

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional /Chirinos-Saldaña P, Alatrística-Liñán M. Perfil clínico-epidemiológico y tendencias en el éxito del tratamiento de la queratitis micótica en un instituto oftalmológico del norte del Perú. Estudio de 10 años. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 3 de julio de 2024 [citado 3 de julio de 2024];17(2). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2024.172.2237](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2024.172.2237)

Recibido / 29/10/2023

Aceptado / 30/05/2024

Publicación en Línea / 03/07/2024



Perfil clínico-epidemiológico y tendencias en el éxito del tratamiento de la queratitis micótica en un instituto oftalmológico del norte del Perú. Estudio de 10 años

Clinical-epidemiological profile and trends in the treatment of fungal keratitis in an ophthalmological institute in northern Peru. A 10-year study

Patricia Chirinos-Saldaña^{1,2,a,b,c}, Maritza Alatriza-Liñán^{2,b}

¹ Escuela de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo

² Departamento de Córnea, Instituto Regional de Oftalmología, Trujillo, Perú.

^a Maestra en Ciencias de la Investigación Clínica

^b Médico Oftalmólogo, ^c Especialista en Córnea

Correo electrónicos y códigos ORCID:

Patricia Chirinos-Saldaña: mchirinos2@upao.edu.pe, ORCID: 0000-0001-6421-3126

Maritza Alatriza-Liñán: maritzamed21@hotmail.com, ORCID: 0009-0005-8187-6243

Declaración de conflicto de interés: ninguno que declarar.

Autor Corresponsal:

Patricia Chirinos-Saldaña, correo electrónico: mchirinos2@upao.edu.pe

Dirección: Natasha Alta Mz P Lte 7A, Trujillo, Perú.

Financiamiento: autofinanciado

Contribución de los autores:

P.CH.S: Conceptualizó, diseñó la metodología, condujo la investigación, analizó los datos, redactó y revisó la versión final.

M.A.L.: Conceptualizó, condujo la investigación, analizó los datos, redactó el borrador inicial, revisó la versión final.

RESUMEN:

Objetivo: Caracterizar el perfil epidemiológico y clínico de la queratitis micótica (QM), y analizar las tasas de éxito de las modalidades de su tratamiento durante la década 2009-2018 en el Instituto Regional de Oftalmología de Trujillo, Perú.

Materiales y métodos: estudio retrospectivo y descriptivo de datos extraídos de historias clínicas de pacientes con QM. Se estudiaron variables demográficas, clínicas, microbiológicas, factores de riesgo, modalidades de tratamiento y complicaciones. Se calcularon las tasas de éxito anual y global para el tratamiento médico (TM) y quirúrgico (TQ) de primera y segunda línea.

Resultados: Se estudiaron 345 pacientes, la edad fue 44.4 +/- 16.6 años, el 75.4% fueron varones. El 90.4% reportaron uno o más factores de riesgo, siendo el más frecuente el trauma ocular (81.2%). Las úlceras fueron mayoritariamente centrales (61.5%). La positividad del cultivo fue del 35.8%, aislándose hongos filamentosos en el 92.3%. El TM fue la modalidad de tratamiento preferente y su uso se incrementó año tras año. El éxito global del TM, TQ de primera línea y TQ de segunda línea fue de 59.2%, 68.6% y 65.1%, respectivamente. Luego del TM y TQ, se alcanzaron agudezas visuales \geq 20/60 en el 43.3% y 8.8% de los casos respectivamente.

Conclusiones: La QM predominó en adultos varones jóvenes con antecedente de trauma ocular. Las úlceras corneales comprometieron principalmente el eje visual. La positividad del cultivo fue baja, aislándose hongos filamentosos en la mayoría de los casos. El éxito del TQ fue superior al del TM, aunque resultando en peores agudezas visuales.

Palabras claves: Queratitis; Infecciones fúngicas del ojo; Terapéutica; Antifúngicos

ABSTRACT

Purpose: To characterize the epidemiological and clinical profile of fungal keratitis (FK) and analyze the success rates of its treatment modalities during the decade 2009-2018 at the Regional Institute of Ophthalmology of Trujillo, Peru.

Materials and Methods: Retrospective and descriptive study of data extracted from medical records of patients with FK. Variables such as demographic, clinical, microbiological, risk factors, treatment modalities, and complications were studied. Annual and overall success rates of medical treatment (MT) and first and second-line surgical treatment (ST) were calculated.

Results: 345 patients were studied, with a mean age of 44.4 +/- 16.6 years, of whom 75.4% were males. 90.4% reported one or more risk factors, with ocular trauma being the most frequent (81.2%). Ulcers were predominantly central (61.5%). Culture positivity was 35.8%, with filamentous fungi isolated in 92.3% of cases. MT was the preferred treatment modality, and its use increased annually. The overall success rates of MT, first-line ST, and second-line ST were 59.2%, 68.6%, and 65.1%, respectively. After MT and ST, visual acuities \geq 20/60 were achieved in 43.3% and 8.8% of cases, respectively.

Conclusions: FK predominated in young adult males with a history of ocular trauma. Corneal ulcers mainly affected the visual axis. Culture positivity was low, with filamentous fungi isolated in most cases. The success of ST was higher than that of MT, although resulting in worse visual acuities.

Keywords: Keratitis; Fungal Eye Infections; Therapeutics; Antifungals

INTRODUCCIÓN:

La queratitis micótica (QM) es la infección de la córnea por microorganismos fúngicos. Es una condición que presenta desafíos en su diagnóstico y tratamiento, por lo que, si no es tratada de forma oportuna y adecuada, suele ocasionar secuelas severas a nivel corneal e intraocular (1,2).

