

Cromoforo fotoactivado con *crosslinking* como tratamiento para la queratitis por *Acanthamoeba*

Photoactivated chromophore with crosslinking as treatment for *Acanthamoeba* keratitis

Leopoldo GarduñoVieyra^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2215-3406>

Isabel De la Fuente-Batta¹ <https://orcid.org/0000-0003-4815-1417>

Sergio E. Hernández-Da Mota¹ <https://orcid.org/0000-0001-5882-3462>

María Teresa Zavala-Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0002-6602-764X>

¹Universidad de Guanajuato, México.

*Autor para la correspondencia: isadlf95@gmail.com

RESUMEN

Se reporta el uso del *crosslinking* como tratamiento de la queratitis por *Acanthamoeba* en una serie de 7 pacientes quienes acudieron al Servicio de Córnea por queratitis multitratadas. Se les realizó biopsia corneal, la cual se cultivó en solución de Page. Los pacientes fueron tratados con un protocolo de PACK-CXL durante más de 5 minutos y fueron sometidos a la exposición a la luz UV-A. El edema del nuevo epitelio era de 2 cruces a las 24 horas, y desapareció a las dos semanas del procedimiento en todos los casos. El porcentaje de desepitelización basal al momento del diagnóstico fue de 75,7 %. La agudeza visual mejor corregida fue de entre 20/20 y 20/30. Se concluye que el uso de *crosslinking* en pacientes con *Acanthamoeba* en fases iniciales pudiera ser una opción terapéutica segura y efectiva.

Palabras clave: *Crosslinking*; queratitis; cromóforo; *Acanthamoeba*, Protozoarios.

ABSTRACT

A report is presented of the use of crosslinking as treatment for *Acanthamoeba* keratitis in a series of 7 patients attending the Cornea Service for multitrated keratitis. Corneal biopsy was performed, which was cultured in Page solution. The patients were treated with a PACK-CXL protocol for more than 5 minutes and subjected to UV-A light exposure. Edema

of the new epithelium was 2 crosses at 24 hours and disappeared 2 weeks after the procedure in all cases. Basal de-epithelialization percentage at diagnosis was 75.7%. Best corrected visual acuity ranged between 20/20 and 20/30. It is concluded that the use of crosslinking in patients with *Acanthamoeba* keratitis in its initial stages could be a safe and effective therapeutic option.

Key words: Crosslinking; keratitis; chromophore; *Acanthamoeba*; protozoa.

Recibido: 14/11/2019

Aceptado: 24/04/2020

Introducción

Desde el año 1973 se conoce que la *Acanthamoeba* puede ser una causa severa de ceguera por queratitis. El diagnóstico temprano y el tratamiento agresivo usando combinaciones de fármacos antiprotozoarios nos puede dar la posibilidad de éxito en esta enfermedad corneal. De cualquier manera, la queratoplastia penetrante puede ser el último recurso en la progresión de la enfermedad, aún teniendo terapia máxima, dado que se puede llegar a tener cuadros tan severos con un derretimiento estromal severo y perforación inminente.⁽¹⁾ Numerosos estudios han demostrado la eficacia de la luz ultravioleta (UV) para la inactivación de varios tipos de microorganismos, incluyendo protozoarios.^(2,3) El *crosslinking* corneal (CXL) usa luz ultravioleta tipo A (UVA) y riboflavina, y fue usado a nivel ocular desde los años noventa para tratar los problemas ectásicos y el queratocono. El protocolo original de Dresden fue utilizado posteriormente para estabilizar las ectasias iatrogénicas corneales que aparecieron posterior al LASIK (*laser-assisted in situ keratomileusis* y PRK (*photorefractive keratectomy*)).⁽⁴⁾ Este tratamiento fue originalmente desarrollado en Europa, más precisamente en Alemania y Suiza, para proponer una alternativa nueva a pacientes con queratocono progresivo con la opción de estabilizar la enfermedad y mediante un tratamiento quirúrgico extraocular. Después de estos sucesos, la técnica se fue adaptando para el tratamiento en queratopatía bulosa y derretimientos corneales por úlceras. El CXL demostró ser un tratamiento efectivo para estabilizar el derretimiento no solo en úlceras corneales, sino también en queratitis infecciosas incipientes en un periodo de 10 años.⁽⁵⁾

