

Nuevos tratamientos para la queratitis por *Acanthamoeba*: revisión de casos clínicos

New treatments for Acanthamoeba keratitis: review of clinical cases

ESPINOSA BARBERI G¹, MIRANDA FERNÁNDEZ S¹, TANDÓN CÁRDENES L¹

RESUMEN

Objetivo: Dar a conocer nuestra experiencia en el uso de nuevas terapias adyuvantes como tratamiento para la queratitis por *Acanthamoeba*.

Métodos: Se presentan tres casos clínicos en tres ojos de pacientes diferentes afectados de queratitis por *Acanthamoeba* durante el año 2015, lo cuales fueron tratados con la terapia habitual, añadiendo como adyuvantes voriconazol al 1% por vía tópica, lágrimas con polyquad y estatinas. En el segundo caso se añade también voriconazol por vía sistémica 400 mg/día.

Resultados: En los tres pacientes, al inicio del cuadro se sospechó como primera opción una queratitis de origen herpético, dos recibieron la confirmación diagnóstica de queratitis por *Acanthamoeba* mediante cultivo, mientras que en el primer caso se requirió la ayuda de la microscopía confocal. Hubo buena respuesta al tratamiento adyuvante con voriconazol tópico al 1%, sin mostrar signos ni síntomas irritativos y si disminución de los infiltrados inflamatorios después de dos meses de seguimiento.

Conclusiones: El voriconazol ha demostrado presentar una alta penetrancia ocular tanto por vía sistémica como por vía tópica, además de ser capaz de tener actividad antiamebiana a bajas concentraciones, lo que ayuda a reducir los posibles efectos citotóxicos que pueda tener sobre el epitelio corneal. El tratamiento habitual con clorhexidina en combinación con antifúngicos del tipo azólicos, estatinas y lágrimas con polyquad debe ser considerado para evitar evoluciones tórpidas en una enfermedad tan compleja y con graves secuelas como puede ser la queratitis por *Acanthamoeba*.

Palabras claves: queratitis por *Acanthamoeba*, antifúngicos, polyquad, estatinas.

ABSTRACT

Objective: To share our experience in the use of new adjuvant therapies such as the treatment for *Acanthamoeba* keratitis.

Methods: three clinical cases are presented in three eyes affected by *Acanthamoeba* keratitis during 2015 and were treated with the usual therapy in addition to the adjuvants voriconazole in 1% topically, tears with polyquad and statins. In the second case, voriconazole is also added systemically 400 mg per day.

Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín.

¹ Licenciada en Medicina. Servicio de Oftalmología.

Correspondencia:

Glenda Espinosa Barberi

Barranco La Ballena s/n, 35010, Las Palmas de Gran Canaria, España

glenda_eb@hotmail.com

Results: at the beginning, keratitis with herpetic origin was believed to be the first clinical option for the three patients, two of which received diagnostic confirmation of *Acanthamoeba* keratitis through the cultivation of microbiology, while in the first case the help of confocal microscopy was required. The adjuvant treatment with topical voriconazole in 1% had a good response since no irritative symptoms or signs appeared and, on the other hand, a reduction of inflammatory infiltrates after two-month monitoring occurred.

Conclusions: voriconazole has proven a high ocular penetrance both systemically and topically. Besides, it has anti-amebic activity in low concentrations which helps to avoid cytotoxic effects on the corneal epithelium. The usual treatment with chlorhexidine combined with antifungals such as azoles, statins and tears with polyquad must be taken into account in order to avoid torpid developments in such a disease which is both complex and subject to severe complications as *Acanthamoeba* keratitis.

Keywords: *Acanthamoeba* keratitis, antifungals, polyquad, statins.

