

Queratitis por *Fusarium*. A propósito de dos casos

Fusarium keratitis. Two cases report

GARCÍA CABRERA R¹, CABRERA LÓPEZ F¹, FERRANDO GÓMEZ R¹,
RODRÍGUEZ MELIÁN L¹, DE ASTICA CRANZ C¹, REÑONES DE ABAJO J¹,
CARDONA GUERRA P²

RESUMEN

Caso clínico: Presentamos dos casos clínicos de queratitis por *Fusarium*. Ambos fueron refractarios al tratamiento con antifúngicos tópicos y sistémicos, requiriendo, finalmente cirugía. El caso 1 tuvo diseminación intraocular y fue eviscerado y el caso 2 recibió una queratoplastia.

Discusión: La queratitis fúngica sigue siendo actualmente una patología difícil de tratar y diagnosticar. Si no se consigue mejoría a pesar del tratamiento, existe un riesgo elevado de diseminación intraocular causando endoftalmitis. Los tratamientos actuales no han conseguido tener una adecuada efectividad en la mayoría de los casos.

Palabras clave: Queratitis fúngica, *Fusarium solani*, voriconazol.

ABSTRACT

Case report: We report two cases of *Fusarium* keratitis. Despite continued topical and systemic antifungal treatment both of them required surgery procedures. Case 1 had intraocular involvement so evisceration was performed and case 2 required a penetrating keratoplasty.

Discussion: Fungal keratitis is still a pathology difficult to diagnose and treat. If not successfully treated, it can progress into the eye causing endophthalmitis. Current treatment options are far from optimal.

Key words: Fungal keratitis, *Fusarium solani*, voriconazole.

Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil.

¹ Licenciado en Medicina.

² Doctor en Medicina.

Correspondencia
Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Insular
Avda. Marítima del Sur, s/n
Las Palmas de Gran Canaria
Rgarcab@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las queratitis fúngicas son una de las causas menos frecuentes pero graves de infección ocular. Los factores de riesgo que se han asociado a su aparición son traumatismos con material orgánico contaminado, cirugía ocular, tratamiento prolongado con esteroides tópicos, uso de lentes de contacto contaminadas y patología de superficie ocular previa (1-3). Además, los pacientes con diabetes, enfermedad granulomatosa crónica, VIH y transplantados son más susceptibles de padecer queratitis fúngicas tras traumatismos (4).

Los agentes causales aislados más frecuentes de queratitis fúngica son *Fusarium*, *Aspergillus* y *Candida*.

Las especies de *Fusarium* que con más frecuencia se han aislado en infecciones humanas han sido, en orden decreciente: *F. solani*, *F. oxysporum* y *F. moniliforme*. Entre las especies de *Fusarium*, el *Fusarium solani* es el más virulento, debido a su capacidad de generar resistencias a muchos antifúngicos (4).

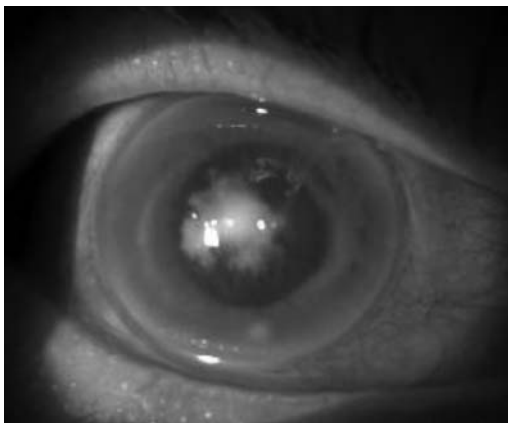


Fig. 1: Infiltrado corneal con anillo inmunológico.

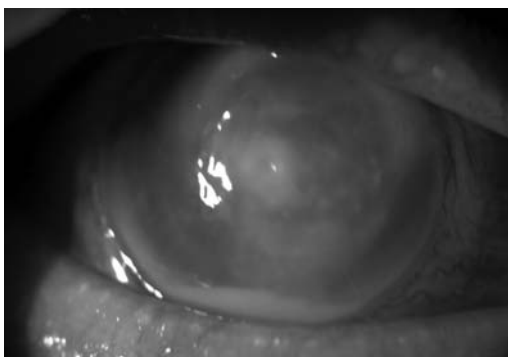


Fig. 2: Infiltrado central y satélites e hipopión.

