



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO I.A.P. HOSPITAL "DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES"

ÚLCERAS MICÓTICAS CORNEALES

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. BRENDA YAZMÍN JUÁREZ DOMÍNGUEZ

ASESOR:

DR. JUAN MANUEL JIMENEZ SIERRA

Médico adscrito del servicio de Retina

JEFE DE ENSEÑANZA:

Dr. Daniel Ochoa Contreras

MÉXICO DF, NOVIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

QUERATITIS MICÓTICAS
DRA. BRENDA YAZMÍN JUÁREZ DOMÍNGUEZ

Residente de Oftalmología tercer año

Email: brenda_yjd@hotmail.com

Esta revisión fue hecha en la Asociación para Evitar la Ceguera en México, hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”. Ubicado en calle Vicente García Torres No.46, Barrio San Lucas Coyoacán, CP 04030, México DF; con número telefónico 1084-1400.

INDICE

1. Introducción.....	4
2. Patogenia.....	4
3. Epidemiología.....	5
4. Factores de riesgo.....	7
5. Características clínicas.....	8
6. Laboratorio en el diagnóstico.....	9
7. Biología molecular.....	13
8. Terapia médica y quirúrgica.....	14
8.1 Antimicóticos.....	14
8.2 Corticosteroides.....	19
8.3 Queratoplastia Penetrante Terapéutica.....	19
8.4 Tratamiento Coadyuvante en Queratitis Micótica.....	21
9. Pronóstico	22
10. Perlas.....	22
11. Bibliografía.....	23

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones corneales por hongos son una causa importante de pérdida de la visión a nivel mundial. Son una causa poco frecuente en países desarrollados con climas templados, e incrementan en aquellos en vías de desarrollo con clima tropical o subtropical (1). La Queratitis micótica representa un reto para los oftalmólogos por su difícil diagnóstico y tratamiento. Su Diagnóstico temprano constituye un factor clave en el pronóstico visual de los pacientes afectados. El tratamiento con frecuencia requiere de una terapia antifúngica tópica y sistémica intensa y prolongada y cuando esta falla se requiere un tratamiento quirúrgico como un trasplante de córnea o bien un recubrimiento conjuntival.

2. PATOGENIA

Los hongos causales de una úlcera corneal son aquellos que viven en el medio ambiente y pueden formar parte de la flora ocular normal entre un 3-28% y no pueden penetrar el epitelio corneal y la capa de Bowman intactos por lo que la invasión corneal puede ser secundaria a una abrasión o defecto epitelial debido a trauma externo, incluyendo lentes de contacto, superficie ocular comprometida, cirugía previa., (11) pueden llegar también por infección previa de la conjuntiva.

Los hongos prefieren para vivir en el huésped en condiciones aerobias por lo que las lesiones son inicialmente superficiales, y pueden profundizarse por invasión al estroma.

La progresión de la lesión depende de la cantidad de esporas recibidas en la lesión de la córnea, que se transformarán en hifas invasoras en el tejido circundante y depende también la capacidad para depurar estas formas infectantes con capacidad de crecimiento y reproducción.

El lagrimeo y el parpadeo son importantes mecanismos de depuración de material contaminante y esporas depositados sobre la lesión, cuando estos mecanismos naturales están rebasados, se inicia un proceso inflamatorio con edema, depósito de fibrina y afluencia de

polimorfo nucleares que actúan fagocitando tejido necrótico y restos de hongo, formando una zona densa blanquecina que se conoce como infiltrado, generalmente presente en estroma de la córnea. Cuando una lesión micótica corneal tiene más de tres semanas de evolución puede presentar una placa de fibrina sobre membrana de Barman o en estroma como parte de la limitación y cicatrización que ofrece el organismo humano a estas infecciones.

3. EPIDEMIOLOGÍA

En décadas recientes se ha observado un incremento en la incidencia de queratitis micóticas preferencialmente en países tropicales con clima cálido y húmedo y bajo nivel de desarrollo como la India, Singapur, Nigeria, México y en el sur de Estados Unidos por sus condiciones de clima. Esto además se debe a múltiples factores de riesgo entre los cuales se encuentran incremento en el uso de esteroides y antibióticos tópicos, procedimientos quirúrgicos así como uso de lente de contacto, trauma, enfermedades de superficie ocular y pacientes inmunocomprometidos. (2)

En Estados Unidos se calcula una incidencia de 1500 casos por año (11), mostrando variabilidad en los microorganismos involucrados; así en áreas con clima templado se ha cultivado con mayor frecuencia *Aspergillus* y *Fusarium*; no así en zonas ubicuas al norte, donde *candida* es el organismo fúngico más comúnmente aislado. En países como Brasil se estima que entre 11 y 56% de los casos de queratitis infecciosas corresponden a queratomicosis y en otros como India y China se estima en 36 y 62% respectivamente (1,12). En México se estima una incidencia de 6.8% (14) de casos correspondientes a queratitis causadas por hongos.

Los hongos más frecuentemente involucrados como causantes de queratomicosis, son hongos filamentosos y Levaduras las úlceras corneales causadas por hongos filamentosos frecuentemente son post traumatismo corneal contaminado con vegetal y las producidas por levaduras son frecuentes cuando hay una lesión preexistente. Las formas anemorfos de hongos es decir la forma parasitaria en el ser humano ya que la mayoría de ellos además tienen una fase de vida libre o teleomorfa cuya morfología mayormente difiere de la forma que se obtiene en el cultivo *in vitro*, las formas de vida libre tienen también esporas que son las que penetran a la córnea por una erosión en pacientes con riesgos de trabajo como los agricultores, jardineros, agrónomos o por el contacto de la córnea con un lente contaminado.

levaduriformes como *Candida*, *Rodotorula* y otros que conforman la biota de la piel y mucosas del cuerpo humano y que llegan a la conjuntiva llevados por la mano u otras vías, generalmente son causantes de queratitis cuando existe un tratamiento inmunosupresor previo como en los trasplantes de córnea.