INTRODUCCIÓN

Las *acanthamoebas* son protozoos ubicuos de vida libre que se pueden encontrar en nuestro ambiente. Se presentan en forma de trofozoítos (activos) y quistes (latentes), que son altamente resistentes a condiciones ambientales hostiles y capaces de sobrevivir durante periodos prolongados (1). Pueden causar infecciones corneales que se manifiestan clínicamente con dolor, fotofobia, limbitis, infiltrados estromales anulares, defectos epiteliales y queratoneuritis radial (2). Estos infiltrados estromales crecen y se unen hasta formar una ulceración de aspecto dendritiforme conocida como pseudodendrita, por lo que no es inusual que, en estadíos iniciales de la enfermedad, ésta se confunda con una queratitis de origen herpético, aunque en fases más avanzadas el principal diagnóstico diferencial es con la queratitis de origen bacteriano (3).

El principal factor de riesgo de la queratitis por *Acanthamoeba* es el uso de lentes de contacto (LC), representando el 85% de los casos (4), siendo su incidencia estimada entre 1:10.000 y 1:250.000 portadores por año. Entre los factores de riesgo potenciales en los usuarios de LC podemos encontrar el uso de LC de hidrogel, utilizar soluciones de limpieza de elaboración casera, el poco uso de un sistema de desinfección y el nadar con ellas (5).

Se ha descrito que, aunque el pronóstico de los pacientes ha ido mejorando en las últimas décadas, desde la introducción de las biguanidas como tratamiento tópico, el número de casos ha ido en incremento debido a problemas con el diagnóstico, el mal uso en los portadores de LC y la pobre actividad frente

a los quistes de los antiamebianos (6). Una de las opciones terapéuticas de las que se dispone, cuyo uso ha sido investigado y reportado previamente en la literatura, es de los derivados azólicos tanto por vía tópica como por vía sistémica, que actúan inhibiendo la síntesis de ergosterol, uno de los principales componentes identificado en la membrana plasmática de las *Acanthamoebas*. Su mecanismo de acción consiste en debilitar la integridad y la funcionalidad de la membrana celular fúngica y de la *Acanthamoeba*, con una acumulación de precursores del ergosterol, que pueden ser tóxicos para la célula amebiana (7,8). Otro fármaco recientemente estudiado son las estatinas, que mediante la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (un precursor del ergosterol en plantas y hongos) ha demostrado presentar actividad inhibitoria en el crecimiento quístico (9,10). Otros tratamientos tópicos estudiados son la natamicina al 5%, la povidona yodada al 1% y los componentes de diversas soluciones desinfectantes de LC como el polyquad (11,12).

REPORTE DE CASOS

Caso 1

Mujer de 44 años que acude remitida desde urgencias por intenso dolor ocular y fotofobia en el ojo izquierdo (OI). Como antecedentes personales oftalmológicos refiere historia de queratouveítis herpética (dos episodios, el último hace aproximadamente un año) y es portadora de LC. La paciente refiere haber ido alguna vez a nadar con sus LC. A

la exploración presenta una agudeza visual (AV) de 1 en ambos ojos (AO), la biomicroscopia de segmento anterior (BSA) revela ligera hiperemia conjuntival, tyndall + y una infiltración de aspecto dendritiforme en el OI, siendo la exploración en el ojo derecho (OD) completamente normal (fig. 1). Dado la sospecha diagnóstica de un nuevo episodio de queratouveitis herpética se pauta el tratamiento apropiado con valaciclovir 500 mg

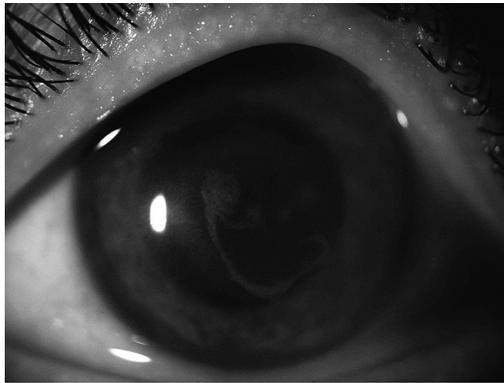


Fig. 1: Córnea con infiltrado de aspecto dendritiforme que nos hace realizar diagnóstico diferencial entre queratitis de origen herpético y amebiano.

