



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

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

**INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA
“FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA”**

**“PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS DE QUERATITIS MICÓTICA EN
EL INSTITUTO CONDE DE VALENCIANA,
SEDE CENTRO, CIUDAD DE MÉXICO”**

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

**ESMERALDA SHARIN
GUZMÁN GÓMEZ**

**VICTOR MANUEL BAUTISTA
DE LUCIO**



CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO.

2022



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.

INDICE

1. DEDICATORIA.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
2.1. Pruebas complementarias:	11
3. OBJETIVO.....	16
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
4.1. Recolección de datos:.....	17
4.2. Técnica:.....	18
5. RESULTADOS	19
5.1. Factores epidemiológicos	19
5.2. Factores históricos	20
5.3. Organismos causales y frecuencia relativa.....	21
5.4. Factores clínicos	22
6. DISCUSIÓN.....	23
7. CONCLUSIONES.....	27
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1. DEDICATORIA

Sin duda, no contemple el día exacto en el que me encontraría escribiendo las primeras hojas de mi tesis, iniciándolas con agradecimiento y el recuerdo de las personas que se han presentado en el camino y que agregaron de una forma particular un motivo suficiente para terminar una de las etapas más gratificantes en mi formación, pero sin duda los pilares para que esto se hiciera realidad son mis padres, por lo que dedico mi agradecimiento total a ellos.

GRACIAS TODOS.

Esmeralda Sharin Guzmán Gómez

2. INTRODUCCIÓN

La queratitis es una infección grave de la córnea, que puede provocar úlceras corneales, perforación o cicatrización con pérdida visual consecutiva si no se trata rápida y eficazmente. Si bien se sabe que las bacterias son la etiología más común de la infección de la córnea en los países desarrollados, la queratitis micótica ocurre con mayor frecuencia en países con recursos limitados en climas subtropicales. (7)

La etiología dominante de esta última enfermedad varía según el origen geográfico, el nivel socioeconómico y las condiciones climáticas.

Los hongos son células eucariotas que desarrollan filamentos ramificados y se reproducen mediante esporas producidas por medios sexuales o asexuales. Los hongos se dividen clásicamente en dos grupos: las levaduras que son hongos redondos u ovalados que se reproducen por gemación y a veces forman pseudohifas por alargamiento durante la gemación; y los mohos multicelulares compuestos de hifas tubulares, que crecen por ramificación y extensión apical. (6) La clasificación de hongos filamentosos se basa en las características microscópicas de las conidias y conidióforos.

Generalmente *Aspergillus* spp. y *Fusarium* spp. son comunes en las regiones tropicales y subtropicales y *Candida* spp. son dominantes en las zonas templadas. Sin embargo, la infección es relativamente rara en regiones templadas y los países

desarrollados (menos del 10%) y una alta proporción de úlceras corneales en América del Norte son causadas por bacterias. (1)

La epidemiología de la ulceración corneal, incluidos los microorganismos causantes, presenta una amplia variación geográfica y esta variabilidad está influenciada por el entorno local; ocupación predominante, disponibilidad de medicamentos antimicrobianos e incluso ingreso nacional bruto.

En el sur de la India y Nepal, donde se encontraron las proporciones más altas de queratomicosis, la incidencia anual de queratitis microbiana es de 113 y 799 por cada 100.000 personas, respectivamente, mientras que la incidencia estimada de úlceras corneales en los Estados Unidos, Reino Unido y Dinamarca es de 11 por 100.000, 0,3 y 0,6 por millón de personas al año. Debido a una baja cantidad de muestra de córnea recolectada y al tratamiento antimicótico previo, la tasa de aislamiento de queratomicosis es tan baja como el 50%.

Hasta la fecha, se han identificado más de 100 especies de hongos, incluidos hongos filamentosos, levaduras y hongos dismórficos, como los agentes etiológicos de queratitis fúngica.

Los hongos filamentosos son los aislados más comunes en países tropicales y subtropicales, lo que contrasta con los aislados de levaduras predominantes en climas templados, países europeos y EE.UU. Así, se ha demostrado una diferencia geográfica entre las prevalencias de diferentes causas de queratitis fúngica. (10)

El traumatismo corneal (principalmente con materia vegetativa) que se ha considerado el factor predisponente predominante en diferentes estudios representa el 40-60% de los pacientes con queratitis fúngica. (2)

Los hongos filamentosos son las principales causas de infecciones postraumáticas, lo que concuerda con la variedad de nichos ecológicos asociados a estas especies. Entre los hongos filamentosos, los organismos más comunes responsables de la queratitis son *Fusarium*, *Aspergillus*, *Curvularia* y otros phaeohyphomycetes, *Scedosporium apiospermum* y *Paecilomyces*, pero se han informado muchas otras especies diversas. Estos patógenos fúngicos, producen una abundancia de conidios y luego los dispersan en el medio ambiente, y varios factores ambientales como la humedad, la lluvia y el viento parecen tener un impacto significativo en la prevalencia de la queratitis fúngica filamentosa. (10)

Sin embargo, recientemente se reconoce que el uso de lentes de contacto es el factor de riesgo significativo del huésped implicado en las infecciones de la córnea, especialmente en los países desarrollados. (1) Otros factores que predisponen a las personas a desarrollar queratitis fúngica incluyen la agricultura industrial, el uso previo de antibióticos tópicos / sistémicos o esteroides durante un periodo prolongado, diabetes, VIH, trastornos de la superficie ocular, queratoplastia penetrante previa, queratitis por exposición, cirugía ocular previa, y queratitis por virus del herpes simple.

