

Queratitis fúngica

S. Sedó
Y. Iribarne
M. Fossas
C. Vendrell
F. Ortiz

Servei d'Oftalmologia
Hospital
de Viladecans

Resumen

Los hongos son una causa poco frecuente de queratitis infecciosa. Su importancia en la práctica oftalmológica radica en las dificultades diagnósticas y terapéuticas de estas queratitis, que ensombrecen el pronóstico de estos pacientes. Por otro lado, su incidencia en los países de clima templado ha aumentado en las últimas décadas por diversos factores como son el uso y abuso de antibióticos y corticoides tópicos, aumento de cirugías corneales (en especial queratoplastias penetrantes) o viajes a países tropicales con alta incidencia de úlceras corneales fúngicas. En este artículo se proponen protocolos diagnósticos y terapéuticos para optimizar el manejo de estas graves infecciones oculares.

Resum

Els fongs són una causa poc freqüent de queratitis infecciosa. La seva importància a la pràctica oftalmològica es deu a les dificultats diagnòstiques i terapèutiques d'aquestes queratitis, que empitjoren el pronòstic d'aquests pacients. D'altra banda, la seva incidència als països de clima temperat s'ha incrementat als darrers anys per diversos factors com són l'ús i abús d'antibiòtics i corticoides tòpics, augment de les cirurgies corneals (especialment queratoplasties penetrants) o viatges a països tropicals amb elevada incidència d'úlceres corneals fúngiques. En aquest article es proposen protocols diagnòstics i terapèutics per optimitzar el maneig d'aquestes greus infeccions oculars.

Summary

Fungi are an infrequent cause of infectious keratitis but failure to promptly recognize fungi and instaurate appropriate treatment increases the morbidity of infiltration and ulceration of the corneal stroma with devastating consequences to the integrity of the globe. It is presumed that the common use of antibiotics and steroids, corneal surgeries and travels to tropical countries where fungal disease is endemic, in addition to other factors, caused the increased incidence of fungal keratitis in the last decades.

In this review, diagnostic and therapeutic guidelines are proposed in order to improve the management of these severe ocular infections.

Epidemiología

El porcentaje de queratitis infecciosa causadas por hongos y su incidencia aumenta al disminuir la latitud y aumentar la temperatura ambiental. Así, en países de latitudes tropicales como de sur de la India (latitud 10°) los hongos representan el 44% de las úlceras corneales infecciosas, en Ghana (latitud 10°) el 37,6%, en Florida (latitud 25°) el 30%; en Nueva York (latitud 40°), Londres (latitud 50°) o Suiza menos del 3%¹.

Los climas tropicales, con temperaturas cálidas y elevada humedad, favorecen la proliferación ambiental de hongos filamentosos, que son los principales agentes causales de queratitis fúngica en estos países (dato importante a tener en cuenta en un paciente que haya viajado a los trópicos recientemente). Las úlceras corneales fúngicas en este contexto suelen relacionarse con un antecedente traumático (más frecuente en economías agrícolas).

En países de clima templado como norte de EEUU o Francia, predomina la *Cándida* como agente causal

Correspondencia:
Sergi Sedó Fernández
Servei d'Oftalmologia
Hospital de Viladecans
Avda. de Gavà 38
08840 Viladecans. Barcelona

y suele afectar a pacientes con una patología previa de su superficie ocular sin antecedente de traumatismo ambiental²⁻⁵. En estos países se ha producido un incremento en su incidencia, en parte debido al uso cada vez más frecuente de antibióticos y corticoides tópicos⁴.

Agentes causales

Los hongos son organismos eucariotas con núcleo bien definido y rodeado por una membrana nuclear. Su pared celular está compuesta por polímeros de glucosa y manosa principalmente⁶.

