



► Artículo original

Análisis de queratitis micóticas en un hospital de tercer nivel

Mycotic keratitis analyze in a third level hospital

Mirolava Villegas-Flores,¹ Miguel Ángel Castellanos-González,² Francisco Beltrán Díaz-de la Vega.³

¹ Enfermedades externas y de superficie corneal, Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes", Asociación para Evitar la Ceguera en México, México D.F., México.

² Servicio de Oftalmología, "Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes", Asociación para Evitar la Ceguera en México, México D.F., México.

³ Córnea y cirugía refractiva, "Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes", Asociación para Evitar la Ceguera en México, México D.F., México.

Palabras clave:

Queratitis, hongo, queratomycosis, perforación corneal, México.

► Resumen

Introducción: La queratitis micótica representa una infección de gran dificultad diagnóstica y terapéutica, con incidencia del 35%, siendo *Fusarium* y *Aspergillus* los más comunes. Sin un agente ideal para su tratamiento, se reporta un 31% de fallo primario.

Material y método: Se utilizaron expedientes de pacientes atendidos durante los años 2000-2009, con cultivo positivo para hongo.

Resultados: Se obtuvieron 86 pacientes. El 36% femenino y 64% masculino, edad promedio 51 años. Los patógenos más comunes: dematiáceos, *Fusarium* y *Aspergillus*. En 28 casos sin un factor predisponente, 22 traumatismo vegetal. Mayor incidencia en Puebla, Veracruz y Guerrero. Asociado a actividades del hogar y campo. Los pacientes buscaron atención en

► Abstract

Introduction: Fungal keratitis represents a most difficult diagnostic and treatment infection, with a 35% incidence, being *Fusarium* and *Aspergillus* the most common species. Without having an ideal treatment agent, it's report a 31% of primary treatment failure.

Material and method: We use patients files treated between the years 2000-2009, with a positive fungal culture.

Results: We obtain 86 patients. The 36% female and 64% male, mean age 51 years. Most common pathogens: Dematiaceos, *Fusarium* and *Aspergillus*. Without a predisponent factor in 28 cases, vegetal trauma in 22. Mayor incidence in Puebla, Veracruz and Guerrero. Associate to home and rural environment. Patients looks for attention at the first mont

Keywords:

Keratitis, fungus, keratomycosis, corneal perforation, Mexico.

el primer mes de sintomatología, 59% sin tratamiento previo. La localización y el tamaño de la lesión, no resultó patognomónico. Natamicina fue el tratamiento inicial en 54%, resolviendo en los primeros tres meses; un 44% necesitó intervención quirúrgica y un 88% tuvo afección visual final.

Conclusión: La presentación clínica fue atípica, y en estadio avanzado. El tratamiento con natamicina sigue siendo la primera opción, recurriendo finalmente a la intervención quirúrgica con el consiguiente compromiso visual. Es necesario considerar la necesidad de nuevas opciones como el voriconazol, para aumentar la tasa de éxito primario.

of symptomatology, 59% without previous treatment. The localization and lesion size, wasn't pathognomonic. Natamycin was first line treatment in 54%, solving out at the first three months; 44% needed surgical intervention and 88% had poor visual outcome.

Conclusion: *Clinical presentation was atypical and in advanced state. Natamycin is still first line treatment, needing at the end surgical intervention with the subsequent visual loss. It's necessary to consider the need of new options like voriconazole, to enhance treatment success.*

► Introducción

La queratitis micótica representa una de las infecciones microbianas de mayor dificultad diagnóstica y terapéutica. Se presenta con mayor frecuencia en zonas tropicales y subtropicales, y su incidencia ha sido reportada en un 35%, siendo encabezado por *Fusarium* y *Aspergillus* como los causales más comunes.¹⁻⁵

Ya que los hongos forman parte de la flora normal del ojo, el patógeno generalmente penetra de manera accidental. Algunos de los factores de riesgo encontrados son: trauma hasta en un 44%, uso de lentes de contacto, uso de medicamentos tópicos y sistémicos, antecedentes quirúrgicos, alteraciones preexistentes de la superficie ocular o enfermedades sistémicas.^{1,3,6} Pueden ser divididos en hongos filamentosos y levaduras (**Tabla 1**).

