



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN
DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA
FUNDACIÓN DE ASISTENCIA PRIVADA
CONDE DE VALENCIANA, I.A.P.®**

**PERFIL CLÍNICO Y FACTORES
PREDICTORES EN EL RESULTADO
VISUAL EN LA QUERATITIS
FÚNGICA.**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMADO DE
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

QUE PRESENTA

**FRANCISCO OLIVEROS
VALDÉS**

**DIRECTOR DE TESIS
ALEJANDRO NAVAS
PÉREZ**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Resumen	2
Antecedentes	2
Justificación	2
Hipótesis	2
Objetivo general	2
Materiales y métodos	2
Análisis de resultados.	3
Introducción	3
Planteamiento del problema	9
Pregunta de investigación	9
Justificación	9
Hipótesis	10
Objetivo general	10
Objetivos específicos	10
Diseño del estudio	10
Materiales y métodos	11
Tamaño de la muestra	11
Variables del estudio	11
Análisis estadístico	12
Resultados	12
Tabla 1	12
Tabla 2	13
Tabla 3	14
Tabla 4	15
Tabla 5	16
Discusión	16
Conclusión	17
Cronograma de actividades	17
Aspectos éticos	18
Aspectos de bioseguridad	18
Financiamiento de la Investigación	18
Declaración de conflicto de intereses de los investigadores	18
Bibliografía	19

Resumen

Antecedentes

La queratitis micótica es una de las principales causas de morbilidad ocular a nivel mundial. La queratitis fúngica generalmente tiene mal pronóstico en comparación con las de etiología bacteriana o viral, esto es por múltiples factores como la atención y diagnóstico tardío. Existen tres tipos de hongos; levadura (asociado a córneas enfermas o inmunosupresión sistémica o local) los filamentosos (asociados más a trauma ocular y cirugía ocular) El principal factor fisiopatológico es una alteración epitelial que permita la adherencia e invasión del patógeno causan el cuadro clínico característico de las úlceras micóticas como infiltrado, bordes difusos, lesiones satélite, anillo, placa endotelial, hipopión, etc. El tratamiento que al día de hoy se aprueba es tópico con base en preparados de ketoconazol, voriconazol, natamicina tópica al 5% no existe un algoritmo con base en un consenso pero se establece que podría comenzarse cada 1 - 2 horas las primeras 72 horas y posteriormente con base en la evolución modificar la posología.

Justificación

Actualmente existen factores de riesgo y pronóstico que no han sido descrito previamente y aportarían información para poder establecer mejores pautas terapéuticas que mejoren el pronóstico visual.

Hipótesis

El uso de esteroide como tratamiento coadyuvante en las queratitis infecciosas micóticas, así como la agudeza visual inicial puede ser factores de buen pronóstico para una buena agudeza visual final y puede además reducir el riesgo de complicaciones como la endoftalmitis. Además por ser un país con zonas de clima tropical y templado los hongos filamentosos especialmente *Aspergillus* y *Fusarium* son los de mayor prevalencia en la población del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana.

Objetivo general

Determinar las características demográficas y epidemiológicas así como factores de riesgo y pronósticos asociados en las queratitis infecciosa micótica en cualquier agente etiológico implicado

Materiales y métodos

Los datos recolectados fueron características demográficas, patologías concomitantes, agente etiológico, muestras de cultivo, diagnóstico microbiológico, agudeza visual mejor corregida inicial y final y tratamiento recibido. El resultado principal fue el cambio en la agudeza visual mejor corregida final.

Análisis de resultados.

Los datos se expresarán como media \pm desviación estándar (SE). Se realizarán pruebas t de Student y Fishers ; valores de $p < 0.05$ se considerarán estadísticamente significativos.

Introducción

La queratitis micótica es una de las principales causas de morbilidad ocular a nivel mundial particularmente en países tropicales y subtropicales, destacando que la ceguera corneal es la segunda causa de ceguera a nivel mundial por detrás de la catarata, además el trauma ocular y las úlceras corneales lideran la lista de las causas corneales de ceguera, especialmente en países en vías de desarrollo como lo es México. [1] La queratitis fúngica generalmente tiene mal pronóstico en comparación con otras formas de queratitis infecciosa debido a múltiples razones tales como: retraso en el diagnóstico microbiológico, eficacia subóptima y pobre penetración de agentes antifúngicos, pleomorfismo morfológico en cultivos. [2] Los factores predisponentes pueden ser tanto sistémicos como oculares. [2,3] queratitis fúngica es más comúnmente exógena en su origen usualmente como resultado de un trauma corneal por fragmentos de esporas depositados en la superficie corneal, el traumatismo ocular vegetal representa entre 55 - 66% de los casos de queratitis fúngica, aunque el uso de lentes de contacto es un factor en crecimiento sobre todo en países desarrollados, donde incluso es el principal factor de riesgo. [1,4] Otros factores de riesgo a destacar son corticoesteroides tópicos, patología de superficie ocular subyacente, queratopatía bulosa, queratopatía por exposición, cirugía ocular previa sin pasar por alto los factores sistémicos como la diabetes mellitus e inmunosupresión como factores de riesgo para queratitis micótica por levaduras. [4] Se ha reportado que los hongos filamentosos se asocian con mayor frecuencia a trauma ocular vegetal mientras que las levaduras son más en pacientes inmunocomprometidos local o sistémicamente y son más comunes en países desarrollados de climas templados. [5] Factores que se conocen asociados a un pobre pronóstico visual son úlceras de gran tamaño y profundas, úlceras pigmentadas, edad del paciente, género masculino y especies de *Aspergillus*. [6]

La patogenia implica como primer factor la alteración en una o más sistemas de defensa anti-infecciosa de la córnea (barrera epitelial, alteración película lagrimal, parpadeo). [7] La respuesta inflamatoria a la infección depende de la reproducción del hongo, micotoxinas, enzimas proteolíticas secretadas por el hongo, y antígeno fúngicos. [7] El hongo puede penetrar lamelas estromales, atacar membrana de Descemet, diseminarse en cámara anterior y provocar endoftalmitis. [3] La formación

de una biopelícula es esencial para la patogénesis, principalmente en hongos filamentosos como *Fusarium*. [3] Los corticoesteroides y otros agentes inmunosupresores facilitan el desarrollo de infecciones fúngicas, inhibiendo la transcripción de citocinas inflamatorias, disminución de la actividad de los macrófagos así como la disminución de la capacidad de adhesión de los neutrófilos. [3]

Los mecanismos en la patogenia son los siguientes: Adhesión, invasión, morfogénesis y toxigenicidad.