La toxicidad del *Fusarium* se debe a su micotoxina y su capacidad de replicarse a 35 °C. A nivel ocular puede penetrar a través de la membrana de Descemet intacta hasta la cámara anterior (2,5).

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Varón de 63 años de profesión protésico dental que acude de urgencias por intenso dolor y edema palpebral de dos días de evolución en su ojo derecho. El día anterior había acudido a su Centro de Salud con la misma sintomatología y tras diagnosticarle úlcera corneal fue tratado con pomada oculos epitelizante® y oclusión. Refiere haber tenido un episodio autolimitado de sensación de cuerpo extraño hacía 2 semanas. El paciente presenta como antecedentes personales alergia a ácido acetil salicílico, hipertensión arterial, diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) de 20 años evolución y accidente cerebrovascular (ACV) hace 6 años.

A su llegada su agudeza visual de su ojo derecho (OD) era movimiento de manos y en ojo izquierdo (OI) 20/20. El examen con lámpara de hendidura del ojo derecho muestra un infiltrado en córnea central de 3 x 3 mm con bordes difusos, extensión a estroma, desepitelización, anillo inmunológico, hipopion 1 mm y flare. Se aprecia reflejo rojo del fondo de ojo y la ecografía es normal (fig. 1).

Se hace raspado corneal, toma de muestras de fondo se saca conjuntival y se envían a microbiología donde se procesan para la realización de un Gram y se cultiva en agar-chocolate y agar Sabouraud.

Ante la sospecha de infección por hongos tratamos al paciente con coliros reforzados de vancomicina, ceftacídima y voriconazol horarios. Al 5.º día obtenemos los resultados del cultivo, donde creció *Fusarium solani*. A la exploración el infiltrado está más denso. Dos días más tarde el infiltrado ha aumentado de tamaño y llega a limbo (fig. 2). Se decide ingresar al paciente para tratamiento con voriconazol sistémico a razón de 400 mg cada 12 horas las primeras 24 horas y 200 mg

cada 12 horas como dosis de mantenimiento. Recibimos los resultados del antimicrograma que ponen de manifiesto sensibilidad al voriconazol. Dos semanas más tarde el infiltrado ocupa por completo la córnea, llegando a limbo 360 grados (figs. 3a, 3b y 3c). La córnea central se perfora y ante la afectación de todo el segmento anterior y dada la mala evolución se decide eviscerar. Se envían las muestras para cultivo y estudio de niveles de voriconazol en vítreo. En el cultivo crece *Fusarium solani* y en humor vítreo las concentraciones de voriconazol eran de 1,3 ng/mL llegando en suero a niveles de 2,2 ng/mL (rango terapéutico).

Caso 2

Varón de 69 años que acude de urgencias por dolor y disminución de agudeza visual en ojo derecho de 4 días de evolución tras traumatismo con madera. Como antecedentes personales presenta DMIN de 8 años de evolución, ambliopía en OD y retinopatía diabética tratada con fotocoagulación en ambos ojos. A la exploración presenta agudeza visual de movimiento de manos en OD y 20/20 en OI. La exploración con lámpara de hendidura pone de manifiesto la presencia de un absceso corneal central, anillo inmunológico, hiperemia conjuntival intensa y ausencia de hipopion. La exploración del fondo de ojo es normal (fig. 4). Se toman muestras de raspado corneal y se envían a microbiología. A su vez, dada la alta sospecha de infección por hongo por el antecedente de traumatismo con material orgánico y el aspecto biomicroscópico del absceso se decide instaurar tratamiento con voriconazol tópico y colirios de vancomicina y ceftacidima reforzados. Además, se ingresa al paciente para administrarle 200 mg de voriconazol cada 12 horas intravenosos. A los 7 días de tratamiento el paciente empeora, presentando un aumento del tamaño del infiltrado e hipopion (fig. 5). Los resultados del cultivo son negativos y se decide realizar una biopsia corneal en cuyo estudio no se aislan microorganismos. En controles posteriores el cuadro sigue empeorando y se solicita una córnea a la unidad de trans-