Su alta morbilidad requiere de una sospecha precoz y tratamiento certero.⁷ Dentro de las manifestaciones clínicas se pueden encontrar: un infiltrado central, paracentral o periférico, con marcada irritación conjuntival e intraocular. Actualmente, se reconoce a la infiltración central como una presentación más severa que la periférica.⁸

Si no son bien tratadas, ocurren complicaciones como: hipopion, neovascularización, opacidad corneal, descematocele, perforación corneal y por último, endoftalmitis y ceguera.^{6,7}

Los hongos filamentosos poseen una predilección mayor por las personas jóvenes, en algunas

ocasiones sin factores predisponentes, iniciándose como un infiltrado blanco grisáceo de superficie rugosa dentro de las primeras 24-48 horas. Los bordes generalmente son irregulares, de aspecto plumoso, con lesiones satélites, hipopion o secreción purulenta.

Las levaduras por otra parte, son observadas más comúnmente en inmunocomprometidos, con mayor focalización y supuración, en placas ovales sobreelevadas rodeadas por edema estromal.

En cuanto a su tratamiento, aún no se dispone de un agente ideal, debido a su pobre penetración corneal, alta irritabilidad del tejido o toxicidad para la superficie ocular. La natamicina es el único antifúngico aprobado por la FDA para uso tópico. Este medicamento tiene poca penetración corneal.⁴

Algunos estudios han reportado un resultado subóptimo con un fallo hasta del 31% en el tratamiento primario, y de este mismo porcentaje, hasta un 50% de perforación⁹ (**Tabla 2**).

La anfotericina B tiene buena penetración y acción contra *Candida* y *Aspergillus*; no así contra *Fusarium*, que es el principal patógeno encontrado posterior a traumatismo. Voriconazol, es un triazol de segunda generación, de amplio espectro, con buena acción contra: *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Penicillium*, *Scedosporium*; garantiza una buena penetración intraocular con la administración oral y seguridad

► **Tabla 1.** Clasificación de hongos filamentosos y levaduras.

Filamentosos septados	Filamentosos no septados	Levaduras
<i>Aspergillus</i>	<i>Mucor</i>	<i>Candida</i>
<i>Fusarium</i>	<i>Rhizopus</i>	<i>Cryptococcus</i>
<i>Acremonium</i>	<i>Absidia</i>	<i>Trichosporon beigelii</i>
<i>Penicillium</i>		<i>Pichia ohmeria</i>
<i>Cladosporium</i>		
<i>Curvularia</i>		
<i>Alternaria</i>		
<i>Paecilomyces</i>		

en su uso intraocular, siendo más potente que la anfotericina B.^{4,10}

El tratamiento de esta patología suele ser prolongado debido a su lenta respuesta, considerando un aproximado de seis semanas para su resolución. El abordaje principal es mediante la medicación tópica, secundariamente la administración sistémica indicada en queratitis profundas y severas, escleritis, endoftalmitis o como profiláctico posterior a la realización de trasplante; y como último recurso la quirúrgica, que consiste en el recubrimiento conjuntival, parches córneo-esclerales, trasplante corneal o una combinación de los mismos.

Algunos estudios han demostrado que la efectividad del trasplante como tratamiento en algunos casos es limitada, y asimismo aún se cuestiona sobre el uso de esteroides en estos casos, proponiendo que su administración después de los nueve días de tratamiento con el antimicótico resulta más beneficiosa.⁶

► Material y método

El objetivo principal del presente estudio fue el análisis general de la presentación, evolución, factores predisponentes, alternativas terapéuticas y secuelas, así como patógeno principal encontrado en las queratitis micóticas tratadas en el Hospital, en un periodo de tiempo de ocho años y medio aproximadamente, mediante la consulta del expediente clínico.

Se incluyeron en el estudio los datos obtenidos directamente de los expedientes de pacientes atendidos en el Hospital durante los años 2000-2009, a los que mediante cultivo se comprobó queratitis micótica, utilizando los siguientes criterios:

► **Tabla 2.** Principales antimicóticos disponibles y su agrupación por familias.