Los principales agentes causales de la queratitis micótica pueden clasificarse en tres tipos: hongos filamentosos, levaduras y hongos dimórficos, siendo los hongos filamentosos *Fusarium* y *Aspergillus* los agentes etiológicos más comúnmente aislados en las series mundiales. Se han identificado diversos factores de riesgo, el más frecuente es el trauma ocular provocado con material de origen vegetal, sin embargo, otras condiciones como enfermedad crónica de la superficie ocular, uso crónico de esteroides tópicos, y el uso de lentes de contacto pueden también ser factores predisponentes (3,4)

Existen múltiples agentes antimicóticos, que han sido utilizados para tratar la queratitis micótica, siendo los más frecuentemente empleados la natamicina, anfotericina B, fluconazol, miconazol y voriconazol. Éstos se administran principalmente por vía tópica o por vía intraestromal o intracameral. La natamicina es la droga de elección en infecciones por hongos filamentosos, sin embargo, su uso es limitado en nuestro medio debido a su escasez y costo elevado (5,6). Algunos factores que influyen negativamente en el éxito del tratamiento médico (TM) de la queratitis micótica son el crecimiento lento y dificultoso de los hongos en los cultivos, respuesta lenta o poco satisfactoria al TM disponible en el mercado actual, limitada disponibilidad de los fármacos de primera elección en presentación oftálmica y la aparición de complicaciones intraoculares y secuelas que afectan severamente a la visión. Cuando el tratamiento médico falla, es necesario el abordaje quirúrgico. La queratoplastia puede ser necesaria en aproximadamente el 31-35% de los casos con un éxito variable que depende de la prontitud del abordaje y tipo de queratoplastia (7,8). Cuando no es posible obtener un injerto de córnea, otros tratamientos alternativos se han empleado con propósitos tectónicos, tales como el parche con adhesivos (fibrina, cianocrilato), el colgajo conjuntival e injertos de membrana amniótica (9,10).

El tratamiento de las infecciones suele sufrir variaciones con el paso del tiempo debido a una serie de factores como cambios epidemiológicos, climáticos, alteración de la virulencia de los microorganismos, aparición de nuevos patógenos, nuevas terapias, etc., por lo que, al ser un escenario dinámico, su estudio permite identificar los esquemas de tratamiento más efectivos, para poblaciones específicas de un área geográfica determinada. En este contexto, el presente estudio busca caracterizar tanto clínica como epidemiológicamente a los pacientes con QM y analizar la evolución de los diversos patrones de tratamiento utilizados durante la década 2009 – 2018, evaluando sus tasas de éxito.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de datos extraídos de las historias clínicas de pacientes con queratitis micótica atendidos en el Instituto Regional de Oftalmología (IRO) de Trujillo, La Libertad - Perú, durante el periodo comprendido entre el 01 de enero 2009 al 31 de diciembre del 2018. Se extrajeron inicialmente 10 310 historias con el código CIE-10: H16.0 queratitis de la base de datos de archivo clínico institucional. Cada historia fue revisada excluyendo diagnósticos como queratitis químicas, infecciosas de otra etiología, trauma ocular, ojo seco, etc., resultando en total 381 historias clínicas de pacientes con queratitis micótica. Se incluyeron en el estudio pacientes de todas las edades y de ambos sexos con diagnóstico de queratitis micótica clínico y/o microbiológico (frotis directo y/o cultivo) y se excluyeron los casos con falta de seguimiento luego de la primera consulta en el establecimiento.

De cada historia clínica se extrajeron los datos correspondientes a las siguientes variables:

- Demográficas: edad (años), sexo (masculino/femenino), zona de residencia (urbano/rural), procedencia por departamento (La Libertad, Ancash, Cajamarca, etc), ocupación (agricultor, ama de casa, obrero, etc).
- Clínicas: tiempo de enfermedad (días), lateralidad (ojo derecho/ izquierdo), zona afectada (central= 4 mm centrales, paracentral = área concéntrica mayor a 4 mm hasta los 8 mm, periférica= área concéntrica mayor a 8 mm hasta los 10 mm y limbar = área por fuera de los 10 mm), tamaño de úlcera (mm), presencia de hipopion, agudeza visual (unidad de Snellen) al ingreso y al alta (o en su defecto en su última visita de seguimiento).
- Factores de riesgo o antecedente de importancia: enfermedad ocular o sistémica coexistente, cirugía ocular previa, uso de lentes de contacto, antecedente de trauma (registrando además el material asociado al trauma), uso de esteroides, tratamiento médico (ej. antibiótico, antiviral, antimicóticos, etc) o quirúrgico (colgajo conjuntival, queratoplastia penetrante, etc) previo al ingreso.
- Microbiológicas: modo de detección (frotis y/o cultivo), si el cultivo fue positivo: se registró el tipo de hongo, género y especie.
- Modalidad de tratamiento instaurado:
 - Tratamiento médico (TM): incluyó antimicóticos tópicos y/o antimicóticos sistémicos prescritos al ingreso en la institución.
 - Tratamiento quirúrgico (TQ): incluyó colgajo conjuntival, queratoplastia terapéutica, evisceración, etc., los cuales pudieron ser realizados como primera línea de tratamiento (al ingreso) o segunda línea de tratamiento (en los casos en que falló el tratamiento médico).
 - Procedimientos coadyuvantes: procedimientos adicionales que complementaron el tratamiento médico o quirúrgico (lavado de cámara anterior, inyección intracameral, inyección intraestromal de antimicóticos, injerto de membrana amniótica, parche de cianocrilato, etc.)

- Complicaciones: endoftalmitis, perforación corneal, escleritis, etc.
- Secuelas: catarata, glaucoma, anoftalmia, etc.

Con la información registrada en las visitas de seguimiento se calculó:

- Tasa de éxito del TM (N° pacientes curados que iniciaron tratamiento médico al ingreso / total de pacientes que iniciaron tratamiento médico al ingreso)
- Tasa de éxito del TQ de primera línea (N° pacientes curados a quienes se realizó cirugía al ingreso/ total de pacientes a quienes se les realizó cirugía al ingreso)
- Tasa de éxito del TQ de segunda línea (N° pacientes curados a quienes se realizó cirugía luego de que fallara el TM/ total de pacientes a quienes se les realizó cirugía luego de que fallara el TM).

