección hospitalaria. Universidad de Granada, 1993; (25):423-445.
- 128.-STARK WJ, ROSENOLUM P, MAUMENEE AE, COWAN CL.
Postoperative inflammatory reactions to intraocular lenses sterilized with ethylene-oxide.
Ophthalmology, 1980; 87: 385-9.
- 129.-MELTZER DW.
Sterile hypopion following intraocular lens surgery.
Arch Ophthalmol, 1980; 98:100-104.
- 130.-MCKINNAN BT, AVIS KE.
Membrane filtration of pharmaceutical solutions.
Am J Hosp Pharm, 1993; 50:1921-36.
- 131.-WHYTE W.
The role of clothing and drapes in the operating room.
J Hosp Infect, 1988; 11(suppl C):2-17.
- 132.-JALOVAARA P, PURANEU J.
Air bacterial and particle counts in total hip replacement operations using non-woven and cotton gowns and drapes.
J Hosp Infect, 1989; 14:333-8.
- 133.-NAKAZAWA M, SATO K, MIZUNO K.
Incidence of perforations in rubber globes during ophthalmic surgery.
Ophthalmic Surg, 1984; 15:236-240.
- 134.-ARENAS CA, JIMENEZ E, RAMOS, AM.
Infección de la herida quirúrgica y de las quemaduras.
En: Galvez R. Infección hospitalaria. Universidad de Granada, 1993; (14): 227-246.
- 135.-BEVE C, KRANIAS G.
Possible intraocular lens contamination by surgical glove powder.
Ophthalmic Surg, 1986; 17:290-291.

- 136.-KATTAN HM, FLYNN Jr, PFLUGFELDER SC, et al.
Nosocomial endophthalmitis survey. Current incidence of infection after intraocular surgery.
Ophthalmology, 1991; 98:227-38.
- 137.-SALVARET-BOUCCARA A, FORESTIER F, COSCAS G, ADENIS JP, DENIS F.
Endophthalmies bactériennes. Résultats ophtalmologiques d'une enquête prospective multicentrique nationale.
J Fr Ophthalmol, 1992; 15:669-678.
- 138.-CLELAND TP, HELD KS, JORGENSEN JH.
Characteristics of skin and ocular surface flora explain the increased incidence of postoperative bacterial endophthalmitis in diabetic patients.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1993; 34:1259.
- 139.-PHILLIPS WB, TASMAN WS.
Postoperative endophthalmitis in association with diabetes mellitus.
Ophthalmology, 1994; 101:508-518.
- 140.-WILSON FM.
Causes and prevention of endophthalmitis.
Int Ophthalmol Clin, 1987; 27:67-73.
- 141.-MENEZO JL.
Preparación del globo ocular y anestesia local.
En: Menezo JL. Microcirugía de la catarata, lentes intraoculares.
Scriba eds, 1983; (II):63-76.
- 142.-JEDDI D, SEBAI L, NACIF L.
Etiologies et facteurs de risque des endophthalmies.
J Fr Ophthalmol, 1993; 16:397-400.
- 143.-JONES S, COHEN EJ, ARENTSEN JJ, LAIBSON PR.
Ocular streptococcal infections.
Cornea, 1988; 7:295.
- 144.-MAO LK, FLYNN HW Jr, MILLER J, PFLUGFELDER SC.
Endophthalmitis caused by streptococcal species.
Arch Ophthalmol, 1992; 110:798.
- 145.-LOPEZ PF, BELDARS RA, AL-GHAMDI S, et al.
Pneumococcal endophthalmitis associated with nasolacrimal obstruction.
Am J Ophthalmol, 1993; 116:56-62.

- 146.-LECOQ PJ, COPPENS I, MOREL C, BILLOTTE C.
A propos de l'examen bacteriologique conjunctival en debut d'intervention.
Bull Son Ophthalmol Fr, 1990; 90:649-654.
- 147.-NOLAN J.
Evaluation of conjunctival and nasal bacterial cultures before intraocular operations.
Br J Ophthalmol, 1967; 51:483-485.
- 148.-STARR MB.
Prophylactic antibiotics for ophthalmic surgery.
Surv Ophthalmol, 1983; 27:353-73.
- 149.-FORSTER AK, ABBOT RL, GELENDER H.
Management of infectious endophthalmitis.
Ophthalmology, 1980; 87:313-319.
- 150.-MAUMENEE AE, MICHLER RC.
Sterility of the operative field after ocular surgery.
Trans Pac Coast Otoophthalmol Soc Annu Meet, 1951; 32:172.
- 151.-CHASE RC, ELLIS PP.
Iodophors and skin asepsis: iodophors and skin antiseptics before ophthalmic surgery.
Ann Ophthalmol, 1970; 12:312-317.
- 152.-PASKIN DL, LERNER HJ.
A prospective study of wound infections.
Ann Surg, 1969; 35:627.
- 153.-APT L, ISENBERG G, YOSHIMORI R, PAEZ JH.
Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery III. Effect of povidone-iodine on conjunctiva.
Arch Ophthalmol, 1984; 102:728-9.
- 154.-LAGOUTLE F, FOSSE T, JASINSKI M, et al.
Polyvidone iodée (bétadine®) et prévention de l'infection postopératoire. Etude multicentrique.
J Fr Ophtalmol, 1992; 15:14-18.
- 155.-APT L, ISENBERG SJ, YOSHIMORI R.
Chemical preparation of skin and eye in ophthalmic surgery: an international survey.
Ophthalmic Surg, 1982M 13:1026-1029.
- 156.-HALE LM.
Povidone-iodine in ophthalmic surgery.
Ophthalmic Surg, 1970; 1:9-13.

- 157.-CALDWELL DR, KASTT PR, COOK J, et al.
Povidone-iodine: Its efficacy as a preoperative conjunctival and periocular preparation.
Ann Ophthalmol, 1984; 16:517-523.
- 158.-ISENBERG S, APT L, YOSHIMORI R, KHWARG S.
Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery IV. Comparison of povidone on the conjunctiva with a prophylactic antibiotic.
Arch Ophthalmol, 1985; 103:1340-1342.
- 159.-SPEAKER MG, MENIKOFF JA.
Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine.
Ophthalmology, 1991; 98:1769-75.
- 160.-ISENBERG S, APT L, YOSHIMORI R.
Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery I. Effect of conjunctive irrigation.
Arch Ophthalmol, 1983; 101:761-763.
- 161.-ISENBERG S, APT L, YOSHIMORI R.
Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery II. Effectiveness of mild silver protein solution.
Arch Ophthalmol, 1983; 101:764-765.
- 162.-GRIMES MSR, MEIN CCE, TREVINO S.
Preoperative antibiotic and povidone-iodine preparation of the eye.
Ann Ophthalmol, 1991; 23:263-266.
- 163.-PLETCHER SW, YUNG CW.
Postocular massage flora analysis.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1994; 35:1338.
- 164.-DUCH SAMPER AM, NAVEA A, CHECA S, HURTADO M, DIAZ-LLOPIS M.
Medición de gérmenes en cámara anterior tras cirugía no complicada de cataratas.
Arch Soc Esp Oftalmol, 1994; 66:205-210.
- 165.-DREWS RC.
Use of milipore filters.
Am J Ophthalmol, 1960; 50:159.
- 166.-GILLS JP.
Prevention of endophthalmitis by intraocular solution filtration and antibiotics.
Am Intraocular Implant Soc J, 1985; 11:185-186.

- 167.-NEUMANN DC.
Particulate and microbial contamination of intraocular irrigation solution.
J Cataract Refract Surg, 1986; 12:485-488.
- 168.-NEUMANN DC, DZELZKALUS JJ, BESSINGER DJ.
Endophthalmitis investigative protocol: a plan for source identification and patient protection.
J Cataract Refract Surg, 1991; 17:353-358.
- 169.-CHRISTY NE, LALL P.
Postoperative endophthalmitis following cataract surgery; effects of subconjunctival antibiotics and other factors.
Arch Ophthalmol, 1973; 90:361-6.
- 170.-WILLIAMS DL, GILLS JP.
Infectious endophthalmitis following sutureless cataract surgery. [Correspondence].
Arch Ophthalmol, 1992; 110-913.
- 171.-BEYER TL, VOPLER G, SHARMA D, O'DONNELL FE Jr.
Protective barrier effect of the posterior lens capsule in exogenous bacterial endophthalmitis experimental primate study.
Invest Ophthalmol Vis Sci, 1984; 25:108-112.
- 172.-BEYER TL, O'DONNELL FE, GONÇALVES V, SINGH R.
Role of the posterior capsule in the prevention of postoperative bacterial endophthalmitis: experimental primate studies and clinical implications.
Br J Ophthalmol, 1985; 69:841-6.
- 173.-ALLEN HF, MANGIARACINE AB.
Bacterial endophthalmitis after cataract extraction. A study of 22 infections in 2000 operations.
Arch Ophthalmol, 1964; 72:454.
- 174.-DART. Moorfields Hospital.
Symposium sobre infecciones oculares.
Badalona, Marzo 1992.
- 175.-MONTAN P, HÜBINETTE R, KORANGI G, et al.
Bacterial adhesion and postoperative endophthalmitis in relation to different IOL surfaces. An in vitro and clinical study.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1994; 35:2096.
- 176.-SCHECHTER RJ.
Suture-wick endophthalmitis with sutured posterior chamber intraocular lenses.
J Cataract Refract Surg, 1990; 16:755-6.