Los hongos de interés clínico pueden separarse en 2 grupos, en base al aspecto macroscópico de las colonias que forman:

- *Levaduras*: forman colonias de aspecto cremoso, opaco y bien delimitadas (Figura 1). Se pueden observar microscópicamente como formaciones unicelulares redondeadas que se reproducen por gemación. Cuando las células hijas no se separan por completo de la célula madre y adoptan una forma alargada, forman estructuras similares a una ristra de salchichas denominada pseudohifa⁶. La levadura que con mayor frecuencia causa queratitis es la *Cándida*. La especie predominante es *C. Albicans* y, con menor frecuencia, *C. Parapsilopsis*. Las *cándidas* se encuentran uniformemente distribuidas en el ambiente y, en el hombre, se aíslan en piel, tracto gastrointestinal, esputo, área genitourinaria, etc⁷.
- *Mohos u hongos filamentosos*: producen colonias grandes, de bordes mal definidos y aspecto algodonoso o en polvo (Figura 2).

La estructura básica microscópica de los hongos filamentosos son unas formaciones tubulares denominadas hifas. Los hongos filamentosos más importantes en la producción de úlceras fúngicas son *Aspergillus* y *Fusarium*⁶. La especie de *Aspergillus* más frecuentemente aislada en las queratitis fúngicas es *A. Fumigatus*, otras especies importantes son *A. Flavus* y *A. Niger*. Los hongos *Aspergillus* se encuentran en el ambiente, en el suelo y en restos vegetales. Son un contaminante frecuente en los sistemas de ventilación de los hospitales y la inhalación de sus esporas puede producir una infección pulmonar en pacientes susceptibles.

Los *Fusarium* son hongos de amplia distribución ambiental, abundantes en vegetales en descomposición. Causan diversas enfermedades en las plantas y pueden aislarse en sus raíces, ho-

jas, semillas y frutos. La mayoría de úlceras corneales que producen se deben a *F. Solani*, que parece tener una especial apetencia por la córnea, siendo muy raras las infecciones de otras partes del organismo por este hongo⁷.

En conjunto, *Cándida*, *Aspergillus* y *Fusarium* causan la gran mayoría de úlceras corneales fúngicas en el mundo. Otra causa menos frecuente son los hongos dematiáceos (hongos filamentosos de pigmentación oscura) como la *Curvularia*, *Alternaria* y *Bipolaris*^{4,7}.

Fisiopatología

Los hongos no pueden penetrar un epitelio corneal íntegro, así que proliferan o penetran en la córnea a través de una abrasión epitelial o de un defecto epitelial persistente^{4,8}.

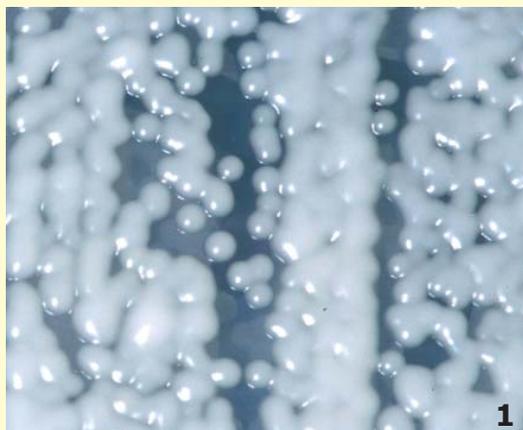


Figura 1.
Cultivo de *Cándida albicans*



Figura 2.
Cultivo de hongo filamentoso

Los hongos pueden provenir del ambiente (hongos filamentosos) o de la flora normal de anejos cutáneos perioculares y conjuntiva (*Cándida*)³.

En el caso de los trasplantes de córnea, conviene recordar que el Optisol® no contiene agentes antifúngicos, por lo que puede haber una contaminación potencial del botón donante por hongos⁴.

Una vez inoculados en la córnea, la replicación celular ocurre por gemación, con formación o no de pseudohifas, en el caso de las levaduras, y por formación de hifas en el caso de los hongos filamentosos.