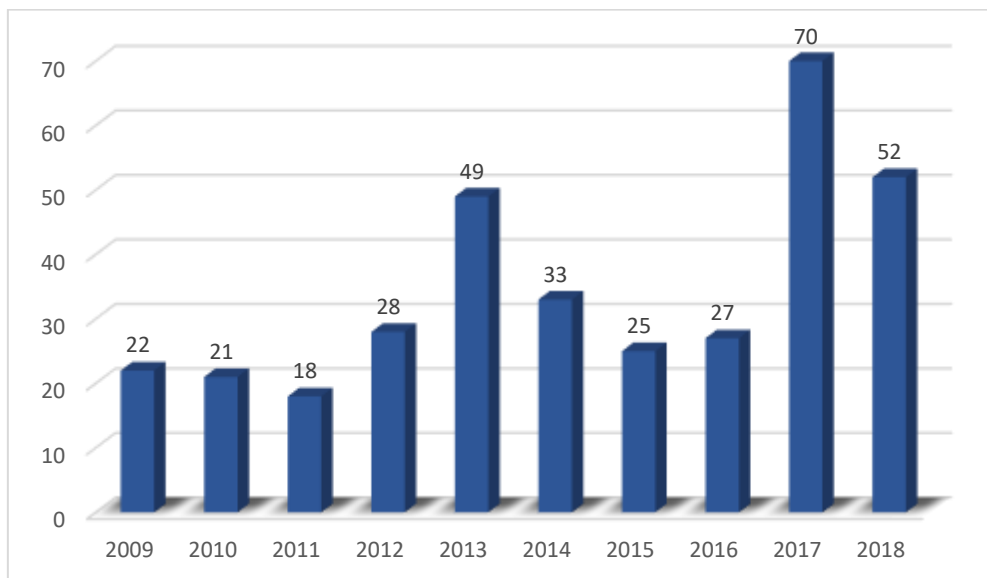
La información obtenida fue introducida en una base de datos y analizada usando el software SPSS versión 25.0. Se empleó estadística descriptiva, calculándose frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas y promedio, desviación estándar y rangos para las variables cuantitativas. Las modalidades de tratamiento y sus tasas de éxito se calcularon para cada año de la década de estudio y las tendencias a lo largo del tiempo se representaron en gráficos.

El estudio recibió la aprobación del comité de ética del Instituto Regional de Oftalmología de Trujillo.

RESULTADOS

En total 345 ojos de 345 pacientes con queratitis micótica cumplieron con los criterios de selección.

FIGURA 1: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON QUERATITIS MICÓTICA ATENDIDOS EN EL IRO DURANTE LA DÉCADA 2009-2018



Durante la década de estudio, el número de pacientes atendidos con el diagnóstico de queratitis micótica fue incrementándose, con un pico máximo en el año 2017 (70 casos), Figura 1.

La edad promedio de los pacientes fue 44.4 ± 16.6 (28-61) años, mayoritariamente del sexo masculino [260 (75.4%)]. Las ocupaciones más frecuentes fueron: agricultor [91 (26.4%)], obrero [85 (24.3%)] y ama de casa [70 (20.3%)]. La mayoría de pacientes [255 (73.9%)] residían en el departamento La Libertad. Trescientos doce (90.4%) de los pacientes reportaron uno o más factores de riesgo, el más frecuente fue el trauma ocular [280 (81.2%)]. De éstos, 134 (47.9%) no indicaron el tipo de material asociado al trauma, y 102 (36.5%) reportaron que el objeto fue de origen vegetal. El uso de esteroides tópicos fue reportado en 41 pacientes (11.9%). En cuanto a las características clínicas, el tiempo de enfermedad fue de 12.6 ± 13.4 (1-120) días. La úlcera estuvo ubicada con mayor frecuencia en la zona central [212 (61.5%)] y paracentral [105 (30.4%)]. El tamaño de la úlcera fue registrado sólo en 214 historias, de las cuales 128 (59.8%) correspondieron a un diámetro entre 2-5 mm y 54 (25.2%) a un diámetro mayor de 5 mm. Al ingreso, 218 pacientes (63.2%) no habían recibido ningún tratamiento, 80 (23.2%) habían recibido antibiótico tópico y 11 (3.2%) habían sido sometidos a colgajo conjuntival en otra institución (Tabla 1).

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON QUERATITIS MICÓTICA ATENDIDOS EN EL IRO EN LA DÉCADA 2009-2018

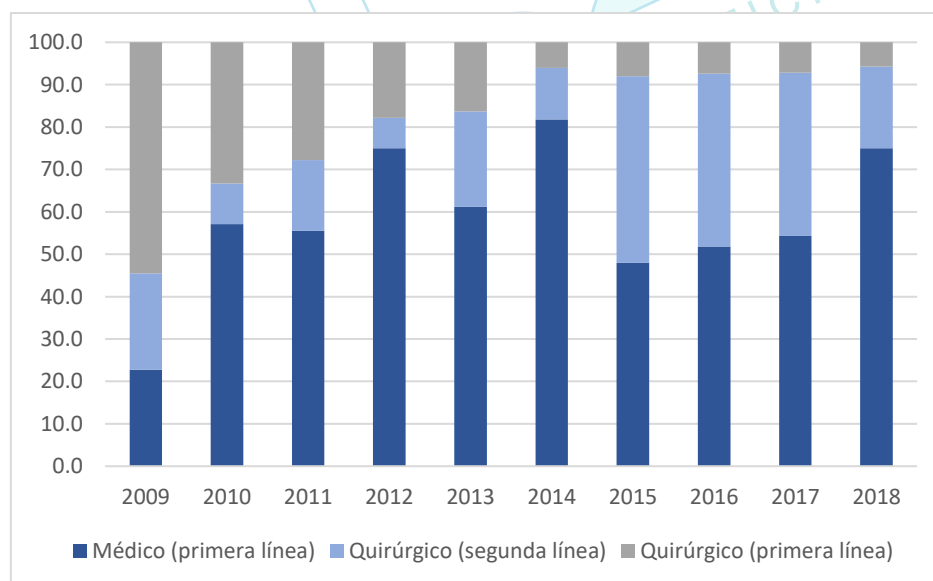
CARACTERÍSTICAS	N°	%
EDAD < 50 años	214	62
≥ 50	131	38
SEXO Masculino	260	75.4
Femenino	85	24.6
ZONA DE RESIDENCIA		
Urbano	180	52.2
Rural	165	47.8
PROCEDENCIA		
La Libertad	255	73.9
Ancash	33	9.6
Cajamarca	19	5.5
Lambayeque	16	4.6
Otros	22	6.4
OCUPACIÓN		
Agricultor	91	26.4
Obrero	85	24.3
Ama de Casa	70	20.3
Empleado	56	16.2
Taxista	17	4.9
Otros	26	7.5
ANTECEDENTE DE TRAUMA	280	81.2
MATERIAL ASOCIADO AL TRAUMA		
Vegetal	102	36.5
Tierra/piedra	18	6.4
Químico /Cemento	14	5
Metal	12	4.2
No descrito	134	47.9
ESTEROIDES TÓPICOS	41	11.9
CIRUGIA OCULAR PREVIA	16	4.6
Pterigion	11	3.2
Catarata	2	0.6
Extracción de cuerpo extraño	2	0.6
Inyección intravítrea	1	0.3
USO DE LENTES DE CONTACTO	8	2.3
ENFERMEDAD OCULAR COEXISTENTE	15	4.3
Enfermedad de superficie ocular	10	2.9
Queratopatía bullosa y Distrofia	2	0.6

