

Queratitis micótica. Caso clínico

Mycotic keratitis. Case report

DÍAZ ALEMÁN VT¹, PERERA SANZ D¹, RODRÍGUEZ MARTÍN J¹, ABREU REYES JA²,
AGUILAR ESTÉVEZ JJ¹, GONZÁLEZ DE LA ROSA MA²

RESUMEN

Introducción: Las queratitis por hongos filamentosos son más frecuentes en zonas de países de clima tropical y subtropical. En zonas templadas o frías dominan las queratitis por hongos levaduriformes.

Caso clínico: Le presentamos un caso de queratitis micótica producida por un hongo filamentosos (*Fusarium*) en un paciente de mediana edad. Se le trato en un principio con colirio de fluconazol y clorhexidina. Posteriormente se instauró tratamiento con colirio natamicina, resolviéndose la queratitis.

Conclusión: Creemos en la utilidad del colirio de natamicina en las queratitis por hongos filamentosos. Si no disponemos de éste, considerar el uso del colirio de clorhexidina. Considerar el uso de voriconazol tópico y sistémico en casos refractarios.

Palabras claves: Queratitis, hongo, natamicina, clorhexidina.

ABSTRACT

Introduction: Mycotic keratitis caused by filamentous fungi is more frequent in tropical and subtropical countries. In mild and cold regions yeast and yeast-like keratitis are more frequent.

Case report: We present a case of mycotic keratitis by filamentous fungi (*Fusarium*) in a middle-aged patient. We start the treatment with topical fluconazol and chlorhexidine. Subsequently we use natamycin.

Conclusion: We think that natamycin is very useful in mycotic keratitis by filamentous fungi. If we do not have natamycin, we can consider the use of topical chlorhexidine. We can even use topical and systemic voriconazol in resistant cases.

Key words: Keratitis, fungi, natamycin, chlorhexidine.

¹ Licenciado en Medicina.

² Doctor en Medicina.

INTRODUCCIÓN

Los hongos son una causa poco frecuente de queratitis en los países con clima templado y en las regiones industrializadas. Sin embargo constituyen un problema sanitario en las zonas rurales de los países de clima tropical y subtropical en vía de desarrollo. El porcentaje de queratitis infecciosas causadas por hongos y su incidencia aumenta al disminuir la latitud y aumentar la temperatura ambiental. Así, en países de latitudes tropicales como de sur de la India (latitud 10°) los hongos representan el 44% de las úlceras corneales infecciosas, en Ghana (latitud 10°) el 37,6%, en Florida (latitud 25°) el 30%; en Nueva York (latitud 40°), Londres (latitud 50°) o Suiza menos del 3%. Existen múltiples especies capaces de producir queratitis (tabla 1). Los más frecuentes generalmente son *Cándida*, *Aspergillus* y *Fusarium*. Otra causa menos frecuente son los hongos dematiáceos (hongos filamentosos de pigmentación oscura) como la *Curvularia*, *Alternaria* y *Bipolaris* (1,2).

La mayor parte de queratitis producidas por hongos filamentosos son debidas a especies de *Fusarium* (*F. solani* es el más frecuente) o *Aspergillus* (*A. fumigatus* es el más frecuente). Predominan en zonas de clima tropical y subtropical de países en vía de desarrollo o subdesarrollados (1-3). Suelen aparecer en personas jóvenes sanas que viven o trabajan en ambiente rural. Estos hongos no son capaces de penetrar en el epitelio corneal intacto, por lo que la invasión corneal suele ser secundaria a un traumatismo corneal con material orgánico. Éste, que puede ser de origen vegetal o animal, es el responsable de implantar las conidias directamente en el estroma o en el epitelio corneal. No son requisitos para una infección corneal por un hongo filamentoso la administración previa de corticoides ni antibióticos de amplio espectro (3). Los factores ambientales (humedad, lluvia o viento) así como los cambios estacionales influyen, no sólo en el desarrollo de una queratitis micótica, sino que también en el tipo de hongo inductor (4). Por último señalar que la presencia de conjuntivitis alérgica y el uso de lentes de contacto son

dos factores predisponentes en el desarrollo de una úlcera micótica. Se han aislado especies de *Fusarium* en lentes de contacto durante el uso de las mismas (3).

