

ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍAwww.elsevier.es/oftalmologia

Carta al Director

**Necesidad de una disponibilidad real de fármacos
oculares tópicos antifúngicos y antiamebianos en
el Sistema Sanitario Español****Need for real availability of topical anti-fungal and anti-amoeba eye
drugs in the Spanish Health System**

Sr. Director:

Las queratitis fúngicas por *Acanthamoeba* suelen tener peor pronóstico que las queratitis bacterianas, resultando en una menor agudeza visual mejor corregida, necesidad de periodos más largos de tratamiento y mayor probabilidad de perforación¹⁻³. En los últimos años se ha constatado un aumento de su incidencia debido principalmente al uso de lentes de contacto y el uso prolongado de corticoides tópicos³. Además, recientemente también se ha observado que los casos de infección por *Acanthamoeba* parecen ser más graves⁴ y que ambas queratitis pueden presentarse como coinfección entre ellas y con otros microorganismos, complicando aún más el cuadro⁴.

Sin embargo, a pesar de ser las queratitis infecciosas con peor evolución, no disponemos de manera rutinaria de los fármacos más efectivos contra las mismas^{2,5}: normalmente hay que solicitarlos a Farmacia Hospitalaria a través de Medicamento Extranjero para un paciente en concreto (por lo que no es posible tener un depósito), adquirirlos a través de Internet o bien encargar la preparación de una fórmula magistral, que no siempre es posible obtener de manera ágil. Al difícil acceso a los tratamientos más efectivos unimos el complejo diagnóstico de estos patógenos. Por un lado, suelen confundirse clínicamente con otras queratitis infecciosas⁶, ya que el aspecto clínico no es siempre indicativo del origen de la infección: de hecho, es tremendamente común el diagnóstico tardío de la queratitis por *Acanthamoeba* al confundirla con queratitis herpética³. Incluso entre los subespecialistas dedicados a córnea habría menos del 70% de posibilidad de diferenciar clínicamente entre una queratitis fúngica y una bacteriana⁶. Por otro lado, los cultivos tardan en crecer y con frecuencia pueden ser negativos. Además, ni la PCR panfúngica y amebiana ni la microscopía confocal están disponibles de forma

rutinaria en todos los centros hospitalarios.³ Como consecuencia de todo lo anterior, la probabilidad de tener que realizar una queratoplastia tectónica puede llegar a ser alta, tanto para la queratitis por *Acanthamoeba*³ como para la queratitis fúngica⁷.

Con respecto al tratamiento de la queratitis por *Acanthamoeba*, tradicionalmente se ha recomendado emplear como tratamiento estándar una combinación de diamidinas (propamidina: Brolene[®]; hexamidina: Desomenide[®]) con biguanidas (clorhexidina; polihexametilbiguanida [PHMB]), por su efecto sinérgico². Las diamidinas no deben emplearse en monoterapia, debido a que su acción cisticida mínima inhibitoria puede ser alta (se han encontrado casos de resistencia a concentraciones entre 125-500 µg/ml)⁸. Ninguna de las diamidinas ni de las biguanidas está disponible actualmente en España: Brolene[®] y Desomenide[®] son medicamentos extranjeros; y tanto la clorhexidina como la PHMB deben ser preparadas como fórmula magistral, siendo más frecuente el uso de clorhexidina por su facilidad de acceso, a pesar de que la PHMB al 0,02% según recientes estudios podría ser igual de eficaz que la combinación de otras biguanidas y diamidinas². De hecho, se está evaluando en un ensayo clínico el empleo de PHMB al 0,08% en monoterapia versus el tratamiento con PHMB al 0,02% combinado con propamidina al 0,1%, del que esperamos se obtengan resultados satisfactorios⁹. De lo anteriormente expuesto deducimos que la PHMB, combinada o no y con una concentración por determinar, podría considerarse como el estándar de tratamiento de la queratitis por *Acanthamoeba*.

