

Patrones morfológicos corneales, detectados por medio de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, en pacientes con queratitis infecciosa

Corneal morphological patterns detected by spectral domain optical coherence tomography in patients with infectious keratitis

Marco A. Aguilar-Pérez^{1*}, Oscar Fernández-Vizcaya¹, Elisa D. Alegria-Gómez¹, Regina Velasco-Ramos¹, Oscar Baca-Lozada¹, Héctor J. Pérez-Cano², Elsa Saldaña-Rivera³ y Cristina Pacheco-del Valle¹

¹Departamento de Córnea y Cirugía Refractiva del Hospital Fundación Nuestra Señora de la Luz; ²Centro de Investigación Biomédica, Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, I.A.P.; ³Laboratorio Multidisciplinario de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: Distinguir la existencia de patrones morfológicos corneales característicos, detectados por tomografía de coherencia óptica (TOC) de dominio espectral en pacientes con queratitis infecciosa. **Métodos:** Estudio descriptivo, transversal, prospectivo y observacional, en pacientes con diagnóstico de queratitis infecciosa. Se realizó la toma de TOC, fotografía clínica y muestra para confirmación del agente etiológico por reacción en cadena de polimerasa, y se analizaron las imágenes en busca de patrones característicos para cada tipo de agente etiológico. **Resultados:** Se incluyeron 19 casos de pacientes con queratitis infecciosa, en los cuales se observaron, se analizaron y se clasificaron las imágenes de TOC, y se encontraron patrones que nos auxilan a diferenciar las etiologías bacterianas y fúngicas por los patrones de hiperreflectividad encontrados. **Conclusiones:** La TOC es un estudio útil como auxiliar para la diferenciación del agente causal de la queratitis infecciosa y para evaluar la afectación del tejido corneal.

Palabras clave: Queratitis. Queratitis bacteriana. Queratitis fúngica. Queratitis viral. TOC.

Abstract

Objective: To distinguish the existence of characteristic corneal morphological patterns, detected by spectral domain optical coherence tomography (OCT) in patients with infectious keratitis. **Methods:** Descriptive, cross-sectional, prospective and observational study in patients with infectious keratitis. OCT, clinical photographs and sample for confirmation of the causative agent by PCR were taken. The images were analyzed for characteristic patterns for each type of causative agent. **Results:** We included 19 patients with infectious keratitis with available OCT images for observation, analysis and classification. We found patterns that helped us differentiate bacterial versus fungal etiologies based on the hyperreflectivity patterns observed. **Conclusions:** OCT is a useful test as an aid to differentiate the causative agent of infectious keratitis and to evaluate the involvement of corneal tissue.

Key words: Keratitis. Bacterial keratitis. Fungal keratitis. Viral keratitis. OCT.

Correspondencia:

*Marco A. Aguilar Pérez

Hospital Central Militar

Boulevard Manuel Ávila Camacho

C.P. 11200, Ciudad de México, México

E-mail: marck_ytoz@hotmail.com

0187-4519/© 2018 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 31-08-2018

Fecha de aceptación: 20-11-2018

DOI: 10.24875/RMO.M18000061

Disponible en internet: 01-03-2019

Rev Mex Oftalmol. 2019;93(2):63-68

www.rmo.com.mx

Introducción

Las úlceras corneales son una causa importante de ceguera corneal que a menudo se subnotifican, pero que pueden dar lugar cada año de 1.5 a 2.0 millones de casos nuevos de ceguera monocular¹.

Las queratitis de origen infeccioso son una emergencia oftalmológica que amenaza la visión y la integridad estructural del ojo, además que requieren un tratamiento inmediato e identificación oportuna del agente etiológico, ya que, sin el inicio del tratamiento adecuado, solo el 50% de los ojos con queratitis microbiana tendrán buenos resultados visuales²⁻⁴.

El diagnóstico generalmente se basa en las características clínicas encontradas por lámpara de hendidura, como el defecto epitelial corneal y la infiltración estromal. La evaluación de la profundidad y extensión de las características patológicas es subjetiva y depende de la experiencia del examinador⁵. La evaluación de la respuesta al tratamiento se realiza mediante la medición de las dimensiones del defecto epitelial en la lámpara de hendidura y con la ayuda de la fotografía del segmento anterior⁶.

