

Successful treatment of fungal keratitis with voriconazole and crosslinking: A Case Report

Tratamiento de Queratitis Micótica con Voriconazol y Crosslinking Corneal: Reporte de un Caso

¹Alba Maria Pérez Murillo MD

²S. Juliana Peñaloza Suárez MD

³Diego Fernando Sierra Suárez MD

Recibido 02/06/2016

Aceptado 30/06/2016

Resumen

La queratitis micótica es una causa importante de morbilidad y discapacidad visual, especialmente en los países en vía de desarrollo. Se considera una entidad de difícil manejo, con evolución usualmente tórpida, debido a diversos factores, dentro de los cuales destacan la agresividad de la infección, la dificultad para orientar una terapia basada en los resultados de las pruebas microbiológicas, la ausencia de un protocolo terapéutico estandarizado respaldado

¹Residente de oftalmología. Hospital Militar Central-
Universidad Militar Nueva Granada

²Medica oftalmóloga. Hospital Militar Central
-Universidad Militar Nueva Granada

³Médico oftalmólogo, córnea y segmento anterior.
Docente de pregrado y postgrado
Universidad Militar Nueva Granada
Hospital Militar Central

Dirección de correspondencia
Transversal 3 # 49-00
Oficina 322

Departamento de Oftalmología
Bogotá Colombia

Correo electrónico: u15400111@unimilitar.edu.co

Tel: 316-3523945

por estudios con buen nivel de evidencia, que garantice cubrimiento adecuado contra todos los tipos de hongos, disminución de la progresión de la infección, y mejoría clínica. Actualmente ante la presencia de casos con evolución tórpida tras el manejo médico se recurre a otras asociaciones en busca de buenos resultados, es ahí donde juega un papel importante el uso de crosslinking corneal como terapia adyuvante en el manejo de casos refractarios o que no tengan una adecuada evolución con la terapia habitual tópica. Presentamos el caso de un paciente joven de sexo masculino, quien fue tratado exitosamente con una terapia combinada consistente en Voriconazol tópico, sistémico y ante la no adecuada respuesta, se recurrió a un crosslinking corneal, lo cual se encuentra en concordancia con diversos reportes y estudios publicados en la literatura, que sugieren que el Voriconazol combinado con crosslinking corneal, podrían ser considerados una alternativa eficiente en el manejo de casos difíciles o que no tengan buena respuesta a la terapia antimicótica tradicional, teniendo en cuenta que aún hay mucho por investigar en este campo.

Palabras clave: Voriconazol, Crosslinking corneal, queratitis micótica.

Abstract

Keywords: Voriconazole, corneal Crosslinking, fungal keratitis

Fungal keratitis is an important cause of morbidity and visual disability primarily in developing countries. It is considered as a difficult to manage entity, usually with a torpid progression due to various factors, among these factors are the aggressiveness of the infection, the

difficulty for orienting a therapy based on the results of the microbiological tests, the absence of a standardized therapeutic protocol backed by studies with a good level of evidence that guarantees adequate covering against all types of fungus, reduction of the infection progression and clinical improvement. Currently in response to cases with torpid progression after medical management you resort to other combinations in search of good results, this is where the use of corneal crosslinking plays an important role as adjuvant therapy in the treatment of refractory cases or in those cases that don't have an adequate progress with the habitual topical therapy. We hereby present the case of a male young patient who was successfully treated with a combined therapy consisting of topic Voriconazole, systemic and in the presence of a non-adequate response, we resorted to a corneal crosslinking, which is in line with different reports and studies published in the literature that suggest that the Voriconazole combined with corneal crosslinking might be considered as an effective alternative in the treatment of intractable cases or cases that do not have a good response to the traditional antifungal therapy, bearing in mind that there is still too much research to be done in this field.