- Adhesión: La interacción del hongo patógeno con las células del huésped es un factor clave en la patogénesis siendo esta un pre-requisito para el inicio de la infección. En la córnea dañada el patógeno fúngico tiene una amplia variedad de adhesinas capaces de adherirse a varios tipos celulares e interactuar con proteínas del huésped y glicoproteínas presentes en la célula del huésped. [3-5,7] La pared externa de las levaduras y hongos filamentosos está compuesta de manoproteína lo cual facilita la unión a los tejidos corneales que aunado al aumento de glicoproteínas de manosa en la superficie corneal secundario a una lesión añadirían otro factor para desarrollar la infección.[1] El trauma ocular es el factor predisponente más importante así la correlación entre trauma ocular con un incremento en la expresión de glicoproteínas manosa en la superficie ocular y la presencia de manoproteínas adhesivas en la superficie de la pared de los hongos es probablemente el factor inicial en la fisiopatología de la queratitis fúngica. [6] El epitelio corneal también posee otros sitios de unión como laminina, fibronectina, colágeno, etc. que juegan un papel importante en la queratitis.[4,5,7,8]
- Invasión y morfogénesis: el agente etiológico *Fusarium* y *Aspergillus* es capaz de invadir la córnea y penetrar hasta cámara anterior, donde en el área pupilar forma una masa fúngica afectando el drenaje normal del humor acuoso elevando la presión intraocular. [8,9] La invasión fúngica está directamente relacionada a la carga fúngica y es inversamente proporcional a la intensidad de la respuesta inflamatoria. [1] La morfogénesis es un método de adaptación en diferentes microambientes para sobrevivir a los antifúngicos. [8,9]
- La toxigenicidad viene dada por las micotoxinas producidas por los diferentes hongos, sin embargo su papel exacto sigue siendo desconocido, algunas toxinas producidas por *Fusarium* incluido el nivalenol, toxina T-2, deoxunivalenol, diacetoxyscirpenol y ácido fusárico fueron estudiadas para establecer la relación con la severidad de la patología. [8,9] Existe, además la capacidad de los hongos de producir enzimas que facilita la invasión y se asocia a la severidad de la patología, entre las que se encuentran las metaloproteinasas. [8,9]

Cerca de 70 especies de hongos han sido identificados en como agentes causales de las queratitis. [1,3] Los patógenos fúngicos involucrados en la patología de la queratitis infecciosa pueden ser agrupados en cuatro clases: filamentosos septados, filamentosos no septado, levaduras y "otros". [1,3] También pueden ser clasificados como *Moniliaceae* (hongo filamentosos no pigmentario incluidos *Fusarium* y *Aspergillus*) *Dematiaceae* (hongos filamentosos pigmentados incluido *curvularia* y *Lasiodiplodia*) Levaduras incluyendo *Candida* y " otros". [1,3,4] Otros autores las clasifican en tres tipos: hongos filamentosos, levaduras y dimórficos, estos últimos con un características mixtas entre filamentosas y levaduras. [5,7] La mayoría de los hongos asociados con queratitis son saprofitos. [4,5] Hongos filamentosos son los principales agentes causales involucrados en países en vías de desarrollo con *Fusarium* (37 - 62% casos) y *Aspergillus* (24 - 30 %) como agentes principales, estos se encuentran distribuidos en el suelo, plantas, agua y en el aire en forma de esporas mientras que las levaduras se encuentran en el ambiente (agua, aire, alimentos u objetos) tracto digestivo, genital y piel. [4,5]

La prevalencia de la queratitis fúngica varía ampliamente con base en variaciones geográficas, clima, edad, género, estado socioeconómico, actividad agropecuaria o habitante de zona urbana. [4,5] En México predominan de igual manera, *Aspergillus*, *Fusarium* en zonas tropicales y en costas, mientras que *Candida* prevalece en las ciudades y zona centro del país. [4,5]

Las características clínicas que llevan al diagnóstico es a menudo un reto, debe de realizarse una inspección minuciosa y detallada, un interrogatorio completo y cultivos. [4,5] En los síntomas que presentan los pacientes se encuentran dolor, fotofobia, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo y disminución de la visión, cabe recalcar que estos síntomas son leves al inicio que progresan poco al tiempo a comparación de casos de queratitis bacteriana. [4,5] La agudeza visual depende de la localización de la lesión corneal la cual puede ser central (dentro 4mm del centro) paracentral (entre los 4 - 8mm) y periférica (> 8 mm), mientras que los signos de igual manera son menos severos comparados con la queratitis bacteriana y se incluyen: edema de párpado, inyección conjuntival, quemosis, defecto epitelial, infiltrado estromal subyacente. [1,4] Clásicamente se ha descrito la úlcera como úlcera seca, con infiltrado blanco grisáceo, bordes emplumados en un (70% casos) y lesiones satélite (10% casos). Presencia de hipopion (no cambia de posición después de 10 minutos en posición supino) es una característica común presente en aun 45 - 66% pacientes. [2,3] No todas las úlceras micóticas demuestran estos hallazgos, otras características son anillo inmune (Signo de Wessely's), absceso estromal profundo, placa endotelial. [4] El primer signo clínico toma horas hasta día en aparecer después del factor incitante, los hongos con mayor virulencia son *Aspergillus* y *Fusarium* que además se asocian a una rápida progresión que podría culminar en perforación y endoftalmitis especialmente con el uso de corticoesteroides. [4,5,7] Algunos autores mencionan que hay una variación en las características clínicas por ejemplo, las queratitis por hongos filamentosos crónicas severas pueden simular una queratitis bacteriana con superación e involucrar

totalmente la córnea mientras que en las casas por levaduras pueden simular una queratitis con un defecto epitelial e infiltrado discreto con progresión lenta. [4,5,7] Otras complicaciones que podrían presentarse son descemetocele, esclerosis, hipertensión ocular o hipotonía además de endoftalmitis y celulitis orbitaria.[4,5]

