

Predictores de necesidad de cirugía en queratitis por *Fusarium* spp en el Hospital Rossi de La Plata, Argentina

Juan R. Malbrán^a, Liliana E. Abuin^b, Karina Ardizzoli^c, María C. Defeo^b, Elsa Ferella^b, Virginia Mascazzini^b, Andrea Valeiras^b

^a Residencia de Oftalmología del Hospital General Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina.

^b Servicio de Oftalmología del Hospital General Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina.

^c Departamento de Micología del Hospital General Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina.

Recibido: 1° de noviembre de 2020.

Aceptado: 9 de noviembre de 2020.

Correspondencia

Dr. Juan R. Malbrán

Servicio de Oftalmología

Hospital Interzonal General de Agudos Profesor Dr. Rodolfo Rossi

Calle 37 nro. 183

(B1902 AVG) La Plata, provincia de Buenos Aires

Argentina.

juanr.malbran@gmail.com.ar

Oftalmol Clin Exp (ISSN 1851-2658)

2020; 13(4): 207-214.

Resumen

Propósito: Determinar la prevalencia de queratitis por *Fusarium* spp. e identificar las características clínicas y los factores sociodemográficos relacionados con la indicación de queratoplastia penetrante (QP) en nuestra región.

Métodos: Se realizó un estudio observacional analítico y retrospectivo entre pacientes con queratitis por *Fusarium* spp. que recibieron o no QP en el período entre diciembre de 2008 y julio de 2019. Se relevó información de las historias clínicas constatando datos sociodemográficos (edad, sexo, ocupación y antecedentes de factores de riesgo como trauma, uso de lentes de contacto o queratitis por virus herpes) y características clínicas (tiempo de evolución, agudeza visual, tamaño del absceso, presencia de hipopión) observadas en la primera consulta.

Resultados: Se evaluaron 440 muestras de abscesos corneales de las cuales 25 fueron positivas para *Fusarium* spp. De estos pacientes 10 (40%) recibieron QP de urgencia, todos ellos de sexo masculino, con promedio de edad de 38 años. Los factores que en mayor medida se asociaron a la QP fueron el tamaño del absceso mayor a 4 mm (95% IC, 1.52-8.01, $p = 0,0001$), la presencia de hipopión

(95% IC, 1.41-5.02, $p = 0,002$) y la mala agudeza visual inicial (95% IC, 1.10-5.83, $p = 0,009$).

Conclusiones: Se logró demostrar factores predictores fuertemente asociados a un peor pronóstico o mayor riesgo de necesidad de cirugía. Su identificación resultaría de gran ayuda para el oftalmólogo general a la hora de referenciar al paciente de manera oportuna a centros de mayor complejidad, mejorando así su pronóstico visual final.

Palabras clave: queratitis fúngica, *Fusarium*, epidemiología, queratoplastia penetrante.

Predictors of the need for surgery in keratitis due to *Fusarium* spp. at Rossi Hospital of La Plata, Argentina

Abstract

Purpose: To determine the prevalence of keratitis due to *Fusarium* spp. and to identify the clinical features and sociodemographic factors related to the indication for penetrating keratoplasty (PK) in our region.

Methods: Retrospective, observational and analytic study in patients with keratitis due to *Fusarium* spp. who underwent PK or not between December 2008 and July 2019. Information from medical records was reviewed for the verification of the sociodemographic (age, gender, occupation and history of risk factors such as trauma, contact lens use or keratitis caused by herpes virus) and clinical characteristics (evolution time, visual acuity, abscess size, presence of hypopyon) observed on the first visit.

Results: A total of 440 samples of corneal abscesses, of which 25 were positive for *Fusarium* spp., were evaluated. Of these patients, 10 (40%), all of them of male gender and an average age of 38 years, underwent emergency PK. Factors most commonly associated with PK were: abscess size larger than 4 mm (95% CI, 1.52 - 8.01, $p = 0,0001$), presence of hypopyon (95% CI, 1.41 - 5.02, $p = 0,002$) and poor baseline visual acuity (95% CI, 1.10 - 5.83, $p = 0,009$).

