



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

**Programa de Doctorado de BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN  
TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD**  
**Facultad de Medicina**  
**Universidad de Málaga**

**TESIS DOCTORAL**

**MASCARILLAS FACIALES Y ENDOFTALMITIS TRAS  
INYECCIONES INTRAVÍTREAS EN EL PERÍODO  
COVID**

**Juan Marín Nieto**

**Febrero, 2025**

**Director:**

**Ignacio García Basterra**

**Tutor:**

**Manuel Francisco Jiménez Navarro**





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Juan Marín Nieto

 <http://orcid.org/0000-0001-9514-3239>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña JUAN MARÍN NIETO estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada:

“MASCARILLAS FACIALES Y ENDOFTALMITIS TRAS INYECCIONES INTRAVÍTREAS EN EL PERÍODO COVID” realizada bajo la tutorización de MANUEL FRANCISCO JIMÉNEZ NAVARRO y dirección de IGNACIO GARCÍA BASTERRA.

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 26 de ENERO de 2025

Fdo.: JUAN MARÍN NIETO Doctorando/a	Fdo.: MANUEL FRANCISCO JIMENEZ NAVARRO Tutor/a





Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido,  
29071  
Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10  
E-mail: doctorado@uma.es



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



**Escuela de Doctorado**

Fdo.: IGNACIO GARCÍA BASTERRA  
Director de tesis





EFQM AENOR



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido.  
29071  
Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10  
E-mail: doctorado@uma.es

D. / D<sup>a</sup> Manuel Francisco Jiménez Navarro

Catedrático/a de Cardiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

D. / D<sup>a</sup> Ignacio García Basterra,

Facultativo especialista de Área de Oftalmología Del hospital Virgen de la Victoria de Málaga

CERTIFICA/N Que D/D<sup>a</sup>. JUAN MARIN NIETO

ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: "MASCARILLAS FACIALES Y ENDOFTALMITIS TRAS INYECCIONES INTRAVÍTREAS EN EL PERÍODO COVID", que considero tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y que la publicación en coautoría que avala la presentación de esta tesis y cuya referencia/s es/son:

-Marín-Nieto J, Reino-Perez C, Santillana-Cernuda G, Díaz-Bernal JM, Luque-Aranda R, García-Basterra I. FACE MASK CONTAMINATION DURING COVID-19 PANDEMIC. A STUDY ON PATIENTS RECEIVING INTRAVITREAL INJECTIONS. Retina. 2021 Nov 1;41(11):2215-2220. doi: 10.1097/IAE.0000000000003202. PMID: 33965993.

-Marin-Nieto J, Alba-Linero C, García-Basterra I. Correspondence. Retina. 2024 Jan 1;44(1):e3-e5. doi: 10.1097/IAE.0000000000003899. PMID: 37490768.

no ha sido utilizada en tesis anteriores ni en la Universidad de Málaga ni en otras Universidades.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en

Málaga 31 de enero de 2025

Firman todos

Director/es:

Director/a: Ignacio García Basterra

Tutor/a: Manuel Francisco Jiménez Navarro



# AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mi más sincero agradecimiento al Doctor D. Ignacio García Basterra. Sin él hubiera sido imposible comenzar y acabar este trabajo. Gracias por sus ideas, sus correcciones y consejos, y sobre todo, gracias por haber dedicado una buena parte de su tiempo e inteligencia a esta tesis.

Al Dr Manuel Francisco Jiménez Navarro, por estar siempre disponible, por su confianza, amabilidad y disposición.

A la Dra Carmen Reino Pérez, por su ayuda con la recogida de muestras y elaboración de los artículos. Su colaboración ha sido indispensable en este trabajo.

A la Dra Santillana por su trabajo en el laboratorio de Microbiología.

A mis compañeros del servicio de oftalmología del Hospital Virgen de la Victoria, por hacer el día a día más llevadero en esta profesión que compartimos.

A mis amigos y familiares por estar animándome y apoyándome en todo momento.

A mis padres, porque todo se lo debo a ellos y a mi hermano, por siempre guiarme en este camino y ser un ejemplo a seguir.

A Claudia y a mi hija Victoria por ser ambas lo mejor que me ha pasado.

Por último y no menos importante, esta tesis va dedicada a nuestros pacientes, especialmente a aquellos que han padecido esa temible complicación que es la endoftalmitis, para que con este trabajo estemos más cerca de evitar este problema.

*“Bien está que todos los hombres coman, pero que todos los hombres  
sepan. [..]*

*Yo tengo mucha más lástima de un hombre que quiere saber y no puede,  
que de un hambriento.”*

**-Federico García Lorca**



# **RESUMEN**

## **INTRODUCCIÓN:**

El uso extendido de las mascarillas en toda la población a raíz de la pandemia por covid supuso un cambio en la práctica clínica diaria. En el campo de la Oftalmología, concretamente al realizar inyecciones intravítreas, las mascarillas podrían aumentar el riesgo de endoftalmitis al acumular microorganismos cerca del globo ocular. Además, al redirigir el flujo exhalado hacia el ojo, el perfil de las bacterias hallado podría variar abundando patógenos más virulentos propios de la orofaringe.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Se recogieron muestras de las mascarillas quirúrgicas de la zona periocular y la zona bucal de mascarillas de 40 pacientes sometidos a intravítreas. En 20 de ellas se aplicó povidona yodada sobre la zona periocular de las mascarillas faciales y en las otras 20 no se aplicó ningún tipo de tratamiento. Se cultivaron las muestras para cuantificar las UFC (Unidades Formadoras de Colonia) y se identificaron las cepas bacterianas. Se recogieron datos acerca de las horas de uso de la mascarilla, aspecto externo, datos demográficos y patológicos de los pacientes.

## **RESULTADOS:**

La carga bacteriana en la zona periocular fue mayor en el grupo de más de 4 horas de uso en comparación con el grupo de menos de 4 horas (13,2 frente a 48,75 UFC/ $\mu$ L;  $P = 0,03$ ). El perfil bacteriano periocular no coincidió con el recogido de la zona bucal. La contaminación en la zona periocular disminuyó significativamente después de aplicar povidona yodada en el grupo de más de 4 horas de uso ( $P = 0,01$ ). El uso de povidona yodada se correlacionó fuertemente con un cultivo periocular negativo (OR = 9,0,  $P = 0,00$ . IC 1,63-49,44).

## **CONCLUSIÓN:**

La carga bacteriana periocular encontrada en las mascarillas es mayor cuando su uso es de más de 4 horas. El origen de estas bacterias parece provenir de la propia flora periocular y no de la orofaringe. Aplicando povidona yodada a la mascarilla la carga bacteriana disminuye. El uso de mascarillas podría ser un factor de riesgo para las endoftalmitis. Por ello, para la inyección intravítrea de medicamentos es recomendable un uso menor a 4 horas y la aplicación de povidona yodada periocular.



# ÍNDICE:

<b>1. Abreviaturas...</b>	<b>14</b>
<b>2. Justificación del estudio...</b>	<b>15</b>
<b>3. Objetivos...</b>	<b>17</b>
<b>4. Introducción...</b>	<b>18</b>
<b>4.1 Las inyecciones intravítreas...</b>	<b>18</b>
A) Las inyecciones intravítreas de antiangiogénicos: desde sus inicios hasta hoy...	18
B) Fármacos usados en el tratamiento intravítreo...	20
a) Fármacos antiangiogénicos actuales para el tratamiento intravítreo...	20
b) Implante de dexametasona intravítreo...	22
C) Estado actual de las intravítreas...	22
a) Incremento en el número de inyecciones intravítreas...	22
b) Causas del aumento en el número de intravítreas	24
<b>4.2 La endoftalmitis...</b>	<b>28</b>
A) Complicaciones de las inyecciones intravítreas...	28
B) Generalidades de las endoftalmitis...	29
C) Principal diagnóstico diferencial de la endoftalmitis: la inflamación ocular estéril...	30
D) Fisiopatología de la endoftalmitis por intravítreas (EPI)...	32
E) Protocolo de asepsia, factores de riesgo estudiados...	33
F) Protocolo de asepsia según guías de práctica clínica...	36
G) Tratamiento general de las endoftalmitis...	37
<b>4.3 Peculiaridades de las endoftalmitis por inyección intravítreas...</b>	<b>40</b>
A) Incidencia de las endoftalmitis por intravítreas en comparación con otras causas de endoftalmitis...	40
B) Patógenos aislados en las endoftalmitis tras inyección intravítreas en comparación con otras causas de endoftalmitis...	42
C) Prognosis de las endoftalmitis según el mecanismo de acción...	45
D) Causas del aumento de incidencia por Streptococcus	46

<b>4.4 La pandemia por covid y el uso generalizado de mascarillas en España.....</b>	<b>48</b>
<b>4.5 La mascarilla como posible fuente de infección en el paciente... ..</b>	<b>49</b>
A) La mascarilla como redireccionadora del flujo nasofaringe... ..	49
B) La mascarilla como reservorio de bacterias... ..	50
C) El reflujo de aire como alterador de la homeostasis de la superficie ocular... ..	53
a) Aumento de frotamiento en los ojos... ..	53
<b>5.-Hipótesis: .....</b>	<b>55</b>
<b>6.-Material y método:.....</b>	<b>56</b>
A) Diseño del estudio... ..	56
B) Población de estudio... ..	56
C) Recogida de muestra y procesamiento... ..	56
D) Análisis estadístico... ..	59
<b>7.-Resultados:.....</b>	<b>60</b>
A) Descripción de la muestra... ..	60
B) Aumento de la carga bacteriana en las mascarillas en función del tiempo... ..	61
C) Efecto de la povidona yodada y el grado de contaminación de la mascarilla... ..	62
D) Efecto de la povidona yodada y el grado de contaminación de la mascarilla según horas de uso.....	64
E) Análisis de asociaciones... ..	65
F) Perfil de microorganismos encontrados... ..	65
<b>8.-Discusión... ..</b>	<b>69</b>
A) Principales hallazgos del estudio.....	69
B) Justificación del estudio... ..	69
C) Aumento de la carga bacteriana en la zona periocular... ..	70
D) Perfil de los microorganismos aislados... ..	71
a) Ausencia de bacterias propias de la flora oral en la zona periocular... ..	71
b) Aislamiento de patógenos con mayor virulencia en la zona periocular... ..	73
E) Medidas profilácticas.....,	74
F) Limitaciones del estudio.....	75
G) Prevalencia de endoftalmitis post-inyección intravítrea... ..	76
a) Variabilidad de los protocolos de asepsia... ..	78
b) Baja potencia estadística de los estudios... ..	79
H) Estudio sobre prevalencia de endoftalmitis post-inyección intravítrea en nuestro centro.....	80
a) Prevalencia de endoftalmitis en el período precovid vs postcovid... ..	81
b) Diferencias entre ambos períodos... ..	83

I) Limitaciones del estudio sobre prevalencia de la endoftalmitis.....	85
J) Conclusión.....	87
<b>9.-Bibliografía.....</b>	<b>89</b>
<b>10.-Anexos... ..</b>	<b>107</b>
A) Facemask contamination in intravitreal injections.....	108
B) Facemask might increase the risk of endophthalmitis after intravitreal injection.....	120

# 1. ABREVIATURAS USADAS

AB -> Área bucal o periocular

AntiVEGF -> Anti-vascular endothelial growth factor

AP -> Área periocular

DM -> Diabetes mellitus

EMA -> Agencia Europea del Medicamento

EMQ -> Edema macular quístico

EPI -> Endoftalmitis post-inyección intravítrea.

FDA -> Agency of Food and Drug

INE -> Instituto nacional de estadística

IRGE -> Inyección Repetida de Gas Expansivo

TASS -> Toxic anterior-segment syndrome

UFC -> Unidades formadoras de colonias

## 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El uso universal de las mascarillas en los pacientes debido a la pandemia por covid-19 ha supuesto un gran cambio en cuanto a la práctica clínica habitual. Pese a que el uso de las mascarillas ya no es obligatorio por ley son muchos los pacientes que han adquirido el hábito de usarlas al acudir a consulta, especialmente aquellos de mayor edad. Por su cercanía al ojo, las mascarillas faciales son de especial interés en Oftalmología, ya que su uso podría suponer un aumento del riesgo de endoftalmitis post-inyección intravítrea (EPI).

Por un lado, se cree que la mascarilla podría actuar como reservorio de patógenos en la zona en la zona periocular, lo cual es un conocido factor de riesgo para las endoftalmitis. Además de este aumento, la flora periocular también podría cambiar, siendo reemplazada por bacterias de mayor virulencia procedentes de la cavidad oral y la nasofaringe. Existe evidencia de que en las endoftalmitis post inyección intravítrea el aislamiento de Streptococcus procedentes de la orofaringe es más frecuente que en otro tipo de endoftalmitis, lo cual se ha relacionado con un peor pronóstico visual.

A día de hoy, existe un protocolo de asepsia ampliamente aceptado pero que no tiene en cuenta cómo afecta la presencia de la mascarilla y las posibles medidas adicionales que deberían aplicarse para evitar un posible aumento de endoftalmitis, como por ejemplo, aplicar povidona yodada sobre la mascarilla a la hora de realizar la inyección. En la literatura no existe ningún estudio que haya evaluado la incidencia de endoftalmitis por inyecciones intravítreas con el uso de mascarillas en los pacientes y sin su uso en nuestro país.

Creemos que la tesis doctoral está justificada por las siguientes razones. En primer lugar, el tratamiento con inyecciones intravítreas de anti-VEGF es un tratamiento cada vez más extendido, siendo actualmente el procedimiento terapéutico invasivo más realizado en Oftalmología. Además, en los próximos años se espera que su número siga aumentando. En segundo lugar, la endoftalmitis es la patología más grave que se puede tener tras una inyección intravítrea ya que ocasiona un gran daño tisular en el globo ocular generando un pronóstico visual nefasto. Ante lo novedoso de este nuevo escenario y con la perspectiva de que en el futuro el uso de mascarillas en los centros sanitarios no sea inusual, consideramos de interés determinar si efectivamente las mascarillas aumentan la carga bacteriana en la zona periocular y si además, el perfil bacteriano se ve modificado al redirigir el flujo exhalado bacterias de origen orofaríngeo (más virulentas) al globo ocular y por el

propio contacto de la mascarilla. Creemos también relevante evaluar las posibles medidas de profilaxis a tomar; por ejemplo, si la aplicación de povidona yodada sobre la mascarilla disminuye de forma exitosa este hipotético aumento de patógenos. Por último, creemos interesante determinar si desde la implantación del uso de las mascarillas las endoftalmitis post-inyección intravítrea han experimentado un aumento con respecto a los meses previos.

### **3. OBJETIVOS:**

I.-Determinar si la carga bacteriana periocular aumenta en las mascarillas faciales usadas por los pacientes.

II. Determinar si este aumento es dependiente del tiempo de uso y/o del aspecto externo; es decir, si el tiempo de uso influye en el número de UFC periocular.

III.-Analizar el perfil microbiológico de la carga bacteriana encontrada en la zona periocular de la mascarilla y compararlo con el encontrado en la zona peribucal de estas para intentar determinar si el origen de esta contaminación periocular es nasofaríngeo.

IV.-Determinar si la aplicación de povidona yodada sobre la mascarilla reduce la carga bacteriana en la zona la mascarilla periocular.

V.-En el caso de que el uso de las mascarillas aumente la carga bacteriana periocular, analizar si ha existido un aumento de las endoftalmitis desde la implantación de las mascarillas y señalar si éstas han sido más agresivas que las del período precovid.

## 4. INTRODUCCIÓN

### **Las inyecciones intravítreas de antiangiogénicos: desde sus inicios hasta hoy**

La inyección intravítrea de antiangiogénicos (antiVEGF) es uno de los actos terapéuticos invasivos más frecuentemente realizados en Oftalmología en la actualidad [1].

El término “inyección intravítrea” hace referencia a una vía de administración terapéutica mediante la cual se consigue administrar el principio activo medicamentoso en el interior de la cavidad vítrea. Esta vía de administración medicamentosa comenzó a usarse por primera vez en 1911, cuando Ohm hizo uso de ella para inyectar aire en la cavidad vítrea como tratamiento para un paciente con desprendimiento de retina [2]. Posteriormente, en los años 80, la inyección de gas de tipo expansivo de forma repetida fue la base del tratamiento de algunos desprendimientos de retina en un método denominado IRGE (Inyección Repetida de Gas Expansivo), que permitía tratar de forma ambulatoria y en la consulta desprendimientos de retina con un desgarro único o varios juntos en el sector superior [3].

A partir del Endophthalmitis vitrectomy study (EVS) se generalizó el tratamiento de las inyecciones intravítreas de antibióticos en los años 1970-1980 [4]. Con la llegada de los antiVEGF el número de intravítreas anuales aumentó considerablemente. La ventaja de esta vía es doble: por un lado, se consigue altas dosis terapéuticas en la retina y coroides sin las reacciones adversas sistémicas que encontraríamos en caso de administrarse por ejemplo por vía endovenosa u oral; por otro lado, se solventa la incapacidad de los fármacos de alto peso molecular de penetrar en el interior ocular traspasando la barrera hemato-ocular.

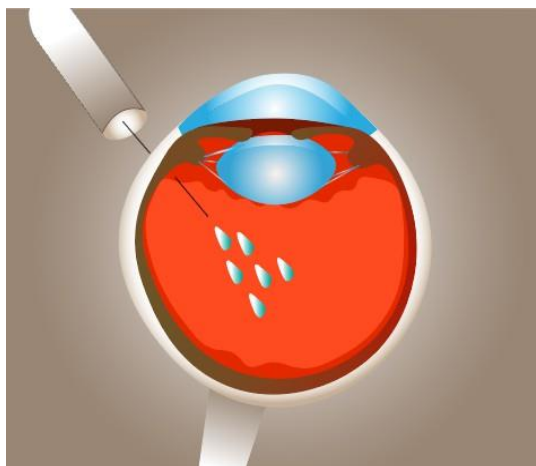


Figura 1. Los antiangiogénicos se administran de forma intravítrea mediante una aguja de calibre 30G penetrando en el interior ocular vía pars plana.

En cuanto a los factores de crecimiento vascular endotelial (*Vascular Endotelial Growth Factor* en inglés, abreviados como VEGF) son moléculas mediadoras en la formación de nuevos vasos en los tejidos, es decir, la angiogénesis. Las primeras hipótesis acerca de la existencia de esta molécula comenzaron en 1948, cuando Michaelson especuló con la presencia de un factor al que denominó "factor X" el cual estaría presente en la retina y sería responsable del crecimiento y desarrollo de la vascularización retiniana [5]. Su potencial como diana terapéutica fue establecido en 1971, cuando Folkmann, esta vez desde el campo de la oncología, señaló que si se conseguía bloquear esta molécula mediante un antagonista se podría detener el crecimiento tumoral al inhibir el crecimiento de los vasos nutricios del tumor [5].

En la década de los 80, dos grupos de investigadores consiguieron, de forma independiente, aislar el factor X de Michaelson, bautizándolo como Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF) [6]. En la década de los 90, diversos estudios confirmaron que esta era la molécula mediadora de la angiogénesis al encontrar niveles aumentados de VEGF en el vítreo en la retinopatía diabética proliferativa, el edema macular diabético (EMD) y la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE), entre otros [7]. Además, en ese mismo año se publicaron los resultados de otro estudio en el que tras inducir isquemia retiniana en primates se encontraron niveles elevados de VEGF en la cavidad vítrea [8]. Se puso así de manifiesto el papel relevante que tiene esta molécula en la mediación de la angiogénesis retiniana abriendo las puertas a posteriores investigaciones para usar esta molécula como diana terapéutica en patologías como DMAE o EMD [9].

Efectivamente en los años siguientes, entre 1995 y 1997, se comienzan a realizar estudios en animales demostrándose que su inhibición evita o reduce la angiogénesis retiniana además de regular la permeabilidad vascular en la retina. Finalmente, en 1997, la empresa farmacéutica Genentech comienza los primeros estudios en humanos con Avastin (Bevacizumab) como tratamiento de la angiogénesis en el crecimiento tumoral [10].

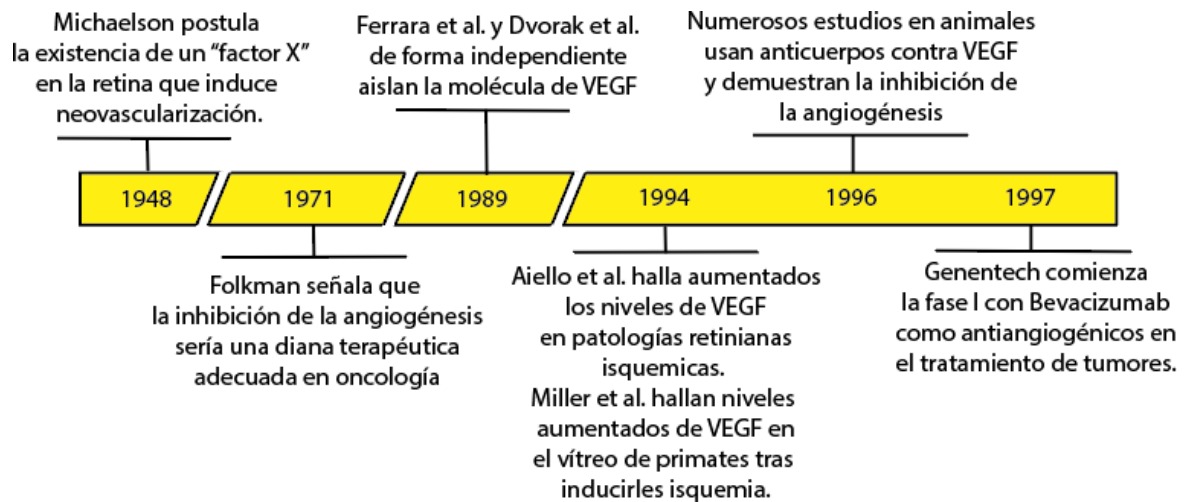


Figura 2. Principales hitos en el desarrollo de los antiVEGF.

## Fármacos usados en el tratamiento intravítreo

### Fármacos antiangiogénicos actuales para el tratamiento intravítreo

Actualmente en España están aprobadas cuatro moléculas diferentes de antiVEGF para su uso en Oftalmología: ranibizumab (Lucentis®), aflibercept (Eylea®), brolocizumab (Beovu®) y faricimab (Vabysmo®). En algunas patologías como es el caso de la retinopatía del prematuro se permite el uso de Bevacizumab como uso compasivo.

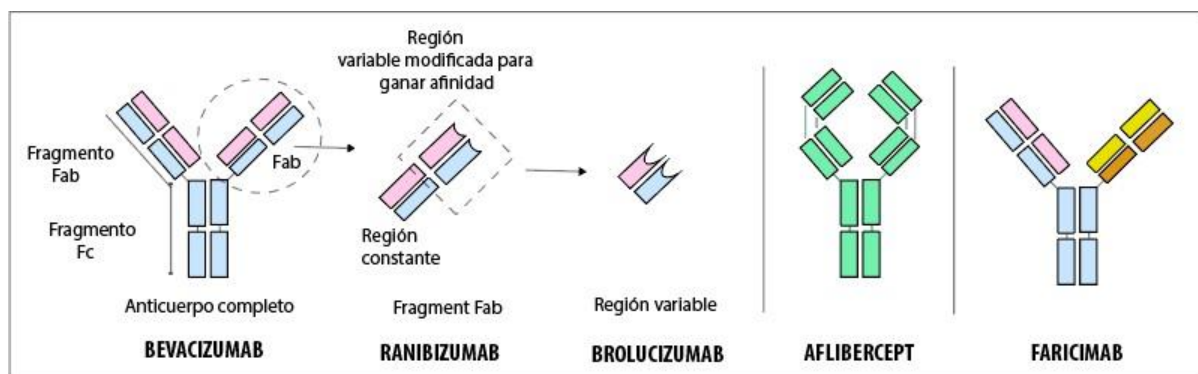


Figura 3. Estructura molecular de las diferentes moléculas antiVEGF.

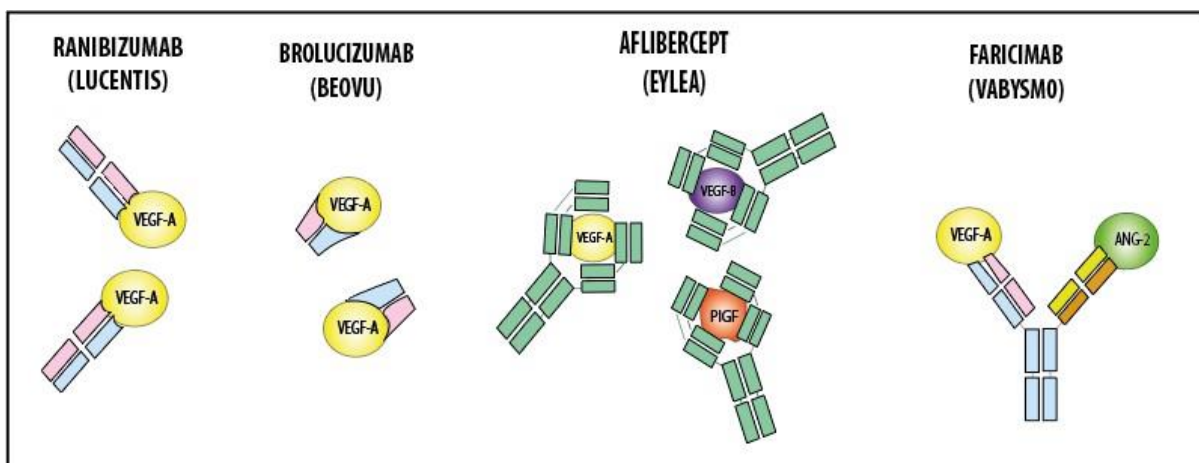
El primero en ser autorizado en España fue Ranibizumab (Lucentis, Novartis Pharmaceuticals, Basilea, Suiza), aprobado por la FDA en 2006 y por la EMA en 2007. Ranibizumab es la porción variable de otro antiVEGF con configuración de anticuerpo completo usado en oncología llamado Bevacizumab. Al eliminar la porción constante (Fc) se

consigue una molécula con mayor penetrancia (ya que al tener menor tamaño molecular atraviesa mejor la retina para llegar a la coroides). También se obtiene un menor paso a la circulación sistémica, ya que es la porción constante la que media el paso a la circulación sistémica [11, 12].

Aflibercept (Eylea, Bayer, Berlín, Alemania), la segunda molécula antiVEGF en ser distribuida, fue aprobada en 2011 y en 2012 por la FDA y la EMA, respectivamente. Aflibercept es una proteína de fusión que en algunos estudios se denomina “VEGF-trap”, ya que la molécula de VEGF queda “atrapada” dentro de la molécula de Aflibercept. En comparación con Ranibizumab, tiene cien veces más afinidad con la molécula de VEGF-A y mayor duración del efecto. Además, bloquea otras moléculas implicadas en la angiogénesis, como son la molécula de VEGF-B y el factor de crecimiento PlGF (*Placental growth factor*), aumentando su potencia terapéutica. En el estudio VIEW, se demostró que las inyecciones bimensuales de Aflibercept eran no-inferiores a Lucentis mensual [13].

Recientemente ha sido lanzado Brolucizumab (Beovu) que es solo el fragmento variable (Fv) del anticuerpo Bevacizumab. Al ser de menor tamaño molecular penetra mejor en la retina y permite con la misma cantidad de dosis, una mayor concentración de esta molécula y por tanto un efecto terapéutico mayor con el mismo volumen [14].

La última molécula disponible se denomina Faricimab (Vabysmo). Se trata de un anticuerpo completo con afinidad tanto para la moléculas de VEGF-A como para otra molécula denominada ANG-2 que media otra vía relacionada con la angiogénesis y la permeabilidad vascular [15].



**Figura 4.** Resumen de mecanismos de acción de los diferentes antiVEGF disponibles.

## **Implantes de dexametasona intravítreo**

Los antiVEGF no son el único principio terapéutico que puede administrarse en una inyección intravítrea, también existen otros como medicación anti-herpética como antibióticos. Destaca el implante de dexametasona, Ozurdex ®, aprobado originalmente en 2011 por la FDA para edema macular por trombosis venosa y que comenzó a usarse en España en 2014. Se trata de un polímero con 700 microgramos de dexametasona que experimenta una hidrólisis progresiva con la que consigue una liberación mantenida de medicamento durante 4-6 meses [16, 17]. Posteriormente ha ido aumentando sus indicaciones.

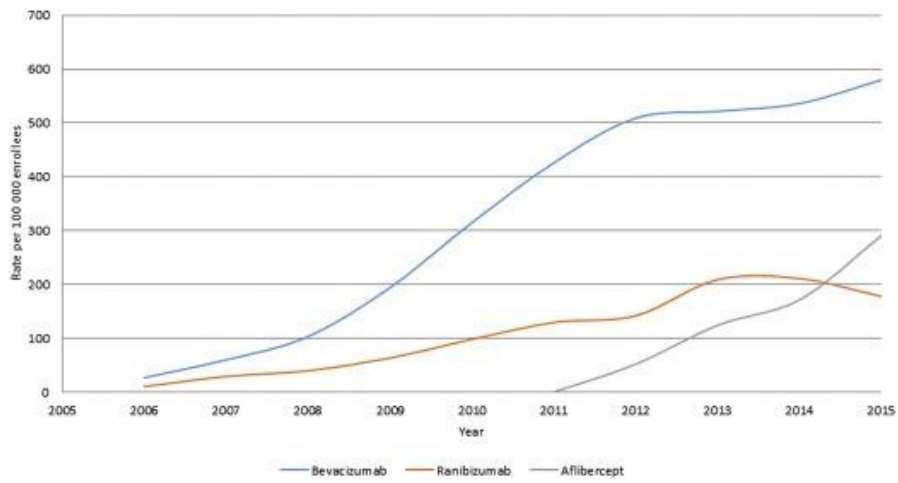
## **Estado actual de las inyecciones intravítreas**

### **Incremento en el número de inyecciones intravítreas.**

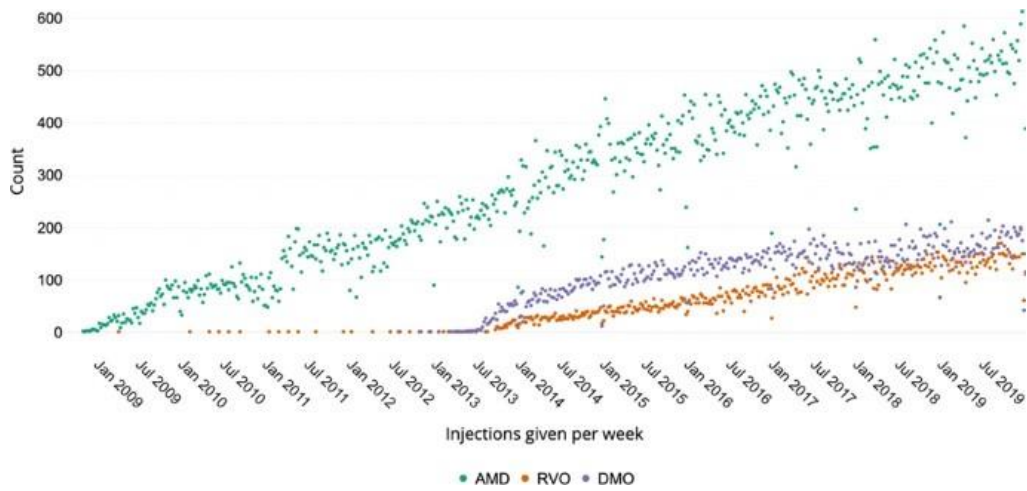
Desde su aparición, el uso de las inyecciones intravítreas de antiVEGF ha experimentado un crecimiento continuo. Entre 1997 y 2001, antes de la aparición de los antiVEGF, se estima que el número de inyecciones intravítreas a nivel mundial era tan solo de 5 mil al año, usándose la mayoría para tratar endoftalmitis y retinitis por citomegalovirus [18].