Además del diagnóstico clínico, también existen estudios de imagen como la microscopía confocal en vivo permite la detección temprana de queratomycosis visualizando estructuras lineales dentro la córnea de 3 - 10 micras en diámetro y 200 a 400 micras de longitud que al tener brazos corresponden con especies filamentosas. [4,5] Las levaduras son muy pequeñas para visualizarse, esta técnica permite diferenciar entre hongos y amibas, sin embargo no permite diferencia entre *Fusarium* y *Aspergillus*, por lo anterior no sustituye al cultivo para determinar el agente causal.[4,5] La tomografía de coherencia óptica corneal puede ser de utilidad en la evaluación de queratitis infecciosa al encontrar placas endoteliales, cuantificar el volumen del infiltrado estromal así como la pérdida de tejido corneal. [4,5,7]El examen microbiológico existen otras técnicas como el diagnóstico microbiológico dentro del cual está el cultivo siendo este el estándar de oro para establecer el agente causal y conocer la susceptibilidad a los antifúngicos, además puede hacer una tinción de gram, prueba de potasa, Giemsa May - Grünwald, blanco de calcofluor, entre otros empleados con base en la sospecha de etiología fúngica. [4,5,7] En los cultivos, debe de realizarse sistemáticamente examen bacteriológico, debido a una tasa de coinfección del 30 - 40% la posibilidad de los mismos tarda entre 24 - 48 horas en levaduras y 2 - 4 días en filamentosos en promedio aunque hay ciertos patógenos con periodos de incubación de una a tres semanas como el *Fusarium*. [4,5]Análisis morfológico, pruebas proteómicas y bioquímicas permiten identificación del virus en 1 a 7 días. [4,5] La biopsia corneal debe de considerarse en casos de infección profunda que no responde al tratamiento antibiótico. [4,7]

El manejo de estas queratitis representa un reto, ya que hay poca penetración ocular con poca biodisponibilidad de las terapias antifúngicas actuales, otros factores a considerar son la presentación retardada, el largo tiempo de los cultivos y la obtención de la sensibilidad antifúngica así como la incapacidad de los fármacos de primera línea en cubrir la mayoría de los patógenos. [6]

Actualmente la terapia antifúngica se clasifica en azorres, polienos, pirimidinas y alilaminas, equinocandinas y benzofuranos heterocíclicos. Los polienos y los azorres son los antifúngicos de uso más común en la práctica clínica. La terapia tópica es considerada de primera línea, la terapia sistémica es controversial al día de hoy. [10]Natamicina y voriconazol son los dos antifúngicos mas comunes, otros como anfotericina B, ketoconazol, itrconazol y fluconazole son menos usados. [10]

La natamicina el único antifúngico tópico aprobado por la FDA en los Estados Unidos para tratar la queratitis fúngica, esta se produce por la bacteria *Streptomyces Natalensis*, comercialmente está disponible en ofteno (5% 50mg/ml), tiene un amplio espectro antifúngico contra especies como *Fusarium*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Candida*, *Cephalosporium*, , *Colletotrichum*, *Curvularia*, *Lasiodiplodia*, *Scedosporium*,

Trichophyton.y *Penicillium*. [10] Usualmente se administra una gota cada una - dos horas de intervalo como terapia inicial que posteriormente se modifica con base en evolución clínica del paciente, toda vez el cuadro esté resuelto se recomienda continuar la terapia por al menos cuatro semanas a una frecuencia de cuatro veces al día. [11] Algunos autores recomiendan realizar debridamiento para aumentar la penetración de la natamicina, sin embargo en un estudio multicéntrico doble - ciego realizado por Prajna y colaboradores, donde se comparó el uso de la natamicina únicamente contra natamicina con debridamiento en 120 pacientes donde no encontraron diferencia en el tiempo de resolución, al contrario, encontraron peores resultados visuales en este último grupo. [12] La eficacia clínica de la Natamicina está respaldada en la literatura en el "Estudio del Tratamiento de la Úlcera Micótica, MUTT 1" donde se comparó la Natamicina tópica con el Voriconazol en un estudio clínico multicéntrico aleatorizado donde se incluyeron 368 pacientes con úlceras causados por hongos filamentosos en cultivos con agudeza visual mejor corregida variando entre 20/40 a 20/400. [12] Los autores comprobaron que los pacientes tratados con Natamicina tuvieron mejor agudeza visual y menos tasa de perforación que los pacientes que fueron tratados con voriconazol a los 3 meses de seguimiento, sin embargo esto fue en casos de especies de *Fusarium* (40% de pacientes) mientras que en caso de especies no *Fusarium* el resultado fue similar en ambos grupos. [11] La natamicina es conocida por ser epiteliotóxica en casos de uso prolongado, entre los efectos secundarios se encuentran ojo rojo, sensación de cuerpo extraño, ardor y sensación de picazón, así como lagrimeo. [13]