La mayor frecuencia según las series consultadas la constituyen *Fusarium* con sus diversas especies representados por dos importantes *Fusarium solani* y *Fusarium dimerum*, este hongo es realmente un fitopatógeno que afecta plantas o granos en conservación, produce toxinas como nivaleno

Otro de los hongos frecuentemente involucrado como patógeno corneal es *Aspergillus* habitante del medio ambiente, presenta una gran capacidad para desarrollar enzimas que degradan los antimicóticos por lo que la frecuencia de resistencias a los mismos es alta.

En nuestro medio en una revisión de casos de un periodo de 3 años 2012-2014 (12), la frecuencia de hongos causantes de queratomycosis estudiados fueron *Fusarium* con diversas especies 50%; hongos melanizados 17% con diversos géneros; *Candida* 16% y *Aspergillus* 8%; teniendo una ligera variación con revisiones hechas previamente (13) con un aumento en porcentaje de los casos causados por *Fusarium* (14)

4. FACTORES DE RIESGO

Existen múltiples factores asociados a la aparición de úlceras micóticas que varían dependiendo de la población estudiada. El principal factor de riesgo es el trauma corneal, calculado en un 40 a 65% de los casos en estudios previos y específicamente cuando implica materiales vegetales u orgánicos se ha encontrado una mayor asociación causal (24).

El uso de lente de contacto constituye un factor importante a considerar en países industrializados (del 4 al 27%) (24,12) nosotros lo encontramos en un 8.1% el uso de esteroides ha sido asociado no solo con el desarrollo, sino también con el empeoramiento de la queratitis fúngica encontrándose en tercer lugar de asociación según lo reportado en la literatura mundial y en nuestro medio se encontró en la revisión realizada del 1981 a 2001 en 61 pacientes en un 6.6%. Encontramos que el 57.4% de los pacientes contaban con antecedente de trauma con vegetal y con diagnóstico de diabetes mellitus el 6.6%.que es otro factor de riesgo relacionado con inmunodepresión, el uso de antibióticos tópicos, queratoconjuntivitis alérgica, cirugía refractiva, úlceras neurotróficas secundarias a herpes y queratoplastia (14).

5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

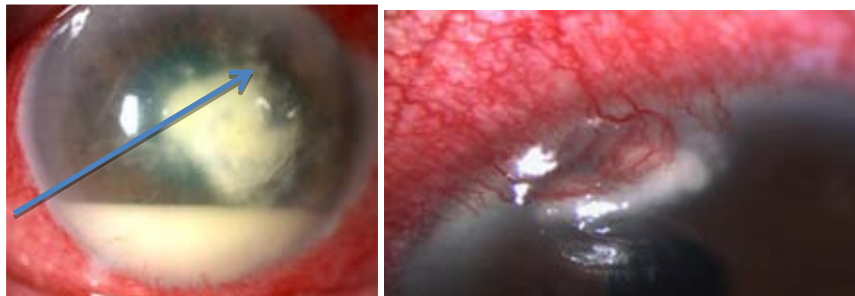
Las queratitis micóticas son raras, a pesar de ello las debemos de tener en mente y considerarlas en el diagnóstico diferencial de una queratitis bacteriana y queratitis estromal necrótica herpética.

El paciente que tiene una queratitis micótica durante el periodo inicial tiende a tener menos signos y síntomas inflamatorios que una úlcera bacteriana, la hiperemia conjuntival puede estar presente o no en un inicio, refieren sensación de cuerpo extraño lentamente progresivo.

Los signos encontrados a la biomicroscopía con lámpara de hendidura varían dependiendo del agente micótico que se trate y estadio de progresión en que se encuentre.

Hiperemia conjuntival, con reacción ciliar, presencia de infiltrado corneal estromal con defecto epitelial suprayacente (en ocasiones, puede presentarse el epitelio integro por regeneración temprana, frecuente en infecciones por *Candida*) reacción inflamatoria que va de leve a moderada con o sin presencia de hipopión (13).

Algunos datos útiles con respecto a las características del infiltrado estromal que sugieren etiología micótica como se aclara en la Fig. 1 son la presencia de una lesión (úlceras) blanca – grisácea áreas elevadas con bordes irregulares, de aspecto plumoso 70 % (flecha azul.) de los casos, superficie rugosa, infiltrados en anillo y lesiones satélite en el 10% de los casos. Cuando progresa la queratitis puede desarrollar hipopión e el 55% de los casos y membranas inflamatorias en cámara anterior.



FILAMENTOSOS	LEVADURAS
Lesión blanco-grisácea con márgenes plumosos	Lesión blanco amarillenta, central oval de bordes más definidos
Edema epitelial y estromal	Supuración densa con supuración

	epitelial
Infiltrado anular	Inflamación estromal
Placa endotelial	Placa endotelial
Fibrina en CA	Poco frecuente
Lesiones satélites	Lesiones satélites

Fig. 1.- Características clínicas que varían según agente infeccioso úlcera corneal causada por *fusarium oxysporum* y B úlcera por *candida albicans*.

Cuando la Queratitis progresa puede desarrollar una supuración intensa en este punto se puede presentar un hipopion progresivo y membranas inflamatorias en la cámara anterior.

Ninguno de estos hallazgos clínicos excluye el que se trate de algún otro agente causal diferente a los hongos, por lo cual es necesario el examen microbiológico para la certeza etiológica Figura 2. (12).



Fig.2 Queratitis fúngica por *aspergillus* empeoramiento Post 10 días de Anfotericina B tópica.

6. LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO

Debido a que clínicamente es difícil establecer el diagnóstico de una queratitis micótica.

Es obligatorio y de extrema importancia el uso de técnicas de laboratorio igual que en cualquier infección de la córnea dentro de estas técnicas tenemos dos grandes grupos las que se basan en observación frotis y cultivo y los métodos moleculares.

El frotis permite una información rápida y con alta sensibilidad con un 77% sobre el posible agente causal y fácil de realizar previo anestésico tópico se efectúa una pequeña debridación con

espátula de Kimura para tomar la mejor muestra que es la del lecho ulceroso o del borde de la úlcera en la que generalmente se encuentra el agente causal, haciendo el extendido en un portaobjeto en una zona previamente marcada con un círculo con lápiz diamante para localizarlas con facilidad, generalmente en el centro del mismo, es ideal hacer tres o cuatro extendidos para hacer una búsqueda por tres o cuatro técnicas.