Polienos	Imidazoles	Pirimidina	Otros
Anfotericina B	Clotrimazol	5-Fluocitina	Nistatina
Natamicina	Miconazol		Cispentacina
	Voriconazol		Terbinafina
	Ketoconazol		
	Tiabendazol		
	Itraconazol		
	Fluconazol		

Inclusión:

- Pacientes ingresados en la APEC para su tratamiento durante los años 2000-2009.
- Contar con cultivo de microbiología positivo para hongo.
- Expediente completo.

Exclusión:

- Seguimiento incompleto del paciente hasta la resolución del cuadro.

Las variables que se tomaron en cuenta fueron: edad, sexo, lugar de residencia, ocupación, tiempo transcurrido antes de su atención en la Institución, tratamiento recibido previamente, presentación de la queratitis, tiempo transcurrido para su resolución, tratamiento recibido en la Institución, patógeno encontrado y secuelas presentadas; archivando los datos en una hoja de cálculo de Excel para su posterior análisis.

Debido a que se trató de un reporte y análisis de casos, mediante la consulta directa del expediente clínico, no se contó físicamente con el paciente para solicitar su participación mediante la firma del consentimiento informado. No obstante, no se considera una violación ética, ya que no se utilizó información confidencial ni datos que pudieran dañar de alguna manera a los pacientes analizados, asimismo no se llevó a cabo intervención alguna con el tratamiento recibido.

► Resultados

En total fueron revisados 86 expedientes de pacientes con diagnóstico de queratitis micótica, tratados en un periodo de tiempo comprendido de enero de

2000 a julio de 2009. De los cuales 31 (36%) fueron del sexo femenino y 55 (64%) del sexo masculino, con una edad promedio de 51 años (**Figura 1**).

Los patógenos encontrados fueron dematiáceos 38% (33 casos), *Fusarium* 23% (20 casos), *Aspergillus* 13% (11 casos), *Candida* 12% (10 casos), *Acremonium* 10% (nueve casos) y catalogados como “otros” 4% (tres casos), especies de *Cephalosporium*, *Fonsecae pedrosoi* y *Chaetomium* con un caso cada uno (**Figura 2**).

La presencia de factores predisponentes no fueron identificados en 28 casos (33%); 22 pacientes (26%) referían traumatismo con vegetal, 14 (16%) traumatismo con cuerpo extraño, en 13 casos (15%) se encontraron antecedentes de cirugía ocular previa, y en nueve casos (10%) enfermedad sistémica, principalmente diabetes mellitus (**Figura 3**).

Los estados con mayor incidencia fueron Puebla con 18 casos, Veracruz con 16 casos y Guerrero con 10 casos. El principal patógeno encontrado correspondió a los dematiáceos, seguido por *Fusarium*; misma relación que se repite en los artículos publicados. La población más afectada fue aquella dedicada a labores del hogar (27 casos), campo (27 casos) (**Figuras 4 y 5**).

La distribución según los meses del año, se mostró mayor durante enero, marzo y mayo (**Figura 6**).

Dentro de la investigación se tomó en cuenta el tiempo desde el inicio de la sintomatología de cada paciente hasta su ingreso al Hospital, encontrando

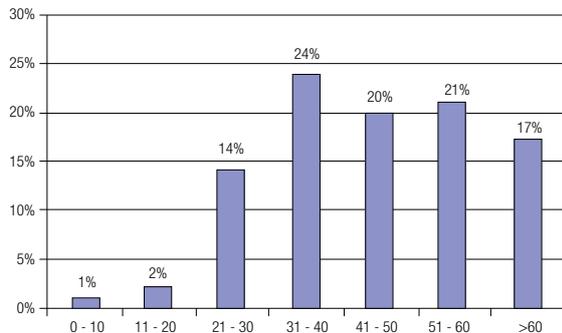
que en un 72% los pacientes habían buscado la atención dentro del primer mes de sintomatología, un 23% dentro del primer mes y tres meses de inicio, mientras que un 5% buscó atención hasta pasados los tres meses del inicio de sus síntomas (**Figura 7**).