El voriconazol, disponible en vía oral y parenteral esta aprobado por la FDA para el tratamiento de *aspergilosis invasiva* y especies de *Fusarium* refractarias al tratamiento. [13] La formulación tópica no está aprobada y requiere una concentración del 1% de la fórmula parenteral. Al igual que la Natamicina, el Voriconazol es de amplio espectro contra especies de *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Scedosporium* entre otras. La pauta terapéutica es similar y puede ser administrada por varias vías como la intracameral, parenteral, oral, intraestromal o intravítrea. [13] Por la vía oral se absorbe en un pico máximo de 1.43 - 1.81 horas (para dosis de 200 mg. y 400 mg respectivamente), se administra entre 1 - 2 horas previo a los alimentos para evitar una pobre absorción en un medio ácido, debido a su metabolismo hepático conlleva un riesgo de hepatotoxicidad en su uso a largo plazo. [13] Es el antifúngico de elección en casos de especies raras, en el MUTT 1 no se reportaron diferencias significativas en su uso contra la natamicina tópica. Un estudio aleatorizado desarrollado por Sharma y colaboradores el cual incluyó 40 pacientes se evolucionó el papel del voriconazol tópico o intraestromal como tratamiento adjunto a la natamicina tópica concluyendo que el uso de voriconazol tópico tiene mejor agudeza visual final respecto a los pacientes de uso de natamicina tópica. [13] El papel del uso del Voriconazol oral es controversial, con estudios que apoyan su uso adyuvante al tratamiento tópico, debido a los periodos de nivel subterapéuticos en casos de uso meramente tópico del tratamiento el cual puede resolverse mediante el uso del medicamento oral como adyuvante. [13] El MUTT 2, es un estudio que tiene evidencia en contra del uso del voriconazol oral en el cual se realizó una comparación entre el Voriconazol oral con placebo como terapia adyuvante en 240 pacientes con queratitis fúngica por especies filamentosas, se comparó la tasa

de perforación de la úlcera y el uso de queratoplastia penetrante y agudeza visual mejor corregida a los 3 meses. [12]El principal estudio que sugiere la inutilidad del VCZ oral es el "TST (Topical Systemic and Targeted Therapy)" realizado por Sharma y colaboradores, el protocolo de estudio incluyó tratamiento inicial con natamicina tópica 5% con ketoconazol oral o voriconazol en úlceras de más de 5 mm de tamaño con involucro de al menos 50% de grosor estromal o perforación inminente, este estudio incluyó 223 casos de queratitis fúngica donde fueron tratados por 5 años y con éxito promedio de 79.8% comparable con otras publicadas.[13] El Voriconazol tópico tiene mínimos efectos secundarios tales como: irritación ocular, ojo rojo, dermatitis periocular, fotofobia y cambios transitorios en la visión. Alucinación y confusión son efectos adversos raros. [13]

La administración dirigida de medicamentos es un concepto que se refiere a la administración del fármaco, en este caso antifúngico, directamente en el sitio de la infección activa, es una alternativa a una infección profunda que no ha respondido a el tratamiento tópico, actualmente se conoce la anfotericina B intracameral (5 - 10 mcg/0.2 ml) voriconazol intracameral (50 mcg/0.1 ml), voriconazol intraestromal (50 microgramos / 0.1 ml) [13]Recientemente una solución de Natamicina conocida como Natasol ha sido probada en estudios experimentales y ensayos clínicos.[13] La técnica quirúrgica de inyección estromal descrita por Prakash y colaboradores consiste en utilizar voriconazol a una dosis de 50mg/0.1ml en una jeringa de 1 ml con una aguja de 30 gauge, esta se inserta de forma oblicua en la córnea adyacente a la úlcera y se rodea en 5 meridianos, si hay respuesta subóptica se pueden dar tres inyecciones con 72 horas de diferencia. [14]El papel exacto y su eficacia es controversial aunque hay tendencia no comprobada hacia su eficacia. Las limitaciones son riesgo de diseminación profunda de la infección, inflamación intraocular, glaucoma, hipema, daño endotelial, nuevos focos de infección.[14]

Es difícil formular una guía de tratamiento estándar para el manejo de la queratitis fúngica, sin embargo en el protocolo ya mencionado, "TST" la natamicina es el fármaco de elección y de primera línea, cada 1 hora por 48 horas y posteriormente cada 2 horas hasta la completa epitelización, donde a partir de ahí hasta las 3 semanas posteriores se administra cada 4 horas. [13]Se pueden añadir analgésicos y ciclopléjicos adyuvantes. [14]En casos de respuesta inadecuada la natamicina en un lapso de 7 - 10 días se puede añadir voriconazol tópico de igual manera que la terapia con natamicina en la misma posología y en caso de no existir mejoría a pesar de añadir voriconazol se puede inyectar antifúngico intraestromal/intracameral e incluso se puede añadir antifúngicos orales al régimen (ketoconazol 200 mg cada 12 horas) con los alimentos o voriconazol 200 mg cada 12 horas después de los alimentos. [10] Toda vez que la úlcera mida 5 mm o más con adelgazamiento estromal de al menos 50%. Queratoplastia terapéutica se realiza en casos de perforación corneal o con riesgo de perforación corneal al administrar el tratamiento intraestromal. [3]

El pronóstico de la queratitis fúngica es peor que en la bacteriana. La respuesta es favorable con adecuado tratamiento lento en un 50 - 70% en los países desarrollados, sin embargo en estos países la pérdida del globo ocular ronda entre el 10 y 25% de los casos. Los factores que favorecen a un mal pronóstico incluyen: retraso en el diagnóstico de mayor de 2 semanas, edad avanzada del paciente, tamaño del infiltrado estromal, tamaño del defecto epitelial, pigmentación de la úlcera, presencia de lesiones satélite, involucro de cámara anterior, escleritis, pérdida de la agudeza visual profunda, nula respuesta al tratamiento antifúngico aspergillus y infección bacteriana. [1]

Planteamiento del problema

En la actualidad, las queratitis infecciosas son de las principales causas de ceguera corneal en el mundo. México, al ser un país con clima tropical y templado tiene una alta incidencia de casos por queratitis infecciosa micótica, que además al ser un país en vías de desarrollo con una gran número de población dedicada al campo, con condiciones de vida adversas y accesos limitados a la salud que no solo contribuye al desarrollo de úlceras micóticas sino que además implicaría un retraso en el diagnóstico y tratamiento oportuno que culminan en complicaciones que como perforación o endoftalmitis que requieren tratamiento invasivos tales como queratoplastia penetrante y en algunos otros casos en evisceración que afectan calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Pregunta de investigación

¿Qué características demográficas tiene la población del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana y que otros factores de riesgo y pronósticos, además de los conocidos se tienen conocimiento en pacientes con queratitis infecciosa de etiología micótica en esta población?