- 177.-STONECIPHER KP, PARMLEY VC, JENSEN A, ROWSEY JJ.
Infectious endophthalmitis following sutureless cataract surgery.
Arch Ophthalmol, 1991; 109:1562-1563.
- 178.-HESSBURG TP, MAXWELL DA, DIAMOND JG.
Endophthalmitis associated with sutureless cataract surgery.
Arch Ophthalmol, 1991; 109:1499.
- 179.-PULIAFITO CD, BAKER AS, HANG J, FOSTER CS.
Infectious endophthalmitis: review of 36 cases.
Ophthalmology, 1982; 89:921-9.
- 180.-LINDSTROM RL, DOUGHMAN DJ.
Bacterial endophthalmitis associated with vitreous wick.
Ann Ophthalmol, 1975; 11:1775-1778.
- 181.-ASHKENAZI I, MELANED S, AVUI I, BARTOV E, BLUMENTHAL M.
Risk factors associated with late infection of filtering blebs and endophthalmitis.
Ophthalmol Surg, 1991; 22:570-574.
- 182.-MANDELBAUM S, FORSTER RK.
Endophthalmitis associated with filtering blebs.
Int Ophthalmol Clin, 1987; 27:107-111.
- 183.-MANDELBAUM S, FORSTER RK, GELENDER H, CULBERTSON W.
Late onset endophthalmitis associated with filtering blebs.
Ophthalmology, 1985; 92:964-972.
- 184.-WOLNER B, LIEBMANN JM, SASSANI JW, et al.
Late bleb-related endophthalmitis after trabeculectomy with adjunctive 5-fluorouracil.
Ophthalmology, 1991; 98:1053.
- 185.-ASHLINE JW, ELLIS PP.
Endophthalmitis and contact lenses.
Am J Ophthalmol, 1968; 66:960-961.
- 186.-LEVY NS.
Infectious endophthalmitis after glaucoma filtration surgery with bleb formation.
Glaucoma, 1989; 11:121-124.
- 187.-GALVEZ R, MARTINEZ MD, GOMEZ M.
Uso de antibióticos en el hospital. Comité de infección.
En: Galvez R. Infección hospitalaria. Universidad de Granada, 1993; (28):467-491.

- 188.-PLATT R.
Methodologic aspects of clinical studies of perioperative antibiotic prophylaxis.
Rev Infect Dis, 1991; 13 (suppl 10):S810-814.
- 189.-ARCHER GL.
Alteration of cutaneous staphylococcal flora as a consequence of antimicrobial prophylaxis.
Rev Infect Dis, 1991; 13(suppl 10):S805-809.
- 190.-ARCHER GL, ARMSTRONG BC.
Alteration of staphylococcal flora in cardiac surgery patients receiving antibiotic prophylaxis.
J Infect Dis, 1983; 147:642-9.
- 191.-KERNODLE DS, BARG NL, KAISER AB.
Low-level colonization of hospitalized patients with neticillin-resistant coagulase-negative staphylococci and emergence of the organisms during surgical antimicrobial prophylaxis.
Antimicrob Agents Chemother, 1988; 32:202-8.
- 192.-KOTILAINEN P, NIKOSKELAINEN J, HVOVINEN P.
Emergence of ciprofloxacin-resistant coagulase-negative staphylococcal skin flora in immunocompromised patients receiving ciprofloxacin.
J Infect Dis, 1990; 161:41-4.
- 193.-ADENIS JP, FRANCO JL.
Penetración intraocular de antibióticos y antifúngicos.
En: Adenis JP. Infección e inflamación del segmento anterior del ojo. MSD eds, 1989; (V):94-114.
- 194.-JAY W, SHOCKLEY RK, AZIZ AM, RISSING JP.
Ocular pharmacokinetics of ceftriaxone following subconjunctival injection in rabbits.
Arch Ophthalmol, 1984; 102:430-432.
- 195.-PEYMAN GA, SATHAR ML, MAY DR.
Intraocular gentamicin as intraoperative prophylaxis in South India eye camps.
Br J Ophthalmol, 1977; 61:260-262.
- 196.-MACILWAIRE WA, SANDE MA, MANDELL GL.
Penetration of antistaphylococcal antibiotics into the human eye.
Am J Ophthalmol, 1974; 77:589-592.
- 197.-WINGFIELD DL, McDOUGAL RL, ROY FH, HANNA C.
Ocular penetration of amikacin following intramuscular injection.
Arch Ophthalmol, 1983; 101:117-120.

- 198.-RUBINSTEIN E, GOLDFARS J, KEREN G, BLUMENTHAL M, TREISTER G.
The penetration of gentamicin into the vitreous humor in man.
Invest Ophthalmol Vis Sci, 1983; 24:637-639.
- 199.-PEYMAN GA, MAY DR, HOMER PI, KASBEER RT.
Penetration of gentamicin into the aphakic eye.
Ann Ophthalmol, 1977; 9:871-880.
- 200.-BOUCHENAKI N, VAUDAUX R, HUGGLER E, WALDVOGEL FA, FEW PD.
Successful single-dose prophylaxis of staphylococcus aureus foreign body infections in guinea pigs by fleroxacin.
Antimicrob Agents Chemother, 1990; 34:21-24.
- 201.-WYMENGA AB, HEKSTER YA, THEEUWES A, et al.
Antibiotic use after cefuroxime prophylaxis in hip and knee joint replacement.
Clin Pharmacol Ther, 1991; 50:215-20.
- 202.-REDINGTON J, EBERT SC, CRAIG WA.
Role of antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics in surgical prophylaxis.
Rev Infect Dis, 1991; 13(suppl 10): 790-799.
- 203.-VOGELMAN B, CRAIG WA.
Kinetics of antimicrobial effects.
J Pediatr, 1986; 108:835-40.
- 204.-FLANDROIS JP, FARDEL G, CARRET G.
Early stages of in vitro killing curve of LY146032 and vancomycin for staphylococcus aureus.
Antimicrob Agents Chemother, 1988; 32:454-7.
- 205.-GUDMUNDSSON S, VOGELMAN B, CRAIG WA.
The in vivo postantibiotic effect of imipenem and other new antimicrobials.
J Antimicrob Chemother, 1986; 18(suppl E):67-73.
- 206.-ROTMAN N, HAY J, LACAINE F, FAGUIEZ P.
Association de Recherche en Chirurgie Cooperative Group. Prophylactic antibiotherapy in abdominal surgery.
Arch Surg, 1989; 124:323-7.
- 207.-DiPIRO JT, BOWDEN TA Jr, HOOKS VH III.
Prophylactic parenteral cephalosporins in surgery. Are the newer agents better?
JAMA, 1984; 252:3277-9.

- 208.-SANDERSON PJ.
Antimicrobial prophylaxis in surgery: Microbiological factors.
J Antimicrob Chemother, 1993; 13(suppl B):1-9.
- 209.-HASSELGREN PO, IVARSSON L, RIRBERG B, SEEMAN T.
Effects of prophylactic antibiotic in vascular surgery; a prospective randomized double-blind study.
Ann Surg, 1984; 200:86-92.
- 210.-HIMBEEK FJG, VAN KNIPPENBERG LAA, NIESSEN MCGH and VON GRIETHUYSEN AJA.
Wound infection after arterial surgical procedures.
Eur J Vasc Surg, 1992; 6:494-9.
- 211.-STRACHAN CJL.
Antibiotic prophylaxis in peripheral vascular and orthopaedic prosthetic surgery.
J Antimicrob Chemother, 1993; 31(suppl B):65-78.
- 212.-HOPKINS CC.
Antibiotic prophylaxis in clean surgery. Peripheral vascular surgery, non cardiovascular thoracic surgery, herniorrhaphy, and mastectomy.
Rev Infect Dis, 1991; 13(suppl 10):S869-873.
- 213.-CLASSEN DCM, SCOTT EVANS R, PESTOTNIK SL, et al.
The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risks of surgical-wound infection.
N Engl J Med, 1992; 326:281-6.
- 214.-TSHEFU X, ZIMMERLI W, WALDVOGEL FA.
Short-term administration of rifampicin in the prevention or eradication of infection due to foreign bodies.
Rev Infect Dis, 1983; 5:474-80.
- 215.-REEVES DS, LEWIS DA.
Pharmacokinetic aspects of antibacterial prophylaxis.
J Antimicrob Chemother, 1993; 31(suppl B):11-21.
- 216.-REEVES DS, BYWATER MJ, WISE R, WHITMARSH VB.
Availability of three antibiotics after intramuscular injection into thigh and buttock.
Lancet, 1974; ii:1421-2.
- 217.-GEMNELL CG.
Antibiotics and neutrophil function-potential immunomodulating activities.
J Antimicrob Chemother, 1993; 31(suppl B):23-33.

- 218.-ANDERSON R.
Erythromycin and roxithromycin potentiate human neutrophil locomotion in vitro by inhibition of leukoattractant-activated superoxide generation and autooxidation.
J Infect Dis, 1989; 159:966-73.
- 219.-GUARPE H, BELSHEIM J.
Direct and indirect effects of antibiotics in granulocyte activity.
J Antimicrob Chemother, 1981; 8(suppl C):71-8.
- 220.-FORSGREN A, SCHNEELING D.
Effect of antibiotics of chemotaxis of human leukocytes.
Antimicrob Agents Chemother, 1977; 11:580-4.
- 221.-HUGUES WF, OWENS WC.
Postoperative complications of cataract extraction.
Arch Ophthalmol, 1947; 38:577-595.
- 222.-ALLEN HF, MANGIARACINE AB.
Bacterial endophthalmitis after cataract extraction II. Incidence in 36000 consecutive operations with special reference to preoperative topical antibiotics.
Arch Ophthalmol, 1974; 91:3-7.
- 223.-APT L, ISENBERG SJ, YOSHIMORI R.
Outpatient topical use of povidone-iodine in preparing the eye for surgery.
Ophthalmology, 1989; 96:289-292.
- 224.-WHITNEY CR, ANDERSON RD, ALLANSMITH MR.
Preoperatively administered antibiotics; their effect on bacterial counts of the eyelids.
Arch Ophthalmol, 1972; 87:155-160.
- 225.-FAHNEY JA.
Bacterial flora in relation to cataract extraction V: Effects of topical antibiotics on the preoperative conjunctival flora.
Acta Ophthalmol, 1980; 58:567-575.
- 226.-AYLIFFE GAJ, GREEN W, LIVINGSTON R and LOWBURY EJJ.
Antibiotic-resistant staphylococcus aureus in dermatology and burn wards.
J Clin Pathol, 1977; 30:40-4.
- 227.-GRAHAM DR, CORREA-VILLASEÑOR A, ANDERSON RL, et al.
Epidemic neonatal gentamicin-methicillin-resistant staphylococcus aureus infection associated with nonspecific topical use of gentamicin.
J Pediatr, 1980; 97:972-8.