Introducción

El compromiso ocular en las infecciones micóticas puede ser variado, puede incluir: la córnea, aparato lagrimal, conjuntiva, órbita y la retina, siendo la localización más frecuente la córnea.¹

La queratitis micótica es una infección que compromete las capas superficiales de la córnea como el epitelio y el estroma, en

algunos casos puede avanzar rápidamente hasta comprometer la cámara anterior.² Es común en regiones tropicales, especialmente en países en vía de desarrollo, en los cuales constituye aproximadamente un 50% de las infecciones de la cornea.³

La patología corneal es la segunda causa más frecuente de ceguera a nivel mundial, con una incidencia de 1.5 millones de casos anuales.³ La edad promedio de los pacientes se encuentra en el rango de 16 a 49 años, los hombres se ven afectados más comúnmente respecto a las mujeres por esta patología, con una relación 2.5:1.⁴ Tuft y cols. encontraron que las infecciones por levaduras son más frecuentes en mujeres y las producidas por hongos filamentosos son más comunes en hombres.⁵

Se ha encontrado que el tipo de agente causal está relacionado con los antecedentes del paciente. Las infecciones por levaduras se presentan en situaciones en las que se encuentra comprometida la inmunidad del paciente, como en los casos de alteración de la superficie ocular y uso crónico de esteroides. Los hongos filamentosos como *Fusarium*, se asocian al trauma y el uso de lentes de contacto.⁶

La queratomycosis se manifiesta como lesiones ulceradas supurativas en la córnea acompañada de síntomas no específicos, normalmente más prolongados respecto a las queratitis bacterianas, en promedio 5-10 días⁴; la presencia de hipopión es más común en las infecciones por hongos filamentosos que en las infecciones por levaduras; el intervalo promedio entre la presentación y la confirmación microbiológica es de 31 días, con una media de 14 días.⁵

Dahlgren y cols. encontraron que la capacidad de realizar un diagnóstico de

queratitis micótica basándose únicamente en la exploración clínica en un grupo de oftalmólogos entrenados fue solo de un 45% y sugieren que el diagnóstico en este tipo de patología debe ser clínico y apoyado en estudios de laboratorio⁷. Debido a la baja incidencia de la enfermedad, se dificulta la realización de estudios, dando como resultado que no se cuente aún con un *gold standard* para el diagnóstico y tratamiento de la queratitis micótica.¹

El arsenal terapéutico continúa siendo inadecuado, generalmente se asocia el tratamiento médico con malos resultados clínicos.³ En los casos en los que se erradicó la infección micótica, se recurrió a un abordaje terapéutico agresivo que incluyó la combinación de antimicóticos tópicos y orales por periodos de tiempo prolongados en combinación con cirugía.⁸

La literatura revisada muestra que no hay un medicamento que sea totalmente eficaz en todos los casos de queratitis micótica, lo mismo se resalta que el único antimicótico en Colombia comercialmente disponible en colirio para infecciones micóticas es la natamicina al 5% y su uso se limita principalmente a hongos filamentosos y cuando no haya integridad del epitelio corneal. Dentro de los preparados magistrales la Anfotericina B se emplea para el cubrimiento de levaduras, mientras que el voriconazol se ha posicionado como medicamento de elección en todos los tipos de queratitis por su amplio espectro y su adecuada penetración en córnea.² Actualmente se reportan casos en la literatura de queratitis micóticas en los cuales se recurrió al voriconazol con pocos efectos adversos y buen desenlace, posicionándolo como una buena alternativa para el tratamiento de las queratomycosis de difícil manejo. Aunque se requieren más estudios al respecto.⁹⁻¹⁴

Pese a su buen perfil de seguridad y efectividad, se ha demostrado por medio de estudios in-vitro en córneas humanas, que la instilación de colirios de antimicóticos incluido el voriconazol producen toxicidad; en el caso del voriconazol tópico, esta toxicidad es dosis dependiente, de manera que al incrementar las concentraciones de voriconazol se observan signos de daño celular que incluyen: rupturas en la membrana nuclear y plasmática, disrupción de los complejos de unión intercelular y pleomorfismo, también se observó tendencia a la activación de vías proapoptóticas con subsecuente muerte celular.¹⁵