De estos pacientes, a su ingreso un 59% no había recibido tratamiento, 15% recibía una combinación de antibiótico (principalmente aminoglucósidos y fluoroquinolonas de cuarta generación tópicos) más antimicótico (natamicina tópica); un 13% se encontraba con antibiótico tópico únicamente; 9% con antimicótico tópico solamente; un 2% con antibiótico más antiviral oral; y un 1% con antimicótico más antiviral oral.

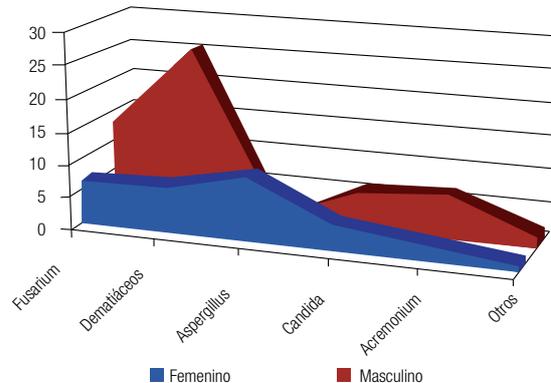
La lesión corneal fue clasificado por extensión (mm vertical + mm horizontal / 2), así como la presencia de lesiones satélite o hipopion. Como resultado se encontró que sólo en 19 casos (22%) se presentó hipopion, y sólo en cuatro casos (5%) lesiones satélites, principalmente en la infección por dematiáceos. Mientras que la extensión fue de la siguiente manera: < 3 mm 30 casos (35%), 3-5 mm 19 casos (22%), 5-8 mm 37 casos (43%). La localización de la lesión fue central en el 54%, y paracentral en el 46% de los casos (**Figura 8**).

El tratamiento establecido en el Hospital consistió en el siguiente: 46 casos (54%) antimicótico tópico (natamicina), 27 casos (31%) antibiótico más antimicótico (aminoglucósido o fluoroquinolonas de cuarta generación más natamicina), siete casos (8%) una combinación de antibiótico

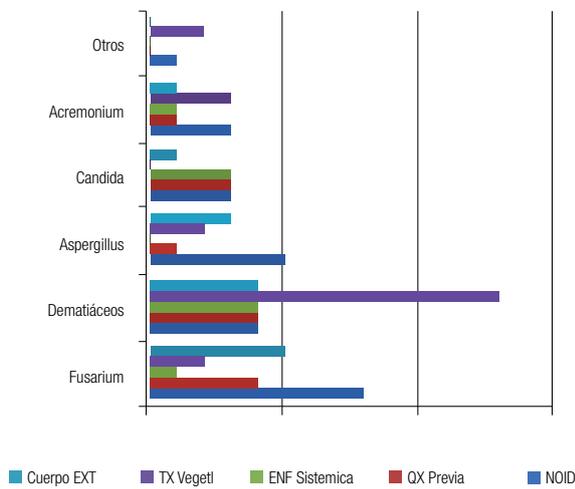
► **Figura 1.** Distribución de los casos según edad, en donde se muestra una prevalencia por el rango de 31 a 40 años.



► **Figura 2.** Distribución de los sexos según cada uno de los patógenos identificados.



► **Figura 3.** Prevalencia de los diferentes factores predisponentes encontrados.

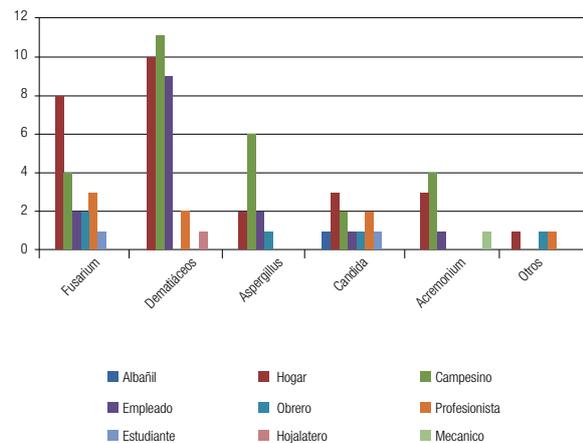


(antimicótico y voriconazol tópico al 1%) y seis casos (7%) antibiótico más antimicótico (**Figura 9**).