Las queratitis debidas a hongos levaduriformes, son más frecuentes en zonas de clima templado y frío (1-3). Suelen aparecer en ojos de pacientes con enfermedades oculares o sistémicas predisponentes. Los pacientes con queratitis seca, úlceras neurotróficas, queratitis herpéticas, transplantes de cornea, portadores de lentes de contacto, uso de esteroides tópicos, estados de inmunosupresión y diabetes mellitus, son susceptibles de padecer una úlcera micótica por levadura. Entre los hongos levaduriformes, destacar la *Cándida* (*C. albicans*) que generalmente coloniza la conjuntiva y borde palpebral en personas sanas y es responsable de la mayor parte de las queratitis micóticas por levaduras (5).

El clima subtropical de Canarias hace que la frecuencia de querato micosis en nuestros hospitales sea mayor que en el resto del territorio nacional. Por lo tanto, es necesario disponer de un arsenal terapéutico y de un protocolo de actuación adecuados para hacer frente a esta grave patología ocular en caso que se presente.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 39 años de edad, trabajadora en el servicio doméstico, sin antecedentes personales ni familiares de patología ocular o sistémica, acude a urgencias del Hospital Universitario de Canarias por dolor y epifora en su ojo izquierdo. El cuadro clínico comenzó de forma espontánea tres días antes de la visita a nuestro hospital, no registrándose en la historia clínica antecedentes de traumatismo ocular ni tratamientos prolongados con corticoides ni antibióticos tópicos. Previamente a la visita a nuestro centro, la paciente acudió a su centro de salud donde le recetaron una gota de un colirio compuesto por una combinación de corticoide y antibiótico cuatro veces al día. Este tratamiento lo mantuvo durante dos días.

En la exploración oftalmológica de la paciente se aprecia una agudeza visual de 0,2

en su ojo izquierdo. En el segmento anterior se aprecia una intensa hiperemia ciliar, úlcera corneal paracentral de color grisáceo, con infiltración del estroma y placa endotelial. Leve reacción en cámara anterior con un hipopión de pequeño tamaño. La tensión ocular y el segmento posterior fueron normales. La exploración del ojo derecho fue normal.

Ante la gravedad del cuadro clínico, se procede a la toma de una muestra corneal mediante la técnica de raspado con bisturí de 45 grados, remitiéndose posteriormente al Servicio de Microbiología de nuestro hospital para su identificación. Mientras tanto, se instaura tratamiento empírico tópico con colirios antibióticos sin corticoides.

Se identificó como agente etiológico causante de esta queratitis, un hongo filamentoso que pertenece a la especie *Fusarium*. Dada la gravedad del cuadro ocular y a priori su mal pronóstico, decidimos proceder al ingreso de la paciente para un control más estricto. Dada la escasa disponibilidad de antifúngicos tópicos en nuestra farmacia hospitalaria, solicitamos el pedido urgente del colirio de Natamicina 5% al extranjero e instauramos tratamiento con colirio de Clorhexidina 0,2% una gota cada dos horas (impares), Fluconazol 0,2% una gota cada dos horas (pares), colirios antibióticos, ketoconazol 400 mg/día y corticoides sistémicos a baja dosis. Solicitamos valoración por parte del servicio de medicina interna para descartar enfermedad sistémica concomitante. Los estudios realizados a este respecto fueron negativos, incluido serología VIH.

Durante dos semanas la queratitis micótica mejoró lentamente, resolviéndose el hipopión, no apreciándose signos de progresión ni de perforación ocular. Una vez que disponeamos del colirio de natamicina 5% comenzamos el tratamiento con gotas horarias durante dos días y cada dos horas durante cinco días, y suspendimos los colirios de clorhexidina y fluconazol. En poco tiempo apreciamos mejoría clínica de su queratitis, permitiéndonos dar de alta a la paciente para control ambulatorio.