Glaucoma	3	0.9
ENFERMEDAD SISTÉMICA COEXISTENTE	18	5.2
Diabetes mellitus	17	4.9
Virus de Inmunodeficiencia humana (VIH)	1	0.3
Artritis reumatoide	1	0.3
ANTECEDENTES DE QUERATITIS INFECCIOSA	8	2.3
FACTOR DE RIESGO NO IDENTIFICADO	33	9.6
TIEMPO DE ENFERMEDAD (días)		
1 a 5	116	33.6
6 a 15	138	40
15 a más	91	26.4
LATERALIDAD		
OD	168	48.7
OI	177	51.3
ZONA AFECTADA		
Central	212	61.5
Paracentral	105	30.4
Periférica	28	8.1
TAMAÑO DE LA ÚLCERA		
< 2mm	32	15
2-5 mm	128	59.8
> 5mm	54	25.2
HIPOPIÓN	88	25.5
TRATAMIENTO MÉDICO PREVIO		
Ninguno	218	63.2
Antibiótico tópico	80	23.2
Antiviral	4	1.2
Antimicótico	10	2.9
Antibiótico + antimicótico	28	8.1
Antiviral + antimicótico	1	0.3
Antibiótico + antiviral	4	1.2
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO PREVIO		
Colgajo Conjuntival	11	3.2
Queratoplastia terapéutica	1	0.3

El diagnóstico fue clínico-microbiológico en la mayoría de los casos [327 (94.8%)] y clínico en 18 casos (5.2%). Los hongos fueron identificados por frotis directo en 190 (55.1%) casos, por frotis y cultivo en 123 (35.7%) y por sólo cultivo en 14 (4.1%) casos. Los cultivos fueron positivos para hongos en 117 casos (35.8%), de los cuales 108 (92.3%) correspondieron a hongos filamentosos. El género *Fusarium* spp. fue aislado con mayor frecuencia en los cultivos [75 casos, (64.1%)] (Tabla 2).

Tabla 2. hongos aislados en cultivos de pacientes con queratitis micótica atendidos en el iro en la década 2009-2018

Tipo de hongo		Género y especie	Nº	%
Filamentoso pigmentado	septado	no <i>Fusarium solani</i>	36	30.8
		<i>Fusarium spp.</i>	29	24.8
		<i>Fusarium moniliforme</i>	10	8.5
		<i>Aspergillus</i>	10	8.5
		<i>Rizoctonia</i>	12	10.3
		<i>Cladosporidium</i>	1	0.9
		<i>Scedosporidium</i>	1	0.9
Filamentoso septado Pigmentado		<i>Curvularia</i>	4	3.4
		<i>Alternaria</i>	5	4.2
Levaduras		<i>Candida</i>	9	7.7
TOTAL			117	100

Figura 2. modalidades de tratamiento de la queratitis micótica en el iro a lo largo de la década 2009-2018

En relación a las modalidades de tratamiento, se observó que el TM fue el tratamiento al ingreso preferente [294 pacientes (85.2%)], con una tendencia ascendente año tras año (de 45% en el 2009 a 95% en el 2018). El TQ de primera línea se realizó en el 14.2 %, realizándose con más frecuencia que el TM sólo en el año 2009. Durante el curso de la enfermedad, el TM falló en 86 casos (29.3%), los cuales fueron sometidos a TQ de segunda línea), la mayoría en el periodo 2015-2017 (Figura 2). El colgajo conjuntival fue el procedimiento más frecuentemente realizado como TQ de primera [47 casos (92.2%) y de segunda línea [71 casos (82.6%)].

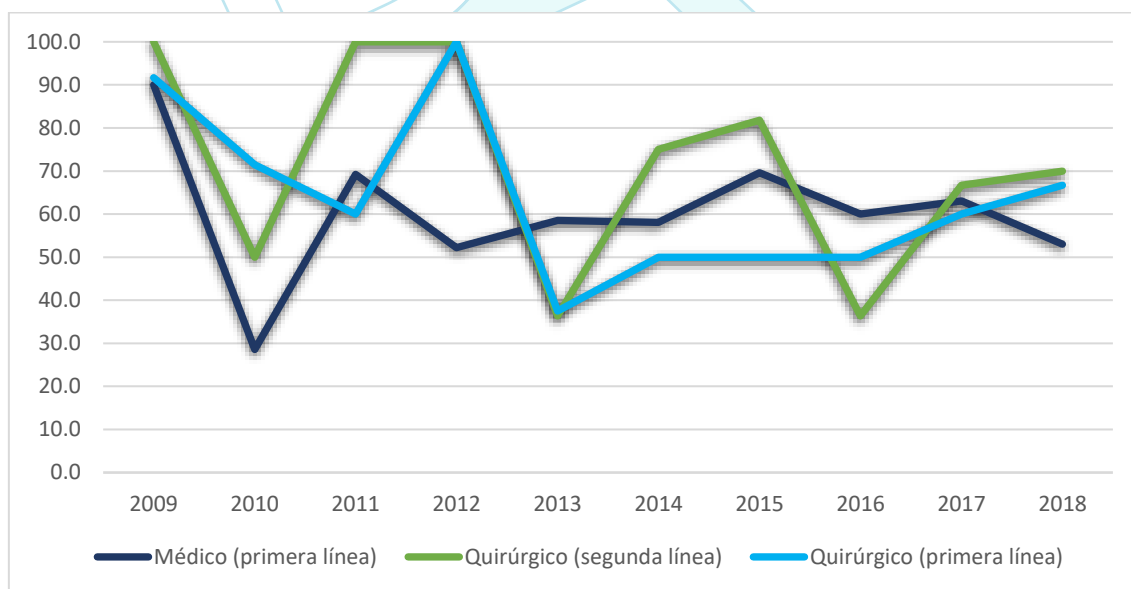
Los medicamentos prescritos como parte del TM fueron principalmente natamicina (91.7%) y anfotericina B (21.5%) por vía tópica, la utilización de esta última se

incrementó a partir del año 2014. Los antimicóticos sistémicos fueron utilizados en el 60,9% de los casos, predominando el Ketoconazol por vía oral (95.7%).

La queratoplastia penetrante terapéutica fue realizada en el 7% de los casos, todos a partir del 2016. Se sometieron a evisceración el 12.8% de los casos, con picos de frecuencia en el 2009 (20%) y 2017 (18.5%).

Los procedimientos coadyuvantes que se realizaron con mayor frecuencia fueron el lavado de cámara anterior e inyecciones intraestromales o intracamerales de antimicóticos [30 casos (17.4%)], con mayor tendencia en su utilización en el periodo 2014-2018. Otros tratamientos que incluyeron injerto de membrana amniótica y parche con cianocrilato se realizaron en el 3.5% de los casos.