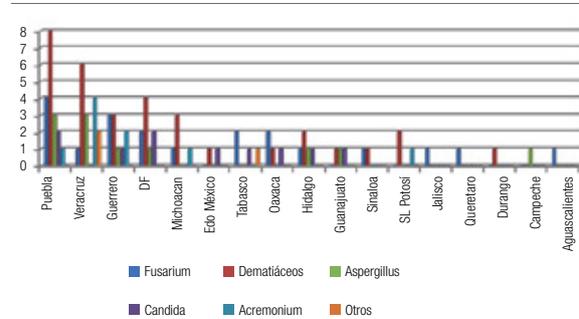
La duración general del tratamiento recibido en la Institución a su vez fue agrupada en: < un mes 23 casos (27%), uno a tres meses 43 casos (50%) y > tres meses 21 casos (23%) (**Figura 10**).

Las secuelas fueron agrupadas en: quirúrgico (recubrimiento, parche corneal, parche escleral, trasplante de córnea) 38 casos (44%), leucoma 31 casos (36%) y evisceración siete casos (8%).

► **Figura 5.** Distribución de la ocupación del paciente agrupada por patógenos.



► **Figura 4.** Distribución de los casos reportados según el estado de procedencia.

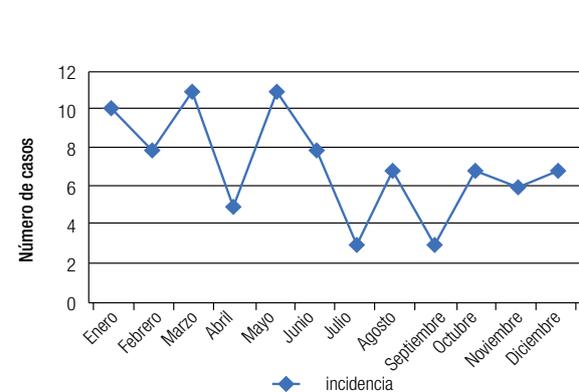


Dentro de este 88% de pacientes con secuelas visuales, cabe destacar que el resultado final de agudeza visual fue el siguiente: ocho casos en no percepción de luz (NPL), 18 casos < 20/200, 25 casos < 20/80 y 35 casos > 20/80 (**Figura 11**).

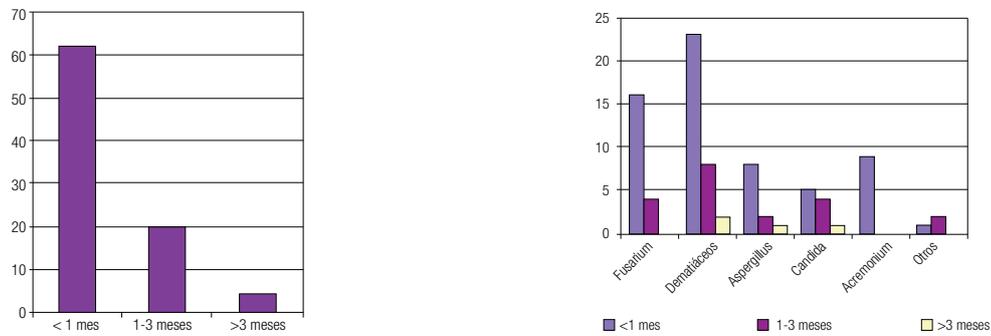
► Discusión

La queratitis es actualmente la presentación ocular más localizada de la infección micótica, misma que ha presentado un aumento en su incidencia en los últimos años.⁵ En países como India se reporta una incidencia del 44%, así como un 35% en Florida, EUA.⁴ Este tipo de queratitis mantiene una prevalencia de ceguera de hasta el

► **Figura 6.** Incidencia de los casos por mes del año.



► **Figura 7.** Tiempo previo a tratamiento. **A)** Ilustra la distribución total de los casos según el tiempo previo a su ingreso al Hospital. **B)** Desplegado de los casos según el patógeno.