Conclusions: Prediction factors strongly associated with worse prognosis or with a greater risk of need for surgery were successfully evidenced. Their identification would be very helpful to the

general ophthalmologist when it comes to timely referring the patient to centers of greater complexity, thereby improving their final visual prognosis.

Keywords: Fungal keratitis, *Fusarium*, epidemiology, penetrating keratoplasty.

Preditores da necessidade de cirurgia em ceratite por *Fusarium* spp. no Hospital Rossi em La Plata, Argentina

Resumo

Objetivo: Determinar a prevalência de ceratite por *Fusarium* spp. e identificar as características clínicas e os fatores sociodemográficos relacionados à indicação de ceratoplastia penetrante (PK) em nossa região.

Métodos: Foi realizado um estudo analítico e observacional retrospectivo em pacientes com ceratite por *Fusarium* spp. que receberam ou não receberam PK no período de dezembro de 2008 a julho de 2019. As informações foram coletadas nos prontuários, verificando-se dados sociodemográficos (idade, sexo, ocupação e histórico de fatores de risco como trauma, uso de lentes de contato ou ceratite por vírus do herpes) e características clínicas (tempo de evolução, acuidade visual, tamanho do abscesso, presença de hipópio) observadas na primeira consulta.

Resultados: foram avaliadas 440 amostras de abscessos corneanos, das quais 25 foram positivas para *Fusarium* spp. Desses pacientes, 10 (40%) receberam PK de emergência, todos do sexo masculino com idade média de 38 anos. Os fatores mais associados à PK foram: tamanho do abscesso maior que 4 mm (95% IC, 1,52-8,01, $p = 0,0001$), a presença de hipópio (95% IC, 1,41-5,02, $p = 0,002$) e baixa acuidade visual inicial (95% IC, 1,10-5,83, $p = 0,009$).

Conclusões: Foi possível demonstrar fatores preditivos fortemente associados a pior prognóstico ou maior risco de necessidade cirúrgica. Sua identificação seria de grande ajuda para o oftalmologista geral ao encaminhar o paciente em tempo hábil para centros de maior complexidade, melhorando assim seu prognóstico visual final.

Palavras chave: ceratite fúngica, *Fusarium*, epidemiologia, ceratoplastia penetrante.

Introducción

Las queratitis infecciosas son una de las principales causas de morbilidad monocular en todo el mundo, con aproximadamente 2 millones de nuevos casos cada año¹.

Las principales causas varían enormemente según la región geográfica, el nivel socioeconómico y la presencia de factores de riesgo como la historia de trauma ocular, uso de lentes de contacto, comorbilidades y edad del paciente.

Existe una vasta evidencia en la literatura que documenta la mayor prevalencia en países en vías de desarrollo como la India, Nepal y Ghana²⁻⁴, así como también áreas con climas tropicales y subtropicales como en el sur del Estado de la Florida, donde algunas series alcanzan más del 60% de cultivos positivos para hongos filamentosos⁵⁻⁷.

En Sudamérica son pocos los estudios publicados y muestran frecuencias muy variables, como por ejemplo en Brasil o Paraguay, de un 56% y un 15% respectivamente⁸⁻¹⁰.

Las queratitis por *Fusarium* spp. son una patología prevalente en hombres jóvenes, trabajadores rurales, en épocas cálidas, que sufren abrasiones corneales que implican algún tipo de sustancia vegetal¹¹⁻¹⁴.

Se manifiestan generalmente por un infiltrado blanco grisáceo con bordes plumosos irregulares. En ocasiones, puede haber lesiones multifocales o satélites, como así también una placa endotelial e hipopión^{1, 15}.

El diagnóstico y el tratamiento en muchas ocasiones son dificultosos y concluyen en pobres resultados visuales¹⁶.

