

Tratamiento de la queratitis bacteriana con colirios antibióticos reforzados

Treatment of bacterial keratitis with strengthened antibiotic ophthalmic solutions

Dra. Mariela Rodríguez Martí; Dra. Aymed Rodríguez Pargas; Dra. Niuvis Basulto Quirós; Dra. Lázara Molinet Vega

Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio explicativo con el propósito de obtener información acerca del uso de los colirios antibióticos reforzados (CAR) en el tratamiento de 43 pacientes con queratitis bacteriana en el Hospital Provincial Docente Manuel Ascunce Domenech de Camagüey, en el período comprendido entre septiembre de 1999 y agosto de 2000. A los sujetos estudiados se les realizó examen en lámpara de hendidura y toma de muestra para estudios microbianos, después de lo cual fueron tratados siguiendo diferentes esquemas terapéuticos que incluían el uso de los CAR. Los cultivos microbianos fueron positivos en el 23.68 % de los pacientes, la *Pseudomona aeruginosa* fue la bacteria más frecuentemente aislada. Los CAR de aminoglucósidos y cefazolina fueron los más utilizados. Encontramos evolución satisfactoria estadísticamente significativa a los siete días de tratamiento. Al término de los 28 días el 76.74 % de los pacientes se encontraban de alta médica. El 32.56 % de los pacientes se trataron de forma ambulatoria y el 31.03 % de los casos ingresados tuvieron una estadía hospitalaria menor de siete días. En la serie estudiada predominó la evolución satisfactoria, fue muy baja la incidencia de complicaciones y la recuperación de la agudeza visual fue buena en aproximadamente la mitad de los pacientes.

DeCS: QUERATITIS; ANTIBIÓTICOS; SOLUCIONES OFTÁLMICAS.

ABSTRACT

An explicative study was carried out with the aim of obtaining information about the use of strengthened antibiotic ophthalmic solutions (AOS) in the treatment of 43 patient with bacterial keratitis at Manuel Ascunce Domenech Provincial Hospital, within the period from September 1999 to august, 2000. Subjects studied were performed an exam in cleft lamp and a sample was taken for microbial studies after that they were treated following different therapeutic schemes which included the use of AOS. Microbiol cultures were positive in 03.64 % of patients, pseudomonas aureginosa was the most frequently isolated bacterium. The AOS of aminoglucosids and cefazoline were the most used. We found statistically significant prevalence of the successful evolution on the seventh days of treatment. At the end of the 28 th days 76.74 % of cases were medically discharged. In the studied series, successful evolution prevailed the incidence of complications was very and recovering of visual acuteness was good in approximately half of patients.

DeCS: KERATITIS; ANTIBIOTICS; OPHTHALMIC SOLUTIONS.

INTRODUCCIÓN

La úlcera corneal ha sido siempre motivo de preocupación para los oftalmólogos debido a sus potenciales efectos devastadores. Puede resultar en disminución de la visión como consecuencia de la cicatrización del estroma corneal y aún en pérdida del globo ocular secundario a perforación y endoftalmitis. ^{1,2}

Se define como una pérdida de estroma asociada a un defecto epitelial suprayacente que tiñe con fluoresceína. ³

Puede ser de causa infecciosa o no infecciosa. Numerosos agentes infecciosos pueden causar una queratitis ulcerativa; incluidas las bacterias. Cuatro grupos principales son los responsables más frecuentes: *Micrococcaceae* (*Staphylococcus*, *Micrococcus*); especies de *Streptococcus*, especies de *Pseudomonas* y *Enterobacterias* (*Citrobacter* , *Klebsiella* , *Enterobacter* , *Serratia*, *Proteus*).⁴⁻⁶

Para el tratamiento de la queratitis bacteriana se han descrito diferentes esquemas terapéuticos determinados por las diversas combinaciones que pueden hacerse según las vías de administración de los antibióticos. La vía tópica es el método preferido para la administración de los antibióticos en el tratamiento de la queratitis bacteriana.^{7,8} La penetración de los antibióticos en el estroma corneal puede favorecerse con altas concentraciones y aplicaciones más frecuentes. Por esta razón, hoy día se prefieren las preparaciones reforzadas de los colirios antibióticos a las preparaciones comerciales y se administran con una frecuencia horaria o incluso cada treinta minutos⁹.