Para causar queratitis fúngica, los conidios fúngicos deben germinar en el epitelio corneal y sufrir morfogénesis para formar hifas que invaden el tejido del huésped, colonizan, resisten o escapan a las respuestas inmunitarias del huésped y dañan el tejido. Las melaninas, un grupo de biopolímeros con multifuncionalidad son un importante factor de virulencia en diversas especies de hongos.

Las diversas funciones de la melanina permiten a los hongos sobrevivir en condiciones adversas tanto *in vivo* como *in vitro*. Tales como reducir la toxicidad de los péptidos microbicidas y las especies reactivas del oxígeno e inhibir su fagocitosis y matar, así como desempeñar un papel esencial en la fuerza mecánica de la pared celular los hongos para facilitar la penetración del tejido del huésped. (11)

Una vez que las hifas invaden el estroma corneal, las células inmunitarias innatas como los neutrófilos, los macrófagos y las células dendríticas median en la defensa del huésped. Estas células reconocen la estructura conservada de la pared celular de los hongos principalmente a través de los receptores tipo Toll, receptores de lectina tipo C y receptores tipo NOD, incluidos los inflamasomas.

Los receptores de lectina de tipo C como Dectin-1 y Dectin-2 median la secreción de quimiocinas (CXCL1 y CXCL2) y citocinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF α).

La dectina-1 se regula al alza en HCEC en respuesta de *C. albicans* que, a su vez, media la inducción de proteínas de reconocimiento de peptidoglicano (PGLYRP) 2, 3 y 4 de una manera dependiente de NF κ B.

Las PGLYRP son proteínas de inmunidad innata conservadas conocidas principalmente por sus propiedades antibacterianas. Indoleamine-2,3 dioxigenasa (IDO), una enzima involucrada en el catabolismo del triptófano, también imparte inmunidad protectora a las células epiteliales de la córnea contra *A. fumigatus* en una vía mediada por Dectin-1. Inhibición de IDO

LOX-1 es un receptor de membrana para lipoproteínas de baja densidad oxidadas y se regula al alza durante la infección de HCEC por *A. fumigatus*. Lil y col. En sus experimentos demostraron que LOX-1 induce la producción de CXCL1 y TNF α , provoca la infiltración de neutrófilos mediante la activación de p38.

El diagnóstico, a menudo es tardío, a menos que se tenga un alto índice de sospecha, considerándose inicialmente una infección bacteriana.

Los signos clínicos no sirven para distinguir claramente entre las infecciones bacterianas y las micóticas; algunos de ellos, como los infiltrados satélites, pueden ser causados por otros microorganismos. (2)

Los pacientes con queratitis micótica suelen quejarse de disminución de la agudeza visual, enrojecimiento, lagrimeo, dolor, fotofobia y secreción. La cantidad de visión disminuida depende de la ubicación del infiltrado corneal con respecto al eje visual, el grado de reacción de la cámara anterior y la presencia de secreciones.

Los infiltrados de la queratitis fúngica suelen ser de color blanco amarillento o blanco grisáceo. La superficie de la úlcera suele estar llena de un exudado blanco cremoso

que facilita su extracción con la lámpara de hendidura. El epitelio corneal a veces está intacto, cicatrizado sobre el infiltrado estromal que se extiende profundamente en el estroma. Otros signos de infección corneal incluyen edema palpebral, inyección conjuntival, quemosis, defecto epitelial corneal, placa endotelial e hipopion con apariencia esponjosa que podría resultar en un aumento de la presión intraocular.

Por otro lado, los hongos dematiáceos (mohos filamentosos de pigmentación oscura) son el segundo grupo que conduce a úlceras fúngicas superficiales y profundas, también pueden provocar una perforación de la córnea. Estos hongos (por ejemplo, *Curvularia* spp) causan depósitos de pigmento en las partes más profundas de la úlcera.

Los signos y síntomas clínicos de la queratitis bacteriana dependen en gran medida de la virulencia del organismo y la duración de la infección. Otros factores influyentes incluyen el estado previo de la córnea y el uso de corticoesteroides. Los pacientes pueden describir disminución de la visión, dolor y fotofobia. El signo cardinal de la córnea es una infiltración localizada o difusa de epitelio o estroma. Por lo general, hay ausencia de epitelio sobre un infiltrado estromal necrótico gris-blanco.