- 228.-JACKSON WB, KIRSCH LS, GOLDSTEIN DA, DISCEPOLA M.
A clinical trial of peroperative ofloxacin compared with tobramycin to evaluate external ocular adnexal sterilization and anterior chamber penetration.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1993; 34:858.
- 229.-HAUT J, LIOTET S, QUESNOT S.
Rôle de l'antiseptie dans le traitement chimio-antibiotique prophylactique de l'endophtalmie postopératoire.
J Fr Ophthalmol, 1993; 16:595-601.
- 230.-MASKET S.
Consultation Section.
J Cataract Refract Surg, 1993; 19:108-11.
- 231.-GILLS JP.
Filters and antibiotics in irrigating solution for cataract surgery.
J Cataract Refract Surg, 1991; 17:385.
- 232.-MAXWELL DP, DIAMOND JG.
Infectious endophthalmitis following sutureless cataract surgery (letter).
Arch Ophthalmol, 1992; 110:915.
- 233.-GIMBEL HV, WILLERSCHJOLT, AB.
Consultation Section.
J Cataract Refract Surg, 1993; 19:108-11.
- 234.-GIMBEL HV, SUN R, DE BROF BM.
Prophylactic intracameral antibiotics during cataract surgery. The incidence of endophthalmitis and corneal endothelial cell loss.
Eur J Implant Ref Surg, 1994; 6:280-285.
- 235.-RIBAUTE E, CORLAY JP, DARY J.
Incidence de l'endophtalmie post-opératoire après utilisation de vancocine intracamérulaire.
Ophthalmologie, 1994; 8:229-230.
- 236.-PEARLMAN MD
Prophylactic subconjunctival penicillin and streptomycin after cataract extraction
Arch Ophthalmol, 1956; 55:516.
- 237.-CASSADY JR
Prophylactic subconjunctival antibiotics following cataract extraction
Am J Ophthalmol, 1967; 64:1081-1083.

- 238.-MCMILLAN JJ, MEAD MJ.
Prophylactic subconjunctival antibiotics after cataract extraction - Evaluation of their desirability and efficacy
Int Ophthalmol Clin, 1994; 34(3):43-50.
- 239.-CHALKEY THF, SHOCH D.
An evaluation of prophylactic subconjunctival antibiotic injection in cataract surgery.
Am J Ophthalmol, 1967; 64:1084-1087.
- 240.-BARZA M, DOFT B, LYNCH E.
Ocular penetration of ceftriaxone, ceftazidime and vancomycin after subconjunctival injection in humans.
Arch Ophthalmol, 1993; 11:492-494.
- 241.-ARONSTAM RH
Pitfalls of prophylaxis. Alteration of postoperative infection by penicillin-streptomycin.
Am J Ophthalmol, 1964; 57:312-315.
- 242.-JENKINS CD, McDONNELL PJ, SPALTON D
Randomized simple blind trial to compare the toxicity of subconjunctival gentamicin and cefuroxime in cataract surgery
Br J Ophthalmol, 1990; 74:734-738.
- 243.-KOLKER AE, FREEMAN MI, PETIT PA.
Prophylactic antibiotics and postoperative endophthalmitis.
Am J Ophthalmol, 1967; 63:434-9.
- 244.-LESK MR, AMMANN H, MARCIL G, et al.
The penetration of oral ciprofloxacin into the aqueous humor, vitreous and subretinal fluid of humans.
Am J Ophthalmol, 1993; 115:623-628.
- 245.-BACON AS, DAVISON CR, PATEL BC, et al.
Infective endophthalmitis following vitreoretinal surgery.
Eye, 1993; 7:529-534.
- 246.-HAUT J, ROBIN H, AMELINE B.
Traitement chimioantibiotique prophylactique de l'endophthalmie post-opératoire en chirurgie réglée à globe ouvert.
J Fr Ophtalmol, 1991; 14:537-545.
- 247.-ADENIS JP, DENIS F, FRANCO JL, MOUNIER M.
Etude de la penetration intraoculaire de la fosfomicin chez l'home et chez le lapin.
J Fr Ophtalmol, 1986; 9:533-537.

- 248.-ADENIS JP, FRANCO JL.
Pénétration intra-oculaire des antibiotiques.
J Fr Ophtalmol, 1987; 10:789-793.
- 249.-MENEZO JL.
Efficacy of fosfomicin in the treatment of serious infections.
13th International Congress of chemotherapy. Vienna, 28 th August to 2 nd September 1983.
- 250.-KOWALSKY RP, KARENCHAK LM, ELLER AW.
The role of ciprofloxacin in endophthalmitis therapy.
Am J Ophthalmol, 1993; 116:659-669.
- 251.-NEU HC.
Microbiologic aspects of fluorquinolonas.
Am J Ophthalmol, 1991; 112:15S-24S.
- 252.-DAUM TE, SCHABERG DR, TERPENNING MS, SOTLILE WS, and KAUFMAN CA.
Increasing resistance of staphylococcus aureus to ciprofloxacin.
Antimicrob Agents Chemother, 1990; 34:1862.
- 253.-SERDAREVIC ON.
Role of the fluoroquinolonas in ophthalmology.
Int Ophthalmol Clin, 1993; 33:163-178.
- 254.-NAKAMURA T, TROUSDALE MD, HWANG DG.
Ciprofloxacin resistance among ocular staphylococcal and streptococcal isolates: potential role of newer generation fluoroquinolonas.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1993; 34:847.
- 255.-BRON AM, PECHINOT AP, GARCHER CP, et al.
The ocular penetration of oral sparfloxacin in humans.
Am J Ophthalmol, 1994; 117:322-327.
- 256.-KOWALSKI RP, KARENCHAK LM, ELLER AW.
Is these a role for ciprofloxacin in endophthalmitis therapy?.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1993; 34:1258.
- 257.-SMITH T, POPPLEWELL J, NAKAMURA T, TROUSDALE MD.
Efficacy and safety of gentamicin and streptomycin in Optisol-GS, a preservation medium for donor corneas.
Cornea, 1995;14(1):49-55.
- 258.-HWANG DG, NAKAMURA T, TROUSDALE MD, SMITH M.
Combination antibiotic supplementation of corneal storage medium.
Am J Ophthalmol, 1993; 115:299-308.

- 259.-MATOBA A, MOORE MB, MERTEN JL and McCULLEY JP.
Donor-to-host transmission of streptococcal infection by cornea stored in Mc Carey-Kaufman medium.
Cornea, 1984; 3:105.
- 260.-WECKBACH LS, BLOOM HR, WANDER AH and STANECK JL.
Survival of Streptococcus pneumoniae in corneal storage media.
Cornea, 1992; 11:200.
- 261.-STEVENS SX, FISHER LS, JENSEN HG.
Antibiotic alternatives in corneal storage media: Assesing corneal endothelial toxicity.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1992; 33:977.
- 262.-GARCIA-FERRER FJ, PEPOSE JS, MUCRAY PR, et al.
Antimicrobial efficacy and corneal endothelial toxicity of Dexsol corneal storage medium supplemented with vancomycin.
Ophthalmology, 1991; 98:863.
- 263.-MINDRUP EA, DUBBEL PA, DOUGHMAN DJ.
Betadine decontamination of donor plates.
Cornea, 1993; 12:324-329.
- 264.-BADENOCH PR, ALFRICH SJ, WEDDING TR, COSTER DJ.
Effectiveness of a decontamination for donor corneas.
Br J Ophthalmol, 1988; 72:225-7.
- 265.-GARCIA-FERRER FJ, MURRAY PR, PEPOSE JS.
Corneal endothelial toxicity of dexol corneal storage medium supplemented with povidone-iodine.
Arch Ophthalmol, 1992; 110:1519.
- 266.-DUCH A, HURTADO M, LOPEZ-CORELL P, DIAZ M, MENEZO JL, HARTO MA.
Endoftalmitis postquirúrgicas I: Estudio retrospectivo de 12 años de endoftalmitis post-cirugia de catararas.
Arch Soc Españ Oftalmol, 1993; 65:317-324.
- 267.-HURTADO M, MENGUAL E, DUCH A, MENEZO JL, HARTO MA.
Endoftalmitis postquirúrgicas II: Estudio retrospectivo de 12 años en cirugia no cristaliniiana.
Arch Soc Esp Oftalmol, 1993; 65:309-316.
- 268.-KARACHEWESKI NO, BUSCH EL, WELLS CL.
Comparison of PRAS II, Rapid ANA and API 20A systems for identification of anaerobic bacterias.
J Clin Microbial, 1985; 21:122-126.