A los seis meses del inicio del cuadro ocular la paciente presenta un pequeño leucoma

Tabla 1. Principales agentes etiológicos en las queratitis micóticas

Hongos filamentosos: *Fusarium sp.*, *Aspergillus sp.*, *Acremonium sp.*, *Penicillium sp.*, *Paecilomyces sp.*, *Pseudallescheria sp.*, *Cylindrocarpon sp.*, *Beauveria sp.*, *Cephalophora*, *Volutella*, *Geotrichum*, *Mirathecum*, *Ustilago*, *Tritirachium*, *Epidermophyton*, *Neurospora*, *Glenospora*, *Sphaeropsis*, *Diplosporium*, *Curvalaria*, *Bipolaris*, *Altermania*, *Exophiala*, *Cladosporium*, *Phialophora*, *Fonsecaea*, *Lasiodiplodia*, *Colletotrichum*, *Phomam oculo-hominis*.

Levaduras: *Candida sp.*, *Rhodotorula sp.*, *Trichosporon sp.*, *Cryptococcus sp.*, *Rhodospodidium*.

Hongos dismórficos: *Blastomyces*, *Paracoccidioides*, *Sporothrix*.

paracentral residual con una zona de adelgazamiento corneal adyacente. Su agudeza visual es de 0,8 (fig. 1).

DISCUSIÓN

Estamos ante un caso de queratitis micótica por hongo filamentoso en una paciente de mediana edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, ni factores oftalmológicos predisponentes, como haber sufrido un traumatismo ocular con material orgánico (1-3,5). Entre el 40 al 60% de las queratitis producidas por hongos filamentosos existe dicho antecedente, pero es posible que falte (6), por lo tanto, éste constituye un factor de riesgo y no un dato patognomónico de las queratitis micóticas por hongos filamentosos.

Constituyen factores de mal pronóstico en la evolución de una queratitis micótica, el número de microorganismo implicados en la infección (1), la profundidad del infiltrado corneal (7), el retraso en el diagnóstico y tratamiento (8), que el agente causal sea un *Fusarium* (7,9) el uso en el tratamiento de corticoides tópicos, ya que estos aumentan la proliferación y penetración corneal del hongo

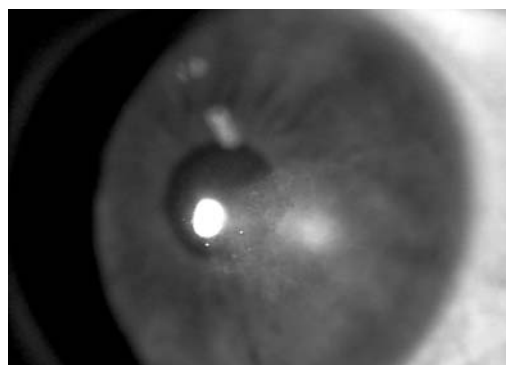


Fig. 1.

(8), y la concomitancia con la queratitis de una enfermedad grave de la superficie ocular (1). Nuestro caso, al tratarse de una queratitis por *Fusarium* y al haber sido tratada por error durante dos días con un colirio combinación de antibióticos con corticoides, datos que ensombrecen el pronóstico, decidimos ingresar a la paciente para un control más estricto y un mejor cumplimiento del tratamiento.

Actualmente, dos de los problemas que se enfrenta el oftalmólogo a la hora de plantear un enfoque terapéutico correcto ante una queratitis micótica pasa por responder a dos preguntas fundamentales; ¿qué fármacos antifúngicos tópicos y sistémicos se deben prescribir? y ¿cuáles de ellos dispongo en mi farmacia hospitalaria? La mayoría de hospitales en nuestro entorno no realizan fungigramas. Por lo tanto, el enfoque terapéutico se basa en la revisión de la literatura médica sobre los efectos de un antifúngico sobre un hongo determinado. En cambio la segunda cuestión depende de factores que están fuera del alcance del oftalmólogo. Existen pocos preparados comerciales y muchos de ellos no están disponibles de forma rutinaria. En nuestro caso, al carecer la farmacia hospitalaria de colirios antifúngicos eficaces decidimos comenzar tratamiento con clorhexidina 0,2%. Esta decisión está abalada por la literatura científica al haberse realizados estudios *in vivo* donde se demuestra que la aplicación tópica de clorhexidina 0,2% de forma horaria durante los 5 primeros días presenta mejores resultados que el fármaco de elección, la natamicina al 2,5% o 5% (10,11). La clorhexidina digluconato es un agente antiséptico que se ha usado de forma rutinaria en la prác-