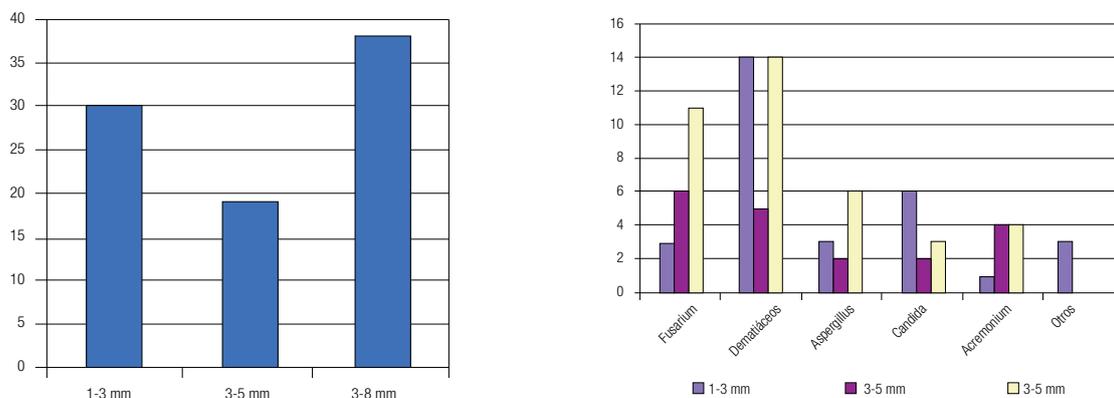
50%, obteniendo una recuperación visual igual o mejor al 20/400 en un 42% de los casos.⁴ Tomando en cuenta que nos encontramos en un hospital de tercer nivel, la mayoría de los casos recibidos han sido multitratados y por lo tanto, el diagnóstico y tratamiento suelen ser de mayor grado de dificultad, de ahí el hecho de necesitar la autocritica de los casos recibidos y un posible replanteamiento en cuanto a la atención.

El estudio se considera de importancia, ya que al tratarse de una patología en la que el diagnóstico y tratamiento oportuno son esenciales para evitar en medida de lo posible las secuelas visuales, un adecuado análisis de la forma de presentación así como la respuesta obtenida con los tratamientos aplicados, resultaría de utilidad a manera de autoevaluación y posible mejoría en la atención.

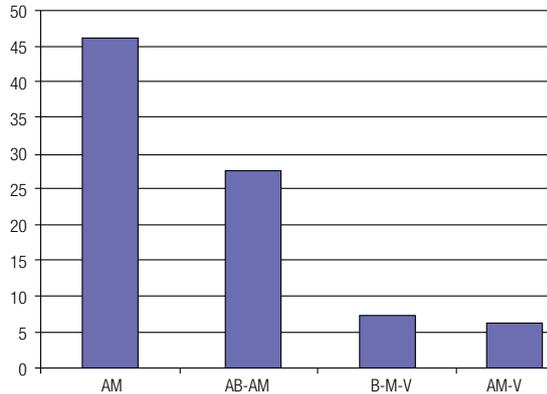
Como se pudo observar, la población en riesgo se encuentra principalmente entre los 31 a 40 años, con una mayor predilección por el sexo masculino, en ocupaciones que guardan relación con las labores del hogar o el campo; esto relacionado estrechamente al traumatismo con objetos vegetales, en los casos en los que fue posible identificar el causal. Asimismo se encontró que la mayoría de los casos provenían de los estados de Puebla, Veracruz y Guerrero, caracterizados por su humedad y clima templado-tropical. Extrañamente la mayor incidencia se encontró a inicios de año correspondientes al invierno, aunque sin mucha diferencia del resto de los meses.

Otro factor de importancia fue notar el hecho de que los pacientes acudían en busca de atención en un promedio de un mes posterior al inicio de su sintomatología, mismo que nos habla de la

► **Figura 8.** Extensión de la lesión. **A)** Distribución del total de los casos según el tamaño de la lesión corneal. **B)** Desplegado por patógenos.