La identificación del organismo causante es de gran importancia, sin embargo, aunque el frotis de la lesión corneal y el cultivo siguen siendo el estándar de oro en el diagnóstico de queratitis infecciosa, algunos microorganismos son difíciles de detectar *in vitro* y algunos otros son de lento crecimiento⁶.

La tomografía de coherencia óptica (TOC) de dominio espectral del segmento anterior es un estudio de imagen que ha sido usado para estudiar estructuras anatómicas y para el diagnóstico de patologías, y ha mostrado una excelente reproducibilidad en paquimetrías, medición de profundidad de la cámara anterior, así como el ángulo iridiocorneal⁷⁻⁹.

Respecto a la utilidad de la TOC en las patologías corneales inflamatorias e infecciosas, existen diversas publicaciones que sugieren su utilidad para evaluar la extensión de la lesión y en el seguimiento de la respuesta al tratamiento antimicrobiano, así como en el seguimiento de patologías corneales en las cuales existe dificultad para la visualización de estructuras corneales y del segmento anterior¹⁰⁻¹⁴.

Kostantopoulos, et al. cuantificaron la respuesta al tratamiento de las queratitis bacterianas y la reducción del edema corneal mediante el empleo de la TOC de dominio temporal, y demostraron su utilidad para su seguimiento, con la limitación de no poder determinar los límites del infiltrado en el 50% de los casos, atribuido a la menor resolución del equipo empleado^{10,13}.

Wael Soliman, et al. en 2012, buscando encontrar patrones que auxiliaran a identificar el agente etiológico, realizaron un estudio incluyendo a 20 pacientes con queratitis infecciosa bacteriana y fúngica, confirmada por medio de cultivos. Registraron los cambios encontrados con la TOC de dominio espectral y reportaron 12 patrones, de los cuales, 11 se presentaban tanto en las queratitis bacterianas como en las fúngicas, y no era posible diferenciar la etiología por medio de estos patrones. Destacaba un patrón único en las de etiología fúngica, que se describió como «espacios quísticos en el espesor corneal», que se correlacionaban con la necrosis estromal¹⁵.

Objetivo

Distinguir la existencia de patrones morfológicos corneales característicos, detectados por TOC de dominio espectral, en pacientes con queratitis infecciosa.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, prospectivo y observacional, con 19 pacientes de la consulta de córnea y cirugía refractiva del Hospital Fundación Nuestra Señora de la Luz, a los cuales se les diagnosticó clínicamente queratitis infecciosa de etiología bacteriana, fúngica y viral.

Se realizó una exploración oftalmológica completa, incluyendo agudeza visual, biomicroscopia y fotografías clínicas de la lesión, tomando un mínimo de tres imágenes con iluminación difusa a un aumento de 10X para abarcar la totalidad de la lesión corneal y seleccionando la mejor toma para correlacionarla con las imágenes obtenidas por TOC de dominio espectral.

Se realizaron de una a tres tomas para la obtención del estudio de TOC de dominio espectral de alta resolución con el equipo (Spectralis, Heidelberg Engineering, GmbH, Germany), con módulo de segmento anterior. Se pidió al paciente que mantuviera su vista en la luz de fijación con su ojo contralateral para mantener la alineación ocular, por medio del software de segmento anterior en el módulo de córnea, versión 5.1, se seleccionó un panel de estudio personalizado configurado con una medición de 15 mm horizontal por 5 mm vertical, posicionada en el centro de la lesión corneal, con una calidad de 40 cuadros, resultando en 41 secciones de 69 micras cada una.

