

Depósitos corneales de ciprofloxacino

Corneal deposits of ciprofloxacin

Taimi Cárdenas Díaz^I; Iraisí F Hormigó Puertas^{II}; Armando Capote Cabrera^{III}; Silvia María López Hernández^{IV}; María del Carmen Benítez Meriño^V; Dunia Cruz Izquierdo^{VI}

^IEspecialista de I Grado en Oftalmología. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor. Máster en Enfermedades Infecciosas. Aspirante a Investigador. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Oftalmología. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Profesor Auxiliar. Master en Enfermedades Infecciosas. Aspirante a Investigador. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Oftalmología. Profesor Auxiliar. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de II Grado en Oftalmología. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

^VEspecialista de II Grado en Oftalmología. Profesor auxiliar. Investigador agregado. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ciudad de La Habana, Cuba.

^{VI}Especialista de I Grado en Oftalmología. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las fluoroquinolonas son ampliamente utilizadas para el tratamiento de infecciones oculares bacterianas, ya que tienen actividad tanto para grampositivos, como para gramnegativos. Son fármacos seguros, pero se han descrito depósitos blancos cristalinos en pacientes con administración frecuente y prolongada; en la mayoría de los casos, ellos resuelven de forma lenta al interrumpir el tratamiento. Si esto no ocurre, los depósitos se deben desbridar. Se ilustran 3 casos operados de catarata que llevaron tratamiento con ciprofloxacino en el posoperatorio, en los cuales se

presentaron depósitos corneales y aunque disminuyó la agudeza visual, esta se recuperó después de la queratectomía.

Palabras clave: Depósitos corneales, ciprofloxacino.

ABSTRACT

Fluoroquinolones are broadly used for the treatment of bacterial ocular infections, since they can act upon both grampositive and gramnegative bacteria. They are safe drugs, but white corneal deposits have been described in patients who frequently take this drug for a long period of time. In most of the cases, the deposits disappear slowly after the treatment is interrupted. If this does not happen, the deposits should be eliminated. Three cases operated on from cataract were presented, who had been taken ciprofloxacin in the postoperative stage and had corneal deposits. Although their visual acuity decreased, it recovered after keratectomy.

Key words: Corneal deposits, ciprofloxacin.

INTRODUCCIÓN

En el curso de diferentes enfermedades pueden ocurrir depósitos corneales. Aunque son poco comunes pueden aparecer por diferentes sustancias y causas. Entre los distintos tipos están por ejemplo los lípidos, que se ven en la distrofia cristalina de Schnyder y de Bietti, las proteínas, en el mieloma múltiple y en la cistinosis; fármacos, como las quinolonas.¹⁻⁴ Las fluoroquinolonas son ampliamente utilizadas para el tratamiento de infecciones oculares bacterianas, ya que tienen actividad tanto para grampositivos, como para gramnegativos. Son fármacos seguros, pero se han descrito depósitos blancos cristalinos en pacientes con administración frecuente y prolongada.⁵

Inicialmente se describieron los depósitos corneales en aquellos casos tratados con ciprofloxacino,² con el tiempo se ha visto que también el norfloxacino¹ y el ofloxacino,⁴ así como fluoroquinolonas de cuarta generación como el moxifloxacino o gatifloxacino,⁶ pueden producir estos depósitos.

La causa exacta de estos precipitados no es bien conocida, pero el pH de la superficie ocular y los tratamientos con múltiples colirios pueden contribuir. Ello es debido a que muchos colirios contienen cloruro de benzalconio como conservante, el cual produce una disrupción en las células epiteliales por disolución de las membranas lipídicas, de manera que reduciendo las microvellosidades epiteliales y la movilidad de las células de la superficie corneal.^{4,5,7,8}

Estos depósitos se pueden desarrollar en ausencia de un defecto epitelial, ulceración o inflamación.⁹ En caso de que exista lesión del epitelio corneal y se esté aplicando colirio de quinolonas, los depósitos corneales aumentan en tamaño y número entre la tercera y la sexta semana de inicio del tratamiento.¹⁰