Con respecto al manejo terapéutico de las queratitis fúngicas, para el tratamiento de hongos filamentosos no tenemos un acceso directo al colirio de natamicina al 5% (Natacyl[®]), debiéndose solicitar como medicamento extranjero. Por su parte, tanto el voriconazol como el fluconazol hay que

prepararlos como fórmula magistral. Otro tanto ocurre con la anfotericina para el tratamiento las levaduras. En el tratamiento de los hongos filamentosos, el ensayo clínico MUT-I⁵ demostró la superioridad de la natamicina tópica al 5% con respecto al voriconazol tópico, sobre todo en casos de *Fusarium* spp, que, por otro lado, es el agente causal más frecuente^{5,7}. El ensayo clínico MUT-II⁷ demostró que el resultado de las queratitis filamentosas no mejoraba añadiendo voriconazol oral al tratamiento tópico. Asimismo, parece que el voriconazol tampoco es efectivo inyectado de manera intraestromal¹⁰. Por tanto, el voriconazol tendría un papel limitado en el tratamiento de la queratitis por hongos filamentosos.

En conclusión, debido al aumento de la incidencia de las (co)infecciones por queratitis fúngica por hongos filamentosos y por *Acanthamoeba*, la dificultad de su diagnóstico precoz y el mal pronóstico de las mismas (especialmente si se inicia el tratamiento de manera tardía), creemos que es imperativo facilitar el acceso a los fármacos anteriormente mencionados. En este sentido, rogamos a la Sociedad Española de Oftalmología para que medie con las autoridades competentes dentro de sus posibilidades, de modo que cualquier departamento de oftalmología pueda disponer de forma ágil del arsenal terapéutico más eficaz para el tratamiento de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prajna NV, Srinivasan M, Mascarenhas J, Lalitha P, Rajaraman R, McClintic SM, et al. Visual impairment in fungal versus bacterial corneal ulcers four years after successful antimicrobial treatment. *Am J Ophthalmol*. 2019;204:124–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2019.03.010>.
2. Papa V, Rama P, Radford C, Minassian DC, Dart JKG. *Acanthamoeba* keratitis: Time to cure and visual outcome analysis for different anti-amoebic therapies in 227 cases. *Br J Ophthalmol*. 2020;104:575–81, <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314485>.
3. Roozbahani M, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Nagra PK, Zhang QE, Siu SY. *Acanthamoeba* keratitis: Are recent cases more severe? *Cornea*. 2018;37:1381–7, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0000000000001640>.
4. Raghavan A, Baidwal S, Venkatapathy N, Rammohan R. The *acanthamoeba*-fungal study. *Am J Ophthalmol*. 2019;201:31–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2019.01.024>.
5. Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, Rajaraman R, Prajna L, Srinivasan M, et al. The mycotic ulcer treatment trial: A

- randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:422–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.1497>.
6. Dalmon C, Porco TC, Lietman TM, Prajna NV, Prajna L, Das MR, et al. The clinical differentiation of bacterial and fungal keratitis: A photographic survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:1787–91, <http://dx.doi.org/10.1167/iops.11-8478>.
 7. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, Patel S, Srinivasan M, Das M, 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;134:1365–72, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.4096>.
 8. Perez-Santonja JJ, Kilvington S, Hughes R, Tufail A, Matheson M, Dart JKG. Persistently culture positive *Acanthamoeba* keratitis: In vivo resistance and in vitro sensitivity. *Ophthalmology*. 2003;110:1593–600.
 9. ClinicalTrials.gov/NCT03274895. Polyhexamethylene biguanide (PHMB) ophthalmic solution in subjects affected by *Acanthamoeba* keratitis. U.S. National Library of Medicine, 2017, 2018.
 10. Narayana S, Krishnan T, Ramakrishnan S, Samantaray PP, Austin A, Pickel J, et al. Mycotic Antimicrobial Localized Injection. A Randomized Clinical Trial Evaluating Intrastromal Injection of Voriconazole. *Ophthalmology*. 2019;126:1084–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.03.020>.

C. Rocha-de-Lossada^{a,*}, A. Cano-Ortiz^b,
M. Navería Torres-Quiroga^c y M. Rodríguez-Calvo-de-Mora^d

^a Departamento de Córnea y Segmento Anterior, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^b Departamento de Superficie, Córnea y Cirugía Refractiva, Hospital la Arruzafa, Córdoba, España

^c Departamento de Córnea, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^d Departamento de Córnea y Superficie, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlosrochadelossada5@gmail.com
(C. Rocha-de-Lossada).

0365-6691/© 2020 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.
<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2020.05.034>