



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

QUERATITIS ULCERATIVA MICÓTICA: USO DE ITRACONAZOL TÓPICO

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Oftalmología

Claudia Carolina Blanco Pernía

Tutor: Adry Santamaría Pacheco

Caracas, noviembre 2016



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **CLAUDIA CAROLINA BLANCO PERNÍA**, número de C.I.: 18.135.880, bajo el título "QUERATITIS ULCERATIVA MICÓTICA: USO DE ITRACONAZOL TÓPICO", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA-HUC**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 25 de noviembre de 2016, a las 7:30 am, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que esta hizo en Sala de Usos Múltiples del Departamento de Cirugía, piso 7, Hospital Universitario de Caracas, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad y su aporte epidemiológico y clínico a la patología corneal.

En fe de lo cual se levanta la presente Acta, a los 25 días del mes de noviembre del año 2016, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado Adry Yemileth Santamaría Pacheco.

El presente trabajo fue realizado bajo la dirección de Adry Yemileth Santamaría Pacheco.

Mary Rosa Pichardo / C.I. 4.819.187

Hospital Universitario de Caracas

David Donaire / C.I. 4.390.976

Hospital del IVSS Dr. Domingo Luciani



Adry Yemileth Santamaría / C.I. 11.306.645
Tutor
Hospital Universitario de Caracas



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERRECTORADO ACADÉMICO

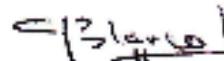
SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA
(SICHT)

FECHA: 25 de noviembre 2016

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRÓNICA DE LOS TRABAJOS DE
LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y
TESIS DOCTORAL DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.**

Yo, Claudia Carolina Blanco Pernía, autora del Trabajo Especial de Grado: Queratitis ulcerativa micótica: uso de itraconazol tópico, presentado para optar al título de Especialista en Oftalmología, autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículos 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Si autorizo</i>
<input type="checkbox"/>	<i>Autorizo después de un año</i>
<input type="checkbox"/>	<i>No autorizo</i>
<input type="checkbox"/>	<i>Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo</i>
<i>Indique:</i>	



C.I. N° 16.135.680

e-mail: claudita1084@gmail.com

En Caracas, a los 25 días del mes de noviembre de 2016.

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Adry Yemileth Santamaría Pacheco portadora de la cédula de identidad N° 11.306.645, tutora del trabajo: Queratitis ulcerativa micótica: Uso de itraconazol tópico, realizado por la estudiante Claudia Carolina Blanco Pernía, certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyeron las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.



En Caracas a los 25 días del mes de noviembre de 2016.



Dra. Adry Santamaría
Tutora



Dr. Gustavo Bonítez
Director (E) del Programa de Especialización en Oftalmología



Dra. Adry Santamaría
Coordinadora del Programa de Especialización en Oftalmología

DEDICATORIA

A mis padres, Yajaira y Luís; y mi hermana, Patricia; a quienes les debo todo lo que soy, este logro es de ustedes.

A mi hermano menor, Stefano, quien acaba de iniciar su trayectoria universitaria, espero que le sirva de ejemplo para su formación profesional.

A todas mis amistades, que han perdurado en el tiempo, en especial Gabriel, Karen y Zoraysbel, por su apoyo y palabras de aliento en momentos difíciles.

A todas y cada una de las personas que de una u otra forma contribuyeron en llevar a cabo satisfactoriamente este logro.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	15
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	20
REFERENCIAS	25
ANEXOS	30

QUERATITIS ULCERATIVA MICÓTICA: USO DE ITRACONAZOL TÓPICO

Claudia Blanco, C.I.: 16.135.680, Sexo: Femenino, E-mail: claudita1084@gmail.com. Telf: 02126067463, Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Programa de Especialización en Oftalmología.

Tutor: **Adry Santamaría**, C.I.: 11.306.645, Sexo: Femenino, E-mail: adry.santamaria@gmail.com. Telf: 02126067463, Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Especialista en Oftalmología.