- 269.-KOUL S, PHILIPSON A, PHILIPSON BI.
Incidence of endophthalmitis in Sweden.
Acta Ophthalmol, 1989; (67) 5:499-503.
- 270.-OLSON JC, FLYNN HW Jr, FORSTER RK, CULBERTSON WW.
Results in the treatment of postoperative endophthalmitis.
Ophthalmology, 1983; 90:692-9.
- 271.-PASTOR JC.
Endoftalmitis. Protocolos terapéuticos en oftalmología.
Ed Doyma, 1989.
- 272.-ROUSEY JJ, NEWSON DL, SEXTON DJ, HARMS WK.
Endophthalmitis current approaches.
Ophthalmology, 1982; 89:1055-66.
- 273.-ORMEROD LD, HO DD, BECKER LE, et al.
Endophthalmitis caused by the coagulase-negative staphylococci I. Diverse spectrum and outcome.
Ophthalmology, 1993; 100:715-723.
- 274.-BOHIGRAN GM, OLK RJ.
Factors associated with a poor visual result in endophthalmitis.
Am J Ophthalmol, 1986; 101:332-334.
- 275.-BODE DD Jr, GELENDER H, and FORSTER RK.
A retrospective review of endophthalmitis due to coagulase-negative staphylococci.
Br J Ophthalmol, 1985; 69:915-919.
- 276.-COTTINGHAM AJ Jr, FORSTER RK.
Vitrectomy in endophthalmitis, results of study using vitrectomy, intraocular antibiotics or a combination of both.
Arch Ophthalmol, 1976; 94:2078-81.
- 277.-KATZ LJ, CANTOR LB, SPAETH GL.
Complications of surgery in glaucoma. Early and late bacterial endophthalmitis following glaucoma filtering surgery.
Ophthalmology, 1985; 92:959-63.
- 278.-SCULLICA L, FERRARI G, FIORENTINO F, MARTINO A.
Ten years of trabeculectomy. Considerations in 515 cases.
Glaucoma, 1987; (9):128-136.
- 279.-DURAND L, BURILLON C.
Complications de la chirurgie filtrante et angulaire.
En: Complications de la chirurgie du segment antérieur. Ed Masson, 1990; (XIV):273-286.

- 280.-HURTADO M, DUCH A, LOPEZ-CORELL P.
Endophthalmitis post-cirugía de cataratas. Estudio retrospectivo desde 1980.
Comunicación oral. VII Congreso Cecoir, 1992.
- 281.-HO PC, McMEEL JW.
Bacterial endophthalmitis after retinal surgery.
Retina, 1983; 3(2):99-102.
- 282.-FOLK JC, CUTKOMP J, KOONTZ FP.
Bacterial scleral abscesses after retinal buckling operations.
Ophthalmology, 1984; 94:1149-1154.
- 283.-ECKARDT C.
Staphylococcus epidermidis endophthalmitis after pneumatic retinopexy.
Am J Ophthalmol, 1987; 103:720.
- 284.-MICHELS RG, WILKINSON CH P, RICE TA.
Retinal detachment. Ed Mosby, 1990; (11):595.
- 285.-DUKER JS, BELMONT JB.
Late bacterial endophthalmitis following retinal detachment surgery.
Retina, 1989; 9:263-266.
- 286.-HONRUBIA FM, MENEZO JL, VILA E.
Estudio bacteriológico en la cirugía del desprendimiento de retina.
Arch Soc Esp Oftal, 1972; 32:169-174.
- 287.-HITCHING RA, LEVY IS, and CHIGUELL AH.
Acute infection after retinal detachment surgery.
Br J Ophthalmol, 1974; 58:588.
- 288.-MICHELS RG, RYAN SJ Jr.
Results and complications of 100 consecutive cases of pars plana vitrectomy.
Am J Ophthalmol, 1975; 80:24-9.
- 289.-HO PC, TOLENTINO FI.
Bacterial endophthalmitis after closed vitrectomy.
Arch Ophthalmol, 1984; 102:207-10.
- 290.-BLANKENSHIP GW.
Endophthalmitis after pars plana vitrectomy.
Am J Ophthalmol, 1977; 84:815-17.
- 291.-MAY DR and PEYMAN GA.
Endophthalmitis after vitrectomy.
Am J Ophthalmol, 1976; 81:520.

- 292.-COHEN SM, BENNER JD, LANDERS III MB and MORSE LS.
Intraocular fluid cultures after primary pars plana vitrectomy.
Am J Ophthalmol, 1992; 114:697-699.
- 293.-STINSON WG, MAMES RN, FRIEDMAN SM.
Positive cultures from surgical cassettes during vitrectomy.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1993; 34:1259.
- 294.-WARING GO, BOURNE WM, EDELHAUSER HF, KENYON KR.
The corneal endothelium. Normal pathological structure and function.
Ophthalmology, 1982; 89:531-590.
- 295.-CHONG LP, DE JUAN E Jr, McCUEN BW, and LANDERS MB.
Endophthalmitis in a silicone oil-filled eye.
Am J Ophthalmol, 1986; 102:660.
- 296.-LEVEILLE AS, McMULLAN FD, and CAVANAGH MD.
Endophthalmitis following penetrating keratoplasty.
Ophthalmology, 1983; 90:38-39.
- 297.-AIELLO LP, JAVITT JC, CANNER JK.
National outcomes of penetrating keratoplasty. Risks of endophthalmitis and retinal detachment.
Arch Ophthalmol, 1993; 111:509-513.
- 298.-GUSS RB, KOENING S, DE LA PENA W, et al.
Endophthalmitis after penetrating keratoplasty.
Am J Ophthalmol, 1983; 95:651-8.
- 299.-KLOESS PM, STULTING D, WARING III GO, WILSON LA.
Bacterial and fungal endophthalmitis after penetrating keratoplasty.
Am J Ophthalmol, 1993; 115:309-316.
- 300.-ESCAPINI H Jr, OLSON RJ, KAUFMAN HE.
Donor cornea contamination with Mc Carey-Kaufman medium preservation.
Am J Ophthalmol, 1979; 88:59.
- 301.-DURAND L, BURILLON C.
Kératoplasties et infection.
In: Complications de la chirurgie du segment antérieur. Ed Masson, 1990:381-386.
- 302.-INSLER MS, CAVANAGH HD, WILSON LA.
Gentamicin-resistant pseudomonas endophthalmitis after penetrating keratoplasty.
Br J Ophthalmol, 1985; 69:189-91.

- 303.-BAER JC, NIRANKARI GS, GLAROS DS.
Streptococcal endophthalmitis from contaminated donor corneas after keratoplasty: Clinical and laboratory investigations.
Arch Ophthalmol, 1988; 106:517-20.
- 304.-HEIDEMANN DG, DUNN SP, HAIMANN H.
Streptococcus salivarius endophthalmitis from contaminated donor cornea after keratoplasty [letter].
Am J Ophthalmol, 1989; 107:429-30.
- 305.-LEVIN MR, D'AMICO DJ.
Traumatic endophthalmitis.
In: Eye trauma. Ed Mosby, 1991; 23:242-252.
- 306.-PEYMAN GA, CARROLL CP, RAICHAND M.
Prevention and management of traumatic endophthalmitis.
Ophthalmology, 1980; 87:320-324.
- 307.-BRINTON GS, TOPPING TM, HYNDIUK RA, et al.
Postrumatic endophthalmitis.
Arch Ophthalmol, 1984; 102:547-550.
- 308.-GILBERT LM, SOONG HK, and HIRST LW.
A two-year prospective study of penetrating ocular trauma at the Wilmer Ophthalmological Institute.
Ann Ophthalmol, 1987; 19:104-106.
- 309.-AFFELDT JC, FLYNN HW, FORSTER RK, et al.
Microbial endophthalmitis resulting from ocular trauma.
Ophthalmology, 1987; 94:407-413.
- 310.-FISCH A, SALVARET A, PRAZUCK T, et al.
Epidemiology of infective endophthalmitis in France.
Lancet, 1991; 338:1373-6.
- 311.-BOLDT HC, PULIDO JS, BLODI CF, et al.
Rural endophthalmitis.
Ophthalmology, 1989; 96:1722-6.
- 312.-WILLIAM DF, MIELER WF, ABRAMS GW, LEWIS H.
Results and prognostic factors in penetrating ocular injuries with retained intraocular foreign bodies.
Ophthalmology, 1988; 95:911-6.
- 313.-PUNNONEN E, LAATIKAINEN L.
Prognosis of perforating eye injuries with intraocular foreign bodies.
Acta Ophthalmol, 1989; 67:483-91.

- 314.-CANTALAPIEDRA JM, PASTOR JC.
Endoftalmitis postraumáticas.
St Ophthal, 1990; IX:9-12.
- 315.-MENEZO JL, DUCH-SAMPER AM, HURTADO-SARRIO M, CHECA S,
NAVEA A, DIAZ-LLOPIS M.
*Bacterial contamination of anterior chamber fluid
following non-complicated cataract surgery.*
Eur J Implant Ref Surg, 1993; 5:267-271.
- 316.-STEELE C, LUCAS DR, RIDGWAY AEA.
*Endophthalmitis due to Caterpillar setae: surgical removal
and electron microscopic appearances of the setae.*
Br J Ophthalmol, 1984; 68:284-288.
- 317.-PLUFFELDER SC, FLYNN HW, ZWICKEY TA, FORSTER RK.
Exogenous fungal endophthalmitis.
Ophthalmology, 1988; 95:19-30.
- 318.-YOKOYAMA T, HARA S, FUNAKUBO H, SATO N.
Pasteurella multocida endophthalmitis after a cat bite.
Ophthalmic Surg, 1987; 18:520-522.
- 319.-WITHERSPOON CD, KUHN F, OWENS SD, WHITE MF, KIMBLE A.
*Endophthalmitis due to Sporothrix schenckii after
penetrating ocular injury.*
Ann Ophthalmol, 1990; 22:385-388.
- 320.-BERNIELL J, DUCH S, ROCA G.
Endoftalmitis postraumáticas.
Arch Soc Esp Oftalmol, 1987; 53:459-465.
- 321.-GARDNER S.
*Treatment of bacterial endophthalmitis: Part I. Traumatic
endophthalmitis.*
In: Ocular therapeutics and management, 1991; 1:3-4.
- 322.-O'DAY DM, SMITH RS, GREGG CR, et al.
*The problem of bacillus species infection with special
emphasis on the virulence of bacillus cereus.*
Ophthalmology, 1981; 88:833-8.
- 323.-HEMADY R, ZALTAS M, PATON B, et al.
*Bacillus-induced endophthalmitis. New series of 10 cases
and review of the literature.*
Br J Ophthalmol, 1990; 74:26-9.
- 324.-VAHEY JB, FLYNN HW.
Results in the management of bacillus endophthalmitis.
Ophthalmic Surgery, 1991; 22:681-686.