Las observaciones directas con hidróxido de potasio (KOH) al 10%, hechas por observadores expertos pueden dar buenos resultados (15), y puede ser muy adecuada para trabajo epidemiológico de campo, la tinción con blanco de calcofluor observada con fluorescencia puede dar una especificidad mayor y si a esta se agrega KOH al 10%, en nuestra experiencia puede no utilizarse KOH con el Azul de Evans ya que la fluorescencia permite observar las hifas por su forma (Figura 3) la tinción de ácido peryódico de Schiff es también muy recomendable (16), se observan las formas de color rojo con fondo de color verde (Figura4) con las tinciones de Gram y Giemsa pueden observarse también pero no con la claridad que las anteriores, pero deben incluirse porque en algunos casos pueden asociarse en una queratitis hongos y bacterias que no se detectarían con las tinciones para hongos solamente.

Tinción	Tiempo	Utilización	Especificidad	Sensibilida d	Comentario
Blanco Calcofluor- Azul de Evans	10 min.	Hongos,Acanthamoeba	100%	90%	Microscopia fluoresecncia
Ac.Peryodico de Schiff	25 min.	Hongos	100%	90%	Hifas
Giemsa	45-60 min.	Bacterias,hongos,C.de inclusion	80%	50%	Cel.Inflama, PLM
Gram	10min.	Baterias, hongos	60%	40%	Dif, Gram + Gram-
Ziehl- Nielsen	1 hora	Micobacterias,Nocardia	-	-	-

Tabla. 2 Porcentajes de sensibilidad y especificidad de los distintos métodos de tinciones para frotis corneales.

La especificidad depende de las formas claras de hifas que se encuentran en la preparación y la sensibilidad depende de que la muestra contenga las formas de hifas que nos permiten reconocer la infección como micótica. (Levaduras u hongos filiformes).

Cuando en una preparación teñida con Gram o Giemsa se observan hifas pero no son muy claras en sus formas puede desteñirse con su solvente específico y reteñirlas con la tinción elegida para hongos. Las tinciones que llevan en la composición de sus soluciones compuestos con yodo impiden la observación posterior con fluorescencia.

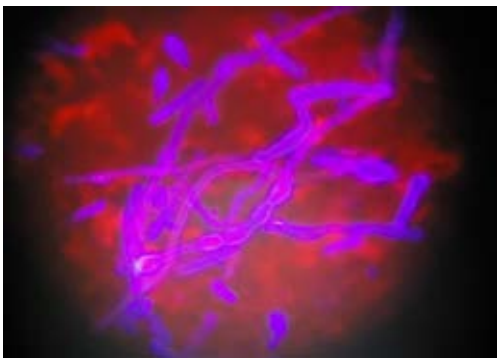


Figura 3. Hifas de *Fusarium solani* observadas
Con fluorescencia (X 400)

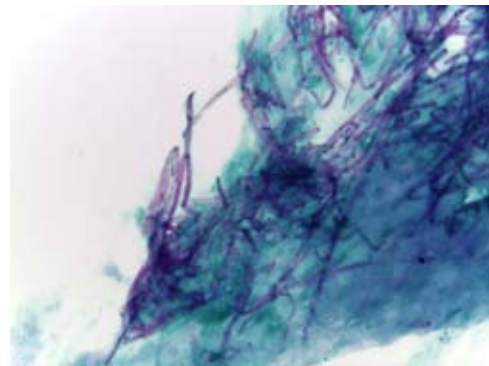


Figura 4. Hifas de *Fusarium solani*
tinción de PAS (X400)

Los cultivos es el método de diagnóstico más utilizado y sigue siendo la técnica modelo (gold standard) en el diagnóstico de queratitis micótica se utilizan un kit básico de medios de cultivo para queratitis como los siguientes.

Medio Sabouraud dextrosa al 2 %, con cloramfenicol al 0.05% como inhibidor bacteriano o medio de Emmons con cloranfenicol al 0.05%, ambos sin cicloeximida, es conveniente que los agaros mencionados estén en tubos con tapón de rosca, no completamente cerrados y que se incuben a 27 Grados C por lo menos 3 semanas, con revisiones periódicas cada 2 o tres días, ya que un informe oportuno es muy útil en el curso de su diagnóstico y tratamiento.

La siembras de las muestras tomadas deben hacerse para bacterias también, en éstos medios también crecen bien los hongos monileáceos, los dematiáceos, los dimórficos y las levaduras, la revisión diaria de los mismos hace que se encuentren colonias pequeñas en

formación, algodonosas, blancas o tomando coloración gris o café en la primera semana, si se sospecha de hongos por los antecedentes y características de la queratitis, es conveniente conservar en incubación a 27° C todos los medios por al menos tres semanas sellando con cinta el contorno de las placas de petri. Cualquier crecimiento obtenido dentro de las estrías sembradas con la espátula en los medios con sangre, debe reseñarse para estudiarse con la técnica de microcultivo (figura 4) para su identificación, los medios usados pueden ser Sabouoraud o Emmons o dextrosa papa o Czapex dox para producción de clamidosporas. Para la producción de esporas en el caso de los hongos melanizados es adecuado exponerlos a la luz del sol, en ciclos de 12 horas durante el día, la formación de micro o macroesporas nos permite su identificación adecuada. (17).