En cuanto a otras alternativas, varios autores han reportado casos en los que se ha conseguido mejoría clínica y de la agudeza visual en el manejo de queratitis infecciosas refractarias al tratamiento con el uso de *crosslinking* corneal.¹⁶

Un metanálisis publicado en enero del 2016, en el que se analizaron 25 estudios de *crosslinking* en queratitis infecciosas; demostró un beneficio significativo en el control de la infección cuando se emplea *crosslinking* como adyuvante a la terapia antimicrobiana; especialmente en casos de queratitis bacterianas, en el caso de las queratitis micóticas no se cuenta con suficientes estudios para recomendar su uso rutinario; sin embargo se encontró que puede ser de gran ayuda en el contexto de queratitis con infiltrados superficiales, con el fin de evitar progresión y necesidad de queratoplastia de emergencia, la cual se asocia con tasas de rechazo de hasta un 52%.¹⁷

Caso Clínico

Presentamos un caso de queratitis micótica tratada exitosamente con voriconazol y

crosslinking corneal en el Hospital Militar Central.

Paciente masculino de 31 años quien consultó inicialmente a otra institución por sensación de cuerpo extraño y ojo rojo, le diagnosticaron úlcera corneal izquierda con absceso intraestromal, lo hospitalizaron para manejo antibiótico endovenoso y tópico; no presentaba antecedentes médicos de importancia. Por no presentar mejoría es remitido a nuestra institución dos semanas después de su consulta inicial. Al examen físico: Agudeza Visual (AV) Ojo derecho (OD): 20/30, Ojo Izquierdo (OI): 20/400, examen externo sin alteraciones; pupilas OD: normorreactiva central, OI: No valorable por midriasis farmacológica; Biomicroscopía OD: segmento anterior sano, OI: Córnea con úlcera central de 3x3mm de bordes plumosos, paracentral temporal inferior que comprometía ejes visual y pupilar, presencia de absceso intraestromal profundo que compromete casi la totalidad del estroma corneal. Se tomaron muestras para realizar KOH, Gram y cultivo para hongos y gérmenes comunes, dando como resultado: KOH positivo para estructuras micóticas, cultivo de hongos y germen comunes negativo; por características clínicas y resultado de KOH se consideró etiología micótica, se inició manejo con natamicina 5% cada 4 horas por las primeras 48 horas, moxifloxacin 1 gota cada 4 horas, fluconazol 200mg via oral cada 12 horas, ácido ascórbico, lubricante sin preservante (Hialuronato de sodio 0.4%) y ciclopléjico (Atropina 1%) cada 8 horas. Durante la evolución, mostró disminución del absceso intraestromal en un 50% a la segunda semana de tratamiento pero no de las características de la úlcera. Después de la tercera semana de tratamiento no mostró mejoría o cambio en la úlcera corneal o del tamaño del

absceso estromal. A las 5 (cinco) semanas de tratamiento con natamicina 5% presenta: AV OI: MM (movimiento de manos), persistencia de úlcera corneal, ahora con lesiones satélites y presencia de un pseudohipopión del 3%, se decidió hospitalizar e iniciar voriconazol 1% tópico cada 3h, según protocolo de la institución se adicionó amikacina 1 gr intravenoso cada 24 horas y ceftriaxona 1 gramo endovenoso cada 24 horas, teniendo en cuenta presencia de pseudohipopión pero sin presencia de dolor ocular. Después el paciente fue llevado a *crosslinking* en ojo izquierdo con equipo UV-X de Andrec Corporation, bajo los siguientes parámetros: se realizó desepitelización corneal mecánica con alcohol absoluto (90%), aplicación de una gota de riboflavina 5 fostato al 0.1% con dextrán T500 20% cada 3 minutos por 20 minutos, posteriormente aplicación de luz ultravioleta A (UVA) con absorbancia 370 nm a 3 mW/cm² durante 20 minutos; instilando una gota de riboflavina cada 5 minutos, hasta completar 20 minutos, en un área de contacto de 8mm, y se finalizó con lavado ocular con solución salina balanceada y colocando posteriormente una lente de contacto terapéutico.