Los hongos producen diversos enzimas que digieren el tejido corneal y facilitan su invasión. Pueden sintetizar, además, sustancias que se depositan en el medio extracelular, formando un biofilm en el que quedan incluidos y protegidos de las defensas del organismo y de los agentes terapéuticos antifúngicos. Los leucocitos polimorfonucleares que han migrado hacia la córnea normalmente son incapaces de fagocitar los hongos en ese estado, produciéndose una liberación de enzimas lisosomales leucocitarios que favorecen la lisis y necrosis del estroma corneal⁴. La producción de biofilm es más acusada en las levaduras³.

El efecto tóxico de los antifúngicos tópicos (anfotericina B) puede sumarse a las acciones proteolíticas de hongos y defensas celulares y humorales del paciente para potenciar la necrosis del estroma corneal⁵.

No parece que las deficiencias en inmunoglobulinas predispongan a las micosis, mientras que la neutropenia es frecuente en los pacientes que presentan aspergilosis invasoras o candidiasis profundas. La inmunidad celular parece tener una importancia primordial en la mayoría de las micosis profundas^{9,10}.

En modelos de experimentación animal de queratitis fúngica, la inmunosupresión de los tejidos oculares, inducida con la administración sistémica de metilprednisolona o ciclofosfamida, conduce a un incremento en la severidad de la infección y una persistencia más prolongada de los hongos en la córnea de los animales inmunodeprimidos¹¹.

Factores de riesgo

En la mayoría de casos de queratitis fúngica se pueden detectar uno o más factores de riesgo que han favorecido la infección²;

- *Traumatismo ambiental*: con vegetal, mineral, polvo o barro. Es el factor de riesgo más importante en países en vías de desarrollo con clima tropical¹.

- *Enfermedad crónica de la superficie ocular*: queratitis herpética crónica, queratitis neurotrófica, queratoconjuntivitis atópica, queratoconjuntivitis vernal, erosión corneal recidivante, queratoconjuntivitis sicca, conjuntivitis crónicas cicatrizantes, etc^{2,5,12}.
- *Trasplante de córnea*
- *Uso crónico de corticoides tópicos*: factor de riesgo con frecuencia asociado a los trasplantes de córnea. Los corticoides favorecen la replicación celular fúngica y reducen la eficacia de los agentes antifúngicos en modelos experimentales^{3,4}.
- *Uso de lentillas de contacto*
- *Enfermedad sistémica*: dermatitis atópica, diabetes mellitus, fallo renal, SIDA. La inmunosupresión es un importante factor de riesgo en las queratitis por *Cándida*¹¹.

Manifestaciones clínicas

El aspecto inicial de la úlcera corneal fúngica puede ser indistinguible de una úlcera bacteriana, viral o por protozoo (Figura 3)⁴.

Las queratitis fúngicas pueden presentarse con:

- Edema epitelial y estromal
- Ulceración epitelial y estromal
- Absceso con necrosis estromal (Figura 4)
- Reacción de cámara anterior celular y proteica
- Hipopión (Figura 5)
- Fibrina en cámara anterior
- Placa endotelial
- *Anillo inmunológico de Wessely*: que puede ser total o parcial y rodear las lesiones corneales centrales. Indican una interacción antígeno-anticuerpo con quimiotaxis resultante de leucocitos polimorfonucleares.
- *Lesiones corneales satélite*: separadas por córnea clara del absceso principal o unidos a éste por delgadas líneas de infiltración (Figura 6).
- *Borde lesional con aspecto filamentosos*: en los límites de la lesión se pueden apreciar ocasionalmente, a gran magnificación y mejor por transiluminación, imágenes de aspecto lineal con ramificaciones similares a hifas en el estroma corneal anterior, bajo un epitelio que puede estar intacto y con escasa celularidad estromal circundante y que corresponden al crecimiento del hongo^{5,7,8}.

Diagnóstico de laboratorio

Ante cualquier úlcera corneal es importante descartar que el agente causal sea un hongo y si lo es determinar si se trata de un hongo filamentosos o de una levadura, ya que estos datos son fundamentales en el enfoque terapéutico del paciente.