RESUMEN

Objetivo: determinar la evolución clínica de los pacientes con queratitis ulcerativa micótica tratados con itraconazol tópico al 1 %, hospitalizados en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Caracas, en el período comprendido entre octubre 2014 y octubre 2015. Métodos: se realizó una investigación prospectiva, longitudinal, descriptiva. La muestra objeto del estudio estuvo representada por los pacientes con diagnóstico de queratitis ulcerativa y cultivo micológico positivo. La evolución clínica fue graduada en una escala de cuatro puntos, tomando en cuenta el grado de opacidad corneal final y las líneas de mejoría en la agudeza visual. Resultados: la incidencia de queratitis ulcerativa micótica fue de 28,21 %. La edad promedio de los pacientes afectados fue de 38,3±16,86. El 63,6 % fueron de sexo masculino. La mayoría de la población estudiada provenía de zonas urbanas. La ocupación de este grupo de pacientes fue diversa. El factor desencadenante de esta entidad patológica fue en mayor frecuencia el contacto ocular con vegetales. La medicación tópica previa a la primera consulta más utilizada fueron los antibióticos y esteroides. El 45,5 % de los pacientes ingresó con úlceras grado III, y el 36,4 % con úlceras grado II. *Fusarium* y *Aspergillus* fueron los agentes más frecuentemente aislados. El 63,6 % de los pacientes evolucionaron de forma satisfactoria con el uso de itraconazol tópico. Conclusiones: el uso de itraconazol tópico es una alternativa terapéutica razonable en el manejo de las queratitis ulcerativas micóticas.

PALABRAS CLAVE: Queratitis ulcerativa micótica, Itraconazol tópico, Úlcera corneal.

ABSTRACT

MYCOTIC ULCERATIVE KERATITIS: USAGE OF TOPIC ITRACONAZOLE

Objective: To determine the clinical course of patients with mycotic ulcerative keratitis treated with topical 1 % itraconazole, hospitalized in the Department of Ophthalmology, of Caracas University Hospital, in the period between October 2014 and October 2015. Methods: A prospective, longitudinal and descriptive research was made. The sample under study is represented by patients with a diagnosis of ulcerative keratitis and positive mycological culture. The clinical course was graded on a four point scale, taking into account the degree of corneal opacity and lines improvement in visual acuity. Results: The incidence of mycotic ulcerative keratitis was 28.21 %. The average age of affected patients was 38,3±16,86. 63.6 % were male. Most of the study population came from urban areas. The occupation of this patient group was diverse. The more frequent triggering factor of this pathological entity was eye contact with vegetables. The most commonly medication prior to the first consultation was topical antibiotics and steroids. Of the patients admitted, 45.5 % had grade III ulcers, and 36.4% suffered grade II ulcers. *Fusarium* and *Aspergillus* were the most frequently isolated agents. 63.6 % of patients progressed satisfactorily with the use of topical itraconazole.

Conclusions: Topical Itraconazole is a reasonable therapeutic alternative in the treatment of mycotic keratitis ulcerative.

KEYWORDS: Mycotic ulcerative keratitis, Topical itraconazole, Corneal ulcer.

INTRODUCCIÓN

Las queratitis ulcerativas producen un daño severo en la estructura corneal con infiltrados, ulceración epitelial y/o estromal, necrosis estromal, supuración, edema e iritis con o sin hipopion. Este proceso produce complicaciones inmediatas como perforación ocular o endoftalmitis que termina en la pérdida del ojo como tejido útil y complicaciones tardías como cicatrices corneales, por lo que es necesario el diagnóstico acertado y rápido para establecer el tratamiento que permita detener el proceso infeccioso. ⁽¹⁾

Las opciones terapéuticas para las infecciones fúngicas no han dejado de evolucionar desde mediados del siglo pasado, mejorando no sólo su eficacia y espectro de acción sino también su tolerabilidad, manejo y tiempo de tratamiento. Sin embargo, en lo que a las úlceras corneales se refiere, se presenta dificultad en la obtención de los antimicóticos y variabilidad en la respuesta al tratamiento. El seguimiento estrecho y la modificación del régimen terapéutico de acuerdo a la evolución son de gran importancia para el control de la infección y evitar así la pérdida de la integridad del globo ocular. ^(2,3)