Si se toma como referente lo ocurrido en EEUU, en 2007, un año después de la aprobación de Ranibizumab por la FDA, el número de intravítreas ascendió hasta 8 mil inyecciones anuales [18] y en 2009, ya era de un millón, es decir, 200 veces más que a comienzos de la década [18, 19]. El crecimiento ha continuado desde entonces: en USA en 2013 se aplicaron 4 millones de intravítreas y en 2016, 6 millones [20]. Estudios realizados en otros centros y países han demostrado un crecimiento similar (EEUU [21], Londres [22], Seúl [23], Noruega [24]).

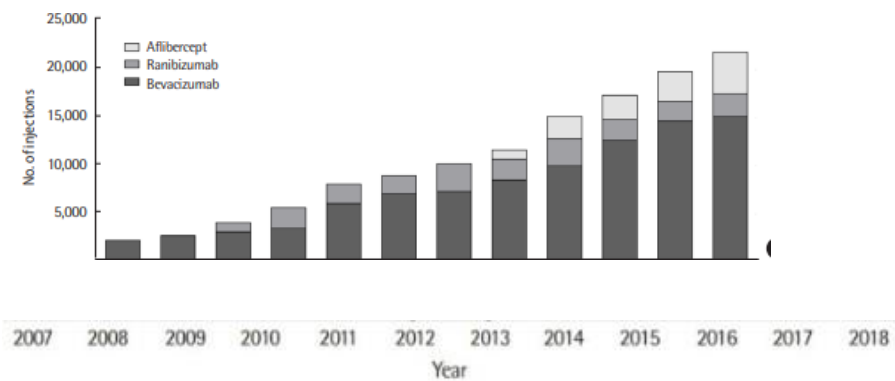
Actualmente el número de intravítreas anuales sigue creciendo. Algunos estudios han determinado un crecimiento anual mantenido de un 4.1% en el número de intravítreas administradas, lo que determina un elevado coste económico para los sistemas sanitarios [24].



**Figura 5.** Número de intravítreas desde 2005 a 2015 en EEUU [21].

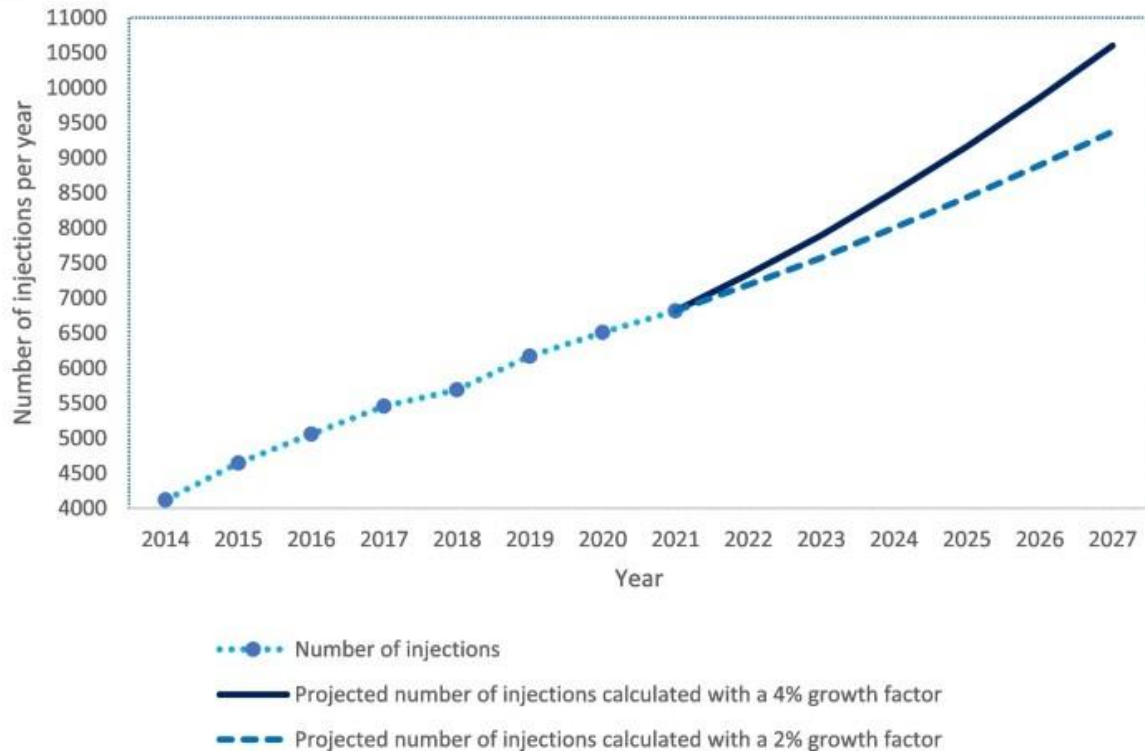


**Figura 6.** Número de intravítreas según indicación entre 2009 y 2019 en el Hospital Moorfields de Londres [22].



**Figura 7.** Número de intravítreas en Seúl (Corea). Gráfica adaptada de [23].

**Fig. 2**

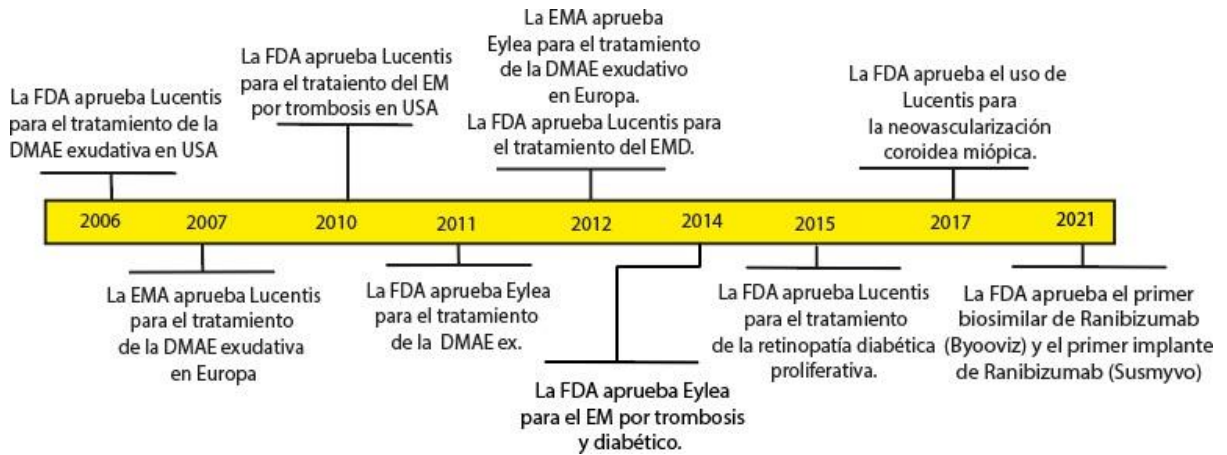


**Figura 8.** Crecimiento en el número de intravítreas esperado en un hospital terciario de Noruega [24].

## Causas del aumento en el número de inyecciones intravítreas y expectativas futuras

Las posibles causas de este aumento mantenido son las siguientes:

- Las indicaciones para la terapia intravítrea de antiVEGF incluyen enfermedades muy prevalentes. En un comienzo los estudios aprobaron el uso de la terapia intravítrea con antiVEGF para el tratamiento de la DMAE; sin embargo, en los años posteriores se consiguió su aprobación para el tratamiento del edema macular diabético, el edema por trombosis venosa retiniana, la neovascularización coroidea miópica, entre otras; patologías muy prevalentes [25, 26].



**Figura 9.** Aumento en el número de indicaciones para el tratamiento con antiVEGF.

- b) La corta vida media de los fármacos antiVEGF hace que estos deban administrarse repetidas veces. Este inconveniente se ha conseguido mejorar parcialmente con la aparición de Aflibercept y Beovu, que requieren menor posología, sin embargo, el número de inyecciones que debe recibir cada paciente es aún elevado [14, 15].
- c) La propia historia natural de las patologías tratadas implica constantes recidivas y reactivaciones. Esto ha obligado al desarrollo de diferentes estrategias de tratamiento y monitorización con el fin de optimizar los recursos en cuanto a número de consultas e inyecciones. En un comienzo, los primeros estudios como MARINA y ANCHOR [11, 12] defendieron una pauta mensual de revisiones e inyecciones como mejor esquema terapéutico. Otros estudios, como el estudio PIER, intentaron evaluar si una pauta más laxa, de una inyección cada 3 meses tras las tres primeras dosis de carga, era suficiente, encontrando resultados muy inferiores con respecto a los de MARINA Y ANCHOR [27]. Buscando un término medio, se han desarrollado alternativas como la denominada Treat&Extend evaluado en los estudios LUCAS, TREX-AMD, TREND o bien ProReNata evaluado en el estudio PRONTO [28]. Estas estrategias son las más usadas en España [30] y conlleva que de media los pacientes reciban una inyección cada 2.2 meses, tengan un total de 16 citas al año y se les administre 9.5 inyecciones anuales durante los primeros dos años tras el debut en pacientes con DMAE [29]. Se estima que la gran mayoría de los pacientes acaban recibiendo entre 20-50 inyecciones intravítreas a lo largo de sus vidas [29].

En un centro noruego analizaron el aumento en el número de pacientes diferenciando entre aquellos nuevos y aquellos con tratamiento durante más de un año, viendo que lo que hace que aumente el número de intravítreas es la cronicidad de este tratamiento [30].

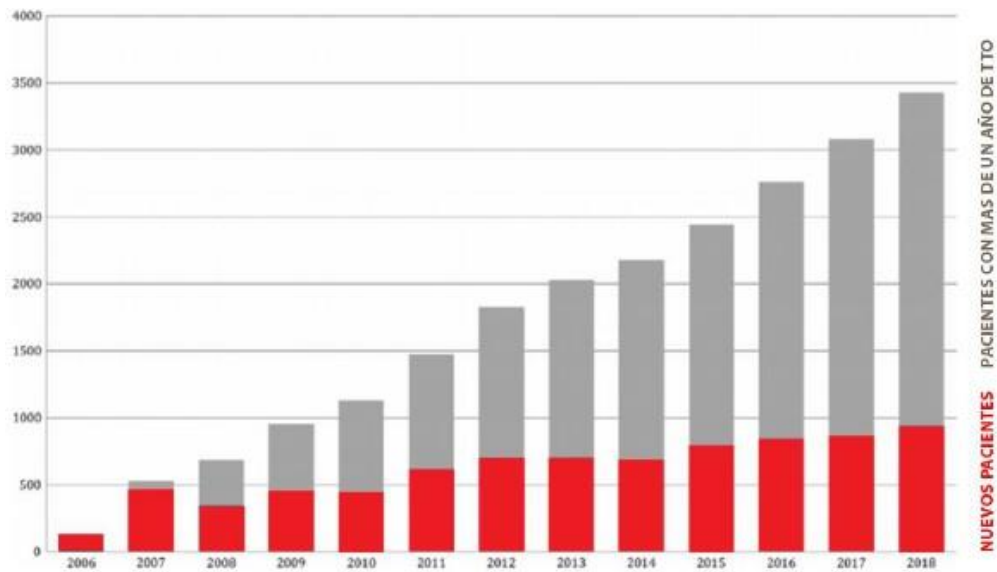
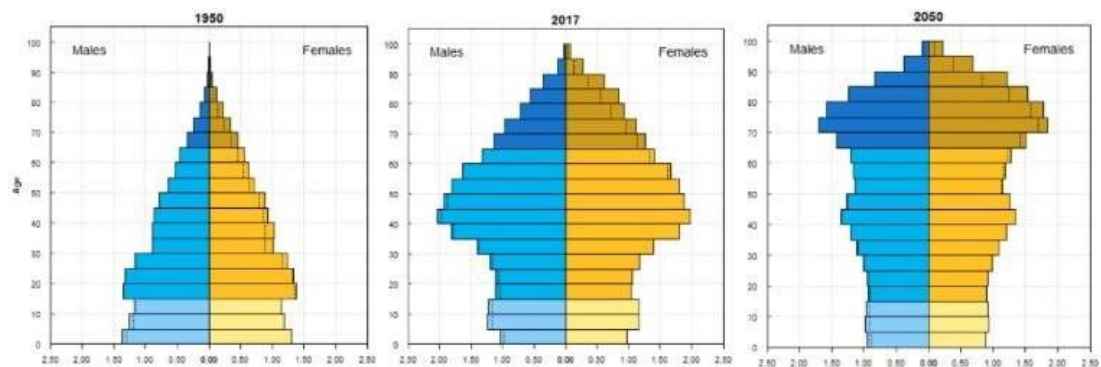


Fig. 1. Number of unique patients per year receiving intravitreal anti-VEGF therapy. The columns display the sum of new patients (dark grey) and patients that also received treatment the previous year (light grey).

**Figura 10.** Comparación entre pacientes con más de un año de tratamiento y nuevos pacientes en un centro terciario de Noruega [30].

d) El aumento de la esperanza de vida y los cambios en el estilo de vida actual hacen que cada vez sean más los pacientes que requieran de este tratamiento.



**Figura 11.** Se espera que la pirámide poblacional española se acabará invirtiendo en 2050 [Adaptación de los datos publicados en Moyano [31]].

Así, la DMAE va aumentando con la edad y es similar en ambos sexos, es infrecuente en menores de 55 años y su prevalencia global se estima en 1% para las personas de 65-74 años, un 5% entre 75-84 años y un 13% a partir de los 85 años [32]. En España, en enero del 2012, según el Instituto Nacional de Estadística (INE) había 8 029 667 de personas mayores de 65 años por lo que se estima que la población afectada era superior a las 750 000 personas [32]. Respecto a otras enfermedades también se espera que aumenten su incidencia en el futuro debido al cambio en los hábitos de vida que estamos experimentando. Por ejemplo, el caso del EMD (edema macular diabético), es un problema de salud global, ya que hay un total de 336 millones de diabéticos en el mundo y se espera para el año 2030 un total de 552 millones [32].

- e) Son actos terapéuticos fáciles de realizar, cortos, relativamente indoloros y bastante seguros lo que hace que el balance beneficio-riesgo sea a favor de la indicación.

Así pues, estamos ante un tratamiento relativamente nuevo que en pocos años ha llegado a convertirse en el acto invasivo terapéutico más frecuente en oftalmología a nivel mundial y que, además, se espera que cada vez sea más frecuentemente realizado. Los cambios en la práctica clínica que afecten a las inyecciones intravítreas son de gran interés clínico debido a la repercusión que van a tener en un gran número de pacientes.

## La endoftalmitis

### Complicaciones de las inyecciones intravítreas

Las inyecciones intravítreas de antiVEGF, pese a ser un acto rápido y técnicamente fácil de realizar, no está exento de complicaciones. Existiendo complicaciones leves de relativa frecuencia (como son hemorragia conjuntival, dolor ocular transitorio, aumento de pio transitorio, desprendimiento de vítreo posterior) y otras graves y por suerte, infrecuente, destacando entre estas últimas el desprendimiento de retina y la endoftalmitis post-inyección intravítrea (EPI) [33]. Además, hay que añadir complicaciones sistémicas que también han sido notificadas. Las frecuencias de las diversas complicaciones aparecen en la tabla siguiente:

Complicación oftalmológica		Frecuencia
Leves	Hemorragia conjuntival	10%
	Inflamación estéril intraocular	1.4-2.9%
	Aumento de pio transitorio o mantenido	2.4-38.3%
	Desarrollo de catarata	9.9%
Graves	Hemorragia intraocular	0.02%%
	Desprendimiento de retina	0-0.67%
	Endoftalmitis post-inyección intravítrea	0.02 %*
<b>SISTÉMICAS</b>		
	Cuadro de hipertensión arterial	0.59%
	Accidente cerebrovascular	0.5%
	Infarto de miocardio	0.4%

**Tabla 1.** Frecuencia de complicaciones tras inyecciones intravítreas [34, 35, 36]. \*La incidencia varía según diferentes estudios como se verá posteriormente.

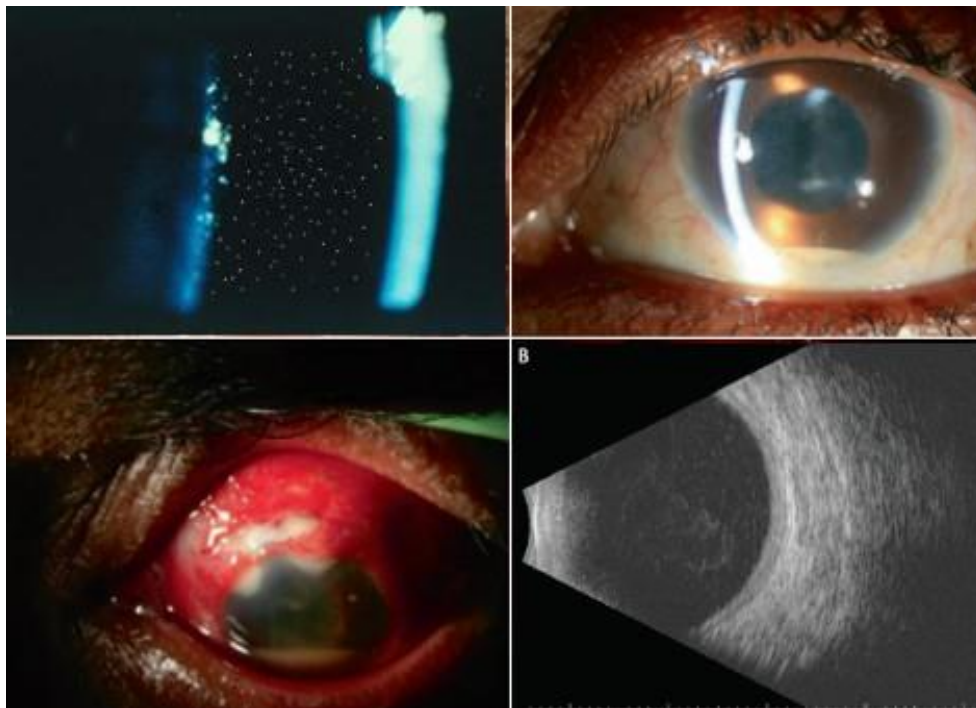
## Generalidades de las endoftalmitis

Las dos complicaciones de mayor gravedad de las inyecciones intravítreas son el desprendimiento de retina y la endoftalmitis, siendo el pronóstico visual peor en esta última.

El término endoftalmitis proviene del griego “endo” = interior, “oftalm” = globo ocular e “itis” = inflamación; por tanto, significa “inflamación del interior del globo ocular”. Se denomina así a la inflamación ya sea estéril o infecciosa de las capas internas del ojo con exudación en los fluidos intraoculares, principalmente al humor vítreo [37].

### Clínica de la endoftalmitis

Los síntomas y signos de presentación de la endoftalmitis fueron recogidos por los estudios Endophthalmitis Vitrectomy Study (EVS) y en el European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS) Study [4, 38].



**Figura 12.** Imágenes de diferentes tipos de presentación de endoftalmitis. a) Tyndall en cámara anterior, presente en las primeras horas de infección. b) Hipopión. c) Endoftalmitis asociado a blebitis con hipopion. d) Vitritis observable por ecografía [36].

En cuanto a los síntomas de presentación, los más frecuentes fueron la disminución de agudeza visual y el dolor, apareciendo la disminución visual en el 94 y 92.9% de los casos y el dolor en un 74 y 79% en los estudios del EVS y ESCRS respectivamente. En cuanto a los signos destacan el hipopión/tyndall, presentes en un 85 y 72% de los casos, seguido del edema palpebral, presente en un 34 y 46% de los casos de endoftalmitis según el EVS y ESCRS respectivamente [37, 38].

### **Principal diagnóstico diferencial de la endoftalmitis: la inflamación intraocular estéril**

En muchas ocasiones, tras un procedimiento invasivo puede producirse una inflamación estéril que simule una endoftalmitis. Un subtipo de esta inflamación ocular estéril es el denominado Toxic anterior-segment síndrome (TASS) que se produce en el polo anterior a menudo tras cirugía de cataratas en el que se produce una reacción inflamatoria estéril en las siguientes 24-48 horas tras la cirugía caracterizado frecuentemente por un edema corneal. La causa de esta inflamación estéril puede ser diversa; las hipótesis más aceptadas son:

- En algunos casos, la inflamación se produce por partículas de aceite de silicona presentes en la jeringa. La fluctuación en la temperatura, la agitación de la jeringa, pueden provocar que haya más partículas de silicona disueltas que pasen al vítreo [36].
- En otros casos se cree que es debido a inoculación de pequeñas cantidades de bacterias poco virulentas que son eliminadas tras una breve respuesta inmune inflamatoria.
- Algunos principios activos tienen más tendencia que otros a provocar inflamaciones estériles; estos principios activos son aflibercept y brolocizumab. Así en el caso de aflibercept (Eylea) al bloquear la vía PIGF se inhibe una cascada de señalización mediadora de inflamación que puede fomentar otras vías secundarias; la acumulación de mediadores puede poner en marcha otras vías y desencadenar una respuesta inflamatoria [11]. En el caso de brolocizumab parece deberse a una reacción de hipersensibilidad tipo IV [39, 40].

El diagnóstico diferencial entre una endoftalmitis infecciosa y un cuadro de inflamación intraocular estéril sigue siendo un reto diagnóstico. En la siguiente tabla se muestran algunas diferencias:

<b>Características</b>	<b>Endoftalmitis infecciosa</b>	<b>Inflamación estéril</b>
<b>Momento de presentación</b>	A partir del segundo día	Variable. (incluso en menos de 24 horas)
<b>Dolor</b>	Moderado-severo	Leve
<b>Agudeza visual</b>	Descenso marcado	Descenso leve-moderado
<b>Reacción en cámara anterior</b>	Moderado-severo	Leve-moderado
<b>Fibrina</b>	Presente por lo general	Ausente
<b>Hipopion</b>	A menudo presente	Ausente
<b>Reacción en cavidad vítrea</b>	Moderado-severo	Leve-moderado

**Tabla 2.** Principales características diferenciales entre endoftalmitis e inflamación estéril intraocular.

Los principales factores de diferenciación que encontramos entre ambos cuadros son el momento de la presentación clínica, así como la gravedad de la inflamación y los síntomas.

En el caso de las endoftalmitis infecciosa, debido a que los microorganismos deben multiplicarse para desencadenar la inflamación, la presentación se produce a los 2-3 días, con un rango entre 1-6 días tras la inyección; en el caso de las inflamaciones estériles aparece más precozmente, incluso en menos de un día [39].

La presencia de signos de inflamación severa también es específico de endoftalmitis; en un estudio que compara ambos cuadros, el 100% de los pacientes con endoftalmitis presentaron al menos uno de los siguientes: precipitados queráticos, hipopion, fibrina o sinequias anteriores. Ninguna de estas características fue apreciable en los casos con solo inflamación intraocular [39]. La presencia de dolor fue más frecuente en el caso de la endoftalmitis, aunque no es específica de esta. Una pérdida de visión marcada también es más característico

de las endoftalmitis [40]. Según la guía de la SERV: “Una aparición más precoz, menor pérdida de agudeza visual, menos dolor y ausencia de hipopion o un hipopion móvil, son sugestivos de una reacción no infecciosa” [36]. Aun así, las similitudes clínicas, la heterogenicidad de la presentación clínica de los cuadros y lo habitual de que los cultivos sean negativos, hacen difícil distinguir ambos cuadros [36].

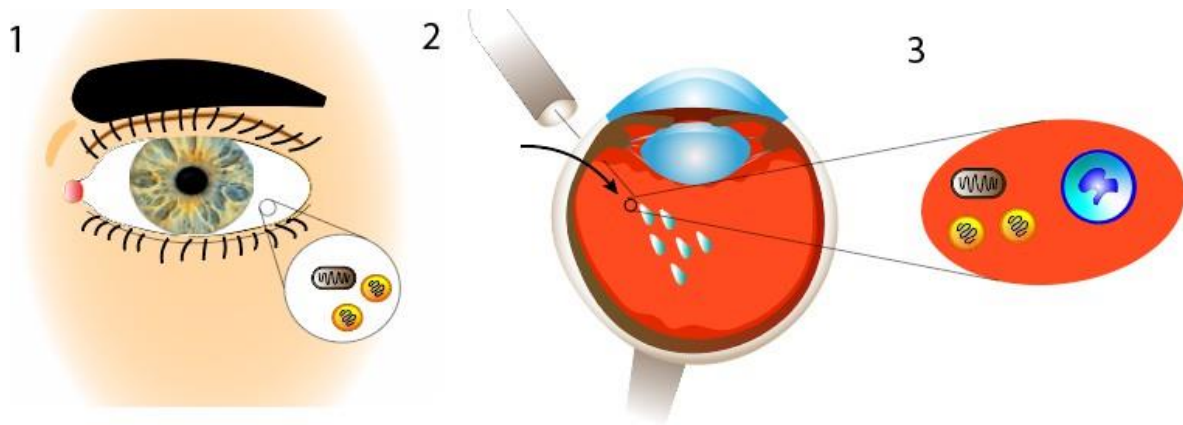
## **Fisiopatología de la endoftalmitis por inyección intravítrea (EPI)**

En cuanto al mecanismo de aparición de las endoftalmitis tras intravítreas hay tres factores a tener en cuenta: la cantidad de bacterias, la virulencia de las mismas y el estado del paciente.

A) **Carga bacteriana.** En primer lugar, tiene que existir un arrastre de microorganismos desde la superficie al interior ocular. Los estudios han demostrado que el origen de las bacterias implicadas en las endoftalmitis proviene de la flora del propio paciente al contrastar la coincidencia entre las cepas aisladas en vítreo y en la superficie ocular del mismo paciente. Esto ha sido confirmado tanto en cirugía de cataratas [41] como en inyecciones intravítreas [42].

Si hay más cantidad de bacterias en la superficie como por ejemplo en casos de blefaritis o de conjuntivitis, es más probable que se produzca el arrastre de un número suficiente de bacterias como para desarrollar una infección [41, 43]. Como medida profiláctica, se aconseja no exprimir el párpado para evitar la salida de bacterias de las glándulas de Zeiss y Meibomio [44] y que antes de un procedimiento invasivo se traten otro tipo de alteraciones a nivel palpebral como ectropión, ya que pueden suponer un aumento del riesgo de endoftalmitis [41, 45].

B) **Virulencia de los microorganismos.** En segundo lugar, una vez el inoculo está en el interior ocular, estos microorganismos deben tener la virulencia suficiente como para vencer las defensas del hospedador. Se ha demostrado que durante la cirugía de cataratas la entrada de bacterias en el interior ocular es habitual, sin embargo, el inóculo es insuficiente virulento y la carga bacteriana es reducida como para generar una infección [46].



**Figura 13:** fisiopatología de la endoftalmitis. Los patógenos de la superficie ocular penetran por arrastre en el interior del globo ocular. Posteriormente deben evadir las defensas del huésped, lo cual dependerá del tamaño del inóculo y de la virulencia de las cepas arrastradas [46].

C) **Estado del paciente.** En tercer lugar, la edad avanzada también ha sido considerada un factor de riesgo de endoftalmitis; la disminución de función del sistema inmune conlleva también a que haya un mayor recuento de bacterias en la superficie ocular comparada con sujetos de menor edad [47].

Probablemente estos factores están interrelacionados, ya que una homeostasis alterada puede provocar una proliferación en la superficie ocular de cepas más virulentas en mayor número.

### Protocolo de asepsia en las inyecciones intravítreas, factores de riesgo estudiados

Diversas actuaciones han sido demostradas como eficaces para disminuir la incidencia de endoftalmitis. Las medidas profilácticas más estudiadas han sido aquellas destinadas a disminuir la carga bacteriana periocular:

**-Povidona yodada:** la profilaxis preoperatoria más aceptada y extendida consiste en aplicar colirios de povidona yodada diluido al 5% en el saco conjuntival tanto antes como tras la inyección. No se ha reportado hasta la fecha resistencia de ninguna bacteria frente a este compuesto. En cuanto a la concentración adecuada, aunque una dilución mayor de la povidona yodada consigue una mayor cantidad de iones libres de forma más rápida y una

disminución de la carga bacteriana en menor tiempo [48], Ferguson et al. demostraron que una concentración mayor, en concreto del 5% era mejor para erradicar la carga bacteriana especialmente si esta es alta, debido a que, aunque la concentración menor (al 1% en este caso) consigue tener más iones libres, estos se consumen rápidamente y no pueden hacer frente a una carga bacteriana alta [49].

Aunque la povidona yodada se considera el gold estándar en cuanto a profilaxis prequirúrgica en oftalmología, algunos pacientes experimentan sensibilidad al yodo o alergia. En estos pacientes, el colirio más usado es una dilución de clorhexidina. La clorhexidina es una biguanida catiónica que daña la estructura bacteriana provocando una desorganización de la membrana citoplasmática y la posterior muerte celular. Tiene actividad de amplio espectro contra bacterias grampositivas y gram negativas, hongos y algunos virus con cubierta lipídica, pero no es eficaz contra las esporas. Sin embargo, existen preocupaciones de seguridad sobre el uso de clorhexidina, porque no se ha investigado adecuadamente como profilaxis para la endoftalmitis postoperatoria [50, 51]. Aún no se ha determinado la concentración ideal y el tiempo de contacto para la aplicación de clorhexidina.

**-No usar antibióticos pre y post-infección:** Existe evidencia suficiente que demuestra que la aplicación de antibiótico preinyección no disminuye el riesgo ni aporta ningún tipo de reducción del riesgo [52, 53]. Es más, dos estudios diferentes han demostrado que los antibióticos pre-inyección pueden ser perjudiciales, ya que demostraron un aumento del riesgo de endoftalmitis de un 1.7 [54] y de 3 veces [55] más que sin usarlos. Se cree que esto es debido a la selección de las cepas con mayor resistencia a antibióticos así como al efecto nocivo de los antibióticos en la homeostasis conjuntival. Esta hipótesis está respaldada por otro estudio que analizó las cepas responsables de las endoftalmitis tras cirugía de cataratas durante 10 años y encontró un aumento de bacterias resistentes a fluoroquinolonas y oxacilina [56, 57]. Este riesgo aumenta también si se combinan los antibióticos con corticoides [57].

**-Higiene de manos y uso de guantes estériles:** Por lo general, en todas las guías de buena práctica clínica se recomienda el uso de guantes estériles para la inyección de intravítreas [58, 59]

**-Mascarilla en sanitarios o bien política estricta de no hablar:** ambas han demostrado eficacia en disminuir el riesgo de endoftalmitis (este punto se desarrollará más ampliamente a posteriori).