La úlcera y el infiltrado en sí pueden asumir un aspecto proteico y pueden ser indistinguibles de la úlcera bacteriana. (7) Diferencias importantes en cuando a datos clínicos a diferencia con infección por hongo en el cual podemos encontrar epitelio intacto.

Con menos frecuencia, puede aparecer un absceso estromal debajo de un epitelio intacto. La infiltración y el edema de la córnea pueden parecer distantes del sitio primario de infección.

Otras estructuras oculares suelen mostrar inflamación asociada. A menudo hay cierto grado de eritema y edema palpebral, inyección conjuntival y quemosis, lagrimeo y secreción. Puede observarse una respuesta papilar conjuntival inespecífica.

La inflamación de la cámara anterior suele presentarse con células y flare. La respuesta inflamatoria puede ser tan grave como para producir un hipopion, pero en ausencia de una perforación corneal de espesor total, esto suele representar una acumulación estéril. El humor acuoso puede volverse denso y fibrinoide, y puede desarrollarse placas endoteliales fibrinosas.

La demostración de elementos fúngicos en el examen microscópico, además del aislamiento de los hongos en cultivo, es el estándar de oro del diagnóstico de laboratorio. Como el cultivo es procedimiento que requiere mucho tiempo, se ha desarrollado otros enfoques como la microscopía confocal *in vivo* que produce imágenes en tiempo real del tejido corneal y técnicas moleculares para facilitar el diagnóstico rápido de la queratitis fúngica. (6)

La mayoría de los laboratorios utilizan las características de los cultivos y la morfología de las esporas para la identificación de aislados de hongos. Pero, desafortunadamente, no todas las muestras, a pesar de ser positivas para hongos

en el examen microscópico, revelan crecimiento en cultivo. Incluso la esporulación es un desafío.

Los resultados son:

- Alta proporción de hongos no identificados
- Falta de identificación de patógenos a nivel de especie

Estas pueden ser preocupaciones reales si consideramos que las características clínicas, la susceptibilidad antifúngica y el resultado de la queratitis micótica son variables y podrían estar relacionadas con diferencias a nivel de especie dentro del mismo género. Además, existe la posibilidad de variación geográfica en el patrón de especies de los géneros predominantes, un desafío para los estudios epidemiológicos.

Con respecto a la diversidad de etiología fúngica y la aparición de resistencia a los medicamentos en algunos géneros y especies, la identificación adecuada mediante métodos moleculares y pruebas de susceptibilidad antifúngica podría proporcionar datos.

La muestra principal para el diagnóstico de queratomycosis es el raspado corneal, esta muestra se obtiene de la base y los bordes de la lesión corneal. Se recomienda no utilizar el hisopo de algodón para la toma de muestras. Los raspados de córnea deben someterse a examen microscópico y cultivo.

Se puede obtener biopsia de córnea en casos particulares con frotis y cultivos negativos y alta sospecha clínica. Además, en pacientes con fuerte sospecha de afectación intraocular, puede ser necesario aspirar la cámara anterior.

El grupo de trabajo de la IHFK (Significado) realizó una secuenciación de DNA multilocus en 65 aislamientos de queratitis por *Fusarium* de la India. Las especies identificadas mostraron una amplia variabilidad y podrían dividirse en cuatro clados. El mayor complejo de especies de *Fusarium solani* incluido, seguido de *Fusarium dimerum*, *Fusarium fujikuroi* y *Fusarium oxysporum*. (2)

2.1. Pruebas complementarias para la identificación de hongos:

- **Tinciones:** El examen mediante microscopia directa de las muestras teñidas con hidróxido potásico (KOH) es una técnica de diagnóstico rápido que puede ser muy sensible.

Tanto la tinción de Gram como la de Giemsa tienen una sensibilidad cercana al 5%.

Otras tinciones serían la del ácido peryódico de Schiff, el blanco calcoflúor y la plata metenamina.

- **Cultivos:** Deben sembrarse los raspados corneales en agar dextrosa de Sabouraud, aunque muchos hongos crecerán también en agar sangre o en medios enriquecidos. Si procede las lentes de contacto y sus estuches deben enviarse para cultivo.
- Dado que el análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los especímenes es rápido y muy sensible (hasta el 90%), actualmente puede ser la prueba de elección.

- La biopsia corneal está indicada si se sospecha de queratitis micótica y no hay mejoría clínica después de 3-4 días ni se ha aislado ningún microorganismo al cabo de 1 semana. Se obtiene un bloque de 2-3mm, similar al bloque escleral que se extrae en una trabeculectomía. Los hongos filamentosos tienen a proliferar justo por delante de la membrana de Descemet, por lo que puede requerirse un espécimen estromal profundo.
- Se ha propuesto la paracentesis de cámara anterior en casos resistentes con exudado endotelial, ya que los gérmenes pueden penetrar a través del endotelio.