► **Figura 9.** Tratamiento previo a la atención en la institución, en el cual se ilustra el número de casos. AM: antimicótico; AB-AM: antibiótico más antimicótico; BM-V: antibiótico, antimicótico, voriconazol; AM-V: antimicótico más voriconazol.



lenta progresión de la infección. En su mayoría, los pacientes no contaban con un tratamiento previo a su ingreso, pero en aquellos que si contaban con el mismo, fueron tratados en su mayoría como una queratitis bacteriana.

En cuanto a las características de la lesión, no resultó patognomónica la presencia de hipopion ni lesiones satélites, asimismo tampoco se encontró un predominio en su tamaño o localización (central, paracentral).

La mayoría de los pacientes mostró una resolución del cuadro dentro del primer mes a tres

meses, con un tratamiento en su mayoría a base de antimicótico solo (natamicina), seguido por la combinación con antibiótico y en algunos casos especiales, el uso de voriconazol en su preparación tópica al 1%.

Un 44% de los casos necesitó de intervención quirúrgica (parche corneal, parche escleral, recubrimiento o trasplante corneal tectónico) para lograr la resolución del cuadro, teniendo algún grado de afección visual hasta en un 88%, coincidiendo con las series de estudios realizados en India.

Los principales patógenos encontrados según su prevalencia fueron los dematiáceos, seguidos por *Fusarium*. La relación de las variables se indica en la **Tabla 3**.

► Conclusión

Los resultados encontrados en el estudio indican que la presentación de la queratitis micóticas en la Institución no es típica, y que generalmente llegan en un estadio avanzado, no obstante, el tratamiento con natamicina sigue siendo la primera opción, recurrimos en gran porcentaje a las técnicas quirúrgicas para lograr la pronta resolución de la infección corneal con el subsiguiente compromiso visual.

Es necesario comenzar a replantear la necesidad de nuevas opciones de antimicóticos como el voriconazol, o los últimos desarrollos de la terapia *cross-linking*, a fin de aumentar la tasa de éxito primario y de esta manera disminuir la necesidad de la intervención quirúrgica.

► **Figura 10. A)** Distribución de los casos totales en relación a la duración del tratamiento. **B)** Desplegado por patógeno.

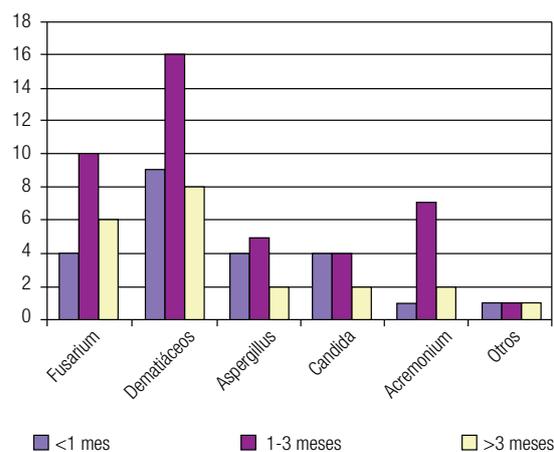
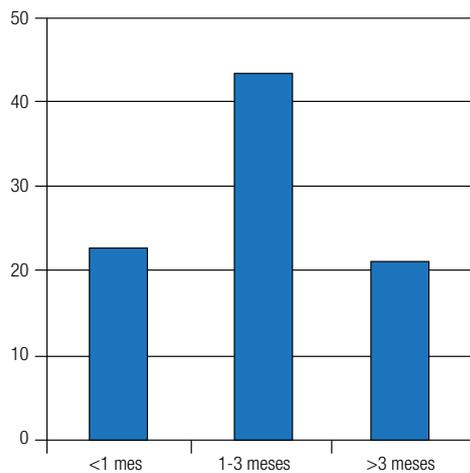


Figura 11. Distribución de las secuelas según patógeno.

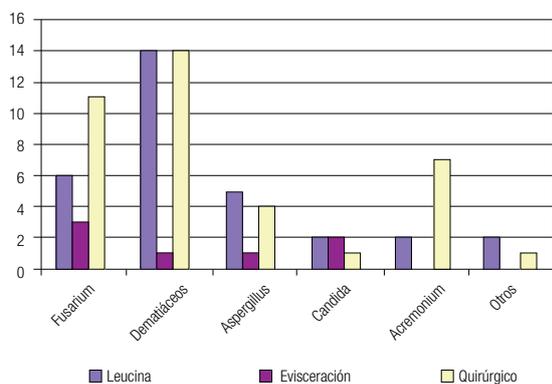


Tabla 3. Resumen de los principales patógenos.