Figura 3: Tasas de éxito del tratamiento médico y quirúrgico en pacientes con queratitis micótica atendidos en el iro durante la década 2009-2018



La tasa de éxito global del TM fue del 59.2% durante la década de estudio, siendo más baja en el 2010 (28.6%) alcanzando una meseta con leves variaciones a partir del año 2013. El TQ de segunda línea tuvo un éxito de 65.1%, con gran variabilidad en toda la década de estudio. La tasa de éxito del TQ de primera línea fue de 68.6%, con alta variabilidad entre del 2009-2013, y tendencia ascendente después del año 2014, Figura 3.

Las complicaciones observadas durante el tratamiento fueron: perforación corneal en 89 casos (25.8%), y endoftalmitis en 8 casos (2.3%). Las secuelas reportadas luego de alcanzar la cura clínica fueron: glaucoma e hipertensión ocular en 24 casos (7%), anoftalmia en 25 casos (7.2%), catarata en 14 casos (4.1%) y estafiloma en 3 casos (0.9%).

Según modalidad de tratamiento, la AV al ingreso fue < 20/400 en 97 casos (46.6%) de los que recibieron TM y en 115 (83.9%) de los que recibieron TQ (sea de primera o

segunda línea). Al finalizar el tratamiento, 36 (17.3%) en el grupo TM y 104 (75.9%) en el grupo TQ presentaron AV < 20/400. Noventa (43.3%) en el grupo TM y 12 (8.8%) en el grupo TQ presentaron al alta AV \geq 20/60, Tabla 3.

Tabla 3. agudeza visual al ingreso y alta según modalidad de tratamiento de la queratitis micótica en el instituto regional de oftalmología durante 2009-2018

Modalidad de tratamiento	de Agudeza Visual	Ingreso	%	Alta	%
Medico (n=208)	20/20- 20/60	68	32.7	90	43.3
	20/70- 20/200	29	13.9	24	11.5
	20/200- 20/400	14	6.7	14	6.7
	20/400- NPL	97	46.6	36	17.3
	Abandono	-	-	44	21.2
Quirurgico (n=137)	20/20-20/60	12	8.8	12	8.8
	20/70- 20/200	5	3.6	8	5.8
	20/200- 20/400	5	3.6	8	5.8
	20/400- NPL	115	83.9	104	75.9
	Abandono	-	-	5	3.6

DISCUSIÓN

La queratitis micótica es una enfermedad prevalente en los servicios de oftalmología a nivel mundial, sobre todo en países en vías de desarrollo. Nuestro estudio fue realizado en un instituto oftalmológico de referencia ubicado en la ciudad de Trujillo, capital del departamento de La Libertad, que atiende principalmente a personas residentes de las provincias de esta región, los cuales acceden más fácilmente por razones de tiempo y distancia a los servicios oftalmológicos especializados.

En nuestra serie, observamos un incremento en la frecuencia hospitalaria de casos de queratitis micótica, sobre todo en los años 2017 y 2018, en consonancia con el impacto del Fenómeno del Niño Costero en nuestra región. Al respecto, se ha postulado que el incremento de la prevalencia de la QM se relaciona al cambio climático generado por el calentamiento global y que otros factores sociales presentes en nuestro entorno como el aumento de la densidad poblacional, la presencia de barreras para el acceso a los servicios de salud, deficiente protección ocular en labores de riesgo y la automedicación (11,12) favorecen su desarrollo.

Todos los casos fueron unilaterales, con predominio en individuos adultos jóvenes y de sexo masculino, hallazgos similares a los reportados en otros estudios, donde se demuestra que gran parte de los individuos afectados, adquieren la infección durante las horas de trabajo fuera del hogar, generalmente en actividades agrícolas (11,13,14). Cabe destacar que en nuestra serie encontramos un 20% de amas de casa con queratitis micótica, en quienes otros factores como la automedicación y limitaciones en el acceso a la atención de salud podrían estar cumpliendo algún rol en la generación de la enfermedad. A diferencia de otros estudios donde fue más frecuente la procedencia de zonas rurales(15–17), nuestra data no muestra una superioridad por zona de procedencia,

encontrándose inclusive mayor proporción de pacientes provenientes de la zona urbana. Esto podría deberse a que, en los últimos años, se viene produciendo una expansión urbana en áreas consideradas tradicionalmente como agrícolas. Por otro lado es necesario reconocer que, al ser un centro de referencia oftalmológico ubicado en una ciudad capital de departamento, los pacientes de zonas rurales podrían no acceder a una atención especializada por barreras geográficas o socioculturales, por lo que su frecuencia puede estar subestimada.

En nuestro estudio, el antecedente de trauma provocado por objeto de origen vegetal, fue el factor de riesgo más frecuente reportado, hallazgo que guarda similitud con otros estudios realizados en países con gran actividad agrícola como el nuestro (11,13,18). La córnea normal es bastante resistente a la invasión de microorganismos gracias a la barrera que genera su epitelio intacto, por lo que una lesión epitelial es necesaria para la inoculación de las especies fúngicas en las capas más profundas de la córnea. En contraposición a otras realidades de mayor nivel socioeconómico y educativo, como Suiza, Inglaterra o EE. UU, encontramos pocos casos con antecedente de uso de lente de contacto. El uso prolongado e inapropiado de este dispositivo genera hipoxia e hipercapnia en el epitelio corneal así como microtraumatismos por roce, eventos que facilitan el desarrollo de una infección micótica (19–21).

El retraso en el diagnóstico es un factor determinante para la instauración del tratamiento y tiene repercusión en el pronóstico. En nuestro estudio, este retraso fue en promedio 12.6 días, y 26.4% de los pacientes acudieron a consulta luego de 15 días de iniciados los síntomas. Esta demora en la búsqueda de atención especializada se relaciona al curso insidioso y a la gravedad leve de los síntomas al inicio de la enfermedad, características que promueven la búsqueda de tratamientos alternativos y a la automedicación irresponsable. En este escenario, la aplicación de corticoides tópicos sin prescripción médica, se relaciona con un mayor riesgo de complicaciones y de progresión de la enfermedad por incremento de la replicación fúngica y reducción de la respuesta terapéutica a los antifúngicos (22). Dicho antecedente ocurrió en nuestro estudio en el 11.9% de los pacientes, cifra superior al reportado en otras series [5.8% en el estudio de Kibret *et al* (16) realizado en Etiopía, 2.7% en el estudio de Tananuvat *et al* (14) realizado en Tailandia y 6.6% en el estudio de Pérez-Balbuena *et al* (23) realizado en México].