Los médicos deben tener cuidado con la frecuente aplicación de fluoroquinolonas tópicas en pacientes con alteraciones corneales, sobre todo en aquellos con una disminución de la secreción lagrimal, como puede ser debido a la edad, ya que puede provocar el depósito del fármaco sobre la córnea, lo que evita así su epitelización y recuperación visual.⁹

Los depósitos de quinolonas resuelven de forma lenta al interrumpir el tratamiento, en la mayoría de los casos. Si esto no ocurre, los depósitos se deben desbridar.⁹

PRESENTACIONES DE CASOS

Caso 1

Paciente de 74 años de edad con antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica, para lo cual lleva tratamiento con clortalidona 1 tableta diaria y glibenclamida 6 tabletas diarias y nitrosorbide 3 tabletas diarias.

Antecedentes oculares

La paciente fue intervenida de catarata por la técnica de facoemulsificación con implante de lente intraocular (LIO) en el ojo derecho (OD), sin complicaciones. En el examen preoperatorio tenía en ambos ojos (AO) una agudeza visual sin corrección (AVSC) de 0,08 y la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de 0,3, con opacidad lenticular corticonuclear. Se le diagnosticó catarata senil en AO y se decidió realizar la cirugía primero del OD. En el posoperatorio inmediato (24 horas) se encuentra ligero edema corneal y el resto sin alteraciones. Se le indica prednisolona colirio, 1 gota cada 3 horas, ciprofoxacino colirio, 1 gota cada 3 horas, cloruro de sodio hipertónico, colirio al 5 %, 1 gota cada 4 horas y voltaren (diclofenaco sódico) 1 gota cada 4 horas. A la semana la paciente acude con sensación de cuerpo extraño y disminución de la visión del ojo derecho.

Examen oftalmológico

La AVSC en el OD fue de percepción luminosa y el OI de 0,08. En la biomicroscopia del segmento anterior en el OD presentaba defecto epitelial extenso y denso depósito de material blanquecino sobre la superficie ocular interpalpebral (fig. 1), el OI mantenía la opacidad lenticular corticonuclear.

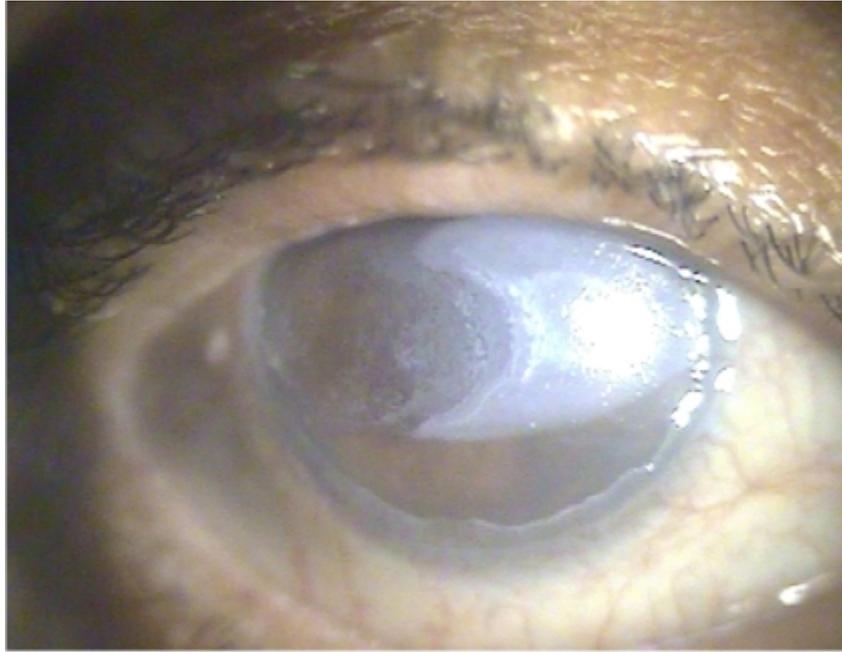


Fig.1. Denso depósito de material blanquecino sobre la superficie ocular.