A pesar de que la queratitis bacteriana no tiene una alta incidencia en nuestras consultas diarias, es una entidad potencialmente grave que amenaza la visión del paciente y puede causar ceguera. Un diagnóstico y una terapéutica temprana son necesarios para lograr resultados favorables en el manejo de las infecciones corneales.

En nuestro país el uso de los colirios antibióticos reforzados data de fecha reciente y en nuestra provincia no existen antecedentes de su empleo. El objetivo de nuestra investigación es ampliar conocimientos acerca del uso de los colirios antibióticos reforzados en el tratamiento de la queratitis bacteriana

MÉTODO

Se realizó un estudio explicativo en pacientes con queratitis bacteriana atendidos en el Hospital Provincial Docente “Manuel Ascunce Domenech” de Camagüey, en el período comprendido entre septiembre de 1999 y agosto de 2000.

Todos los pacientes que acudieron al servicio de Oftalmología y se les diagnosticó presuntivamente una queratitis bacteriana quedaron incluidos en la investigación.

Los criterios de exclusión utilizados fueron:

- El aislamiento de agentes causales no bacterianos.
- Pacientes atendidos de forma ambulatoria que no acudieron a las consultas de seguimiento y no fue posible su localización.

De esta manera nuestro universo objeto de estudio quedó conformado por 43 pacientes.

A cada paciente incluido en la investigación se le aplicó una encuesta elaborada según bibliografía revisada y criterio de expertos. Se consideraron datos sobre edad, sexo, cultivo y microorganismos aislados, vías de administración de los antibióticos, colirios antibióticos reforzados utilizados, evolución, complicaciones y agudeza visual final.

Todos los pacientes fueron tratados con colirios antibióticos reforzados preparados en nuestro servicio de Oftalmología a partir de las disponibilidades existentes en el hospital. Todos recibieron ciclopléjicos tópicos en forma de colirios.

Colirios antibióticos reforzados

Nombre	Concentración	Duración
Ceftriaxona	25 mg x cc	7 días
Cefotaxima	33 mg x cc	7 días
Ceftazidima	50 mg x cc	7 días
Amikacina	25 mg x cc	15 días
Carbenicillina	25 mg x cc	4 días
Cefazolina	50 mg x cc	4 días
Gentamicina	20 mg x cc	7 días
Vancomicina	50 mg x cc	4 días

Kanamicina	25 mg x cc	7 días
Cloramfenicol	100 mg x cc	7 días

Las inyecciones subconjuntivales y los antibióticos sistémicos se utilizaron en aquellos pacientes que lo necesitaron según la evolución de la queratitis bacteriana y la presencia de complicaciones.

Los casos se evolucionaron mediante interrogatorio y examen oftalmológico hasta que cumplieron los criterios necesarios para el alta médica. Se realizaron cortes evolutivos a los siete, catorce, veintiuno y veintiocho días después de iniciado el tratamiento.

Los datos obtenidos a través de las encuestas se procesaron en una microcomputadora Pentium mediante el sistema estadístico microstad y se analizaron utilizando procedimientos descriptivos expresados en frecuencias absolutas y relativas y mediante el análisis inferencial a través del test de hipótesis de proporciones para determinar la diferencia significativa entre las cifras seleccionadas, se tomó como nivel de significación $P \leq 0.05$.

RESULTADOS

La serie estudiada comprende 43 pacientes con el diagnóstico de queratitis bacteriana. El intervalo de edad de mayor proporción de casos fue el grupo comprendido entre 45 y 59 años con 14 pacientes, siguiendo en orden de frecuencia el grupo de 30 a 44 años con 11 casos, predominó el sexo masculino con 38 pacientes que constituyen el 88.37 %.

Se tomaron cultivos microbianos a 38 pacientes. En los cuales se obtuvo crecimiento bacteriano en el 23.68 %, mientras que el 76.32 % de los cultivos fueron negativos.

Se observó el predominio del crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* en seis de los pacientes con cultivos positivos. Se aislaron además *Streptococcus pneumoniae*, *Citrobacter diversus* y *Acinetobacter calcoaceticus var lwoffii* en los tres pacientes restante respectivamente. (tabla 1)

Tabla 1. Queratitis bacteriana y microorganismos aislados en los cultivos microbianos

Microorganismos	No.	%
------------------------	------------	----------

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	66,67
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	11,11
<i>Citrobacter diversus</i>	1	11,11
<i>Acinetobacter calcoaceticus var lwofii</i>	1	11,11
Total	9	100,0

Fuente: Encuesta.