Frotis corneales

Son más sensibles en la detección de hongos que de bacterias¹. Un método recomendado es realizar el frotis con una espátula de Kimura con extensión inmediata de la muestra en un portaobjetos⁴. Diversas tinciones nos mostrarán los hongos^{1,2,3,5,10,13}:

- Gram
- Giemsa

- Calcoflúor blanco: es un fluorocromo que se une a ciertos polisacáridos presentes en la pared celular de los hongos y precisa de un microscopio de fluorescencia para ser visualizado. Se puede usar en combinación con hidróxido potásico (KOH) que es un álcali que digiere parcialmente restos proteináceos como células queratinizadas o exceso de mucina en la muestra.

En un estudio de Tanure Mag, *et al.*, los frotis corneales teñidos con gram, giemsa y calcoflúor blanco mostraron presencia de hongos en el 75% de los pacientes estudiados. Las sensibilidades en la detección de los hongos para las diferentes tinciones fue del 65% para el gram, 80% para el giemsa y 75% para el calcoflúor blanco².

Aunque no permiten la identificación de la especie de hongo, los frotis corneales sí pueden indicar su

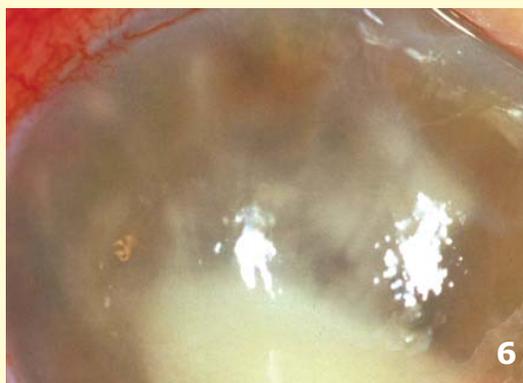


Figura 3.
Aspecto inicial de queratitis fúngica causada por *Fusarium solani*

Figura 4.
Absceso con necrosis estromal en queratitis fúngica

Figura 5.
Hipopión en queratitis fúngica

Figura 6.
Lesiones satélite en queratitis fúngica



presencia y estimar si se trata de un hongo filamentosos o de una levadura⁵.

Cultivo

La mayoría de agentes patógenos causantes de queratitis, es decir, *Cándida*, *Fusarium* y *Aspergillus*, son hongos de crecimiento rápido y que aparecerán en el medio de cultivo antes de 3-5 días^{5,7}. Debido a la existencia de algunos organismos de crecimiento más lento, los cultivos no se desechan hasta las 3-4 semanas. Los medios de cultivo más utilizados para esta indicación son^{1-3,6,14}:

- Agar sangre
- Agar chocolate
- Medio sabouraud sin cicloheximida
- Caldo de tioglicolato

La identificación de las levaduras requiere no sólo del reconocimiento de ciertas características microscópicas del microorganismo sino también del uso de tests bioquímicos para realizar una identificación de la especie de dicho microorganismo. La identificación definitiva de los hongos filamentosos, en cambio, requiere de la identificación de determinadas características morfológicas microscópicas del organismo^{6,10}.

Otros métodos diagnósticos útiles, cuando están disponibles, son la microscopia confocal y la PCR^{4,15}.

Tratamiento médico

Los pasos en el manejo de las queratitis fúngica son idénticos a otras queratitis infecciosas: realizar un diagnóstico clínico inicial, estudios de laboratorio, iniciar tratamiento antimicrobiano, modificar el tratamiento según evolución y finalizar tratamiento⁵.

No hay que olvidar realizar también un tratamiento antibiótico de amplio espectro, ya que en algunas series se ha detectado una asociación infecciosa hongo/bacteria hasta en el 26% de pacientes diagnosticados de queratitis fúngica³.