Planteamiento y delimitación del problema

La queratitis ulcerativa, se trata de un padecimiento que en países en desarrollo condiciona secuelas en 100 % de los casos, desde pérdida parcial de la visión hasta la pérdida anatómica del ojo afectado. Aunque aún no se poseen datos suficientes que muestren la magnitud real del problema, podemos asegurar que todos los especialistas han tenido que enfrentar la patología en el curso de su práctica médica en instituciones públicas o privadas. Por su complejidad y graves secuelas para la visión del paciente, plantea un reto diagnóstico y de tratamiento para el oftalmólogo general o el sub-especialista en córnea, sin embargo, frecuentemente quien realiza el primer contacto con el paciente es el médico general, a nivel rural y suburbano, lo cual no garantiza su manejo adecuado. El uso de medicamentos sin la evaluación por parte del oftalmólogo, retrasa el diagnóstico y tratamiento de esta emergencia, empeorando el pronóstico y la evolución del caso, sobre todo cuando se asocian antibióticos y esteroides para el tratamiento inicial de lo que en realidad es una infección micótica. ^(4,5)

La resistencia a los azoles es otro punto que suscita mucho interés en la actualidad. La resistencia a fluconazol en levaduras, a itraconazol en *Aspergillus*, así como el aumento en la

prevalencia de especies resistentes a voriconazol como los Mucorales, se consideran los problemas más importantes dentro de la resistencia a los antifúngicos. ⁽⁶⁾

A pesar de los avances tecnológicos y del conocimiento acerca de la entidad nosológica referida, el pronóstico de los pacientes con úlcera corneal micótica es sombrío, tanto por los problemas diagnósticos (clínicos y de laboratorio), como por el carácter empírico de los tratamientos. No hay antimicóticos oculares apropiados en el mercado nacional; el oftalmólogo es quien improvisa y prepara el antimicótico para hacerlo de aplicación tópica, sin el sustento científico de la utilidad terapéutica de los mismos al cambiar la vía de aplicación. ⁽⁴⁾

Justificación e importancia

Es necesario llamar la atención sobre esta patología subestimada, con la finalidad de caracterizar desde el punto de vista clínico-epidemiológico el problema. Resulta de gran trascendencia las revisiones sistemáticas de las habilidades clínicas y del costo-beneficio de los tratamientos actuales disponibles de las úlceras corneales micóticas, con el propósito de identificar las áreas que se requiere mejorar, así como para determinar si se está reduciendo la tasa de discrepancias clínicas, en beneficio de la vida y dignidad de los pacientes. ^(4,5)

Debido a que la queratomicosis puede tener como secuela la pérdida de agudeza visual o incluso pérdida del globo ocular, se debe establecer un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado para disminuir el riesgo de desenlaces graves e irreversibles. Se debe evaluar el costo-beneficio terapéutico, para que independiente de los recursos económicos de un sistema de salud, estos apunten a garantizar la terapia de mejor efectividad demostrada y que mayor beneficio aporte para el paciente. La rareza de esta patología, la falta de terapias efectivas que se encuentren disponibles para países en vías de desarrollo, sumado a la escasez de estudios locales de esta condición, generan un gran desafío para el médico oftalmólogo y dan cuenta de la necesidad de realizar una revisión actualizada de las terapias disponibles, basado en evidencia y con recomendaciones claras para un mejor enfrentamiento de esta afección. ⁽⁷⁾

Por las razones antes expuestas, determinar la evolución clínica de los pacientes con queratitis ulcerativa micótica tratados con itraconazol tópico se considera de importancia, ya que al tratarse de una patología en la que el diagnóstico y tratamiento oportuno son esenciales para evitar en lo posible las secuelas visuales, un adecuado análisis de la forma de presentación así como la respuesta obtenida con los tratamientos aplicados, resultaría de utilidad a manera de

autoevaluación y posible mejoría en la atención en el servicio de oftalmología del Hospital Universitario de Caracas.

Antecedentes

Rajasekaran *et al.* ⁽⁸⁾, en 1987, demostraron la eficacia terapéutica del itraconazol tópico en 69% de los casos de úlceras corneales micóticas.

En 1989, Delgado *et al.* ⁽⁹⁾, estudiaron 30 pacientes con diagnóstico de úlcera corneal en el servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Caracas, de los cuales 60 % fueron de etiología bacteriana, 36,66 % micótica y 3,34 % herpética. Las úlceras bacterianas fueron tratadas con gentamicina tópica y subtenoniana. Las úlceras micóticas fueron tratadas con anfotericina B tópica y subtenoniana. Del total de los pacientes estudiados, 26,66 % ameritó tratamiento quirúrgico.