Doce pacientes que representan el 27.91 % fueron tratados utilizando antibióticos administrados exclusivamente por vía tópica. El esquema de tratamiento más utilizado fue el que combina la vía tópica con la sistémica en 22 casos que constituyen el 51.16 % y solo en un paciente (2.33 %) se utilizó la combinación de la vía tópica con la subconjuntival. En ocho de nuestros pacientes se combinaron las tres vías de administración (18.60) %. (tabla 2)

Tabla 2. Distribución de pacientes según vías de administración de los antibióticos

Vías de administración	No.	%
Tópica	12	27,91
Tópica + Sistémica	22	51,16
Tópica + Subconjuntival	1	2,33
Tópica + Subconjuntival + Sistémica	8	18,60
Total	43	100,0

En nuestra investigación se emplearon siete tipos de colirios antibióticos reforzados, el colirio de amikacina el que se utilizó con mayor frecuencia, en 16 pacientes que representan el 37.20 %, siguiendo en orden de frecuencia el uso de los colirios de cefazolina y gentamicina en 12 y nueve casos que constituyen el 27.90 % y el 20.93 % respectivamente. Algunos pacientes recibieron más de un colirio antibiótico reforzado. (tabla 3).

Tabla 3. Distribución de pacientes según los tipos de colirios antibióticos reforzados utilizados

Colirio antibiótico	No.	%
Cefazolina	12	27,90

Gentamicina	9	20,93
Vancomicina	3	6,97
Carbenicillina	3	6,97
Kanamicina	2	4,65
Cloramfenicol	1	2,32

Al analizar la evolución clínica se encontró que en el corte realizado a los siete días, 39 pacientes que representan el 90.70 %, tuvieron una evolución satisfactoria. De forma similar se comportó la distribución de los casos evolucionados a los 14, 21 y 28 días, obsérvese que la mayor parte de éstos presentaron una evolución satisfactoria. En esta tabla se relacionan el número de casos con evolución satisfactoria a los siete y 28 días, donde se observó diferencia significativa ($P = 4.057 \text{ E} - 09$) entre ambas cifras. Lo cual evidencia que los pacientes tratados con colirios antibióticos reforzados evolucionan satisfactoriamente desde los primeros siete días de tratamiento. Al término de los 28 días de evolución ya 33 de ellos (76.74 %) se encontraban de alta médica. (tabla 4)

Tabla 4. Distribución de pacientes según evolución clínica

	Evolución				Alta Médica			
	Satisfactoria		No satisfactoria		Sí		No	
	No	%	No	%	No	%	No	%
7 días	39*	90,70	4	9,30	0	0,00	43	100,00
14 días	31	88,57	4	11,53	8	18,6	35	81,39
21 días	23	95,83	1	4,17	19	44,1	24	55,81
28 días	9*	90,00	1	10,00	33	76,7	10	23,26

* $P = 4.057 \text{ E} - 09$

Al estudiar los casos según la presencia o no de complicaciones durante el curso del tratamiento, encontramos un predominio de la no complicación en nuestra casuística con 40 casos que representan el 93.02 %; existió una diferencia significativa ($P = 8.218 \text{ E} - 39$)

entre estos 40 pacientes sin complicaciones y los tres casos con complicaciones (perforación y absceso corneal en dos y un paciente respectivamente).

La mayoría de los pacientes del estudio (95.35 %) no necesitaron tratamiento quirúrgico. Sólo en los dos casos que evolucionaron a la perforación corneal y que representaban el 4.65 %, se realizó recubrimiento conjuntival. No se realizaron queratoplastias ni evisceraciones.

Como puede apreciarse, casi la mitad de los pacientes alcanzaron una agudeza visual entre útil y óptima (≥ 0.6); existe una diferencia significativa ($P = 0.0287$) entre estos 20 pacientes (46.51 %) y los 10 (23.26 %) con agudeza visual ≤ 0.1 . (tabla 5)

Tabla 5. Distribución de pacientes según la agudeza visual final

Agudeza visual	Pacientes	
	No.	%
1.0 – 0.6	20*	46,51
0.5- 0.2	13	30,23
0.1-PL	10*	23,26
Total	43	100