El manejo de la queratitis micótica plantea varios desafíos para los médicos. Los azoles más nuevos (voriconazol y posaconazol) y la equinocandina (micafungina y caspofungina) sufrieron un revés después de que el ensayo de tratamiento de úlceras micóticas mostró que el voriconazol es inferior a la natamicina tanto en parámetros de eficacia como de seguridad. (1)

Las medidas generales son similares a las de queratitis bacteriana, aunque suele requerirse ingreso hospitalario. La primera opción de tratamiento es natamicina tópica, aunque la anfotericina B tópica es la mejor opción para la queratitis por *Aspergillus* y *Candida*.

La eliminación del epitelio sobre la lesión favorece la penetración de los antifúngicos. También puede ser útil retirar regularmente el moco y el tejido necrótico con una espátula. (2)

Los antifúngicos tópicos se administran cada hora durante 2 días, reduciendo luego la frecuencia según evolucione el cuadro. Como la mayoría de los antifúngicos son solo fungistáticos, el tratamiento debe mantenerse mínimo de 12 semanas. (6)

- La infección por *Candida* se trata con anfotericina B al 0,15% o econazol al 1%; otras alternativas serían natamicina al 5%, fluconazol al 2%, clotrimazol al 1% y voriconazol al 1% o 2%.
- Las queratitis filamentosas se tratan con natamicina al 5% o econazol al 1%; otras alternativas serían anfotericina B al 0,15%, miconazol al 1% y voriconazol al 1% o 2%
- Además, puede valorarse usar un antibiótico de amplio espectro para tratar o prevenir la coinfección bacteriana.
- Pueden administrarse antifúngicos sistémicos en casos graves, si las lesiones están cerca del limbo y cuando se sospeche endoftalmitis. Las opciones serían:
 - Voriconazol (400mg cada 12 hrs, 1 día, y luego 200mg cada 12 hrs)
 - Itraconazol (200mg una vez al día, bajando a 100mg diarios)
 - Fluconazol (200mg cada 12 hrs)
- La perforación corneal se trata igual que la queratitis bacteriana.
- La queratectomía superficial puede ser útil para reducir el tamaño de la lesión
- La queratoplastia terapéutica (penetrante o laminar anterior) se planteará cuando el tratamiento médico sea ineficaz o en caso de perforación

- El lavado de cámara anterior con inyección intracameral de antifúngico puede ser una opción en casos refractarios en los que el infiltrado corneal esté estable, pero haya exudación endotelial progresiva.

Formulaciones liposomales de fármacos: los liposomas son compartimentos pequeños, esféricos y cerrados que separan un medio acuoso de otro mediante una bicapa de fosfolípidos.

Los investigadores han intentado desarrollar formulaciones liposomales de fármacos antimicóticos, que incluyen anfotericina B, voriconazol e itraconazol.

El objetivo básico de los liposomas es proporcionar una farmacocinética y biodistribución superiores mientras se minimiza la toxicidad. Leal y col. evaluó la actividad antifúngica de un itraconazol liposomal en la queratitis experimental por *Aspergillus flavus* y la encontró superior en comparación con la formulación tópica estándar.

Micelas y nanopartículas poliméricas cargadas de fármaco: son otras formas de sistemas de administración de fármacos probados para la queratitis fúngica. Jaiswal y col. probaron la entrega de orden cero de itraconazol a través de micelas poliméricas y demostraron que tales formulaciones de liberación controlada son capaces de transportar el fármaco a la cámara anterior en la aplicación tópica.

Jain y col. utilizó péptidos penetrantes en las células como nanoportadores de natamicina y demostró que la natamicina conjugada tiene una mayor solubilidad,

una penetración superior a través del epitelio corneal y una doble actividad antifúngica contra los aislados clínicos de *Fusarium solani*. (2)

Algunas otras formulaciones basadas en nanopartículas específicas de la córnea probadas son: nanoformulación de natamicina dirigida a la córnea, formulación de ketoconazol a base de polietilenglicol y nanopartículas de lecitina/quitosano atrapadas en anfotericina B.

Con el uso de métodos moleculares para la identificación de aislados de hongos, es probable que se respondan varias preguntas sin respuesta relacionadas con la epidemiología, la susceptibilidad / resistencia a los medicamentos y la respuesta al tratamiento médico.

A pesar del desarrollo de potentes antimicrobianos últimamente, la queratitis infecciosa grave todavía indica queratoplastia penetrante terapéutica (TPKP), particularmente para úlceras perforadas o perforación inminente cuando es resistente al tratamiento médico. La terapia médica debe continuarse o modificarse, si es necesario, hasta que no exista una expectativa razonable de que infección o inflamación puede controlarse o hasta que exista un riesgo significativo de perforación corneal o extensión escleral.

El riesgo de endoftalmitis aumenta drásticamente y la supervivencia de la queratoplastia se reduce por la perforación corneal, pero debe evitarse la escleritis infecciosa debido a la grave morbilidad de esta enfermedad.

Por otro lado, la escisión quirúrgica del tejido infectado y el reemplazo con un trasplante de córnea sigue siendo el procedimiento más útil para una infección extensa o una perforación inminente. (13).