- 325.-ABEL R Jr, BINDER PS, BELLOWS R.
Postoperative bacterial endophthalmitis.
An Ophthalmol, 1976; 731-744.
- 326.-STOVECIPHER KG, AINBINDER DJ, MAXWELL PP Jr, DIAMOND JG, CALDWELL DR.
Infectious endophthalmitis: a review of 100 cases.
Ann Ophthalmol-glaucoma, 1994; 26:108-115.
- 327.-MIELER WF, ELLIS MK, WILLIAMS DF, et al.
Retained intraocular foreign bodies and endophthalmitis.
Ophthalmology, 1990; 97:1532-1538.
- 328.-MCDONALD AR, SCHATZ H, ALLEN AW, et al.
Retinal toxicity secondary to intraocular gentamicin injection.
Ophthalmology, 1986; 93:871-877.
- 329.-CONWAY BP, CAMPOCHIARO PA.
Macular infarction after endophthalmitis treated with vitrectomy and intravitreal gentamicin.
Arch Ophthalmol, 1986; 104:367-371.
- 330.-ABEL R Jr, BOYLE GL, FURMAN M, et al.
Intraocular penetration of cefazolin sodium in rabbits.
Am J Ophthalmol, 1984; 78:779-787.
- 331.-AXELROD JL, KLEIN RM, BERGEN RL, et al.
Human vitreous levels of selected antistaphylococcal antibiotics.
Am J Ophthalmol, 1985; 100:570-575.
- 332.-EL BABA FZ, TROUSDALE MD, GAUDERMAN WJ, et al.
Intravitreal penetration of oral ciprofloxacin in humans.
Ophthalmology, 1992; 99:483-486.
- 333.-ALFARO DV, PINCE K, PARK J, et al.
Systemic antibiotic prophylaxis in penetrating ocular injuries.
Retina, 1992; 12:53-56.
- 334.-ALFARO DR, LIGGETT PE.
Intravenous cefazolin in penetrating eye injuries I. Effects of trauma and multiple doses on intraocular delivery.
Graefe's Arch Clin Ophthalmol, 1994; 232:238-41.
- 335.-ALFARO DV, RUNYAN T, KIRKMAN E, TRAN VT, LIGGETT PE.
Intravenous cefazolin in penetrating eye injuries. Treatment of experimental postraumatic endophthalmitis.
Retina, 1993; 13:331-334.

- 336.-HYKIN PG, TOBAL K, TOWLER H, DART JKG, LIGHTMAN S.
Diagnosis of delayed postoperative endophthalmitis using the polymerase chain reaction to detect bacterial 16 Sr DNA in vitreous samples.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1993; 34:859.
- 337.-McMANAWAY IW, WEINBERG RS, COUDRON PE.
Coryneforme endophthalmitis. Two cases reports.
Arch Ophthalmol, 1990; 108:942-944.
- 338.-RUBINFELD RS, COHEN EJ, ARENTSEN JJ, LAIBSON PR.
Diphtheroids as ocular pathogens.
Am J Ophthalmol, 1989; 108:251-254.
- 339.-SHERWOOD DR, RICH WS, JACOB JS, et al.
Bacterial contamination of intraocular and extraocular fluids during extracapsular cataract extraction.
Eye, 1989; 3:308-312.
- 340.-ARIYASU RG, NAKAMURA MT, TROUSDALE MD, et al.
Intraoperative bacterial contamination of the aqueous humor.
Ophthalmic Surg, 1993; 24:367-372.
- 341.-EGGER SF, HUBER-SPITZY VH, SKORPIK CH, et al.
Different technique of extracapsular cataract extraction: bacterial contamination during surgery. Prospective study in 230 consecutive patients.
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 1994; 232:308-311.
- 342.-POSPIDIL A, POSPIDIL F, DUPONT MJ, DELBOSC B, MONTARD M.
Contamination bactérienne de la chambre antérieure et chirurgie de la cataracte.
J Fr Ophthalmol, 1993; 16:10-13.
- 343.-TENNEY JH, RELLER LB, MIRRETT S, WANG WLL, WEINSTEIN MP.
Controlled evaluation of the volume of blood cultured in detection of bacteriemia and fungemia.
J Clin Microbiol, 1982; 15:558-562.
- 344.-RELLER IB, MURRAY PR, McLOWRY JD.
In: Washington JA Ed. Complete revision of cumitech 1, blood cultures.
Am Soc Microbiol, 1982.
- 345.-RECORDS RE and IWEN PC.
Experimental bacterial endophthalmitis following extracapsular lens extraction.
Exp Eye Res, 1989; 49:729.

- 346.-SEN DK, SARIN GS, SAHA K.
Immunoglobulins in human aqueous humor.
Br J Ophthalmol, 1977; 61:216.
- 347.-MONDINO BJ, RAO H.
Complement levels in normal and inflamed aqueous humor.
Invest Ophthalmol Vis Sci, 1983; 24:380.
- 348.-MITTELVIEFHAUS H.
Intraocular antibiotics for prophylaxis of early reaction after extracapsular cataract extraction?. A double blind randomized trial.
Forstschr Ophthalmol, 1991; 88:429-430.
- 349.-KING KM, THOMPSON KD, BOUCHARD CS.
Anterior chamber aspirate cultures following uncomplicated cataract surgery in patients pretreated with topical ofloxacin.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1993; 34:884.
- 350.-PRESCHER N, SPEAKER MG, RASKIN EM, et al.
Microbiologic evaluation of preoperative prophylaxis and bacterial contamination of intraocular fluids.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1993; 34:883.
- 351.-CHITKARA DK, MANNERS T, CHAPMAN F, et al.
Lack of effect of preoperative norfloxacin on bacterial contamination of anterior chamber aspirates after cataract surgery.
Br J Ophthalmol, 1994; 78:772-774.
- 352.-HENRY JC, ROZAS D.
Bacterial growth from anterior chamber fluid aspirates using different irrigating solutions in phacoemulsification.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1993; 34:884.
- 353.-SUN R, GIMBEL HV, YOUNG HM.
Anti-microbial effect of prophylactic intraocular gentamicin in phacoemulsification/IOL surgery.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1993; 34:1258.
- 354.-ROZAS D, HENRY JC, BRYANT GE.
Bacterial growth from anterior chamber fluid aspirates using different irrigating solutions in phacoemulsification [abstract].
Ophthalmology, 1994; 101(9A):101.
- 355.-DICKEY JB, THOMPSON KD, JAY WM.
Intraocular gentamicin sulfate and postcataract anterior chamber aspirate cultures.
J Cataract Refract Surg, 1994; 20:373-377.

- 356.-AXELROD JL, NEWTON JC, KLEIN RM, et al.
Penetration of Imipenem into human aqueous and vitreous humor.
Am J Ophthalmol, 1987; 104:649-653.
- 357.-BOLOGNE M, BLASI MA, CARLUECI G, et al.
Imipenem reaches therapeutic concentrations in aqueous humor, as determined by HPLC.
Eur J Ophthalmol, 1993; 3:26-30.
- 358.-SANFORD JP, GILBERT DM, GERBERDING JL, SANDE MA.
Guide to antimicrobial therapy.
Dallas, JP Sanford, 1994; 41.
- 359.-STAMPER RL.
Aqueous humor. Secretion and dynamics.
In: Tasman W, Jaeger EA, eds. Duane's clinical ophthalmology. Philadelphia JB; Lippincott Company, 1991; 2 (6).
- 360.-LANGHAM M.
Factors affecting the penetration of antibiotics into the aqueous humors.
Br J Ophthalmol, 1951; 35:614.
- 361.-EISENSTEIN BI.
New molecular techniques for microbial epidemiology and the diagnosis of infectious diseases.
J Infect Dis, 1990; 161:595-602.
- 362.-HUNT KE, TIDWELL JL.
A comparison of anterior chamber aspirates between extracapsular cataract extraction and phacoemulsification.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1994; 35:1966.
- 363.-RAO GN, AGRAWAL V, GOPINATHAN V, et al.
Influence of intraocular lens haptic material on anterior chamber aspirate cultures after extracapsular cataract surgery.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1994; 35:1966.
- 364.-MENEZO JL, DUCH-SAMPER AM, HURTADO-SARRIO M, CHECA S, NAVEA A, DIAZ-LLOPIS M.
Study tracks sources of bacterial infection.
Ocular Surg News, 1992; 3:1-10.
- 365.-NOBE JR, GOMEZ DS, LIGGETT P, SMITH RE, ROBIN JB.
Post-traumatic and postoperative endophthalmitis: a comparison of visual outcomes.
Br J Ophthalmol, 1987; 71:614-617.