DISCUSIÓN

En nuestra casuística encontramos un franco predominio del sexo masculino y más del 50 % de los pacientes se encontraban en edad laboral (30 –59 años); esto se explica por qué la mayoría de las infecciones corneales son el resultado de traumas al epitelio que se manifiestan en forma de abrasiones, erosiones o cuerpos extraños; estando la población del sexo masculino a mayor riesgo de traumas corneales debido a las labores sociales que realiza.¹⁰

En los cultivos microbianos realizados a los pacientes del estudio se aislaron patógenos bacterianos en el 23.68 % de los casos, lo cual difiere de los resultados obtenidos en una investigación realizada en el Veterans General Hospital – Taipei a sujetos con queratitis

bacteriana, donde el 42.7 % de los cultivos fueron positivos. ¹¹ Autores brasileños reportan resultados similares consiguiendo aislar bacterias en el 41.8 % de los casos. ¹²

Este mayor porcentaje de cultivos negativos en nuestro estudio consideramos que está relacionado por una parte, con el hecho de que 11 de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico previo a la realización de los mismos. Múltiples referencias en la literatura señalan que el tratamiento antibacteriano previo a la toma de muestra disminuye la frecuencia de cultivos positivos, considerándose los cultivos microbianos relevantes sólo cuando el resultado es positivo; cuando es negativo no excluye absolutamente una infección bacteriana. ^{13,14} Por otro lado, también explican estos resultados las dificultades que existen para la toma de muestra en el tejido corneal debido a la relativamente escasa cantidad de microorganismos infecciosos que se encuentran en la córnea en comparación con otros sitios del organismo, el no uso de medios de cultivo selectivos y la no obtención de varias muestras, como se recomienda en la literatura, por la limitada disponibilidad de medios de cultivos en nuestra institución. ¹⁵

El microorganismo más frecuentemente aislado en nuestros cultivos fue *Pseudomonas aeruginosa*, coincidiendo con un estudio realizado en el Bascom Palmer Eyes Institute donde se identificó un incremento en la incidencia de esta bacteria como principal agente causal de la queratitis bacteriana, representando el 39 % de los cultivos positivos durante la década de 1978 – 1987 y el 20 % durante el período de 1993 – 1997. ¹⁶

Los colirios antibióticos reforzados que se administran por vía tópica constituyen el método más eficaz para mantener un nivel elevado y constante de antibióticos en el área de infección en ausencia de efectos secundarios sistémicos asociados. ¹⁷ La mayoría de los autores coinciden en que los antibióticos sistémicos no se utilizan necesariamente en todos los pacientes debido a que producen concentraciones corneales bajas. Los niveles bactericidas en el tejido corneal sólo se alcanzan con altos riesgos de toxicidad sistémica, con la excepción de la ciprofloxacina que es secretada abundantemente por las lágrimas y tiene una excelente penetración ocular. ⁹

Antes del empleo de los colirios antibióticos reforzados en nuestro servicio, todos los pacientes con queratitis bacteriana recibían antibióticos por vía sistémica. En nuestra

investigación se logró que el 27.91 % de los pacientes fueran tratados con antibióticos administrados solamente por vía tópica. Hay estudios realizados en centros especializados internacionales donde se emplean estos colirios como única forma de administración de los antibióticos en la queratitis bacteriana y solo se indican antibióticos sistémicos a los pacientes con queratoconjuntivitis gonocócica, úlcera perforada, úlcera corneal severa con participación escleral y a los niños con queratitis severa causada por *H. Influenzae* o *Ps. aeruginosa*.³

Empleamos inyecciones subconjuntivales de antibióticos en nueve pacientes, con los cuales se logran altas concentraciones corneales del medicamento gracias a un mecanismo de difusión desde el sitio de la inyección. Debido a los inconvenientes de la vía de administración subconjuntival: ansiedad, dolor, hemorragia y cicatrización de la conjuntiva; su uso se reservó para los casos con úlcera grave y los que no evolucionaron satisfactoriamente.¹⁸

El tratamiento de la queratitis bacteriana utilizando exclusivamente la vía de administración tópica de los antibióticos en forma de colirios reforzados ha permitido reducir el costo del tratamiento al disminuir el uso de los preparados antibióticos parenterales o liofilizados por vía subconjuntival y sistémica.