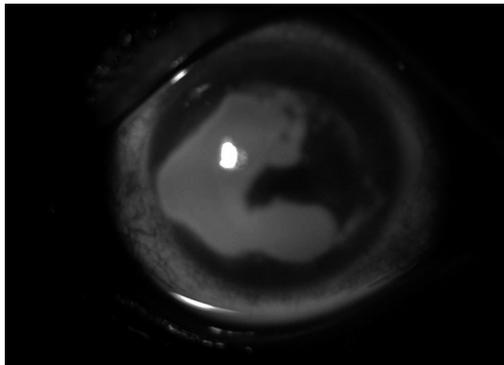


Fig. 2: Defecto epitelial importante que ocupa parte de la región nasal y central, probablemente debido a la toxicidad por propamidina.

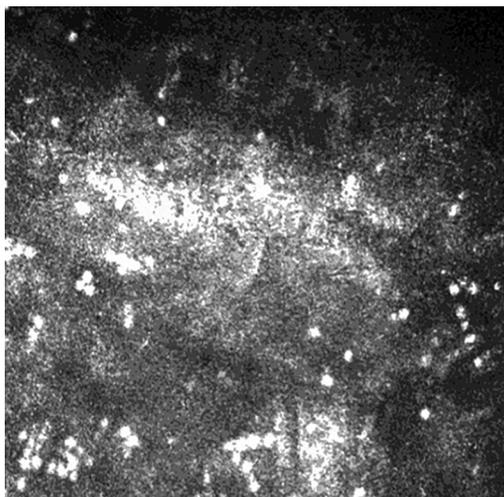


Fig. 3: HRTS donde se aprecian múltiples imágenes quísticas hiperreflectantes de Acanthamoeba.

c/12 horas, ganciclovir en gel c/5 horas y ciclopléjico c/12 horas en colirios; a los dos días de haber iniciado tratamiento antiviral se añadió dexametasona en colirio c/4 horas.

En los siguientes días acude a revisión con una clínica de dolor desproporcionado, hiperemia conjuntival moderada y cornea delustrada con infiltrado en anillo con algunos signos inflamatorios de cámara anterior. La AV ahora es de 0,2. Dado el empeoramiento del cuadro pese al tratamiento pautado, se decide recogida de muestras para cultivo y el inicio de tratamiento tópico empírico para Acanthamoeba con clorhexidina al 0,02%, y propamidina al 0,1% c/hora, tobramicina c/6 horas y ciclopléjico c/8 horas. La paciente muestra una mejoría sintomática a los pocos días de haberse instaurado el tratamiento, en la BSA se aprecia una cornea de aspecto delustrado con infiltrado anular y algunos precipitados queráticos gruesos, por lo que se añade dexametasona en colirio c/4 horas.

A las dos semanas se observa una desepitelización importante que ocupa prácticamente toda la córnea (fig. 2) por lo que se sospecha una probable toxicidad a la propamidina; y es retirada por mala tolerancia, la clorhexidina se reduce c/2 horas debido a la mejoría clínica, además de añadir pomada epitelizante c/noche, moxifloxacino c/8 horas y lágrimas artificiales con polyquad c/4 horas. En este momento los cultivos para Acanthamoeba resultan negativos.

A pesar del seguimiento, la paciente vuelve a acudir por urgencias debido a empeoramiento del dolor y fotofobia, en este momento la paciente refiere haber estado usando unas lentillas de hidrogel diarias y que se ha hecho daño al quitárselas. A la BSA se aprecia una leve inyección ciliar, desepitelización corneal horizontal y turbidez estromal previamente descrita. Al tratamiento actual se le añade nuevamente la propamidina c/3 horas, además de voriconazol en colirio al 1% c/8 horas y atorvastatina 40 mg c/día. La paciente es derivada al Hospital Universitario de Canarias en Tenerife, donde se realiza microscopia confocal y se confirma el diagnóstico de queratitis por Acanthamoeba (fig. 3).