De las imágenes obtenidas se seleccionó la mejor imagen para su descripción morfológica por parte del investigador del presente trabajo y un especialista en

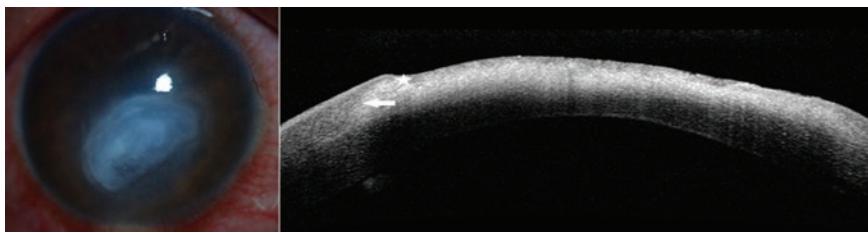


Figura 1. Queratitis bacteriana: Hiperreflectividad subepitelial en el área de la lesión, pérdida de la diferenciación de la capa epitelial y de la capa de Bowman (estrella), hiporreflectividad en el estroma subyacente a la lesión, con adecuada diferenciación entre córnea afectada y sana (flecha).

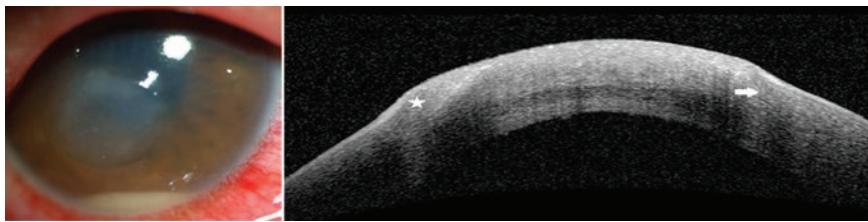


Figura 2. Queratitis bacterianas: Hiperreflectividad subepitelial en el área de la lesión, pérdida de la diferenciación de la capa epitelial y de la capa de Bowman (estrella), hiporreflectividad en el estroma subyacente a la lesión, con adecuada diferenciación entre córnea afectada y sana (flecha).

córnica, tomando en cuenta los patrones de hiperreflectividad e hiporreflectividad encontrados en la lesión, observando la conservación o pérdida de la diferenciación en las estructuras corneales, los cambios en la reflectividad a nivel epitelial y estromal, la diferenciación entre tejido afectado y sano, así como la visualización del estroma profundo por debajo de la lesión, se compararon las imágenes entre sí, y se buscó la existencia de patrones similares que auxiliaran a diferenciar las etiologías bacteriana, fúngica y viral.

Posterior a la fotografía clínica y la toma del estudio de TOC espectral se tomó una muestra de la lesión, previa aplicación de anestesia tópica con clorhidrato de tetracaina, con un hisopo de rayón se tomó la muestra en los bordes de la lesión y se colocó el hisopo en un tubo con medio de transporte para su procesamiento y realización de la reacción en cadena de polimerasa (PCR).

Resultados

Se incluyeron 19 casos de pacientes con queratitis infecciosa, y se reportaron positivos por PCR 7 bacterianas, 5 fúngicas y 1 viral, y 6 no reactivos, los cuales se incluyeron y clasificaron por cuadro clínico, encontrando los siguientes patrones:

- Queratitis bacteriana: patrones de hiperreflectividad subepitelial en el área de la lesión, pérdida de la diferenciación de la capa epitelial y de la capa de Bowman, hiporreflectividad en el estroma subyacente a la lesión, y fue posible delimitar las capas profundas corneales en la región adyacente a la lesión y una adecuada delimitación del área enferma con respecto a la córnea sana ([Figs. 1 y 2](#)).
- Todas las lesiones bacterianas estudiadas por TOC: en las regiones periféricas a la lesión, la anatomía corneal permanece conservada, pudiéndose diferenciar claramente las estructuras corneales desde epitelio hasta Descemet.
- Queratitis viral: se identificaron patrones de hiperreflectividad homogénea subepitelial y estroma superficial en el área de la lesión, pérdida de la diferenciación del epitelio generando sombra por interferencia. En las estructuras corneales adyacentes a la lesión es muy definida la línea de demarcación entre el tejido sano y la zona afectada ([Fig. 3](#)).
- Queratitis fúngica: se observaron zonas de hiperreflectividad muy heterogénea que involucra estroma superficial y medio, y que simulan un patrón