Conducta

Ante la sospecha de depósitos de quinolonas, se suspende el tratamiento con la ciprofloxacina y se realiza queratectomía superficial (8 días después de la cirugía) por la densidad de los depósitos y se mantiene el ojo ocluido.

Evolución

Se evalúa a las 24 horas, y se observa por biomicroscopia del segmento anterior ausencia de depósitos y un defecto epitelial (fig. 2), y se indica mantener ocluido con cura tres veces al día con tretaciclina en ungüento y voltaren en colirio 1 gota. Se reevalúa a la semana, a los 15 días y al mes, y se mantiene una evolución favorable. A los 2 meses por biomicroscopia del segmento anterior, había ausencia de depósitos y total epitelización corneal (fig. 3). Además presentaba una AVSC en el OD de 0,6 y OI 0,08. Con refracción OD +1,00 -1,00 X 120 0,8 y el OI - 3,00-0,50 X 90 0,3.

Caso 2

Paciente de 75 años de edad con antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica, para lo cual lleva tratamiento y se encuentra controlada.

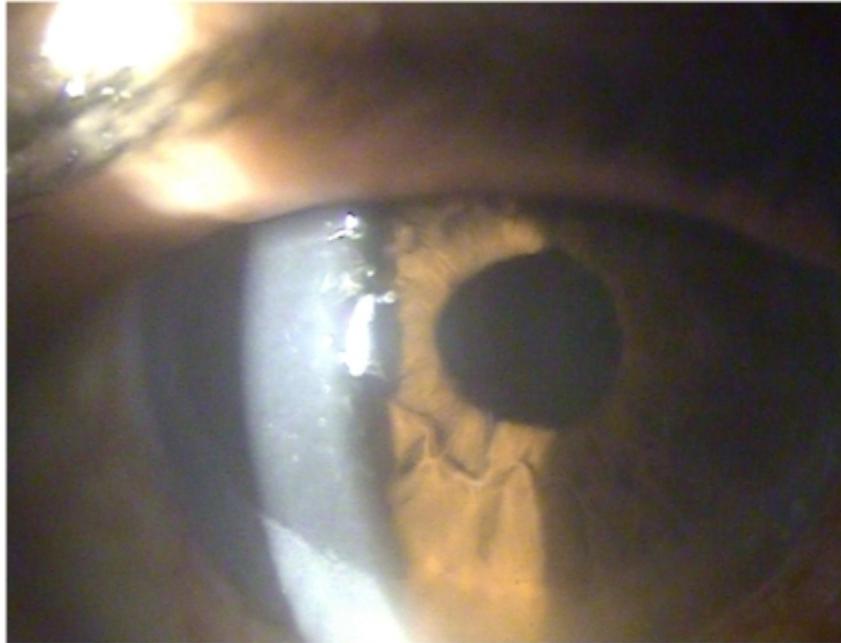


Fig.2. Ausencia de depósitos y un defecto epitelial a las 24 horas.