A los dos meses refiere mucho menos molestias, la BSA muestra ligera turbidez corneal, epitelopatía difusa y algunas microbullas (fig. 4), por lo que se reduce la dosis de clorhexidina y propamidina. Actualmen-

te la paciente presenta un leucoma corneal, se han retirado los colirios de propamidina, clorhexidina y voriconazol. Se encuentra en tratamiento con una LC terapéutica, dexametasona c/6 horas, antiedema c/8 horas, atropina en días alternos y lágrimas artificiales a demanda.

Caso 2

Paciente varón de 25 años que acude refiriendo lagrimeo, fotofobia e hiperemia conjuntival en el OI de una semana de evolución. Refiere ser portador de LC, con un uso definido como regularmente malo por él mismo. La AV es de 0,9 en el OD y 0,8 en el OI, la BSA muestra hiperemia conjuntival mixta moderada, queratopatía intensa con captación lineal en la región temporal inferior y tyndall +; la presión intraocular es de 15 en el OD y 11 en el OI. El fondo de ojo (FO) es normal en AO. Debido a la sospecha de queratitis de origen herpético se pauta tratamiento con tobramicina en colirio c/4 horas, ciclopléjico c/8 horas y ganciclovir en gel 5 veces/día.

El paciente acude nuevamente por urgencias días después, refiriendo disminución de la AV y empeoramiento del dolor en el OI. La AV es de cuenta dedos a 2 metros y en la exploración del segmento anterior se aprecia un edema palpebral intenso, infiltrado estromal anular, edema corneal y desepitelización en la zona superior. Se sospecha de un episodio de queratitis por *Acanthamoeba* y se retira el tratamiento previo, instaurando colirios tópicos de propamidina y clorhexidina al 0,02% c/hora, moxifloxacino c/6 horas, atropina c/12 horas y lágrimas con polyquad c/4 horas. Se procede a la toma de muestras para cultivo que resulta positivo para *Acanthamoeba*.

A las dos semanas de haber iniciado el tratamiento, el paciente se encuentra mucho mejor y se ha reducido tanto el edema palpebral como la hiperemia conjuntival, aunque persiste el infiltrado inflamatorio con una ligera queratopatía alrededor de éste. Debido a la mejoría sintomática se decide reducción en la frecuencia de la clorhexidina y la propamidina.

A los pocos días, el paciente vuelve a acudir refiriendo empeoramiento sintomático y refiere haber suspendido la propamidina

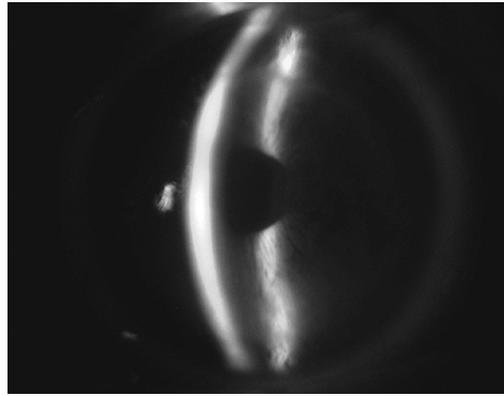
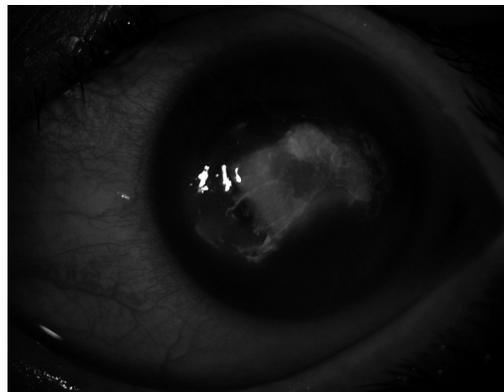


Fig. 4: Cornea actual ligeramente turbia con queratopatía difusa moderada en superficie y leucoma corneal circular residual.

hace 3 días. A la exploración oftalmológica se aprecia una gran desepitelización central, edema corneal intenso, infiltrados estromales blanquecinos y melting corneal inferior, sin riesgo de perforación (fig. 5). Dado el cuadro clínico, se vuelve a reintroducir el tratamiento tópico previamente descrito y se añade voriconazol al 1% c/4 horas en colirio y por vía sistémica 200 mg c/12 horas; además de atorvastatina 40 mg c/24 horas.