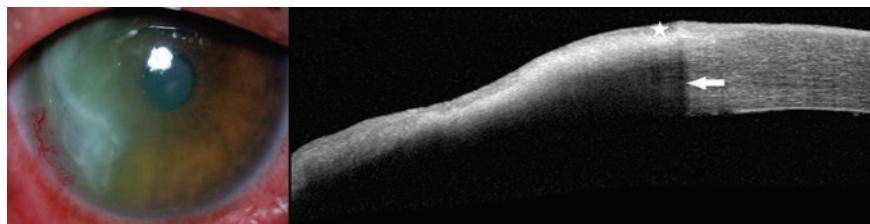


Figura 3. Queratitis viral: Hiperreflectividad homogénea subepitelial en el área de la lesión, pérdida de la diferenciación del epitelio (estrella) que genera sombra por interferencia. En las estructuras corneales adyacentes a la lesión es muy definida la línea de demarcación (flecha) entre el tejido sano y el área afectada.

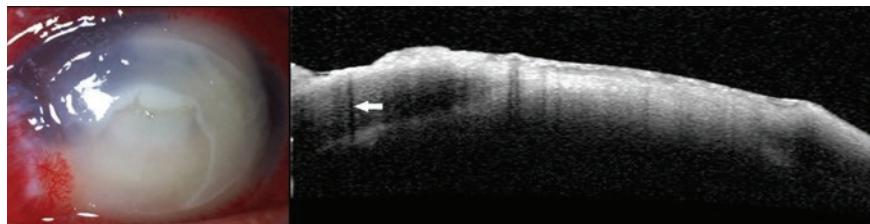


Figura 4. Queratitis fungica: Zonas de hiperreflectividad muy heterogénea estromal anterior y medio, con áreas de mayor reflectividad y sombra posterior vertical que se prolonga en todo el espesor corneal (flecha), así como pérdida de la diferenciación de la anatomía corneal, sin poder delimitar la zona sana de la afectada, además de placa retrocorneal en el área de la lesión (estrella).

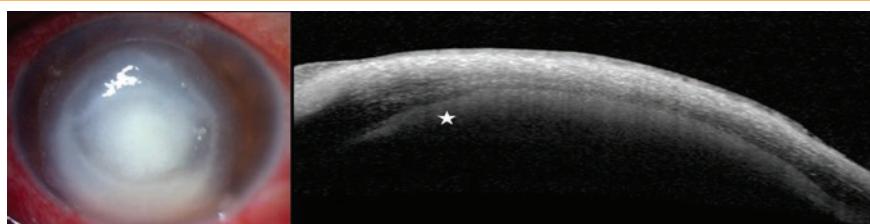


Figura 5. Fúngica: Zonas de hiperreflectividad muy heterogénea estromal anterior y medio, con áreas de mayor reflectividad y sombra posterior vertical que se prolonga en todo el espesor corneal (flecha), así como pérdida de la diferenciación de la anatomía corneal, sin poder delimitar la zona sana de la afectada, además de placa retrocorneal en el área de la lesión (estrella).

dentado, con áreas de mayor reflectividad y sombra posterior vertical que se prolonga en todo el espesor corneal, lesiones hiperreflécticas endoteliales, así como pérdida de la diferenciación de la anatomía corneal, sin poder delimitar la zona sana de la afectada (Figs. 4 y 5).

Discusión

Debido a tratamientos previos, tiempo de evolución clínica y por ser un hospital de concentración, la

evaluación de los pacientes con queratitis puede ser muy compleja, por ello, en nuestro estudio buscamos métodos auxiliares para el diagnóstico diferencial de queratitis infecciosas.

Encontramos la existencia de patrones morfológicos, los cuales pueden ser detectados por medio de una TOC de dominio espectral del segmento anterior, que muestran utilidad para diferenciar el agente causal (bacterias, virus y hongos), además de permitir evaluar el grado de afectación y respuesta inflamatoria del tejido.

Tabla 1. Comparativa de patrones corneales detectados por TOC espectral.