- 366.-DUCH A, CAFARENA A, IBORRA J, MENEZO JL, DIAZ-LLOPIS M.
Valor del estudio ultraestructural en el diagnóstico de las endoftalmitis tardías pseudofáquicas.
Microcirugía Ocular, 1994; 2:27-33.
- 367.-TEICHMANN KD.
Antibacterial concentrations. [Letters to the editor].
J Cataract Refract Surg, 1993; 19:446.
- 368.-D'AMICO DG, CASPERS-VELERS L, LIBERT J, et al.
Comparative toxicity of intraocular aminoglycoside antibiotics.
Am J Ophthalmol, 1985; 100:264-275.
- 369.-CONWAY BP, TABATABAY CA, CAMPOCHIARO PA, et al.
Gentamicin toxicity in primate retina.
Arch Ophthalmol, 1989; 107:107-112.
- 370.-TALAMO JH, D'AMICO DJ, KENYON KR.
Intravitreal amikacin in the treatment of bacterial endophthalmitis.
Arch Ophthalmol, 1986; 104:1483-1485.
- 371.-CAMPOCHIARO PA, LIM JI.
Aminoglycoside toxicity study group. Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis.
Arch Ophthalmol, 1994; 112:48-53.
- 372.-CAMPOCHIARO PA, CONWAY BP.
Aminoglycoside toxicity, a survey of retinal specialists: implications for ocular use.
Arch Ophthalmol, 1991; 109:946-950.
- 373.-PEYMAN GA.
Aminoglycoside toxicity.
Arch Ophthalmol, 1992; 110:446.
- 374.-JUDSON PH.
Aminoglycoside macular toxicity after subconjunctival injection.
Arch Ophthalmol, 1989; 107:1282-1283.
- 375.-LIM JI, ANDERSON CT, HUTCHINSON A, BUGGAGE RR, GROSSNIKLAUS HE.
The role of gravity in gentamicin-induced toxic effects in a rabbit model.
Arch Ophthalmol, 1994; 112:1363-1367.

- 376.-SMIDDY WE, MICHELS RG, DE BUSTROS S, DE LA CRUZ A, GREEN R.
Histopathology of tissue remove during vitrectomy for impending idiopathic macular hole.
Am J Ophthalmol, 1989; 108:360-364.
- 377.-FOOS RY, WHEELER NC.
Vitreoretinal juncture: Synchysis senilis and posterior vitreous detachment.
Ophthalmology, 1982; 89:1502-12.
- 378.-MEREDITH TA, AGUILAR HC, SHAARAWAY A.
Intraocular penetration of ceftazidime after intravenous administration.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1993; 34:1213.
- 379.-OGASHIWA M, INOUE M, MITSUHASHI S.
In vitro and in vivo antibacterial activity of ceftazidime.
Chemotherapy, 1983; 31(suppl 3):1-16.
- 380.-YOKOTA T, SEKIGUCHI R.
Ceftazidime (SN401): The penetrability through the outer membrane and the affinity for the penicillin-binding proteins of gram-negative bacteria.
Chemotherapy, 1983 (suppl 3):17-21.
- 381.-JAY WM, FISHMAN P, AZIZ M, SHOCKLEY RK.
Intravitreal ceftazidime in a rabbit model: dose and time-dependent toxicity and pharmacokinetic analysis.
J Ocul Pharmacol, 1987; 3:257-262.
- 382.-MOCHIZUKI K, YAMASHITA Y, TORISAKI M, et al.
Intraocular kinetics of ceftazidime (Modacin®).
Ophthalmic Res, 1992; 24:150-154.
- 383.-CAMPOCHIARO PA, GREEN WR.
Toxicity of intravitreal ceftazidime in primate retina.
Arch Ophthalmol, 1992; 110:1625-1629.
- 384.-AGUILAR HE, SHAARAWAY A, MEREDITH TA.
Pharmacokinetics of intraocular ceftazidime.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1993; 34:1424.
- 385.-MIGLIOLI PA, DORIGO MT.
Antibiotic levels in aqueous and vitreous humor after intraocular administration.
Chemotherapy, 1989; 35:406-409.

- 386.-BARZA M, KANE E, BAUM J.
Pharmacokinetics of intravitreal carbenicillin, cefazolin and gentamicin in rhesus monkeys.
Invest Ophthalmol Vis Sci, 1983; 24:1602-1607.
- 387.-LIM JI, CAMPOCHIARO PA.
Successful treatment of gram-negative endophthalmitis with intravitreal ceftazidime.
Arch Ophthalmol, 1992; 110:1686.
- 388.-DONAHUE SP, KOWALSKI RP, ELLER AW, et al.
Empiric treatment of endophthalmitis. Are aminoglycosides necessary?.
Arch Ophthalmol, 1994; 112:45-47.
- 389.-AABERG TM, POTARAZU SV, FLYNN HW, MURRAY TG.
Intraocular ceftazidime as an alternative to the aminoglycosides in the treatment of endophthalmitis.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1994; 35:1910.
- 390.-AABERG TM, FLYNN HW, MURRAY TG.
Intraocular ceftazidime is an alternative to the aminoglycosides in the treatment of endophthalmitis. Correspondence.
Arch Ophthalmol, 1994; 112:18-19.
- 391.-CLEMENTS DB, TAILOR V.
A study of aqueous and serum levels of ceftazidime following subconjunctival administration.
Br J Ophthalmol, 1987; 71:433-435.
- 392.-MUÑOZ S, MONTERO DE ESPINOSA I, ZATO M, PRIETO J.
Ceftacidina, una nueva posibilidad en el tratamiento de las infecciones oculares.
Arch Soc Esp Oftalmol, 1987; 53:131-146.
- 393.-RUBINSTEIN E, TREISTER G, AVNI I, SCHWARTZKOPF R.
The intraocular penetration of cefotaxime in human following systemic and subconjunctival administration.
Ophthalmology, 1987; 94:30-34.
- 394.-SHOCKLEY RK, FISHMAN P, AZIZ M, YANNIS RZ, JAY WM.
Subconjunctival administration of ceftazidime in pigmented rabbit eyes.
Arch Ophthalmol, 1986; 104:266-268.
- 395.-AXELROD JL, KOCHMAN RS, HOROWITZ MA, YOUNGWORTH L.
Ceftazidime concentrations in human aqueous humor.
Arch Ophthalmol, 1984; 102:923-925.

- 396.-**RAO GN, LOHMAN LE, AQUAVELLA JV.**
Cell size-shape relationships in corneal endothelium.
Invest Ophthalmol Vis Sci, 1982; 22:271-274.
- 397.-**YEE RW, GEROSKI DH, MATSUDA M, et al.**
Correlation of corneal endothelial pump site density, barrier function and morphology in wound repair.
Invest Ophthalmol Vis Sci, 1985; 26:1191-1201.
- 398.-**BOURNE WM, KAUFMAN HE.**
Specular microscopy of human corneal endothelium in vivo.
Am J Ophthalmol, 1976; 81:319-23.
- 399.-**ICHIYIMA H, PETROLL M, JESTER JR, et al.**
In vivo confocal microscopic studies of endothelial wound healing in rabbit cornea.
Cornea, 1993; 12:369-378.
- 400.-**McLAREN JW, BRUBAKER RF.**
A two-dimensional scanning ocular fluorophotometer.
Invest Ophthalmol Vis Sci, 1985; 26:144-152.
- 401.-**GLASSER DB, MATSUDA M, ELLIS JG, EDELHAUSER HF.**
Effects of intraocular irrigation solution on the corneal endothelium after in vivo anterior chamber irrigation.
Am J Ophthalmol, 1985; 99:321-8.
- 402.-**WARING III, GO.**
Corneal anatomy and physiology as applied to refractive keratotomy.
In: Waring III GO. Refractive keratotomy. Mosby-Year book, St Louis, 1992; (2):17-35.
- 403.-**HUANG PT, NELSON LR, BOURNE WM.**
The morphology and function of healing cat corneal endothelium.
Invest Ophthalmol Vis Sci, 1989; 30:1794-801.
- 404.-**PRAGER J.**
Comparative material on commercially available fluorophotometer.
Ophthalmology, 1981; 88(105):84.
- 405.-**LIESEGANG TJ.**
The response of the corneal endothelium to intraocular surgery.
Refract Corneal Surg, 1991; 7:81-86.
- 406.-**MOREIRA H, QUEIROZ JM, LIGGETT PE, McDONNELL PJ.**
Corneal toxicity study of two perfluorocarbon liquids in rabbit eyes.
Cornea, 1992; 11:376-379.

- 407.-CHI HH, KELMAN CD.
Effects of freezing on ocular tissues I. Clinical and histologic study of corneal endothelium.
Am J Ophthalmol, 1966; 61:630-41.
- 408.-TAYLOR MJ, HUNT CHJ.
Dual staining of the corneal endothelium with trypan blue and alizarin red S: Importance of pH for the dye-like reaction.
Br J Ophthalmol, 1981; 65:815-819.
- 409.-RUIZ MORENO JM, MEDRANO M, ALIO JL.
An improved method of vital staining of the corneal endothelium.
Ophthalmic Res, 1991; 23:2730.
- 410.-SVENSSON B, VINEA U, HOLST A, et al.
Protective effect of Cu-Zn on phacoinduced corneal endothelial injuries.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1993; 34:1194.
- 411.-KIM EK, MCCAREY BE, GEROSKI DH, EDELHAUSER HF.
Corneal endothelial damage from air bubbles during phacoemulsification.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1992; 33:1306.
- 412.-VAN HORN DH, SENDELE DD, SEIDEMAN S, BUCO PJ.
Regenerative capacity of the corneal endothelium in rabbit and cat.
Invest Ophthalmol Vis Sci, 1977; 16:597-613.
- 413.-LI J, AKIYAMA R, KUANG K, FISCHBAP J.
Effects of BSS and BSS+ irrigation solutions on rabbit corneal transendothelial electrical potential difference.
Cornea, 1993; 12:199-203.
- 414.-MERRILL DL, FLEMING TC, GIRARD LJ.
The effects of physiologic balanced salt solution and normal saline on intraocular and extraocular tissues.
Am J Ophthalmol, 1960; 49:895.
- 415.-McDERMOTT ML, EDELHAUSER HF, HACK HM, LANGTON RH.
Ophthalmic irrigants: an overview.
Ophthalmic Surg, 1988; 19:724-733.
- 416.-LEONARD P, ROMMEL J.
Implantación de lentes intraoculares y endotelio corneal.
En: Menezo JL. Microcirugía de la catarata, lentes intraoculares.
Scriba eds, 1983; (XXIII):553-568.