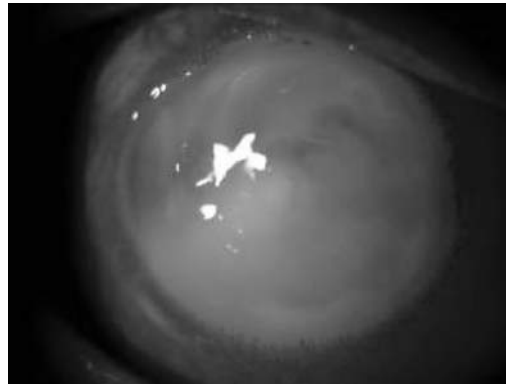


Fig. 3a.

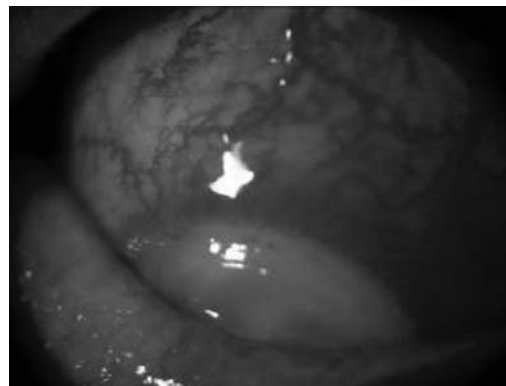


Fig. 3b.



Fig. 3c: Melting paracentral superior.

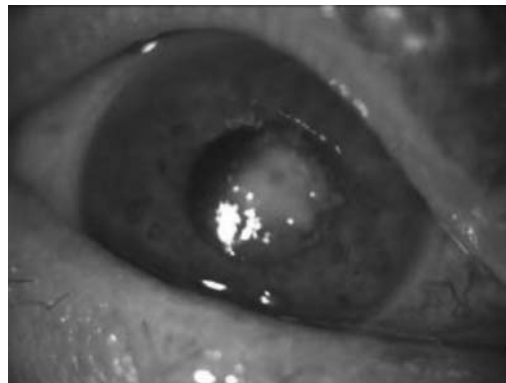


Fig. 4: Infiltrado central.

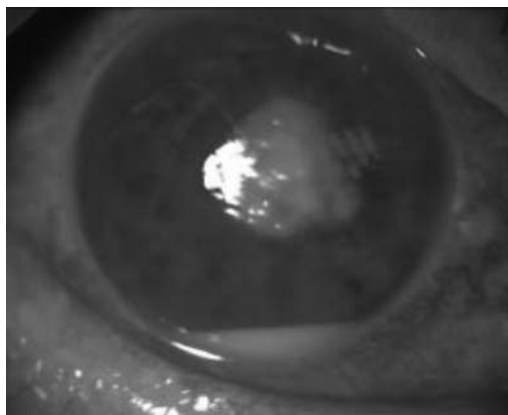


Fig. 5: Infiltrado con aumento de tamaño y presencia de hipopión.

plantes (fig. 6). Ante la imposibilidad de confirmar el origen de la infección se decide tomar una muestra de cámara anterior (cuyos resultados posteriores fueron negativos) y administrar voriconazol subconjuntival. Al 30 día recibimos una córnea donante y se realiza la queratoplastia penetrante sin complicaciones. En el postoperatorio inmediato se observa fibrina en cámara anterior, siendo el

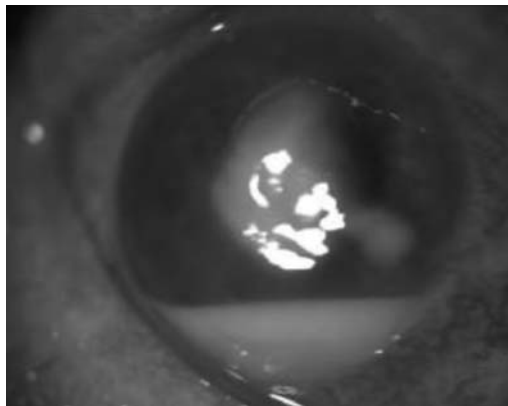


Fig. 6: Queratitis central con infiltrado satélite que amenaza limbo e hipopión 1/4.