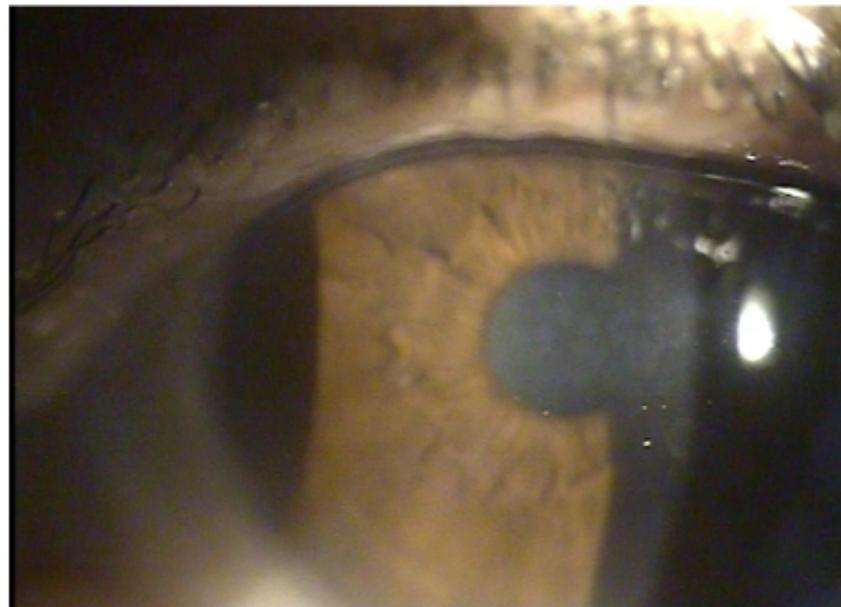


Fig. 3. Ausencia de depósitos y total epitelización corneal a los 2 meses.

Antecedentes oculares

Glaucoma crónico simple para lo cual lleva tratamiento con timolol al 0,5 % 1 gota cada 12 horas. La paciente fue intervenida de catarata por la técnica de Blumenthal con implante de LIO en el OI, sin complicaciones. En el examen preoperatorio tenía una AVSC de 0,2 en el OD y 0,1 en el OI; y la MAVC en AO de 0,3, con opacidad lenticular corticonuclear, se le diagnostica catarata senil en AO mayor en el OI y se decidió realizar la cirugía primero de este. En el posoperatorio inmediato (24 horas) se encuentra ligero edema corneal y el resto sin alteraciones. Se le indica

Prednisolona colirio, 1 gota cada 3 horas, ciprofoxacino colirio, 1 gota cada 3 horas, cloruro de sodio hipertónico, colirio al 5 %, 1 gota cada 4 horas y voltaren (diclofenaco sódico) 1 gota cada 4 horas. A las 2 semanas la paciente acude con sensación de cuerpo extraño y disminución de la visión del ojo izquierdo.

Examen oftalmológico

La AVSC en el OD de 0,2 y en el OI de 0,05. En la biomicroscopia del segmento anterior en el OD mantenía la opacidad lenticular cortinuclear y en el OI un defecto epitelial extenso y denso depósito de material blanquecino sobre la superficie ocular interpalpebral (fig. 4).



Fig. 4. Defecto epitelial extenso y denso depósito de material.

Conducta

Ante la sospecha de depósitos de quinolonas, se suspende el tratamiento con la ciprofloxacina y se realiza queratectomía superficial (2 semanas y 2 días) por la densidad de los depósitos y se mantiene el ojo ocluido.

Evolución

Se evalúa a las 24 horas, se observó por biomicroscopia del segmento anterior ausencia de depósitos y un defecto epitelial, y se indica mantener ocluido con cura tres veces al día con tretaciclina en ungüento y voltaren en colirio 1 gota. Se reevalúa a la semana y a los 15 días y se aprecia que se mantiene una evolución favorable. Al mes por biomicroscopia del segmento anterior, había ausencia de depósitos y total epitelización corneal (fig. 5). Además presentaba una AVSC del OD de 0,2 y del OI de 0,6. La refracción del OD -1,00 esfera 0,3 y en el OI -0,50 X 30 0,7.