Justificación

Actualmente se conocen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de la queratitis infecciosa fúngica tales como trauma ocular vegetal, inmunosupresión sistémica o local, uso de lentes de contacto, agente etiológico, cirugía ocular previa, así como factores pronósticos como agudeza visual inicial, tiempo al diagnóstico y apego al tratamiento, sin embargo podrían asociarse otros factores que no han sido descritos previamente, esto con la finalidad de poder establecer un tratamiento más adecuado y bajar la tasa de complicaciones y mejorar el pronóstico de estos pacientes. A lo anterior cabe destacar que no hay una descripción demográfica detallada en la población mexicana,

que partiendo del principio que el Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana es un centro de referencia oftalmológica a nivel nacional la muestra sería considerable y podría arrojar datos fidedignos y sólidos que aporten conocimiento en la materia.

Hipótesis

El uso de esteroide como tratamiento coadyuvante en las queratitis infecciosas micóticas, así como la agudeza visual inicial puede ser factores de buen pronóstico para una buena agudeza visual final y puede además reducir el riesgo de complicaciones como la endoftalmitis. Además por ser un país con zonas de clima tropical y templado los hongos filamentosos especialmente *Aspergillus* y *Fusarium* son lo de mayor prevalencia en la población del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana.

Objetivo general

Determinar las características demográficas y epidemiológicas así como factores de riesgo y pronósticos asociados en las queratitis infecciosa micótica en cualquier agente etiológico implicado.

Objetivos específicos

- 1.-Determinar las características epidemiológicas como edad, sexo, agentes etiológicos,
- 2.-Determinar la asociación entre la agudeza visual inicial, uso de esteroides adyuvantes en el tratamiento, uso de lentes de contacto, así como comparativa entre el uso de natamicina tópica al 5% contra natamicina tópica al 5% en conjunto con Itraconazol tópico y el agente etiológico con la agudeza visual final y complicaciones posteriores en el instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana IAP.

Diseño del estudio

El estudio a realizarse será de estudio investigación clínica retrospectivo observacional.

Materiales y métodos

El estudio tuvo como criterios de inclusión a los pacientes con diagnóstico confirmado por cultivo de queratitis micótica entre Enero 2018 y Diciembre 2021 en el Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana IAP que hayan concluido tratamiento antibiótico tópico o en el transcurso del mismo cursado con una complicación asociada (perforación o endoftalmitis) que haya requerido otra intervención terapéutica más agresiva como queratoplastia penetrante o evisceración.

Como criterios de exclusión fueron aquellos que no tuvieran el diagnóstico confirmatorio por cultivo, que hayan perdido seguimiento, mal apego al tratamiento o abandono. Los datos recolectados fueron características demográficas, patologías concomitantes, agente etiológico, muestras de cultivo, diagnóstico microbiológico, agudeza visual mejor corregida inicial y final y tratamiento recibido. El resultado principal fue el cambio en la agudeza visual mejor corregida final.

Tamaño de la muestra

Al ser un estudio retrospectivo, el tamaño de la muestra fue dado por los expedientes disponibles que cumplieron los criterios de inclusión, para obtener el tamaño de la muestra se acudió al departamento de sistemas para adquirir los datos de los pacientes con un diagnóstico de queratitis fúngica misma que se corroboró mediante la apertura del sistema de expediente clínico IFA y revisión del mismo para revisar criterios de inclusión

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala de medición
Agudeza Visual mejor corregida	Cartilla de Snellen	Cuantitativa discreta	logMAR
Sexo	Expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino/ Femenino
Edad	Expediente clínico	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
Agente Etiológico	Expediente clínico	Cualitativa nominal	Fusarium, Aspergillus, Candida
Medicamento utilizado	Expediente clínico	Cualitativa nominal	Natamicina, Natamicina + Itraconazol

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala de medición
Uso de Lentes de Contacto	Expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si / No
Uso de esteroide tópico	Expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Si / No

Análisis estadístico

La información obtenida descrita en “ Materiales y métodos” fue vaciada en una base de datos utilizando la hoja de cálculo Excel. Para llevar a cabo el análisis la agudeza visual reportada de cada paciente se convirtió a escala LogMAR utilizando la fórmula descrita a continuación (Fórmula 1). Se buscó la homocedasticidad entre ambos grupos. Los datos se mostraron como media +/- desviación estándar (SD). Se realizaron pruebas t - de Student para analizar variables cuantitativas y prueba exacta de Fishers para las variable cualitativas ; valores de $p > 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos . El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software GraphPad Prism 9 (GraphPad; La Jolla, CA).

Fórmula 1. Conversión de la agudeza visual de escala de Snellen a escala LogMAR: Primero se debe obtener la notación decimal a partir de la escala de Snellen y después calcular el logaritmo negativo.

$$\text{LogMAR} = -\text{Log}(\text{agudeza decimal})$$

Resultados

Cumplieron 41 pacientes los criterios de inclusión, con una edad promedio de 44 años, 27 masculino y 14 femenino, para la agudeza visual promedio previa al tratamiento fue de movimiento de manos (MM) y cuenta dedos a 2 metros posterior al tratamiento. Para los cambios visuales 17 pacientes mejoraron, 13 permanecieron sin cambios mientras 11 pacientes disminuyeron la visión. (Tabla 1).