A nivel microbiológico, se encontraron estructuras fúngicas en el 94.8% de los casos, la mayoría por frotis directo. Bajo este método de detección, resulta de suma utilidad la tinción con hidróxido de potasio (KOH), ya que además de ser un método sencillo y de bajo costo, provee una alta sensibilidad y especificidad en la detección de los hongos. La identificación de estructuras fúngicas por este método impacta favorablemente en la decisión de tratamiento inicial, ya que, en condiciones ideales, éste debiera guiarse tanto de los hallazgos clínicos como de los resultados microbiológicos en un abordaje oportuno y específico (13,20,24). Un aspecto importante a considerar, es que en nuestro estudio encontramos un porcentaje de positividad en los cultivos de 35.8%, porcentaje similar a lo reportado en el sur de India (36.5%) (25), Bangladesh (35.9%) (26), Ghana (37.6%) (18) y Paraguay (38.9%) (27) y menor a lo reportado en China (56.4%) (28). Esta baja probabilidad de aislar a los hongos patógenos se debe a factores como el uso de diferentes técnicas de toma de muestra (hisopado vs raspado de los bordes de la lesión), recolección de una muestra insuficiente, uso de medicación previa y a la dificultad para el aislamiento de algunas especies fúngicas en el laboratorio.

Las modalidades de tratamiento de la QM, sufrieron algunas variaciones durante el estudio. A pesar que el tratamiento médico fue la modalidad preferente en general, en el año 2009, más pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, con la técnica de colgajo conjuntival, que tratados médicamente. Esto se debió principalmente a la falta de estandarización del tratamiento fomentado por la falta de acceso a los antimicóticos tópicos o al uso de preparaciones magistrales a partir de tabletas o soluciones inyectables de antifúngicos con efectividad y seguridad a nivel ocular desconocidas.

Cabe destacar que con la técnica del colgajo conjuntival se logró una mayor tasa de éxito que con el TM, ya sea como primera o segunda línea de tratamiento. La efectividad de esta técnica radica en la inducción de vascularización del estroma corneal lo cual proporciona inmunidad humoral y celular promoviendo la resolución de la infección (9,10). Sin embargo, la pobre agudeza visual resultante debido a la cobertura del eje visual a manera de “manto” propia del procedimiento, conlleva a la necesidad de un trasplante de córnea óptico en un segundo tiempo, condición que se ve agravada por la muy baja cobertura de tejido corneal en las listas de espera para trasplante en el Perú (< 2%). Por esta razón, en general, se recomienda iniciar con tratamiento médico con antimicóticos tópicos y optar por las opciones quirúrgicas sólo en casos refractarios (13,14,29).

A partir del 2010, se evidenció la preferencia creciente por el uso de antimicóticos, debido a la mayor disponibilidad de natamicina tópica, droga de elección en infecciones por *Fusarium* spp. (2,30,31), género aislado en la mayoría de los cultivos. Por otro lado, del 2014-2018 se observó un uso creciente de anfotericina B por vía tópica o como coadyuvante por vía intraestromal e intracamerular con o sin lavado de cámara anterior. Durante este mismo periodo, se observó una reducción en la proporción de pacientes con indicación colgajo conjuntival como tratamiento de primera línea y leves variaciones en las tasas de éxito anual del TM. Las inyecciones de anfotericina B han sido empleadas previamente en úlceras corneales profundas y en casos refractarios. Kuriakose *et al* (32) reportaron la resolución completa de 3 de 4 úlceras micóticas profundas luego de inyecciones intracamerulares de anfotericina B como tratamiento coadyuvante. Kaushik *et al* (33) reportaron la resolución de la queratitis micótica tras inyecciones intracamerulares de anfotericina B en 3 casos refractarios al tratamiento con natamicina y anfotericina B tópicas e itraconazol sistémico, sin evidenciar toxicidad corneal o lenticular. Por otro lado, la posibilidad de una sinergia que incrementa la eficacia de la natamicina y la anfotericina B ha sido reportada en algunos estudios (34–37). La creciente disponibilidad de antimicóticos y los potenciales beneficios del tratamiento coadyuvante explican la tendencia creciente en la segunda mitad de nuestro estudio al uso de más de un antimicótico empleando diferentes vías de administración antes de recurrir al tratamiento quirúrgico.

En muy pocos casos se realizaron injertos de membrana amniótica o se colocó un parche con cianocrilato. Estos abordajes se utilizan principalmente con fines tectónicos ante úlceras con inminencia de perforación o perforaciones pequeñas (1- 3 mm) (38). La membrana amniótica además posee propiedad antiinflamatoria y es promotora de la epitelización, resultando en un tratamiento coadyuvante efectivo en manejo de las úlceras infecciosas al acelerar la curación de la úlcera. Su utilización en etapas tempranas y su prolongada permanencia sobre la superficie ocular incrementan el éxito del tratamiento (38,39), sin embargo, su obtención, procesamiento y conservación requieren de tecnología compleja y costosa, que la hacen poco accesible. Por estas razones, la mayoría

de pacientes en este estudio que estuvieron en riesgo de perforación recibieron colgajo conjuntival, procedimiento que provee de tejido autólogo, y es efectivo y de bajo costo.

La tasa de éxito global del TM fue en promedio de 59.2 %, tasa similar a lo reportado por Mpakosi *et al.* (40) (52%), Tananuvat *et al* (14) (57.5%) y por Rogers *et al.* (41) (55.6%). Aspectos importantes relacionadas a la terapia que explican esta moderada y subóptima respuesta al tratamiento tópico son la limitada absorción estromal de los antimicóticos y a la falta de adherencia generada por los efectos adversos de una terapia prolongada e intensiva.

Como resultado de los retos que enfrenta el diagnóstico y tratamiento de la QM, una gran proporción de pacientes requieren tratamiento quirúrgico por progresión de la infección, perforación corneal o endoftalmítis (14,24,42). En este escenario, la disponibilidad de tejido corneal para trasplante es crítico, y ante su escasez, muchos casos son tratados tardíamente con abordajes menos efectivos que generan a largo plazo secuelas como glaucoma secundario, estafiloma, cataratas, lo cuales requieren de tratamientos complejos con riesgo alto de pérdida de la visión o inclusive del globo ocular. En nuestra serie, sólo el 7% de los casos recibió un trasplante de córnea, proporción inferior a lo reportando en estudios realizados en otros países [23% en México (23), 22.1% en Tailandia (14), 22.9% en Estados Unidos (43), 40% en Grecia (40), 59.3% en Irán (44)]. Estos hallazgos remarcan la crisis de cobertura de trasplante de córnea que existe en el país y deben servir para mejorar la conciencia de donación de órganos y tejidos en la población y para impulsar en las autoridades el establecimiento de políticas que prioricen e incrementen las actividades de donación y trasplante.