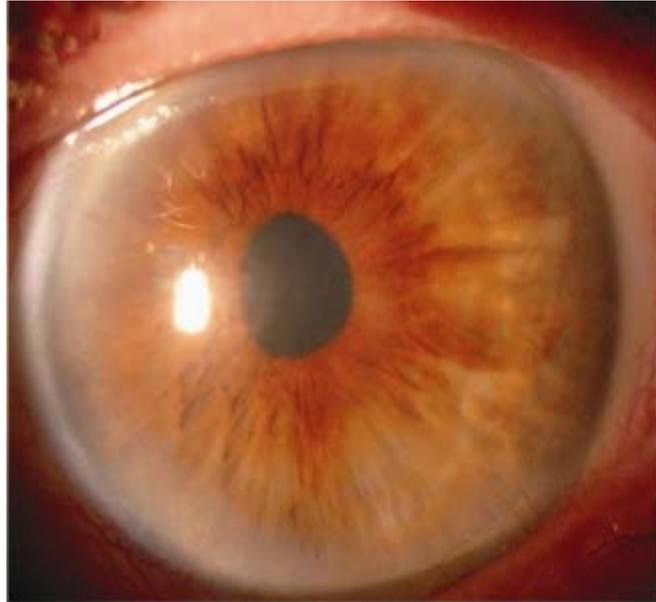


Fig. 5. Ausencia de depósitos y total epitelización corneal al mes.

Caso 3

Paciente de 58 años de edad con antecedente de hipertensión arterial controlada.

Antecedentes oculares

Glaucoma crónico simple con trabeculectomía en ambos ojos desde hace 3 años, se mantienen tensiones oculares normales. Fue intervenida de catarata por la técnica de Blumenthal, vía temporal con implante de LIO el OI hace 1 año, sin complicaciones. Posteriormente se realiza cirugía de catarata por la técnica de Facoemulsificación con implante de LIO del OD, sin complicaciones. En el examen preoperatorio tenía una AVSC de 0,2 en el OD y 0,2 en el OI. La MAVC de 0,3 en el OD y 0,4 en el OI. En la biomicroscopia con lámpara de hendidura se encontró opacidad lenticular corticonuclear (OD) y pseudoafaquia quirúrgica (OI); finalmente se decidió realizar la cirugía de catarata del OD. En el posoperatorio inmediato (24 horas) se encuentra ligero edema corneal y el resto sin alteraciones. Se le indica prednisolona colirio, 1 gota cada 3 horas, ciprofoxacino colirio, 1 gota cada 3 horas, cloruro de sodio hipertónico, colirio al 5 %, 1 gota cada 4 horas y voltaren (diclofenaco sódico) 1 gota cada 4 horas. Se evalúa a la semana, sin complicaciones y se mantiene tratamiento. A las 3 semanas la paciente acude con sensación de cuerpo extraño y disminución de la visión del ojo derecho.

Examen oftalmológico

La AVSC en el OD, percepción luminosa y el OI de 0,2. Cifras de tensión ocular (TO) de 16 mmHg en el OD y 15 mmHg en el OI. En la biomicroscopia del segmento anterior el OD presentaba un defecto epitelial extenso y denso depósito de material blanquecino sobre la superficie ocular interpalpebral (fig. 6), bula de filtración superior sin alteraciones, en el OI la bula estaba sin alteraciones y pseudoafaquia quirúrgica.