El estudio *in vitro* de la sensibilidad de un hongo a los fármacos antifúngicos no está actualmente estandarizado, ni ha mostrado una eficacia clínica consistente^{2,5,6,16}. La mayoría de hospitales en nuestro entorno no realizan fungigramas. Así, el enfoque terapéutico se basa en la revisión de la literatura médica sobre los efectos de un antifúngico sobre un hongo

determinado y en el seguimiento evolutivo de la respuesta terapéutica del paciente⁵.

La penetración del hongo en capas profundas de la córnea ensombrece el pronóstico del cuadro y hace necesario que los antifúngicos usados posean una excelente penetración corneal e intraocular.

Macrólidos poliénicos

- *Anfotericina B*: fármaco de elección en el tratamiento de las queratitis por *Cándida*. Menos eficaz en las infecciones por hongos filamentosos^{2,17}.
- *Anfotericina B tópica*: se puede administrar a concentraciones del 0,15% a 0,25% de forma inicialmente horaria⁴. Debe conservarse en nevera y reponerse semanalmente. Penetra poco a través del epitelio corneal íntegro y puede ser tóxica para la superficie ocular^{5,8}.
- *Anfotericina B intraocular (intracameraral o intravitrea)*: se administra a dosis de 5 a 10µg/ml (0,005 mg/0,1ml)^{3,18}.
- *Anfotericina B sistémica*: la nefrotoxicidad es su efecto secundario más limitante. Para aumentar la dosis total administrada con menor nefrotoxicidad se puede administrar la anfotericina B en complejo lipídico, que tiene tendencia a acumularse en órganos del sistema reticuloendotelial y pulmón en lugar de en el riñón^{3,9,19}.
- *Natamicina*: de elección en el tratamiento de las queratitis por hongos filamentosos (*Fusarium* y *Aspergillus*), siendo de menor efectividad ante la *Cándida*^{2,20}. Sólo se puede administrar de forma tópica y solamente se encuentra comercializada como colirio en EE.UU. (Natacin®) al 5%. Puede administrarse inicialmente de forma horaria, no precisa reposición semanal ni refrigeración. Tiene una baja toxicidad corneal pero no atraviesa el epitelio corneal intacto. Con frecuencia se adhiere al lecho de la úlcera (presenta un aspecto lechoso) (Figura 7)^{4,5}.

Azoles

Imidazoles

- Ketoconazol: tiene un espectro de actividad amplio, con eficacia tanto ante hongos filamentosos como *Cándida*. Su administración sistémica produce niveles terapéuticos efectivos en córnea y humor acuoso. Es uno de los fármacos de elección cuando se decide añadir un antifúngico oral a la pauta terapéutica. Puede producir hepatotoxicidad^{2,3,5}.

Triazoles

- *Itraconazol*: con mayor espectro de acción y menor toxicidad que el ketoconazol. Sólo se administra por vía oral^{2,3,9}.
- *Fluconazol*: tiene una excelente eficacia ante las *Cándidas* y menor efectividad ante los hongos filamentosos⁴.
 - Fluconazol tópico: se puede usar directamente la preparación del vial endovenoso que tiene una concentración del 0,2%. El colirio debe ser repuesto semanalmente. Tiene una penetración corneal superior a la de la anfotericina B y la natamicina, y baja toxicidad para la superficie ocular. Algunos autores lo usan como fármaco de elección en la queratitis por *Cándida* (más efectivo que la anfotericina B si hay absceso corneal)⁴.
 - Fluconazol sistémico: alcanza niveles efectivos en lágrima y humor acuoso^{2,3}.

Agentes con propiedades antifúngicas

Se pueden considerar cuando las pautas terapéuticas convencionales han fracasado.