La terapia inicia con colirios antibióticos reforzados y persigue la rápida eliminación de los microorganismos corneales, para lo cual debe ser efectiva contra un amplio espectro de bacterias grampositivas y gramnegativas. Debido a la escasa correlación que existe entre los resultados obtenidos en la tinción de Gram inicial y la identificación posterior por cultivo del microorganismo, hay autores que aconsejan iniciar una terapéutica antimicrobiana de amplio espectro en todos los pacientes con úlcera corneal donde se sospeche una causa infecciosa,¹⁹ lo cual hemos logrado en nuestro medio solo después de la introducción de los colirios reforzados que ofrecen una mayor variedad en los tipos de colirios antibióticos disponibles para las combinaciones terapéuticas.

En nuestra casuística predominó la evolución satisfactoria y fue muy baja la incidencia de complicaciones. En el 90,70 % de los pacientes se detuvo la progresión de la queratitis dentro de los primeros siete días después de iniciado el tratamiento. Esto habla a favor de la

terapéutica antibacteriana empleada. Sin embargo, cuatro pacientes del estudio no evolucionaron satisfactoriamente y fue necesario realizar modificaciones al tratamiento inicial. Dos de ellos se complicaron con perforación corneal y recibieron tratamiento quirúrgico, después del cual evolucionaron satisfactoriamente. Los pacientes que presentaron complicaciones tuvieron aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en los cultivos microbianos. La literatura revisada recoge que las infecciones corneales causadas por bacterias gramnegativas y especialmente por *Pseudomonas aeruginosa* requieren de un tratamiento intensivo y prolongado para su eliminación.²⁰

El tratamiento quirúrgico de la queratitis infecciosa se reserva para los casos donde falla la terapéutica médica y para los que evolucionan a la perforación corneal. El recubrimiento conjuntival fue la técnica utilizada en los dos pacientes que presentaron perforación corneal. Sin embargo, autores como *Diamont y Abbott* señalan que el recubrimiento conjuntival no aporta un soporte tectónico significativo, por lo que resulta inadecuado para el tratamiento de la perforación corneal.²¹ Se recomienda el uso de adhesivos hísticos (Cyanoacrylate glue) para el manejo de perforaciones corneales pequeñas que además de restaurar la integridad del segmento anterior poseen propiedades bacteriostáticas contra bacterias grampositivas²² y en presencia de grandes perforaciones o amplias áreas de necrosis del estroma corneal está indicada la queratoplastia penetrante.²³ Nosotros no disponemos de adhesivos hísticos en nuestro medio y en el período que abarcó la realización de esta investigación no se realizaban queratoplastias en nuestro servicio.

El objetivo final del tratamiento es la cicatrización de la lesión corneal y la obtención de una buena agudeza visual en el paciente. El pronóstico visual depende de varios factores: la virulencia de los microorganismos infecciosos, la extensión y localización de la úlcera corneal, así como el grado de vascularización y formación del tejido cicatrizal fibrótico.²⁴ La administración de un tratamiento antibiótico efectivo es determinante para eliminar el agente causal evitando la extensión del proceso inflamatorio en el estroma que lleva a la aparición del leucoma corneal y compromete la visión del paciente.²⁵ Al evaluar la agudeza visual al finalizar el tratamiento en nuestra casuística se demostró que casi la mitad de los pacientes alcanzaron resultados ≥ 0.6 , lo que constituye un indicador indirecto de la efectividad de los

colirios antibióticos reforzados para el control de las infecciones corneales con el mínimo de complicaciones y secuelas posibles.

CONCLUSIONES

Existió un franco predominio del sexo masculino y más de la mitad de los pacientes tenían edades comprendidas entre 30 y 60 años.

El uso de tratamiento antimicrobiano previo, la baja concentración de microorganismos en el tejido corneal y la limitación en la disponibilidad de recursos pueden haber determinado el escaso aislamiento de bacterias en los cultivos microbianos.

Fue evidente el predominio de bacterias gramnegativas como principales agentes causales de las queratitis bacterianas estudiadas.

Casi la tercera parte de los pacientes fueron tratados con antibióticos exclusivamente por vía tópica.

Los colirios antibióticos reforzados de aminoglucósidos y de cefazolina fueron los más utilizados en nuestros pacientes.

Predominó la evolución satisfactoria y fue muy baja la incidencia de complicaciones.