Durante el post-operatorio se dejó en manejo con moxifloxacina al 0.5%, atropina 1%, hialuronato de sodio 0.4% y voriconazol 1% cada 6 horas, no se dejó ningún tipo de corticoide. A las 48 horas se observa marcada respuesta inflamatoria con pseudohipopión del 5% por lo que se decide realizar lavado de cámara anterior para toma de muestra para KOH, Gram y cultivo, exámenes que se reportan negativos para microorganismos (KOH y Gram a las 24 horas, cultivos después de tres semanas de la toma), presentando únicamente reacción leucocitaria por lo que se interpretó el aumento del pseudohipopión como parte

de la evolución normal del post-operatorio por no usar corticoides al no tener epitelios íntegros. A las 96 horas, se inició prednisolona 1% cada 4 horas y se completó 7 (siete) días de antibiótico endovenoso. A la semana por presentar una satisfactoria evolución, dado por disminución de inflamación, no recurrencia de pseudohipopión, disminución del tamaño de la úlcera a 1.5 mm x 1.5 mm, desaparición de lesiones satélite, se da egreso con voriconazol 1% cada 8 horas por una semana y se suspende, se deja esquema de prednisolona 1% cada 4 horas con disminución de la dosis cada dos semanas hasta suspender, se dejó como lubricante polietilenglicol y polipropilén glicol 0.4/03% sin otro tipo de medicación. Al segundo mes, se evidencia AV: OI: 20/200 y leucoma central post-ulceroso, epitelios íntegros sin ningún otro tipo de hallazgos en el segmento anterior.

Discusión

El uso de agentes antimicrobianos para el tratamiento de las úlceras corneales se ve limitado por la habilidad de los agentes etiológicos para generar resistencias, de ahí la necesidad de encontrar un tratamiento que provea actividad antimicrobiana de amplio espectro, de efecto rápido, con un mínimo de toxicidad¹⁸, es allí donde juega un papel importante el uso del *crosslinking*. Numerosas publicaciones avalan el uso del *crosslinking* corneal para el tratamiento de queratitis infecciosas de diversa etiología¹⁹⁻²¹, se ha demostrado en varias series que el *crosslinking* es una alternativa interesante, debido a sus propiedades bactericidas y de fortalecimiento del estroma corneal.¹⁸

El *crosslinking* corneal, cuyo fundamento se basa en la teoría de que el uso combinado

de rayos UVA y riboflavina resulta en reacciones fotooxidativas que inducen cambios biomecánicos en las propiedades de la córnea; producto de los enlaces que se generan entre las fibras de colágeno del estroma²²⁻²⁴, presenta también efectos benéficos por medio de la inactivación de patógenos, la cual se produce por los metabolitos tóxicos de la riboflavina al ser expuesta a los rayos UVA; estos metabolitos son principalmente radicales libres que generan daños en los ácidos nucleicos del microorganismo, inhiben su crecimiento, incrementan la resistencia corneal a la degradación enzimática, disminuyen la penetrancia de metabolitos tóxicos al tejido corneal^{17,22,25}, del mismo modo reduce la respuesta inflamatoria al inducir apoptosis de las células inflamatorias en la córnea²⁶ El *crosslinking* tiene como beneficio adicional la posibilidad de posponer la realización de queratoplastia penetrante, para que se pueda realizar cuando se presente menor inflamación, con menores posibilidades de rechazo del injerto.¹⁸

Sin embargo; se han asociado varios tipos de complicaciones con el uso de *crosslinking*, dentro de las que destacan: apoptosis de los queratocitos, lesión de fibras nerviosas, toxicidad endotelial, infección, retraso de epitelización, infiltrados estériles, *haze* corneal, cicatrices corneales, queratitis lamelar difusa, queratitis superficial e infiltrados celulares.²⁷