**-Tipo de molécula:** En cuanto al tipo de inyección no se ha visto que haya diferencias significativas; si bien en algunos estudios parece que hay más riesgo con aflibercept, son estudios en los que no se ha diferenciado entre inflamaciones estériles e infecciosas [60]. Con los implantes de dexametasona sí se ha demostrado un ligero aumento de endoftalmitis [61 62], probablemente por el mayor calibre que precisan para su aplicación. La tasa también aumenta en caso de triamcinolona [63].

**-Inyecciones intravítreas precargadas:** Las inyecciones precargadas son aquellas que no precisan una manipulación en farmacia hospitalaria para su formación. Presenta tres ventajas principales: menor manipulación lo que disminuye la posibilidad de contaminación, un mejor ajuste de dosis y además la probabilidad de tener un menor número de burbujas de silicona y residuos que puedan ocasionar inflamaciones estériles [64].

Otros factores de riesgo estudiados en la literatura y que no parecen ser relevantes en cuanto a un posible aumento o disminución de las EPI son:

**-Localización: quirófano o consulta.** Un metaanálisis de 31 estudios determinó que no había diferencias significativas en cuanto a realizar este procedimiento en consulta o en quirófano (0.03% vs 0.02%). [65]. En España [66] en 2016, la Agencia Gallega Avalia-t publicó un informe denominado “Inyecciones intravítreas. Efectividad y seguridad en función del lugar del procedimiento”, según el cuál: “los resultados sugieren que las IIV pueden realizarse tanto en quirófano como en consulta o sala limpia, siempre y cuando se cumplan una serie de medidas de asepsia, como indican las fichas técnicas de los fármacos”. En Andalucía por ejemplo se considera este tratamiento como “ambulatorio, que no requiere de quirófano y que suele realizarse en las propias consultas”.

A propósito del tema de la presente tesis, un estudio sobre la contaminación de las mascarillas en el personal sanitario determinó que la contaminación era menor en quirófano [67].

**-Distancia y cuadrante de la inyección.** Existe un acuerdo general entre las guías IVI de que las inyecciones deben realizarse vía pars plana, entre 3,5 y 4 mm del limbo [68]. No existe un acuerdo claro sobre el cuadrante idóneo [69]. La mayoría de las guías dejan la selección del cuadrante al médico realizador de la inyección, en función de las consideraciones específicas del paciente. Si los pacientes reciben inyecciones repetidas, se recomienda cambiar los sitios de inyección para evitar la incarceration acumulativa del vítreo y la persistencia del orificio escleral [70].

**-Anestésico:** por lo general se aconseja usar anestésico tópico en colirio. Algunos estudios refieren que usar anestésicos tipo gel podría aumentar el riesgo de endoftalmitis al inhibir el arrastre de microorganismos y hacer que estos queden suspendidos en la solución tipo gel; no obstante, los resultados son contradictorios por lo que su uso no se desaconseja [71].

**-Paño estéril y espéculo o blefarostato:** En cuanto al paño estéril, aunque recomendable, no existen estudios que avalen su uso de forma obligatoria [59]. Lo mismo ocurre con el espéculo, se recomienda pero no es obligatorio. Los estudios no han reportado un mayor riesgo si no se usa espéculo o bien si se realiza una apertura ocular bimanual. Aunque se considera importante que no roce las pestañas, los estudios al respecto no han demostrado diferencias en la incidencia de endoftalmitis [72, 73]. También se aconseja no manipular el párpado en exceso ni exprimir el contenido de las glándulas para evitar la salida de bacterias [44].

**-Tamaño de la aguja:** los estudios han demostrado que no existen diferencias entre usar 30G o 27G. Aun así, se prefiere una aguja del menor tamaño posible [70].

**-Inyección bilateral el mismo día:** Por lo general bien tolerada por los pacientes. No presenta mayor tasa de complicaciones [74]. Se recomienda repetir el protocolo de asepsia completo para cada ojo con cambio de guantes y uso de nuevo material [74].

## Protocolo de asepsia según guías de práctica clínica

El protocolo de asepsia recomendado por la guía de práctica clínica de Euretina es el siguiente:

<b>Localización</b>	Quirófano o bien una sala especial o bien consulta.
<b>Anestésico</b>	Tópico.

<b>Antisepsia</b>	Con povidona yodada al 50% en el fondo de saco haciendo efecto durante al menos 30s. *Clorhexidina si es alérgico a povidona yodada.
<b>Antibiótico pre y post</b>	No recomendado
<b>Dilatación pupilar</b>	No necesaria.
<b>Blefarostato</b>	Recomendado
<b>Tipo de aguja</b>	30G
<b>Localización</b>	3-5-4 mm desde limbo. No recomendaciones en cuanto a cuadrantes
<b>Guantes estériles</b>	Recomendados
<b>Paño estéril</b>	Puede no ser esencial.

**Tabla 3.** Recomendaciones de Euretina como protocolo de asepsia para realizar el acto de inyección intravítrea [58]

## Tratamiento general de las endoftalmitis

En caso de que las medidas profilácticas hayan fallado y se desarrolle una endoftalmitis, la mayoría de guías indican los siguientes pasos [36].

### 1) Toma de muestra para cultivo de microorganismo.

Puede tomarse de humor acuoso, cuya técnica es más fácil pero tiene menor sensibilidad o bien del humor vítreo directamente (mejor si se hace con el vitreotomo). Si se cultiva posteriormente y se realiza una PCR, la sensibilidad aumenta [36].

### 2) Inyección intravítrea de antibióticos.

Los de elección son vancomicina 1mg en 0.1mL y 2mg en 0.1mL de ceftazidima ya que según estudios la vancomicina erradica el 99% de los microorganismos gram + y la ceftazidima el 100% de los microorganismos Gram - [36]. Previamente había sido usado

amikacina pero no era infrecuente que los pacientes presentaran infarto macular si la concentración no era la adecuada. Igualmente hay que determinar el estado del vítreo ya que los pacientes con silicona intraocular tienen menor cantidad de humor acuoso en el que se disuelve el medicamento y puede presentar toxicidad retiniana [36].

### **3) Inyección de corticoides intravítreos.**

Su uso es controvertido y no existen indicaciones claras sobre su uso. Teóricamente al inhibir la respuesta inflamatoria se disminuye el daño ocasionado en el interior ocular; esto ha sido demostrado en estudios en animales y en otras patologías como por ejemplo en la meningitis bacteriana, en la que la terapia coadyuvante con corticoides sí ha demostrado beneficio. Es de suponer que, dada la similitud entre la barrera hematorretiniana y la barrera hematoencefálica, los resultados sean reproducibles, sin embargo, no existen estudios randomizados que hayan encontrado un beneficio claro [75].

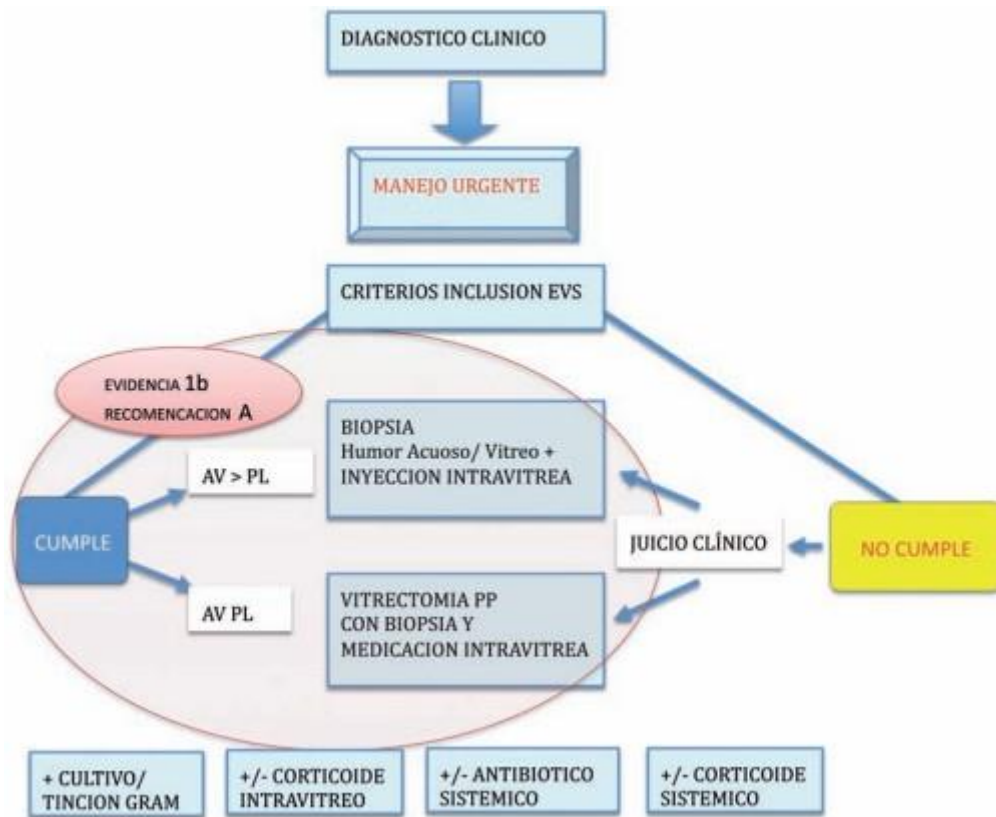
### **4) Vitrectomía vía pars plana.**

La mayoría de indicaciones de vitrectomía proceden del estudio EVS, que evaluó las endoftalmitis tras cirugía de cataratas por técnica extracapsular. Según el EVS se encontró una mejor AV final en aquellos casos en los que se realizó una vitrectomía vía pars plana siempre y cuando la AV al comienzo fuera de percepción de luz o menor.

### **5) Antibióticos y corticoides sistémicos**

Respecto a los antibióticos también su uso es discutido. Está aceptado el uso de moxifloxacino oral ya que alcanza buenas dosis a nivel intraocular aunque de forma lenta por lo que siempre hay que poner antibióticos intravítreos lo antes posible. Por lo general, no se usan antibióticos intravenosos por esta misma razón [36].

En cuanto a los corticoides sistémicos tampoco existen estudios randomizados que recomienden su uso. Al igual que los corticoides intravítreos se recomienda que el Oftalmólogo valore su uso. La dosis de prednisona 1mg/kg de peso/día es la más recomendada [36].



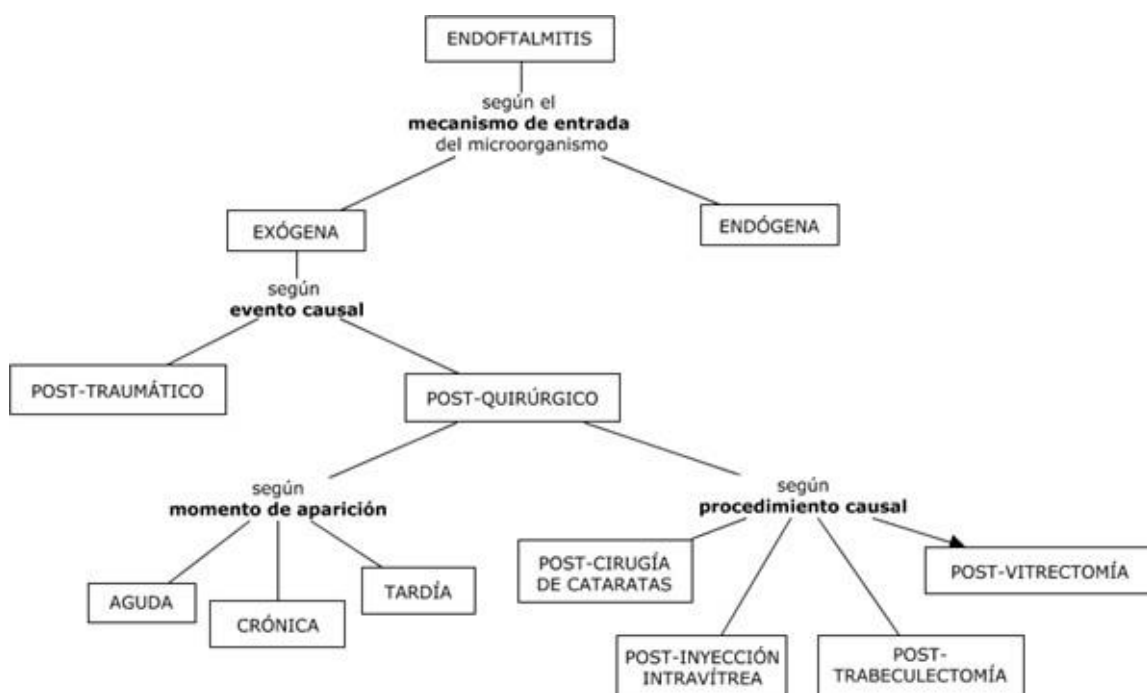
**Figura 14.** Manejo de la endoftalmitis aguda según la guía de la SERV 2017 [36].

## Peculiaridades de las endoftalmitis post-inyección intravítrea

### Incidencia de endoftalmitis por intravítreas en comparación con otras causas de endoftalmitis

Las endoftalmitis no son exclusivas de las inyecciones intravítreas sino que pueden producirse por diferentes mecanismos, cada uno de los cuales posee una serie de particularidades. Así, según la vía de acceso del microorganismo al interior del globo ocular, las endoftalmitis se dividen en “exógenas”, cuando son producidas por la inoculación directa desde el exterior del organismo y “endógenas”, cuando se deben a embolización vía sanguínea desde otra localización en el organismo.

A su vez, las endoftalmitis exógenas se pueden clasificar según el evento causal en “post-traumáticas” y “post-operatorias” (o “post-intervención”, es decir, iatrogénicas). Estas últimas se subdividen según el procedimiento causante: tras cirugías de catarata (la cual implica el 90% de los casos, especialmente si hay rotura capsular), tras vitrectomía, post-inyección intravítrea y post-trabeculectomía [36]. También según el tiempo de aparición desde el acto terapéutico se pueden clasificar en agudas (si aparece en menos de 6 semanas tras la cirugía) o crónicas (si aparece tras más de 6 semanas tras la cirugía).



**Figura 15.** Clasificación de las endoftalmitis según mecanismo de entrada del microorganismo y evento causal.

La incidencia de las endoftalmitis varía según el procedimiento causal y según las series (tabla 4). La incidencia de EPI es bastante reducida e incluso menor que en otros procedimientos, probablemente debido a que es un acto corto y la apertura que se realiza en la inyección intravítrea es autosellable y de un diámetro mucho menor que en otros procedimientos. La endoftalmitis por intravítreas tiene una incidencia estimada entre 0.025-0.16% siendo esta similar y sin grandes diferencias según la geografía (tabla 5).

Procedimiento	Incidencia de endoftalmitis
Facoemulsificación	0.015-0.5%
Inyección intravítrea	0.025-0.16%
Inyección de implante intravítreo de dexametasona	0.02% [62]
Otros procedimientos	
Cirugía extracapsular de cataratas	0.072-0.12%
Queratoplastia penetrante	0.08-0.2%
Trabeculectomía	0.2-0.7%
Vitrectomía 20G	0.018-0.14%
Vitrectomía 23 y 25G	0.23-0.84%

**Tabla 4.** Incidencia de endoftalmitis según las diferentes causas. Guía de la SERV [36].

Estudio	Localización	Incidencia de endoftalmitis (%)
Fileta et al [76]	Meta-análisis de 34 estudios	0.056%
McCannel et al [77]	Meta-análisis EEUU	0.049%

<b>Patel et al [78]</b>	Estudio en EEUU	0.028-0.056%
<b>Dossarps et al [79]</b>	Estudio en Francia	0.02%
<b>Mun et al [80]</b>	Estudio en Corea	0.0297%
<b>Chen et al [81]</b>	Estudio retrospectivo 2000-10	0.04%

**Tabla 5.** Incidencia de endoftalmitis post-inyección intravítrea reportada en diferentes estudios.

Pese a la baja incidencia de endoftalmitis por intravítreas hay que destacar dos aspectos: en primer lugar, las inyecciones intravítreas son cada vez más realizadas y superan en número al número de cataratas realizadas. En segundo lugar, los datos de incidencia de EPI están referidos por número de inyecciones intravítreas en total, es decir, como si cada inyección intravítrea fuera realizada siempre en un paciente diferente; sin embargo, los pacientes suelen requerir varias inyecciones a lo largo del tratamiento por lo que el riesgo acumulado por cada paciente es mayor. Un estudio ha señalado que el riesgo asciende a 0.843% al aplicar este criterio [82].

### Patógenos aisladas en las endoftalmitis tras inyección intravítrea en comparación con otras causas de endoftalmitis

Los estudios también reflejan que según el mecanismo de la endoftalmitis encontramos diferentes patógenos implicados (tabla 6).

<b>Tipo de endoftalmitis</b>	<b>Patógeno implicado</b>
<b>Tras intravítreas (EIP) [76-81]</b>	-Staphylococcus coagulasa negativo (38-70%) -Streptococcus viridans (14-33%) -Staphylococcus aureus (10%)
<b>Tras facoemulsificación (endoftalmitis aguda) [83]</b>	-Staphylococcus coagulasa negativo (56.9%) -Staphylococcus Aureus (20%) -Streptococcus viridans (10%)

	-Otros (10%)
<b>Tras traumatismo</b> [84, 85]	<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> (33.8%) <i>Bacillus subtilis</i> (8.7%) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (7.8%), <i>Escherichia coli</i> (6.4%)
<b>Tras facoemulsificación (endofthalmitis tardía)</b> [86, 87]	Propionibacterium species (63%) S epidermidis (16%), Candida parapsilosis (16%),
<b>Tras trabeculectomía</b> [87, 88]	-Agudas: Staphylococcus coagulasa negativos -Comienzo tardío: Streptococcus y gramnegativos como Haemophilus spp.
<b>Tras vitrectomía</b> [36]	-Staphylococcus epidermidis -Staphylococcus aureus

**Tabla 6.** Resumen de los principales patógenos implicados según el tipo de endofthalmitis.

Como se mencionó previamente en el epígrafe “Fisiopatología de las endofthalmitis por inyección intravítreas (EPI)”, el origen de las bacterias causantes de las endofthalmitis está en la superficie ocular de ahí que, independientemente del acto invasivo realizado, en primer lugar, el microorganismo más frecuentemente aislado pertenece a la familia de Staphylococcus coagulasa negativos (como el Staphylococcus epidermidis) [36, 76-81, 83-88].

Respecto al organismo más frecuentemente aislado en segundo lugar y centrándonos en concreto en las endofthalmitis tras cirugía de catarata y tras inyección intravítrea, sí existen diferencias. Encontramos así que en las endofthalmitis tras cirugía de catarata los microorganismos más comúnmente aislados en segundo lugar son Staphylococcus aureus y en las endofthalmitis por intravítreas son cepas de la familia de los Streptococcus. Este patrón es constante en diversos estudios (tabla 7) [36, 76-81, 83-90]. Por señalar algunos ejemplos, McCanel et [77] al en un metanálisis de la literatura sobre EPI acontecidas en EEUU entre 2005 y 2010, encuentran especies de Streptococcus con una frecuencia 3 veces más frecuente que en las endofthalmitis tras cirugía de cataratas recogidas en el EVS [37]. Fileta et al. [76] en

otro metanálisis de 2014 en el que se incluía un mayor número de artículos, reporta datos similares: el aislamiento de *Staphylococcus coagulasa* negativos sigue siendo el más frecuente con un 38.24% de los casos, pero seguido de cerca por la familia de los *Streptococcus* con un 29.41% total de los casos.

Estudio	Patógenos causantes
<b>Fileta et al. [76]</b>	- <i>Staphylococcus</i> CN spp. 38.24% - <i>Streptococcus</i> spp. 29%
<b>McCanel et al. [77]</b>	- <i>Staphylococcus</i> CN spp. 65.4% - <i>Streptococcus</i> spp. 30.8%
<b>Chen et al. [81]</b>	- <i>Staphylococcus</i> CN spp 43% - <i>Streptococcus viridans</i> 14% (frente a 5% en endoftalmitis tras cirugía de cataratas).
<b>Labardini et al [91]</b>	- <i>Staphylococcus</i> spp. 38%–60% - <i>Streptococcus</i> spp. 25%–33% - <i>Bacillus</i> species <10% - <i>Haemophilus</i> species <10%
<b>Busch et al [92]</b>	- <i>Staphylococcus</i> CN spp. 71% - <i>Streptococcus</i> spp. 17% - <i>Staphylococcus aureus</i> 12% -Otros 12%
<b>Simunovic et al [93]</b>	- <i>Streptococcus</i> aislados en EPI: 24.53% - <i>Streptococcus</i> aislados en endoftalmitis tras facoemulsificación: 6.25%

**Tabla 7.** Bacterias implicadas en endoftalmitis post-inyección según diversos estudios.

## Prognosis de las endoftalmitis post-inyección intravítreas en comparación con otras causas de endoftalmitis

Cuando se comparan las endoftalmitis por catarata, por intravítreas, por VPP y por trabeculectomía en cuanto a pronóstico visual, las endoftalmitis tras VPP tienen peor resultado visual debido a las sustancias tamponadoras usadas en la cavidad vítrea [94].

Al comparar el pronóstico de las endoftalmitis tras cirugía de cataratas y tras intravítreas, las endoftalmitis tras la segunda tienen peor pronóstico visual. El porqué de este peor resultado visual tiene dos posibles respuestas. Por un lado, algunos estudios en animales han demostrado que con un número menor de UFC intravítreo se puede desarrollar una endoftalmitis en comparación con el número de UFC necesario inyectado en cámara anterior [95] ya que vítreo es un compartimento estanco sin circulación lo que evita el arrastre de bacterias y promueve su crecimiento [95, 96]. Esto también concuerda con que la rotura de cápsula sea un factor de riesgo para la endoftalmitis en cirugía de cataratas.

Sin embargo, la teoría más aceptada es que este peor pronóstico es debido a la mayor prevalencia de bacterias provenientes de la flora oral como la familia de Streptococcus [67-72, 97] en las endoftalmitis tras intravítreas como se vio en el epígrafe anterior. Chen et al. en un estudio retrospectivo encontró que de los 4 casos con peor visión tras endoftalmitis post-inyección, el 75% se debía a Streptococcus viridans. Además, en las endoftalmitis causadas por este tipo de microorganismo, la evolución fue más tórpida y todos los pacientes tuvieron que ser sometidos a vitrectomía por desprendimiento de retina [55]. Resultados similares fueron encontrados en otro estudio de Simonett et al. en el que los pacientes con endoftalmitis por cepas de Streptococcus presentaban síntomas de forma más precoz, con una peor agudeza visual tanto inicial como final; además de una mayor probabilidad de ser sometido a vitrectomía [98]. Goldberg et al. reportan que tras un brote de endoftalmitis por bacterias de la familia de Streptococcus un 58% de los pacientes precisaron de enucleación [99]. Otros estudios reportaron que aquellos pacientes con endoftalmitis por Streptococcus tenían menos probabilidad de recuperar la visión inicial que aquellos con cultivo negativo o bien con infección por Staphylococcus [100, 101], además de una evolución más tórpida y peor respuesta al tratamiento [102].

## Causa del aumento de incidencia de endoftalmitis por *Streptococcus* spp en las endoftalmitis post-inyección intravítrea

Dado que la familia de *Streptococcus* comprende el 41% de la flora encontrada en cultivos salivares de adultos [103], el aumento de incidencia de *Streptococcus* en las EPI ha sido atribuido a la contaminación originada por la aerosolización de partículas procedentes de la flora oral del profesional realizador de la inyección [77]. Apoyando esta hipótesis, en procedimientos invasivos de técnica similar a las inyecciones intravítreas como por ejemplo, en las punciones lumbares en las que el profesional sanitario debe aproximarse a la zona de punción, se ha encontrado un perfil microbiológico similar [104-107]. También se ha barajado la contaminación oral como origen de artefactos en otras técnicas oftalmológicas, como por ejemplo a la hora de tomar cultivos por raspado corneal [108].

Para refutar esta hipótesis, Wen et al. midieron la dispersión de bacterias (medidas en UFC) de profesionales médicos en diferentes situaciones: (1) usando mascarilla facial, (2) sin mascarilla y sin hablar, (3) sin mascarilla y hablando, (4) sin mascarilla y hablando hacia un lado y (5) hablando e inclinado hacia abajo (tal y como estaría el oftalmólogo cuando realiza la inyección). Según sus resultados, se aisló un número menor de UFC en las condiciones de "máscara facial" y "silencio" en comparación con las condiciones de "sin máscara facial" y "cara inclinada" (tabla 8). Además, se demostró que la condición "cara inclinada", esto es, con la cabeza ligeramente girada hacia abajo simulando la posible posición del oftalmólogo al realizar la inyección intravítrea era la forma en la más UFC se aislaron [109]. Al analizar las especies aisladas, los *Streptococcus* representaron entre el 66,7% y el 82,6% de las UFC en las condiciones "sin mascarilla facial" y "con la cara inclinada". No se aisló ninguna especie estreptocócica en las condiciones de "mascarilla facial" y "silencio", siendo menor en aquellos que usaban mascarilla facial [109].

Estos resultados fueron apoyados por otro estudio realizado por Doshi et al. en 2012, donde se cuantifica el crecimiento de bacterias en placas de agar colocadas delante de voluntarios usando mascarillas y sin usarlas, encontrando más contaminación en el grupo sin mascarillas. Además, se demostró que si se aplica povidona yodada a las placas tras la exposición, el crecimiento de UFC se reduce drásticamente [110]. Estos dos estudios [109, 110] extraen sus conclusiones de simulaciones con voluntarios en condiciones estandarizadas.

Situación	Cantidad de UFC/placa	% Streptococcus spp
Sí mascarilla	0.3 (rango 0-2)	0%
No mascarilla y silencio	0.3 (rango 0-2)	0%
No mascarilla y hablando	10.5 (rango 0-63)	66.7%
Sin mascarilla y hacia abajo	1.5 (rango 0-13)	82.6%

**Tabla 8.** Resumen de los resultados de Wen et al. donde se midieron las UFC encontradas en 15 voluntarios cada uno de los cuáles repetía el proceso en 4 situaciones diferentes [109] .

En cuanto a la prevalencia de endoftalmitis en la práctica real, dos estudios también han encontrado que siguiendo una política estricta de no hablar, se reducía el número de EPI y también de aislamientos de patógenos procedentes de la nasofaríngeo. Garg et al. encontraron en un estudio retrospectivo que el hecho de seguir una política estricta de no hablar durante la inyección intravítrea disminuye el número de EPI pero además, reducía el número de patógenos procedentes de la naso y orofaringe aislados [111]. En concreto, en este estudio, se compararon dos años: en el primero de ellos no se tomó ninguna precaución en cuanto al uso de mascarillas o bien al hecho de no hablar durante el procedimiento de inyección intravítrea. En los siguientes dos años sí se instruyó al personal sanitario para no hablar de forma estricta durante el procedimiento. Encontraron un descenso en el riesgo de endoftalmitis ( $p=0.004$ ) además de una disminución del riesgo de tener endoftalmitis con patógenos asociados a flora oral ( $p=0.02$ ). Otro estudio retrospectivo muy similar en cuanto a material y método en el que también se comparaba de forma retrospectiva dos años con y sin política estricta de no hablar durante las inyecciones, encontraron igualmente una reducción en la incidencia de endoftalmitis (0.057% vs. 0.029%,  $p = .003$ ) y una disminución en las endoftalmitis por *Streptococcus spp* [112].

Existen aún discrepancias acerca de si no hablar durante las intravítreas es igualmente eficaz que usar una mascarilla facial. Si bien, Schimel et al. en una editorial argumenta que el uso de mascarillas faciales en el personal sanitario no está totalmente demostrado como medida de disminución de riesgo de endoftalmitis; indicando que una política estricta de no hablar parece ser igualmente eficaz [113], en las guías de práctica clínica de Euretina para las intravítreas sí se recomienda usar mascarillas faciales [58].

## La pandemia por covid y el uso generalizado de mascarillas en España

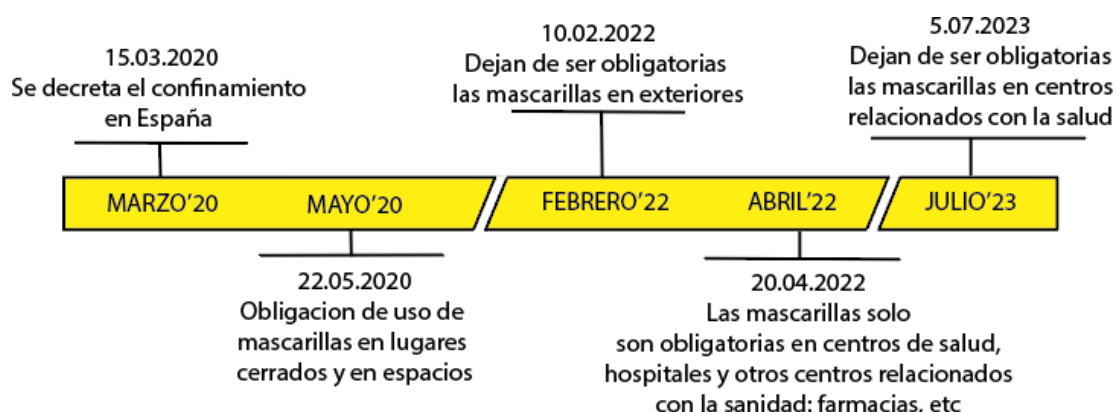
Como ya se ha mencionado, las inyecciones intravítreas son uno de los procedimientos invasivos más repetidos actualmente. Pese a tener una baja incidencia de endoftalmitis, estas son especialmente virulentas y de pronóstico nefasto. Esta peor prognosis se ha achacado a la presencia de bacterias procedentes de la flora oral del propio sanitario. Existe controversia acerca de si las mascarillas usadas por los pacientes podrían considerarse como un factor de riesgo.

### Cronología de las principales medidas de prevención de transmisión de la covid en España

La pandemia de covid-19 fue un acontecimiento global que precisó de medidas drásticas y novedosas para la población con el fin de evitar la propagación del coronavirus y la saturación de los hospitales y de las Unidades de Cuidados Intensivos. Dado que la transmisión del virus es principalmente por vía respiratoria se decretó el uso obligatorio de mascarilla unos meses después del comienzo de la pandemia. Los principales acontecimientos durante la pandemia aparecen recogidos en la Figura 16.

La obligación del uso de mascarilla en hospitales y otros centros de salud ha abarcado 30 meses aproximadamente, durante los cuales todos los pacientes estuvieron obligados a usar mascarilla durante las inyecciones intravítreas.

Aunque su uso no fue obligatorio por ley hasta mayo de 2020, el uso de las mascarillas fue generalizado por los pacientes ya desde comienzos de la pandemia [114].



**Figura 16.** Principales acontecimientos durante la pandemia en España [114].

## Las mascarillas como posible fuente de infección en el paciente

El papel de las mascarillas usado por los pacientes como posible fuente de infección es novedoso. Si bien es cierto que el uso de mascarillas faciales ya no es obligatorio en los hospitales y consultas, muchos pacientes han adoptado el uso de mascarillas como práctica habitual al acudir a algún centro sanitario no siendo infrecuente encontrar en el día a día a pacientes con mascarillas, especialmente aquellos de mayor edad que son los que más inyecciones intravítreas reciben [32].