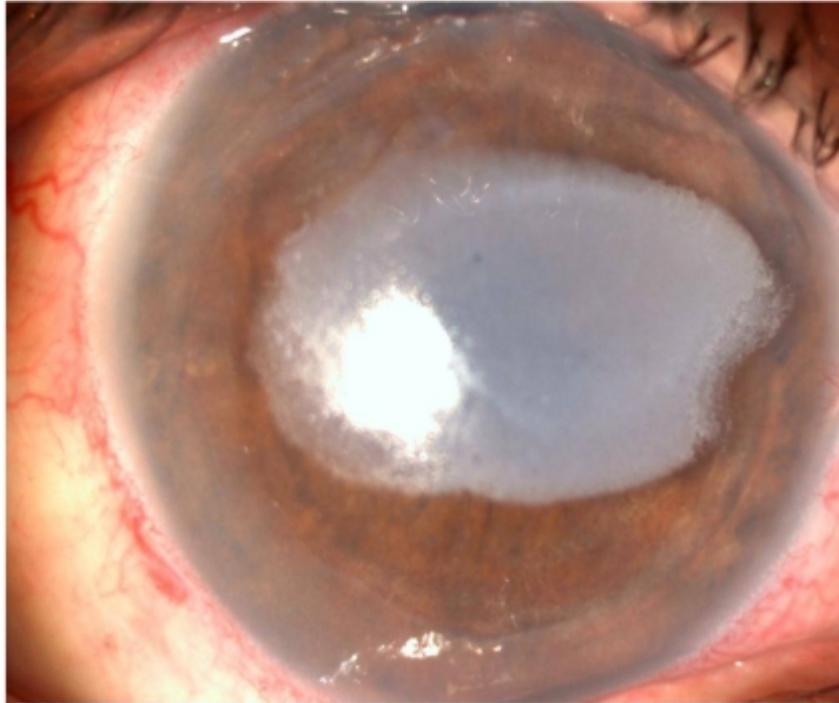


Fig. 6. Defecto epitelial extenso y denso depósito de material blanquecino sobre la superficie ocular interpalpebral.

Conducta

Ante la sospecha de depósitos de quinolonas, se suspende el tratamiento con la ciprofloxacina y se realiza queratectomía superficial (al mes de operado) por la densidad de los depósitos y se mantiene el ojo ocluido.

Evolución

Se evalúa a las 24 horas, se observa por biomicroscopía del segmento anterior ausencia de depósitos y un defecto epitelial, y se indica mantener ocluido con cura tres veces al día con tretaciclina en ungüento y voltaren en colirio 1 gota. Se reevalúa a la semana, los 15 días y al mes, y se mantiene una evolución favorable. A los 2 meses por biomicroscopía del segmento anterior, había ausencia de depósitos y total epitelización corneal (fig. 7). Además presentaba la AVSC OD 0,3 y OI 0,2. La refracción OD +1,00 -1,00 x 140 0,6 y OI +1,00- 3,75 X 30 0,4.

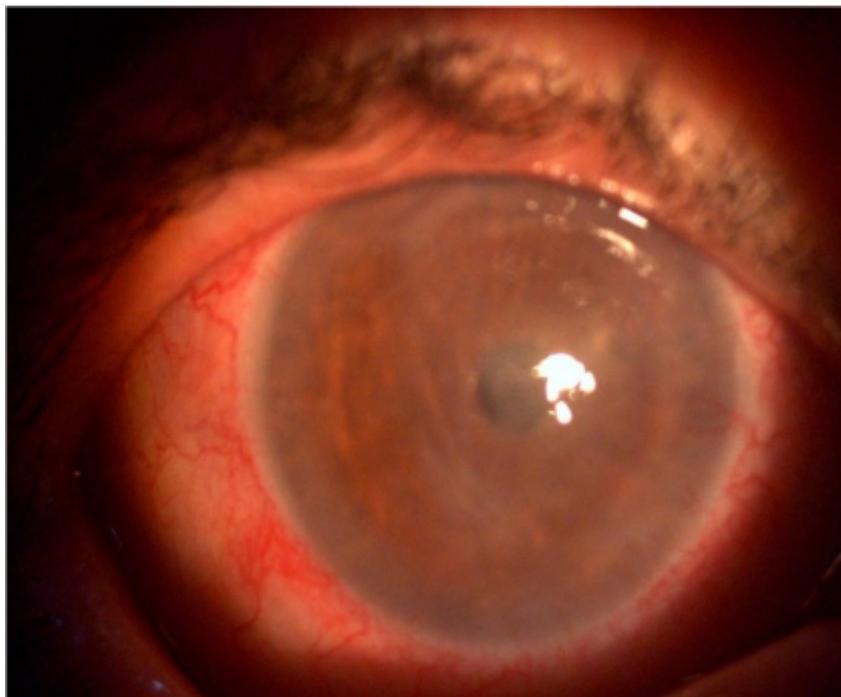


Fig. 7. Ausencia de depósitos y total epitelización corneal a los 2 meses.