3. OBJETIVO:

En esta revisión el objetivo general es evaluar la prevalencia en los organismos causantes de queratitis fúngica, investigar los factores de predicción que ayudan a discriminar la infección por hongos en úlceras corneales de grave presentación. Cualquier cambio en el espectro de agentes etiológicos, factores de riesgo y variación estacional en el Instituto Conde de Valenciana entre el año 2012 y 2020.

Evaluar la prevalencia de los microorganismos causantes de queratitis fúngica, analizar los factores de predicción en úlceras corneales de grave presentación en el período 2012-2020 en el Instituto Conde de Valenciana.

Objetivos específicos

Analizar el espectro de agentes etiológicos

Estudiar los factores de riesgo y variación estacional

4. MATERIAL Y MÉTODOS:

Revisión retrospectiva de 8 años, 120 de los registros médicos de todos los pacientes con úlceras corneales que se sometieron a raspado corneal o biopsia corneal para el diagnóstico de queratitis por hongos en el Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”, sede centro, Ciudad de México del año 2012 al 2020.

La ciudad de México se localiza en las siguientes coordenadas geográficas: Al norte 19°36”, al Sur 19°03’ de latitud norte; al Este 98°57, al Oeste 99°22’ de longitud Oeste. Esta entidad colinda al Norte Este y Oeste con Estado de México y al Sur con el Estado de Morelos. Del total del territorio en la entidad el 48% pertenece al área urbana y el 52% al área rural. De los 779 kilómetros cuadrados de área rural 285 se dedican a las actividades agrícolas, 75 kilómetros es área forestal, 75 kilómetros a las actividades pecuarias.

Tiene una altura promedio de 2,300 metros sobre el nivel del mar con algunas elevaciones. El clima en invierno es caliente y seco en el mes de abril y mayo no es extremo ni presenta grandes cambios dado que cuenta con una temperatura media anual de entre 10 y 17°C. (12).

4.1. Recolección de datos:

En todos los estudiados se recopilaron datos demográficos, estado de derivación, duración desde el inicio, factores de riesgo locales, incluido uso de lentes de

contacto, traumatismo ocular, antecedentes de cirugías oculares, enfermedad sistémica asociada y estado de inmunodepresión.

Se recopilaron los hallazgos oculares de la biomicroscopía con lámpara de hendidura, incluidos el tamaño, la ubicación, la profundidad y las características clínicas específicas. El tamaño se determinó por el mayor diámetro de la lesión medido por la longitud del rayo de hendidura. La infección considerada como presentación grave se determinó por la presencia de grandes infiltraciones corneales (mayores de 2mm en el diámetro mayor) y / o infiltraciones corneales que amenazaban la visión que estaban ubicadas en la zona de 2mm del centro corneal con defecto epitelial suprayacente. (11).

Se notó la presencia o ausencia de características clínicas, incluyendo margen plumoso, lesiones satélites, necrosis del estroma, nebulosidad corneal generalizada (aparición de vidrio esmerilado), placa endotelial e hipopion en cámara anterior.

4.2. Técnica:

A todos los pacientes se les realizó un raspado corneal mediante el uso de hisopo de rayón con técnica aséptica. Se recogieron muestras de córnea de la base y del margen activo de las lesiones. Luego, las muestras se inocularon en medios de cultivo que consistían en agar sangre, agar chocolate, caldo de tioglicolato y agar dextrosa de Sabouraud, y se extendieron en 2 portaobjetos de vidrio para examen microscópico directo con tinción Gram y preparación húmeda de hidróxido de potasio al 10%.

Las muestras inoculadas se incubaron durante 72 horas a 37°C en condiciones de humedad para aislamientos bacterianos y 4 semanas a 28°C en condiciones de humedad para aislamientos fúngicos. Se consideró el organismo causante si el mismo crecimiento del organismo en el sitio de inoculación en un medio sólido de un organismo consistente con el hallazgo microscópico, o el crecimiento confluyente en un medio. Para los casos de cultivos negativos, los organismos causantes se identificaron como hongos o bacterias en función de los hallazgos positivos de la microscopia confocal o de la patología del tejido corneal informada por un patólogo experimentado.

El examen microscópico confocal se realizó utilizando un Nidek ConfoScan 4 con una lente Zeiss Achoroplan x 40. Se consideró queratitis fúngica la presencia de filamentos tabicados, de doble pared y muy reflectantes, con un tamaño de entre 3 y 8 micrones. Los resultados de la microscopia confocal fueron revisados y definidos por un único especialista en córnea.

5. RESULTADOS

5.1. Factores epidemiológicos

De los 120 pacientes incluidos en nuestro estudio con queratitis micótica, 68 (56.6%) eran hombres y 52 (43.3%) eran mujeres. Por lo que los hombres se vieron significativamente más afectados que las mujeres. El promedio de edad fue de 15 años, con un rango de 1 a 86 años.