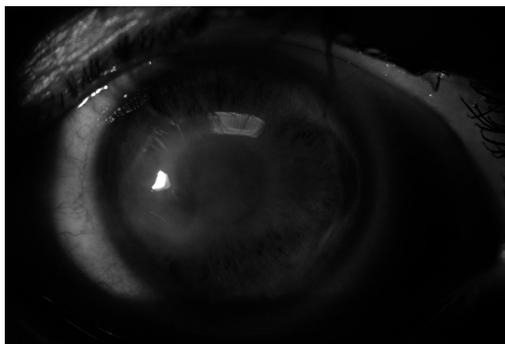
A la semana la cornea muestra una mayor desepitelización, aunque los infiltrados blanquecinos son menos densos, por lo que se sospecha posible toxicidad a la propamidina y se reduce la frecuencia de instilación.

Se observa remisión del cuadro a lo largo de semanas con buena respuesta al tratamiento médico. En la actualidad, el paciente presenta un leucoma central sin distinguir ningún infiltrado activo, existe un adelgazamiento en la zona nasal adyacente al leucoma y la cámara anterior no muestra signos de inflamación (fig. 6). Se ha reducido la frecuencia de la propamidina y clorhexidina a c/3 horas y continúa con el mismo tratamiento pautado previamente.



*Fig. 5: Intensificación de los infiltrados estromales, queratitis intersticial, epiteliopatía difusa intensa y afectación a nivel escleral, que muestra afectación en fases avanzadas de una infección por *Acanthamoeba*.*

Fig. 6: Leucoma corneal central, sin evidenciar defectos epiteliales ni signos inflamatorios, que demuestra adecuada evolución y respuesta al tratamiento del caso.



Caso 3

Varón de 44 años que acude por molestias oculares en el OI de días de evolución. Como antecedentes personales se encuentra en tratamiento con simvastatina y cuenta que es portador de LC con mal uso de las mismas. A la exploración oftalmológica se aprecia una AV de 1 en AO, en la BSA ligera queratitis punctata localizada en la región paracentral inferior en el OI, mientras que la exploración del OD es totalmente normal. Se envían las

LC y el estuche para cultivo; y se inicia tratamiento con ganciclovir en gel 5 veces/día ante la sospecha de queratitis de origen herpético. A la semana aparece en la cornea una lesión de aspecto dendritiforme por lo que se añade al tratamiento valaciclovir por vía sistémica 500 mg c/12 horas. Tras 15 días y pese al tratamiento pautado, no se evidencia mejoría del cuadro y los cultivos no han sido informados, por lo que se decide ir directamente al servicio de microbiología, donde al ver la muestra mediante microscopía se aprecian los quistes amebianos y se confirma el diagnóstico de queratitis por *Acanthamoeba* (fig. 7).

Se inicia tratamiento tópico con clorhexidina al 0,02% y voriconazol al 1% c/hora durante un total de 96 horas. En la revisión se aprecia un pequeño defecto epitelial inferior y ningún signo de irritación ocular, por lo que se decide reducir el tratamiento nocturno c/3 horas. A la semana se aprecia mejoría significativa de la sintomatología, en la BSA se evidencia infiltrados blanquecinos en el área temporal superior y parapupilar e inflamación de nervios estromales en dicha zona, sin defectos epiteliales (fig. 8). Se reduce la posología diurna de ambos colirios a c/3 horas y se añaden lágrimas artificiales.