Tabla 1

Características	Total		2018		2019		2020		2021		p	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Promedio de edad (SD), años	44 (17.5)		29.5 (18.5)		48.5 (15.3)		46.1 (20.5)		42.4 (15.2)		0.43	
Género	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	0.63	
Masculino	27	65.9%	3	75%	7	63.6%	7	53.8%	10	76.9%		
Femenino	14	34.1%	1	25%	4	36.4%	6	46.2%	3	23.1%		
AVMC	Pre-tx	Post-tx	Pre-tx	Post-tx	Pre-tx	Post-tx	Pre-tx	Post-tx	Pre-tx	Post-tx	0.60*	
LogMAR	2.7 (1)		2.7 (0.3)		2.6 (0.9)		3 (1)		2.6 (1.3)			
Promedio (SD)	2.6 (1.5)		2.2 (1.8)		2.5 (1.4)		2.7 (1.5)		2.7 (1.6)			
Rango	0.4-3.7		0-3.7		0.5-3.7		1-3.7		0.4-3.7		0.3-4.7	0.92**
Equivalente Snellen	MM	CD 1'	MM	CD 3'	CD 1'	CD 1'	MM	MM	CD 1'	MM	0.92**	
Promedio (SD)	20/50 - PL		CF 2' - PL		20/60 - PL		20/200 - PL		20/50 - PL			
Rango	20/20 - NPL		20/20 - PL		20/25 - PL		20/100 - NPL		20/40 - NPL			
Cambios visuales	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	0.39	
Mejoría	17	41.5%	2	50%	2	18.2%	6	46.2%	7	53.8%		
Sin Cambios	13	31.7%	0	0%	5	45.5%	5	38.5%	3	23.1%		
Disminución	11	26.8%	2	50%	4	36.4%	2	15.4%	3	23.1%		

SD=standard deviation; HM=hand motion; LP=light perception; NLP=no light perception; CF=counting fingers
 *Pre-treatment vs. Post-Treatment ** Post-Treatment vs. Post-Treatment

En cuanto a los agentes etiológicos micóticos causante del cuadro patológico tenemos a *Fusarium* sp. Como el agente con mayor prevalencia con 22 casos (53.71%) seguido de *Aspergillus* sp con 6 casos, representando un 14.6%, *Candida albicans* con 4 casos, 9.8%, *Paecilomyces* sp 3 casos 7.3% y *Curvularia* sp. 2 casos 4.9%. El mes con mayor casos fue Febrero con 6 casos en los 4 años. (Tabla 2).

Tabla 2

Total	Total		2018		2019		2020		2021		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Total	41	100%	4	100%	11	100%	13	100%	13	100%	0.39
<i>Fungi</i>											
<i>Fusarium</i> sp.	22	53.7%	4	100%	4	36.4%	7	53.8%	7	53.8%	
<i>Aspergillus</i> sp.	6	14.6%	0	0%	4	36.4%	1	7.7%	1	7.7%	
<i>Candida albicans</i>	4	9.8%	0	0%	0	0%	1	7.7%	3	23.1%	
<i>Paecilomyces</i> sp.	3	7.3%	0	0%	1	9.1%	2	15.4%	0	0%	
<i>Curvularia</i> sp.	2	4.9%	0	0%	1	9.1%	0	0%	1	7.7%	
other fungi	4	9.8%	0	0%	1	9.1%	2	15.4%	1	7.7%	
Distribución	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	0.49
Enero	2	4.9%	0	0%	1	9.1%	0	0%	1	7.7%	
Febrero	6	14.6%	1	25%	1	9.1%	3	23.1%	1	7.7%	
Marzo	2	4.9%	0	0%	1	9.1%	0	0%	1	7.7%	
Abril	5	12.2%	0	0%	1	9.1%	2	15.4%	2	15.4%	
Mayo	4	9.8%	0	0%	0	0%	2	15.4%	2	15.4%	
Junio	4	9.8%	0	0%	4	36.4%	0	0%	0	0.0%	
Julio	3	7.3%	1	25%	0	0%	0	0%	2	15.4%	
Agosto	1	2.4%	0	0%	1	9.1%	0	0%	0	0%	
Septiembre	3	7.3%	1	25%	0	0%	1	7.7%	1	7.7%	
Octubre	3	7.3%	0	0%	0	0%	2	15.4%	1	7.7%	
Noviembre	4	9.8%	1	25%	1	9.1%	1	7.7%	1	7.7%	
Diciembre	4	9.8%	0	0%	1	9.1%	2	15.4%	1	7.7%	

Los resultados visuales en pacientes bajo tratamiento con esteroide tópico contra pacientes sin esteroide tópico fueron en total 31 pacientes a los que se agregó terapia esteroide tópico al antimicótico contra 10 pacientes que no fueron sometidos a terapia con esteroide coadyuvante. En los pacientes que se administró esteroide tópico la agudeza visual promedio pretratamiento fue MM y posterior al tratamiento fue de cuenta dedos a 2 metros de los cuales 15 mejoraron, 8 empeoraron y 8 se mantuvieron sin cambios, en el grupo de pacientes sin esteroide tópico la agudeza visual media pretratamiento fue de cuenta dedos a 4 metros y posterior al tratamiento fue de movimiento de manos, 2 pacientes mostraron mejoría, 5 se mantuvieron sin cambios y 3 disminuyeron la visión. No hubo significancia estadística entre ambos grupos (p 0.69). (Tabla 3).