Los medios de cultivo indicados para las bacterias mencionadas en la toma de todas las muestras de lesiones corneales de origen infecciosos son como los que aparecen en la TABLA 3

Medio de cultivo indicado	Microorganismo recuperado
Agar chocolate+ polienriquecimiento 1%	<i>Neisseria, Haemophilus, Moraxella, Actinomyces</i>
Agar sangre de carnero/conejo 5%	Hongos filamentosos, <i>Candida</i> , Difteroides
Agar Staphylococcus 110	<i>Staphylococcus aureus, S epidermidis, SCN(todos)</i>
Caldo Brain-heart-infusion (BHI)	Hongos filamentosos, <i>Candida</i> y bacterias aerobias
Agar Biggy	<i>Candida/ todas sus especies</i>
Agar Sabouraud-Emmons (sin cicloeximida)	Hongos filamentosos, melanizados, <i>Candida</i>
Agar chocolate/sangre en anaerobiosis	<i>Scedosporium</i> , Bacterias anaerobias
Caldo tioglicolato de sodio	Bacterias anaerobias

Tabla 3 medios de cultivos para diagnostico de Queratitis micótica

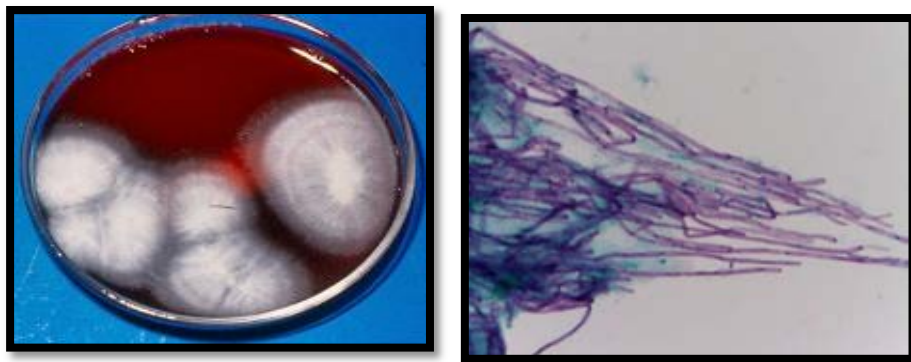


Fig. 5 Hongo filamentososo en placa de Agar sabouraud dextrosa. *Fusarium solani*

La susceptibilidad a los antimicóticos medida en el laboratorio sigue normalmente dos

Antimicótico MIC 90 1-2 $\mu\text{g}/\text{ml}$	<i>Fusarium</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Paecilomyces</i>	<i>Curvularia</i>	<i>Alternaria</i>	<i>Candida</i>
Amfotericina B	S/I	S	R	S	S	S
Natamicina	S	S	S	S	S	S
Itraconazol	R	S/I	S	S	S	S
Fluconazol	R	I/R	R	I/S	I/S	S
Voriconazol	S/I	S	S	S	S	S

formas, con la dilución del fármaco antimicótico en un medio líquido y con un inóculo (cantidad de esporas suspendidas en medio líquido) constante, mide su capacidad de sobrevivir al fármaco y en medios sólidos con discos impregnados de antimicótico en concentración conocida que causará un halo de inhibición en el crecimiento, este halo tiene dimensiones medibles en milímetros y relacionadas en proporción directa a la susceptibilidad del hongo. Se ha buscado que ambas sean equivalentes (19) y realizables en diversos laboratorios dando como resultado la siguiente tabla modificada de (20) Tabla 4.

Tabla 4 Actividad antimicrobiana de fármacos antimicóticos cortesía de laboratorio de microbiología de APEC

7. BIOLOGÍA MOLECULAR

Muestra un gran potencial para la rápida detección e identificación de hongos.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Al tomar la muestra parte de ella se suspende en suero para la extracción de DNA Ribosomal fúngico, los métodos moleculares presentan una gran ventaja frente al cultivo cuando el agente

causal es un hongo de crecimiento lento o difícil de identificar, son técnicas rápidas y precisas pero pueden tener falsas positivas, en muestras con riesgo de contaminación ya que puede detectar hongos pertenecientes a la flora conjuntival. En la actualidad el PCR es una herramienta en investigación, se requiere más estudios.

8. TERAPIA MÉDICA Y QUIRURGICA

8.1 ANTIMICÓTICOS

El objetivo de la terapia médica en la queratitis micótica es la erradicación del microorganismo y supresión de la respuesta inflamatoria provocada por estos.

Las infecciones micóticas son difíciles de tratar. Debido a que los fármacos antifúngicos disponibles, son fungistáticos y tienen una eficacia limitada por su pobre penetración en la córnea. (15)

Actualmente las opciones terapéuticas para la queratitis fúngicas son limitadas, y el uso de medicamentos empíricos es la forma de tratar las queratitis en la práctica. A pesar de contar con un gran número de antifúngicos sistémicos con una actividad probada *in vitro*, que se ha sugerido como tratamiento para las infecciones oculares, el rol de estos medicamentos en las infecciones corneales sigue sin definirse de manera adecuada. (5)

En la actualidad, 3 grupos de compuestos se han convertido en los principales fármacos para el tratamiento de la infección fúngica: Los polienos, los azoles (imidazoles y triazoles) y las pirimidinas.

Dentro del grupo de los polienos encontramos la Anfotericina B y la Natamicina y su mecanismo de acción es mediante el aumento de la permeabilidad de la membrana celular fúngica con la formación de canales iónicos.

El medicamento más utilizado en el tratamiento de las infecciones corneales por hongos es la Natamicina.5% ya que contamos en nuestro país comercialmente en aplicación tópica

La Natamicina tiene un amplio espectro de acción frente a hongos filamentosos como *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Candida spp.*. Uniéndose al ergosterol y de esta manera altera la permeabilidad de la membrana celular. Sin embargo la natamicina tópica tiene pobre penetración en el epitelio intacto y requiere un desbridamiento del mismo. La mayor parte de los hongos sensibles tienen una concentración mínima entre 1.4 y 2.5µg/ml. Aunque su toxicidad es baja, puede causar queratitis punteada. (15).