- *Clorhexidina* 0,2% tópica
- *Povidona yodada* 5% tópica⁴

Tratamiento quirúrgico

Queratectomía lamelar

El hongo puede quedar secuestrado en un absceso o envuelto en un biofilm que impida la acción de los fármacos antifúngicos. En esta situación, puede ser útil realizar un desbridamiento del estroma corneal anterior que se profundizaría hasta encontrar córnea transparente. Se pueden hacer irrigaciones intraoperatorias con povidona yodada al 5% del lecho estromal para complementar el tratamiento. El material obtenido se remite para estudio microbiológico e histológico. De esta forma se disminuye la densidad del infiltrado fúngico y se facilita la penetración de los fármacos antifúngicos^{4,5}.

Queratoplastia penetrante

En algunas series es necesaria en un 25%-31% de casos^{2,3}.

Se indica cuando hay signos de perforación corneal o de extensión escleral inminente. Idealmente el injerto debería suturarse sobre córnea clara libre de

infección²¹. En el manejo postoperatorio puede disminuirse la dosis de corticoides que favorecerían el crecimiento de colonias de hongos residuales en el receptor, usando ciclosporina A que, además de prevenir el rechazo del injerto, tiene propiedades antifúngicas^{4,22,23}.

Maniobras quirúrgicas de riesgo

- *Queratoplastia lamelar*
- *Recubrimiento conjuntival*

Ambas maniobras pueden impedir la llegada de los agentes antifúngicos a hongos que no hayan sido eliminados^{4,5,21,24}.

- *Paracentesis*: puede inocular hongos en la cámara anterior¹⁸

Factores de mal pronóstico

Las úlceras corneales fúngicas tienen peor pronóstico que las bacterianas³. Son factores de mal pronóstico y, por tanto, suponen un mayor riesgo de perforación corneal y diseminación ocular del hongo:

- *Número de microorganismos*: es un dato histopatológico obtenido de los botones corneales del paciente al realizar una queratoplastia penetrante terapéutica.
- *Profundidad del infiltrado corneal*²⁵.
- *Retraso en el diagnóstico y tratamiento de la queratitis fúngica*: ya que se traduce en un aumento en la diseminación del hongo⁴.
- Que el agente causal sea un *Fusarium*^{5,25}.



Figura 7.
Depósitos de natamicina en lecho úlcera corneal fúngica

- *Uso previo de corticoides*: que aumentan la proliferación y penetración corneal del hongo^{4,11}.
- Enfermedad grave de la superficie ocular.

Se puede producir la pérdida del globo ocular tratado en un 9-25% de casos según las series³.

Conclusiones

Es importante identificar el agente causal de cualquier úlcera corneal infecciosa. El estudio de laboratorio inicial puede ser un frotis corneal teñido con Gram, otro teñido con Giemsa y cultivo en agar chocolate¹⁴.

Si los resultados del estudio de laboratorio son negativos y hay sospecha fundada de que la infección produce un hongo:

- Si ha habido traumatismo ambiental previo, sospecharemos hongo filamentoso e iniciaremos tratamiento tópico con natamicina.
- Si no hay antecedente de traumatismo ambiental y sí de enfermedad crónica de la superficie ocular y/o trasplante de córnea tratada crónicamente con corticoides tópicos, la sospecha etiológica será *Cándida* y trataremos con fluconazol o anfotericina B tópicos^{3,4}.

Si se demuestra que el agente causal es un hongo:

- *Candida*: iniciar tratamiento tópico con anfotericina B o fluconazol².
- *Hongos filamentosos*: iniciar tratamiento tópico con natamicina^{2,20}.
- *Protocolo terapéutico*:
 - 1º *escalón terapéutico*: 1 antifúngico tópico.
 - 2º *escalón terapéutico*: 2 antifúngicos tópicos (eficacia clínica no demostrada)⁵.
 - 3º *escalón terapéutico*: antifúngicos tópicos + antifúngicos sistémicos (anfotericina B, fluconazol, ketoconazol, itraconazol)³.
 - 4º *escalón terapéutico*: tratamiento quirúrgico y/o anfotericina B intraocular.

Si inicialmente se identifican factores de mal pronóstico el seguimiento debe ser más estrecho y la actitud terapéutica más agresiva y rápida.