Los posibles mecanismos mediante los cuales las mascarillas podrían aumentar el riesgo de endoftalmitis podrían clasificarse en tres variantes: (1) al redireccionar el flujo nasofaríngeo hacia el ojo, (2) al actuar como reservorio de microorganismos cerca del ojo y (3) al alterar la homeostasis de la superficie ocular y disminuir la función defensiva de la conjuntiva.

### (1) La mascarilla como redireccionador del flujo orofaríngeo hacia el ojo.

Ya en el comienzo de la pandemia y en vista de los estudios que situaban el origen de los *Streptococcus* causantes de las EPI en la nasofaringe del personal sanitario, se suscitó la alarma sobre si las mascarillas faciales en los pacientes podrían ocasionar que el flujo nasofaríngeo del propio paciente fuese redirigido hacia el globo ocular.

Para comprobar si existe flujo respiratorio hacia el globo ocular al usar mascarillas faciales, Hadayer et al. reclutaron a 10 voluntarios y midieron el flujo en tres situaciones diferentes: hablando, con respiración normal y con respiración profunda, así como con tres tipos diferentes de mascarillas (Figura 17). Para cuantificar el flujo usaron dos tipos de cámaras (una térmica con la que analizaron los cambios de temperatura ocurridos a nivel facial en la exhalación y otra cámara de CO<sub>2</sub> que era capaz de detectar directamente el flujo espirado) [115].



**Figura 17.** Tipos de mascarillas usadas en el estudio de Hadayer et al [115].

Se determinó que, independientemente del tipo de mascarilla usado (ya sea con 4 asas, con bandas elásticas y sujeción en las orejas o bien usando una mascarilla tipo FFP2), existe un flujo de aire hacia el ojo y, además, este flujo se detecta con más frecuencia al hablar o respirar profundamente. Aunque también se producía, con la mascarilla tipo FFP2 el flujo se registraba un menor número de veces. Este estudio solo mide la existencia o no del flujo, sin cuantificar la cantidad de bacterias expulsadas ni el tipo [115].

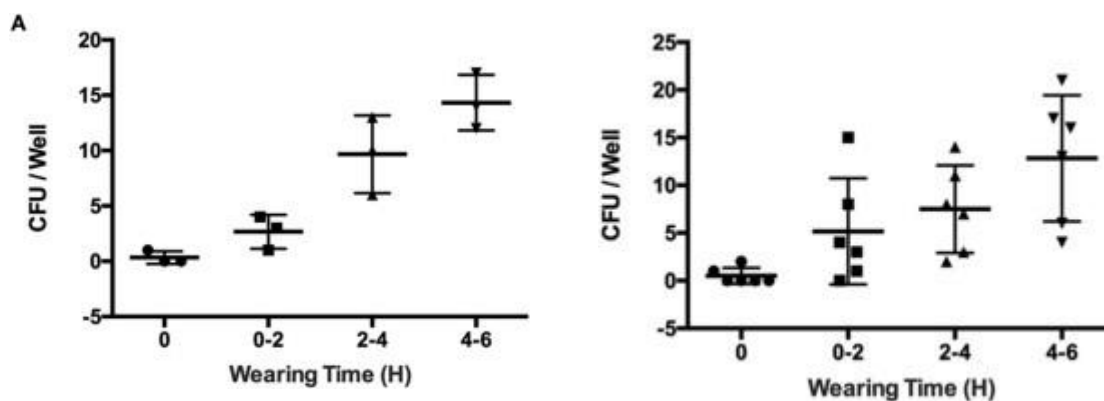
En cuanto a estudios que si cuantifican las UFC encontramos el estudio de Ravis et al. que colocaron placas de Agar justo debajo del reborde orbitario inferior con diferentes ajustes de la mascarilla: con un uso inapropiado con el reborde de la mascarilla por debajo de la nariz, con un uso apropiado cubriendo la nariz o bien tapando el borde superior de la mascarilla con cinta adhesiva. Hallaron que las UFC eran mayores de forma significativa al comparar un mal ajuste que con un ajuste apropiado. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al número de UFCs al usar las mascarillas adecuadamente o bien con el reborde tapado aunque la cantidad de contaminación bacteriana sí era menor [116]. Otro estudio sí encuentra diferencias significativas en la cantidad de partículas expulsadas al tapan el borde de la mascarilla frente a ‘no tapanlo’ pero solo cuando los pacientes a estudio hablaban [117]. En esta misma línea, otro estudio no encuentra diferencias significativas si se le pide a los voluntarios que exhale durante 5 segundos de manera mantenida pero sin hablar [118].

A la hora de caracterizar el tipo de cepa hallado Phasukkijwatana et al., encuentran que las especies más frecuentemente aisladas fueron de la familia de los Staphylococcus. Las cepas de Streptococcus fueron aisladas sólo en aquellas situaciones en las que el voluntario hablaba y no en el resto [119]; hallazgos que concuerdan a los de Wen et al. y Patel et al. [109, 120]. Además, en este mismo estudio encontraron coincidencia entre la flora encontrada en la mascarilla y la encontrada en placas controles dejadas en las habitaciones en las que se realizó el experimento, de tal forma que el origen de la contaminación de la mascarilla parece ser externo y no provenir del paciente.

### **(B) La mascarilla como reservorio de bacterias en la zona periocular**

De forma similar al apartado anterior, no existen estudios hasta la fecha que hayan determinado el papel de la mascarilla como reservorio de bacterias en pacientes. Tan solo existen algunos estudios de otras especialidades que han analizado este hipotético papel de las mascarillas faciales en el personal sanitario: Zhiqing et al. estudiaron si el uso continuado de mascarillas en profesionales traumatólogos puede suponer una fuente de contaminación del campo

quirúrgico. Para ello realizaron un recuento de las UFC tras tomar muestras de las mascarillas de diferentes cirujanos clasificándolas según el tiempo de uso. Encontraron que para cada individuo a mayor tiempo de uso, mayor cantidad de UFC; en el recuento total al incluir todos los individuos del estudio encontraron diferencias significativas sólo al comparar las mascarillas con 0 horas de uso y aquellas con más de 4-6 horas (figura 18). Además, la cantidad de bacterias aumentó en la mascarilla en función del tiempo mientras que otras mascarillas de control dejadas en quirófano no aumentaron de igual manera con el tiempo, lo que parece indicar que la contaminación de la mascarilla parece provenir de la propia flora del personal sanitario y no del ambiente externo [121]. Este estudio, sin embargo, no determinó el tipo de bacteria que crece.



**Figura 18.** Gráfica que relaciona las UFC encontradas según las horas de uso para un mismo cirujano. A mayor cantidad de horas, mayor contaminación. En total, debido a la variabilidad entre diferentes cirujanos, solo encuentras diferencias significativas entre las mascarillas con 0 horas de uso y aquellas con más de 4-6 horas de uso.

En cuanto a estudios que hayan analizado el tipo de bacteria, de nuevo solo hay algunos realizados en mascarillas de personal sanitario y no en pacientes. Sachdev en al. en el que analizan la contaminación de las mascarillas en la práctica clínica dental y su posible papel como fuente de infección nosocomial. Encuentran que la principal familia de bacterias aisladas en las mascarillas son *Staphylococcus* spp. (26.35%) seguidos de *Pseudomonas* spp. (17.82%) y posteriormente *Streptococcus* spp. (15.50%) tras 30 minutos de uso [122]. Luksamijarulkul [67] et al. igualmente encuentran que las cepas más frecuentemente aisladas son *Staphylococcus* spp., seguida de *Pseudomonas* spp. (41 y 38% respectivamente en la zona externa y 34% en ambos en la zona interna de la mascarilla). Dado que los

Staphylococcus spp. son comensales propios de la piel, estos resultados parecen indicar que la fuente de contaminación de las mascarillas pueda ser el propio medio exterior y la flora cutánea y no solo provenir del flujo exhalado del paciente.

Además, en ambos estudios se observa que el grado de contaminación variaba según las condiciones ambientales del uso de la mascarilla: las mascarillas usadas en consultas externas tenían mayor contaminación que otras usadas en otros departamentos [122]; en el estudio de Luksamijarulkul et al. hallan que la contaminación de las mascarillas en consultas es mayor que en quirófano y además, encuentran una correlación entre el grado de contaminación presente en el aire en determinados departamentos y el grado de contaminación de las mascarillas en su parte externa [67]. Todos estos resultados parecen indicar que en el grado de contaminación de la mascarilla un papel relevante además del tiempo de uso es el ambiente externo y que la contaminación de la mascarilla también podría provenir de este último.

Estudio	Qué mide	Resultados:
Wen et al (2011) [109]	Dispersión de bacterias	-Silencio: 74% Staphylococci spp. 0% Streptococci -Sin mascarilla y hablando: 77.7% Streptococci -Con mascarilla, reclinado y hablando: 82.6% Strepto
Patel et al (2021) [120]	Dispersión de bacterias	-Staphylococcus spp (64%) *Hablando: 11% Streptococcus *Silencio: 0% Streptococcus
Phasukkijwatana et al (2023)[119]	Dispersión mascarillas	-Staphylococci spp. (17.2%) -Micrococcus luteus (13.8%) -Streptococci spp (6.9%)*  *Streptococcus solo al hablar
Luksamij. et al (2014) [67]	Contaminación mascarillas	-Staphylococcus spp (57%) *Staphylococcus aureus (41%) -Pseudomonas spp. (38%)
Sachdev et al (2020) [122]	Contaminación mascarillas	-Staphylococci spp (26.35%) -Pseudomonas spp (17.82%) -Streptococci spp (15.50%)

**Tabla 9.** Resumen de microorganismos aislados en los diferentes estudios.

## **(C) El reflujo del aire exhalado como alterador de la homeostasis de la superficie ocular**

También se han publicado otros estudios en los que se estudia la homeostasis ocular y la incidencia de ojo seco con el uso de mascarillas faciales, hallando un aumento con el uso continuado de mascarillas [123].

La importancia de este hecho radica en que si la homeostasis de la superficie ocular fuese alterada es posible que los mecanismos de defensa habituales fallen o bien que la microbiota se vea alterada.

La conjuntiva es un tejido con función defensiva. Parte de esta función la consigue gracias a su flora que mantiene la homeostasis y la inmunoregulación. El cultivo de la flora normal conjuntival ha demostrado que el microorganismo más frecuente es el *Staphylococcus epidermidis* aunque existe gran diversidad encontrando *Corynebacterium*, *propionibacterium* y especies de *Klebsiella*[124]. Desde que se hizo obligatorio el uso de mascarillas, numerosos estudios han indicado que el uso de esta empeora los síntomas de ojo seco especialmente si son usados durante más de 3 horas así como la estabilidad de la lágrima [122, 125], llegando a acuñar el término “MADE” (mask associated dry eye). Existen estudios que además apuntan a que el hecho de que exista un constante flujo de aire hacia el ojo puede aumentar la temperatura de la conjuntiva pudiendo alterar su homeostasis [126], mientras que otros estudios han analizado la expresión de citocinas antes y tras usar mascarillas y han encontrado un aumento de citoquinas proinflamatorias [127], así como un cambio en los leucocitos encontrados, reportando un aumento de células T y natural Killers. [127]. Cuando la conjuntiva se altera, como por ejemplo, en aquellos pacientes con diabetes mellitus, se ha encontrado que la conjuntiva tiene más *Staphylococcus* productores de biofilm y con mayor resistencia a antibióticos [128]. También los pacientes con diabetes mellitus tienen más cantidad de *Staphylococcus* y *Streptococcus* en su flora normal [129]. De hecho, algunos estudios retrospectivos han encontrado diferencias en los patógenos causantes de queratitis bacterianas en el período precovid y postcovid [130], aunque otros estudios no han encontrado diferencias [131].

### **C.a) Aumento de frotamiento y manipulación periocular**

Diversos estudios han encontrado un aumento de los orzuelos desde el uso de la mascarilla [132, 133]. Aunque la causa de los orzuelos es multifactorial, dicho estudio apunta a que un

aumento de la manipulación de la superficie ocular podría ser la causa de este aumento; se hipotetiza que las molestias ocasionadas por el ojo seco asociado a mascarilla podrían estar detrás de esta mayor manipulación de la superficie ocular.

Aun así, en contra de lo que a priori pudiera pensarse, la mayoría de estudios, incluidos observacionales, han determinado que el hecho de llevar mascarillas hace que las personas tengan tendencia a manipular menos la zona periocular [134, 135].

En cualquier caso, el hecho de llevar la mascarilla podría alterar el equilibrio de la conjuntiva, cambiando la microbiota y alterando su homeostasis e impidiendo su función normal defensiva.

Por tanto, con este trabajo se intenta dilucidar el posible papel de la mascarilla facial como factor de riesgo en las endoftalmitis analizando la carga bacteriana en las mascarillas, viendo su cantidad, caracterizando las cepas, si coincide con lo exhalado y viendo si disminuye con betadine.

## 5. HIPÓTESIS

La hipótesis principal a testar en este estudio es comprobar si las mascarillas podrían actuar como reservorios de bacterias en la zona periocular en pacientes que van a ser sometidos a inyecciones intravítreas.

Otras hipótesis secundarias son:

- Determinar si el tiempo de uso de la mascarilla repercute en la cantidad de UFC encontradas en la zona periocular de las mascarillas.
- Caracterizar el tipo de bacteria más frecuente aislado en la zona peribucal y la zona periocular.
- Conocer si el perfil bacteriano hallado en las mascarillas de la zona pericoular es diferente a la flora cutánea periocular normal y analizar si las bacterias halladas son de perfil más virulento que la flora saprófita habitual de la piel periocular.
- Estudiar si la aplicación de povidona yodada sobre la mascarilla disminuye la carga bacteriana encontrada en ella.
- Conocer si el aspecto externo de las mascarillas permite predecir en el número de UFC periocular.

-

## **6. MATERIAL Y MÉTODO**

### **Diseño del estudio**

Para determinar si la carga bacteriana aumenta en las mascarillas, se diseñó un estudio prospectivo y observacional en el que participaron pacientes con retinopatías y maculopatías que precisaban de tratamiento con inyecciones intravítreas de antiVEGF.

Este trabajo se realizó de acuerdo con los postulados de la Declaración de Helsinki [136] y con el permiso del Comité Ético Provincial del Hospital Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. Todos los pacientes fueron informados del diseño del estudio y del proceso de recogida de muestras y firmaron el correspondiente consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio.

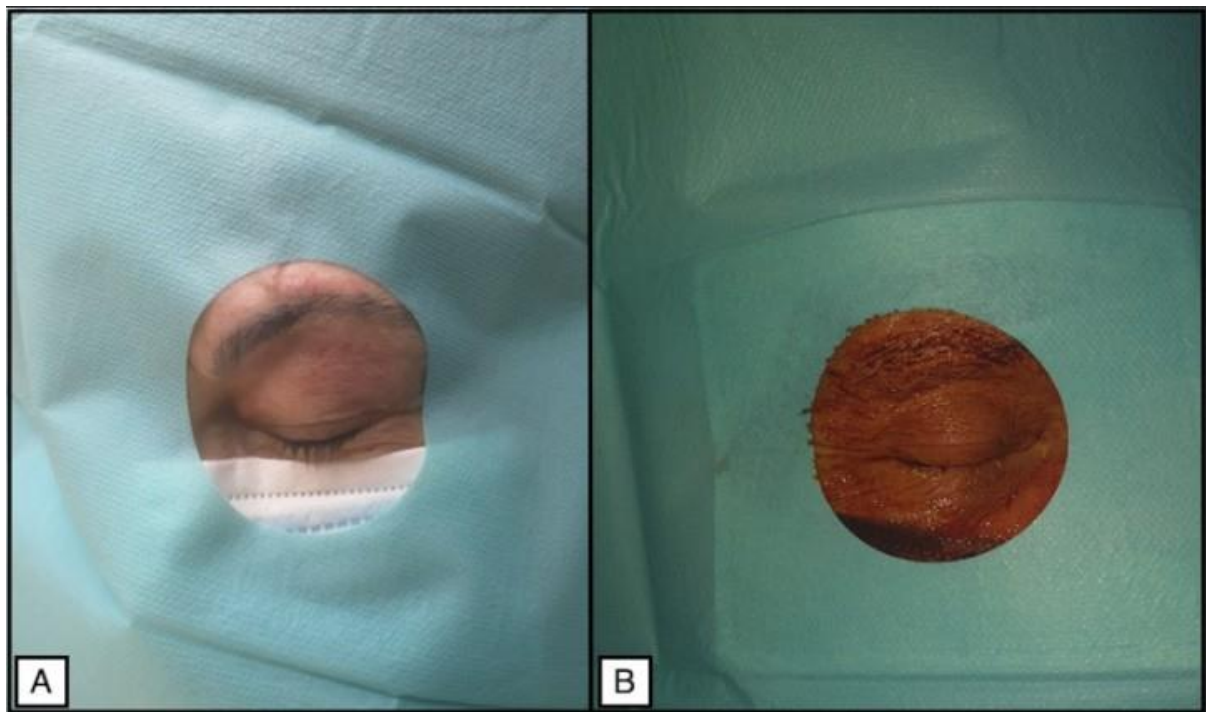
### **Población de estudio**

Criterios de inclusión: los pacientes incluidos fueron aquellos que acudieron con mascarilla de tipo quirúrgica como pueden verse en la Figura 20. Los pacientes que acudieron con mascarillas no quirúrgicas, de tela, FFP2 o bien higiénicas fueron descartados con el fin de restar variabilidad a la muestra y porque la mayoría de estudios publicados versan sobre este tipo de mascarilla.

Criterios de exclusión: cualquier sujeto con antecedentes de fiebre, tos, síntomas de las vías respiratorias superiores o últimos 10 días fueron excluidos por considerar que pueden tener un perfil bacteriano alterado. También se evitó incluir en el estudio a pacientes que estuvieran embarazadas, en período de lactancia o menores de 18 años (los antiVEGF no están recomendados en el caso de embarazadas o pacientes en período de lactancia).

### **Recogida de muestra y procesamiento de esta**

La muestra total fue de 40 pacientes y fue dividida a su vez en dos grupos de 20 individuos: en el primer grupo, antes de tomar la muestra, se aplicó povidona yodada al 10% tanto en la zona periocular de la mascarilla quirúrgica incluida en el campo quirúrgica, tal y como aparece reflejado en la Figura 19. También se aplicó povidona yodada sobre la piel periocular. En el segundo grupo, la muestra de la mascarilla facial se recogió sin la aplicación de povidona yodada previamente sobre la mascarilla facial (sí que se aplicó povidona yodada en la zona periocular cutánea como marca el protocolo de asepsia).

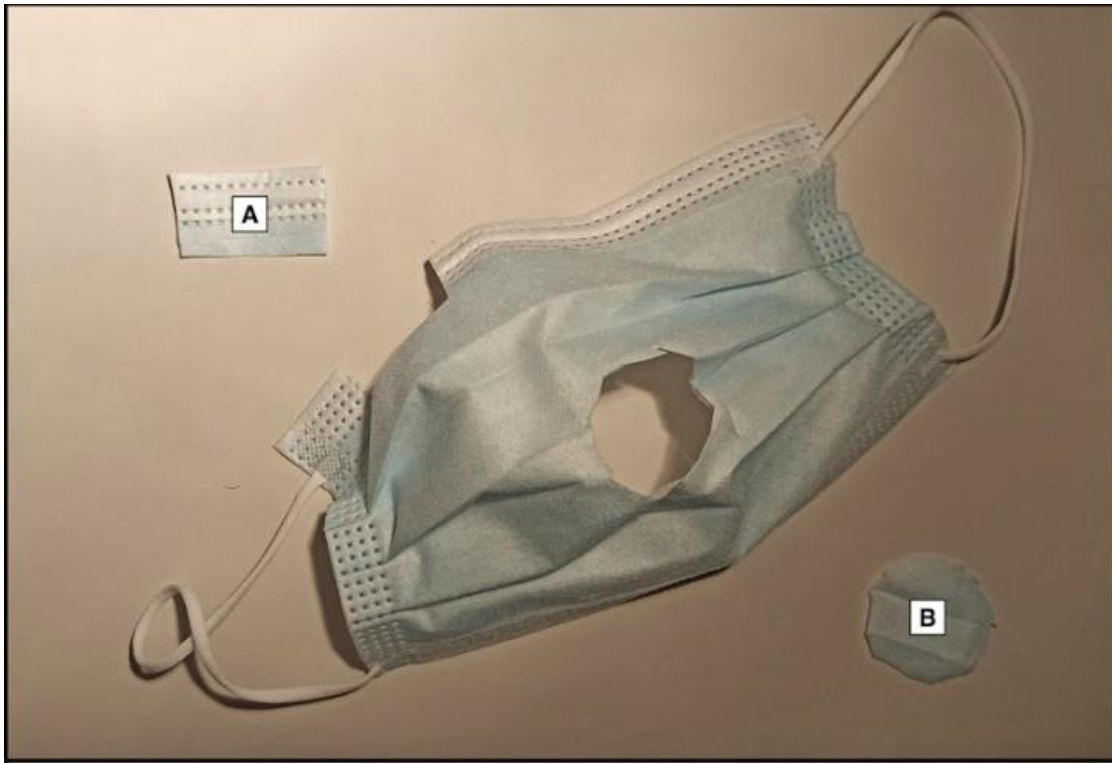


**Figura 19.** Ejemplo de pacientes sin aplicación de povidona y tras aplicación de povidona yodada al 10% sobre la zona periocular y la mascarilla.

La inyección intravítrea se realizó siguiendo el protocolo de asepsia actualizado recomendado por la Sociedad Española de Vitreo-Retina [36]. Tras la inyección, un investigador recogió la mascarilla quirúrgica y tomó una muestra de la zona periocular y de la zona bucal (Figura 20). Las muestras se recogieron en un campo estéril independiente y separado del que se usa para preparar las inyecciones intravítreas y utilizando guantes diferentes y materiales estériles para cada muestra. Una vez recogidas las muestras, se depositaron en un medio líquido independiente y fueron etiquetadas con un número identificativo para completar el resto del análisis a ciegas. El investigador que recogió la mascarilla clasificó la mascarilla como limpia (mascarilla nueva), media (mascarilla usada sin suciedad objetivable) y sucia (acumulación objetiva de suciedad) basándose en su examen visual.

Además, cada grupo se subdividió en dos en función del tiempo de uso de la mascarilla: menos o más de 4 horas, de acuerdo con las recomendaciones de la OMS y estudios previos como el de Hadayer et al [121, 137].

Una vez que las muestras llegaron al laboratorio de microbiología, fueron procesadas por otro investigador que desconocía a qué grupo pertenecía la mascarilla.



**Figura 20.** Ejemplo de las zonas recogidas de cada mascarilla: zona A es la zona periocular; zona B es la zona peribucal o perioral.

Tras introducirlas en un equipo de sonicación durante 6 minutos, las muestras se inocularon en medios de cultivo sólidos. Los medios de cultivo utilizados fueron agar sangre de oveja, agar chocolate, agar MacConkey (que es un medio selectivo y diferencial para la detección de Enterobacteriaceae) y agar Chromagar Candida (medio de aislamiento cromogénico, para detectar y diferenciar especies de Candida). La inoculación de las muestras se realizó en cabinas de bioseguridad de clase II evitando la contaminación cruzada durante todo el proceso. Para el cultivo de las muestras se utilizaron asas estériles de 10 mL. Este método permite el recuento de unidades formadoras de colonias (UFC).

La incubación de las placas de agar sangre de oveja se realizó en una atmósfera aeróbica enriquecida con dióxido de carbono al 5%, a 37°C de temperatura. Por otro lado, la incubación de las placas de agar MacConkey fue realizada en una atmósfera aeróbica con la misma temperatura durante 48 horas. Las placas de Chromagar Candida se incubaron a 30°C en atmósfera aeróbica durante 5 días [138].

El recuento de las UFC/ $\mu$ L se realizó manualmente en función de las diferentes morfologías de las colonias tras el tiempo de incubación (MALDI-TOFMS) para la identificación microbiana. Todas las colonias identificadas alcanzaron un nivel de confianza fiable.

## Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con Microsoft Excel (versión 14; Microsoft Corp., Redmond, WA) y el programa estadístico SPSS statistics (Versión 20, IBM-SPSS, Chicago, IL).

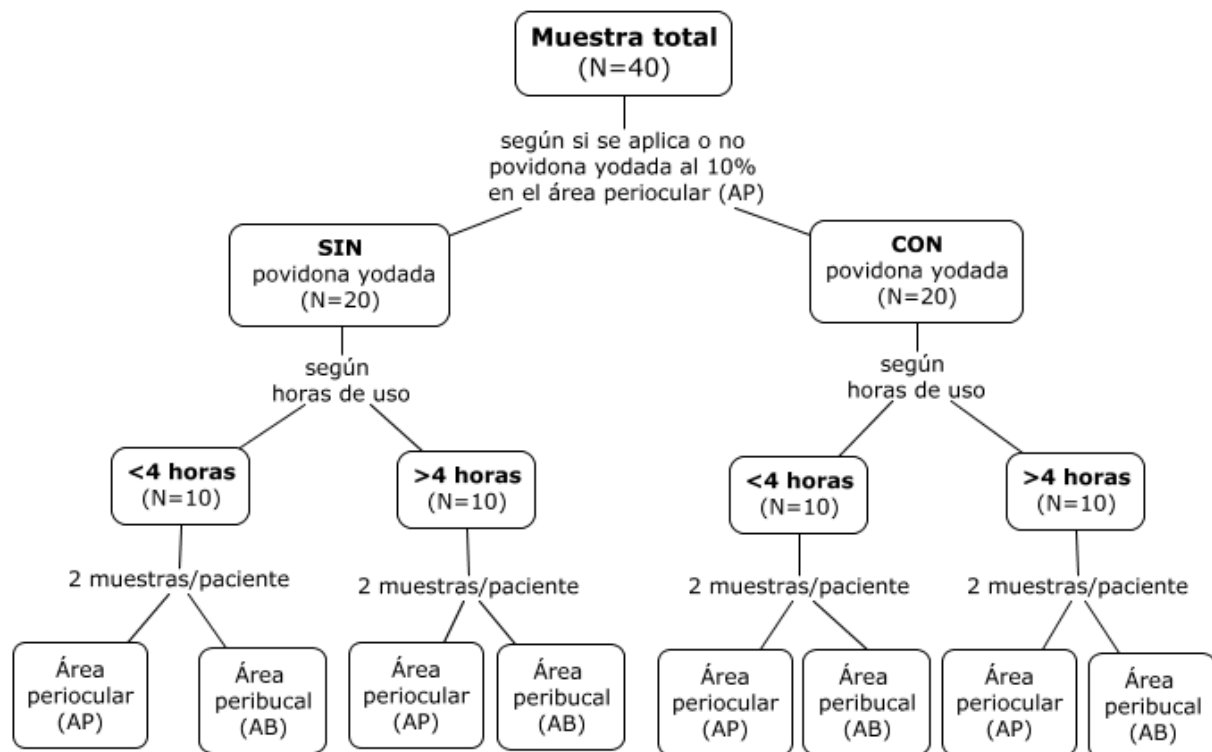
El tamaño de la muestra se calculó previamente a la recogida de datos utilizando una UFC media entre 1 y 10 UFC/ $\mu$ L[110], una varianza de 150, una precisión de 10 UFC/ $\mu$ L, una pérdida esperada del 10% y una significación a dos colas de 0,05 con una potencia de 0,9. Se calcularon la media y desviación estándar para los datos cuantitativos y las frecuencias y porcentajes para los valores cualitativos. Para detectar diferencias entre grupos se usaron los tests Chi-cuadrado para las variables cualitativas y la prueba t de Student para las cuantitativas. Se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando más del 20% de celdas tuvieron frecuencias esperadas inferiores a cinco, y la prueba U de Mann-Whitney cuando no se alcanzaron las condiciones paramétricas de validez. El ANOVA de una vía se utilizó para comparar las UFC perioculares entre grupos según el aspecto de la máscara. La corrección postprueba de Bonferroni se utilizó para controlar el sesgo debido a las comparaciones múltiples realizadas.

Se realizó una regresión logística binaria para estimar las odds ratio y los intervalos de confianza (IC del 95%) de las variables significativas siguiendo un modelo multivariante. Todos los valores de significación estadística (p) se basaron en pruebas de 2 colas y se consideraron estadísticamente significativos cuando los valores eran inferiores a 0,05.

## 7. RESULTADOS

### Descripción de la muestra

En este estudio observacional y prospectivo se incluyeron 40 pacientes (24 hombres y 16 mujeres).



**Figura 21.** Esquema sobre la división de los pacientes sometidos a estudio así como el tipo de muestra que se obtuvo de cada uno.

La edad media fue de  $71,5 \pm 10,2$  años, con un intervalo de 49 a 89 años. Veintidós pacientes tenían degeneración macular macular asociada a la edad (55%), seis tenían edema macular diabético (15%), siete tenían edema macular secundario a trombosis venosa central (17,5%), cuatro tenían membranas neovasculares idiopáticas (10%) y un paciente tenía una membrana neovascular secundaria a coriorretinopatía serosa central crónica (2,5%). La media de UFC/ $\mu\text{L}$  en las zonas periocular (AP) y bucal (AB) fueron  $30,9 \pm 52,9$  UFC/ $\mu\text{L}$  y  $37,8 \pm 49,9$  UFC/ $\mu\text{L}$ , respectivamente y la media de horas de uso de mascarilla fueron de  $31,78 \pm 9,8$  horas con un mínimo de 0,5 horas y un máximo de 339 horas.

Descriptivo	Valor
Edad	71,5 ± 10,2 Intervalo 49-89 años
Sexo	Hombres: 24 (60%) Mujeres: 16 (40%)
Patologías: n, %	-DMAE: 22 (55%) -EM OVCR: 7 (17.5%) -EMD: 6 (15%) -MNV idiopáticas: 4 (10%) -MNV por coriorretinopatía serosa central 1 (2.5%)
UFC periocular (UFC/μL)	30,9 ± 52,9
UFC peribucal (UFC/μL)	37,8 ± 49,9
Horas de uso de mascarilla	31.78 ± 9.4 (mínimo: 0.5; máximo: 339)

**Tabla 10.** Datos descriptivos de la muestra.

### Aumento de la carga bacteriana en las mascarillas en función del tiempo de uso

Al analizar cómo cambia la contaminación en función del tiempo no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de menos de 4 horas (<4horas) y más de 4 horas de uso de mascarilla (>4 horas) en cuanto a sexo ( $p = 1$ ), edad ( $p = 0,66$ ) y patología ( $p = 0.32$ ).

Al medir el número de UFC/ μL medio sí hubo diferencias significativas en la zona periocular entre el uso de mascarilla menos de 4 horas o más de 4 horas (<4h:  $13.2 \pm 33.3$  CFU/μL vs >4h:  $48.75 \pm 63.0$  CFU/μL;  $p = 0.03$ ), mientras que en la zona peribucal no hubo diferencias

significativas (<4h: 33.25 ± 54.8 CFU/μL vs >4h: 42.35 ± 45.5 CFU/μL; p = 0.57).