En 1998, Bermúdez *et al.* ⁽¹⁰⁾, analizaron 45 pacientes con diagnóstico de queratomycosis en el servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Caracas. Los hongos del género *Fusarium* fueron los responsables de la mayoría de las queratitis micóticas. El compuesto antimicótico tópico más utilizado fue el fluconazol. La natamicina tópica se utilizó en ocho pacientes. Ameritaron tratamiento quirúrgico 42,22 % de los pacientes.

En 1999, Nieto *et al.* ⁽¹¹⁾, identificaron los factores de riesgo en úlceras corneales infecciosas de 51 pacientes que consultaron a la emergencia de Oftalmología del Hospital Universitario de Caracas. El antecedente de queratopatías, úlcera corneal, drogadicción, diabetes, uso de lentes de contacto, la ocupación de agricultor, el agente traumático vegetal, origen rural, sexo masculino, dieta hipoproteica y uso de medicamentos caseros, presentaron una asociación positiva con las úlceras corneales infecciosas.

En 2000, Olvera *et al.* ⁽⁴⁾ realizaron un estudio multicéntrico sobre úlceras corneales micóticas. La mayor frecuencia de casos se observó durante la época estacional de corte de caña, corte de café y actividades de siembra. Las especies de hongos que con mayor frecuencia se aislaron fueron *Aspergillus flavus*, *Curvularia spp.* y *Fusarium spp.* En este estudio solo cuatro de los 14 individuos incluidos tuvieron cultivo positivo.

En 2001, Agarwal *et al.* ⁽¹²⁾ estudiaron la eficacia del itraconazol tópico al 1 % y sistémico como antifúngico de amplio espectro contra los agentes encontrados en las úlceras corneales micóticas. El 82,8 % de los pacientes presentaron evolución satisfactoria.

Kalavathy *et al.* ⁽¹³⁾, en 2001, realizaron un estudio comparativo entre itraconazol tópico al 1% y natamicina al 0,5 %, en conejos a los cuales les inocularon *A. flavus* en la córnea, induciéndoles queratitis experimental. Comprobaron que no existía diferencia estadísticamente significativa en la respuesta a ambos antimicóticos.

En 2002, Domínguez ⁽¹⁴⁾ describió las características de las úlceras corneales micóticas, durante un período de cuatro años, en el Hospital Universitario de Caracas. El antimicótico tópico de elección fue la natamicina, acompañada por terapia sistémica con fluconazol. El 46,7% de los casos fue refractario a la terapia médica requiriendo tratamiento quirúrgico.

En 2003, Torres ⁽¹⁵⁾ caracterizó a 38 pacientes con diagnóstico microbiológico de úlcera corneal bacteriana durante un período de cuatro años en el Hospital Universitario de Caracas. El sexo masculino fue el más afectado con 71 % de los casos. La población afectada fue urbana en un 45 % de los casos, seguido por suburbana en un 33 %. Las ocupaciones más frecuentemente encontradas en estos pacientes fueron obrero (36,8 %) y estudiante (26,3 %).

En 2003, Quindos *et al.* ⁽¹⁶⁾ demuestran en su estudio la efectividad del itraconazol como agente antifúngico frente a diferentes cepas: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *F. solani*, *F. oxysporum*, entre otros, demostrándose las concentraciones inhibitorias mínimas determinadas por el protocolo estandarizado (M38-P del NCCLS) de microdilución en medio líquido.

En 2004, en el Hospital Universitario de Caracas, Márquez ⁽¹⁷⁾ evaluó la eficacia del itraconazol en el tratamiento de úlceras corneales micóticas. De un total de 58 pacientes con úlceras corneales, 35 casos (60,3 %) fueron de etiología micótica diagnosticados por examen microbiológico. Al finalizar el tratamiento se encontró que el 82,8 % de los pacientes respondieron satisfactoriamente. El 17,2 % de los pacientes presentaron complicaciones como descemetocele o perforación corneal y ameritaron además del tratamiento médico resolución quirúrgica.

En 2008 Arrúa *et al.* ⁽¹⁸⁾ evaluaron las características clínicas y microbiológicas de las queratitis consideradas infecciosas. Se realizó una revisión de 167 casos de úlcera corneal en un período de tres años y medio. En un 28,2 % de los casos se tuvo aislamiento de hongos,

siendo *Fusarium spp.* el principal agente micótico aislado (57,1 %). En este estudio una mala evolución a los dos meses postratamiento se relacionó con el origen micótico, el tamaño de la úlcera y el tipo de evolución crónica.