Soliman, et al.	Aguilar, et al.
Lesión estromal hiperrefléctica	Reportada como hiperreflectividad estromal encontrada en las tres etiologías.
Defecto epitelial	Describida como pérdida de la diferenciación del epitelio corneal en las tres etiologías.
Edema estromal	No reportado.
Material hiperrefléctico debajo del defecto epitelial o debajo de la lesión estromal hiperrefléctica	Especificada como hiperreflectividad subepitelial homogénea en las tres etiologías.
Lesión hiperrefléctica adherida al endotelio corneal	Se observó lesión hiperrefléctica endotelial en etiología fúngica.
Espacios quísticos pequeños estromales	Hiporreflectividad subepitelial tanto en etiología bacteriana como fúngica.
Espacios quísticos en todo el espesor estromal	No encontrado en nuestros casos.
Adelgazamiento estromal localizado con defecto epitelial	Encontrado en etiología bacteriana y viral.
Pérdida de todas las capas corneales, excepto la membrana de Descemet	No encontrado en nuestros casos.
Lesión estromal hiperrefléctica con epitelio intacto sin adelgazamiento estromal	Encontrado en las de etiología bacteriana con afectación subepitelial y estromal superficial.
Lesión estromal hiperrefléctica con epitelio intacto y adelgazamiento estromal localizado	Se observó en etiología bacteriana con afectación estromal y en fúngica.
Adelgazamiento estromal difuso con defecto epitelial	Observado en etiología bacteriana y fúngica.

Yokogawa, et al. reportaron engrosamientos irregulares hiperreflécticos en forma de moneda en el endotelio corneal en dos pacientes con diagnóstico de edotelitis por citomegalovirus, empleando la TOC de dominio espectral. En nuestro estudio, la queratitis viral fue positiva por PCR para herpes virus, y afectó el epitelio y el estroma superficial¹⁵.

Wael Soliman, et al. describieron 12 patrones en pacientes con queratitis infecciosa de etiología bacteriana y fúngica, de los cuales 11 se presentaban en ambas etiologías¹⁶. En el presente estudio se incluyó un caso de etiología viral, y los patrones de hiperreflectividad e hiporreflectividad se reportaron de forma descriptiva, buscando diferencias que nos auxilien en el diagnóstico etiológico, coincidiendo con lo reportado por Soliman respecto a la hiperreflectividad epitelial y estromal en el área afectada. Respecto a la etiología fúngica, en nuestro estudio se observó la hiperreflectividad adherida al endotelio, pero no observamos los espacios quísticos en todo el espesor estromal, posiblemente por el diferente tiempo de evolución y el grado de necrosis del tejido corneal (Tabla 1).

Abbouda, et al. emplearon la TOC de dominio temporal para el seguimiento de dos pacientes con queratitis micótica tratados mediante *crosslinking* y

queratoplastia penetrante, al igual que en nuestro estudio, describieron incremento en la reflectividad en el estroma anterior en el área de la lesión, además de quistes hiporreflécticos por la necrosis del tejido¹⁷.

Takezawa, et al. reportaron una placa retrocorneal en pacientes con queratitis infecciosa de etiología bacteriana, fúngica y queratouveítis herpética¹⁸. En cuatro pacientes de etiología fúngica de nuestro estudio, se encontraron este tipo de imágenes retrocorneales semejantes a las reportadas por Takezawa (Fig. 5).

Los patrones encontrados que pueden ser útiles para diferenciar las queratitis bacterianas de las fúngicas radican principalmente en la conservación de la anatomía corneal de las zonas no afectadas, así como el poder visualizar estructuras profundas por debajo de la lesión en las de etiología bacteriana, a diferencia de las fúngicas, en las que encontramos mayor afectación de la anatomía estromal, con patrones de mayor hiperreflectividad que dificultan la diferenciación de estructuras profundas y adyacentes.

La pérdida de la diferenciación entre el tejido afectado y el sano es más evidente en las queratitis de etiología fúngica, en las cuales no es posible diferenciar las estructuras corneales, lo cual se puede correlacionar con la destrucción de tejido tanto epitelial

como estromal ocasionado por la necrosis y el grado de inflamación generado por este proceso.

En las queratitis de etiología viral se destaca la diferenciación muy evidente por TOC entre el tejido afectado con respecto al sano, debido posiblemente a la delimitación del virus y la respuesta inflamatoria localizada en el tejido corneal de los casos estudiados.