	< 4 horas N = 20	> 4 horas N = 20
<b>Sexo (p=1)</b>	12 hombres (60%) 8 mujeres (40%)	12 hombres (60%) 8 mujeres (40%)
<b>Edad (p = 0.36)</b>	72+/-2.29	71.10+/-2.34
<b>Patología (p=0.32)</b>	DMAE: 13 (65%) EMD: 4 (20%) EMTr: 2 (10%) CSC: 0 (0%) Otros: 1 (5%)	DMAE: 9 (45%) EMD: 2 (10%) EMTr: 5 (25%) CSC: 1 (5%) Otros: 3 (15%)
<b>Povidona yodada (p=1)</b>	Sin povidona: 10 (50%) Con povidona: 10 (50%)	Sin povidona: 10 (50%) Con povidona: 10 (50%)
<b>Grado de limpieza (p = 0.23)</b>	Limpia: 11 (55%) Media: 4 (20%) Sucio: 5 (25%)	Limpia: 11 (55%) Media: 4 (20%) Sucio: 5 (25%)
<b>UFC/μL AP (p=0.03)</b>	<b>13.20 ±33.3</b>	<b>48.75 ±63.0</b>
UFC/μL AB (p=0.57)	33.25 ±54.8	42.35 ±45.5

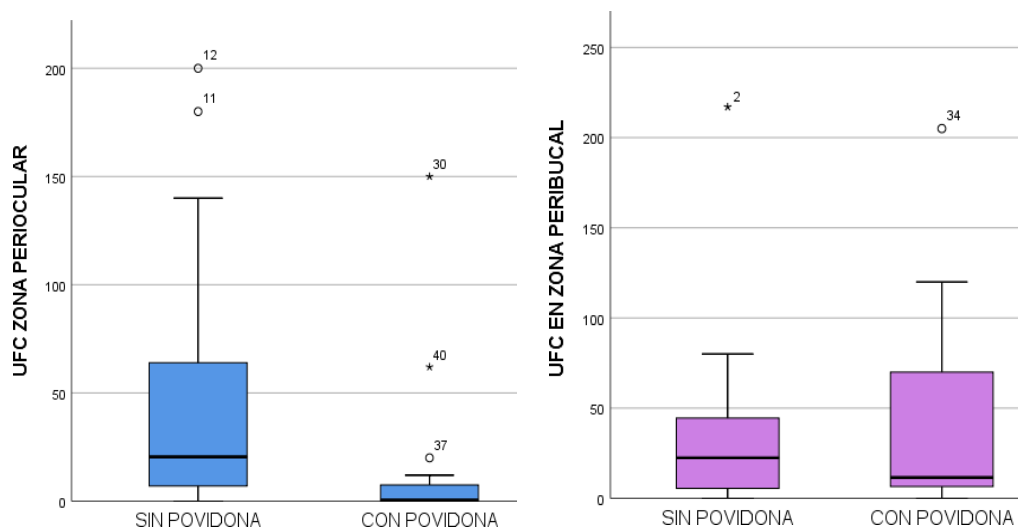
**Tabla 11.** Diferencias entre las mascarillas con más de 4 horas de uso y menos de 4 horas de uso (\*en negrita se muestran las variables con diferencias significativas p<0.05).

### Efecto de la povidona yodada y grado de contaminación de la mascarilla

Al dividir la muestra entre aquellos que no recibieron povidona yodada y aquellos que sí, no hubo diferencias significativas en cuanto a sexo (p=1), edad (p = 0.341), patología (p=0.32) o grado de limpieza (p = 0.23). En cuanto a la diferencia entre UFC totales en la zona periocular y peribucal entre aplicar povidona yodada o no, al realizar un análisis por U-Mann Whitney se encontraron diferencias significativas en la zona periocular (p=0.001) pero no en la zona peribucal (p = 0.904).

	<b>No povidona N = 20</b>	<b>Povidona N = 20</b>
<b>Sexo (p=1)</b>	12 hombres (60%) 8 mujeres (40%)	12 hombres (60%) 8 mujeres (40%)
<b>Edad (p = 0.34)</b>	73.15+/-2.25	69.95+/-2.33
<b>Patología (p=0.322)</b>	DMAE: 12 (60%) EMD: 3 (15%) EMTr: 2 (10%) CSC:1 (5%) Otros: 2 (10%)	DMAE:10 (50%) EMD: 3 (15%) EMTr: 5 (25%) CSC: 0 Otros: 2 (10%)
<b>Horas de uso</b>	>4 horas: 10 (50%) <4 horas: 10 (50%)	>4 horas: 10 (50%) <4 horas: 10 (50%)
<b>Grado de limpieza (p= 0.23)</b>	Limpia: 11 (55%) Media: 4 (20%) Sucio: 5 (25%)	Limpia: 12 (60%) Media: 6 (30%) Sucio: 2 (10%)
<b>UFC/μL Periocular (p=0.001)</b>	<b>48.65 ±13.89</b>	<b>13.30±7.86</b>
UFC/μL Peribucal (p=0.904)	40.30±11.73	30.30±10.69

**Tabla 12.** Diferencias al dividir la muestra entre aquellos pacientes en los que no se aplicó povidona yodada sobre la muestra de la mascarilla y aquellos que sí (\*en negrita se muestran las variables con diferencias significativas  $p<0.05$ ).



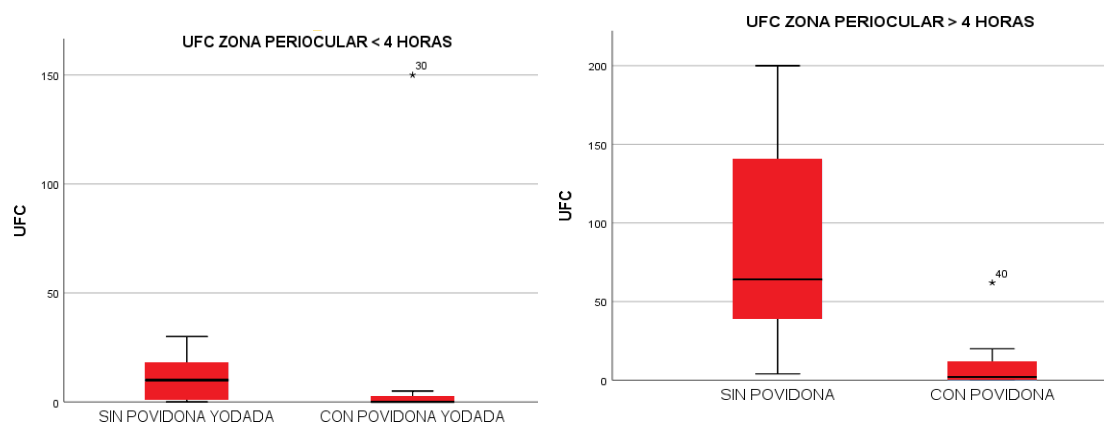
**Figura 22.** Diagrama de cajas sobre la diferencia entre aplicar povidona yodada en la zona periocular donde sí hay diferencias significativas ( $p=0.01$ ) y en la zona peribucal, donde no hay diferencias significativas ( $p=0.23$ ).

### Efecto de la povidona yodada y grado de contaminación de la mascarilla en la zona periocular según horas de uso

Al subdividir la muestra entre aquellas mascarillas zona periocular con menos de 4 horas de uso y más de 4 horas dependiendo de la aplicación de povidona yodada encontramos que en el grupo de  $<4$  horas, no se observaron diferencias significativas en la media de UFC de PA entre el uso o no de povidona yodada y el grado de contaminación de la mascarilla ( $15,8 \pm 47,1$  frente a  $10,6 \pm 10,4$  UFC;  $p = 0,14$ ), mientras que sí se observaron diferencias significativas en las UFC/ $\mu$ L perioculares medias en el grupo de  $>4$  horas ( $86,7 \pm 69,3$  frente a  $10,8 \pm 19,2$  con el uso de povidona UFC/ $\mu$ L;  $P = 0,01$ ).

	< 4 horas		> 4 horas	
<b>UFC/<math>\mu</math>L periocular (<math>p=0.03</math>)</b>	<b>13.20 <math>\pm</math>33.3</b>		<b>48.75 <math>\pm</math>63.0</b>	
<b>Según aplicación de povidona yodada</b>	Sin PV $10,6 \pm 10,4$	Con PV $15,8 \pm 47,1$	Sin PV $86,7 \pm 69,3$	Con PV $10,8 \pm 19,2$
	$p = 0.14$		$p = 0.01$	

**Tabla 13.** Efecto de la povidona yodada y grado de contaminación de la mascarilla en la zona periocular según horas de uso de la mascarilla



**Figura 23.** Diagrama de cajas sobre la diferencia entre aplicar povidona yodada o no en la en la zona periocular en mascarillas usadas < 4 horas y > 4 horas.

### Análisis de asociaciones

Se realizó un análisis de regresión logística binaria para estudiar las asociaciones entre la obtención de un cultivo positivo en la zona periocular y factores como la edad, el sexo, el aspecto externo de la mascarilla, las horas de uso y uso de povidona yodada o no sobre la mascarilla.

Este análisis reveló una asociación significativa con la no utilización de povidona yodada ( $p = 0,00$ ; OR 9,0; 95% CI: 1,63-49,44). Es decir, en aquellos casos en los que no se aplicó povidona yodada sobre la zona de la mascarilla, se obtuvo una asociación con la obtención de un cultivo positivo en la zona periocular. No se obtuvo asociación con el resto de variables: edad, sexo u horas de uso.

El ANOVA reveló diferencias significativas en las UFC de la zona periocular al clasificar las mascarillas según su aspecto de nivel de limpieza ( $p = 0,02$ ), pero sin diferencias en la zona peribucal ( $p = 0,88$ ). La prueba post hoc de Bonferroni mostró una diferencia significativa media de  $258,6 \pm 21,2$  entre máscaras limpias y sucias ( $14,65 \pm 32,2$  frente a  $73,2 \pm 72,1$  UFC/ $\mu$ L;  $P = 0,02$ ).

### Perfil de los microorganismos encontrados:

Los microorganismos cultivados de la zona periocular (1,237 UFC/mL) estaban típicamente presentes en la flora normal de la piel: 1,111 UFC/mL (91%) eran cocos grampositivos [1.005 UFC/ $\mu$ L (81%) estafilococos coagulasa-negativos y 100 UFC/ $\mu$ L (8%) *Staphylococcus aureus*] y 127 UFC/ $\mu$ L (10%) eran bacilos gramnegativos (83 UFC/ $\mu$ L (7%)

Acinetobacter spp., 17 UFC/ $\mu$ L (1%) Pseudomonas spp., 22 UFC/ $\mu$ L (1%) Pantoea agglomerans y 5 de otras especies: Sphingomonas y Erwinina bilinguae]. No se encontró ninguna especie de Streptococcus en ninguna de las muestras de la zona periocular.

Las especies de Acinetobacter encontradas fueron Acinetobacter pittii y Acinetobacter dijkschoorniae comensales habituales de la piel; del género Pseudomona se aisló Pseudomona luteola que puede actuar como patógeno oportunista de forma similar a Pantoea agglomerans [139],

Los microorganismos cultivados en la muestra de peribucal (1536 UFC/ $\mu$ L) procedían de las zonas de la boca y la piel: 1692 UFC/ $\mu$ L (92%) eran cocos grampositivos [961 UFC/ $\mu$ L (57%) estafilococos coagulasa negativos, 48 UFC/ $\mu$ L (3%) Staphylococcus aureus, y 544 UFC/ $\mu$ L (32%) Streptococcus spp.], 58 UFC/ $\mu$ L (3%) eran especies de bacilos gram positivos y 73 UFC/ $\mu$ L (4%) eran bacilos gramnegativos.

	Área periocular (AP)	Área peribucal (AB)
Microorganismos aislados (UFC/ $\mu$ L (% respecto al total ))	-Total: 1237	-Total: 1692
	-Cocos Gram +: 1110 (90%) -Coag. negativos: 1005 (81%) -Staph. aureus: 100 (8%) -Streptococcus spp: 0% -Otros: Kokuria spp: 5 (<1%)	-Cocos Gram +: 1553 (92%) -Coag. negativos: 961 (57%) -Streptococcus spp: 544 (32%) -Staph. aureus: 48 (3%)
	-Bacilos gram negativos: 127 (10%) -Acinetobacter spp.: 83 (7%) -Pseudomonas spp.: 17 (1%) -Pantoea agglomerans: 22 (1%) -Otros: 5 (<1%)	-Bacilos gram negativos: 73 (4%) -Acinetobacter spp: 0 -Pseudomona spp: 0 -Pantoea agglomerans: 70 (4%) -Otros: 3 (<1%)
		-Bacilos grampositivos: 58 (3%) (Rothia spp., Corynebacterium spp., y Actinomyces spp)
		-Cocos gram negativos: 8 (<1%) (Moraxella spp).

**Tabla 14:** caracterización de microorganismos hallados en la zona periocular (AP) y área peribucal (AB). Cabe destacar que en la zona periocular no se hallaron especies de Streptoc.

Al dividir la muestra entre aquellos con uso o no de povidona encontramos los siguientes tipos de patógenos destaca que la especie predominante son los *Staphylococcus coagulasa* negativos (81% del total), propios de la piel. En las mascarillas con más de 4 horas destaca el aislamiento también de *Staphylococcus aureus* (100UFC/ $\mu$ L) y bacterias del género *Acinetobacter* spp (83 UFC/ $\mu$ L). Al aplicar povidona yodada tanto los *Staphylococcus aureus* como las cepas de *Acinetobacter* spp y *Pseudomona* spp desaparecen.

		<b>Cocos Gram +</b>	<b>Bacilo Gram -</b>
Sin povidona yodada  Total (UFC/ $\mu$ L): 971	<4 horas  <b><u>110</u></b>	<b><u>86</u></b>  - <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo (1): 81 -Otros: <i>Kocuria</i> spp: 5	<b><u>24</u></b>  - <i>Pseudomonas</i> spp 17 - <i>Pantoea agglomerans</i> : 2 -Otros: 5 ( <i>Sphingomonas</i> spp 4, <i>Erwinia bilinguae</i> 1)
	>4 horas  <b><u>861</u></b>	<b><u>758</u></b>  - <i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo: 658  - <i>Staphylococcus aureus</i> : 100	<b><u>103</u></b>  - <i>Acinetobacter</i> spp 83  - <i>Pantoea agglomerans</i> 20
Con povidona yodada  Total (UFC/ $\mu$ L): 266	<4 horas  <b><u>158</u></b>	<b><u>158</u></b>  - <i>Staphylococcus</i> CN: 158	0
	>4 horas  <b><u>108</u></b>	<b><u>108</u></b>  <i>Staphylococcus</i> CN: 108	0

**Table 15.** Bacterias aisladas en la zona periocular, dependiendo de si se usó o no povidona yodada y dividiéndola a su vez en función de las horas de uso (<4 horas y > 4 horas).

\*El grupo de *Staphylococcus coagulasa* negativo (*Staphylococcus* CN) incluye las siguientes especies: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus haemolyticus*.

En la zona periocular los organismos encontrados son más variados. Igualmente, los más frecuentes son los *Staphylococcus coagulasa* negativos seguidos de los *Streptococcus* spp. En esta zona el efecto de la povidona yodada no es tan notable como en la zona periocular. El género *Streptococcus* spp incluye las especies *Streptococcus mitis*, *oralis*, *vestibularis*, *parasanguinis*, que son comensales habituales de la flora oral. Los bacilos gram positivos encontrados pertenecen a las especies de *Rothia* spp., *Corynebacterium* spp., y *Actinomyces* spp. también propios de la flora saprófita oral. Los cocos gram negativos encontrados son del género *Moraxella* spp en su mayoría. Dentro de los bacilos gram negativos se encontraron microorganismos del género *Pantoea* spp., propios del suelo y de las plantas [139].

		Gram Positivos		Gram Negativos	
		Cocci (UFC/μL)	Bacilli (UFC/μL)	Cocci (UFC/μL)	Bacilli (UFC/μL)
Sin povidona  Total (UFC/μL): 706	<4 horas Total: <b>276</b>	243 (88%)  -SCN: 35 (13%) - <i>Streptoc.</i> : 208 (75%) - <i>S. aureus</i> 0 (0%)	31 (11%)	2 (1%)	0
	> 4 horas Total: 430	334 (78%)  -SCN: 276 (64%) - <i>Streptoc.</i> : 33 (8%) - <i>S. aureus</i> : 25 (6%)	20 (1%)	6 <1%	70 (8%)  <i>Pantoea</i> ag. 70
Con povidona  Total (UFC/μL): 986	<4 horas Total: 389	381 (98%)  -SCN: 173 (44%) - <i>Streptoc.</i> : 205 (53%) - <i>S. aureus</i> 3 (1%)	7(1-2%)	0	1 (>1%)
	> 4 horas Total: 597	595 (99%)  -SCN: 477 (80%) - <i>Streptoc.</i> : 98 (16%) - <i>S. aureus</i> 20 (3%)	0	0	2 (<1%)

**Table 16. Microorganismos encontrados en la zona peribucal. Siglas:** “SCN”: *Staphylococcus coagulasa* negativos. “Streptoc”: *Streptococcus* spp. “S. aureus”: *Staphylococcus aureus*.

## **8. DISCUSIÓN:**

### **Principales hallazgos del estudio**

En el presente trabajo, realizado sobre las mascarillas de los pacientes que acuden a inyecciones intravítreas se intenta discernir si estas pueden actuar como reservorio de bacterias en la zona periocular.

Se ha demostrado que la cantidad de bacterias encontradas en la zona periocular, medidas en número de UFC/ $\mu$ L, es mayor en aquellas mascarillas usadas durante más de 4 horas que en las de menos de 4 horas de uso. Esta contaminación bacteriana disminuye con la aplicación de povidona yodada en la zona periocular; aunque, al dividir la muestra entre aquellas mascarillas con menos de 4 horas y más de 4 horas de uso, la aplicación de povidona yodada disminuye la cantidad de bacterias en este último grupo, no así en el primero.

Los mejores factores predictores de contaminación hallados son, por un lado, el número de horas de uso y por otro, la aplicación o no de povidona yodada al 10% sobre la mascarilla.

No se ha encontrado que el aspecto externo de la mascarilla sea un buen predictor del grado de contaminación al no hallarse correlación entre la apariencia externa (limpia, medias y sucias) y la cantidad bacteriana aislada, aunque sí se hallaron diferencias significativas, aunque solo al comparar aquellas clasificadas como limpias y aquellas como sucias.

Centrándonos ya no en la cantidad de bacterias sino en el perfil bacteriano en la zona periocular, este parece provenir de la flora cutánea o del medio externo, predominando *Staphylococcus coagulasa* negativos y en menor medida bacilos gram negativos; no aislándose ningún espécimen de *Streptococcus* spp., de presumible origen nasofaríngeo en la zona periocular. Por otro lado, sí se han detectado bacterias del género *Acinetobacter* spp. y *Pseudomona* spp. en la zona periocular lo que podría indicar que el uso de mascarilla implica una proliferación periocular de bacterias de perfil más virulento que los *Staphylococcus coagulasa* negativos. Por otro lado, en aquellas mascarillas en las que se aplicó povidona yodada al 10% no se hallaron ninguna bacteria perteneciente a estos géneros ni tampoco *Staphylococcus aureus*.

### **Justificación del estudio**

Este es el primer estudio, conocido hasta la fecha, que explora la flora bacteriana en las mascarillas de los pacientes que acuden a un proceso invasivo oftalmológico. La sospecha de que las mascarillas pudieran ser un factor de riesgo de EPI está sustentada en evidencia previa

[67, 121, 122] y precisa de estudio ya que las inyecciones intravítreas son actualmente el procedimiento invasivo oftalmológico más frecuente realizado [1] y las endoftalmitis su complicación más relevante debido a su infausto pronóstico visual. Aunque el uso de las mascarillas ya no es obligatorio por ley, son muchos los pacientes, especialmente aquellos de mayor edad, que siguen usándolas de forma rutinaria cuando acuden a consulta o a cualquier medio sanitario, de ahí que el tema de estudio siga teniendo interés actualmente.

### **Aumento de carga bacteriana en la zona periocular en función del tiempo**

En la introducción, se mencionó que las mascarillas podrían aumentar el riesgo de endoftalmitis bien aumentando la cantidad de bacterias en la zona periocular o bien ocasionando una redirección del flujo orofaríngeo hacia el ojo (ocasionando la aparición de bacterias del género *Streptococcus* spp en la zona periocular).

La evidencia previa a la pandemia de que las mascarillas pudieran actuar como foco de infección es escasa, ya que el uso de las mascarillas era realizado exclusivamente por el personal sanitario y se asumía que el beneficio de su uso superaba los riesgos en los procedimientos invasivos [140]. No existen estudios previos a la pandemia que estudien la contaminación bacteriana en mascarillas de pacientes y son muy escasos aquellos que sí lo han hecho en mascarillas del personal sanitario. Entre estos últimos destacan los resultados de Zhiqing et al [121], que, en un trabajo publicado por traumatólogos, han coincidido con los nuestros al señalar que, a mayor número de horas de uso, mayor cantidad de UFC en las mascarillas. En concreto, se encontró un aumento significativo al comparar las mascarillas de pocas horas de uso (aquellas con un uso entre 0 y 2 horas) y aquellas de más de 4-6 horas [121], lo que es concordante con nuestros resultados.

Estudios posteriores a la pandemia también han arrojado resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio: la carga bacteriana en las mascarillas quirúrgicas aumenta considerablemente a partir de las 4 horas de uso [141]. Además, este intervalo de tiempo (un uso mayor de 4 horas) podría ser el máximo recomendable para usar las mascarillas tanto por el aumento de la contaminación bacteriana como por el cese de la función filtradora de la mascarilla, ya que algunos trabajos defienden que es a partir de este tiempo cuando el propio material de la mascarilla comienza a sufrir deterioro creándose micro-aperturas a través de las cuáles pueden pasar partículas de mayor tamaño [137].

El aumento de contaminación en función del tiempo podría explicarse por la propia naturaleza de las mascarillas quirúrgicas que parecen ser un medio de crecimiento idóneo para las bacterias: así, las microfibras aportarían a los microorganismos un sustrato material

hidrofóbico al que adherirse, el propio contacto con la epidermis les proporcionaría nutrientes orgánicos y la cercanía a la piel y al aire exhalado las temperaturas y la humedad necesarias para proliferar [142, 143].

Algunos estudios han señalado que tener más bacterias en la zona periocular no solo aumenta el riesgo de arrastre hacia el interior del globo ocular [144] sino que el incremento del número de bacterias se ha relacionado con una mutación hacia un fenotipo más virulento [145, 146], por lo que las infecciones derivadas de las inyecciones intravítreas podrían ser no solo más frecuente sino más graves.

### **Perfil de microorganismos aislados**

En cuanto al tipo de microorganismo presente en la mascarilla en la zona periocular la gran mayoría de bacterias pertenecen al género *Staphylococcus* coagulasa negativos, encontrándose en segundo lugar *Pseudomonas* aeruginosas en las mascarillas de menos de 4 horas de uso y *Staphylococcus aureus* y *Acinetobacter* spp. en las de más de 4 horas.

En la zona peribucal, la flora aislada es mucho más diversa con un predominio de *Staphylococcus* coagulasa negativos (conformando el 57% del total) pero también encontrando *Streptococcus* spp (el 32% del total) y especies propias de la orofaringe como *Rothia* spp, *Actinomyces* spp, *Moraxella* spp., *Corynebacterium* spp.). Estos resultados son similares a otros estudios publicados [137].

### ***Ausencia de bacterias propias de la flora oral en la zona periocular***

Hay dos aspectos importantes que destacar con respecto a estos resultados. En primer lugar, no se ha encontrado ninguna cepa propia de la orofaringe en la zona periocular y tampoco han coincidido en ningún caso las cepas encontradas en la zona perioral con aquellas aisladas en la zona periocular, a excepción de los *Staphylococcus* coagulasa negativos y aureus cuya presencia puede atribuirse a su ubicuidad.

Al comienzo de la pandemia y con la implantación de las mascarillas de forma universal surgió la duda de si su uso podría provocar un cambio de dirección en el flujo orofaríngeo exhalado hacia el ojo y de si este hecho podría hacer aumentar el riesgo de endoftalmitis, especialmente de aquellas causadas por *Streptococcus a priori* de perfil más virulento.

Siguiendo esta premisa, al comienzo de la pandemia diversos artículos han analizado la dispersión del flujo oro y nasofaríngeo hacia el ojo usando voluntarios, en diferentes situaciones y con distintos tipos de mascarillas, midiendo tanto el flujo en sí con cámaras térmicas como contabilizando las UFC expulsadas [115, 121]. Sus principales hallazgos han mostrado que efectivamente se produce un flujo de aire hacia la zona periocular al usar mascarillas, que este flujo es mayor al hablar y respirar profundo y, que solo se aíslan bacterias del género *Streptococcus* cuando se habla [109, 119, 120].

Nuestros resultados parecen contradecir esta premisa al no aislarse en la zona periocular ni bacterias propias de la nasofaringe ni coincidencia entre las bacterias periorbitales con aquellas de la zona peribucal, Respaldo los resultados de nuestro estudio, destacamos que otros estudios han demostrado un perfil de bacterias similar [67, 109, 119, 120, 122]. Estudios más recientes también encuentran los mismos microorganismos, como el estudio de Delanghe et al. donde se encuentran: 42.6% de *Staphylococcus*, 40% de *Bacillus* spp y 10.6% de *Acinetobacter* [141] y el estudio de Yousefimashouf et al. que encuentran *Staphylococci* spp. en primer lugar con un 28% del total, seguidos de *Acinetobacter baumannii* (20.8%) y *Pseudomonas aeruginosa* (13.8%) [147]. Estas especies son ubicuas y pueden encontrarse en la flora cutánea; además son conocidas por colonizar superficies de instrumental sanitario [139] e incluso en atuendos sanitarios como son las batas de hospital; hay estudios que han demostrado que estas bacterias pueden sobrevivir durante horas en tejidos textiles [148, 149].

En este estudio defendemos que la contaminación de las mascarillas en la zona periocular procede de la propia flora cutánea, de la manipulación de las mascarillas y del medio externo. Como respaldo a esta afirmación en los estudios en los que colocaron placas control en la habitación donde se realizó la medición se demostró que las cepas encontradas en estas placas eran similares a las de las mascarillas [67, 119]. Otros estudios también determinaron que dependiendo de la consulta donde se usaba la mascarilla, la contaminación podría ser mayor o menor atendiendo a cuestiones de ventilación entre otros [122]. Por último, en estudios realizados en hospitales se han aislado cepas multirresistentes como son *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* en lugar de las aisladas en otros estudios lo que parece indicar que el medio externo determina la contaminación de la superficie de la mascarilla [147].

Las bacterias del género *Staphylococcus* coagulasa negativo, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* spp y *Acinetobacter* spp son conocidas por ser bacterias ubicuas, por la creación de biofilms en las superficies que facilitan su supervivencia y por ser una fuente frecuente de infección a través de fómites sanitarios [143].

### *Aislamiento de patógenos con mayor virulencia en la zona periocular*

En segundo lugar, una vez descartada la presencia de cepas de *Streptococcus* spp de origen orofaríngeo en la zona periocular, hay que resaltar que en esta zona además de *Staphylococcus* coagulasa negativos también aparecen *Pseudomonas* spp. y *Pantoea agglomerans*. Si el uso de las mascarillas es de más de 4 horas aparecen bacterias de otros géneros como puede ser *Staphylococcus aureus* y *Acinetobacter pittii* y *dijskhorniaea* (comensales habituales de la piel). Según los resultados del Endophthalmitis Vitrectomy Study, las endoftalmitis tienen un peor pronóstico cuando no son causadas por *Staphylococcus* coagulasa negativos [37]. Por tanto, la presencia periocular de bacterias del género *Staphylococcus aureus* o bien *Acinetobacter*, *Pseudomona* o *Pantoea* spp, con mayor virulencia y resistencia a antibióticos, podría marcar un peor pronóstico en el caso de una endoftalmitis. Las especies de *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* están englobadas dentro del denominado grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aureus*, *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacterias*) que son conocidas por causar infecciones graves con una alta resistencia a antibióticos [149]; aunque es cierto que las especies aisladas en este estudio no corresponden a *Acinetobacter baumannii* ni *Pseudomona aeruginosa* [150], en el caso de las *Pseudomonas* se ha aislado *Pseudomona luteola* que es un patógeno oportunista y una considerable cantidad de *Pantoea agglomerans* con el mismo perfil de patógeno oportunista [151].

Este estudio está realizado en pacientes reales, a diferencia del resto de trabajos publicados que ha sido basado en voluntarios o bien en los propios sanitarios [67, 109, 110, 115-122]. En base a nuestros resultados, defendemos que las mascarillas podrían suponer un factor de riesgo al aumentar la carga bacteriana periocular, lo que supondría un aumento del riesgo en sí mismo independiente de la redirección del flujo, y además al actuar como reservorio de

bacterias principalmente del género *Staphylococcus aureus*, pero también de *Pseudomona*, *Pantoea* spp y *Acinetobacter* cerca del ojo, podría provocar endoftalmitis más severas. El origen de la contaminación periocular parece provenir de la propia flora cutánea y de la contaminación externa por la manipulación de la mascarilla. Finalmente, la contaminación es mayor en aquellas mascarillas con >4 horas de uso y ciertas especies como *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* y *Pantoea* se han aislado principalmente tras este período de uso. Independientemente a esto es posible que las mascarillas también puedan actuar redireccionando el flujo hacia el ojo por lo que sería aconsejable asegurar el ajuste de la mascarilla en los pacientes y evitar que hablan durante la inyección ya que fue en esta situación en la que se aislaron *Streptococcus* spp [109, 119, 120].

### Medidas profilácticas para evitar el aumento de carga bacteriana periocular

Una vez localizado el problema, esto es, el aumento de la flora en zona periocular y un perfil bacteriano a priori más virulento, es crucial encontrar una posible medida profiláctica para disminuir el impacto que tendría este incremento de contaminación periocular.

En base a nuestros resultados, el estado higiénico externo de la mascarilla no parece ser un buen predictor del grado de contaminación de la mascarilla por lo que *a priori* no podríamos basarnos en esta característica para poder retirar las mascarillas de aspecto menos higiénico como única medida profiláctica. El aspecto externo de la mascarilla puede estar influenciado por el color de esta, el uso de maquillaje por parte de los pacientes, posibles manipulaciones o reutilizaciones, de ahí que no haya una buena concordancia.

La mejor manera de prevenir este posible papel de la mascarilla como reservorio de bacterias es la aplicación de povidona yodada sobre la propia mascarilla, ya que según nuestros resultados su no aplicación se ha relacionado con un cultivo positivo en la zona periocular. Además, no se han encontrado bacterias de los géneros *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* spp. y *Pseudomona* spp., en las muestras con povidona yodada aplicada. En cuanto a los cocos gram positivos coagulasa negativo sí fueron hallados tras aplicar povidona yodada, aunque en cantidades bajas. Es posible que esta diferencia entre bacilos gram negativos (*Acinetobacter* spp. y *Pseudomona* spp.) y cocos gram coagulasa negativos sea debido a que hay menos UFC del primer género que del segundo. Esta disminución de UFC tras aplicación de povidona yodada es similar a la reportada en estudios previos [78].

Por último, un uso mayor de 4 horas se ha relacionado con una mayor contaminación y con un perfil bacteriano posiblemente más virulento, por tanto, se podría retirar o cambiar las mascarillas de los pacientes con un uso mayor de 4 horas. A favor de esta recomendación está el hecho de que a partir de las 4 horas de uso las mascarillas parecen dejar de cumplir su función filtradora de manera óptima, como se mencionó anteriormente [137].