En 2010, González ⁽¹⁹⁾ estudió los factores de riesgo en pacientes con sospecha de úlcera corneal micótica en Pinar del Río. En este estudio predominó el sexo masculino (68 %) con respecto al femenino (32 %). La mayoría de los pacientes (58,1 %) con sospecha de úlcera corneal micótica presentaron el antecedente reciente de traumatismo corneal con materia vegetal. El 77,4 % vivían en áreas rurales y 61,3 % presentaron ocupaciones relacionadas con la manipulación de plantas.

En 2010, Vazzini *et al.* ⁽²⁰⁾ confirmaron con frotis y cultivo el diagnóstico clínico de queratomycosis en 219 pacientes. En todos los casos se indicaron tratamientos con diversos antifúngicos como natamicina, clotrimazol y miconazol en aplicación tópica, ketoconazol e itraconazol en aplicaciones tanto tópicas como orales, y fluconazol tópico e intravenoso en un caso. Las queratomycosis causaron pérdida de la visión, el 23 % de los pacientes dejó de percibir la luz. De todo el grupo tratado, el 19 % presentaba al final una agudeza visual aceptable (de 20/60 a 20/20 de acuerdo con la tabla de Snellen).

En 2012, Hernández *et al.* ⁽²¹⁾ reportaron la frecuencia y características microbiológicas de los patógenos corneales más comúnmente aislados en queratitis infecciosas en un centro de referencia oftalmológica en México. Los organismos Gram positivos fueron los patógenos más comúnmente aislados constituyendo el 67.12 % de los cultivos, predominó el *Staphylococcus spp.*; asimismo, el organismo Gram negativo más comúnmente aislado fue la *Pseudomona aeruginosa*.

En 2012, Villegas *et al.* ⁽²²⁾ realizaron un análisis general de la presentación, evolución, factores predisponentes, alternativas terapéuticas y secuelas, así como patógeno principal aislado en 86 pacientes con diagnóstico de queratitis micótica. Las secuelas fueron agrupadas en: quirúrgico (recubrimiento, parche corneal, parche escleral, trasplante de córnea) 38 casos (44 %), leucoma 31 casos (36 %) y evisceración siete casos (8 %). Dentro de este 88 % de pacientes con secuelas visuales, el resultado final de agudeza visual fue: ocho casos en no percepción de luz, 18 casos < 20/200, 25 casos < 20/80 y 35 casos > 20/80.

En 2015, González ⁽²³⁾ determinó la frecuencia de queratitis ulcerativas complicadas con perforación en el Hospital Universitario de Caracas de enero 2013 a enero 2014. Se evidenció, que el 63,15 % de los pacientes ingresaron con úlcera corneal no perforada, perforándose durante su estancia intrahospitalaria, mientras que el 36,85 % ingresó con úlcera corneal perforada.

Marco teórico

La córnea constituye el elemento más importante del sistema óptico ocular, ya que es la primera lente transparente del ojo y aporta a dicho sistema 43 dioptrías de poder refractivo, lo que representa el 79 % del poder de refracción total del ojo. Esta función óptica puede verse afectada por diferentes patologías que alteran su transparencia, entre las que se encuentran las úlceras corneales micóticas. La queratitis ulcerativa es una infección ocular común que puede llegar a ser una amenaza no solo para la visión, sino también para el mismo ojo. Casi cualquier especie de hongo puede causar infección corneal, pero relativamente pocas se ven con regularidad. Las más frecuentemente encontradas son *Aspergillus*, *Fusarium* y *Cándida*. Estos hongos no son capaces de penetrar en el epitelio corneal intacto, por lo que la invasión corneal suele ser secundaria a un traumatismo corneal con material orgánico, generalmente vegetal, responsable de implantar las conidias directamente en el estroma o en el epitelio corneal. Cuando los microorganismos alcanzan el estroma, se pueden adherir y multiplicar en él y comienzan a liberar enzimas y toxinas que destruyen el tejido y provocan una reacción inflamatoria. En cuanto a factores de riesgo, los trabajos relacionados con la agricultura son más comunes en los países subdesarrollados. En los países desarrollados adquieren mayor importancia factores de riesgo tales como el uso de lentes de contacto, uso tópico de esteroides y las enfermedades crónicas de la superficie ocular. ⁽¹⁹⁾