El grupo de edad de 61 a 70 años fue el más frecuente (n = 25,20,8%), seguido de los de 21 a 30 años (n = 22, 18,3%) y de los de 51 a 60 años (n = 20, 26,6%). La distribución por edad y sexo se describe en la **tabla 1**.

TABLA 1. Distribución por edad y sexo de los pacientes con queratitis micótica.

Edad (Años)	Masculino	Femenino	Total (%)
0-10	0	1	1 (0.8%)
11-20	1	3	4 (3.3%)
21-30	17	5	22 (18.3%)
31-40	12	7	19 (15.8%)
41-50	9	5	14 (11.6%)
51-60	11	9	20 (16.6%)
61-70	12	13	25 (20.8%)
>70	6	9	15 (12.5%)
Total	68 (56.6%)	52 (43.3%)	120 (100%)

5.2. Factores históricos

Pocos pacientes tenían ocupaciones agrícolas (35%), 25% tenían diabetes y 10% usaban lentes de contacto, así como 19.1% tenían historia de enfermedad ocular entre las que destacaban artritis reumatoide asociada a Síndrome de Sjogren y 27,5% tenían antecedente de traumatismo ocular, siendo principalmente hombres jóvenes. **Tabla 2**.

TABLA 2. Factores históricos.

Factores históricos	Queratitis fúngica N = 120 (%)
Ocupación	
Agricultura	42 (35%)
No	78 (65%)
Diabetes	
Si	30 (25%)
No	90 (75%)
Uso de lentes de Contacto	
Si	12 (10%)
No	108 (90%)
Historia de enfermedad ocular	
Si	23 (19.1%)
No	97 (80.8%)
Trauma	
Si	33 (27.5%)
No	87 (72.5%)

5.3. Organismos causales y frecuencia relativa

De un total de 120 pacientes con cultivo positivo para hongos, había 75 (63.3%) con desarrollo de hongo filamentoso, 24 (20%) levaduras, entre ellas, distintos tipos de especies de *Candida* y 20 (16.5%) hongos no identificados, que se muestran en la tabla 3.

TABLA 3. Organismos causales y frecuencia relativa.

Organismos	Número (n = 120)	Porcentaje (%)
Hongos filamentosos		
<i>Fusarium</i> spp	50	41.6
<i>Aspergillus</i> spp.	22	18.3
<i>Curvularia</i> spp.	1	0.83
<i>Scopulariopsis</i> spp.	1	0.83
<i>Penicillium</i> spp.	1	0.83
<i>Aureobasidium</i> spp.	1	0.83
Levaduras		
<i>Candida</i> spp	24	20
Hongos no identificados	20	16.6

5.4. Factores clínicos

En general, el 80% de las lesiones corneales fueron de localización central y el 40% afectaron el estroma con pérdida vital de las células causando necrosis. El tamaño de las lesiones fue de 72.5% mayor a 2 mm y el 37.5% presentó lesiones satélites. En cuanto a las características clínicas específicas, el borde plumoso fue el hallazgo más prevalente (63.3%) seguido por la placa endotelial (56.6%). Considerando que la nebulosidad corneal fue la característica menos común en la infección por hongos, podríamos no considerarlo como un dato clínico típico de estas.

TABLA 3. Factores clínicos

Factores clínicos	Queratitis fúngica N = 120 (%)
Tamaño	
>2mm	87 (72.5%)
<2mm	33 (27.5%)
Localización	
Central	96 (80%)
No central	24 (20%)
Lesiones Satélite	
Si	45 (37.5%)
No	75 (62.5%)
Necrosis del Estroma	
Si	48 (40%)
No	72 (60%)
Hipopion	
>1mm	21 (17.5%)
<1mm	56 (46.6%)
No	43 (35.8%)
Nebulosidad corneal	
Si	8 (6.6%)
No	112 (93.3%)
Placa endotelial	
Si	68 (56.6%)
No	52 (43.3%)

Borde Plumoso	
Si	76 (63.3%)
No	44 (36.6%)

6. DISCUSIÓN:

En este trabajo se revisaron las características clínicas y prevalencia de 120 pacientes con queratitis micótica atendidos en un periodo de 8 años en el Instituto Conde de Valenciana, sede centro, CDMX. Este estudio demostró el papel fundamental de los datos históricos, así como los signos clínicos observados, para ayudar a los médicos a discriminar los organismos causales en el momento de la presentación, con una precisión, sensibilidad y especificidad favorables.

Aunque el frotis de portaobjetos y los cultivos de raspado corneal se consideran la investigación estándar de oro para la queratitis microbiana, hay una tasa de recuperación de al menos 50% para las pruebas en varios estudios. (11) El hecho de que el resultado de la queratitis fúngica es peor que el de la queratitis bacteriana debe subrayarse debido a la mala respuesta al tratamiento, así como la disponibilidad limitada de agentes antifúngicos. (15)

Además, las pruebas microbiológicas siguen siendo limitadas en muchas partes de los países en desarrollo debido a la falta de instalaciones, equipo y personal de laboratorio experto. Incluso en los países desarrollados con laboratorios completos, no todos los casos con úlcera corneal se raspan para la identificación del organismo.