Respecto a nuestro caso; se trata de un paciente joven que ingresó con una úlcera corneal que por sus características clínicas y reporte de KOH se consideró de etiología micótica, dado el bajo rendimiento de las pruebas microbiológicas y la agresividad de este tipo de infección se le realizó terapia empírica basada en la sospecha clínica. Tras

una evolución estacionaria y tórpida con el uso de antimicótico tópico y sistémico, se decidió llevar al paciente a *crosslinking* corneal, con lo que se obtuvo una respuesta satisfactoria; se realizó lavado de cámara anterior por marcada respuesta inflamatoria en el posoperatorio, los reportes de los cultivos fueron negativos para agentes patógenos, posterior a la terapia combinada y realización del procedimiento, evolucionó adecuadamente y sin presentar complicaciones, en concordancia con diversas series.^{16,19,21,22,28,29}

Dentro de los resultados obtenidos con este procedimiento, se destaca el reporte de Shetty y cols., donde encontraron que el uso de *crosslinking* en pacientes con infiltrados superficiales que comprometen menos de un tercio del estroma anterior presentan mejores resultados, también se documentó incremento en el hipopión en cuatro pacientes después del *crosslinking*, explicado posiblemente por la penetración de la riboflavina en el estroma y la cámara anterior produciendo aumento de la respuesta inflamatoria;²⁹ Khan y cols, reportaron en su serie que todos los pacientes presentaron dolor considerable en las primeras 48 horas posteriores al procedimiento, sin embargo documentaron una dramática mejoría posterior al tratamiento sin exacerbación de síntomas.²⁸

Chan y cols reportaron 3 casos de queratitis infecciosas tratadas exitosamente con *crosslinking* y manejo médico, observaron mejoría clínica significativa dada por disminución de los infiltrados, curación del defecto epitelial, mejoría de agudeza visual seguida de la realización de *crosslinking* en pacientes con falla terapéutica al tratamiento convencional; en un solo paciente no se observó diferencia significativa.¹⁹

En un estudio prospectivo con 40 ojos, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del *crosslinking* con riboflavina; se encontró mayor tasa de complicaciones (21%) en los pacientes con úlceras micóticas que fueron tratados únicamente con antimicóticos, presentándose perforación en 3 de ellos y recurrencia en uno de ellos; mientras que en el grupo sometido a *crosslinking* corneal no presentaron complicaciones serias, siendo frecuente en algunos de ellos la limbitis transitoria.¹⁶

Sin embargo los resultados obtenidos en algunos reportes no sugieren beneficio adicional, respecto a la terapia farmacológica; en algunos casos se presentó perforación y falla terapéutica. Aún se requieren más estudios que

aporten mayor evidencia para recomendar su uso rutinario.^{30,31}

Conclusión

El uso de voriconazol sistémico y tópico en asociación al *crosslinking* corneal, podría tener un efecto benéfico en los casos de queratitis micótica que no responden al tratamiento médico convencional, teniendo en cuenta que aún no hay evidencia suficiente que respalde su uso rutinario en todos los pacientes. El caso actual mostró buena respuesta con este tipo de procedimientos cuando no se encuentre otra opción terapéutica al respecto.

