

## Editorial

### La queratitis, y el desafío de encontrarse en medio del camino

La córnea es un órgano transparente e inmunológicamente privilegiado, debido a la falta de vasos sanguíneos, distribución y acomodación de sus fibras de colágeno. Sus ingeniosos métodos de defensa incluyen barreras físicas como el epitelio corneal, el recambio y composición de la película lágrima, y finalmente, la protección recibida del medio ambiente por medio del párpado. La córnea tiene 5 capas, incluyendo un epitelio de 5 a 7 células de espesor, estroma y endotelio, con capas de apoyo entre el estroma y las otras dos capas. A la infección de la córnea secundaria a bacterias, hongos, ó protozoarios se le conoce como queratitis<sup>(1)</sup>, una afección que amenaza a la visión y que puede llegar a perforación corneal o a una extensión de la infección como la endoftalmitis. De hecho, la complicación más seria de la queratitis es la ceguera producida por cicatrización corneal.

La ceguera corneal es una de las cinco principales causas de ceguera a nivel mundial<sup>(2)</sup> y a pesar de afectar desmedidamente a los países de bajos ingresos, esta epidemia tiene tres facetas diferentes. En los países de ingresos bajos<sup>(2)</sup>, la epidemia está en relación inversa al acceso a servicios de salud. En los países de ingresos altos, hay una relación directa entre el uso de lentes de contacto y la incidencia de queratitis<sup>(3)</sup>. En los países de ingresos medios, como Paraguay, se encuentran ambos extremos del espectro.

La queratitis puede ser clasificada por su etiología de fondo (infecciosa vs. no-infecciosa). Los tipos más comunes de queratitis infecciosa son la bacteriana y la fúngica; mientras que la no-infecciosa incluye a la queratitis inmunológica, por exposición y alérgica entre otros tipos<sup>(4)</sup>.

Algunos factores de riesgo<sup>(5)</sup> serían el uso de lentes de contacto, el trauma o abrasión corneal, inmunocompromiso, enfermedad autoinmune, afecciones anatómicas o de la superficie ocular, enfermedad herpética previa, exposición a agua contaminada y cirugía ocular previa.

Típicamente, el paciente se presenta quejándose de dolor ocular, ojos rojos, secreciones, pérdida visual progresiva e intolerancia a la luz. La queratitis bacteriana tiene la penosa característica de tener una progresión rápida, donde una desnaturalización completa de los tejidos puede ocurrir en 48 horas y muchas ocurren en tan sólo 24 hrs<sup>(6)</sup>.

Un interrogatorio cuidadoso revelará la presencia de uno ó más factores de riesgo, especialmente uso de lentes de contacto o trauma ocular. A pesar de que los signos más leves no se ven fácilmente sin el equipo adecuado y son omitidos por personal no especializado; a la exploración física bajo la lámpara del oftalmólogo se aprecia una inflamación de los tejidos corneales y en algunos casos fracturas epiteliales que confirman el diagnóstico.

Se deben obtener raspados corneales para microscopía (tinción de Gram y Giemsa), cultivos (placas de agar sangre y agar chocolate) y sensibilidad a antibióticos; otras tinciones y medios de cultivos pueden ser obtenidos si se consideran necesarios. Idealmente, las muestras y cultivos se deben obtener antes del inicio de la terapia. En ocasiones, esto es imposible ya que para cuando el paciente llega a un oftalmólogo, el tratamiento ya ha sido iniciado por terceros. Sin embargo, es conveniente de todas formas obtener muestras tan pronto sea factible y en algunas ocasiones, para lograr el éxito terapéutico, incluso es necesario suspender todos los tratamientos para identificar la causa subyacente y el tratamiento más efectivo. A pesar de que las tinciones, microscopía y cultivos siguen siendo el estándar referente para el diagnóstico, y que se reconoce que son altamente específicas en una forma consistente; su sensibilidad aún es insatisfactoria.

Se utilizan técnicas moleculares para complementar los métodos más tradicionales. En los casos donde se sospechan infecciones virales, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se está volviendo más común, aunque las especificaciones de los ensayos varían ampliamente. Se están probando tanto PCR Cuantitativo como Multiplex, sin embargo, estos continúan estando fuera del alcance para unos y mal estandarizados para otros. El secuenciamento de próxima generación (NGS) se refiere a métodos modernos de determinación de ADN, entre los que se están explorando para la queratitis el secuenciamento por Ligandos (SBL) y el secuenciamento por síntesis (SBS). Al no requerir conocimiento *a priori* de cuál patógeno está siendo buscado, el SBL y el SBS superan una de las limitaciones principales de la PCR. Aunque son prometedores, la disponibilidad y la estandarización de estos métodos siguen siendo las principales limitantes de la formación del consenso sobre cuando y como utilizar estas técnicas moleculares.