La perforación corneal es una complicación común en las queratitis micóticas severas¹⁷⁻¹⁹. Cuando esto ocurre, la queratoplastia penetrante (QP) durante el período de infección aguda tiene un rol determinante en el control de la infección y la preservación del órgano²⁰.

A pesar de la vasta evidencia publicada en otros países, existen pocos estudios acerca de la prevalencia de queratitis por *Fusarium* spp. en nuestra región geográfica en la provincia de Buenos Aires.

Por lo anteriormente expresado, el objetivo del presente estudio ha sido evaluar la prevalencia de *Fusarium* spp. en nuestra región y cuáles fueron

los indicadores que —en nuestra experiencia— demostraron mayor asociación a un peor pronóstico o necesidad de cirugía (QP).

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional analítico y retrospectivo entre pacientes con abscesos corneales y cultivo positivo para *Fusarium* spp. que hayan recibido o no QP de urgencia.

Se recabó información de las historias clínicas de los pacientes del Servicio de Oftalmología del Hospital Rossi, de la ciudad de La Plata (Buenos Aires, Argentina). Este es un servicio público de referencia provincial que recibe pacientes de la población interzonal, interprovincial y de países limítrofes, con un flujo de 30.000 pacientes por guardia oftalmológica al año. Se registraron los datos sociodemográficos (edad, sexo, ocupación, exposición al trauma) y características clínicas como tiempo de evolución, agudeza visual (AV), tamaño del absceso y presencia de hipopión observados en la primera consulta.

Las queratitis por *Fusarium* spp. se definieron como aquellos abscesos corneales con presencia de elementos de hongos filamentosos por examen directo y aislamiento (cultivo positivo) de una muestra.

Las muestras se tomaron por raspado con cuchilletas estériles símil ansa de Kimura bajo anestesia tópica durante el examen en la lámpara de hendidura y se procesaron en el Servicio de Micología de nuestro hospital, por examen directo con tinción Gram y Giemsa y cultivadas a 25° en medios de agar Saboreau.

El tamaño del absceso y la presencia de hipopión se constataron bajo biomicroscopía en lámpara de hendidura por un médico especialista. El protocolo de medición del tamaño del infiltrado, así como la presencia de hipopión fue el mismo que el utilizado en el Herpetic Eye Disease Study (HEDS)²¹.

Solo se incluyeron aquellos pacientes que contaban con todos los datos anteriormente mencionados.

Se realizó un análisis estadístico bivariado por medio de tablas de contingencia, estimando el

Tabla 1. Diferentes especies de hongos aislados de cultivos positivos entre diciembre de 2008 y julio de 2019.

Especies	Aislados	Porcentaje
<i>Fusarium</i> spp.	36	52,94%
<i>Penicillium</i> spp.	6	8,82%
<i>Alternaria</i> spp.	5	7,35%
<i>Candida parapsilosis</i>	5	7,35%
<i>Candida albicans</i>	5	4,41%
<i>Apergilus fumigatus</i>	3	4,41%
<i>Cladosporium</i> spp.	3	1,47%
<i>Aspergilus niger</i>	1	1,47%
<i>Purpureocillium lilacinum</i>	1	1,47%
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1	1,47%
<i>Sepedomium chrysospermum</i>	1	1,47%
<i>Scedosporium apiospermum</i>	1	1,47%

Especies de *Fusarium* spp. aislados: *Solani* (30), *Verticillioides* (3), *Oxysporium* (3).