Figuras

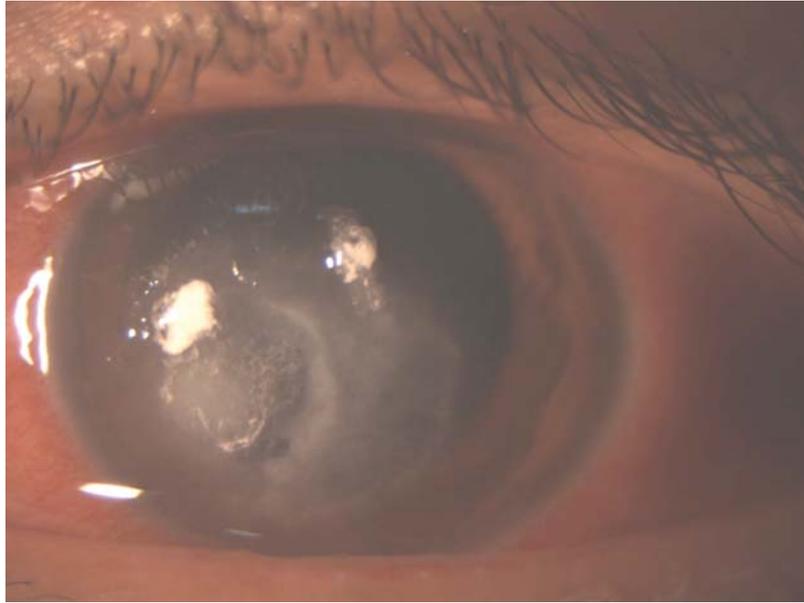


Figura 1: Aspecto inicial al ingreso: úlcera central de bordes plumosos irregulares con absceso intraestromal.

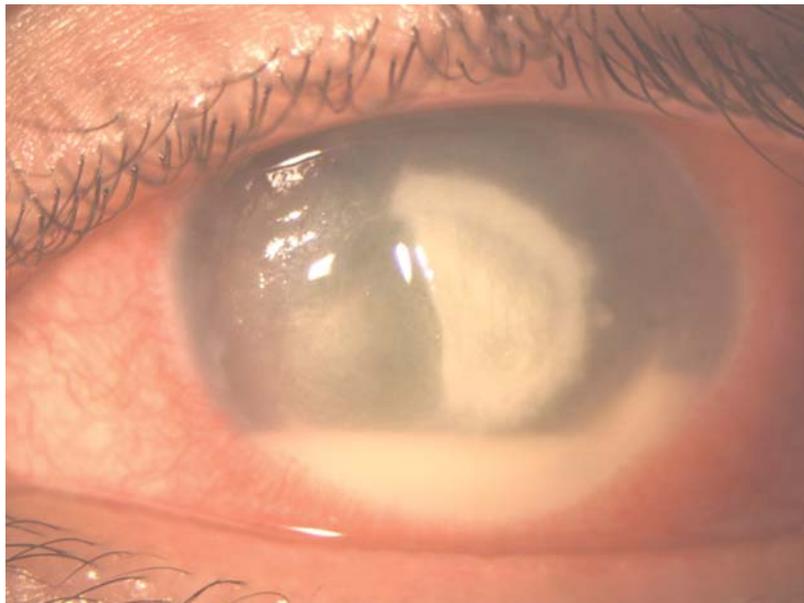


Figura 2: Evolución posterior al manejo antimicótico con voriconazol a los dos meses: úlcera central con lesiones satélite y absceso intraestromal con pseudohipopión.