La anfotericina B está disponible como una preparación sistémica de donde se puede preparar un colirio a una concentración se muestra en de entre **Tabla (5)** conservarse en refrigeración y protegerse de la luz. No tiene una buena penetración al epitelio corneal intacto por su elevado peso molecular, sin embargo si se elimina mecánicamente el epitelio los niveles en estroma pueden llegar a ser elevados (15). Es especialmente eficaz contra *Candida ssp.* así como *Aspergillus spp.* Y su MIC 0, 16 y 2.7 microgramos/ml. es tóxica para el epitelio y nefrotóxico a nivel sistémico, además de vía tópica se puede usar intracameral

F- GRUPO	FARMACO	VIA DE ADMINISTRACION	DOSIS
Polienos	Natamicina	tópica	5% suspensión
	Anfotericina B	Tópica. Intracameral, Intravítrea, Intravenosa	O, 15-0.25% sol. 5-10µg 5-10µg 0.25-1 mg/kg/día
Imidazol	Miconazol	Tópica Intravenosa	1% 600-1.800 mg./día
	Fluconazol	Tópica Oral Lavado de CA	0.2-2% 100-200 mg/día 2mg/ml
	Ketoconazol	Oral Tópica	200-400 mg/día 2%*
	Voriconazol	Oral Tópica Intraestromal	200-400 mg/día 1% 0.05% (50 µg/0.1 ml)

Tabla 5 Antimicóticos para uso en el tratamiento de las queratitis fúngicas, vía de administración y Dosis.*Preparación tabletas de 200mg. (Nizoral Jonsson-Cilag trituradas y disueltas en Hidroxipropilmetilcelulosa.

Los azoles, considerados fungistáticos surgen como una alternativa antifúngica con menor toxicidad que la Anfotericina B y que su mecanismo de acción común es el de unirse al citocromo

P450, responsable de la formación del ergosterol; con el consecuente acúmulo de esteroides mutilados en la membrana celular fúngica y aumento de su permeabilidad. Se divide en 2 grupos.

- a) Los Imidazoles: Miconazol, Econazol y ketoconazol.
- b) Los Triazoles: Fluconazol, itraconazol y voriconazol.

El miconazol 1% es un derivado imidazólico, preparado dermatológico, con un espectro amplio en especial para los hongos filamentosos como *Aspergillus*. Su absorción oral o tópica es muy pobre, pero tiene la posibilidad de administrarse por vía intravenosa. La administración tópica produce buenos niveles en el estroma corneal posterior a quitar el epitelio y niveles elevados en humor acuoso tras la administración intravenosa (15).

El ketoconazol Nizoral tabletas 200 mg/día, con los alimentos. JANSSEN CILAG, S. A. de C. V. es un derivado triazólico con actividad fungistática frente a los dermatofitos, las levaduras y otros hongos patógenos. In vitro, ha mostrado su eficacia frente a levaduras (*Candida spp.*) y algunos hongos filamentosos como *Aspergillus flavus* o *Curvularia spp.* Su actividad es pobre in vitro con *Aspergillus fumigatus* y *Fusarium spp.* Se utiliza a una concentración del 2%. Preparado manualmente triturando la tableta de 200 mg y disolviendo en hidroxipropilmetilcelulosa.

El fluconazol, (Diflucan 2mg/ml IV., Pfizer) es un derivado triazólico con actividad antifúngica de amplio espectro aunque menor que el itraconazol. Su mejor utilidad se ha comprobado frente a *Candida spp.*, penetrando a estroma corneal incluso con epitelio intacto. Tiene actividad limitada frente a *Aspergillus* y *Fusarium* in vitro y asimismo los resultados clínicos al utilizarlo para queratitis fúngicas filamentosas han sido pobres.

Itraconazol, es un triazol sintético se absorbe bien después de ser administrado por vía oral Sporanox® Janssen-cilag, s.a. de c.v,caps. 100 mg, cada 12 horas ha mostrado buena actividad *in vitro* frente a especies de *Aspergillus*, *ssp Curvularia ssp* y *Candida spp*; siendo de utilidad en casos severos causados por los dos primeros. Se ha utilizado con éxito tanto en vía oral como en preparación tópica al 1%, aunque en combinación de estas dos presentaciones ha mostrado su mayor eficacia. Se ha comparado en varios estudios su eficacia con natamicina tópica al 5% no mostrando superioridad, motivo por el cual permanece como fármaco de segunda línea, especialmente en infecciones causadas por *Aspergillus* y *Curvularia spp* (15).

Un nuevo medicamento azol, Voriconazol, se ha reportado con buena actividad *in vitro* en contra de la mayoría de los cultivos aislados de úlceras micóticas corneales,

Voriconazol, es un compuesto triazólico derivado del fluconazol, tiene un espectro de actividad más amplio que éste. una alta afinidad por la desmetilación del 14-esterol y una alta potencia para la inhibición de citocromo CYP 451 del hongo, paso esencial de la biosíntesis del ergosterol. Tiene una excelente actividad *in vitro* contra *Aspergillus spp.*, *Candida spp.* Sin embargo hay reportes con resultados mixtos acerca su uso contra *Fusarium spp.* (7)

En humanos, el 85-90% del fármaco se absorbe en el humor acuoso con el uso tópico en comparación con la administración oral 53% por esta vía tiene buena penetración intraocular con niveles terapéuticos de la droga alcanzados en acuosa (1,7 mg / ml) y en vítreo (1,5 g / ml)

Voriconazol oral es caro y puede causar efectos secundarios sistémicos tales como perturbaciones transitorias visuales, eritema facial, y enzimas hepáticas elevadas. Voriconazol 1% tópico ha demostrado tener una buena penetración del epitelio corneal y en el humor acuoso, puede alcanzar hasta (6,5 mg / ml) después de uso tópico superando el nivel alcanzado por vía oral Inyección intraestromal de 0,05 - 0,1 ml de voriconazol ayuda en la resolución de las diferentes infecciones por hongos

Inyecciones repetidas de voriconazol intraestromal (50 µg/0.1 ml) fueron toleradas sin riesgo de toxicidad ocular, a largo plazo (23)

Vorwerk *et al* aplicaron Voriconazol al 1% tópico en córneas de conejos en intervalos de tiempo diferentes: 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas y 6 horas (una y múltiples instilaciones). Se

analizaron las concentraciones en humor acuoso de Voriconazol resultando una concentración máxima después de 30 minutos (6)

El “Mycotic Ulcer Topical Treatment Trial I” (MUTT I) es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, cuyo objetivo es identificar el tratamiento óptimo para las queratitis fúngicas filamentosas, comparó el resultado final en pacientes con úlceras corneales que recibieron Natamicina al 5% contra pacientes que recibieron Voriconazol al 5%. (4)

La mayoría de las diferencias significativas fueron encontradas en casos de queratitis por *Fusarium spp.* Sin embargo estos resultados son inconsistentes con los reportes previos de susceptibilidad *in vitro*, en los cuales se ha reportado que el Voriconazol es mejor que la Natamicina.