A partir del mes de haber iniciado el tratamiento se continúan apreciando los infiltrados corneales, por lo que se añade dexametasona en colirio 2 veces/día y se reduce la clorhexidina y el voriconazol a 4 veces/día. En la actualidad, la mejoría de los infiltrados ha sido bastante notable y la cornea no presenta signos irritativos.

DISCUSIÓN

La queratitis por *Acanthamoeba* puede llegar a ser severa ocasionando pérdida visual, por lo que es importante considerarla ante toda queratitis de evolución tórpida pese al tratamiento antibiótico o antiviral. Para su confirmación se utiliza principalmente el estudio microbiológico de muestras obtenidas mediante el raspado epitelial, aunque en casos de infecciones avanzadas donde el microorganismo se encuentra en capas más profundas, se requiera de una biopsia corneal (13). Mediante la visión en fresco se pueden apreciar, como en el tercer paciente, los trofozoítos y quistes amebianos. En caso de que

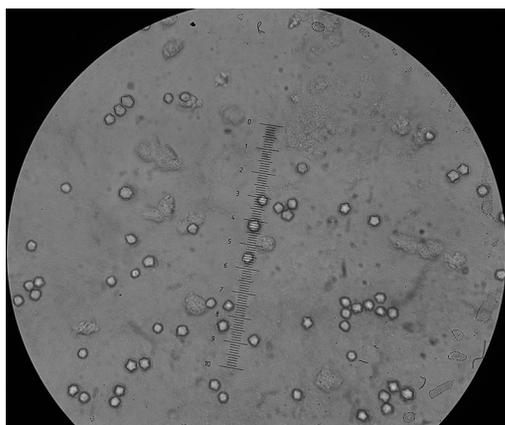


Fig. 7: Examen en fresco de cultivo de Acanthamoeba donde se aprecian quistes con su doble pared lipídica y trofozoítos.

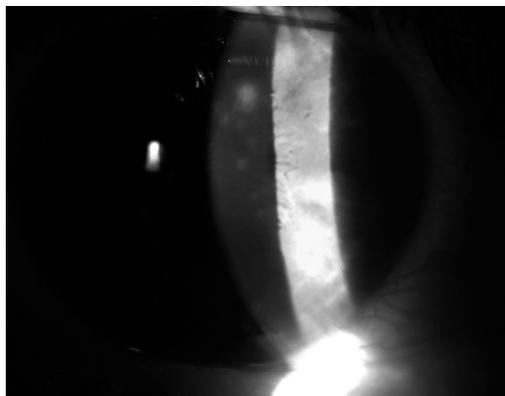


Fig. 8: Infiltrados subepiteliales y queratoneuritis radial superior que representa probable diseminación amebiana a través de los nervios corneales.

los cultivos sean negativos, la microscopia confocal ha demostrado ser de amplia utilidad dada su elevada especificidad y sensibilidad (80% y 90% aproximadamente) así como la visualización in situ, lo que permite establecer un diagnóstico de manera precoz e incluso monitorizar el tratamiento (14).

Las diamidinas (clorhexidina) y biguanidas (propamidina y hexamidina) tópicas son los tratamientos habituales y más eficaces demostrados hasta la fecha como antiamebianos. El voriconazol, a pesar de tener menos eficacia, sí ha demostrado presentar cierta actividad frente al crecimiento tanto por vía tópica como por vía oral dado el efecto contra la síntesis de la doble capa lipídica (7) que cubre la pared de los quistes (1), por lo que se trata de una excelente alternativa como adyuvante al tratamiento habitual.

Se ha planteado su uso en situaciones agudas de la enfermedad al 1% por vía tópica demostrando una elevada penetrancia a nivel del epitelio y baja citotoxicidad dada las pocas concentraciones que se requieren (15), y en casos crónicos, por vía sistémica, con una mejor absorción y penetración en los tejidos oculares que los demás antifúngicos, disminuyendo los signos inflamatorios. En los casos clínicos se aprecia como al añadir este fármaco en queratitis que pregonaban una evolución tórpida, se ha encaminado el curso, e incluso utilizándolo en fases precoces, se evita un mal desarrollo de la enfermedad.