## Limitaciones del estudio

Nuestro estudio no está exento de limitaciones pese a ser el único realizado sobre pacientes reales y el único conocido que caracteriza la flora encontrada tanto en la zona periocular como en la zona bucal y que, además aborda una posible medida profiláctica al aplicar povidona yodada al 10% sobre la mascarilla.

La primera limitación recae en el tipo de mascarilla recogido, ya que de todos los tipos de mascarilla usados por los pacientes (mascarilla quirúrgica, mascarilla N95 y mascarilla de tela), solo se estudiaron las mascarillas quirúrgicas. Este tipo de mascarilla son las más frecuentemente usadas y la mayoría de estudios también usan este tipo de mascarilla, de manera que al basar el estudio en ellas la comparación con resultados de otros trabajos es más adecuada. Además, al limitarse la heterogeneidad de la muestra se ha conseguido no perder validez interna. En cuanto a los otros tipos de mascarilla no estudiados, la mayoría de estudios que han comparado la contaminación en mascarillas de tipo N95 y mascarillas de tela coinciden en afirmar que la contaminación en estas es inclusive mayor y con una flora mucho más diversa [141, 153]. En el caso de las mascarillas de tela, se advierte que deberían lavarse a más de 60° para conseguir evitar la acumulación de bacterias [141]. Se podría aventurar, además, que por lo general, los pacientes que usan mascarillas N95 así como mascarillas de tela presentan un mayor tiempo acumulado de uso, por lo que sería esperable que los resultados sean similares a los hallados en nuestro estudio o incluso con mayor contaminación.

Otra limitación importante es la muestra reducida aunque fue basada en estudios previos [121, 141] los resultados han concordado con estudios similares [121, 141]. Otra limitación de este estudio es que carece de recogida de datos acerca de si el paciente hablaba o no durante la inyección ya que algunos estudios han apuntado que es el hablar lo que determina un mayor crecimiento bacteriano y la aparición de cepas de *Streptococcus* spp [109, 110]. Como regla general y, siguiendo las medidas de las guías de práctica clínica publicadas por los organismos responsables, se intenta evitar que tanto el paciente como el sanitario hablen durante la

inyección [49]. No obstante, el estudio fue realizado cuando el uso de las mascarillas era obligatorio en todo momento por lo que es de esperar que el paciente hablara previamente con la mascarilla puesta; aun así, en ningún caso se obtuvo cepas de *Streptococcus* spp en la zona periocular.

Finalmente, queda la duda de si la mascarilla y el flujo orofaríngeo redireccionado hacia el ojo podrían alterar la homeostasis de la conjuntiva y provocar un sobrecrecimiento bacteriano. Se precisaría de un estudio diferente para ello, aunque existe la limitación de que se desaconseja la manipulación del ojo y de la conjuntiva previo a la inyección intravítrea, por lo que la obtención de muestras en pacientes que acuden a intravítreas estaría descartada.

### Prevalencia de endoftalmitis post-inyección intravítrea

Este estudio no está diseñado para determinar si el uso de mascarilla quirúrgica es un factor de riesgo independiente para la endoftalmitis, pues para ello sería precisó un diseño totalmente diferente. Hasta la fecha, se han publicado varios artículos que intentan determinar si efectivamente existe un aumento real de las endoftalmitis por intravítreas desde que se generalizó el uso de mascarillas en los pacientes. La localización geográfica de los estudios, los periodos recogidos, la prevalencia de las endoftalmitis por intravítreas encontradas aparecen recogidos en la siguiente tabla (tabla 17).

Estudio	Lugar y períodos tiempo	Incidencias	Protocolo
Tanaka et al [155]	Hospital terciario en Japon Pre: Feb 2016 - Dic 2019 (34m) Post: Ene 2020 - Ago 2021 (19m)	Pre: 0.032% Post: 0.068% (p = 0.5387)	Descienden la mascarilla hasta el mentón a la hora de poner la inyección. Uso de paño adhesivo.
Neubauer et al [156]	Hospital terciario en Alemania Pre: Ene 2015 - Abril 2020 (47m) Post: Abril 2020 - Dic 2021 (18m)	Pre: 0.0289% Post: 0.0213% (p = 0.49)	Cubren con paño estéril adhesivo antes de la inyección
Hébert et al [157]	Hospital terciario en Quebec	Pre 0.036%	-

	Pre Julio-Dic 2019 (6m) Post Julio-Dic 2020 (6m)	Post 0.048% (p = 0.63)	
Bisorca-Gas. et al [158]	Hospital terciario Alemania Pre: Ene 2014 - Feb 2020 (74m) Post: Marzo 2020 - Sept 2021 (17m)	Pre 0.05% Post: 0.001% (p = 0.27)	No tapan parte superior de la mascarilla
Patel et al [159]	Multicéntrico 12 centros EEUU Pre Oct'19 - Mayo'20 (8 m) Post Marzo'20 - Julio'20 (5 m)	Pre 0.0289% Post 0.0213% (p = 0.097)	En el período pre el personal sanitario no usaba mascarilla. Durante el estudio se cambiaron a inyecciones precargadas.
Lum et al [160] 2022	Multicéntrico IRIS Registry study from the USA El mismo período de abril a junio en 4 años distintos.	Abril-junio'17: 0.0334% Abril-junio'18: 0.0324% Abril-junio'19: 0.0292% Abril-junio'20: 0.303%	No queda claro si el personal sanitario no usaba mascarilla previamente.
Mighorbani et al [161]	Hospital terciario Iran Feb 2019 -Feb 2020 (12 m) Feb 2020-Feb 2021 (12 m)	Pre: 0.02% Post: 0.03% (p = 0.40)	No tapan parte superior de la mascarilla
Naguib et al. [162]	Hospital terciario Houston (USA) Pre: Aug 2017-March 2020 (31 m) Post: March 2020-Sep 2020 (7 m)	Pre: 0.04% Post: 0.03% (p = 0.85)	El personal sanitario no usaba mascarilla previamente.
Blom K et al [163]	Hospital terciario, Oslo Pre: no especificado Post: Mar 2020- Ene 2021	Pre: 0.0073% Post: 0.027% (p = 0.026)	-

**Tabla 17.** Tabla resumen de los estudios publicados acerca de la prevalencia de endoftalmitis con el uso universal de mascarilla y sin ellas.

Aunque la mayoría de los estudios sobre inyecciones intravítreas no han encontrado un aumento significativo de endoftalmitis, existen dos limitaciones a señalar: la variabilidad de protocolo de asepsia dependiente del lugar de realización y la baja potencia estadística debido a la baja prevalencia de endoftalmitis en las inyecciones intravítreas.

## Variabilidad de los protocolos de asepsia

No existe un protocolo de asepsia estandarizado para la inyección intravítrea. Las guías de práctica clínica aportan unas directrices y recomendaciones, pero es posteriormente cada hospital el que adapta sus recursos a estas indicaciones. Con la aparición de la pandemia y las mascarillas, y a falta de una actualización en las guías, cada centro ha modificado su protocolo de asepsia, lo que ha podido influir en el resultado. Por ejemplo, de los estudios recogidos en la tabla 17, en uno de ellos, se desciende la mascarilla del paciente hasta el mentón [155] y en dos de ellos, se coloca un paño adhesivo aislando el ojo antes de la inyección [155,156]. En otro estudio se pasó de jeringas no precargadas a precargadas [159], y en los estudios realizados en EE.UU. [159, 160, 161] no era obligatorio que el personal sanitario llevara mascarillas durante el periodo precovid, medida que podría reducir por sí misma el riesgo de endoftalmitis [115,120].

Esta diversidad en los protocolos es común. Estudios en diferentes países han recogido las prácticas preferidas por los oftalmólogos de cada país. Analizando la tabla 18 se puede observar una gran amalgama en cuanto al protocolo de asepsia.

Estudio	Localización	PreATB	Masc.	Guantes	PVP	Atb post
Henaine-Berra [164]	MEXICO	21.8% Sí.	96.2%	91%	100%	77% sí
Uhr et al [165]	USA	11%	*33%	55%	97.5%	17%
Chaturvedi [166]	USA	21%	*36%	73	100	28%
Xing et al [167]	CANADA	20%	*29%	79	100	20%
Seagal [168]	ISRAEL 2016	N/A	37%	98	N/A	92%
Sundar et al [169]	INDIA 2020	60	98	95	N/A	89.5%

Shiroma et al [170]	BRASIL 2015	N/A	98	75	99	89%
Huang et al [171]	EUROPA 2016	67	97	91	90	89.5%

**Tabla 18.** Resumen de diferentes estudios en diferentes países en los que se realizan cuestionarios sobre los protocolos de asepsia en las inyecciones intravítreas.

Si bien estos trabajos están la mayoría basados en cuestionarios realizados vía on-line y son susceptibles de presentar sesgos de diverso tipo, la diversidad es evidente. Por ejemplo, en EEUU, Canadá e Israel, la mayoría de oftalmólogos no usan mascarillas faciales a la hora de realizar la inyección. En Israel, India, Brasil e incluso Europa, se siguen usando antibióticos post-inyección, pese a que las guías desaconsejan su uso. Tanto el uso de guantes como la aplicación de povidona yodada periocular son prácticas poco usadas en ciertos países.

### Baja potencia estadística

Además de la diversidad en los protocolos, los estudios que han analizado si existe un aumento de endoftalmitis por intravítreas con el uso de las mascarillas también presentan una baja potencia estadística. Se entiende por potencia estadística como la probabilidad de encontrar diferencias significativas en el caso de que estas efectivamente existan. Los estudios pueden tener baja potencia estadística si las muestras son pequeñas o si los eventos que se estudian tienen una reducida frecuencia.

Con respecto a esto, algunos estudios sí informaron de un aumento de la endoftalmitis por inyecciones intravítreas pero, dado que la incidencia de endoftalmitis es muy baja, estos hallazgos no han alcanzado significación estadística [155,157,161]. Solo el estudio realizado por Blom K. et al [163], en Oslo, halló un aumento significativo del riesgo relativo de EPI (3,68; IC 95%: 1,17-11,60;  $p = 0,026$ ) al comparar los periodos pre y post pandémicos; en dicho estudio también señalan que la mayoría de los casos se produjeron a partir de agosto de 2020, cuando el uso de las mascarillas era más común.

También hay otros dos estudios publicados que han registrado un aumento de infecciones con mascarillas, pero lo han detectado en queratitis tras cirugía refractiva (aumento de queratitis infecciosa tras realización de PRK) [172] y en endoftalmitis tras vitrectomía vía par plana [173].

## Estudio sobre prevalencia de endoftalmitis posteriores a inyecciones intravítreas en nuestro centro

Ambas limitaciones, la variabilidad en los protocolos de asepsia y la baja potencia estadística animan a realizar un estudio en nuestro centro en el que se analice un período mayor de tiempo y además se controle los protocolos de asepsia para evitar la variabilidad intercentro. Con este fin, se decide analizar si existe o no un aumento real en las endoftalmitis en el período post-covid mediante una búsqueda retrospectiva en las bases de datos del servicio de Diraya. En concreto, se efectuó una búsqueda para seleccionar todas las historias en cuyo apartado de anamnesis o bien evolución o diagnóstico de la historia clínica contuviera los términos “endoftalmit\*” AND (intravítrea OR lucentis OR antiVEGF OR eylea OR aflibercept OR ranibizumab OR ozurdex).

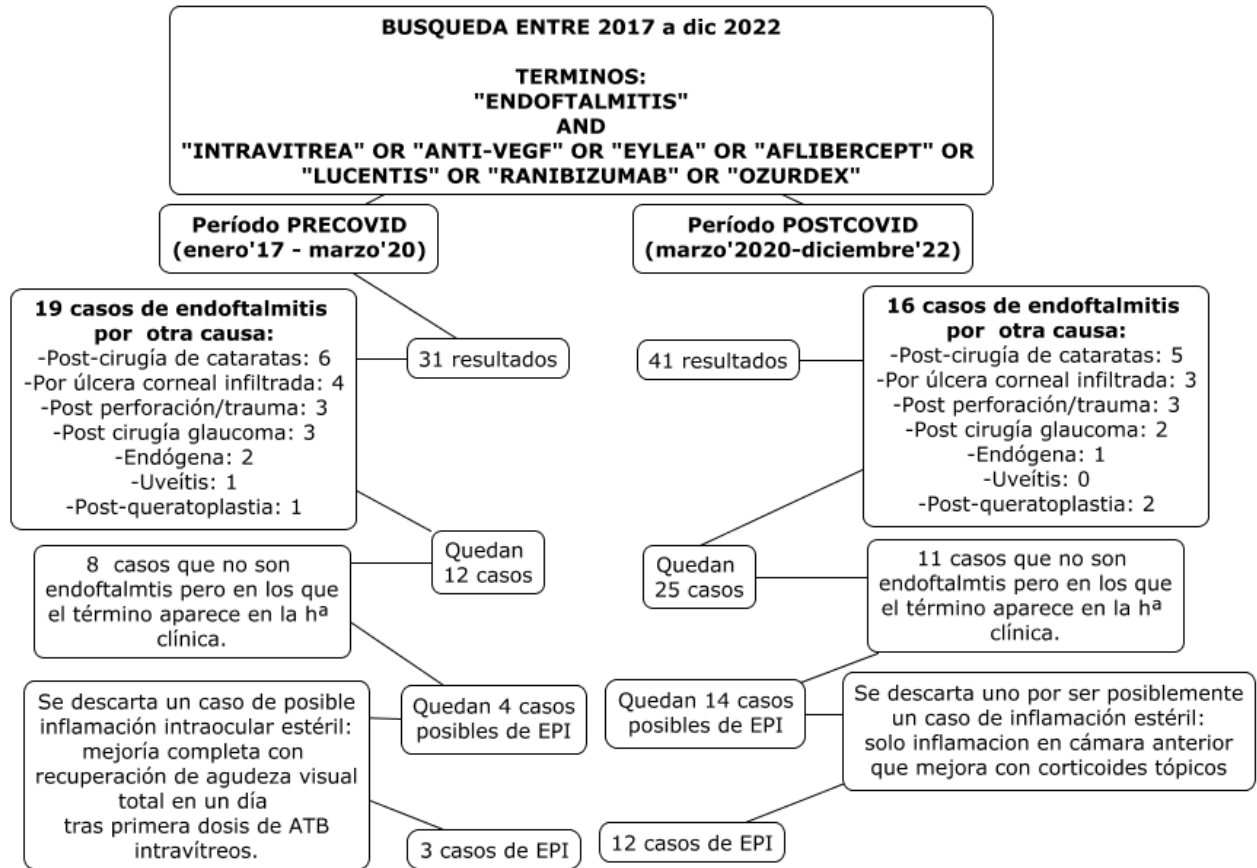
El período estudiado fue el comprendido entre enero de 2017 y diciembre de 2022, ya que así se abarca todo el período desde el que se comenzaron a poner inyecciones intravítreas. Este período se dividió en dos: el primero desde enero de 2017 hasta el 10 de marzo de 2020; el segundo desde 12 de marzo de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2022 (cubriendo un total de 34 meses).

Para contabilizar el número total de inyecciones realizadas se acudió al registro presente del Servicio de Farmacia Hospitalaria que es el servicio que suministra las inyecciones a nuestro servicio y dejan constancia de las inyecciones de antiVEGF realizadas cada día y en cada período.

Las historias fueron revisadas individualmente seleccionando aquellas que se ajustaban a los criterios de endoftalmitis post-inyección, es decir, aquellas en las que según la historia clínica el paciente presentase una inflamación intraocular con afectación vítrea dentro de los 2-14 días posteriores a la inyección con pérdida de visión marcada, dolor, así como signos objetivables de inflamación en cámara anterior y vítrea y que además requirieron de tratamiento intravítreo de antibióticos y no mejoraron sólo con tratamiento tópico. Este trabajo se realizó de acuerdo con los postulados de la Declaración de Helsinki [136] y con el permiso del Comité Ético Provincial del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

Se rechazaron aquellos pacientes con historias de inflamación leve principalmente en cámara anterior que mejoraban con corticoides o antibióticos tópicos, por considerar que la inflamación fuese probablemente estéril y no infecciosa. De cada historia se anotaron los datos referentes a sexo, edad, enfermedad, tipo de inyección y número de inyecciones previas

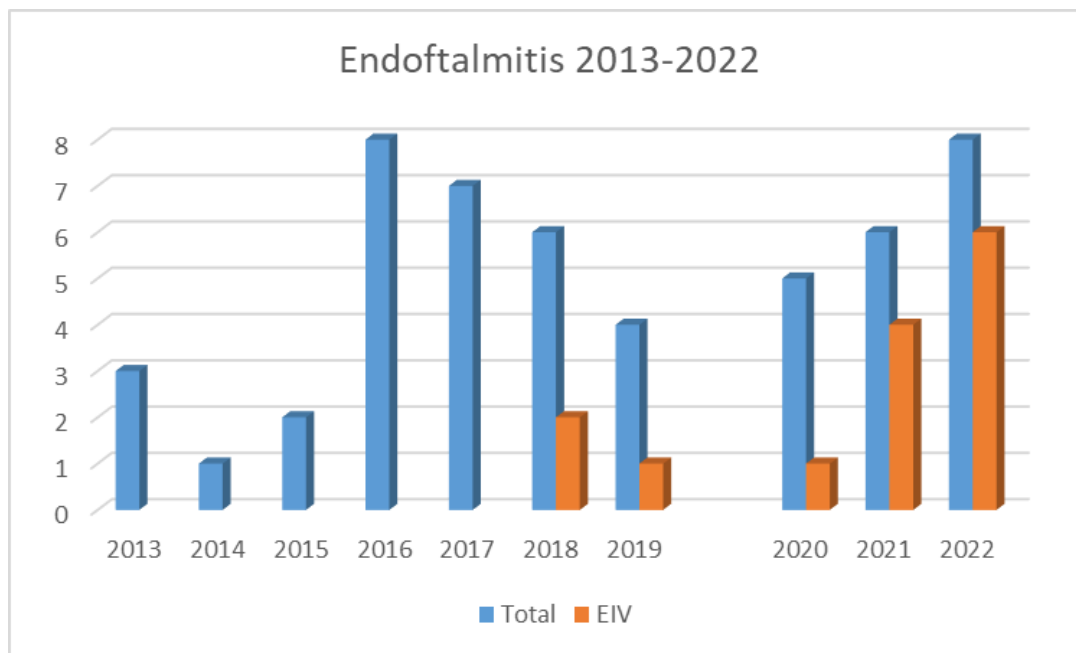
recibidas. Igualmente se descartaron aquellos pacientes con inyecciones de trigón intravítreo porque exige de manipulación y preparación.



**Figura 24.-** Diagrama de flujo de la búsqueda realizada en la base de datos de Diraya.

### Prevalencia de endoftalmitis en el período precovid vs postcovid

En nuestro servicio de oftalmología de un hospital terciario, entre enero de 2017 y marzo de 2020 (38 meses), y desde este momento hasta el 31 de diciembre de 2022 (34 meses), se ha encontrado una incidencia de endoftalmitis de  $3/13090 = 0,0229\%$  frente a  $13/14.091 = 0,0922\%$  ( $p = 0,018$ ). En el periodo post-Covid, se notificó una endoftalmitis por intravítreas en el primer año, cinco en el segundo y siete en el tercero. Los datos demográficos, el número de inyecciones, el número de endoftalmitis, la indicación y las agudezas visuales de los pacientes se representan en la tabla 19.



**Figura 25:** total de endoftalmitis registradas (azul) vs endoftalmitis por intravítreas.

PERIODO	Sexo/edad	Fecha	Nº IV previas	Ojo/ Indicación/ medicamento	VAp /post (logMAR)	Crecimiento bacteriano.
PRE – COVID	Hombre 84	14/01/2018	13	OI/ EMQD/ Aflibercept	20/50 -> 20/400	No realizado
1-Ene-2017 -						
10-Mar-2020 n = 13090	Hombre 61	21/06/2018	9	OI/ EMQD/ Aflibercept	20/30 -> 20/60	No realizado
	Mujer 76	05/05/2019	3	OI/ DMAE/ Ranibizumab	20/60 -> 20/400	Humor vítreo negativo
POST-COVID	Mujer 31	13/5/2020	3	OD/ MNVm/ Ranibizumab	20/35 -> 20/30	Humor vítreo: Staphylococcus epidermidis
11-mar- 2020 -						
31- Dic-2022 n = 14 091	Hombre 81	15/1/2021	9	OD/ DMAE/ Aflibercept	20/60 -> 20/60	Humor vítreo; negativo
	Hombre 72	16/04/2021	4	OD/ EMQD/	20/30 ->	Humor vítreo negativo.

Hombre 81	19/04/2021 1	2	Dexametas, OD/ DMAE/ Aflibercept	20/200 20/60 -> 20/400	Humor vítreo negativo
Hombre 68	30/07/2021	3	OI/ EMQD/ Dexamet.	20/100 -> MM 1 m	Humor vítreo: Staphylococcus negativo
Hombre 85	07/09/2021	9	OI/ DAME/ Aflibercept	20/30 -> 20/200	Humor vítreo: negativo
Mujer 76	08/11/2021	19	OI/ EMQTromb/ Aflibercept	<b>20/60</b> -> <b>20/125</b>	Muestras no tomadas
Mujer 85	28/01/2022	22	OI/ DMAE/ Aflibercept	<b>20/60</b> -> <b>20/400</b>	Humor vítreo negativo
Hombre 59	28/05/2022	3	OI/ EMQTromb/ Aflibercept	20/200 -> MM	Humor vítreo: negativo
Hombre 75	27/06/22	17	OI/ DMAE/ Aflibercept	20/100 -> 20/200	Humor vítreo negativo
Mujer 72	04/08/2022	27	OI/ DMAE/ Ranibizumab	<b>20/125</b> -> <b>20/200</b>	Humor vítreo negativo
Mujer 77	13/10/2022	16	OI/ DMAE/ Aflibercept	20/40 -> 20/200	Humor vítreo: negativo
Hombre 80	7/12/2022	4	OD/ DMAE/ Ranibizumab	20/50 -> 20/100	Humor vítreo negativo

**Tabla 19.** Resumen de las características de los pacientes con endoftalmitis registrados en nuestro estudio. OD: ojo derecho. OI: ojo izquierdo. DMAE = degeneración macular asociada a la edad. EMQDiabético = Edema macular secundario a diabetes. EMQTr = Edema macular secundario a trombosis. MNVm = membrana neovascular miópica. MM = movimiento de manos.

### Diferencias entre ambos períodos

Para este análisis de la prevalencia de endoftalmitis entre ambos períodos, todos los análisis estadísticos se realizaron con Microsoft Excel (versión 14; Microsoft Corp., Redmond, WA) y el programa estadístico SPSS statistics (Versión 20, IBM-SPSS, Chicago, IL). Se usó los

estadísticos no paramétricos de U Mann-Whitney para analizar la diferencia para las variables cuantitativas: edad, agudeza visual previa y posterior (medida en LogMAR), número de inyecciones previas. Para las variables cualitativas se usó el estadístico Chi-cuadrado: presencia de endoftalmitis, sexo, patología, tipo de inyección).

	<b>EPI precovid</b>	<b>EPI post-covid</b>	<b>p</b>
<b>Nº casos</b>	3	13	
<b>Nº total inyecciones</b>	13090	14091	
<b>Prevalencia</b>	<b>0.0229%</b>	<b>0.0922%</b>	<b>p = 0.02</b>
<b>Sexo</b>	Hombres: 2 (66%) Mujeres: 1 (33%)	Hombres: 8 (62%) Mujeres 5 (38%)	p = 0.696
<b>Edad</b>	73.66 +-11.67	72.46 +/-14.36	p = 0.786
<b>Patologías tratadas</b>	EMQ: 2 DMAE:1	DMAE: 8 EMQ: 2 Tromb: 2 MNV m: 1	p = 0.772
<b>Tipo de inyección</b>	Aflibercept: 2 Ranibizumab:1	Aflibercept: 8 Ranibizumab: 3 Dexametasona: 2	p=0.318
<b>Número inyecciones previas</b>	8+-5.03	10+-8.56	p = 0.786
<b>AV inicial (logMAR)</b>	0.3733+/-0.141	0.59 +/-0.25	p = 0.170
<b>AV final (logMAR)</b>	1,0.3 +/-0.46	0,98+/-0,35	p = 0.818

**Tabla 20.** Comparación de las características de los pacientes con endoftalmitis entre el período precovid y el período postcovid.

Al comparar ambos grupos de pacientes tanto en el período pre como post no hay diferencias en cuanto a sexo ( $p = 0.69$ ) o edad (grupo pre: 73.66 +- 11.67 vs grupo post: 72.46+-14.36,  $p = 0.786$ ). Tampoco hay diferencias significativas en cuanto al número de inyecciones previas recibidas por cada paciente (grupo pre: 8+/-5.03 inyecciones previas vs grupo post: 10+/-8.56,  $p = 0.786$ ), ni tampoco por patología ( $p = 0.772$ ) ni por fármaco usado ( $p = 0.318$ ). En cuanto a la agudeza visual previa a la inyección y posterior tras la recuperación de la endoftalmitis, tampoco existen diferencias entre ambos grupos. No se han podido analizar las

diferencias entre bacterias aisladas ya que en el grupo precovid no aparecen recogidas.

Según los resultados de nuestro estudio, parece existir un incremento en el número de EPI en nuestro centro en los últimos 34 meses, si lo comparamos con los 3 años previos precovid sin uso de mascarillas (0.0229% vs 0.0922%,  $p < 0.05$ ). Este incremento ha sido más notable en el segundo y tercer año tras el comienzo de la pandemia.

Comparando nuestros resultados con los demás estudios, encontramos que la incidencia en el segundo período es mayor que la reportada en la mayoría de estudios [44-49], los cuales han registrado una incidencia de 0.02-0.056%. Nuestros resultados discrepan con la mayoría de resultados publicados sobre este tema ya que solo un estudio realizado en Oslo reporta un aumento del riesgo significativo [163] y otros tres también reflejan un aumento aunque sin lograr significación estadística [155, 157, 161]

Sí existen similitudes con el resto de estudios en cuanto a que no se ha encontrado un aumento de EPI por Streptococcus (aunque el número de EPI en las que se ha analizado el tipo de microorganismo aislado es bajo).

Como puntos a favor de este estudio destacamos que es el único realizado en España. Además, se ha intentado suplir las carencias señaladas en los estudios sobre el mismo tema: la baja potencia estadística [155, 157, 161], la cual se ha intentado suplir abarcando el periodo post-covid más largo publicado (34 meses); el uso de recogida de información usando base de datos en las cuales se puede confundir casos de inflamación ocular estéril con endoftalmitis [157,158], lo cual se ha intentado solventar revisando las historias clínicas una a una. Añadir también que el protocolo de asepsia no ha cambiado en la fase pre ni post y que dada la diferencia en cuanto a protocolos entre los diferentes países, se hacía preciso realizar un estudio en nuestro ámbito.

### **Limitaciones en el estudio sobre prevalencia de endoftalmitis**

Nuestro estudio no está diseñado para analizar el papel de la mascarilla como factor de riesgo independiente ya que se trata de un estudio retrospectivo. Los grupos pre y post-covid son demasiado grandes y carecen de la información necesaria como para poder hacer un análisis multifactorial. Además, es posible que el aumento en el número de intravítreas que se aplican cada día también influya en el incremento de endoftalmitis registrado, ya que cada vez hay que asistir a más pacientes en menos tiempo y esto puede repercutir en las medidas higiénicas y en el cumplimiento del protocolo. Existen estudios que han hallado relación entre el cumplimiento

de las medidas higiénicas y la carga asistencial [174]. Por otro lado, en muchos de los otros estudios no queda reflejado si han incluido la inyección de implantes de dexametasona como intravítreas, como sí hemos hecho en nuestro estudio, ya que esto también está asociado a un aumento del riesgo [61, 62].

En base a los resultados conjuntos de nuestro estudio y los demás publicados, no podemos afirmar que las mascarillas supongan realmente un factor de riesgo en las endoftalmitis ya que la mayoría de estudios no sustentan esta afirmación. Harían falta estudios multicéntricos con tamaños muestrales más numerosos, así como una recogida más detallada para confirmar esta tendencia en los siguientes meses.

## CONCLUSIÓN

El papel de la mascarilla como factor de riesgo en las endoftalmitis tras intravítreas es un tema relevante debido a la agresividad de este cuadro y al gran número de pacientes que actualmente se someten a terapia intravítrea. Este estudio aborda un tema novedoso, ya que el uso de la mascarilla por parte de los pacientes es relativamente reciente y existe aún poca literatura al respecto. Aunque el uso de las mascarillas ha decaído, no han desaparecido totalmente: son muchos los pacientes que acuden a consulta con ellas de forma rutinaria e incluso en ciertos meses su uso ha vuelto a ser obligatorio por aumento de la incidencia de infecciones respiratorias. Por lo tanto, pese a la no obligatoriedad de su uso, tener en cuenta el posible factor de la mascarilla como factor de riesgo en las EPI sigue siendo relevante.

Nuestro trabajo demuestra que las mascarillas quirúrgicas usadas por los pacientes durante más de 4h tienen más cantidad de microorganismos en la zona periocular, lo que podría suponer un factor de riesgo para las endoftalmitis. El perfil de bacterias encontradas en la zona periocular no parece proceder del flujo exhalado sino de la flora bacteriana y el medio externo. Además, las mascarillas podrían convertirse en un reservorio periocular de cepas del género *Acinetobacter* spp, *Pseudomona* spp o *Pantoea* spp con mayor potencial patogénico, especialmente aquellas con más de 4 horas de uso.

El aumento de contaminación y la aparición de cepas diferentes a los *Staphylococcus coagulasa* negativos parece desaparecer con la aplicación de povidona yodada al 10%, por lo que, para la administración intravítreas de medicamentos, sería aconsejable usar una mascarilla nueva o de menos de 4h de uso y aplicar sobre ella povidona yodada. Como posible propuesta de protocolo de asepsia en base a nuestros resultados se propone: aplicar povidona yodada directamente sobre la mascarilla para disminuir su carga y eliminar las cepas más patogénicas. Igualmente se podría recomendar a los pacientes intentar no usar las mascarillas durante más de 4 horas si van a ser sometidos a inyecciones intravítreas, intentar asegurar el ajuste de las mascarillas de los pacientes e instruirlos a no hablar durante la inyección.

En nuestro centro sí hemos registrado un aumento significativo en el número de endoftalmitis por inyección intravítrea desde que se comenzó a usar las mascarillas. Es posible que existan otros factores que puedan explicar esta tendencia como por ejemplo el aumento de la carga asistencial. Igualmente, este aumento difiere con los resultados de los demás estudios

publicados por lo que no podemos afirmar que las mascarillas supongan un factor de riesgo para las endoftalmitis. Serían necesarios más estudios multicéntricos y que permitieran un estudio multifactorial para esclarecer el verdadero papel de las mascarillas como factor de riesgo.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Martin DF. Evolution of intravitreal therapy for retinal Diseases-From CMV to CNV: the LXXIV Edward Jackson memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 2018;191:xli–lviii.
- 2.-Ohm J. Über die Behandlung der Netzhautablösung durch operative Entleerung der Subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper. *Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol* 1911; 79: 442-450.
- 3.-Domínguez A, Fonseca-Moretón A, Gómez-Montaña JM. Insulfaciones repetidas de gas expansivo (IRGE) como tratamiento ambulatorio de determinados desprendimientos de retina. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1986; 51(2): 145-154.
- 4.-Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(12):1479-96.
- 5.- Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1948; 68: 137–180.
- 6.-Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol*. 1995;146(5):1029-39.
- 7.-Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(23):10457-61.
- 8.-Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, Gragoudas ES, Ferrara N, Folkman J et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(1):66-71.
- 9.-Robinson GS, Pierce EA, Rook SL, Foley E, Webb R, Smith LE. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(10):4851-6.