DISCUSIÓN

Las quinolonas tienen un amplio espectro de acción bactericida frente a grampositivos y gramnegativos, por eso se usan ampliamente en úlceras corneales bacterianas e infecciones de la superficie ocular. Este fármaco es seguro en la mayoría de los casos, pero el uso prolongado puede producir depósitos cristalinos finos que suelen disolverse espontáneamente.¹⁻⁴

Los factores específicos que contribuyen a la formación de los precipitados de quinolonas son desconocidos, pero parece ser que la solubilidad del pH es un dato importante, ya que las fluoroquinolonas tienen una solubilidad pH dependiente, que es baja en pH neutro.⁴ Los tres casos expuestos anteriormente no solo se encontraban bajo tratamiento con ciprofloxacino, sino también con otros colirios que contienen cloruro de benzalconio como conservante, lo cual podría exacerbar el depósito de ciprofloxacino al alterar aún más el pH así como su efecto en las células epiteliales y su movilidad. *Wilhelmus* en su estudio sobre precipitados corneales de ciprofloxacino en queratitis bacteriana, concluyó que a mayor edad más riesgo de presentar estos depósitos,³ lo que coincidió con dos de los casos presentados los cuales tenían más de 70 años.

Se debe tener precaución en la duración del tratamiento con colirios de quinolonas por el riesgo que estas formen depósitos a nivel del epitelio y estroma de la córnea, así como evitarlos en pacientes con bajo aclaramiento lagrimal, es decir, en pacientes de edad avanzada, con poca producción de lágrimas, con exposición corneal, reflejo lagrimal reducido por anestesia corneal y disminución del parpadeo.¹⁰

Los depósitos de ciprofloxacino resuelven de forma lenta al interrumpir el tratamiento, en la mayoría de los casos, como se había planteado anteriormente, sin embargo, si esto no ocurre, los depósitos se deben desbridar.⁹

Otros trabajos han presentado casos con depósitos de quinolonas en pacientes con úlcera corneal que han llevado tratamiento con ellas, los cuales han evolucionado

satisfactoriamente sin necesidad de queratectomía.⁹⁻¹⁰ Además se ha reportado también en pacientes operados de cirugía refractiva corneal por la técnica de LASEK, que han usado en el posoperatorio ciprofloxacino; en este caso sí fue necesario la queratectomía.¹¹ Por otro lado, también se han reportado después de queratoplastias con el uso de estos medicamentos.²

En los casos presentados en este trabajo se realizó la queratectomía superficial por lo denso de los depósitos y la evolución fue satisfactoria.

Otros autores plantean que el suero autólogo es un tratamiento eficaz al estimular el crecimiento de las células epiteliales. Además es bien tolerado y presenta pocos efectos adversos, así como que consigue una aceleración de la desaparición de los depósitos de quinolonas, con disminución de la placa, y que aparecen lagunas translucidas hasta su completa reabsorción.¹⁰ El suero autólogo tiene la ventaja de tener propiedades cicatrizantes, inmunológicas y antiinflamatorias. A ello se le añade la capacidad de acelerar la eliminación de los depósitos cristalinos sin necesidad de tener que realizar una queratectomía superficial.¹²⁻¹⁴