- 417.-**ARAIE M.**
Barrier function of the corneal endothelium and the intraocular irrigating solution.
Arch Ophthalmol, 1986; 104:435-8.
- 418.-**WALTMAN SR, CARROLL D, SCHIMMELPFENNIG W.**
Intraocular irrigating solutions of clinical vitrectomy.
Ophthalmic Surg, 1975; 6:90-4.
- 419.-**BENSON WE, DIAMOND MD, TASMAN W.**
Intraocular irrigating solutions for pars plana vitrectomy. A prospective, randomized double-blind study.
Arch Ophthalmol, 1981; 99:1013-5.
- 420.-**MCDERMOTT M, SNYDER R, SLACK J, HOLLEY G, EDELHAUSER H.**
Effects of intraocular irrigants on the preserved human corneal endothelium.
Cornea, 1991; 10:402-407.
- 421.-**NASISSE MP, COOK CS, HARLING DE.**
Response of the canine corneal endothelium to intraocular irrigation with saline solution, balanced salt solution, and balanced salt solution with glutathione.
Am J Vet Res, 1986; 47:2261-5.
- 422.-**MCRAO S.**
Intraocular drugs used in cataract surgery and their effect on the corneal endothelium.
Refract Corneal Surg, 1991; 7:249-251.
- 423.-**CAPDEVILA C.**
Lesiones del endotelio aórtico de la rata. Aspectos metodológicos y aplicación a situaciones generadoras de lesión.
Tesis Doctoral. Valencia, 1993.
- 424.-**GABALDON M, CAPDEVILA C.**
Technical considerations in evaluating the endothelial integrity of rat aortic preparations with silver staining.
J Pharmacol Meth, 1991; 25:69-84.
- 425.-**DUFF GL, McMILLAN GC, RITCHIE AC.**
The morphology of early atherosclerotic lesions of the aorta demonstrated by the surface technique in rabbits fed cholesterol together with a description of the anatomy of the intima of the rabbit's aorta and the spontaneous lesions which occur in it.
Am J Pathol, 1957; 33:45-873.

- 426.-CAPLAN BA, GUERRITY RG, SCHWARTZ CJ.
Endothelial cell morphology in focal areas of in vivo Evans blue uptake in the young pig aorta I. Quantitative lighth microscopic findings.
Exp Mol Pathol, 1974; 21:102-117.
- 427.-POOLE JCF, SANDERS AG, FLOREY HW.
The regeneration of aortic endothelium.
J Path Bact, 1958; 75:133-143.
- 428.-NAKATSU K, KAWAMOTO JH, BRIEN JF, MARKS GS.
A facile, reliable method for staining blood vessel endothelium.
J Pharmacol Methods, 1988; 19:149-154.
- 429.-COLLI HB, GRABSCH BE, JOHNSTON AW.
An accurate in vitro assessment of the corneal endothelium.
Am J Optometry Physiological Optics, 1982; 59:5-12.
- 430.-COUCH JM, CULLEN P, CASEY TA, FABRE JW.
Mitotic activity of corneal endothelial cells in organ culture with recombinat human epidermal growth factor.
Ophthalmology, 1987; 94:1-6.
- 431.-DELBOSC B, PIQUOT X, MONTARD M.
Analyse séquentielle de l'endothelium cornéen humain.
J Fr ophthalmol, 1988; 11:31-35.
- 432.-NEUBAUER L, LAING RA, LEIBOWITZ HM, OAK SS
Coalescence of endothelial cells in the traumatized cornea. I. Experimental observations in cryopreserved tissue.
Arch Ophthalmol, 1983; 101:1787-1790.
- 433.-LAING RA, NEUBAUER L, OAK SS, KAYNE HL, LEIBOWITZ HM
Evidence for mitosis in the adult corneal endothelium
Ophthalmology, 1984; 91:1129-1134.
- 434.-SPERLING S
Early morphological changes in organ cultured human corneal endothelium
Acta Ophthalmol, 1978; 56:785.
- 435.-SILVERSTEIN AM, KHODADOUST AA, PRENDERGAST RA.
Desquamation of corneal endothelial cells.
Invest Ophthalmol Vis Sci, 1982; 22:351-8.

- 436.-CHI HH, TENG CC, KATZIN HM.
Healing process in the mechanical denudation of the corneal endothelium.
Am J Ophthalmol, 1960; 49:693-703.
- 437.-BINDER RF, BINDER HF.
Regenerative processes in the endothelium of the cornea.
Arch Ophthalmol, 1975; 57:11-13.
- 438.-FAURE JP, KIM YZ, GRAF B
Formation of giant cells in the corneal endothelium during its regeneration after destruction by freezing
Exp Eye Res, 1971; 12:6-12.
- 439.-WINKLER BS, TRESE MT.
The PH of antibiotic vitreous infusion combinations: a potential cause of retinal toxicity.
Ophthalmic Surg, 1992; 23:622-624.
- 440.-BARRON B.
Corneal toxicity from acidic vancomycin solution.
Arch Ophthalmol, 1993; 111:18.
- 441.-GONNERING R, EDELHAUSER HF, VAN HORN DL, DURANT W.
The pH tolerance of rabbit and human corneal endothelium.
Invest Ophthalmol Vis Sci, 1979; 18:373-90.
- 442.-LIANG C, MEREDITH TA, AGUILAR HE.
Prophylaxis of experimental pseudomonas endophthalmitis with intravenous ceftazidime.
Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstracts), 1993; 34:1213.
- 443.-YANNIS RA, RISSING JP, BUXTON TB, SHOCKLEY RK.
Multistrain comparison of three antimicrobial prophylaxis regimens in experimental postoperative pseudomonas endophthalmitis.
Am J Ophthalmol, 1985; 100:404-407.
- 444.-CARTNILL TDI, AL ZAHAWI MF, SISSON PR, et al.
Five days versus one day of penicillin as prophylaxis in elective neurosurgical operations.
J Hosp Infect, 1989; 14:63-8.
- 445.-DIGRANES A, DIBS WL, BENONISEN E, SALVESON A.
RO 17-2301: In vitro comparison with aztreonam, imipenem, ceftazidime, cefotaxime and netilmicin.
Chemotherapy, 1985; 31:279-285.
- 446.-NEU HC, LABTLAVIKUL P.
In vitro activity and β -lactamase stability of cefmenoxime.
Antimicrob Agents Chemother, 1982; 22:316-322.

- 447.-SCHELL RF, FRANCISCO M, BIHL JA, LEFROCK JL.
The activity of ceftazidime compared with those of aztreonam, newer cephalosporins and Sch 29482 against non fermentative gram-negative bacilli.
Chemotherapy, 1985; 31:181-190.
- 448.-PECHERE JC, VLADOIAU IR.
Development of resistance during ceftazidime and cefepime therapy in a murine peritonitis model.
J Antimicrob Chemother, 1992; 29:563-573.
- 449.-SHALIT I, HAAS H, BERGER SA.
Susceptibility of pseudomona aeruginosa to fluorquinolonas following four years of use in tertiary care hospital.
J Antimicrobial Chemother, 1992; 30:149-152.
- 450.-JACOBS JV, MICHEL J, SACKS.
Bacterial effect of combinations of antimicrobial drug and antineoplastic antibiotics against Staphylococcus aureus.
Antimicrob Agents Chemother, 1979; 15:580-586.
- 451.-QUADRI SMH, UENO Y, BURNS JJ, ALMODOVAR E, RABEA N.
In vitro activity of sparfloxacin (CI-978), a new broad spectrum fluoroquinolona.
Chemotherapy, 1992; 38:99-106.
- 452.-BAYER AS, LAM, NORMAN D, KIM KS, MORRISON JD.
Amikacine and ceftazidime therapy of experimental right-side pseudomona aeruginosa endocarditis in rabbits.
Chemotherapy, 1985; 31:351-361.
- 453.-DUCH AM, HURTADO M, CHECA S, MENEZO JL, DIAZ-LLOPIS M.
Contaminación del fluido de cámara anterior tras cirugía no complicada de cataratas en pacientes tratados con imipenem intravenoso.
St Ophthal, 1993; 2:103-108.