Tabla 3

Tabla 3. Resultados visuales en pacientes bajo tratamiento con esteroide tópico					
Características	con Esteroide Tópico		sin Esteroide Tópico		p
	(n= 31)		(n= 10)		
Edad media (SD) años	44 (16.6)		58.6 (24.7)		0.98
Género	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	0.71
Masculino	21	67.7%	6	60%	
Femenino	10	32.3%	4	40%	
AVMC	<i>Pre-tx</i>	<i>Post-tx</i>	<i>Pre-tx</i>	<i>Post-tx</i>	0.13*
LogMAR					
Promedio (SD)	2.9 (0.9)	2.5 (1.5)	2.3 (1.3)	2.7 (1.6)	0.69**
Rango	0.5-3.7	0-4.7	0.4-3.7	0.4-4.7	
Equivalente Snellen					
Media	MM	CD 1'	CD 2'	MM	
Rango	20/60 - LP	20/20 - NLP	20/50 - LP	20/50 - NLP	
Cambio visual desde la base	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Mejoría	15	48.4%	2	20%	0.15
Sin cambios	8	25.8%	5	50%	0.24
Disminución	8	25.8%	3	30%	>0.99
Etiología	<i>Pre-tx</i>	<i>Post-tx</i>	<i>Pre-tx</i>	<i>Post-tx</i>	
<i>Fusarium sp.</i>					
AVMC Media (DS)					0.84*
LogMAR	3.2 (0.7)	2.8 (1.6)	3.2 (0.5)	3.5 (0.4)	0.32**
Equivalente Snellen	MM	MM	MM	PL	0.47†
					0.32‡

SD= standard deviation; MM= Movimiento de manos; LP= light perception; NLP= no light perception; CF= counting fingers
 * Pre-treatment vs. Pre treatment ** Post-Treatment vs. Post-Treatment †Pre vs. Post with T. Steroid ‡Pre vs. Post without T. Steroid

En cuanto a los resultados visuales en pacientes con antecedente de uso de lente contacto encontramos que 9 eran usuarios de contacto y 32 paciente no eran portadores de lente de contactos en el primer grupo mencionado la agudeza visual pretratamiento fue de cuenta dedos a 4 metros y postratamiento cuenta dedos a 3 metros, contra movimiento de manos pro y post- tratamiento en el segundo grupo, lo anterior estadísticamente significativo (p 0.04) (Tabla 4).

Tabla 4

Tabla 4. Resultados visuales en paciente con antecedente de uso de lente de contacto					
Características	Uso de lente de contacto		No usuario de lente de contacto		p
	(n= 9)		(n= 32)		
Edad Promedio (SD), años	43.9 (17.3)		44 (17.9)		0.99
Genero	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	>0.99
Masculino	6	66.7%	21	66%	
Femenino	3	33.3%	11	34%	
AVMC	<i>Pre-tx</i>	<i>Post-tx</i>	<i>Pre-tx</i>	<i>Post-tx</i>	
LogMAR					
Media (SD)	2.3 (1)	1.7 (1.4)	2.9 (1)	2.8 (1.4)	0.12*
Rango	1-3.7	0.1-4.7	0.4-3.7	0-4.7	
Equivalente Snellen					0.04**
Media (SD)	CD 2'	CD 5'	MM	MM	
Rango	20/200 - PL	20/25 - NPL	20/50 - PL	20/20 - NPL	
Cambio visual desde la base	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Mejoría	6	66.7%	11	34.4%	0.13
Sin cambios	2	22.2%	11	34.4%	0.69
Disminución	1	11.1%	10	31.3%	0.40

SD= standard deviation; HM= hand motion; LP= light perception; NLP= no light perception; CF= counting fingers
 * Pre-treatment vs. Pre treatment ** Post-Treatment vs. Post-Treatment

No hubo diferencia estadísticamente significativa en el resultado visual por agente etiológico. (Tabla 5)

Tabla 5

Tabla 5. Resultados visuales por etiología de queratitis fúngica							
Características	Fusarium sp. (n= 22)		Aspergillus sp (n= 6)		Candida albicans (n= 4)		p
	n	%	n	%	n	%	
Edad promedio (SD), años	40.3 (18.7)		44.5 (14.4)		44 (5.8)		0.83
Género							
Masculino	16	72.7%	3	50%	3	75%	
Femenino	6	27.3%	3	50%	1	25%	
AVMC	Pre-tx	Post-tx	Pre-tx	Post-tx	Pre-tx	Post-tx	
LogMAR							
Promedio (SD)	3.2 (0.6)	3 (1.4)	2.4 (1)	1.9 (1.5)	2.3 (1.3)	2.8 (1.6)	
Rango	1.3-3.7	0-4.7	0.4-3	0.1-3.7	1-3.7	0.4-4.7	0.04*
Equivalente Snellen							0.25**
Media	MM	MM	CD 2'	CD 4'	CD 2'	MM	
Rango	20/400 - LP	20/20 - NLP	20/50 - LP	20/25 - LP	20/200 - LP	20/50 - NLP	
Cambios visuales del inicio	n	%	n	%	n	%	
Mejoría	7	31.8%	2	33.3%	2	50%	
Sin cambios	8	36.4%	3	50.0%	1	25%	0.89
Disminución	7	31.8%	1	16.7%	1	25%	

SD=standrard deviation; HM=hand motion; LP=light perception; NLP=no light perception; CF=counting fingers
* Pre-treatment vs. Pretreatment ** Post-Treatment vs. Post-Treatment

Discusión

Los resultados evidenciados ponen varias situaciones en la mesa, primero, la edad media tanto en hombres como en mujeres es una edad productiva y también es una etapa donde ya aparecen comorbilidades inmunodepresoras, principalmente Diabetes Mellitus. A lo largo de los cuatro años de este estudio el agente etiológico más común fue *fusarium* que al ser un país con clima templado en el centro geográfico y tropical en el sur del país, es esperado. No hubo diferencia significativa en la agudeza visual mejor corregida con base en agente etiológico y esto puede tener como explicación el hecho del retardo en la atención de la patología que con base en la poca disponibilidad de los servicios de urgencia de oftalmología es algo cotidiano en nuestro país, también se puede relacionar con lo anterior el hecho de que el uso de esteroides asociado a antimicóticos no beneficia al paciente en la agudeza visual final ya que al intentar modular la respuesta inflamatoria en una córnea que ha estado sin tratamiento por tiempo prolongado, probablemente ya tenga lisis comprometiendo la integridad corneal con un daño irreversible.