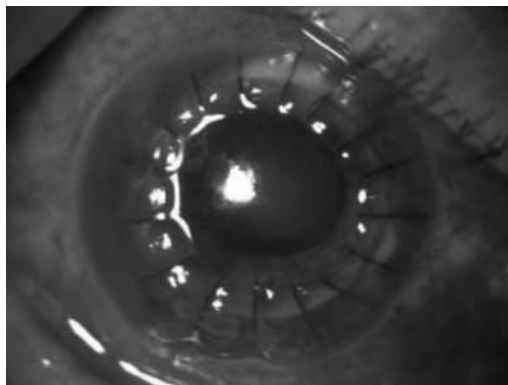


Fig. 7: Aspecto de la córnea tras queratoplastia penetrante.

resto de la exploración normal (fig. 7). Al 5.º día tras el transplante se observa una recidiva del infiltrado en la córnea receptora superior que en días posteriores va avanzando hacia la córnea donante a pesar del tratamiento con voriconazol oral y tópico que el paciente había mantenido tras la cirugía. En este momento obtenemos los resultados del estudio microbiológico de la córnea que se había analizado tras la queratoplastia donde se aisló un *Fusarium* pendiente de tipificar (figs. 8a, 8b y 8c). Actualmente, el paciente está en seguimiento y pendiente de respuesta a tratamiento tras la recidiva.

DISCUSIÓN

La queratitis micótica es una de las patologías oculares de más difícil manejo.

La queratitis por *Fusarium solani* es la infección ocular fúngica más frecuente en climas tropicales y subtropicales. El principal factor de riesgo para su desarrollo es un traumatismo ocular (3-7).

Los signos de infección suelen aparecer entre 2 y 5 días tras el traumatismo inicial, siendo los más comunes enrojecimiento conjuntival, úlcera corneal, infiltrado corneal con desepitelización, flare, infiltrados satélites, hipopion, adelgazamiento corneal, anillo inmunológico y placas endoteliales (5).

Tras la toma de muestras mediante raspado corneal y cultivo en medio agar chocolate y agar Sabouraud sin cicloheximida a 27 °C podemos obtener resultados en unos 3-4 días de media. Algunos hongos requieren un periodo de incubación de 3 semanas para su identificación (4). Una de las complicaciones en el abordaje de las queratitis por hongos radica en la dificultad de confirmar el diagnóstico mediante los resultados del cultivo, ya que en ocasiones los hongos filamentosos tienden a proliferar en el estroma corneal posterior, siendo prácticamente imposible obtener muestras con rendimiento diagnóstico mediante raspado o biopsia corneal (8). Probablemente esta era la razón por la que en nuestro segundo caso clínico no pudimos identificar ningún microorganismo hasta que se estudió la córnea del paciente tras la que-

ratoplastia penetrante, donde tras 3 semanas creció un *Fusarium*.

Existen métodos diagnósticos más rápidos para la detección de hongos como son la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el uso del microscopio confocal, teniendo como inconveniente que no están disponibles en la mayoría de los centros donde existe más incidencia de infección por hongos.

Entre los agentes antifúngicos más comúnmente utilizados están los polienos (nistatina, natamicina y anfotericina B), los azoles (ketoconazol, fluconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol y posiconazol) y alilaminas (terbinafina).

Debido a su baja toxicidad la natamicina tópica (Natacyn, Alcon, Fort Worth, Texas, USA) está considerada por muchos como el tratamiento de primera elección en las queratitis por hongos filamentosos (3,5,7). Sin embargo, su eficacia está limitada por su pobre penetración corneal, por lo que estaría indicada en queratitis filamentosas superficiales no severas (9,10). Como no está disponible en España es necesario solicitarla a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad y Consumo. En caso de necesidad inmediata de tratamiento tenemos como opciones la administración de fluconazol o voriconazol tópico.