Photo activated chromophore for keratitis-corneal collagen crosslinking (PACK-CXL) tiene un alto grado de efectividad antimicrobiana (88 %) y ha sido reportado recientemente en un metanálisis, cuando se ha utilizado el PACK-CXL en combinación con la terapia antimicrobiana estandar.⁽⁶⁾ La luz ultravioleta por sí sola tiene una alta actividad germicida que causa daños directos sobre el DNA y la RNA de virus y bacterias, e inhibe la replicación microbiana.^(7,8,9,10) El efecto de la luz ultravioleta tipo A (UV-A) en combinación con la rivoftavina ha demostrado ser superior en combinación que por separados, el cual se incrementa 10 veces más en su citotoxicidad. En el IX Congreso Internacional de *Crooslinking*, en el año 2013, se determinó el término de PACK-CXL para el tratamiento de enfermedades infecciosas.⁽⁶⁾

Presentación de casos

Esta serie de casos fue realizada durante el periodo 2010–2017 en el Servicio de Córnea de la Clínica Oftalmología Garduño, en Irapuato-León, México. Se incluyeron 7 ojos de 7 pacientes adultos de edades entre 43 y 68 años de edad quienes acudieron al Servicio de Córnea por queratitis multitratadas sin diagnóstico, con presencia de blefaroespasmos, lagrimeo abundante, inflamación de la glándula lagrimal y desepitelización corneal sin secreción y dolor intenso.

En estos pacientes, por no tener un diagnóstico confirmatorio y por mala respuesta a su tratamiento, se sospechó de la presencia de *Acanthamoeba*. Se les realizó historia clínica dirigida; específicamente se les preguntó si eran portadores de lentes de contacto, o si tuvieron algún traumatismo corneal y si realizaron lavado con agua corriente del grifo, así como la duración de los síntomas, los tratamientos previos fallidos y si tenían alguna enfermedad sistémica (Fig. 1).

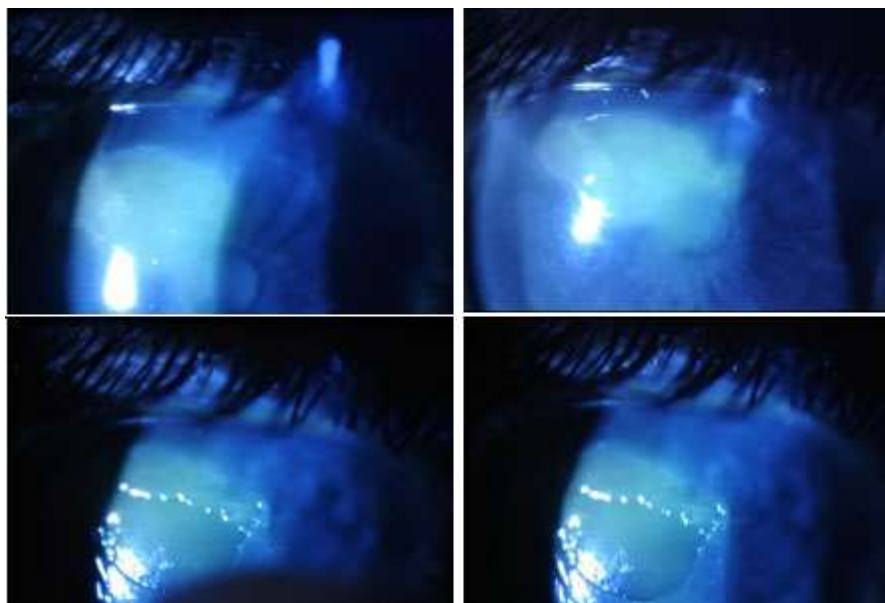


Fig. 1 - Imágenes obtenidas por biomicroscopia en las que se observa una queratitis causada por *Acanthamoeba* en uno de los pacientes.

Se suspendió todo su tratamiento de ingreso por espacio de 24 horas y se indicaron cultivos para bacterias y hongos por 24, 48 y 72 horas, los cuales se reportaron negativos. Se realizó biopsia corneal y se cultivó en solución de Page añadiendo *E. Coli* para confirmar el diagnóstico.

Estos pacientes fueron tratados con un protocolo de PACK-CXL más 5 minutos extras de exposición de luz UV-A. Inicialmente se aplicó anestesia tópica en la córnea (gotas de tetracaína al 0,1 % por un periodo de 5 a 15 minutos); el epitelio fue removido manualmente con una hoja de bisturí que se extendió hasta donde se observaron infiltrados. Posteriormente fue utilizada rivoftavina isotónica al 0,1 % (*Ricrolin; Sooft, Italy*) dentro de un anillo de succión modificado perteneciente a un trépano de *Barron* como recolector de riboflavina y protector del limbo por un periodo de 15 minutos. Después, la córnea fue irradiada durante 35 minutos con luz UV-A 3 mW/cm², con una longitud de onda de 370 nanómetros por un aparato CCL-VARIO (Huenenberg, Suiza) con una distancia de trabajo de 45 mm y un diámetros de 7,0 a 11 mm. El posoperatorio se manejó con parche oclusivo para buscar una rápida recuperación del epitelio con cloranfenicol ungüento 5 mg/g durante las primeras 72 horas, con revisiones periódicas cada 24 horas hasta su total epitelización, y posteriormente se manejó con hialuronidato de sodio cada 2 horas por un mes.