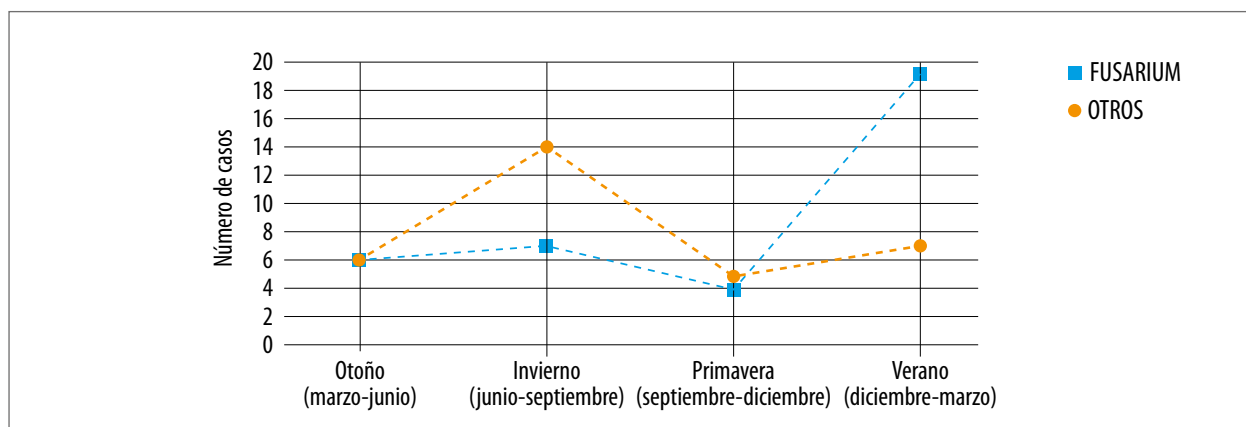


Figura 1. Prevalencia de hongos por estación. Distribución de la frecuencia de *Fusarium* spp. en los meses de otoño, invierno, primavera y verano.

valor P para la comparación de las variables categóricas, utilizando la herramienta de IBM SPSS Statistics 26.

Resultados

Se obtuvieron 440 muestras de abscesos corneales entre diciembre de 2008 y julio de 2019. De éstas, 68 (15,45%) fueron positivas para hongos, de las cuales 36 (52,94%) fueron *Fusarium* spp. (tabla 1), siendo éste más prevalente en los meses de verano (fig. 1).

De esta muestra, once pacientes se excluyeron por falta de datos a consignar en la historia clínica, concluyendo en una muestra final de 25 pacientes, con una relación H:M 4:1 y un promedio de edad de 47 años (38,5 años en los hombres y 52,8 años en las mujeres).

De este total, 10 (40%) recibieron QP de urgencia, todos ellos de sexo masculino con un promedio de edad de 38 años. En las figuras 2 y 3 se observa un caso antes y después de la cirugía.

Tanto la ocupación de tipo agropecuaria como la mala AV inicial menor o igual a visión cuenta dedos (VCD) a 1 metro, el tamaño de absceso

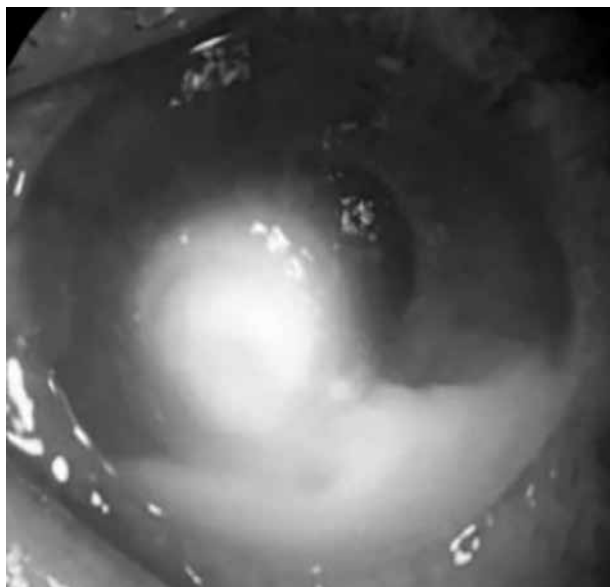


Figura 2. Absceso corneal por *Fusarium* spp. Caso de un paciente previo a la cirugía.