- 10.- Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, Sledge GW Jr, Holmgren E, Benjamin R, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):843-50.
- 11.-Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY et al. MARINA Study Group Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006; 355:1419–1431.
- 12.Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1432-44.
- 13.-Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD et al. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2537-48.
- 14.-Dugel PU, Koh A, Ogura Y et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolocizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2020;127(1):72-84.
- 15.-ElSheikh RH, Chauhan MZ, Sallam AB. Current and Novel Therapeutic Approaches for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Biomolecules.* 2022;12(11):1629.
- 16.- Cordeiro FM, Botelho DP, Elias Silva LT, Cordeiro BM. IntracrySTALLine Ozurdex® implant: iatrogenic intravitreal injection management. *Can J Ophthalmol.* 2022;57(4):e121-e122.
- 17.-Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ et al. Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1904-14.
- 18.-Ramulu PY, Do DV, Corcoran KJ, Corcoran SL, Robin AI: Use of retinal procedures in Medicare beneficiaries from 1997 to 2007. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128: 1335–1340.

- 19.-Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM: Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina*. 2009; 29: 875–912.
- 20.-Williams GA: Review of ophthalmology: IVT injections: health policy implications. [http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/retinal\\_insider/c/48732](http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/retinal_insider/c/48732) (accessed March 2023).
- 21.-Parikh R, Ross JS, Sangaralingham LR, Adelman RA, Shah ND, Barkmeier AJ. Trends of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Use in Ophthalmology Among Privately Insured and Medicare Advantage Patients. *Ophthalmology*. 2017;124(3):352-358.
- 22.-Chopra R, Preston GC, Keenan TDL, Mulholland P, Patel PJ, Balaskas K et al. Intravitreal injections: past trends and future projections within a UK tertiary hospital. *Eye (Lond)*. 2022;36(7):1373-1378.
- 23.-Mun Y, You SC, Lee DY et al. Real-world incidence of endophthalmitis after intravitreal anti-VEGF injections in Korea: findings from the Common Data Model in ophthalmology. *Epidemiology and Health*. 2021;43:e2021097.
- 24.-Bolme S, Austeng D, Morken TS, Follestad T, Halsteinli V. Cost consequences of task-shifting intravitreal injections from physicians to nurses in a tertiary hospital in Norway. *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):229.
- 25.-Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L et al. RISE and RIDE Research Group Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789–801.
- 26.-Figuerola MS, Ruiz-Moreno JM. BRAVO y CRUISE: ranibizumab en el tratamiento del edema macular secundario a oclusión de la vena de la retina. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012;87(1):46-53.
- 27.- Spitzer MS, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU, Gelisken F, Szurman P. Treatment of age-related macular degeneration: focus on ranibizumab. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(1):1-14.

28.-Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging*. 2017 Aug 22;12:1313-1330.

29.-Pina Marín B, Gajate Paniagua NM, Gómez-Baldó L, Gallego-Pinazo R. Burden of disease assessment in patients with neovascular age-related macular degeneration in Spain: Results of the AMD-MANAGE study. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32(1):385-394.

30.- Jørstad ØK, Steffensen LA, Eriksen K, Bragadóttir R, Moe MC. Thirteen years of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy: the promises and burdens of a paradigm shift told from the perspective of the largest retina service in Norway. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(8):774-779.

31.-Mercader-Moyano P, Estable-Reifs AM, Pellicer H. Toward the Renewal of the Sustainable Urban Indicators' System after a Global Health Crisis. Practical Application in Granada, Spain. *Energies*. 2021; 14(19):6188.

32.- Armada-Maresca F, Casaroli-Carano RP, García-Layano A, Palacios-Pozo E, Piñeiro-Bustamante A. La calidad en la atención a pacientes con degeneración macular asociada a la edad, edema macular y retinopatía diabética, y oclusión vascular venosa de la retina. Asturias: Sociedad Española de Calidad Asistencial. Sociedad Española de Retina y Vítreo. Red Temática de Investigación Cooperativa en Patología Ocular Oftared; 2012.

33.- Patel D, Patel SN, Chaudhary V, Garg SJ. Complications of intravitreal injections: 2022. *Curr Opin Ophthalmol*. 2022;33(3):137-146.

34.-Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye (Lond)*. 2013;27(7):787-94.

35.-Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(1):81-87.

36.- Gupta A, Sun JK, Silva PS. Complications of Intravitreal Injections in Patients with Diabetes. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(1):42-50.

37.-“ENDOFTALMITIS INFECCIOSA”. *Guías de Práctica Clínica de la SERV*”. Disponible en [www.serv.es](http://www.serv.es) Copyright © 2011, Sociedad Española de Retina y Vítreo.

- 38.-Barry P, Seal DV, Gettinby G, Lees F, Peterson M, Revie CW; ESCRS Endophthalmitis Study Group. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Preliminary report of principal results from a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(3):407-10.
- 39.-Mezad-Koursh D, Goldstein M, Heilwail G, Zayit-Soudry S, Loewenstein A, Barak A. Clinical characteristics of endophthalmitis after an injection of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. *Retina.* 2010;30:1051–1057.
- 40.-Schwartz SG, Flynn HW, Emerson GG et al. Distinguishing Between Infectious Endophthalmitis and Noninfectious Inflammation Following Intravitreal Anti-VEGF Injection. *Journal of VitreoRetinal Diseases.* 2019;3(1):42-44.
- 41.- Speaker MG, Milch FA, Shah MK, Eisner W, Kreiswirth BN. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology.* 1991;98(5):639–649.
- 42.-Lytvynchuk L, Sergienko A, Savytska I, Albert R, Glittenberg C, Binder S et al. Comparative cyto-histological study of needle tip aspirates and entry sites after intravitreal injection using different needle types. *PLoS One.* 2017 Jul 10;12(7):e0174467.
- 43.-Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, et al. Intravitreal injection technique and monitoring: Updated guidelines of an expert panel. *Retina.* 2014;34:S1–S18.
- 44.-Lyall DAM, Tey A, Foot B et al. Post-intravitreal anti-VEGF endophthalmitis in the United Kingdom: Incidence, features, risk factors, and outcomes. *Eye.* 2012;26:1517–1526.
- 45.-Bannerman TL, Rhoden DL, McAllister SK et al. The source of coagulase-negative staphylococci in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A comparison of eyelid and intraocular isolates using pulsed-field gel electrophoresis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 357–361.

- 46.-Ferro JF, de-Pablos M, Logroño MJ, Guisasola L, Aizpuru F. Postoperative contamination after using vancomycin and gentamicin during phacoemulsification. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(2):165-70.
- 47.-Bekibele CO, Kehinde AO, Ajayi BG. Upper lid skin bacterial count surgical eye patients in Ibadan, Nigeria. *Afr J MEd Med Sci.* 2008; 37(3):273-7.
- 48.-Berkelman RL, Holland BW, Andreson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. *J Clin Microbiol.* 1982;15(4):635–639
- 49.-Ferguson AW, Scott JA, McGavigan J, Elton RA, McLean J, Schmidt U et al. Comparison of 5% povidone-iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomised double blind study. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(2):163-7.
- 50.-Merani R, McPherson ZE, Luckie AP, Gilhotra JS, Runciman J, Durkin S et al. Aqueous Chlorhexidine for Intravitreal Injection Antisepsis: A Case Series and Review of the Literature. *Ophthalmology.* 2016;123(12):2588-2594.
- 51.-Ali FS, Jenkins TL, Boparai RS, Obeid A, Ryan ME, Wibblesman TD et al. Post-Injection Endophthalmitis Study Group. aqueous chlorhexidine compared with povidone-iodine as ocular antisepsis before intravitreal injection: A Randomized Clinical Trial. *Ophthalmol Retina.* 2021;5(8):788-796.
- 52.-Asghar A, Ellhai I, Obaid N, Sughra U. Role of topical antibiotics in prophylaxis against endophthalmitis following intravitreal antibiotics. *Pak J Med Sci.* 2018;34(5):1283-1287.
- 53.-Benoist d’Azy C, Pereira B, Naughton G, Chiambaretta F, Dutheil F. Antibioprophylaxis in prevention of endophthalmitis in intravitreal injection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11 (6):e0156431.
- 54.- Lau PE, Jenkins KS, Layton CJ. Current Evidence for the Prevention of Endophthalmitis in Anti-VEGF Intravitreal Injections. *J Ophthalmol.* 2018:8567912.
- 55.- Kato JM, Tanaka T, de Oliveira LMS, de Oliveira MS, Rossi F, Goldbaum M, Pimentel SLG, de Almeida Junior JN, Yamamoto JH. Surveillance of post-cataract endophthalmitis at a tertiary referral center: a 10-year critical evaluation. *Int J Retina Vitreous.* 2021;7(1):14.

56.-Baudin F, Benzenine E, Mariet AS, Ghezala IB, Bron AM, Daien V et al. Topical Antibiotic Prophylaxis and Intravitreal Injections: Impact on the Incidence of Acute Endophthalmitis-A Nationwide Study in France from 2009 to 2018. *Pharmaceutics*. 2022;14(10):2133.

57.-George NK, Stewart MW. The routine use of intracameral antibiotics to prevent endophthalmitis after cataract surgery: How good is the evidence? *Ophthalmol Ther*. 2018; 7:233–245.

58.-Grzybowski A, Told R, Sacu S, Bandello F, Moisseiev E, Loewenstein A et al. Euretina Board. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica*. 2018;239(4):181-193.

59.- Merani R, Hunyor AP. Endophthalmitis following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection: a comprehensive review. *Int J Retina Vitreous*. 2015;21(1):9 1.

60.-Williams PD, Chong D, Fuller T, Callanan D. Noninfectious vitritis after intravitreal injection of anti-vegf agents. *Retina*. 2016;36:909–913.

61.-He Y, Ren XJ, Hu BJ, Lam WC, Li XR. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):121.

62.-Stem MS, Todorich B, Yonekawa Y, Capone A, Jr, Williams GA, Ruby AJ. Incidence and visual outcomes of culture-proven endophthalmitis following dexamethasone intravitreal implant. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135:379–82

63.-Dhoot DS, Boucher N, Pitcher JD, Saroj N. rates of suspected endophthalmitis following intravitreal injections in clinical practices in the United States. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2021;52(6):312-318.

64.-Sassalos TM, Paulus YM. Prefilled syringes for intravitreal drug delivery. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:701–706.S

65.-Tabandeh H, Boscia F, Sborgia A, et al. Endophthalmitis associated with intravitreal injections: Office-based setting and operating room setting. *Retina*. 2014;34:18–23.

- 66.-Gómez-Resa M. Unidad de terapia intravítrea: Consenso clínico (2021). A Coruña: Trama Solutions SL. DL: C 356-2021. ISBN: 978-84-09-28837-3
- 67.-Luksamijarulkul P, Aiempradit N, Vatanasomboon P. Microbial contamination on used surgical masks among hospital personnel and microbial air quality in their working wards: A Hospital in Bangkok. *Oman Med J*. 2014;29(5):346-50.
- 68.-Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina*. 2004;24(5):S3-S19.
- 69.-Mayer CH, Fung A, Saxena S, Holz FG: Steps for a safe intravitreal injection technique. *RetinalPhysician* 2009. <http://www.retinalphysician.com/articleviewer.aspx?articleid=103195> (accessed May 10, 2016)
- 70.-Tufan HA, Vural A, Gencer B, Kara S, Arıkan S, Yuksel E. Bacterial contamination of needles used for intravitreal injections: comparison between 27-gauge and 30-gauge needles. *Ocul Immunol Inflamm* 2013; 21: 366–370.
- 71.-Lad EM, Maltenfort MG, Leng T. Effect of lidocaine gel anesthesia on endophthalmitis rates following intravitreal injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012;43(2):115-20.
- 72.-Raveis J, Karl M, Parendo A, et al. Eyelid retraction discomfort with cotton-tipped applicator, unimanual and speculum intravitreal injection techniques: Eyelid retraction technique randomized comparison trial (Eyelid RETRACT) *Indian J Ophthalmol*. 2020; 68:1593–1595.
- 73.-Fineman MS, Hsu J, Spirn MJ, Kaiser RS. Bimanual assisted eyelid retraction technique for intravitreal injections. *Retina*. 2013; 33:1968–1970.
- 74.-Juncal VR, Francisconi CLM, Altomare F, Chow DR, Giavedoni LR, Muni RH et al. Same-Day Bilateral Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections: Experience of a Large Canadian Retina Center. *Ophthalmologica*. 2019;242(1):1-7.

- 75.-Ching Wen Ho D, Agarwal A, Lee CS, Chhablani J, Gupta V, Khatri M et al. A Review of the Role of Intravitreal Corticosteroids as an Adjuvant to Antibiotics in Infectious Endophthalmitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(3):461-468.
- 76.-Fileta JB, Scott IU, Flynn HW. Meta-analysis of infectious endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2014;45(2):143-9.
- 77.-McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of antivascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina.* 2011;31(4):654-661
- 78.- Patel SN, Gangaputra S, Sternberg P Jr, Kim SJ. Prophylaxis measures for postinjection endophthalmitis. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(4):408-420.
- 79.- Dossarps D, Bron AM, Koehrer P, Aho-Glélé LS, Creuzot-Garcher C; FRCR net (FRenCh Retina specialists net). Endophthalmitis After Intravitreal Injections: Incidence, Presentation, Management, and Visual Outcome. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(1):17-25.
- 80.-Mun Y, You SC, Lee DY, Kim S, Chung YR, Lee K et al. Real-world incidence of endophthalmitis after intravitreal anti-VEGF injections in Korea: findings from the Common Data Model in ophthalmology. *Epidemiol Health.* 2021;43:e2021097.
- 81.- Chen E, Lin MY, Cox J, Brown DM. Endophthalmitis after intravitreal injection: the importance of viridans streptococci. *Retina.* 2011;31(8):1525-33.
- 82.-Daien V, Nguyen V, Essex R. Incidence and outcomes of infectious and noninfectious endophthalmitis after Intravitreal Injections for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2018;125:66–74.
- 83.-Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA, Barza M, Vine AK, Doft BH et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol.* 1996;122(1):1-17.
- 84.-Long C, Liu B, Xu C, Jing Y, Yuan Z, Lin X. Causative organisms of post-traumatic endophthalmitis: a 20-year retrospective study. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:34.

- 85.- Boldt HC, Pulido JS, Blodi CF, Folk JC, Weingeist TA. Rural endophthalmitis. *Ophthalmology*. 1989;96(12):1722-6
- 86.- Fowler BJ, Miller D, Yan X, Yannuzzi NA, Flynn HW Jr. Postoperative Endophthalmitis Caused by Cutibacterium (Formerly Propionibacterium) Acnes: Case Series and Review. *Case Rep Ophthalmol*. 2021;12(1):1-10
- 87.-Lemley CA, Han DP. Endophthalmitis: a review of current evaluation and management. *Retina*. 2007;27(6):662-80.
- 88.-Jacobs DJ, Leng T, Flynn HW, Shi W, Miller D et al. Delayed-onset bleb-associated endophthalmitis: presentation and outcome by culture result. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:739-44.
- 89.-Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Flynn HW Jr, et al. Endophthalmitis after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antagonists: a six-year experience at a university referral center. *Retina*. 2011;31(4):662-668
- 90.-Gregori NZ, Flynn HW Jr, Schwartz SG, Rosenfeld PJ, Vaziri K, Moshfeghi AA et al. Current infectious endophthalmitis rates after intravitreal injections of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents and outcomes of treatment. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(6):643-8.
- 91.-Labardini CP, Blumenthal EZ. causative pathogens in endophthalmitis after intravitreal injection of Anti-vascular Endothelial Growth Factor agents. *Rambam Maimonides Med J*. 2018;9(4):1-6.
- 92.-Busch C, Igllicki M, Okada M, Gabrielle P-H, Cohen S, Mariussi M et al. Causative pathogens of endophthalmitis after intravitreal Anti-VEGF Injection: An International Multicenter Study. *Ophthalmologica*. 2019;241(4):211-219.
- 93.-Simunovic MP, Rush RB, Hunyor AP, Chang AA. Endophthalmitis following intravitreal injection versus endophthalmitis following cataract surgery: clinical features, causative organisms and post-treatment outcomes. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(6):862-6.

- 94.-Cunha AM, Iglésias MM, Rocha-Sousa A, Falcão-Reis F, Falcão M. Endophthalmitis following Intravitreal Injection, Cataract Surgery, and Vitrectomy: Clinical Features and Visual Outcomes. *J Ophthalmol.* 2021;2021:9985821.
- 95.-Stewart JM, Srivastava SK, Fung AE, Mahmoud TH, Telander DG, Hariprasad SM et al. Bacterial contamination of needles used for intravitreal injections: a prospective, multicenter study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011;19(1):32-8.
- 96.-Shockley RK, Jay WM, Fishman PH, Aziz MZ, Rissing JP. Effect of inoculum size on the induction of endophthalmitis in aphakic rabbit eyes. *Acta Ophthalmol Copenh.* 1985; 63(1):35–38.
- 97.-Xu K, Chin EK, Bennett SR, Williams DF, Ryan EH, Dev S et al. endophthalmitis after intravitreal injection of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors: management and visual outcomes. *Ophthalmology.* 2018;125(8):1279-1286.
- 98.-Simonett JM, Igelman A, Taylor SC, et al. Culture-proven endophthalmitis after intravitreal injection: A 10-year analysis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retin.* 2019;50:33–38.
- 99-Goldberg RA, Flynn HW, Miller D, et al. Streptococcus endophthalmitis outbreak after intravitreal injection of bevacizumab: One-year outcomes and investigative results. *Ophthalmology.* 2013;120:1448–1453.
- 100.-Rayess N, Obeid A, Storey PP, et al. LONG-TERM VISUAL OUTCOMES and CLINICAL FEATURES after ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR INJECTION-RELATED ENDOPHTHALMITIS. *Retina.* 2019;39:2070–2076.
- 101.-Garg SJ, Dollin M, Storey P et al. Microbial spectrum and outcomes of endophthalmitis after intravitreal injection versus pars plana vitrectomy. *Retina* 2016;36(2):351–359.
- 102.-Sachdeva MM, Moshiri A, Leder HA, Scott AW. Endophthalmitis following intravitreal injection of anti-VEGF agents: long-term outcomes and the identification of unusual microorganisms. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2016;6(1):2.
- 103.-Abranches J, Zeng L, Kajfasz JK, Palmer SR, Chakraborty B, Wen ZT, Richards VP et al. Biology of Oral Streptococci. *Microbiol Spectr.* 2018;6(5):10.

- 104.-Baer ET. Iatrogenic meningitis: the case for face masks. *Clin Infect Dis*. 2000;31(2):519-21.
- 105.-Veringa E, van Belkum A, Schellekens H. Iatrogenic meningitis by *Streptococcus salivarius* following lumbar puncture. *J Hosp Infect*. 1995;29(4):316-8.
- 106.-Trautmann M, Lepper PM, Schmitz FJ. Three cases of bacterial meningitis after spinal and epidural anesthesia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:43–45.
- 107.-Shewmaker PL, Gertz RE Jr, Kim CY, et al. *Streptococcus salivarius* meningitis case strain traced to oral flora of anesthesiologist. *J Clin Microbiol* 2010;48:2589–2591.
- 108.-Samarawickrama C, Li YC, Carnt N, Willcox M, Dutta D, Watson S. Reducing oral contamination during corneal scrapes. *BMJ Open Ophthalmol*. 2017;1(1):e000044.
- 109.-Wen JC, McCannel CA, Mochon AB, Garner OB. Bacterial dispersal associated with speech in the setting of intravitreal injections. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(12):1551-4.
- 110.-Doshi RR, Leng T, Fung AE. Reducing oral flora contamination of intravitreal injections with face mask or silence. *Retina*. 2012;32(3):473-6.
- 111.-Garg SJ, Dollin M, Hsu J, Storey P, Vander JF. effect of a strict 'No-Talking' policy during intravitreal injection on post-injection endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(10):1028-34.
- 112.-Pancholy M, Storey PP, Levin HJ, Obeid A, Patel SN, Kuley B et al. Endophthalmitis following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy: changes in incidence and outcomes over a 9-year period. *Curr Eye Res*. 2021;46(9):1370-1377.
- 113.-Schimel AM, Scott IU, Flynn HW Jr. Endophthalmitis after intravitreal injections: should the use of face masks be the standard of care? *Arch Ophthalmol*. 2011;129(12):1607-9.
- 114.-Rodriguez-Arrastia M, García-Martín M, Romero-López A, Ropero-Padilla C, Ruiz-Gonzalez C, Roman P et al. Evolution of the public-health response to COVID-19

Pandemic in Spain: a descriptive qualitative study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):3824.

115.-Hadayer A, Zahavi A, Livny E, Gal-Or O, Gershoni A, Mimouni K et al. PATIENTS WEARING FACE MASKS DURING INTRAVITREAL INJECTIONS MAY BE AT A HIGHER RISK OF ENDOPHTHALMITIS. *Retina*. 2020;40(9):1651-1656.

116.-Raevis JJ, Gjyzeli G, Mititelu M, Rogers J, Lasarev M, Chang JS. face masks and bacterial dispersion toward the periocular area. *Ophthalmology*. 2021;128(8):1236-1238.

117.-Schultheis WG, Sharpe JE, Zhang Q, Patel SN, Kuriyan AE et al. Effect of taping face masks on quantitative particle counts near the eye: implications for intravitreal injections in the COVID-19 Era. *Am J Ophthalmol*. 2021;225:166-171.

118.-Angaramo S, Law JC, Maris AS, Schmitz JE, Liu Y, Chen Q et al. Potential impact of oral flora dispersal on patients wearing face masks when undergoing ophthalmologic procedures. *BMJ Open Ophthalmol*. 2021;6(1):e000804.

119.-Phasukkijwatana N, Jongpipatchai R, Phuksapaisalsilp P, Pharkjaksu S, Ngamskulrungraj P, Prakhunhungsit S. Effect of fenestrated sterile drape and face mask on bacterial dispersion toward the periocular area during intravitreal injection. *Sci Rep*. 2023;13(1):9878.

120.-Patel SN, Mahmoudzadeh R, Salabati M, Soares RR, Hinkle J, Hsu J, et al. Bacterial dispersion associated with various patient face mask designs during simulated intravitreal injections. *Am J Ophthalmol*. 2021;223:178-183.

121.-Zhiqing L, Yongyun C, Wenxiang C, Mengning Y, Yuanqing M, Zhenan Z et al. Surgical masks as source of bacterial contamination during operative procedures. *J Orthop Translat*. 2018;14:57-62.

122.-Sachdev R, Garg K, Singh G, Mehrotra V. Is safeguard compromised? Surgical mouth mask harboring hazardous microorganisms in dental practice. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(2):759-763.

123.-Krolo I, Blazeka M, Merdzo I, Vrtar I, Sabol I, Petric-Vickovic I. Mask-associated dry eye during covid-19 pandemic-how face masks contribute to dry eye disease symptoms. *Med Arch*. 2021;75(2):144-148.

124.-Manav G, Bilgin L, Gezer A. Conjunctival flora in normal population. *Turk J Ophthalmol*. 1992;12:121-124.

125.-Shalaby HS, Eldesouky MEE. Effect of facemasks on the tear film during the COVID-19 pandemic. *Eur J Ophthalmol.* 2023;33(1):145-151.

126.-Kapelushnik N, Benyosef S, Skaat A, Abdelkader A, Landau Prat D, Blum-Meirovitch S et al. The effect of face masks during covid-19 pandemic on ocular surface temperature-a clinical thermographic analysis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(6):1431.

127.-D'Souza S, Vaidya T, Nair AP, Shetty R, Kumar NR, Bisht A et al. Altered ocular surface health status and tear film immune profile due to prolonged daily mask wear in health care workers. *Biomedicines.* 2022;10(5):1160.

128.-Kıvanç SA, Arık G, Akova-Budak B, Kıvanç M. Biofilm forming capacity and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus* spp. with the *icaA/icaD/bap* genotype isolated from ocular surface of patients with diabetes. *Malawi Med J.* 2018;30(4):243-249.

129.-Bilen H, Ates O, Astam N, Uslu H, Akcay G, Baykal O. Conjunctival flora in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Adv Ther.* 2007;24(5):1028-35.

130.-Lima-Fontes M, Martinho-Dias D, Leuzinger-Dias M, Cunha AM, Neves-Cardoso P, Torrão L et al. Microbiological Profile of Infectious Keratitis During Covid-19 Pandemic. *Clin Ophthalmol.* 2023;17:535-543.

131.-Michaels L, Richardson J, Walkden A, Carley F. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence and characteristics of culture-positive microbial keratitis at a tertiary eye hospital in the UK. *Clin Ophthalmol.* 2022;16:2513–2519.

132.-Silkiss RZ, Paap MK, Ugradar S. Increased incidence of chalazion associated with face mask wear during the COVID-19 pandemic. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2021;22:101032.

133.-Mégarbane B., Tadayoni R. Cluster of chalazia in nurses using eye protection while caring for critically ill patients with COVID-19 in intensive care. *Occup Environ Med.* 2020;77:584–585.

134.-de Freitas AVC, Magalhães AM, Carricondo PC, Avakian Shinzato A, Hida RY. Face masks can reduce the frequency of face touching: an observational crossover study. *Int J Infect Dis.* 2022;123:54-57.

135.-Chen YJ, Qin G, Chen J, Xu JL, Feng DY, Wu XY et al. Comparison of Face-Touching Behaviors Before and During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3(7):e2016924.

136.-World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.

137 Ding G, Li G, Liu M, Sun P, Ren D, Zhao Y, et al. Bacterial contamination of medical face mask wearing duration and the optimal wearing time. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1231248

138.-García-Lechuz Moya JM, González-López JJ, Orta-Mira N, Sánchez-Romero MI. Collection, transport and general processing of clinical specimens in Microbiology laboratory. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (English Ed)* 2019;37:127–134).

139.-GL Mandell, JE Bennett, Dolin R. Churchill Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition (vols 1 and 2) 2010 Livingstone 978-0-443-06839-3

140.-Wells WF. ON AIR-BORNE INFECTION: STUDY II. DROPLETS AND DROPLET NUCLEI. *American Journal of Epidemiology*. 1934; 20(3):611–618,

141.-Delanghe L, Cauwenberghs E, Spacova I, De Boeck I, Van Beeck W, Pepermans K et al. Cotton and surgical face masks in community settings: Bacterial contamination and face mask hygiene. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:732047.

142.-Lee KP, Yip J, Kan CW, Chiou JC, Yung KF. Reusable face masks as alternative for disposable medical masks: factors that affect their wear-comfort. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:1–16.

143.-Chennoufi IH, Zanane C, Ameslek M, Zahir H, El Louali M, Latrache H. Physicochemical characterization of reusable facemasks and theoretical adhesion by a challenged bacterium. *Iran J Microbiol*. 2023;15(2):303-310.

144.- Simakurthy S, Tripathy K. Endophthalmitis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 25, 2023.

145.-Cosansu NC, Yuksekul G, Kutlu O, Umaroglu M, Yaldız M, Dikicier BS. The change in the frequency and severity of facial dermatoses and complaints in healthcare workers during the COVID-19. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(8):3200-3205.

146.-Feng S, Shen C, Xia N, Song W, Fan M, Cowling BJ. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med*. 2020;8:434–6.

147.-Yousefimashouf M, Yousefimashouf R, Alikhani MS, Hashemi H, Karami P, Rahimi Z et al. Evaluation of the bacterial contamination of face masks worn by personnel in a center of COVID 19 hospitalized patients: A cross-sectional study. *New Microbes New Infect.* 2023;52:101090.

148.-Chacko L, Jose S, Issac A, Bhat KG. Survival of nosocomial bacteria on hospital fabrics. *Indian Journal of Medical Microbiology.*2003; 21(4): 291.

149.-Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Biomed Res Int.* 2016;2475067.

150.-Naik AU, Prakash VJ, Susvar P, Therese KL, Parameswari CK. Postoperative endophthalmitis due to *Pseudomonas luteola*: First reported case of acute and virulent presentation from a tertiary eye care center in South India. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(8):1200-1202.

152.-Dutkiewicz J, Mackiewicz B, Kinga-Lemieszek M, Golec M, Milanowski J. *Pantoea agglomerans*: a mysterious bacterium of evil and good. Part III. Deleterious effects: infections of humans, animals and plants. *Ann Agric Environ Med.* 2016;23(2):197-205.

153.-Szostak-Kotowa J. Biodeterioration of textiles. *Int Biodeterior.* 2004;53(3):165–70.

154.-Morioka M, Takamura Y, Miyazaki HT, Gozawa M, Yamada Y, Komori R et al. Relationship between surgical field contamination by patient's exhaled air and the state of the drapes during eye surgery. *Sci Rep.* 2023;13(1):5713.

155.-Tanaka K, Shimada H, Mori R, Kitagawa Y et al. Safety measures for maintaining low endophthalmitis rate after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection before and during the COVID-19 pandemic. *J Clin Med.* 2022;11(3):876.

156.-Neubauer J, Gklavas K, Kortüm F, Gosheva M et al. Legal obligation in the general population: face mask influence on endophthalmitis after intravitreal injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023;261(1):97-102.

157.-Hébert M, You E, Hammamji K, Bourgault S et al. Impact of patient face mask use on endophthalmitis after intravitreal anti-VEGF injections. *Can J Ophthalmol.* 2022;57(6):364-369.

158.-Bisorca-Gassendorf L, Januschowski K, Boden KT, Szurman P et al. Patients face masks do not increase the risk of post-injection endophthalmitis. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(6):e1351.

159. Patel SN, Tang PH, Storey PP, Wolfe JD et al. The Influence of Universal Face Mask Use on Endophthalmitis Risk after Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections. *Ophthalmology.* 2021;128(11):1620-1626.

160.-Lum F, Li S, Liu L, Li C et al. The Pandemic Is Not Associated with Endophthalmitis Decrease after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections. *Ophthalmology.* 2022;129(6):719-721.

161.-Mirghorbani M, Bazvand F, Riazi-Esfahani H, Bahar MM et al. Post-intravitreal injection endophthalmitis pattern during the COVID-19 pandemic with implementation of patients' masking. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260(11):3657-3664.

162.-Naguib MM, Ghauri S, Mukhopadhyay A, Scheffler AC. ENDOPHTHALMITIS AFTER INTRAVITREAL INJECTIONS DURING THE COVID-19 PANDEMIC WITH IMPLEMENTATION OF UNIVERSAL MASKING. *Retina.* 2021;41(11):2208-2214.

163.-Blom K, Bragadóttir R, Sivertsen MS, Moe MC et al. Mask use by patients in the context of COVID-19 can increase the risk of postinjection endophthalmitis. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(3):e859-e860.

164.-Henaine-Berra A, Flores-Peredo V, Lopezcarasa-Hernandez G, Martinez-Castellanos MA, Mira-Lorenzo X, Solis-Vivanco A et al. Mexican Retina Association. Survey of Intravitreal Injection Techniques Among Retina Specialists in Mexico. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:4089-4098.