Otro grupo de fármacos recientemente estudiados son las estatinas, que junto al voriconazol han demostrado un efecto fungicida, debido a los cambios que generan sobre la membrana amebiana, induciendo apoptosis celular, e incluso activación de las caspasas-3 que presentan acción directa sobre la fragmentación del ADN amebiano (9).

Como conclusión se puede decir que la queratitis por Acanthamoeba se trata de una enfermedad poco frecuente, compleja y que presenta una elevada morbilidad ocular. Para poder enfrentarse al desafío que supone el tratamiento dirigido a ésta, se ha de conocer y entender su fisiopatología. Los fármacos actualmente utilizados, que aún se encuentran a estudio, se han ido desarrollando en base al conocimiento en profundidad de la patología y predicen un futuro terapéutico individualizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iovieno Alfonso, Miller Darlene, Ledee Dolena R. Cystical Activity of Antifungals against Different Genotypes of Acanthamoeba. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5626-5628.
2. Teramoto Silvia Andrea, Leandra Tsuru Cintia, Nancy Raquel. Queratitis por Acanthamoeba en usuarios de lentes de contacto: Revisión. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina* 2003; 123: 18-21.
3. Lorenzo-Morales Jacob, Khan Naveed A., Walochnik Julia. An update on Acanthamoeba keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Parasite* 2015; 22: 10.
4. Stehr-Green JK, Bailey TM, Visvesvara GS. The epidemiology of Acanthamoeba keratitis in the United States. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 331-336.
5. Stehr Green JK, Bailey TM, Brandt FH. Acanthamoeba keratitis in soft contact lens wearers. *JAMA* 1987; 258: 57-60.
6. Gooi P., Lee-Wing M., Bwownstein S. Acanthamoeba keratitis: persistent organism without inflammation after 1 year of topical clorhexidine. *Cornea* 2008; 27: 246-248.
7. Elmer Y. Tu, Charlotte E. Jorlin, Megan E. Shoff. Successful Treatment of Chronic Stromal Acanthamoeba Keratitis with oral Voriconazol Monotherapy. *Cornea* 2010; 29: 1066-1068.
8. Gupta S., Shrivastava RM, Tandon R. Role of voriconazole in combined acanthamoeba and fungal corneal ulcer. *Cont Lens Anterior Eye* 2011; 34: 287-289.
9. Martín-Navarro Carmen M., López-Arencibia Atteneri, Sifaoui Ines. Statins and voriconazol induce programmed cell death in Acanthamoeba castellanii. *Antimicrob Agents Chemoter* 2015; 59: 2817-2824.
10. Kowalski Regis P., Abdel Aziz Salwa, Romanowski Erik G. Development of a practical complete-kill assay to evaluate anti-acanthamoeba drugs. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 1459-1465.
11. Ingrid A. Niszl, Miles B. Markus. Anti-Acanthamoeba activity of contact lens solutions. *Ophthalmol* 1998; 83: 1033-1038.
12. Davies DJG, Anthony Y., Meakin BJ. Evaluation of the anti-Acanthamoeba activity of five contact lens disinfectants. *Int Lens Clin* 1990; 17: 14-20.
13. John KJ., Head WS., Robinson RD. Examination of the contact lens light microscopy: an aid in diagnosis of Acanthamoeba keratitis. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 425.
14. Kanavi MR., Javadi M., Yazdani S. Sensivity and specificity of confocal scan in the diagnosis of infectious keratitis. *Cornea* 2007; 26: 782-786
15. Martín-Navarro CM, López-Arencibia A., Arnalich-Montiel F. Evaluation of the in vitro activity of commercially available moxifloxacin and voriconazol eye-drops against clinical strains of Acanthamoeba. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251: 2111-2117.