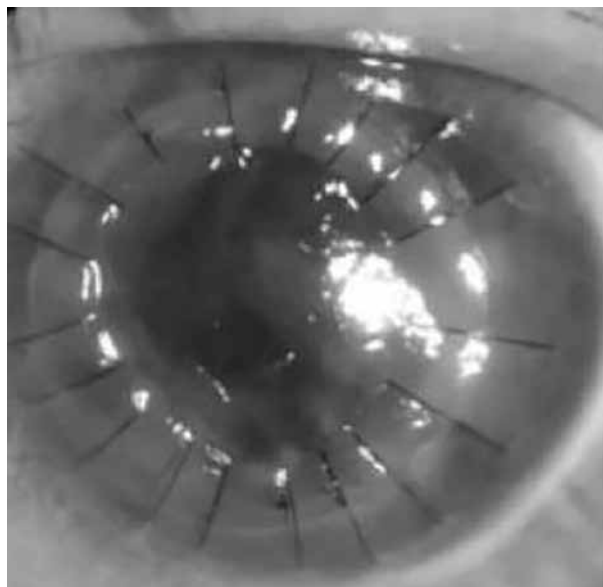


Figura 3. Queratoplastia penetrante. El mismo paciente luego de la cirugía.

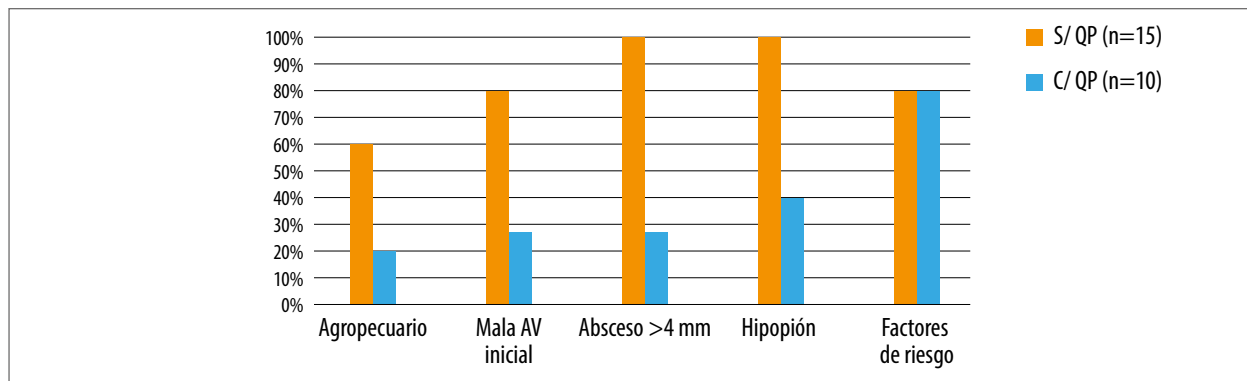


Figura 4. Prevalencia de las características clínicas y sociodemográficas presentes, comparadas en los grupos de pacientes con queratitis por *Fusarium* spp. que recibieron o no cirugía.

mayor 4 mm y la presencia de hipopión fueron variables más frecuentes en el grupo que necesitó QP.

La presencia de algún antecedente de riesgo estuvo presente en el 80% de los casos en ambos grupos por igual (fig. 4). Estos fueron: antecedente de trauma (12), queratitis por virus del herpes simple (5), uso lentes de contacto (3).

Los pacientes que necesitaron cirugía presentaron abscesos corneales con un tamaño promedio de 4.45 mm, todos ellos con algún grado de hipopión.

El análisis estadístico demostró que la ocupación agropecuaria aumentó 2,66 veces el riesgo de necesidad de cirugía (95% IC, 1.01-7.00, $p=0,041$).

Los pacientes con mala AV inicial tuvieron un riesgo 2,53 veces mayor de recibir QP (95% IC, 1.10-5.83, $p=0,009$) (tabla 2).

Los pacientes con tamaño de absceso mayor a 4 mm tuvieron 3,50 veces mayor riesgo de QP (95% IC, 1.52-8.01, $p=0,0001$). Por último, la necesidad de requerir QP aumentó 2,66 veces en los pacientes que presentaron algún grado de hipopión (95% IC, 1.41-5.02, $p=0,002$).