Para facilitar la penetración de los colirios y disminuir la carga fúngica se puede desbridar el epitelio corneal e incluso recurrir a la queratectomía lamelar.

En queratitis graves con importante hipopion es recomendable asociar un antifúngico sistémico como anfotericina B, fluconazol o voriconazol. El voriconazol tiene la ventaja de producir pocos efectos adversos sistémicos, siendo el más frecuente la visión borrosa transitoria inicial reversible durante la primera semana de tratamiento (11). La dosis de carga es de 400 mg cada 12 horas durante las primeras 24 horas siguiendo una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 12 horas. En algunos artículos publicados se propone como arma terapéutica de primera línea por la buena respuesta tras su administración (1) Hariprasad y colaboradores concluyeron que la administración oral de voriconazol conseguía dosis terapéuticas sistémicas e intraví-

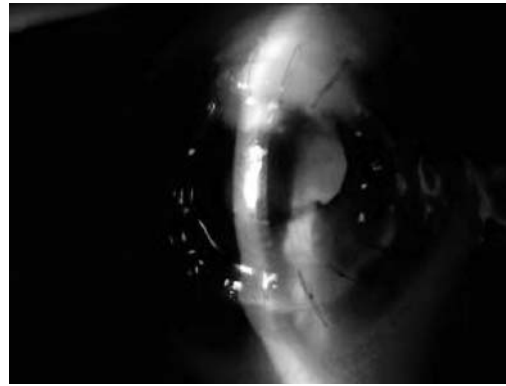


Fig. 8a: Infiltrado corneal profundo con flare, tyndall 2+ y sinequia posterior a las IV.

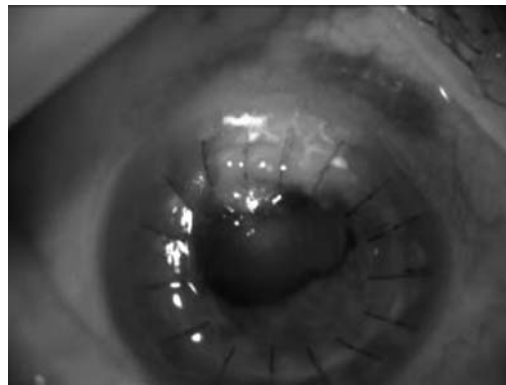


Fig. 8b.

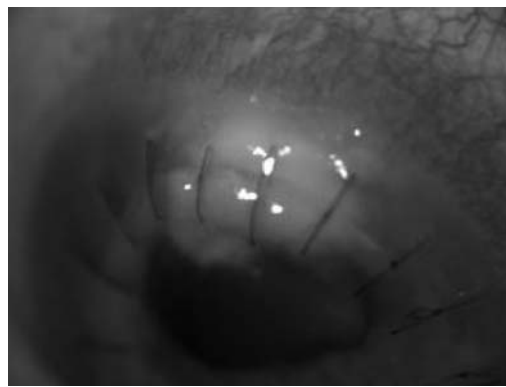


Fig. 8c.

treas tras estudiar muestras vítreas de 14 pacientes previamente tratados (10,12).

Como alternativas al tratamiento tópico y sistémico con voriconazol, hay descritos casos en la literatura en las que se ha administrado intracamerular (10µg/0,1 ml) e intravítrea (100-200 ng/01 ml) con resultados variables (2,4,10).

Gao y colaboradores describieron la seguridad de la administración de voriconazol

intravítrea y concluyeron que altas dosis de voriconazol (25 ng/ml o menos) no resultaron tóxicas en la retina de rata según los resultados anatomopatológicos y de los electroretinogramas (13).

Nuestro paciente del caso 1 desarrolló una endoftalmitis por *Fusarium solani* refractaria a tratamiento con voriconazol sistémico y tópico a pesar de presentar susceptibilidad *in vitro* y niveles terapéuticos en sangre y humor vítreo.