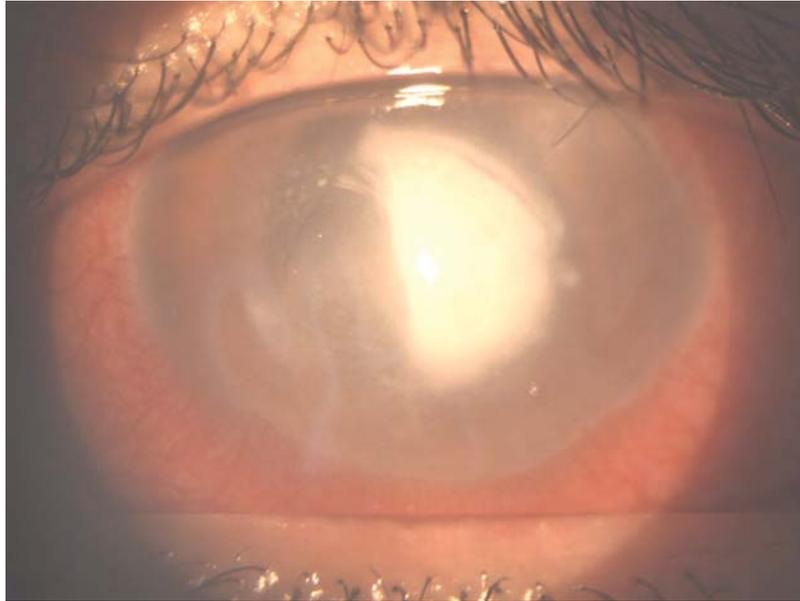


Figura 3: Posoperatorio quinto día crosslinking y lavado de cámara anterior: resolución de pseudohipopión.

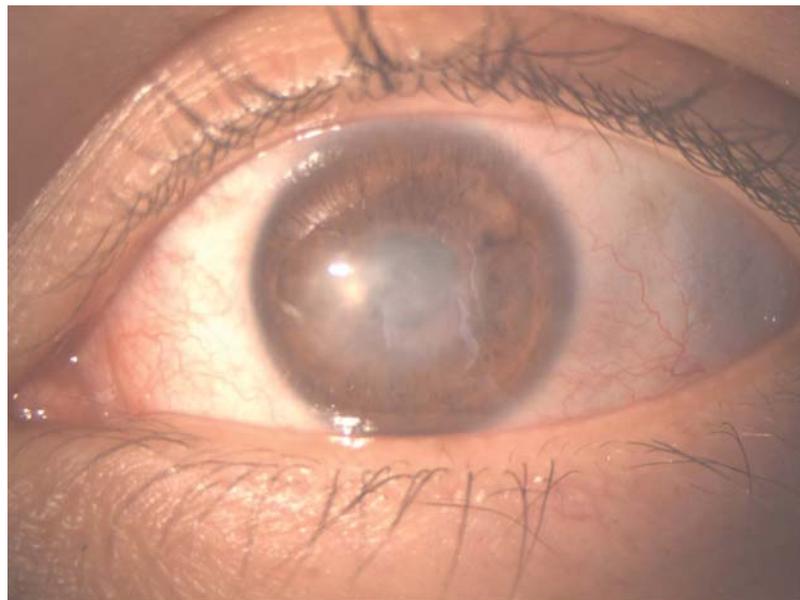


Figura 4: Resultado final a los 6 meses postratamiento: leucoma central.

Referencias:

1. FlorCruz NV, Peczon IV, Evans JR. Medical interventions for fungal keratitis. The Cochrane Library 2012.
2. Tuli SS. Fungal keratitis. *Clin Ophthalmol* 2011;5:275-9.
3. Al-Badriyeh D, Neoh CF, Stewart K, Kong DC. Clinical utility of voriconazole eye drops in ophthalmic fungal keratitis. *Clinical Ophthalmology* (Auckland, NZ) 2010;4:391.
4. Thomas PA. Fungal infections of the cornea. *Eye (Lond)* 2003;17:852-62.
5. Tuft SJ, Tullo AB. Fungal keratitis in the United Kingdom 2003-2005. *Eye (Lond)* 2009;23:1308-13.
6. Keay LJ, Gower EW, Iovieno A, Oechsler RA, Alfonso EC, Matoba A, et al. Clinical and microbiological characteristics of fungal keratitis in the United States, 2001-2007: A multicenter study. *Ophthalmology* 2011;118:920-6.
7. Dahlgren MA, Lingappan A, Wilhelmus KR. The clinical diagnosis of microbial keratitis. *Am J Ophthalmol* 2007;143:940-4.
8. Comer GM, Stem MS, Saxe SJ. Successful salvage therapy of fusarium endophthalmitis secondary to keratitis: An interventional case series. *Clin Ophthalmol* 2012;6:721-6.
9. Sponsel W, Chen N, Dang D, Paris G, Graybill J, Najvar LK, et al. Topical voriconazole as a novel treatment for fungal keratitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:262-8.
10. Lee SJ, Lee JJ, Kim SD. Topical and oral voriconazole in the treatment of fungal keratitis. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:46-8.
11. Hernández Prats C, Llinares Tello F, Burgos San José A, Selva Otaolaurruchi J, Ordovás Baines JP. Voriconazole in fungal keratitis caused by *scedosporium apiospermum*. *Ann Pharmacother* 2004;38:414-7.
12. Polizzi A, Siniscalchi C, Mastromarino A, Saccà SC. Effect of voriconazole on a corneal abscess caused by fusarium. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:762-4.
13. Klont RR, Eggink CA, Rijs AJ, Wesseling P, Verweij PE. Successful treatment offusarium keratitis with cornea transplantation and topical and systemic voriconazole. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40:e110-2.
14. Barón D, Rodríguez A, Touriño PR, Pardo F, et al. Use of topical voriconazole in *Alternaria* Keratitis. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2008; 83:493-5
15. Han SB, Shin YJ, Hyon JY, Wee WR. Cytotoxicity of voriconazole on cultured human corneal endothelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4519-23.
16. Said DG, Elalfy MS, Gatziofufas Z, El-Zakzouk ES, Hassan MA, Saif MY, et al. Collagen cross-linking with photoactivated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting. *Ophthalmology* 2014;121:1377-82.
17. Papaioannou L, Miligkos M, Papathanassiou M. Corneal collagen cross-linking for infectious keratitis: A systematic review and meta-analysis. *Cornea* 2016;35:62.
18. Anwar HM, El-Danasoury AM, Hashem AN. Corneal collagen crosslinking in the treatment of infectious keratitis. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1277-80.
19. Chan E, Snibson GR, Sullivan L. Treatment of infectious keratitis with riboflavin and ultraviolet-a irradiation. *J Cataract Refract Surg* 2014;40:1919-25.
20. Makdoui K, Mortensen J, Sorkhabi O, Malmvall B-E, Crafoord S. UVA-riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: A pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:95-102.
21. Ferrari G, Iuliano L, Viganò M, Rama P. Impending corneal perforation after collagen cross-linking for herpetic keratitis. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:638-41.
22. Sağık A, Uçakhan OO, Kanpolat A. Ultraviolet A and riboflavin therapy as an adjunct in corneal ulcer refractory to medical treatment. *Eye Contact Lens* 2013;39:413-5.
23. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin--ultraviolet-a-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1780-5.
24. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a--induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):620-7.
25. Baier J, Maisch T, Maier M, Landthaler M, Bäumler W. Direct detection of singlet oxygen generated by UVA irradiation in human cells and skin. *J Invest Dermatol* 2007;127:1498-506.

26. Wang F. UVA/riboflavin-induced apoptosis in mouse cornea. *Ophthalmologica* 2008;222 : 369-72.
27. Randleman JB, Khandelwal SS, Hafezi F. Corneal cross-linking. *Surv Ophthalmol* 2015;60:509-23.
28. Khan YA, Kashiwabuchi RT, Martins SA, Castro-Combs JM, Kalyani S, Stanley P, et al. Riboflavin and ultraviolet light a therapy as an adjuvant treatment for medically refractive acanthamoeba keratitis: Report of 3 cases. *Ophthalmology* 2011;118: 324-31.
29. Shetty R, Nagaraja H, Jayadev C, Shivanna Y, Kugar T. Collagen crosslinking in the management of advanced non-resolving microbial keratitis. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1033-5.
30. Vajpayee RB, Shafi SN, Maharana PK, Sharma N, Jhanji V. Evaluation of corneal collagen cross-linking as an additional therapy in mycotic keratitis. *Clin Exp Ophthalmol* 2014;43:103-7.
31. Uddaraju M, Mascarenhas J, Das MR, Radhakrishnan N, Keenan JD, Prajna L, Prajna VN. Corneal cross-linking as an adjuvant therapy in the management of recalcitrant deep stromal fungal keratitis: A randomized trial. *Am J Ophthalmol* 2015;160:131-134.e5.