En nuestra experiencia, en un grupo de 53 ojos tratados con voriconazol tópico del 2012 al 2014, encontramos que la infección fue resuelta en 77.3%, con formación de leucoma en 50.9%, perforación corneal en 22.6% y evisceración en de 4 ojos.

Podemos decir que nuestro tratamiento en el momento actual es el uso de Natamicina 5% (Único antimicótico en presentación comercial en México por Laboratorios Grin S.A de C.V.)) y Voriconazol son las dos drogas tópicas con mayor frecuencia usadas agregando a nuestro tratamiento Itraconazol por vía oral. Tableta de 100mg cada 12 horas.

Se han evaluado además rutas alternas de aplicación de fármacos como son la intracameral o inyecciones intraestromales de Voriconazol para el tratamiento de queratitis fúngicas.

Gaurav P. *et al* investigaron sobre el uso de inyecciones intraestromales de Voriconazol en el manejo de queratitis fúngica recalcitrante profunda, en el servicio de córnea de un centro de referencia de tercer nivel en India. Inyectaron 50 µg/0.1ml de Voriconazol en el estroma periférico a un absceso por hongos (agregado a tratamiento tópico antifúngico), en 3 ojos de 3 pacientes diferentes; posterior a la inyección se documentó una reducción en el tamaño del infiltrado corneal y resolución completa de la infección después de 3 semanas en todos los casos. Por lo anterior es razonable asumir que la inyección de Voriconazol intraestromal es un método efectivo y seguro de tratamiento en patología micótica que no responde adecuadamente a tratamiento tópico.

En nuestra experiencia, en un grupo de 53 pacientes tratados con voriconazol tópico del 2012 al 2014, encontramos que la infección fue resuelta en 77.3%, con formación de leucoma en 50.9%, perforación corneal en 22.6% y evisceración en de 4 ojos. Fig.

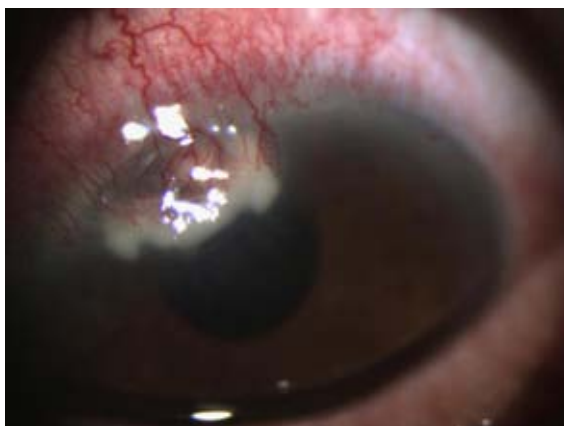


Fig.5 Queratitis micotica por fusarium intraestromal 3 semanas de tratamiento.

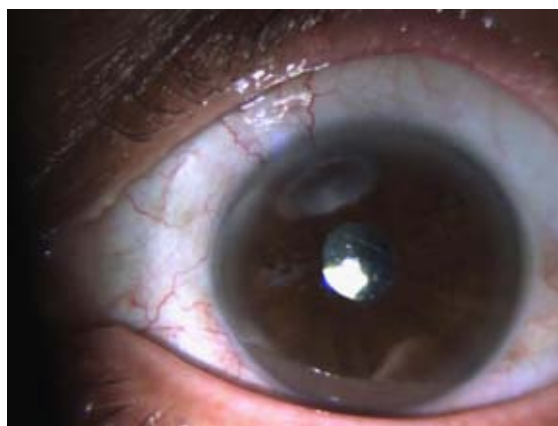


Fig.5.1 Paciente post Voriconazol 2 aplicaciones

8.2 CORTICOSTEROIDES

Existe una controversia en la utilización de corticosteroides en la queratitis fúngica. Por una parte estos agentes antiinflamatorios reducen el daño corneal por leucocitos secundaria a inflamación y por otro lado facilitan la invasión a planos profundos de la córnea y a penetrar en la membrana de Descemet. Además interfieren en la respuesta natural y facilita al deterioro. Por todo esto está contraindicado en las queratomicosis, si es necesario el uso de corticosteroides sobre todo cuando se realiza un trasplante de córnea, recomendando que debemos por lo menos 15 días de terapia antifúngica antes de iniciar los corticosteroides. El uso de ciclosporina A tópica (0.5%) post cirugía puede ser coadyuvante útil en pacientes sometidos a trasplante posterior a queratomicosis.

8.3 QUERATOPLASTIA PENETRANTE TERAPÉUTICA

Una queratoplastia penetrante está indicada cuando el tratamiento médico no responde adecuadamente y se observa una progresión de la queratitis a pesar del tratamiento máximo. La técnica de queratoplastia se deben considerar algunos puntos como.

- 1.- Tamaño de la trepanación debe dejar 1mm. De zona clara de córnea clínicamente no afectada .
- 2.- Puntos separados, más largos.

3.-Labado de segmento anterior

4.- Si se sospecha afección de estructuras internas se debe poner antimicótico intraocular como voriconazol 0.5µg/ml.