Conclusiones

De esta investigación, concluimos la existencia de patrones corneales que nos pueden auxiliar a diferenciar el tipo de etiología en pacientes con queratitis infecciosa por medio de la TOC de dominio espectral.

Se destaca su utilidad para determinar las características de la lesión y evaluar el grado de afectación en las diferentes estructuras corneales, coadyuvando para la toma de decisiones en el tratamiento médico y quirúrgico de los pacientes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en el presente trabajo de investigación.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el

artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal Blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ.* 2001;79:214-21.
- Arrúa M, Laspina F, Samudio M. Queratitis infecciosas. Características clínicas y microbiológicas. Período 2003-2006, *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2008;6(1):5-14.
- American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. *Bacterial Keratitis.* San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2013.
- Keay L, Edwards K, Naduvilath T, Taylor HR, Snibson GR, Forde K, et al. Microbial keratitis: predisposing factors and morbidity. *Ophthalmology.* 2006;113(1):109-16.
- Mantopoulos D, Cruzat A, Hamrah P. *In vivo Imaging of Corneal Inflammation: New Tools for Clinical Practice and Research.* *Semin Ophthalmol.* 2010;25(5-6):178-85.
- Julio C, Hernández-Camarena, Enrique O, Graue-Hernández, Patricia Chirinos-Saldaña Queratitis infecciosas: tendencias microbiológicas y sensibilidad a antibióticos. *Rev Mex Oftalmol.* 2012;86(4):213-22.
- Ramos JL, Li Y, Huang D. Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography-a review. *Experiment Ophthalmol.* 2009;37(1):81-9.
- Belin M, Khachikian S, McGhee C. New Technology in corneal imaging. *International Ophthalmology Clinics.* 2010;50(3):177-89.
- Tahiri Joutei Hassani R, Liang H, El Sanharawi M, Brasnu E, Kallel S, Labbé A, Baudouin C. En-face optical coherence tomography as a novel tool for exploring the ocular surface: a pilot comparative study to conventional b-scans and *in vivo* confocal microscopy. *The Ocular Surface.* 2014;12(4):286-306.
- Konstantopoulos A, Kuo J, Anderson D, Hossain P. Assessment of the use of anterior segment optical coherence tomography in microbial keratitis. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):534-42.
- Fernández-Vizcaya O, Velasco-Ramos R, Baca-Lozada O, Babayan-Sosa A. Análisis descriptivo y seguimiento de colgajos conjuntivales mediante Tomografía de Coherencia óptica coherente de segmento anterior. *Boletín Oftalmológico de Nuestra Señora de la Luz.* Año LXXXIII, Tomo LXII. 2009;223:23-30.
- Han SB, Liu YC, Noriega KM, Mehta JS. Applications of Anterior Segment Optical Coherence Tomography in Cornea and Ocular Surface Diseases. *J Ophthalmol.* 2016;2016:497152.
- Konstantopoulos A, Yadegarfar G, Fievez M, Anderson DF, Hossain P. *In vivo* quantification of bacterial keratitis with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(2):1093-7.
- Jancevski M, Foster CS. Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Semin Ophthalmol.* 2010;25(5-6):317-23.
- Yokogawa H, Kobayashi A, Yamazaki N, Sugiyama K. *In Vivo Imaging of Coin-Shaped Lesions in Cytomegalovirus Corneal Endothelitis by Anterior Segment Optical Coherence Tomography.* *Cornea.* 2014;33(12):1332-5.
- W. Soliman, Fathalla A, El-Sebaity M, Graefes. Spectral domain anterior segment optical coherence tomography in microbial keratitis. *Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251:549-53.
- Abbouda A, Estrada AV, Rodríguez AE, Alió JL. Anterior segment optical coherence tomography in evaluation of severe fungal keratitis infectious treated by corneal crosslinking. *Eur J Ophthalmol.* 2014;24(3):320-4.
- Takezawa Y, Suzuki T, Shiraishi A. Observation of Retrocorneal Plaques in Patients With Infectious Keratitis Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography. *Cornea.* 2017;36(10):1-6.