Bibliografía

1. Leck AK, Thomas PA, Hagan M, et al. Aetiology of suppurative corneal ulcers in Ghana and south India, and epidemiology of fungal keratitis. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1211-5.
2. Tanure MAG, Cohen EJ. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania. *Cornea* 2000;19(3):307-12.
3. Rondeau N, Bourcier T, Chaumeil C. Les keratomycoses au Centre Hospitalier National d'Ophthalmologie des Quinze-vingts. *J Fr Ophthalmol* 2002;25(9):890-6.
4. Zloty P. Diagnosis and management of fungal keratitis. American Academy of Ophthalmology. *Focal points* 2002;20(6):1-13.
5. Jones DB. Diagnosis and management of fungal keratitis. In: *Duane's Clinical Ophthalmology* 1997; vol4/chap 21:1-19.
6. Roberts GD. Laboratory methods in basic mycology. In: Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM, eds. *Diagnostic Microbiology*. St Louis: Mosby 1994;689.
7. O'day DM, Burd EM, Forster RK. Fungal keratitis and conjunctivitis. In: Smoling G, Thoft RA, eds. *The cornea*. Little, Brown and Co, 1994:229-52.
8. O'day Dm. Fungal keratitis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, eds. *Ocular infection and immunity*. St Louis: Mosby, 1996;1048-61.
9. Bennett JE. Infecciones por hongos. En: Harrison, Fauci, Braunwald, eds. *Principios de Medicina Interna*. Mc Graw-Hill, 1998;1314-7.
10. Garg P, Gopinathan U, et al. Keratomycosis: clinical and microbiologic experience with dematiaceus fungi. *Ophthalmology* 2000;107:574-80.
11. Wu TG, Wilhelmus KR, Mitchell BM. Experimental keratomycosis in a mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:210-6.
12. Sridhar MS, Gopinathan U. Fungal keratitis associated with vernal keratoconjunctivitis. *Cornea* 2003;22(1):80-1.
13. Sharma S, Kunimoto DY, Gopinathan U, et al. Evaluation of corneal scraping smear examination methods in the diagnosis of bacterial and fungal keratitis. *Cornea* 2002; 21(7):643-7.
14. Waxman E, Chechelnsky M. Single culture media in infectious keratitis. *Cornea* 1999;18(3):257-61.
15. Gaudio PA, Gopinathan U, Sangwan U. Polymerase chain reaction based detection of fungi in infected corneas. *Br J Ophthalmol* 2002;86:755-60.
16. Panda A. Utility of ETEST in choosing appropriate agents to treat fungal keratitis. *Cornea* 2002;21(3):336-7.
17. Wang MX, Shen DJ, Liu JC, et al. Recurrent fungal keratitis and endophthalmitis. *Cornea* 2000;19(4): 558-60.
18. Kuriakose T. Intracameral amphotericin B injection in the management of deep keratomycosis. *Cornea* 2002; 21(7):653-6.

19. Goldblum D, Frueh BE. Treatment of postkeratitis fusarium endophthalmitis with amphotericin B lipid complex. *Cornea* 2000;19(6):853-6.
20. O'day D, Head WS. Advances in the management of keratomycosis and acanthamoeba keratitis. *Cornea* 2000;19(5):681-7.
21. Killingsworth DW, Stern GA. Results of therapeutic penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1993;100:534-41.
22. Claerhout I, Beele H, Abeele K. Therapeutic penetrating keratoplasty. *Cornea* 2002;21(7):637-42.
23. Rahul P. Antifungal effects of cyclosporine A. *Cornea* 2003;22(1):92-3.
24. Garg P. Lamelar keratoplasty for the treatment of fungal keratitis. *Cornea* 2002;21(7):734-5.
25. Vemuganti GK, Garg P, Gopinathan U, *et al.* Evaluation of agent and host factors in progression of mycotic keratitis. *Ophthalmology* 2002;109:1538-46.