tica clínica desde hace más de 40 años. Las características antisépticas y aplicaciones de la clorhexidina digluconato han sido descritas por Denton (12). Su huso incluye desde esterilización de la piel, prevención de sepsis en quemados, prevención de infecciones urinarias en pacientes sondados, antisepsia en maniobras obstétricas. A nivel ocular se ha demostrado su eficacia en infecciones por bacterias Gram+, y Gram – (11), *Acanthamoeba* (13,14), e incluso por *Chlamydia trachomatis* (15). Sin embargo se han descrito casos de mala tolerancia ocular en el tratamiento con clorhexidina 0,2%. Esta intolerancia se manifiesta en forma de dolor y sensación de escozor, inflamación palpebral y quemosis conjuntival (11). En nuestro caso, estas se hicieron presente al segundo día de tratamiento en forma de escozor y dolor ocular. No decidimos suspender el tratamiento, sino reducirlo, llegando a desaparecer la sintomatología al bajar la posología a una gota cada seis horas.

Los antifúngicos se clasifican en macrólidos poliénicos y azoles. Dentro de los macrólidos poliénicos se encuentra la natamicina al 2,5% y al 5%, de elección en el tratamiento de las queratitis por hongos filamentosos (*Fusarium* y *Aspergillus*), siendo de menor efectividad ante la *Cándida* (16,17). Sólo se puede administrar de forma tópica y no se encuentra comercializada como colirio en España. Tiene una baja toxicidad corneal pero no atraviesa el epitelio corneal intacto. Con frecuencia se adhiere al lecho de la úlcera (1) (fig. 2). Comenzamos su aplicación horaria durante dos días y cada dos horas durante cinco días, posteriormente reducimos la dosis de forma paulatina. El fármaco fue bien tolerado por la paciente, no siendo necesario ajustar la dosis. Otro antifúngico macrólido es la anfotericina B, fármaco de elección en el tratamiento de las queratitis por *Cándida*, (anfotericina B tópica al 0,15-0,25%) siendo menos eficaz en las infecciones por hongos filamentosos (16).

En el grupo de los azoles se dividen en imidazoles y triazoles. Dentro del grupo de los imidazoles, disponemos del ketoconazol, antifúngico de amplio espectro con actividad frente a hongos filamentosos y *Cándida*. Sólo

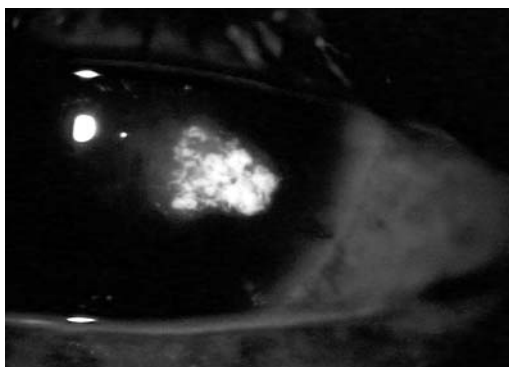


Fig. 2.

se puede administrar de forma sistémica y alcanza niveles terapéuticos en córnea y humor acuoso. Se han descrito casos de hepatotoxicidad por lo que es necesario realizar controles analíticos seriados durante su administración (9,16). En nuestro caso optamos por este antifúngico sistémico, por su buena penetrancia ocular y su amplio espectro de acción. Mantuvimos el tratamiento con ketoconazol 400 mg/día durante un mes, durante el cual se realizaron dos analíticas de control, no detectándose signos de hepatotoxicidad.