Destaca mencionar que la agudeza visual final si hubo mejoría en paciente con antecedente de uso de lentes de contacto, atribuido a que son pacientes con un conocimiento de la repercusión de la higiene de manos y de lente contacto en infecciones oculares y el poder además identificar de forma más temprana anomalías en la agudeza visual, síntomas como sensación de cuerpo extraño, dolor fotofobia, etc.

Conclusión

Tomando en cuenta los resultados mostrados sugiere que en las queratitis fúngicas sin importar etiología o tratamiento la agudeza visual mejor corregida no mejora, con el consiguiente pobre pronóstico visual . Se necesitan estudios futuros, prospectivos y con mayor número de pacientes para determinar factores de riesgo y terapias de tratamiento antifúngico efectivas que mejoren el pronóstico visual. Sin embargo la clave de una mejoría en el pronóstico visual es el tratamiento oportuno.

Cronograma de actividades

Actividades	Julio 2022	Agosto 2022	Septiembre 2022	Octubre 2022
Diseño del protocolo				
Reclutamiento de pacientes				
Creación de base de datos				
Análisis de datos				
Redacción de tesis				
Presentación de tesis				

Aspectos éticos

El estudio fue realizado en completo apego a la Declaración de Helsinki, que al ser un estudio retrospectivo no se realiza ninguna intervención al paciente, sin embargo los datos quedarán en completa discreción con confidencialidad.

Cuenta con la aprobación pertinente “ CEI - 2022/08/05” por el Comité de Ética en Investigación con número de registro ante la CONBIOÉTICA 09- CEI - 023- 20160830

Aspectos de bioseguridad

Al ser un estudio retrospectivo no se utilizará ningún agente biológico o productos biodegradados. Cuenta con la aprobación pertinente “ CB - 019- 2022” por el Comité de Bioseguridad con número de registro ante la COFEPRIS 17 CB 09 015 007.

Financiamiento de la Investigación

El presente estudio se desarrollará con base en el financiamiento interno de la Unidad de Investigación, brindado por el patronato del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana.

Declaración de conflicto de intereses de los investigadores

Los autores no tienen ningún interés comercial o de propiedad en ningún concepto o producto descrito en esta investigación. Los investigadores que colaboran en el presente protocolo, declaran que no tienen conflicto de intereses para llevar a cabo este estudio

Bibliografía

- [1] Bourcier T, Sauer A, Dory A, Denis J, Sabou M. Fungal keratitis. *Journal Français d’Ophtalmologie* 2017;40:e307–13. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2017.08.001>.
- [2] Ahmadikia K, Aghaei Gharehbolagh S, Fallah B, Naeimi Eshkaleti M, Malekifar P, Rahsepar S, et al. Distribution, Prevalence, and Causative Agents of Fungal Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis (1990 to 2020). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2021;11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.698780>.
- [3] Mahmoudi S, Masoomi A, Ahmadikia K, Tabatabaei SA, Soleimani M, Rezaie S, et al. Fungal keratitis: An overview of clinical and laboratory aspects. *Mycoses* 2018;61:916–30. <https://doi.org/10.1111/myc.12822>.
- [4] Lakhundi S, Siddiqui R, Khan NA. Pathogenesis of microbial keratitis. *Microbial Pathogenesis* 2017;104:97–109. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.12.013>.
- [5] Sharma N, Bagga B, Singhal D, Nagpal R, Kate A, Saluja G, et al. Fungal keratitis: A review of clinical presentations, treatment strategies and outcomes. *The Ocular Surface* 2022;24:22–30. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2021.12.001>.
- [6] Matoba AY, Barrett R, Lehmann AE. Cure Rate of Fungal Keratitis With Antibacterial Therapy. *Cornea* 2017;36:578–80. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001170>.
- [7] Mitchell BM, Wilhelmus KR. Inflammatory Response to Fungal Keratitis. *The Ocular Surface* 2005;3:S-152-S-153. [https://doi.org/10.1016/S1542-0124\(12\)70243-4](https://doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70243-4).
- [8] Yu B, Li C, Gu L, Zhang L, Wang Q, Zhang Y, et al. Eugenol protects against *Aspergillus fumigatus* keratitis by inhibiting inflammatory response and reducing fungal load. *European Journal of Pharmacology* 2022;924:174955. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174955>.
- [9] Zhu Y, Peng X, Zhang Y, Lin J, Zhao G. Baicalein Protects Against *Aspergillus fumigatus* Keratitis by Reducing Fungal Load and Inhibiting TSLP-Induced Inflammatory Response. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2021;62:26. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.6.26>.
- [10] Saluja G, Sharma N, Agarwal R, Sharma H, Maharana P, Satpathy G, et al. Determination of surgical outcomes with a novel formulation of intrastromal natamycin in recalcitrant fungal keratitis: A pilot study. *Indian Journal of Ophthalmology* 2021;69:2670. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_73_21.
- [11] Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, Patel S, Shah R, Srinivasan M, et al. Adjunctive Oral Voriconazole Treatment of *Fusarium* Keratitis. *JAMA Ophthalmology* 2017;135:520. <https://doi.org/10.1001/jamaophthamol.2017.0616>.
- [12] Sharma N, Singhal D, Maharana PK, Sinha R, Agarwal T, Upadhyay AD, et al. Comparison of Oral Voriconazole Versus Oral Ketoconazole as an Adjunct to Topical Natamycin in Severe Fungal Keratitis: A Randomized Controlled Trial. *Cornea* 2017;36:1521–7. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001365>.
- [13] Sharma N, Sahay P, Maharana PK, Singhal D, Saluja G, Bandivadekar P, et al. Management Algorithm for Fungal Keratitis: The TST (Topical, Systemic, and Targeted Therapy) Protocol. *Cornea* 2019;38:141–5. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001781>.
- [14] Narayana S, Krishnan T, Ramakrishnan S, Samantaray PP, Austin A, Pickel J, et al. Mycotic Antimicrobial Localized Injection. *Ophthalmology* 2019;126:1084–9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtla.2019.03.020>.