	Dematiáceos	Fusarium	Candida
Sexo:			
• Femenino	7 casos	7 casos	4 casos
• Masculino	26 casos	13 casos	6 casos
Edad promedio	48 años	46 años	43 años
Ocupación	Campesino 11 casos (33%)	Hogar 8 casos (40%)	Hogar 3 casos (30%)
Mes del año	Mayo	Mayo, junio, noviembre	Octubre
Factores Predisponentes	Trauma vegetal	Cirugía previa	Cirugía previa Enf. sistémica
Lesión:			
• Tamaño	3-8 mm	1-3 mm / 3-8 mm	1-3 mm
• Localización	Central/paracentral	Central	Paracentral
Tratamiento establecido:			
• AM	17 casos (51%)	11 casos (55%)	7 casos (70%)
• AM-V	4 casos (12%)	1 caso (5%)	-
• AB-AM	9 casos (27%)	6 casos (30%)	2 casos (20%)
• BM-V	3 casos (9%)	2 casos (10%)	1 caso (10%)
Duración tratamiento			
• < 1 mes	27%	20%	40%
• 1-3 meses	49%	50%	40%
• > 3 meses	24%	30%	20%
Secuelas:			
• Ninguna	4 casos (13%)	-	5 casos (50%)
• Leucoma	14 casos (42%)	6 casos (30%)	2 casos (20%)
• Quirúrgico	14 casos (42%)	11 casos (55%)	1 casos (10%)
• Evisceración	1 casos (3%)	3 casos (15%)	2 casos (20%)

AM: antimicótico; AM-V: antimicótico más voriconazol; AB-AM: antibiótico más antimicótico; BM-V: antibiótico, antimicótico, voriconazol.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

- Guarro J, Höfling-Lima AL, Gené J, et al. Corneal Ulcer Caused by the New Fungal Species Sarcopodium Oculorum. J Clin Microbiol 2002;40(8):3071-3075.
- Summerbell RC, Richardson SE, Kane J. Fusarium Proliferatum as an Agent of Disseminated Infection in an Immunosuppressed Patient. J Clin Microbiol 1988;26(1):82-87.
- Chang DC, Granta GB, O'Donnell K, et al. Multistate Outbreak of Fusarium Keratitis Associated With Use of a Contact Lens Solution. JAMA 2006;296(8):953-963.
- Vemulakouda GA, Hariprasad SM, Mieler WF, et al. Aqueous and Vitreous Concentrations Following Topical Administration of 1% Voriconazole in Humans. Arch Ophthalmol 2008;126(1):18-22.



5. Mancini N, Perotti M, Ossi CM, et al. Rapid Molecular Identification of Fungal Pathogens in Corneal Samples from Suspected Keratomycosis Cases. *J Med Microbiol* 2006;55:1505-1509.
6. Schreiber W, Olbrisch A, Vorwerk CK, et al. Combined Topical Fluconazole and Corticosteroid Treatment for Experimental *Candida albicans* Keratomycosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(6):2634-2643.
7. Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ. Taxonomy, Biology, and Clinical Aspects of *Fusarium* Species. *Clin Microbiol Rev* 1994;7(4):479-504.
8. Ishibashi Y, Kaufman HE, Kawaga S. Differences in Development of Keratomycosis after *Candida* Inoculation in the Central and Peripheral Cornea. *J Med Vet Mycol* 1986;24:437-444.
9. Lalitha P, Prajna NV, Kabra A, et al. Risk Factors for Treatment Outcome in Fungal Keratitis. *Ophthalmology* 2006;113(4):526-530.
10. Sponzel W, Chen N, Dang D, et al. Topical Voriconazole as a Novel Treatment for Fungal Keratitis. *Antimicrob. Agents Chemother* 2006;50(1):262-268.