El edema del nuevo epitelio era de 2 cruces (+) a las 24 horas, el cual había desaparecido a las dos semanas del procedimiento en todos los casos. El porcentaje de desepitelización

basal de las córneas al momento del diagnóstico fue de 75,7 %. Los resultados de los cultivos en PAIGE nos muestran las amibas en fresco y con esto se corrobora el resultado de queratitis por *Acanthamoeba* en estos 7 casos (Fig. 2).

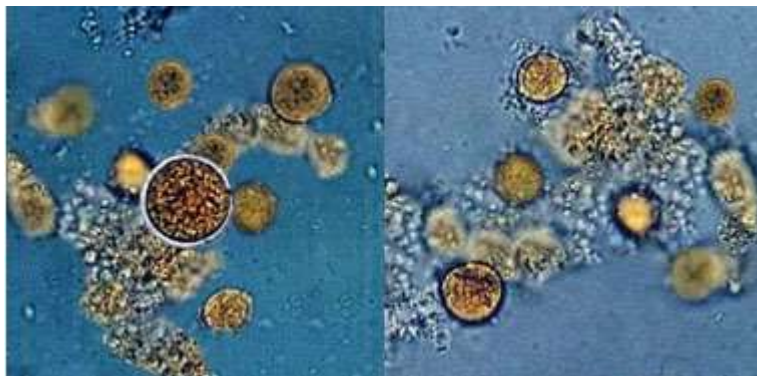


Fig. 2 - Examen en fresco de un cultivo de *Acanthamoeba* en la que se observan quistes.

En las primeras 24 horas el tratamiento fue favorable, con mejoría de los síntomas como disminución del dolor, blefaroespasmos y lagrimeo. Se pudo realizar el examen de la agudeza visual. Dos de los pacientes tenían agudeza visual de 20/200; uno de 20/100 y cuatro de 20/150. La biomicroscopia nos revela resolución parcial del defecto epitelial y edema en el epitelio nuevo en todos los casos.

A las 72 horas se observó epitelio con edema + y una epitelización del 90 % en todos los casos. A los 7 días postratamiento observamos una epitelización del 100 % con edema central + en los pacientes. Tres semanas más tarde, se encontraron córneas con un haz grado 1 y a las 5 semanas córneas transparentes con epitelio sano. A los dos meses de tratamiento los 7 pacientes se encontraban con agudeza visual, en cuatro de ellos de 20/20 y en tres de 20/25 con su mejor corrección (Fig. 3).

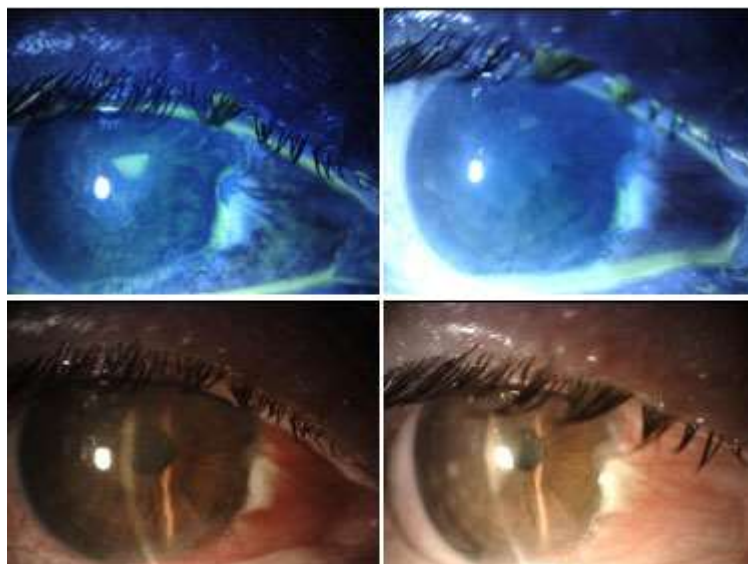


Fig. 3 - Imágenes obtenidas por biomicroscopia, en las que se observa epitelización postratamiento.