Entre los nuevos tratamientos para las patologías de la superficie ocular estarían los colirios hechos a partir de suspensión de membrana amniótica surgidos en los últimos años con resultados esperanzadores y con la que se consigue una mayor rapidez en la recuperación de las células epiteliales, una cicatrización corneal en unos 15 a 30 días y ser menos traumático que el implante de una membrana amniótica bien con puntos o con Tisucol y la posibilidad de poder repetir el tratamiento con pocas molestias para el paciente, pero en tal sentido existen pocos estudios publicados hasta la fecha.^{15,16}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Konishi M, Yamada M, Mashima Y. Corneal ulcer associated with deposits of norfloxacin. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 258-260. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939499801044>
2. Eiferman RA, Snyder JP, Nordquist RE. Ciprofloxacin microprecipitates and macroprecipitates in the human corneal epithelium. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27: 1701-1702. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0886335001008938>
3. Wilhelmus KR, Abshire RL. Corneal ciprofloxacin precipitation during bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 1032-7. Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=15335520>
4. Mitra A, Tsesmetzoglou E, McElvanney A. Corneal deposits and topical ofloxacin the effect of polypharmacy in the management of microbial keratitis. *Eye* 2007; 21: 410-412. Disponible en: <http://www.nature.com/eye/journal/v21/n3/abs/6702303a.html>
5. Castillo A, Benítez del Castillo JM, Toledano N, Díaz-Valle D, Sayagues O, García-Sánchez J. Deposits of topical norfloxacin in the treatment of bacterial keratitis. *Cornea* 1997; 16: 420-23. Disponible en: http://journals.lww.com/corneajrnl/Abstract/1997/07000/Deposits_of_Topical_Norfloxacin_in_the_Treatment.8.aspx
6. Waler K, Tyler M. Severe corneal toxicity after topical fluoroquinolone therapy. *Cornea*. 2006; 25: 855-7. Disponible en: http://journals.lww.com/corneajrnl/Abstract/2006/08000/Severe_Corneal_Toxicity_After_Topical.17.aspx

7. Dart J. Corneal toxicity: the epithelium and stroma in iatrogenic and factitious disease. *Eye* 2003;17;886-92. Disponible en: <http://www.nature.com/eye/journal/v17/n8/abs/6700576a.html>
8. Claerhout I, Kestelyn P, Meire F, Remon JP, Decaestecker T, Van Bocxlaer J. Corneal deposits after the topical use of ofloxacin in two children with vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:646. Disponible en: <http://bjo.bmj.com/cgi/content/extract/87/5/646>
9. Cardona Monjo A. Úlcera corneal resistente al tratamiento. *Medicina Balear*. 2008;36-7. Disponible en: http://ramcib.caib.es/esp/pdf/pdfrevista/vol23_n2/diagnostic.pdf
10. Rodríguez Marco NA, Sierra Barreras J, Cristóbal Bescós JA, Solanas Álava S, Del Buey Sayas, Mínguez Muro MA. Depósitos corneales de quinolonas y suero autólogo. *Microcirugía ocular* 2008, (4). Disponible en: <http://www.oftalmo.com/secoir/secoir2008/rev08-4/08d-06.htm>
11. De Benedetti G, Brancaccio A. Depósitos corneales de ciprofloxacino después de tratamiento con láser subepitelial keratomileusis (lasek). Case-report. *Asetcirc*, 2010. Disponible en: <http://geyseco.es/usuario/index.php?go=superposter>
12. Geerling G, Maclennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1467-74. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecombjo.bmj.com/whalecom0/content/88/11/1467.full>
13. López García JS, García Lozano I, Rivas L, Martínez Garchitorena J. Aplicaciones del suero autólogo en oftalmología. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007;82:9-20. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0365-66912007000100004&script=sci_abstract&tlng=es
14. Alvarado Valero MC, Martínez Toldos JJ, Borrás Blasco J, Almiñana Almiñana A, Pérez Ramos JM. Tratamiento de defectos epiteliales persistentes mediante suero autólogo. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004;79:537-42. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0365-66912004001100005&script=sci_arttext
15. Bonci P, Bonci P, Lia A. Suspension made with amniotic membrane: clinical trial. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:441-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16001374>
16. Shahriari HA, Tokhmehchi F, Reza M, Hashemi NF. Comparison of the effect of amniotic membrane suspension and autologous serum on alkaline corneal epithelial wound healing in the rabbit model. *Cornea*. 2008;27:1148-1150. Disponible en: http://journals.lww.com/corneajrnl/Abstract/2008/12000/Comparison_of_the_Effect_of_Amniotic_Membrane.10.aspx

Recibido: 5 de febrero de 2011.

Aprobado: 26 de febrero de 2011.

Dra. *Taimi Cárdenas Díaz*. Servicio de córnea. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: taimicar@infomed.sld.cu