En conclusión, los pacientes con queratitis micótica en estudio fueron principalmente varones jóvenes que sufrieron de trauma ocular en actividades agrícolas. Característicamente la mayoría de los pacientes acudieron con un tiempo de enfermedad prolongado y con lesiones corneales que comprometían el eje visual. El éxito del tratamiento de la QM fue subóptimo, siendo el tratamiento quirúrgico algo superior al tratamiento médico, sin embargo, el tratamiento médico exitoso brindó mejores resultados visuales que el tratamiento quirúrgico. El colgajo conjuntival continúa siendo una opción económica de tratamiento de la QM ante la baja cobertura de tejido corneal para trasplante en el Perú.

Las limitaciones que podemos reconocer en nuestro estudio son los relacionados a la naturaleza retrospectiva del mismo, como el sub-registro de los datos de anamnesis y clínicos y la exclusión de expedientes incompletos o perdidos. A pesar de ello, creemos que una de las fortalezas del estudio, es el haber incluido una muestra grande de pacientes atendidos durante una década en un Instituto especializado de III nivel del Perú, lo que nos permitió caracterizar de buena forma los factores epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y las tendencias en el tratamiento de la queratitis micótica a lo largo del tiempo. A la fecha, no encontramos en la literatura un estudio similar realizado en el país y en Sudamérica.

Al ser una enfermedad que compromete severamente la visión recomendamos poner énfasis en la importancia de las medidas de protección ocular en trabajadores, sobre todo en quienes realizan actividad agrícola y en la concientización a la población sobre los

efectos perjudiciales de la automedicación y sobre los beneficios de donación de órganos y tejidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brown L, Leck AK, Gichangi M, Burton MJ, Denning DW. The global incidence and diagnosis of fungal keratitis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(3):e49-57. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30448-5
2. Sharma N, Bagga B, Singhal D, Nagpal R, Kate A, Saluja G, et al. Fungal keratitis: A review of clinical presentations, treatment strategies and outcomes. *Ocul Surf*. 2022;24:22-30. DOI: 10.1016/j.jtos.2021.12.001
3. Thomas PA, Kalamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(3):210-20. DOI: 10.1111/1469-0691.12126
4. Manikandan P, Abdel-Hadi A, Randhir Babu Singh Y, Revathi R, Anita R, Banawas S, et al. Fungal Keratitis: Epidemiology, Rapid Detection, and Antifungal Susceptibilities of *Fusarium* and *Aspergillus* Isolates from Corneal Scrapings. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6395840. DOI: 10.1155/2019/6395840
5. Retamal J, Ordenes-Cavieles G, Grau-Diez A. Natamycin versus voriconazole for fungal keratitis. *Medwave*. 2018;18(8):e7388. DOI: 10.5867/medwave.2018.08.7387
6. FlorCruz NV, Evans JR. Medical interventions for fungal keratitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD004241. DOI: 10.1002/14651858.CD004241.pub4
7. Chen X, Li X, Zhang X, Guo X, Qi X, Li S, et al. Comparison of complications and visual outcomes between big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for fungal keratitis. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021;49(6):550-9. DOI: 10.1111/ceo.13951
8. Koçluk Y, Sukgen EA. Results of therapeutic penetrating keratoplasty for bacterial and fungal keratitis. *Int Ophthalmol*. 2017;37(5):1085-93. DOI: 10.1007/s10792-016-0372-7
9. Said DG, Rallis KI, Al-Aqaba MA, Ting DSJ, Dua HS. Surgical management of infectious keratitis. *Ocul Surf*. 2023;28:401-12. DOI: 10.1016/j.jtos.2021.09.005
10. Nizeyimana H, Zhou D-D, Liu X-F, Pan X-T, Liu C, Lu C-W, et al. Clinical efficacy of conjunctival flap surgery in the treatment of refractory fungal keratitis. *Exp Ther Med*. 2017;14(2):1109-13. DOI: 10.3892/etm.2017.4605
11. Acharya Y, Acharya B, Karki P. Fungal keratitis: study of increasing trend and common determinants. *Nepal J Epidemiol*. 2017;7(2):685-93. DOI: 10.3126/nje.v7i2.17975
12. Liu J, Wei Z, Cao K, Zhang Z, Xu X, Liang Q. Trends of ocular fungal infections in North China (2001-2020). *J Infect Public Health*. 2023;16(1):71-7. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.11.031
13. Mahmoudi S, Masoomi A, Ahmadikia K, Tabatabaei SA, Soleimani M, Rezaie S, et al. Fungal keratitis: An overview of clinical and laboratory aspects. *Mycoses*. 2018;61(12):916-30. DOI: 10.1111/myc.12822
14. Tananuvat N, Upaphong P, Tangmonkongvoragul C, Niparugs M, Chaidaroon W, Pongpom M. Fungal keratitis at a tertiary eye care in Northern Thailand: Etiology and prognostic factors for treatment outcomes. *J Infect*. 2021;83(1):112-8. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.05.016
15. Mills B, Radhakrishnan N, Karthikeyan Rajapandian SG, Rameshkumar G, Lalitha P, Prajna NV. The role of fungi in fungal keratitis. *Exp Eye Res*. 2021;202:108372. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108372
16. Kibret T, Bitew A. Fungal keratitis in patients with corneal ulcer attending Minilik