La recuperación de la agudeza visual fue buena en aproximadamente la mitad de los pacientes estudiados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arffa RC. Grayson's Diseases of the Cornea. 3ª ed. St. Louis: Mosby; 1991.
2. Biswell R. Córnea. En: Vaughan D, Asbury T, Riordan-Eva P. Oftalmología General. 11ª ed. México: El Manual Moderno; 1997.p. 141-68.
3. Vander JF, Gault JA. Ophthalmology Secrets. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1998.
4. Garau M, Tena D, Julve A, Pérez E, del Palacio A. Corneal ulcer. Enferm Infecc Microbiol Clin 1999;17(9): 473-5.

5. Wilhelmus KR, Liesegang TG, Osato MS, Jones DB. Cumitech 13 A: Laboratory diagnosis of ocular infections. Washington: American Society of Microbiology; 1994.
6. O' Brien TP, Reynolds LA. Basic ocular pharmacotherapy. J Ophthalmic Nurs Technol 2000; 160(14):264-9.
7. Callegan MC, O' Callaghan RJ, Hill JM. Pharmacokinetic considerations in the treatment of bacterial keratitis. Clin Pharmacokinet 1994;(27):129-40.
8. Baum J, Barza M. The evolution of antibiotic therapy for bacterial conjunctivitis and keratitis: 1970-2000. Cornea 2000;19(5):659-72.
9. Kanski JJ. Enfermedades de la córnea y de la esclera. En: Oftalmología Clínica. 3ª ed. Barcelona: Mosby; 1994.p. 80-118.
10. Miedziak AI, Miller MR, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ. Risk factors in microbial keratitis leading to penetrating keratoplasty. Ophthalmology 1999;106(6):1166-70.
11. An-Guor Wang, Chih-Chiau Wu JH, Jorn-Hon Liu. Bacterial Corneal Ulcer: A Mutirariate Study. Ophthalmologica 1998;212(2):126-32.
12. Wakisaka E, Ferreira MA, Rocha FJ, Freitas LL, Guidugli T, Lima AL. Corneal ulcers cultures in refering laboratory. Arq Bras Oftalmol 1998;53(5):196-200.
13. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Microbiología Médica. 20ª ed. Río de Janeiro: Guanabara Koogan SA; 1995.
14. Levey Sb, Katz HR, Abrams DA. The role of cultures in the management of ulcerative keratitis. Cornea 1997;16(4):383-86.
15. Mcleod SD, Kolandouz-Isfahani A, Rostamian K. The role of smears, cultures and antibiotic sensitivity testing in the management of suspected infectious keratitis. Ophthalmology 1996; 103: 23-28.
16. Foster RK. Conrad Berens Lecture: The management of infectious keratitis as we approach the 21 st century. CLAO-J 1998;24(3):175-80.
17. Gangopadhyay N, Daniell M, Weih L, Tailor HR. Fluoroquinolone anf fortified antibiotics for treating bacterial corneal ulcers. Ophthalmol 2000;84(4):378-84.

18. Baum JL, Barza M. Topical versus subconjunctival treatment of bacterial corneal ulcers. *Ophthalmology* 1983;90:162-9.
19. Mcleod SD, Labree LD, Tayyanipour R, Flowers CW, Lee PP, Mc Donnell PJ. The importance of initial management in the treatment of severe infectious corneal ulcers. *Ophthalmology* 1995; 102(12):1943-8.
20. Rapuano C, Luchs JI, Kim T. Anterior Segment. The requisites in ophthalmology. USA: Mosby; 2000.
21. Varma R. Corneal/external disease. *Essentials of Eyes Care: The Johns Hopkins Wilmer Handbook*. Lippincott: Williams & Wilkins; 1997.
22. Leahey Ab, Gottsch JD, Stark WJ. Clinical experience with N-butyl cyanoacrylate (Nexacryl) tissue adhesive. *Ophthalmology* 1993;100(2):173-80.
23. Chern KC, Meisler DM, Wilson SE. Small-diameter, round eccentric penetrating keratoplasties and corneal topographic correlation. *Ophthalmology* 1997;104(4): 643-7.
24. Murillo-López FH. Keratitis, Bacterial. *Medicine* 2001; 2(1):16.
25. Stern GA, Driebe WT. The effect of fortified antibiotic therapy on the visual outcome of severe bacterial corneal ulcers. *Cornea* 1982;1:341-6.

Recibido: 25 de noviembre de 2002

Aprobado: 15 de junio de 2003

Dra. Mariela Rodríguez Martí Especialista de I Grado en Oftalmología. Hospital. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Manuel Ascunce Domenech