165.-Uhr JH, Xu D, Rahimy E, Hsu J. Current Practice Preferences and Safety Protocols for Intravitreal Injection of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *Ophthalmol Retina.* 2019;3(8):649-655.

166.-Chaturvedi R, Wannamaker KW, Riviere PJ, Khanani AM, Wykoff CC, Chao DL. Real-World Trends in Intravitreal Injection Practices among American Retina Specialists. *Ophthalmol Retina.* 2019;3(8):656-662.

167.- Xing L, Dorrepaal SJ, Gale J. Survey of intravitreal injection techniques and treatment protocols among retina specialists in Canada. *Can J Ophthalmol.* 2014;49(3):261-6.

168.-Segal O, Segal-Trivitz Y, Nemet AY, Geffen N, Neshet R, Mimouni M. Survey of intravitreal injection techniques among retina specialists in Israel. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1111-6.

169.-Sundar D, Das T, Chhablani J, Kumar A, Sharma N. All India Ophthalmological Society members' survey: Practice pattern of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(6):1095-1098.

170.-Shiroma HF, Farah ME, Takahashi WY, Gomes AM, Goldbaum M, Rodrigues EB. Survey: technique of performing intravitreal injection among members of the Brazilian Retina and Vitreous Society (SBRV). *Arq Bras Oftalmol.* 2015;78(1):32-5.

171.-Huang K, Sultan MB, Zhou D, Tressler CS, Mo J. Practice patterns of ophthalmologists administering intravitreal injections in Europe: a longitudinal survey. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:2485-2488.

172.-Soleimani M, Masoumi A, Farrokhpour H, Keykhaei M, Zeidabadinejad H, Tabatabaei SA. Increased Rate of Infectious Keratitis After PRK in the COVID-19 Era: The Possible Role of Face Masks. *J Refract Surg.* 2022;38(2):78-81.

173.- Sakamoto T, Terasaki H, Yamashita T, Shiihara H, Funatsu R, Uemura A; Japanese Retina and Vitreous Society. Increased incidence of endophthalmitis after vitrectomy relative to face mask wearing during COVID-19 pandemic. *Br J Ophthalmol.* 2023;107(10):1472-1477.

174.-Zhang S, Kong X, Lamb KV, Wu Y. High nursing workload is a main associated factor of poor hand hygiene adherence in Beijing, China: An observational study. *Int J Nurs Pract.* 2019;25(2):e12720.

## 10. ANEXOS

# Face mask contamination in intravitreal injections

Juan Marin-Nieto MD<sup>a</sup>, Carmen Reino-Perez MD<sup>a</sup>, Genoveva Santillana-Cernuda MD<sup>b</sup>, José Manuel Díaz-Bernal MD<sup>a</sup>, Rafael Luque-Aranda MD PhD<sup>a</sup>, Ignacio García-Basterra MD PhD<sup>a,c</sup>.

<sup>a</sup> Department of Ophthalmology, University Hospital Virgen de la Victoria Málaga, Spain.

<sup>b</sup> Department of Microbiology, University Hospital Virgen de la Victoria Málaga, Spain.

<sup>c</sup> Universidad Internacional de la Rioja (UNIR), Spain.

## ABSTRACT:

**Purpose:** To investigate the bacterial growth in the surgical face masks used by patients who received intravitreal injections and study the effect of povidone-iodine on the periocular area (PA) of masks.

**Methods:** Forty patients who attended for intravitreal injections were divided in those with less (<4h) and more (>4h) than 4 hours of mask use. Each group was divided depending on the application or not of povidone-iodine in the periocular area (PA) of the mask. Bacterial load was studied on PA and mouth area (MA) samples.

**Results:** The bacterial load in the PA was higher in the >4h group compared with the <4h group (13.2 vs 48.75 Colony Forming Units/ $\mu$ L;  $p=0.03$ ). The contamination in the PA significantly decreased after applying povidone-iodine in the >4h group ( $p=0.01$ ). The use or not of povidone-iodine was strongly correlated to a positive culture (OR=9.0,  $p=0.00$ . CI 1.63-49.44).

## Conclusions:

Surgical face masks worn for more than 4 hours presents higher contamination in the PA than those with less use. Bacterial load in the PA is reduced with povidone-iodine on masks used for more than 4 hours. This contamination should be considered in the asepsis protocol of intravitreal injections.

## INTRODUCTION

Intravitreal injections of antivascular endothelial growth factor (anti-VEGF) are the standard first-line treatment for many ophthalmological pathologies. The worst complication arising from this procedure is the development of endophthalmitis, usually caused by pathogens from the ocular and periocular flora. Any pathology that increases this flora may be a risk factor for this devastating complication.<sup>1</sup> Furthermore, it is known that endophthalmitis caused by pathogens from the nasopharyngeal and oral flora has a worse prognosis given the greater virulence of these microorganisms.<sup>2</sup>

In order to reduce the risk of endophthalmitis, an aseptic protocol must be performed. Among other steps, it includes the placement of a fenestrated sterile drape to isolate the eye from periocular flora and the use of povidone-iodine.<sup>3</sup> Recently, the outbreak of Covid-19 pandemic has made mandatory the use of a face mask in every single patient who is going to receive an anti-VEGF injection.<sup>4</sup> The mask is worn in such a way that usually occupies part of the surgical field that remains uncovered by the fenestrated sterile drape, which may increase the bacterial load close to the inferior eyelid.

The role of face masks in healthcare workers as a source of contamination has been already described.<sup>5,6</sup> The continued use of masks as well as an inappropriate hygiene can increase the microbial load on the surface of the masks.<sup>5,6</sup> Although recent studies have described higher bacterial load in the ocular field due to the circulation of the air exhaled by the patient towards the surgical field<sup>7</sup>, no studies have explored the bacterial load on the masks used by patients and the role of povidone-iodine on them.

The objectives of this study are to quantify the bacterial load of masks worn by patients who attend for intravitreal injections, to describe the pathogens isolated in the periocular and mouth area and to analyze the possible influence of povidone-iodine and the time of mask use.

## METHODS:

This prospective and observational study included patients with retinopathies that required intravitreal therapy with anti-vascular endothelial growth factor. This work was performed according to the tenets of the Declaration of Helsinki (Fortaeza, 2013) and with the permission of The Provincial Ethics Committee of [omitted for review]. All the patients were informed of the study design and sample collection process and signed the corresponding informed consent prior to inclusion in the study.

The patients included were those who came with a surgical face mask. Those patients who presented with non-surgical, cloth, FFP2 or hygienic masks were excluded. Any subject with a history of fever, cough, upper respiratory or dermatologic symptoms within the past 10 days were also excluded. The sample was divided into two groups based on the time of use of the mask: less or more than 4h, in accordance with the recommendations of the WHO, some countries and other researches.<sup>8,9,10,11</sup> Each group was subdivided into 2 subgroups: the first one was disinfected using Povidone-Iodine 10% in the area that is included within the surgical field (periocular area: PA) (Figure 1) and in the second subgroup the mask was collected without the application of Povidone-Iodine 10% on the mask.

The intravitreal injection was performed following the updated asepsis protocol recommended by the [omitted for review] Vitreo-Retinal Society<sup>12</sup> after the injection, one investigator collected the mask and a sample of the PA and mouth area (MA) (Figure 2). The samples were collected on a sterile field using different gloves and sterile materials for one sample. Once the samples were collected, they were deposited in an independent liquid media and labelled with an identifying number to complete the rest of the analysis blindly. The investigator who collected the mask classified the mask as clean (new mask), medium (used mask without objective dirt accumulation) and dirty (objective dirt accumulation) based on his/her subjective visual examination.

Once the samples arrived at the Microbiology Laboratory, they were processed by another investigator. After introducing them into a sonication equipment for 6 minutes, the samples were inoculated into solid culture media. The culture media used were sheep blood agar (SBA) chocolate agar (CHOC), MacConkey agar (MCK), which is a selective and differential medium for detection of Enterobacteriaceae and Chromagar™ Candida Agar, chromogenic isolation medium to detect and differentiate *Candida* species. The inoculation of the samples

has been carried out in Class II Biosafety Cabinets, avoiding cross contamination during the entire process. For the culture of the samples, 10  $\mu\text{L}$  sterile loops were used by spread-plating technique. This method allows the counting of Colony Forming Units (CFU).

The incubation of the SBA and CHOC plates was done in a 5% carbon dioxide enriched aerobic atmosphere at 37°C and the MCK plates in an aerobic atmosphere with the same temperature for 48 hours. Chromagar™ Candida plates were incubated at 30°C in an aerobiosis atmosphere for 5 days.<sup>13</sup> The count of the CFUs was carried out manually according to the different colony's morphologies after the incubation time. Matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) was used for the microbial identification. All the tested colonies reached a reliable confidence score (>2.0).

All statistical analyses were performed via Microsoft Excel (Version 14; Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) and SPSS statistics (Version 20, IBM-SPSS, Chicago, IL, USA). Sample size was previously calculated using an average CFU between 1 and 10 CFU/ $\mu\text{L}$ <sup>14</sup> a variance of 150, a precision of 10 CFU/ $\mu\text{L}$ , 10% expected loss and a two-sided significance of 0.05 with a power of 0.9. Mean and standard deviation for quantitative data and frequencies and percentages for qualitative values were calculated. Chi-Square for qualitative variables and Student's t tests for quantitative variables were performed to detect differences between groups. Fisher's exact test was used when more than 20% of cells have expected frequencies less than five and Mann-Whitney U test was used when parametric conditions of validity were not reached. One-way ANOVA was used to compare periocular CFU between groups based on mask appearance. Bonferroni's post-test correction was used to control bias due to multiple comparisons. Binary logistic regression was used to estimate the odds ratios (ORs) with significant variables and to perform a multivariate model. ORs and 95% confidence intervals (95% CIs) were presented. All p values were based on 2-sided tests and were considered statistically significant when the values were less than 0.05.

## RESULTS:

40 patients were enrolled in this observational and prospective study (24 males and 16 females). The mean age was  $71.5 \pm 10.2$  years with a range of 49 to 89 years. Twenty-two patients had age related macular degeneration (55%), six had diabetic macular edema (15%), seven had macular edema secondary to central vein thrombosis (17.5%), four had idiopathic neovascular membranes (10%) and one had a neovascular membrane secondary to chronic central serous maculopathy (2.5%). The mean CFU in the periocular (PA) and mouth areas (MA) were  $30.9 \pm 52.9$  CFU/ $\mu$ L and  $37.8 \pm 49.9$  CFU/ $\mu$ L respectively.

The microorganisms cultivated from the PA (1.237 CFU/ $\mu$ L) were typically present on the normal skin flora: 1.111 CFU/ $\mu$ L (91%) were Gram-positive cocci [1.092 CFU/ $\mu$ L (88%) coagulase-negative staphylococci and 37 CFU/ $\mu$ L (3%) *Staphylococcus aureus*] and 111 CFU/ $\mu$ L (9%) were Gram-negative bacilli (83 CFU/ $\mu$ L (7%) *Acinetobacter spp.*, 23 CFU/ $\mu$ L (2%) *Pseudomonas spp.* and 20 CFU (20%) *Pantoea Agglomerans*].

The microorganisms grown in the MA sample (1536 CFU/ $\mu$ L) came from mouth and skin areas: 1395 CFU/ $\mu$ L (91%) were Gram-positive cocci [783 CFU/ $\mu$ L (51%) Coagulase-negative staphylococci, 146 CFU/ $\mu$ L (10%) *Staphylococcus aureus* and 476 CFU/ $\mu$ L (31%) *Streptococcus spp.*], 53 CFU/ $\mu$ L (3%) were Gram positive bacilli species and 69 CFU/ $\mu$ L (4%) were Gram negative bacilli. Table 1 and Table 2 show the distribution of each microorganism found in each group.

### Difference between groups less than 4h and more than 4h of mask usage:

No statistically significant differences were observed between groups of less than 4h (<4h) and more than 4h of mask usage (>4h) in terms of sex ( $p = 0.33$ ), age ( $p = 0.66$ ) and retinopathy ( $p = 0.32$ ). Significant differences were found in the distribution of mask according to their cleanliness (<4h vs >4h: Clean: 87% vs 13%; medium: 0 vs 100%; dirty: 0 vs 100%;  $p = 0.00$ ). There were also statistically significant differences in mean PA CFU between groups (<4h:  $13.2 \pm 33.3$  CFU/ $\mu$ L vs >4h:  $48.75 \pm 63.0$  CFU/ $\mu$ L;  $p = 0.03$ ), whereas there were no significant differences in MA CFU (<4h:  $33.25 \pm 54.8$  CFU/ $\mu$ L vs >4h:  $42.35 \pm 45.5$  CFU/ $\mu$ L;  $p = 0.57$ ).

### Effect of povidone-iodine and mask cleanliness level on periocular mask contamination

Within the <4h group, no significant differences were observed in mean PA CFU between the use or non-use of povidone-iodine ( $15.8 \pm 47.1$  vs  $10.6 \pm 10.4$  UFC/ $\mu$ L;  $p = 0.14$ ), whereas significant differences were found in the average periocular CFU in the >4h group ( $10.8 \pm 19.2$  vs  $86.7 \pm 69.3$  UFC/ $\mu$ L;  $p = 0.01$ ). Binary logistic regression analysis, performed to study associations between a positive culture in the PA and other factors such as age, gender, mask clean appearance, usage hours and use of povidone-iodine, revealed a significant association with povidone-iodine non-use ( $p=0.00$ ; OR 9.0; 95% CI: 1.63 - 49.44). One-way ANOVA revealed statistically differences in PA CFU between groups of mask clean level ( $p = 0.02$ ) but no differences in MA CFU ( $p = 0.88$ ). Bonferroni's post hoc test showed a significant mean difference of  $-58.6 \pm 21.2$  between clean and dirty masks ( $14.65 \pm 32.2$  vs  $73.2 \pm 72.1$  UFC/ $\mu$ L;  $p = 0.02$ ).

## DISCUSSION

In the present study we have demonstrated that the amount of bacteria in the periocular area of the surgical masks from patients who undergo intravitreal injections is higher in those who used them for more than 4 hours than those who used them for less time. This amount of bacteria decreases with the application of povidone-iodine at 10% of concentration in the periocular area in those who wear the mask for more than 4 hours. In addition, the bacteria found in the periocular area seems to proceed from skin flora and external environment, not from nasopharynx or oral cavity. The best predictive factors of the bacterial contamination are the application or not of povidone-iodine on the surface of the mask as well as the hours of use of these masks. The external appearance of the mask has not been found to be a good predictor of the degree of contamination.

To the best of our knowledge, no studies have explored the bacterial growth in the mask of patients who attend for an invasive ophthalmological process. The existing evidence in the literature comes from studies carried out in healthcare professionals.<sup>5,6,15</sup> In such papers, similar results have been reported in doctor's face masks, determining an increase in the CFU in the masks with the wearing time. In accordance with our results, a greater amount of CFU

was found when comparing masks with 0-2 hours of use and those with more than 4-6 hours of use.<sup>5</sup>

Two recent articles have reported high bacterial dispersal in ophthalmologic procedures with different types of masks worn by patients, measuring bacterial contamination on blood agar plates or quantifying the air flux towards the eye using a thermal camera.<sup>7,16</sup> However, these studies do not evaluate the presence of bacteria on the mask and ocular surface and the genus of bacteria that grows in cultures. In contrast to the bacterial contamination of the mouth area in our study, the microorganisms isolated in the periocular area appeared to arise from skin flora of the subjects and external environment, as has been previously described on the external surface of face masks by other authors.<sup>5,6</sup> In fact, we have not isolated any pathogen usually found in the oral or nasal cavities in the periocular area, which seems contrary to the belief that bacterial dispersal from the mouth towards the eye could increase the bacterial load on the periocular surface as it could be hypothesized from the results of some recent studies.<sup>7,16</sup>

In agreement with Sachdev et al,<sup>15</sup> the bacteria genus most frequently isolated in the PA were *Staphylococcus spp.* followed by *Acinetobacter spp.* and *Pseudomonas spp.* Although several researches have demonstrated higher risk of Streptococcus contamination during intravitreal injection due to droplets released by the ophthalmologist, the microorganisms most frequently isolated overall are *Staphylococcus spp.*<sup>14,17,18</sup> Furthermore, it is important to consider that those infections not caused by CoNS have a worse prognosis<sup>2</sup> and that species of the genus *Acinetobacter spp* and *Pseudomonas spp* may present greater virulence and resistance to most common used antibiotics.<sup>19,20</sup>

As predictive factors of contamination, there is no good agreement with the external clean appearance of the mask and bacterial contamination, so it stands out that the external appearance of masks does not allow for predicting the amount of CFU. Despite the fact that a dirty mask has been proved to be more likely contaminated, it can be influenced by the color of the mask, the use of makeup or subjective evaluation, so it should not be considered a good control measure of the sterility of the surgical mask. Our study also revealed that the non-use of povidone-iodine on the mask increases 9 times the chance to obtain any microorganism culture. At the present time, there are no studies on disinfection by applying povidone-iodine directly to the mask. Current evidence exists supporting the use of povidone-iodine on conjunctiva and eyelids to reduce bacterial contamination and the

incidence of endophthalmitis.<sup>15,21,22,23</sup> Probably, the effect of povidone-iodine is more easily detected when more bacterial load is present on the field, which may justify the lack of differences within the group of less than 4 hours of mask use.

This study has some limitations. First, among all the different types of masks used by patients (facial mask, surgical mask, N95 mask and cloth masks), only surgical masks have been analysed. Studying all different kinds of masks at the same time would have made the samples very heterogeneous and would have compromised the internal validity of the study. In our clinic experience, patients usually wear N95 and cloth masks for a longer time than surgical masks, so similar results to those found in our study may be expected. Furthermore, there is evidence that recently laundered cloth masks present higher amounts of CFU on their surface than surgical masks<sup>15</sup> for the same amount of wearing time. Second, this study is not designed to prove whether the use of a surgical mask is an independent risk factor for endophthalmitis or not, as this would require a larger, specific and prospective study. However, a common characteristic of endophthalmitis risk factors is the increased periocular bacterial load, so it is reasonable to think that higher periocular bacterial load produced by masks within the surgical field may lead to an increased risk of endophthalmitis.

In conclusion, surgical masks worn by patients for more than 4 hours have more microorganisms in the periocular area close to the surgical field. The increase of bacterial load is time-dependent and decreases with the application of povidone-iodine at 10% concentration. Therefore, for intravitreal injections, it would be advisable to use new masks or at least, one that has been used for less than 4 hours and to apply povidone-iodine on the mask periocular zone next to the eye. This study highlights an important and novel issue caused by the recent mandatory use of a face mask during the COVID-19 pandemic that directly affects the routine asepsis protocol used in intravitreal injections.

## References:

- 1.-Endophthalmitis after intravitreal injections: incidence, presentations, management, and visual outcome. *Am J Ophthalmol* 2015; 160(1): 17-25.
- 2.-Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995;113(12):1479-96.
- 3.-Buzard K, Liapis S. Prevention of endophthalmitis. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:1953–1959.
- 4.-Klompas M, Morris CA, Sinclair J, et al. Universal masking in hospitals in the covid-19 era. *N Engl J Med* 2020; 382(21):63.
- 5.-Zhiqing L, Yongyun C, Wenxiang C, et al. Surgical masks as source of bacterial contamination during operative procedures. *J Orthop Translat* 2018; 14:57-62.
- 6.-Luksamijarulkul P, Aiempradit N, Vatanasomboon P. Microbial contamination on used surgical masks Among hospital personnel and microbial air quality in their working wards: A hospital in Bangkok. *Oman Med J* 2014; 29:346-50.
- 7.-Hadayer A, Xahavi A, Livny E, et al. Patients wearing face masks during intravitreal injections may be at a higher risk of endophthalmitis. *Retina* 2020; 40:1651-6.
- 8.-Barbosa MH, Graziano KU. Influence of wearing time on efficacy of disposable surgical masks as microbial barrier. *Brazilian Journal of Microbiology* 2006; 37(3):216-217.
- 9.- World Health Organization. Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance. 2020.
- 10.-Ministry of Solidarity and Health. Recommendations for the use of face masks in the context of a progressive process of deconfinement. 2020.
- 11.-Ministerio de Consumo, Gobierno de España. ¿Qué debes tener en cuenta al comprar una mascarilla? 2020.

12.-Ruiz-Moreno JM et al. Manejo de las inyecciones intravítreas. Guías de Práctica Clínica de la SERV. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009; 84(7):333-344.

13.-García-Lechuz Moya JM, González-López JJ, Orta-Mira N, Sánchez-Romero MI. Collection, transport and general processing of clinical specimens in Microbiology laboratory. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (English Ed.)* 2019; 37(2):127-134.

14.-Doshi RR, Leng T, Fung AE. Reducing oral flora contamination of intravitreal injections with face mask or silence. *Retina* 2012;32(3):473-6.

15.-Sachdev R, Garg K, Singh G, Mehrotra V. Is safeguard compromised? Surgical mouth mask harboring hazardous microorganisms in dental practice. *J Family Med Prim Care.* 2020;9(2):759-763.

16.-Patel SN, Mahmoudzadeh R, Salabati M, et al. Bacterial Dispersion Associated With Various Patient Face Mask Designs During Simulated Intravitreal Injections. *Am J Ophthalmol* 2020 28;223:178-183.

17.Wen JC, McCannel CA, Mochon AB, Garner OB. Bacterial Dispersal Associated With Speech in the Setting of Intravitreal Injections. *Arch Ophthalmol* 2011;129(12):1551–1554.

18.-McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina* 2011;31(4):654-61.

19.-Doughari H.J., Ndakidemi P.A., Human I.S., Benade S. The ecology, biology, and pathogenesis of *Acinetobacter* spp.: an overview. *Microbes Environ* 2011; 26:101–112.

20.-Lee K, Yong D, Jeong SH, Chong Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: increasingly problematic nosocomial pathogens. *Yonsei Med J* 2011;52:879–891.

21.-Reibaldi M, Avitabile T, Bandello F, et al. The Effectiveness of 0.6% Povidone Iodine Eye Drops in Reducing the Conjunctival Bacterial Load and Needle Contamination in Patients Undergoing Anti-VEGF Intravitreal Injection: A Prospective, Randomized Study. *J Clin Med* 2019; 8(7):1031.

22.-Levinson JD, Garfinkel RA, Berinstein DM, et al. Timing of Povidone-Iodine Application to Reduce the Risk of Endophthalmitis after Intravitreal Injections. *Ophthalmol Retina* 2018; 2(7).

23.-Friedman DA, Mason JO, Emond T, McGwin G Jr. Povidone-iodine contact time and lid speculum use during intravitreal injection. *Retina* 2013 ;33(5):975-81.

## FACE MASK MIGHT INCREASE THE RISK OF ENDOPHTHALMITIS AFTER INTRAVITREAL INJECTION

Juan Marin-Nieto MD<sup>a,b</sup>, Carmen Alba-Linero MD PhD<sup>a,b</sup>, Ignacio García-Basterra MD PhD<sup>a,b</sup>.

<sup>a</sup>Department of Ophthalmology, University Hospital Virgen de la Victoria Málaga, Spain.

<sup>b</sup>Faculty of Medicine, University of Malaga (UMA), Malaga, Spain.

We read with interest the manuscript by Dr.Naguib et al., “ENDOPHTHALMITIS AFTER INTRAVITREAL INJECTIONS DURING THE COVID-19 PANDEMIC WITH IMPLEMENTATION OF UNIVERSAL MASKING”<sup>1</sup>, published in the November issue of the journal RETINA. The widespread use of face masks as a method of preventing coronavirus transmission has been a change in ophthalmic clinical practice since the onset of the Sars-Cov-2 pandemic<sup>2</sup>. It is of great importance to determine if its use can increase the risk of post-intravitreal injection endophthalmitis (PIE), due to the devastating prognosis of this disease.

Published articles prior to the pandemic had already demonstrated that measures such as "no talking" or the use of facemasks by healthcare personnel could reduce the risk of PIE<sup>3</sup>. At the beginning of the pandemic, some studies pointed to the possible role of face masks as a risk factor for endophthalmitis, indicating that they can increase nasopharyngeal airflow to the ocular area<sup>4,5,6</sup>, altering the microbiota and conjunctival defense mechanisms<sup>7</sup>, and suggesting that this could lead to an increase in the bacterial load in the periocular area when used for more than 4 hours<sup>8</sup>.

To date, several articles have been published trying to determine whether there is a real increase in PIE since the widespread use of masks in patients. The vast majority of them

indicate that there is no statistically significant increase in risk<sup>1,9,10,11,12,13,14,15</sup>. However, the protocols and the way to collect data in these studies are very heterogeneous. Thus, in one of these studies, the patient's mask is removed down to the chin<sup>9</sup> and an adhesive drape is placed isolating the eye before the injection<sup>9,10</sup>, in order to control the possible deleterious effect of the periocular airflow due to the mask<sup>5,6,7</sup>. During another study, there was a transition from non-prefilled syringes to prefilled ones<sup>13</sup>, and in the studies carried out in the USA, including the one developed by Naguib et al.<sup>1,13,14</sup>, it was not mandatory for healthcare personnel to wear face masks during the precovid period, a measure that might reduce the risk of endophthalmitis by itself.

Apart from this variability, some studies did report an increase in PIE but, since the incidence of endophthalmitis is very low, these findings have not reached statistical significance<sup>9,10,11,15</sup>. Also, the average time covered in the postcovid period by these studies is only 6.3 months. Detailed characteristics of the studies are shown in Table 1.

The research conducted by Blom et al<sup>16</sup>, in Oslo, is the only report that found an increase in the relative risk of PIE (3.68; 95% CI 1.17-11.60;  $p = 0.026$ ) when comparing pre- and post-pandemic periods. They also found that most cases occurred from August 2020, when the use of the masks was more common.

In our ophthalmology service of a tertiary hospital, between January 2017 to March 2020, and from this time to December 31st, 2022 (34 months), we have found an incidence of endophthalmitis of  $3/13090 = 0.0229\%$  vs  $13/14,091 = 0.0922\%$  ( $p = 0.018$ ). In the postcovid period, one PIE was reported in the first year, five in the second and seven in the third. The demographics, number of injections, number of endophthalmitis, indication and visual acuities of patients with PIE are represented in Table 2.

Our intravitreal injection protocol has been similar in both periods: use of a mask by healthcare personnel, application of povidone iodine around the eye and diluted povidone 5% in conjunctival sacs, use of sterile gloves and prefilled syringes, placement of a sterile non-adhesive drape to isolate the periocular skin and application of diluted povidone iodine after injection in the conjunctival sac. Since the appearance of the mandatory use of masks by healthcare personnel and users within the hospital, the protocol has been the same except for the use of masks provided by the patients themselves.

This is the only study, as far as we are concerned, that reports PIE incidence in Spain covering the longest postcovid period (34 months). According to the results of our study, there seems to be a greater tendency of PIE in our environment with the use of masks by the patients, especially in the second and third year after the covid breakout. It is possible that during the first months of the covid pandemia more strict concerns about sterile technique were taken into account by healthcare personnel and patients, which may have influenced negatively the risk of endophthalmitis.

This study is retrospective and the data has been collected from a single center. Larger prospective studies would be necessary to confirm this tendency. This is a relevant issue due to the aggressiveness of the pathology, the large number of patients currently undergoing intravitreal therapy and the fact that the use of masks in patients will continue to be mandatory inside health centers. As a recommendation, our group suggests supplying the patients with a new facemask before the injection or removing the facemask before the intravitreal injection.

## REFERENCES:

- 1.- Naguib MM, Ghauri S, Mukhopadhyay A, Scheffler AC. ENDOPHTHALMITIS AFTER INTRAVITREAL INJECTIONS DURING THE COVID-19 PANDEMIC WITH IMPLEMENTATION OF UNIVERSAL MASKING. *Retina* 2021; 41(11):2208-2214.
- 2.-Abu-Ismaïl L, Al-Shami K, Al-Shami M, Nashwan AJ. The effect of COVID-19 pandemic and wearing face masks on ophthalmology practice: What is known so far? A narrative review. *Front Med* 2022;9:1019434.
3. Garg SJ, Dollin M, Hsu J, Storey P et al. Effect of a Strict 'No-Talking' Policy During Intravitreal Injection on Post-Injection Endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015; 46(10):1028-34.
- 4.-Patel SN, Mahmoudzadeh R, Salabati M, Soares RR et al. Bacterial dispersion associated with various patient face mask designs during simulated intravitreal injections. *Am J Ophthalmol* 2021;223:178-183.
- 5.-Hadayer A, Zahavi A, Livny E, Gal-Or O et al. PATIENTS WEARING FACE MASKS DURING INTRAVITREAL INJECTIONS MAY BE AT A HIGHER RISK OF ENDOPHTHALMITIS. *Retina* 2020;40(9):1651-1656
- 6.-Schultheis WG, Sharpe JE, Zhang Q, Patel SN, et al. Effect of Taping Face Masks on Quantitative Particle Counts Near the Eye: Implications for Intravitreal Injections in the COVID-19 Era. *Am J Ophthalmol* 2021;225:166-171.
- 7.-Itokawa T, Okajima Y, Iwashita H, Koji K et al. Association between mask-associated dry eye (MADE) and corneal sensations. *Sci Rep* 2023;13(1):1625.
- 8.-Marin-Nieto J, Reino-Perez C, Santillana-Cernuda G, Díaz-Bernal J.M. et al. Face mask contamination during COVID-19 pandemic. Study on patients receiving intravitreal injections. *Retina* 2021; 41:2215–2220.
- 9.-Tanaka K, Shimada H, Mori R, Kitagawa Y et al. Safety Measures for Maintaining Low Endophthalmitis Rate after Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injection before and during the COVID-19 Pandemic. *J Clin Med* 2022;11(3):876.
- 10.-Neubauer J, Gklavas K, Kortüm F, Gosheva M et al. Legal obligation in the general population: face mask influence on endophthalmitis after intravitreal injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2023; 261(1):97-102.
- 11.-Hébert M, You E, Hammamji K, Bourgault S et al. Impact of patient face mask use on endophthalmitis after intravitreal anti-VEGF injections. *Can J Ophthalmol* 2022;57(6):364-369.

12.-Bisorca-Gassendorf L, Januschowski K, Boden KT, Szurman Pet al. Patients face masks do not increase the risk of post-injection endophthalmitis. *Acta Ophthalmol* 2022; 100(6):e1351.

13.-Patel SN, Tang PH, Storey PP, Wolfe JD et al. The Influence of Universal Face Mask Use on Endophthalmitis Risk after Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections. *Ophthalmology* 2021; 128(11):1620-1626.

14.-Lum F, Li S, Liu L, Li C et al. The Pandemic Is Not Associated with Endophthalmitis Decrease after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections. *Ophthalmology* 2022;129(6):719-721.

15.-Mirghorbani M, Bazvand F, Riazi-Esfahani H, Bahar MM et al. Post-intravitreal injection endophthalmitis pattern during the COVID-19 pandemic with implementation of patients' masking. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022;260(11):3657-3664.

16.-Blom K, Bragadóttir R, Sivertsen MS, Moe MC et al. Mask use by patients in the context of COVID-19 can increase the risk of postinjection endophthalmitis. *Acta Ophthalmol* 2022;100(3):e859-e860.