Discusión

La infección corneal por *Acanthamoeba* se ha descrito desde la década de los 70. Entre los factores de riesgo más importantes está descrito el uso de lentes de contacto, el trauma y el agua contaminada. Sin embargo, algunos factores diferentes se han visto en países en desarrollo, como trauma con insectos y trauma corneal.⁽⁷⁾ En nuestro estudio todos los pacientes refirieron trauma, e incluso algunos asociados con insectos, y todos ellos usaron agua probablemente contaminada, ya que todos provenían de la misma zona del estado.

El diagnóstico se puede sospechar por el cuadro clínico, la microscopia especular, los raspados y los cultivos corneales.⁽⁷⁾ En el presente estudio no se realizó microscopia por no tener acceso a dicho equipo, lo que constituyó una limitación en nuestro estudio; sin embargo, en todos los pacientes que se rasparon, se logró aislar el microorganismo en fresco, lo cual nos confirma el diagnóstico en estos 7 casos. Como se menciona en la literatura, la observación en fresco y el PCR son los diagnósticos definitivos de *Acanthamoeba*.⁽⁸⁾

El único tratamiento médico que se ha comprobado que es efectivo, y más en su fase de trofozoíto, son los derivados de biguanidas, aunque también existen diferentes estudios con voriconazol,⁽⁸⁾ que se ha visto que son efectivos para tratar la enfermedad. *Alkharashi* y otros hicieron una revisión de base de datos del Pubmed, y concluyeron que la queratitis por *Acanthamoeba* responde bien a la biguanidas, ya que mejora entre el 78 y el 86 % con

tratamiento médico; sin embargo, son tratamientos muy largos que van desde los 51 a los 145 días.⁽⁹⁾ Es por eso que este trabajo, ante la sospecha clínica (que posteriormente se confirmó por laboratorio), se decidió iniciar el tratamiento con *crosslinking* para buscar la posibilidad de acortar tiempos y, por tanto, tratar de evitar secuelas o daño mayor.

Todos nuestros pacientes terminaron con capacidad visual final de 20/40 o mejor. Aunque fue pequeña la muestra, la baja incidencia de la enfermedad representa resultados positivos.

Con estos resultados podemos concluir que el uso de *crosslinking* en pacientes con *Acanthamoeba* en fases iniales pudiera ser una opción terapéutica segura y efectiva. Sin embargo, tendremos que ampliar la muestra de estos casos.

Referencias bibliográficas

1. Garduño-Vieyra L, González-Sánchez CR, Hernández-Da Mota SE. Ultravioletes –a light and riboflavin therapy for *Acanthamoeba keratitis*: a case report . Case Report Ophthalmol. 2011;(2):291-5.
2. Khan YA, Kashiwabuchi RT, Martins SA, et al. Riboflavin and ultraviolet light: A therapy as an adjuvant treatment for medically refractive *Acanthamoeba keratitis*: repor of 3 cases . Ophthalmology. 2011;118(2):324.
3. Morén H, Malmjö M, Mortensien J, Ohrström A. Riboflavin and ultraviolet: A collagen crosslinking of the cornea for the treatment of keratitis. Cornea. 2010;29:102-4.
4. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultravioletes-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol. 2003;135(5):620-7.
5. David T, Cosimo M, Farhad H. PACK-CXL: Corneal crosslinking in infectious keratitis. Eye and Vision. 2016;3:11:1-5.
6. Zhong J. Associated factors, diagnosis and management of *Acanthamoeba keratitis* in a referral Center in Southern China. BMC Ophthalmology. 2017;17:175.
7. Illingworth CD, Cook SD. *Acanthamoeba keratitis*. Surv Ophthalmol. 1998;42(6):493-508.
8. Dart J. *Acanthamoeba Keratitis*: diagnosis and treatment update 2009. Am J Ophthalmol. 2009;148(4):487-99.
9. Alkharashi M, Lindsley K, Law HA, Sikder S. Medical intervention for *Acanthamoeba keratitis*. Cochrane Syst Review. 2015,24(2):5.

10. Garduño-Vieyra L. Crosslinking en infecciones CXL-PACK. En: Garduño-Vieyra L, Rivera-Abril LA. El universo del crosslinking. Ciudad de México: Grupo Pecano de Editoras Asociadas; 2019:111-27.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hubo ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Leopoldo Garduño Vieyra: Participación importante en la idea y en el diseño de la investigación.

Isabel de la Fuente Batta: Búsqueda de información y revisión crítica de la versión final.

Sergio E. Hernández Da Mota: Aprobación de la versión que se publica y redacción del borrador del trabajo

María Teresa Zavala Martínez: Redacción de su versión final.

Todos los autores aprueban la versión final del artículo.