Tras la queratoplastia debemos continuar con el tratamiento antifúngico para evitar una recurrencia. Fig. 6



Fig.6 Paciente con queratitis micótica penetrante. Por *aspergillus fumigatus* postoperatoria

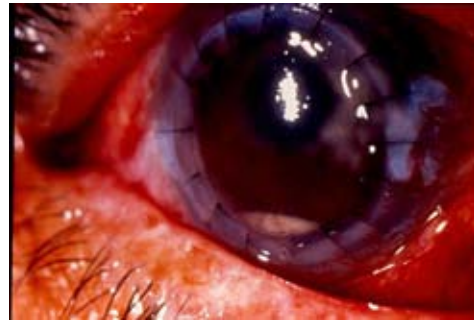


Fig.6.1 Post queratoplastia una semana

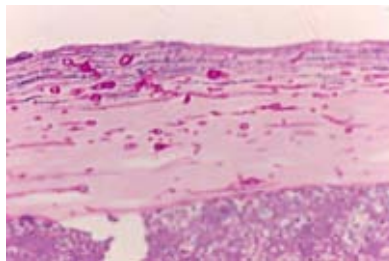


Fig. 6.2 Corte histopatológico Corneal (tinción PAS) (cortesía de Departamento de Patología de APEC)

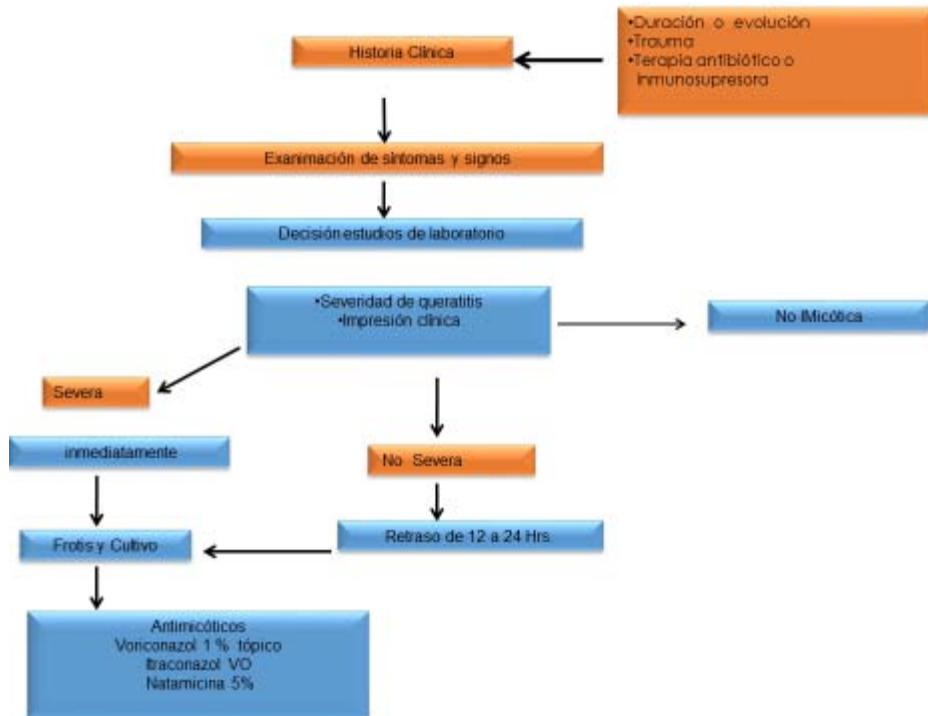


Fig. 7. Algoritmo para el manejo inicial ante una sospecha de queratitis micótica.

8.4 TRATAMIENTO COADYUVANTE EN QUERATITIS MICÓTICA.

CROSS – LINKING

El uso de Cross-linking utilizado como terapia coadyuvante es una opción prometedora en el tratamiento de queratitis micótica refractaria o no a tratamiento médico.

Este tratamiento se basa en tres teorías:

- 1.- Inhibición del crecimiento de microorganismos a causa de la longitud de onda.
- 2.- Daño de la pared celular mediante la generación de radicales libres con la consiguiente destrucción del microorganismo.
- 3.-Aumento de la estabilidad y rigidez corneal mediante aumento de uniones entre las Fibras de colágeno.

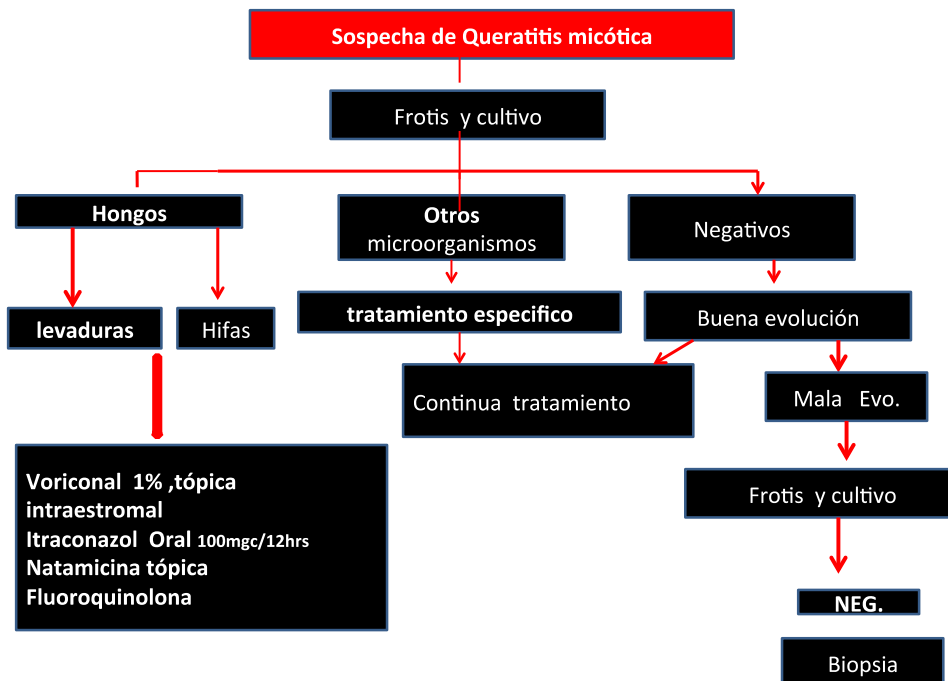
La Riboflavina difunde fácilmente en el estroma corneal y su combinación con irradiación ultravioleta genera destrucción tisular de 250-300 micrones de profundidad por procedimiento.(21))

9. PRONÓSTICO

El pronóstico de una Queratitis micótica depende de la etapa en que se hace el diagnóstico y se instala el tratamiento adecuado y específico.