Diversos factores están involucrados en el aumento de la incidencia de las infecciones fúngicas, a saber, el mejor manejo de otras complicaciones de la inmunodepresión, nuevos y cada vez más agresivos regímenes inmunosupresores, mayor sospecha clínica, mejores métodos diagnósticos y el uso exagerado de antimicrobianos. ⁽²⁴⁾

El manejo de la queratitis fúngica es complejo. Una vez confirmado el diagnóstico, o teniendo sugerencia de este, debe instaurarse tratamiento antimicótico inmediato cubriendo al microorganismo de sospecha. La sospecha diagnóstica es eminentemente clínica, sugerida por

las lesiones características de la queratomycosis al examen clínico. Los hongos filamentosos poseen una predilección mayor por las personas jóvenes, en algunas ocasiones sin factores predisponentes, iniciándose como un infiltrado blanco grisáceo de superficie rugosa dentro de las primeras 24-48 horas. Los bordes generalmente son irregulares, de aspecto plumoso, con lesiones satélites, hipopion o secreción purulenta. Las levaduras por otra parte, son observadas más comúnmente en inmunocomprometidos, con mayor focalización y supuración, en placas ovales sobre-elevadas rodeadas por edema estromal. ^(7,22)

Teniendo en cuenta los hallazgos clínicos, las queratitis microbianas se pueden clasificar según Jones en: Grado I: úlcera corneal menor de 2 mm de diámetro, con afectación del tercio anterior del parénquima corneal, sin alteraciones estructurales y con inflamación mínima del segmento anterior. Grado II: úlcera corneal de 2 mm a 6 mm de diámetro, que invade generalmente hasta el tercio medio del parénquima corneal, con alteraciones estructurales que respetan el tercio posterior y con inflamación de moderada a severa del segmento anterior. Grado III: úlcera corneal de más de 6 mm de diámetro, que ocupa hasta el tercio posterior del parénquima con perforación presente o pendiente de la membrana de descemet, con hipopion y marcada congestión del segmento anterior. ⁽²⁵⁾

Sin embargo, dada la baja sensibilidad del examen clínico como único elemento diagnóstico, deben realizarse estudios de laboratorio complementarios que identifiquen el tipo de hongo y definan su susceptibilidad frente al antifúngico. Los estudios diagnósticos a realizar debieran incluir un frotis con KOH junto a cultivo para hongos en agar Sabouraud, en todo paciente en que se sospeche una queratitis fúngica al examen con lámpara de hendidura. En otras ocasiones se puede requerir de biopsia corneal o paracentesis de cámara anterior e inclusive de técnicas moleculares. La desventaja de las pruebas de biología molecular es que requieren de laboratorios y personal especializado, además implican mayor costo económico. ^(5,7)

La muestra para el estudio micológico debe tomarse antes de instaurar tratamiento antimicótico. Se pueden utilizar tanto espátulas de Kimura, como hojas de bisturí número 15. La toma de la muestra debe realizarse previa anestesia tópica en la lámpara de hendidura o bajo el microscopio. El material obtenido, en caso de ser abundante, se divide en dos para realizar el examen directo en un portaobjeto con KOH al 10 %. La microscopía óptica demostrará abundancia de elementos fúngicos tipo hifas hialinas, hifas pigmentadas o

levaduras. El resto de la muestra obtenida se siembra directamente rompiendo el agar sólido, formando líneas o estrías en los medios de cultivo como el agar sangre y/o agar Sabouraud. La lectura se debe realizar entre las 24 a 72 horas de la inoculación y descartar los cultivos negativos después de los 30 días a la espera de hongos de crecimiento lento. ⁽⁵⁾

Los resultados del estudio microbiológico harán posible dirigir el tratamiento antimicrobiano hacia un agente infeccioso específico, y mejorar las posibilidades de conseguir la erradicación de la infección. Es importante recordar que aunque las mediciones in vitro son útiles en proveer parámetros cuantitativos de la sensibilidad de un microorganismo a un antibiótico, debe de tenerse en mente que los análisis de sensibilidad son interpretados considerando las concentraciones séricas alcanzadas por el antibiótico. En oftalmología, este análisis no predecirá fielmente la eficacia clínica in vivo, ya que la potencia del antibiótico también dependerá de factores como la absorción corneal y otros factores farmacodinámicos. Por este mismo principio, muchos antibióticos tópicos o intravítreos son capaces de alcanzar niveles mucho mayores que los necesarios para alcanzar la concentración mínima inhibitoria de los organismos susceptibles, explicando así la eficacia en el tratamiento clínico con antibióticos que estaban clasificados in vitro como resistentes. ⁽²¹⁾