Tabla 2. Asociación de la QP con las características clínicas y los factores sociodemográficos.

	C/ QP (n=10)	S/ QP (n=15)	OR (95% IC)	Valor p
EDAD (años)				
media (x)	38,71	53,73	-	-
SEXO (n)%				
mujer	0 (0.0)	5 (33.3)		
hombre	10 (100.0)	10 (66.7)	-	-
OCUPACIÓN (n)%				
agropecuario	6 (60.0)	3 (20.0)		
no agropecuario	4 (40.0)	12 (80.0)	2,66 (1,01-7,00)	0,041
TIEMPO (días)				
menor 10d	7 (70.0)	10 (66.7)		
mayor 10d	3 (30.0)	5 (33.3)	0,85 (0,15-4,81)	0,861
FACTORES RIESGO²				
con factores de riesgo	8 (80.0)	12 (80.0)		
sin factores de riesgo	2 (20.0)	3 (20.0)		
AV INICIAL (n)%				
buena (10/10 - VCD a 1 m)	2 (20.0)	11 (73.3)		
mala (VCD a 1 m - amaurosis)	8 (80.0)	4 (26.7)	2,53 (1,10-5,83)	0,009
TAMAÑO (mm)³				
menor 4 mm	0 (0.0)	11 (73.3)		
mayor 4 mm	10 (100.0)	4 (26.7)	3,50 (1,52-8,01)	0
HIPOPIÓN (n)%				
sin hipopión	0 (0.0)	9 (60.0)		
con hipopión	10 (100.0)	6 (40.0)	2,66 (1,41-5,02)	0,002

Referencias: OR: odds ratio. QP: queratoplastia penetrante.

Tiempo de evolución cuadro clínico con o sin tratamiento médico previo en la primera consulta.

² FR: antecedente de trauma, usuario de lentes de contacto, queratitis por virus herpes.³ Medida geométrica tomada del diámetro longitudinal más largo de la lesión en mm.

El tiempo de evolución y la presencia de factores de riesgo no demostraron asociación estadísticamente significativa ($p=0,861$ y $p=1,000$, respectivamente).

Discusión

La evidencia publicada acerca de la prevalencia de queratitis por *Fusarium* spp. en nuestra región es escasa. Un trabajo publicado en el año 2014 del Hospital Oftalmológico Santa Lucía de Buenos

Aires dio a conocer un estudio prospectivo de 6 años, en donde obtuvieron una prevalencia de 4,46% de cultivos positivos para *Fusarium* spp., menor que la obtenida en nuestro trabajo (8,18%)²².

Al igual que en la bibliografía, en nuestra experiencia la presentación fue más frecuente en varones jóvenes de ocupación agropecuaria, con la presencia de algún factor de riesgo, siendo el trauma el principal predisponente^{7, 13}.

La tasa de necesidad de cirugía (40%) fue similar a series publicadas en Brasil⁸.

De igual forma que en el Mycotic Ulcer Treatment Trial (MUTT) —uno de los más grandes estudios multicéntricos en pacientes con queratitis por *Fusarium* spp. publicados a la fecha—, los factores que en mayor medida se comportaron como predictores de mala evolución y necesidad de cirugía (QP) fueron el tamaño del absceso y la presencia de hipopión¹⁷.

Además, en nuestros pacientes hubo también una fuerte asociación de la QP con el tipo de ocupación agropecuaria y la mala AV inicial.

El antecedente de algún factor de riesgo estuvo presente en la mayoría de los pacientes, independientemente del requerimiento de cirugía.

Por otra parte, el tiempo de evolución no demostró asociación significativa; esto podría deberse a que un gran porcentaje de pacientes asistieron a la consulta por derivación y cursando con tratamiento médico previo.

Como limitaciones del presente trabajo encontramos que el tamaño de muestra es relativamente pequeño y podría limitar la posibilidad de realizar inferencias que puedan extrapolarse o ser generalizadas. Así mismo, no deja de ser una muestra considerable teniendo en cuenta la frecuencia de presentación de esta patología y de suma importancia, entendiéndolo que aporta un puntapié inicial para comprender el comportamiento que tiene esta patología en nuestra región.