- II Memorial Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Ophthalmol.* 2016;16(1):148. DOI: 10.1186/s12886-016-0330-1
17. Gounder D, Thool A. Recalcitrant Fungal Corneal Ulcer. *Cureus.* 2022;14(10):e30866. DOI: 10.7759/cureus.30866
18. Leck AK, Thomas PA, Hagan M, Kaliyamurthy J, Ackuaku E, John M, et al. Aetiology of suppurative corneal ulcers in Ghana and south India, and epidemiology of fungal keratitis. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(11):1211-5. DOI: 10.1136/bjo.86.11.1211
19. Iselin KC, Baenninger PB, Schmittinger-Zirm A, Thiel MA, Kaufmann C. Fungal Keratitis: A Six-Year Review at a Tertiary Referral Centre. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2017;234(4):419-25. DOI: 10.1055/s-0042-123233
20. Galarreta DJ, Tuft SJ, Ramsay A, Dart JKG. Fungal keratitis in London: microbiological and clinical evaluation. *Cornea.* 2007;26(9):1082-6. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318142bff3
21. Gower EW, Keay LJ, Oechsler RA, Iovieno A, Alfonso EC, Jones DB, et al. Trends in fungal keratitis in the United States, 2001 to 2007. *Ophthalmology.* 2010;117(12):2263-7. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.03.048
22. Knutsson KA, Iovieno A, Matuska S, Fontana L, Rama P. Topical Corticosteroids and Fungal Keratitis: A Review of the Literature and Case Series. *J Clin Med.* 2021;10(6):1178. DOI: 10.3390/jcm10061178
23. Pérez-Balbuena AL, Vanzzini-Rosano V, Valadéz-Virgen J de J, Campos-Möller X. *Fusarium* keratitis in Mexico. *Cornea.* 2009;28(6):626-30. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31819bc2ea
24. Prajna VN, Prajna L, Muthiah S. Fungal keratitis: The Aravind experience. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(10):912-9. DOI: 10.4103/ijo.IJO_821_17
25. Lin CC, Lalitha P, Srinivasan M, Prajna NV, McLeod SD, Acharya NR, et al. Seasonal trends of microbial keratitis in South India. *Cornea.* 2012;31(10):1123-7. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31825694d3
26. Dunlop AA, Wright ED, Howlader SA, Nazrul I, Husain R, McClellan K, et al. Suppurative corneal ulceration in Bangladesh. A study of 142 cases examining the microbiological diagnosis, clinical and epidemiological features of bacterial and fungal keratitis. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1994;22(2):105-10. DOI: 10.1111/j.1442-9071.1994.tb00775.x
27. Laspina F, Samudio M, Cibils D, Ta CN, Fariña N, Sanabria R, et al. Epidemiological characteristics of microbiological results on patients with infectious corneal ulcers: a 13-year survey in Paraguay. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;42(3):204-9. DOI: 10.1007/s00417-003-0808-4
28. Xie L, Zhong W, Shi W, Sun S. Spectrum of fungal keratitis in north China. *Ophthalmology.* 2006;113(11):1943-8. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.05.035
29. Ansari Z, Miller D, Galor A. Current Thoughts in Fungal Keratitis: Diagnosis and Treatment. *Curr Fungal Infect Rep.* 2013;7(3):209-18. DOI: 10.1007/s12281-013-0150-110.1007/s12281-013-0150-1
30. 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):843-50. DOI: 10.1007/s11046-016-0042-3
31. McDonald EM, Ram FSF, Patel DV, McGhee CNJ. Effectiveness of Topical Antifungal Drugs in the Management of Fungal Keratitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2014;3(1):41-7. DOI: 10.1097/APO.0b013e3182a618dd
32. Kuriakose T, Kothari M, Paul P, Jacob P, Thomas R. Intracameral amphotericin B injection in the management of deep keratomycosis. *Cornea.* 2002;21(7):653-6. DOI:

10.1097/00003226-200210000-00004

33. Kaushik S, Ram J, Brar GS, Jain AK, Chakraborti A, Gupta A. Intracameral amphotericin B: initial experience in severe keratomycosis. *Cornea*. 2001;20(7):715-9. DOI: 10.1097/00003226-200110000-00009
34. Sharma B, Kataria P, Anand R, Gupta R, Kumar K, Kumar S, et al. Efficacy Profile of Intracameral Amphotericin B. The Often Forgotten Step. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2015;4(6):360-6. DOI: 10.1097/APO.0000000000000107
35. Hu J, Zhang J, Li Y, Han X, Zheng W, Yang J, et al. A Combination of Intrastromal and Intracameral Injections of Amphotericin B in the Treatment of Severe Fungal Keratitis. *J Ophthalmol*. 2016;2016:3436415. DOI: 10.1155/2016/3436415
36. Saluja G, Sharma N, Agarwal R, Sharma HP, Singhal D, Kumar Maharana P, et al. Comparison of Safety and Efficacy of Intrastromal Injections of Voriconazole, Amphotericin B and Natamycin in Cases of Recalcitrant Fungal Keratitis: A Randomized Controlled Trial. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:2437-46. DOI: 10.2147/OPHTH.S301878
37. Sharma N, Sankaran P, Agarwal T, Arora T, Chawla B, Titiyal JS, et al. Evaluation of Intracameral Amphotericin B in the Management of Fungal Keratitis: Randomized Controlled Trial. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016;24(5):493-7. DOI: 10.3109/09273948.2015.1057597
38. Singhal D, Nagpal R, Maharana PK, Sinha R, Agarwal T, Sharma N, et al. Surgical alternatives to keratoplasty in microbial keratitis. *Surv Ophthalmol*. 2021;66(2):290-307. DOI: 10.1016/j.survophthal.2020.08.004
39. Bulut O, Musayeva G, Selver OB. Impact of adjuvant amniotic membrane transplantation in infectious ulcerative keratitis. *Int Ophthalmol*. 2023;43(3):915-23. DOI: 10.1007/s10792-022-02493-1
40. Mpakosi A, Siopi M, Vrioni G, Orfanidou M, Argyropoulou A, Christofidou M, et al. Filamentous Fungal Keratitis in Greece: A 16-Year Nationwide Multicenter Survey. *Mycopathologia*. 2022;187(5-6):439-53. DOI: 10.1007/s11046-022-00666-1
41. Rogers GM, Goins KM, Sutphin JE, Kitzmann AS, Wagoner MD. Outcomes of treatment of fungal keratitis at the University of Iowa Hospitals and Clinics: a 10-year retrospective analysis. *Cornea*. 2013;32(8):1131-6. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182883e9d
42. Xu L-J, Song X-S, Zhao J, Sun S-Y, Xie L-X. Hypopyon in patients with fungal keratitis. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(3):470-5.
43. Keay LJ, Gower EW, Iovieno A, Oechsler RA, Alfonso EC, Matoba A, et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Fungal Keratitis in the United States, 2001–2007: A Multicenter Study. *Ophthalmology*. 2011;118(5):920-6. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.09.011
44. Soleimani M, Izadi A, Khodavaisy S, dos Santos CO, Tehupeiory-Kooreman MC, Ghazvini RD, et al. Fungal keratitis in Iran: Risk factors, clinical features, and mycological profile. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1094182. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1094182