En cuanto al tratamiento de la queratitis, las consecuencias del tratamiento errado o retrasado pueden ser visualmente devastadoras. El tratamiento se retrasa frecuentemente en condiciones de empobrecimiento por la falta de acceso, mientras tanto, entre los usuarios de lentes de contacto, el acostumbramiento a molestias visuales leves retrasa su búsqueda de atención médica. La automedicación para la queratitis es común y por lo general resulta ser insuficiente para el cuadro clínico. El resultado de esto ha sido un aumento en la resistencia a

antibióticos, y una vez más, los países de bajos ingresos presentan casi el doble de cepas resistentes (53-61%, *Staphylococcus* Spp. coagulasa negativo resistente al moxifloxacin)<sup>(7)</sup> cuando se compara con países de altos ingresos (26-35%)<sup>(8,9)</sup>. Finalmente, el tratamiento necesita ser ajustado no sólo de acuerdo a la etiología, sino al nivel de riesgo visual y susceptibilidad medicamentosa; esto hace que el tratamiento sea complejo y requiera de personal adecuadamente preparado.

Actualmente, el tratamiento estándar incluye antibióticos, analgésicos orales, y medidas de apoyo que pueden incluir agentes que paralizan el iris temporalmente para aliviar el dolor inducido por la luz. El uso de corticoesteroides continúa siendo controversial.

En Paraguay, un estudio retrospectivo de 13 años<sup>(10)</sup> describió el perfil demográfico de 660 pacientes, la etiología de sus queratitis y encontró que la mayor parte de los pacientes se automedicaban y retrasaban la búsqueda de atención médica al menos una semana. En nuestro número actual, Ku *et al.* describen hallazgos prospectivos de dos años de seguimiento. El cambio ha sido muy pobre lo que nos dice que debemos hacer un mejor trabajo para educar al público sobre los peligros de la automedicación y la necesidad de buscar atención oportunamente.

En conclusión, el diagnóstico y tratamiento de la queratitis continúa siendo un desafío. Los países de ingresos medios como Paraguay enfrentan una epidemia impulsada por el aumento de usuarios de lentes de contacto y la limitación de atención a sus comunidades desprotegidas. El retraso de tratamiento y la automedicación necesitan ser abordadas para poder progresar.

**Dr. Jason A. Pennicook**

Medico oftalmólogo epidemiólogo  
Fundación Visión, Asunción, Paraguay

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnes S, Hallak J, Pavan-Langston D, Azar D. Microbial Keratitis. En: Dolin R, Blaser MJ, Bennett J. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (8th Edition). Philadelphia: Elsevier ; 2015.
2. O'Brien KS, Lietman TM, Keenan JD, Whitcher JP. Microbial keratitis: a community eye health approach. *Community Eye Health*. 2015;28(89):1-2
3. Kraig Scot Bower, Frank S. Hwang. BMJ Best Practice Keratitis. *BMJ Best Practice*. [Online] February 2019. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/561>.
4. Sharma S. Keratitis. *Biosci Rep*. 2001;21(4):419-44.
5. Stapleton F, Naduvilath T, Keay L, Radford C, Dart J, Edwards K, et al. Risk factors and causative organisms in microbial keratitis in daily disposable contact lens wear. *PLoS One* [Internet]. 16 de agosto de 2017 [citado 10 de abril de 2019];12(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558933/>
6. Jean Deschênes, MD, FRCSC. Bacterial Keratitis. *eMedicine*. (Online) May 03, 2017. <https://emedicine.medscape.com/article/1194028-overview>.
7. Lalitha P, Manoharan G, Karpagam R, Prajna NV, Srinivasan M, Mascarenhas J, et al. Trends in antibiotic resistance in bacterial keratitis isolates from South India. *British Journal of Ophthalmology*. febrero de 2017;101(2):108-1.
8. Ni N, Nam EM, Hammersmith KM, Nagra PK, Azari AA, Leiby BE, et al. Seasonal, geographic, and antimicrobial resistance patterns in microbial keratitis: 4-year experience in eastern Pennsylvania. *Cornea*. marzo de 2015;34(3):296-302.
9. Peng MY, Cevallos V, McLeod SD, Lietman TM, Rose-Nussbaumer J. Bacterial Keratitis: Isolated Organisms and Antibiotic Resistance Patterns in San Francisco. *Cornea*. enero de 2018;37(1):84-7.
10. Florentina Laspina, Margarita Samudio, Diógenes Cibils, Christopher N. Ta, Norma Fariña, Ramona Sanabria, et al. Epidemiological characteristics of microbiological results on patients with infectious corneal ulcers: a 13-year survey in Paraguay. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2004, Vol. 242, pp. 204-9.