En cuanto a la distribución por edad y sexo se nota una prevalencia inclinada hacia el sexo masculino con un alza en el rango de edad de 21 a 30 años. La infección por hongos era más probable que ocurriera en pacientes mayores, ocupaciones agrícolas, trauma ocular especialmente con cuerpos extraños agrícolas, pacientes derivados y pacientes con mayor duración desde el inicio. (11)

La importancia de la queratitis fúngica ganó impulso en 2005 tras el brote de queratitis fúngica entre los usuarios de lentes de contacto en muchos países desarrollados. (15). Un brote inusual global de queratitis por *Fusarium* spp. en el uso de lentes de contacto que ocurrió en el mencionado año y que esta posiblemente asociada con la combinación de alexidina en ReNu con solución para lentes de contacto MoistureLoc. (11). Se sabe que el uso de lentes de contacto es un factor de riesgo importante para la queratitis bacteriana, especialmente la queratitis por pseudomonas, pero es menos probable que se asocie con queratitis fúngica.

En el presente estudio los resultados de pacientes que usan lentes de contacto resultaron ser menos de un tercio del total, además de que al interrogatorio dirigido ellos comentaban no usar más que el líquido especial para su higiene, no dormir con ellos y hacer el cambio de manera periódica. Mostrando así una fuerte asociación negativa con la infección por hongos.

Según un estudio anterior, aproximadamente el 63% de los pacientes con queratitis fúngica fueron diagnosticados con éxito según los síntomas y signos clínicos. El tamaño y la ubicación de las lesiones no revelaron una asociación significativa con los patógenos causantes, sin embargo, son parámetros importantes en términos de planificación del tratamiento. Es más probable que ocurran infiltraciones más profundas en ojos con queratitis micótica.

La característica más común encontrada fue borde plumoso en un 63.3% seguido de la placa endotelial con un 56.6%, signos clínicos ya mencionados en estudios anteriores además de lesiones satélite que, aunque no prevalecieron en nuestro estudio también están fuertemente asociadas a este tipo de queratitis en un 37.5%. Curiosamente, la placa endotelial está fuertemente asociada con la infección por hongos con la razón de probabilidades más alta de 8.00, lo que corresponde al hallazgo de Dunlop et al. (11)

Para los 120 cultivos positivos los hongos filamentosos fueron los que prevalecieron en un total de 76 (63,3%) de los cuales especies de *Fusarium* spp. 50 (41,6%) fue el hongo aislado más común seguido de especies de *Candida* spp. 24 (20%) y *Aspergillus* spp. 22 (18,3%).

Al igual que otros estudios, los pacientes masculinos (60,5%) fueron dominantes con queratitis por *Fusarium* y *Aspergillus*, que las mujeres (39,4%). Gonzales y col. Informaron que la proporción de hombres y mujeres con úlcera corneal en cuanto a

queratitis por *Fusarium* y *Aspergillus* se confirmó principalmente (94%) en individuos de mediana edad (21 años) con un predominio focalizado en 41-50 años. (15). Sin embargo, *Aspergillus* spp. había sido la etiología dominante en la queratitis fúngica seguida por *Fusarium* spp. en partes del norte y este de India. Además, la etiología de la queratitis fúngica varía mucho de país a otro país. *Candida* spp. con tasas de incidencia del 60,6% y 32,7% se observaron en Londres y Melbourne, respectivamente.

Nuestras limitaciones incluyeron algunas fallas relacionadas con la naturaleza de un estudio con diseño retrospectivo. En primer lugar, los datos fueron obtenidos de los registros médicos por varios evaluadores. La subestimación de varias características clínicas podría haber ocurrido debido a la menor experiencia y capacitación del observador.

Un diagnóstico oportuno del agente causal, para un correcto inicio de tratamiento, son de vital importancia tomando en cuenta que el diagnóstico final por medio de cultivo es más tardado para queratitis micótica. Los medicamentos antimicóticos tópicos también pueden seleccionar hongos resistentes. La resistencia entre las especies de hongos invasores ahora se ha reconocido como una preocupación importante.

En un estudio realizado por la Asociación Americana de Medicina en el 2015 no se encontró ninguna asociación entre el pretratamiento con medicamentos antimicóticos y la resistencia a los hongos. Informes anteriores en la literatura

indican que la resistencia se desarrolla solo después de un tratamiento prolongado con medicamentos antimicóticos.

Sin embargo, considerar plantear un estudio donde se pueda verificar los resultados de pacientes en los cuales el agente etiológico aún no sea bien identificado iniciar tratamiento empírico con agentes antibacterianos y antifúngicos basados en las múltiples bibliografías de datos clínicos para reducir el tiempo de inicio tratamiento de manera más específica para queratitis fúngica que como sabemos tiene un final más devastador para la función corneal.