EN ORDEN ALFABETICO

A

- AABERG TM: 389, 390
ABEL R Jr: 325, 330
ADENIS JP: 10, 193, 247, 248
AFFELDT JC: 309
AGUILAR HE: 384
AIELLO LP: 297
ALFARO DR: 334
ALFARO DV: 333, 335
ALLEN HF: 5, 173, 222
ANDERSON R: 218
ANDO N: 88
APPLE DJ: 32
APT L: 153, 155, 223
ARAIE M: 417
ARCHER GL: 189, 190
ARENAS CA: 134
ARIYASU RG: 340
AROUSTAM: 241
ASHKENAZI I: 181
ASHLINE JW: 185
AXELROD JL: 331, 356, 395
AYLIFFE GAJ: 83, 90, 94, 113, 123, 226

B

- BACON AS: 245
BADENOCH PR: 264
BAER JC: 303
BARRON B: 440
BARZA M: 240, 386
BAYER AS: 452
BEATTY RF: 33
BELOW H: 64

BENSON WE: 419
BERKELMAN R: 93
BERNIELL J: 320
BEVE C: 135
BEYER TL: 171, 172
BINDER RF: 437
BLANCO JI: 112
BLANKENSHIP GW: 290
BODE DD Jr: 275
BOHIGRAN GM: 274
BOLDT HC: 311
BOLOGNE M: 357
BOUCHENAKI N: 200
BOURNE WM: 398
BRADY SE: 51
BRINTON GS: 307
BRON AM: 255
BROWN E: 86
BURKE JF: 91

C

CABALLERO DA: 3
CALDWELL DR: 157
CAMPOCHIARO PA: 371, 372, 383
CANTALAPIEDRA JM: 314
CAPDEVILA C: 423
CAPLAN BA: 426
CARLSON AN: 47
CARTNILL TDI: 444
CASSADY: 237
CLASSEN DCM: 213
CLELAND TP: 138
CLEMENTS DB: 391
COHEN SM: 292
COLLI HB: 429

CONWAY BP: 329, 369
COTTINGHAM AJ Jr: 276
COUCH JM: 430

Ch

CHALKEY THF: 239
CHASE RC: 151
CHI HH: 407, 436
CHIEN AM: 53
CHITKARA DK: 351
CHONG LP: 295
CHRISTY NE: 169

D

D'AMICO DG: 368
DART: 174
DAUM TE: 252
DAVIS JL: 81
DELBOSC B: 431
DENIS F: 87, 121
DICKEY JB: 73, 355
DIGRANES A: 445
DILLY PN: 70
DIPIRO JT: 207
DOFT BM: 28
DOFT DN: 23
DONAHUE SP: 388
DREWS RC: 165
DRIEBE WT Jr: 21
DUCH A: 61, 164, 266, 366, 453
DUFF GL: 425
DUFNER LR: 101
DUKER JS: 285
DURAND L: 1, 279, 301

E

- ECKARDT C: 283
ECONOMOU-STAMATELOPOULOU C: 99
EGGER SF: 341
EISENSTEIN BI: 361
EL BABA FZ: 332
ESCAPINI H Jr: 300
ESPIGARES M: 120

F

- FAHNEY JA: 225
FARRELL PL: 107
FAURE JP: 438
FICKER L: 29
FISCH A: 310
FISH LA: 36
FLANDROIS JP: 204
FLYNN HW: 27
FOLK JC: 282
FONG LP: 109
FOOS RY: 377
FORSGREN A: 220
FORSTER AK: 149
FORSTER RK: 17, 20, 38
FOX GM: 43
FRIBERG TR: 48
FRIEDMAN E: 39

G

- GABALDON M: 424
GALVEZ R: 187
GARCIA M: 115

GARCIA-FERRER FJ: 262, 265
GARCIA LAYANA A: 2
GARDNER S: 321
GEMNELL CG: 217
GERDING DN: 95
GILBERT LM: 308
GILLS JP: 166, 231
GIMBEL HV: 233, 234
GLASSER DB: 401
GOMEZ M: 89
GONNERING R: 441
GRAHAM DR: 227
GRIFFITIS PG: 69
GRIMES MSR: 162
GUARPE H: 219
GUDMUNDSSON S: 205
GUSS RB: 298

H

HALE LM: 156
HAMBRAENS A: 114
HASSELGREN PO: 209
HAUT J: 229, 246
HEIDEMANN DG: 304
HEMADY R: 323
HENRY JC: 352
HESSBURG TP: 178
HIMBEEK FJG: 210
HITCHING RA: 287
HO PC: 281, 289
HOGAN MJ: 58
HONRUBIA FM: 286
HOPKINS CC: 212
HUANG PT: 403
HUGHES DS: 15

HUGUES WF: 221
HUNT KE: 362
HURTADO M: 267, 280
HWANG DG: 258
HYKIN PG: 336

I

ICHIYIMA H: 399
INSLER MS: 302
IRVINE D: 18
ISEMBERG S: 158, 160, 161

J

JACKSON WB: 228
JACOBS JV: 450
JAFJE NS: 11
JAFJE JT: 44
JALOVAARA: 132
JAVITT JC: 22
JAY WM: 194, 381
JEDDI A: 142
JENKINS: 242
JONES S: 143
JOONDEPH BC: 24
JUDSON PH: 374

K

KAPLAN HJ: 76
KARACHEWESKI NO: 268
KATTAN HM: 136
KATZ LJ: 277

KERNODLE DS: 191
KIM JF: 104
KIM EK: 411
KING KM: 349
KLOESS PM: 299
KNOP J: 79
KOLKER AE: 243
KOTILAINEN P: 192
KOUL S: 269
KOWALSKY RP: 250, 256
KRAUS-MACKIW E: 67

<i>L</i>

LAGOUTLE F: 154
LAING: 433
LANGHAM M: 360
LECOQ PJ: 146
LEE VH: 55
LEONARD P: 416
LEOPOLD IH: 13, 9
LESK MR: 244
LEVEILLE AS: 296
LEVIN MR: 305
LEVY NS: 186
LI J: 413
LIANG C: 442
LIDWELL OM: 124
LIESEGANG TJ: 405
LIM JI: 375, 387
LINDSTROM RL: 180
LIOTET S: 111
LOPEZ PF: 145

M

- MACILWAIRE WA: 196
MACKENZIE I: 122
MAGUIRE HC Jr: 78
MAKI DG: 125
MANDELBAUM S: 182, 183
MANNERS RM: 52
MAO LK: 144
MASKET S: 230
MATHERS WD: 106
MATOBA A: 259
MAUMENEE AE: 150
MAXWELL DP: 232
MAY DR: 291
McCLELLAN BH: 110
McDERMOTT ML: 415, 420
McDONALD AR: 328
McKINNAN BT: 130
McLAREN JW: 400
McMANAWAY IW: 337
McMILLAN: 238
McRAO S: 422
MEISLER DM: 37, 41, 46
MELTZER DW: 129
MENEZO JL: 6, 7, 8, 141, 249, 315, 364
MENIKOFF SA: 72
MEREDITH TA: 34, 378
MERRILL DL: 414
MICHELS RG: 284, 288
MIELER WF: 327
MIGLIOLI PA: 385
MINDRUP EA: 263
MITTELVIEFHAUS H: 348
MOCHIZUKI K: 382
MONDINO BJ: 347

MONTAN P: 175
MONTERO J: 102
MOREIRA H: 406
MUÑOZ S: 392

N

NAKAMURA T: 254
NAKATSU K: 428
NAKAZAWA M: 133
NASISSE MP: 421
NEU HC: 251, 446
NEUBAUER: 432
NEUMANN DC: 167, 168
NICKEL JC: 119
NOBE JR: 365
NOLAN J: 147

O

O'DAY DM: 322
OGASHIWA M: 379
OLSON JC: 270
ORMEROD LD: 35, 77, 273
OWENS SL: 56

P

PASKIN DL: 152
PASTOR JC: 271
PEARLMAN: 236
PECHERE JC: 448
PEREZ JA: 126, 127
PETTIT TH: 98

PEYMAN GA: 40, 80, 195, 199, 306, 373
PHILLIPS WB: 139
PIEST KL: 31
PLATT R: 188
PLETCHER SW: 163
PLUFFELDER SC: 82, 317
POKORNY KS: 26
POOLE TG: 105
POOLE JCF: 427
POSPIDIL A: 342
PRAGER J: 404
PRESCHEL N: 350
PULIAFITO CD: 179
PUNNONEN E: 313

Q

QUADRI SMN: 451

R

RAO NA: 65
RAO GN: 363, 396
RASKIN E: 71
RECORDS RE: 345
REDINGTON J: 202
REEVES DS: 215, 216
RELLER IB: 344
RIBAUTE E: 235
ROTMAN N: 206
ROUSEY JJ: 272
ROUSSEL TJ: 42, 49, 59
ROWSEY JJ: 25
ROZAS D: 354
RUBINFELD RS: 338
RUBINSTEIN E: 198, 393

RUIZ MORENO JM: 409

S

SALVANET-BOUCCARA A: 16, 30, 60, 137

SAMPLES JR: 96

SANDERSON PJ: 208

SANFORD JP: 358

SAWUSCH MR: 57

SCHADOW KH: 116

SCHECHTER RJ: 176

SCHEIN OD: 100, 103

SCHELL RF: 447

SCHIFF FS: 85

SCULLICA L: 278

SEEDOR JA: 63

SEMEL J: 74

SEN DK: 346

SERDAREVIC ON: 253

SHALIT I: 449

SHERWOOD DR: 339

SHOCKLEY RK: 394

SIECK ED: 108

SILVERSTEIN AM: 435

SMIDDY WE: 376

SMITH T: 257

SPEAKER MG: 12, 84, 159

SPERLING S: 434

STAMPER RL: 359

STARK WJ: 128

STARR MB: 148

STEELE C: 316

STEPHENS DS: 117

STERN GD: 4

STERN WH: 97

STEVENS SX: 261

STINSON WG: 293
STONECIPHER KG: 326
STOVECIPHER KP: 177
STRACHAN CJL: 211
SUN R: 353
SVENSSON B: 410

T

TALAMO JH: 370
TAYLOR MJ: 408
TEICHMANN KD: 367
TENNEY JH: 343
TETZ MR: 45
TSHEFU X: 214
TYLEWSKA S: 118

V

VAFIDIS JC: 68
VAHEY JB: 324
VALENCIA DM: 19
VALENTAN MJ: 14
VAN HORN DL: 412
VOGELMAN B: 203

W

WALDVOGEL FA: 92
WALKER J: 62
WALTMAN SR: 418
WARING III GO: 294, 402
WEBSTER GF: 75
WECKBACH LS: 260
WHITNEY CR: 224

WHYTE W: 131
WILLIAM DF: 312
WILLIAMS DL: 170
WILSON FM: 140
WINGFIELD DL: 197
WINKLER BS: 439
WITHCUP SM: 50
WITHERSPOON CD: 319
WOLNER B: 184
WYMENGA AB: 201

Y

YANG CM: 66
YANNIS RA: 443
YEE RW: 397
YOKOTA T: 380
YOKOYAMA T: 318

Z

ZAMBRANO W: 54