Conclusiones

De esta manera, podemos concluir que se han presentado predictores clínicos y sociodemográficos estadísticamente asociados a la necesidad de QP.

Esto resultaría de gran ayuda en la evaluación inicial de estos pacientes por parte del oftalmólogo general para decidir oportunamente la cirugía (QP), lo que disminuiría así las complicaciones asociadas con la demora en su indicación.

También consideramos necesario fomentar una conducta de mayor pesquisa que tal vez ayude a obtener una mejor estimación de la prevalencia de queratitis filamentosas en nuestra región y comprender mejor su comportamiento.

Referencias

- Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 214-221.
- Shah A, Sachdev A, Coggon D, Hossain P. Geographic variations in microbial keratitis: an analysis of the peer-reviewed literature. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 762-767.
- Lin CC, Lalitha P, Srinivasan M *et al.* Seasonal trends of microbial keratitis in South India. *Cornea* 2012; 31: 1123-1127.
- Chowdhary A, Singh K. Spectrum of fungal keratitis in North India. *Cornea* 2005; 24: 8-15.
- Rosa RH Jr, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in south Florida. *Ophthalmology* 1994; 101: 1005-1013.
- Ng JK, Fraunfelder FW, Winthrop KL. Review and update on the epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment of fungal keratitis. *Curr Fungal Infect Rep* 2013; 7: 293-300.
- Thomas PA, Kalamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 210-220.
- Oechsler RA, Yamanaka TM, Bispo PJ *et al.* *Fusarium* keratitis in Brazil: genotyping, in vitro susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 1693-1701.
- Cariello AJ, Passos RM, Yu MCZ, Hofling-Lima AL. Microbial keratitis at a referral center in Brazil. *Int Ophthalmol* 2011; 31: 197-204.
- Laspina F, Samudio M, Cibils D *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: 204-209.
- Nath R, Baruah S, Saikia L *et al.* Mycotic corneal ulcers in upper Assam. *Indian J Ophthalmol* 2011; 59: 367-371.
- Agarwal A, Agarwal R. Role of potassium hydroxide preparation in the management of mycotic corneal ulcers. *Indian J Ophthalmol* 2012; 60: 336.
- Gopinathan U, Sharma S, Garg P, Rao GN. Review of epidemiological features, microbiological diagnosis and treatment outcome of microbial keratitis: experience of over a decade. *Indian J Ophthalmol* 2009; 57: 273-279.

14. Dóczy I, Gyetvai T, Kredics L, Nagy E. Involvement of *Fusarium* spp. in fungal keratitis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 773-776.
15. Kaufman HE, Wood RM. Mycotic keratitis. *Am J Ophthalmol* 1965; 59: 993-1000.
16. Thomas PA, Leck AK, Myatt M. Characteristic clinical features as an aid to the diagnosis of suppurative keratitis caused by filamentous fungi. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1554-1558.
17. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R *et al.* Predictors of corneal perforation or need for therapeutic keratoplasty in severe fungal keratitis: a secondary analysis of the Mycotic Ulcer Treatment Trial II. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135: 987-991.
18. Whitcher JP, Srinivasan M. Corneal ulceration in the developing world: a silent epidemic. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 622-623.
19. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R *et al.* Effect of oral voriconazole on fungal keratitis in the Mycotic Ulcer Treatment Trial II (MUTT II): a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 1365-1372.
20. Xie L, Zhai H, Shi W. Penetrating keratoplasty for corneal perforations in fungal keratitis. *Cornea* 2007; 26: 158-162.
21. Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW *et al.* Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology* 1994; 101: 1883-1895.
22. Refojo N, Minervini P, Hevia AI *et al.* Keratitis caused by moulds in Santa Lucía Ophthalmology Hospital in Buenos Aires, Argentina. *Rev Iberoam Micol* 2016; 33: 1-6.