En la literatura hay descritos dos casos en los cuales el uso de voriconazol no fue efectivo:

Marangon y colaboradores, en un estudio sobre la sensibilidad al voriconazol en las keratitis fúngicas, descubrieron que a pesar de haber mostrado sensibilidad *in vitro* a voriconazol, el uso del mismo no fue capaz de controlar la infección en dos pacientes uno con queratitis por *Fusarium* y otro por *Colletotrichum* (11).

Verma y colaboradores describieron un caso de un paciente que tras desarrollar una keratitis por *Fusarium solani* tras LASIK y ser tratado con varios antifúngicos, entre ellos voriconazol oral, requirió hasta tres queratoplastias con pobre visión residual (8).

Los tratamientos actuales disponibles para infecciones micóticas no han conseguido ser lo suficientemente eficaces. Ello se debe, en gran parte, a la combinación de varios factores como las características del crecimiento de los hongos, el diagnóstico casi siempre tardío, la discreta efectividad de los agentes antifúngicos y su pobre penetración en los tejidos.

Por todo ello en casos en los que hay una mala evolución tendremos que recurrir a la cirugía, ya que el riesgo de extensión intraocular y desarrollo de endoftalmitis es, en estos casos, muy alto (2,5,11). Se han propuesto varios tipos de intervención para el tratamiento de las queratitis fúngicas, desde la desbridación simple, a la queratoplastia lamelar, recubrimiento conjuntival, o queratoplastia penetrante. Este último está considerado como tratamiento de elección cuando haya una invasión corneal profunda.

Durante la queratoplastia se aconseja irrigar la cámara anterior con fluconazol 0,2% o voriconazol antes de extraer la córnea contaminada. En queratitis mayores de 8 mm o si existe proximidad al limbo es recomendable

abrir la conjuntiva y retraerla (peritomía), lo que nos permitirá determinar si la infección invade la esclera. Algunos autores recomiendan hacer una iridectomía para evitar glaucoma secundario por el probable desarrollo de fibrina postquirúrgica (14,15).

Sen-E Ti et al (16) en un revisión de 92 pacientes con queratitis infecciosa aguda tratada con queratoplastia encontraron que la queratoplastia precoz tenía una tasa de éxito aceptable. Sin embargo, en aquellos casos con infiltrados mayor a 9 mm en los que se hizo una escleroqueratoplastia (injertos mayores de 11 mm con transplante total o subtotal de limbo) sólo 6 de los 27 córneas permanecieron sanas tras el sexto mes. Estos resultados se deben a la extensa área de infección, la inflamación postoperatoria crónica y el glaucoma secundario que presentaban los pacientes.

En el postoperatorio tras la queratoplastia se recomienda administrar antifúngicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tópicos 4 veces al día. Los corticoides no deben usarse salvo que haya inflamación severa. Además, se aconseja continuar con tratamiento antifúngico sistémico durante, al menos, los primeros 20 días posteriores a la cirugía. Si no hay signos de recurrencia tras las primeras 2 semanas se puede añadir una dosis baja de esteroides tópicos (fluorometolona) dos veces al día e ir incrementando la frecuencia si evoluciona bien. Una alternativa a los corticoides después de la cirugía es la ciclosporina A al 2% 4 veces al día las primeras semanas (14-16).

En muchas ocasiones se produce recidiva en el transplante. Los factores de riesgo de recurrencia tras queratoplastia son: presencia de hipopion, perforación corneal, afectación de córnea limbar o diseminación de la infección al cristalino tratada mediante extracción extracapsular.

Si existe recidiva tras la queratoplastia deberemos tratar al paciente con antifúngicos tópicos y sistémicos de forma enérgica recurriendo, si es necesario, a la administración intracamerular, subconjuntival o intravítrea. Si a pesar del tratamiento no conseguimos controlar la infección no debe demorarse el tratamiento quirúrgico.

Geria y colaboradores proponen la excisión corneal parcial y recubrimiento conjuntival de la zona con recidiva (en este caso si el infiltrado no es profundo y su diámetro es menor de 2 mm). En infiltrados mayores de 2 mm o muy profundos tendremos que recurrir a una segunda queratoplastia penetrante (17).