10. PERLAS

- 1.- Los antecedentes y las manifestaciones clínicas deben orientar hacia la posibilidad de estar ante una infección por hongos.
 - 2.- El diagnóstico de laboratorio es indispensable para corroborar el agente etiológico.
 - 3.- Se recomienda hacer una queratectomía superficial cada 24-48 horas para que los medicamentos penetren o llevar el medicamento al área de la lesión (intraestromal)
 - 4.- El tratamiento quirúrgico está indicado cuando después de tratamiento médico No hay respuesta o ante una inminencia de perforación.
-
- 5.- La queratoplastia penetrante en caliente pueden tener severas complicaciones como (sinequias, glaucoma, opacificación por daño severo endotelial).



11. Bibliografia

1. Oechsler R. et al. *Fusarium keratitis: genotyping, in vitro susceptibility and clinical outcomes*. Cornea 2013; 32 (5): 667-673.
2. Oechsler R. et al. *Fusarium keratitis in Brazil: genotyping, in vitro susceptibilities, and clinical outcomes*. Clinical Ophthalmology 2013; 7 1693.1701.
3. Sun C, Lalitha P et al. *Association between In Vitro Susceptibility to Natamycin and Voriconazole and Clinical Outcomes in Fungal Keratitis*. Ophthalmology 2014; 121:1495-1500.
4. Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, et al. *Mycotic Ulcer Treatment Trial Group. The Mycotic Ulcer Treatment Trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole*. JAMA Ophthalmol 2013; 131:422–9.
5. Sharma N, Chacko J, et al. *Comparative Evaluation of Topical versus Intrastromal Voriconazole as an Adjunct to Natamycin in Recalcitrant Fungal Keratitis*. Ophthalmology 2013; 120:677–681.
6. Vorwerk CK, Streit F, et al *Aqueous humor concentration of voriconazole after topical administration in rabbits*. Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008 Aug; 246(8):1179-83.
7. Niki M, Eguchi H, et al. *Ineffectiveness of intrastromal voriconazole for filamentous fungal keratitis*. Clinical Ophthalmology 2014;8 1075–1079.
8. Gaurav P, Namrata S, et al. *Evaluation of Intrastromal Injection of Voriconazole as a Therapeutic Adjunctive for the Management of Deep Recalcitrant Fungal Keratitis*. Am J Ophthalmol 2008; 146:56–59.
9. Gower EW, Keay LJ, et al. *Trends in fungal keratitis in the United States, 2001 to 2007*. Ophthalmology. 2010; 117(12):2263–2267.
10. Lalitha P. et al. *In vitro Susceptibility of filamentous fungal isolates from a corneal ulcer clinical trial*. Am J Ophthalmol 2014, 157: 318-326
11. O’Day DM. Fungal keratitis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, eds. Ocular infection and immunity. 1996: 1048-61.

- 12 -Gopinathan U,Garg P,FernandezM,et al .Epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis:a10-year review at a referral eye care center in South India. *Cornea* 2002; 21:555-9.
13. Vanzzini ZV. Manzano-Gayoso P, Hernández-Hernández F, Méndez-Tovar L J, Gómez-Leal A, López Martínez R. *Queratomicosis en un centro de atención Oftalmológica en la Ciudad de México*. *Rev. Iberoam. Micol.* 2010;27(2): 57-61
- 14.-Pérez Balbuena AL, Vanzzini-Rosano V, Valadez-Virgen JJ, Campos-Möller X. *Fusarium keratitis in México*. *Cornea.* 2009; 28(6): 626-630.
- 15.- Sharma S, Kunimoto DY, Gopinathan U, Athmanathan S, Grag P, Rao GN. *Evaluation of corneal scraping smears examination methods in the diagnosis of bacterial and fungal keratitis: A survey of eight years of laboratory experience*. *Cornea.* 2002; 21(7): 643-647.
- 16.-Polack FM, Kaufman HE, Newark E. *Keratomycosis*. *Arch. Ophthalmomol.* 1971 85: 10-416.
- 17.-Vanzzini Zago V. Alcántara Castro M, Naranjo Tackman R, *Support of the laboratory in the diagnosis of Fungal ocular infections* int.. *Jour. Inflamm.* Vol. 2012, article ID. 643104, 8 pages, 2012,doi: 10. 1155/2012/643104.
- 18.-Vanzzini-Zago V, Perez-Balbuena A. Chapt. 4 *Laboratory in the diagnosis of bacterial and Fungal keratitis in common eye infections*. Edit. Imtiaz A Chaudhry. InTech Open. 2013; 61-84
- 19.- Espinel-Ingroff A, Arthington-Skaggs, Iqbal N, Ellis D, Pfaller MA, Messer S, Rinaldi M, Fothergill A, Gibbs DL, Wang A. *Multicenter evaluation of a new disk agar diffusion method for susceptibility testing of filamentous fungi with voriconazole, posaconazole, itraconazole, Amfotericin B, and Caspofungin*. *Jour. Clin Microbiol.* 2007; 1811-1820.
- 20.-Perez-Santonja JJ, Hervas-Hernadis JM. *Queratitis infecciosas*. Capitulo 4. *Queratitis fúngicas*. 2006; Edit. Ergon.109-133.
- 21.-Iseli HP, Thiel MA, Hafezif,Kampmeir L. Seiler Ultraviolet A/ riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts, *Cornea*,2008 Jun; 27(5) 590-4.
22. - Alonso EC,Rosa RH,Miller D. *Fungal Keratitis en Krachmer Jh.Mannis MJ, Holland Eds. Cornea Philadelphia, PA, Elsevier Mosby, 2005; 1101-13.*

23.-Haddad RS, El-Mollayess GM. Combination of intracameral and intrastromal voriconazole in the treatment of recalcitrant *Acremonium* fungal keratitis. Middle East Afr J Ophthalmol [serial online] 2012 [cited 2014 Feb 25]; 19:265-8.

24.-Srinivasan M Fungal keratitis Curro pin Ophthalmol 2004; 15:321-7