Formando parte de los antifúngicos triazoles, disponemos del itraconazol y fluconazol. El fluconazol tiene una excelente eficacia ante las *Cándidas* y menor efectividad ante los hongos filamentosos (8). Su formulación tópica, fluconazol 0,2%, tiene una penetrancia ocular mayor que la anfotericina B y la natamicina y una baja toxicidad ocular. Algunos autores lo utilizan como primera opción para el tratamiento de las queratitis por *Cándida* (1,8). En el momento del ingreso de nuestra paciente, el único antifúngico del que disponíamos formulación tópica fue el fluconazol 0,2%, aunque no fuese el más indicado en casos de queratitis micóticas por hongos filamentosos, iniciamos el tratamiento con buena tolerancia. Suspendimos el tratamiento con fluconazol 0,2% y clorhexidina 0,2% cuando comenzamos el tratamiento con natamicina 5%. Tomamos esta decisión porque que no se ha demostrado la eficacia clínica del uso de dos antifúngicos tópicos en el tratamiento de una queratitis micótica (1,9).

A parte de tratamiento antifúngico, iniciamos tratamiento con antibióticos de amplio espectro, ya que en algunos trabajos se han encontrado la asociación bacteria-hongo en un 26% de las queratitis micóticas (18). Se recogieron dos muestras para cultivos durante el seguimiento del paciente en los que no se encontró evidencia de sobre infección bacteriana de la queratitis.

El voriconazol y ravuconazol son dos nuevos antifúngicos triazólicos derivados del fluconazol, que se caracterizan por su amplio espectro de acción. El voriconazol ha mostrado tener mayor actividad *in vitro* que el anfotericina B y fluconazol, ante cepas de *Cándida* (siendo la más susceptible la *C. albicans*)

(19) y ante cepas de hongos filamentosos como *Aspergillus sp*, *Fusarium sp*, *Pseudallescheria sp*, *Penicillium sp*, *Acremonium sp* (19-21). Otros hongos como *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Scedosporium apiospermum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, y *Cryptococcus neoformans* son sensibles al voriconazol (21). Su administración sistémica a demostrado tener buena penetrancia ocular, encontrándose concentraciones mínimas inhibitorias eficaces en humor vítreo y acuoso tras dos días de tratamiento con voriconazol oral (400 mg/día) (22). La formulación tópica del colirio de voriconazol (3 µg/mL), presenta buena estabilidad y actividad antifúngica durante 21 días (23). La administración intravítrea de voriconazol (25 µg/ml) a demostrado ser eficaz frente a las endoftalmiis fúngicas refractarias e inocua para las estructuras oculares. La agencia americana del medicamento (Food and Drug Administration, FDA) a aprobado el uso de voriconazol para casos de infecciones micóticas refractarias a otros agentes antifúngicos. Aunque dada las características de voriconazol, algunos autores consideran este fármaco como de primera elección ante un caso de endoftalmiis fúngica (22). A igual que el ketoconazol, posee hepatotoxicidad siendo necesario realizar controles seriados de la función hepática.

CONCLUSIÓN

Ante una queratitis es primordial conocer su agente etiológico. Si este es desconocido, una correcta anamnesis nos puede ayudar a orientarnos. Nuca aplicar corticoides tópicos de forma empírica.

Si se trata de un paciente joven sin antecedentes de enfermedades oculares ni sistémicas, con historia de haber sufrido un traumatismo ocular con material vegetal, sospechar un hongo filamentosos e iniciar tratamiento con natamicina como primera opción.

Si se trata de un paciente con trastornos crónicos de la superficie ocular, sobre todo si ha estado en tratamiento con corticoides tópicos, sospechar *Cándida*, e iniciar tratamiento

con anfotericina B o fluconazol tópicos como primera opción.

En caso de no disponer del agente antifúngico adecuado, se puede plantear el uso de clorhexidina tópica hasta que éste esté disponible.

En caso de una queratitis fúngica refractaria al tratamiento inicial, deberíamos considerar el uso de voriconazol tópico y sistémico como segunda opción.

Si el paciente presenta factores de mal pronóstico se debe ser agresivo con el tratamiento. Valorar el uso de antifúngicos sistémicos y considerar el ingreso hospitalario para un control más estricto.