#### **Keratitis and the challenge of being in the middle of the road**

The cornea is a transparent and immunologically privileged organ, due to its lack of blood vessels and the layout and distribution of collagen fibers. It is cleverly defended by physical barriers like the corneal epithelium, the turnover and composition of the tear film and finally, the external protection from the environment obtained from the eyelid. The cornea has five layers, including a 5-7 cell thick epithelium, stroma and endothelium, with support layers separating the stroma from the other two layers. An infection of the cornea by bacteria, fungi or protozoa is referred to as keratitis<sup>(1)</sup>, a sight-threatening condition that can lead to perforation, or an extension of the infection like endophthalmitis. In fact, the most serious complication of keratitis can be blindness that is caused by corneal scarring.

Corneal blindness is one of the five main causes of blindness worldwide<sup>(2)</sup> and although it affects lower income countries, this epidemic has three different faces. In lower income countries<sup>(2)</sup>, the epidemic is inversely related to healthcare access. Higher income countries have a direct relationship between contact lens use and keratitis incidence<sup>(3)</sup>. Middle income countries like Paraguay are affected by both ends of this spectrum.

Keratitis can be classified by its underlying cause (infectious vs. non-infectious). The most common types of infectious keratitis are bacterial and fungal; whereas non-infectious include immunologic, exposure and allergic keratitis as well as others<sup>(4)</sup>.

Risk factors<sup>(5)</sup> include contact lens use, corneal trauma or abrasion, immunocompromise, autoimmune disease, ocular surface and anatomical conditions, previous herpetic disease, exposure to contaminated water and previous eye surgery.

Typically, a patient will present complaining of eye pain, redness, secretions, progressive visual loss and light intolerance. Bacterial keratitis has the unwelcome characteristic of having a rapid progression, where a complete tissue destruction can occur in less than 48 hours and often occurs in 24 h<sup>(6)</sup>.

Careful questioning will reveal the presence of one or more risk factors, especially contact lens use or ocular trauma. Although milder signs cannot be seen easily without adequate equipment and are missed by non-specialists; physical examination using the ophthalmological lamp will reveal an inflammation of the corneal tissues and in some cases epithelial breaking which confirms the diagnosis.

Corneal scrapings should be obtained for microscopy (Gram and Giemsa stainings), cultures (blood agar and chocolate agar plates) and antibiotics sensitivity; other stainings and culture mediums can be obtained if deemed necessary. Ideally, these samples and cultures should be obtained before starting antibiotic therapy. This is sometimes impossible because by the time patients get to an ophthalmologist, they have already received treatment from others. However, it is still convenient to obtain samples as soon as possible and in some cases, it is necessary to suspend the treatment in order to identify the underlying cause and susceptibility to achieve a successful treatment. Although stainings, microscopy and cultures are still the gold standard for diagnosis, and they are widely recognized as highly specific, even consistently, their sensibility still remains unsatisfactory.

Molecular techniques are being used to complement traditional methods. Polymerase Chain Reaction (PCR) for suspected viral infections is becoming more common, although assay specifications can vary widely. Both Quantitative and Multiplex PCR are being tested, but remain out of reach for many and badly standardized for others. Next Generation Sequencing (NGS) refers to newer methods of DNA determination and the two methods being explored the most for Keratitis are Sequencing by Ligation (SBL) and Sequencing by Synthesis (SBS). They overcome one of PCR's main limitations as they not require *a priori* knowledge of what pathogen should be investigated. Although promising, availability and standardization of these molecular methods are the major holdbacks in order to achieve a consensus of when and how to use them.

Regarding treatment of keratitis, the consequences of erroneous or delayed treatment are visually devastating. Treatment is often delayed in impoverished conditions because of lack of access, whereas, being used to mild eye discomfort delays seeking help among contact lenses users. Self-medication for keratitis is common and usually insufficient for the clinical case. This has resulted in increased antibiotic resistance, and once again, lower income countries double the prevalence of some resistant strains (53-61%, coagulase negative *Staphylococcus* spp. resistant to moxifloxacin)<sup>(7)</sup> when compared with higher income countries (26-35%)<sup>(8,9)</sup>. Finally, the treatment needs to be adjusted not only by etiology, but by the visual risk level and antibiotic susceptibility; which makes treatment complex and requires qualified personnel.

Current treatment standard includes antibiotics, oral analgesics, and support measures that may include agents that paralyze the iris temporarily to alleviate light induced pain. The use of corticosteroids remains controversial.

In Paraguay, a 13-year retrospective study<sup>(10)</sup> described the demographic profile of 660 patients, the etiology of their keratitis and found that most patients had self-medicated and delayed seeking medical help by at least one week. In our current issue, Ku *et al.* describe their prospective findings of a two-year period. Little has changed telling us that a better job needs to be done in educating the public about self-medication and the need of seeking timely help.

In conclusion, diagnosis and treatment of keratitis remain a challenge. Middle income countries like Paraguay face an increased epidemic driven by an increase in contact lens users and the limitation of care for rural communities. The delay in treatment and self-medication need to be better addressed to make progress.