En ocasiones no se puede disponer de una córnea cuando lo necesitamos. Y-F Yao et al proponen el uso de córneas criopreservadas (contraindicadas para queratoplastia óptica por presentar déficit de células endoteliales) en las queratitis de origen fúngico.

La media de duración de las córneas criopreservadas es de 9,5 meses a -20°C en una solución balanceada que contiene penicilina, neomicina y anfotericina B (18).

Consideran esta opción más rentable por diversos motivos: la córnea criopreservada carece de células endoteliales, por lo que no es necesario tratamiento inmunosupresor postquirúrgico, lo que disminuye el riesgo de reactivación de la infección. Además, nos permite mantener la integridad del globo ocular mientras se enfría el proceso inflamatorio, pudiendo realizar una queratoplastia óptica con más garantías en un segundo tiempo (18).

Como conclusión, ante cualquier infección fúngica el diagnóstico y tratamiento precoz son críticos de cara a controlar la patología. Si existe mala evolución a pesar del tratamiento antifúngico es necesario realizar una queratoplastia cuanto antes para evitar la invasión escleral o la extensión intraocular, ya que cuando esto ocurre las posibilidades de control de la infección y recuperación visual son muy pobres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yavas G, Öztürk F. Antifungal efficacy of voriconazole, itraconazole and amphotericin b in experimental fusarium solani keratitis. *Graefes Arch Clin Ophthalmol* (2008); 246: 275-279.
2. Aggermann T, Haas P, et al. Fusarium endophthalmitis following refractive lens exchange for correction of high myopia. *J Cataract Refract Surg*. 2009; Vol. 35, 1468-1470.
3. Pérez-Balbuena A, Vanzini-Rosano V, et al. Fusarium keratitis in Mexico. *Cornea* 2009; 28: 626-630.
4. Shukla PK, Kumar M, et al. Mycotic keratitis: an overview of diagnosis and therapy. *Journal compilation*. 2008 Blackwell Publishing Ltd. *Mycoses* 51, 183-199.
5. Dursun D, Fernández V, et al. Advanced Fusarium Keratitis Progressing to Endophthalmitis. *Cornea*. 2003; 22(4): 300-303.
6. Lin HC, Chu PH, et al. Clinical experience in managing fusarium solani keratitis. *Int J Clin Pract*, 2005; 59, 5, 549-554.
7. Xie L, Zhai H, et al. Antifungal Susceptibility for Common Pathogens of Fungal Keratitis in Shandong Province, China. *Am J Ophthalmol* 2008;146: 260-265.
8. Verma S, Tuft SJ. Fusarium solani keratitis following LASIK for myopia. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1190-1.
9. Vemulakonda GA, Hariprasad SM, Mieler WF, et al. Aqueous and vitreous concentration following topical administration of 1% voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 18-22.
10. Hariprasad SM, Mieler WF, Lin TK, et al. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 871-878.
11. Marangon FB, Miller D, Giaconi JA, et al. In vitro investigation of voriconazole susceptibility for keratitis and endophthalmitis fungal pathogens. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 820-5.
12. Hariprasad SM, Mieller WF, Holz ER, et al. Determination of vitreous, aqueous and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 42-7.
13. Gao H, Pennesi M, Shah K, et al. Safety of intravitreal voriconazole: electroretinographic and histopathologic studies. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2003; 101: 183-90.
14. Xie L, Dong X, Shi W. Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1070-4.
15. Shi W, Wang T, Xie L, et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of recurrent fungal keratitis after corneal transplantation. *Ophthalmology* 2010.
16. Ti SE, Scott JA, Janardhanan P, Tan DT. Therapeutic keratoplasty for advanced suppurative keratitis. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 755-62.
17. Geria RC, Wainsztein RD, Brunzini M, et al. Infectious keratitis in the corneal graft: treatment with partial conjunctival flaps. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 298-302.
18. Yao YF, Zhang YM, et al. Therapeutic penetrating keratoplasty in severe fungal keratitis using cryopreserved donor corneas. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 543-547.