BIBLIOGRAFÍA

- Sedo S, Iribarne Y, Fossas M, Vendrell C, Ortiz F. Queratitis Fúngica. *Annals d'Oftalmologia* 2003; 11(3): 168-175.
- Mohanty Pk et al. Prevalence of mycotic infections of the external eye. *Indian J Ophthalmol* 1984; 32: 153-5.
- David V Seal et al. Ocular infection. 1998. Ed. Martin Dunitz.
- Thomas PA. Mycotic keratitis: an under-estimated mycosis. *J Med Vet Mycol* 1994; 32: 235-256.
- Khalid FT, Robert AH. *Infection of the Eye*. 1986. Ed Little Brown.
- Rosa et al. The changing spectrum of fungal keratitis in South Florida. *Ophthalmology* 1994; 101: 1005-13.
- Vemuganti GK, Garg P, Gopinathan U, et al. Evaluation of agent and host factors in progression of mycotic keratitis. *Ophthalmology* 2002; 109: 1538-46.
- Zloty P. Diagnosis and management of fungal keratitis. *American Academy of Ophthalmology. Focal points* 2002; 20(6): 1-13.
- Jones DB. Diagnosis and management of fungal keratitis. In: *Duane's Clinical Ophthalmology* 1997; vol 4/chap 21: 1-19.
- Rahman MR, Minassian DC, Srinivasan M, Martin MJ, Johnson GJ. Trial of chlorhexidine gluconate for fungal corneal ulcers. *Ophthalmic Epidemiol* 1997; 4(3): 141-9.
- M Rezanur Rahman, Gordon J Johnson, Rabiul Husain, Shahe A Howlader, Darwin C Minasian. Randomised trial of 0.2% chlorhexidine gluconate and 2.5% natamycin for fungal keratitis in Bangladesh. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 919-925.
- Denton GW. Disinfectants and antiseptics. A. by chemical type: chlorhexidine. In: Block SS, ed. *Disinfection, sterilization and preservation*. 4th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1991: 274-87.
- Hay J, Kirkness CM, Seal DV, et al. Drug resistance and *Acanthamoeba* keratitis: the quest for alternative antiprotozoal chemotherapy. *Eye* 1994; 8: 555-63.
- Seal D, Hay J, Kirkness C, et al. Successful medical therapy of *Acanthamoeba* keratitis with topical chlorhexidine and propamidine. *Eye* 1996; 10: 413-421.
- Nisbet IT, Graham DM, Spicer PE, et al. Chlorhexidine as an effective agent against *Chlamydia trachomatis* in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 16: 855-7.
- Tanure MAG, Cohen EJ. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania. *Cornea* 2000; 19(3): 307-12.
- O'day D, Head WS. Advances in the management of keratomycosis and *acanthamoeba* keratitis. *Cornea* 2000; 19(5): 681-7.
- Rondeau N, Bourcier T, Chaumeil C. Les keratomycoses au Centre Hospitalier National d'Ophthalmologie des Quinze-vingts. *J Fr Ophthalmol* 2002; 25(9): 890-6.
- Marco F, Pfaller MA, Messer SA, et al. Antifungal activity of a new triazole, voriconazole (UK-109, 496), compared with three other antifungal agents tested against clinical isolates of filamentous fungi. *Med Mycol* 1998; 36: 433-436.
- Maesaki S, Iwakawa J, Higashiyama Y, et al. Antifungal activity of a new triazole, voriconazole (UK-109496), against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *J Infect Chemother* 2000; 6: 101-103.
- Kappe R. Antifungal activity of the new azole UK-109, 496 (voriconazole). *Mycoses* 1999; 42(suppl 2): 83-86.
- Mieler et al. Safety of intravitreal voriconazole: electroretinographic and histopathologic studies. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2003; 101: 183-190.
- Isla Tejera B, Garzas Martín de Almagro C, Cárdenas Aranzana M, Pérez Rodrigo I, Aumente Rubio MD, Gordillo Sánchez R. Estabilidad y actividad in vitro de voriconazol en colirio a una concentración de 3 µg/mL. *Farm Hosp* 2005; 29: 331-334.