7. CONCLUSIONES:

Se identificaron 2 factores predictivos de las infecciones corneales por hongos, la prevalencia por género y edad, así como los agentes causales más comunes. La herramienta predictiva ayuda a los médicos a elegir rápidamente la investigación y el tratamiento adecuados que, en última instancia, mejoran los resultados del tratamiento en pacientes hospitalizados con queratitis microbiana grave.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shahram, M., Ahmad, M., Kazem, A., Seyed, A., Mohammad, S., Sassan, R., Hossein, G. & Ali, B. (2018). Fungal keratitis: an overview of clinical and laboratory aspects. *Version of Record*. 1-34.
2. Prashant, G., Aravind, R. & Sanhita, R. (2015). Update on fungal keratitis. *Current opinion*. Vol. 27. 333-339.
3. P. A. Tomas, "Current perspectives on ophthalmic mycoses," *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 16, no. 4, pp. 730–797, 2003.
4. Rusheng, C. & Marion, L. (2018) Queensland fungal keratitis epidemiology. *Clinical Science*. 1-19.
5. Alexandra, B., Theo, S., Sara, D., Stefan, Z., Beatrice, F. & Christoph, T. (2018). *Klinische Studie*. 1-8.
6. Moreno, R. (2016) Cap. 6. Queratitis micótica. *Kansky Oftalmología Clínica*. (pp. 180-183) Madrid, España. Ediciones Elsevier.
7. Myron, Y. & Duker, J. (2014) Cap. 6. Ophthalmology. (pp. 217-227) China. Ediciones Elsevier.
8. Ghosh AK, Gupta A, Rudramurthy SM, Paul S, Hallur VK, Chakrabarti A. Fungal Keratitis in North India: Spectrum of Agents, Risk Factors and Treatment. *Mycopathologia*. 2016; 181(11- 12):843-850.
9. Spierer O, Dugar J, Miller D, O'Brien TP. Comparative antifungal susceptibility analysis of *Candida albicans* versus non-*albicans* *Candida* cornea isolates. *Cornea* 2015; 34:576–579.
10. Siriporn, C., Sirida, Y., Joshua D, N., Angkana, L., Chulaluck T. & Kritsada, P. (2021). Fungal Keratitis in Northern Thailand: Spectrum of Agents, Risk Factors and Putative Virulence Factors. *Journal of fungi*. 1-13. <https://doi.org/10.3390/jof7060475>
11. Passara, J., Jirat, N., Kaevalin, L., Varintorn, Ch., Sasivimol, R., (2019). Predicting factors and prediction model for discriminating between fungal infection and bacterial infection in severe microbial keratitis. *PLOS ONE*. 1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214076>
12. Enciclopedia de los Municipios <http://www.inafed.gob.mx/work/enciclopedia/EMM09DF/mediofisico.html>
13. Yusuf K, I., Emine A, S. (2016). Results of therapeutic penetrating keratoplasty for bacterial and fungal keratitis. *Original Paper Cross Mark*. 1-9. DOI 10.1007/s10792-016-0372-7
14. Mascarenhas J, Lalitha P, Prajna NV, Srinivasan M, Das M, D'Silva SS, et al. Acanthamoeba, fungal, and bacterial keratitis: a comparison of risk factors and clinical features. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157 (1):56–62. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.08.032> PMID: 24200232

15. Drs Lietman and Rose-Nussbaumer. (2015). Association of Pretreatment With Antifungal Medication and Fungal Resistance in the Mycotic Ulcer Treatment Trial I. *JAMA Ophthalmology*.
16. Drs Lietman and Rose-Nussbaumer. (2015). Association of Pretreatment With Antifungal Medication and Fungal Resistance in the Mycotic Ulcer Treatment Trial I. *JAMA Ophthalmology*.
17. Palanisamy, M., Ahmed, A., Yendrembam, R., Rajaraman, R., Raghavan, B., Abdul D., Bader, A., Coimbatore, S., Kanesan, S. and Venkatapathy, N. (2019). Fungal Keratitis: Epidemiology, Rapid Detection, and Antifungal Susceptibilities of *Fusarium* and *Aspergillus* Isolates from Corneal Scrapings. *BioMed Research International*. Volume 2019, Article ID 6395840, 9 pages
18. M. J. Bharathi, R. Ramakrishnan, S. Vasu, R. Meenakshi, and R. Palaniappan, "Epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of fungal keratitis. A three-year study," *Indian Journal of Ophthalmology*, vol. 51, no. 4, pp. 315–321, 2003.
19. Thomas, P.A.; Kalamurthy, J. Mycotic keratitis: Epidemiology, diagnosis and management. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013, 19, 210–220.
20. Ibrahim MM, Vanini R, Ibrahim FM, Martins Wde P, Carvalho RT, Castro RS, et al. Epidemiology and medical prediction of microbial keratitis in southeast Brazil. *Arq Bras Oftalmol.* 2011; 74(1):7–12. PMID: 21670899