El concepto de agente antifúngico o antimicótico engloba cualquier sustancia capaz de producir una alteración tal de las estructuras de una célula fúngica que consiga inhibir su desarrollo, alterando su viabilidad o capacidad de supervivencia, bien directa o indirectamente, lo que facilita el funcionamiento de los sistemas de defensa del huésped. ⁽²⁶⁾

Los primeros antifúngicos datan de 1900 cuando se empleaba el yoduro potásico; entre 1940 y 1950 surgieron los tratamientos tópicos con acción fundamentalmente exfoliante y queratolítica y un débil poder antifúngico; en los años siguientes se desarrollaron los antifúngicos de uso tópico y sistémico (tolnaftato, haloprogina, griseofulvina, imidazoles, inhibidores de la síntesis de pirimidinas y polienos). En la década de los 90 se incorporaron los triazoles, siendo el itraconazol el primer antifúngico oral con actividad sobre un espectro amplio de hongos. En pleno siglo XXI las investigaciones continúan y periódicamente aparecen nuevos agentes como el voriconazol, la caspofungina entre otros. ⁽²⁾

Actualmente, el tratamiento de las infecciones fúngicas se basa en el uso de fármacos antifúngicos, que pertenecen principalmente a tres familias: polienos, azoles y equinocandinas.

Aunque es necesario el desarrollo de nuevos antifúngicos, es complicado que en un futuro próximo vayan a aparecer nuevos fármacos para tratar estas infecciones, por lo que es prioritario entender tanto los mecanismos de acción de los antifúngicos disponibles, como los mecanismos de resistencia que producen la adaptación a estos antifúngicos. ⁽²⁷⁾

La natamicina es el primer antifúngico creado específicamente para uso tópico oftalmológico. La concentración de la natamicina aumenta significativamente luego de realizar la debridación del epitelio corneal. Actualmente, en Venezuela es un problema el alto costo del medicamento y la baja disponibilidad del mismo. La anfotericina B tópica es generalmente efectiva en la mayoría de los casos de queratomicosis por *Candida albicans* y *Aspergillus spp.*, pero su actividad en contra de las diferentes especies de *Fusarium spp.* es limitada. ⁽⁵⁾

Los derivados imidazólicos inhiben la enzima lanosterol 14- α desmetilasa, bloqueando la conversión de lanosterol en ergosterol produciendo una alteración en la permeabilidad de la membrana de las células fúngicas. Además producen la acumulación de peróxido de hidrógeno capaz de lesionar la estructura de las organelas intracelulares del hongo. La acción fungicida requiere concentraciones muy elevadas; por este motivo si la terapéutica a dosis fungistáticas no se administra durante suficiente tiempo, pueden producirse recaídas. ⁽²⁸⁾

El itraconazol, es un agente altamente lipofílico, introducido en el tratamiento de las micosis sistémicas en 1992. Tiene excelente actividad in vitro frente a levaduras, incluidas algunas especies del género *Cándida* resistentes a fluconazol. ⁽²⁹⁾

El itraconazol tiene un espectro de acción más amplio que fluconazol, ya que es activo frente a levaduras, hongos endémicos, *Aspergillus* y otros hongos miceliales. La mayoría de las levaduras resistentes a fluconazol acaban desarrollando resistencia cruzada a itraconazol. En los últimos años se han descrito cepas de *Aspergillus* resistentes a este fármaco. La mayoría de las cepas de *Cryptococcus neoformans* son sensibles al itraconazol. Los zigomicetos, en cambio, no son sensibles, como tampoco lo son las especies de *Fusarium*. No obstante, el mecanismo de resistencia que se detecta con mayor frecuencia en cepas clínicas de levaduras y con menor frecuencia en hongos filamentosos, es la reducción de la concentración intracelular de los azoles. Esta reducción puede deberse a una disminución en la captación del fármaco o mucho más frecuentemente, a un aumento en la expulsión del azol por incremento en el número y en la actividad de las bombas de flujo o transportadores. ^(6,30)

Para la preparación del itraconazol tópico ocular al 1 %, se vierte el contenido de una cápsula de itraconazol de 100 mg, en un recipiente estéril. El producto activo se encuentra dentro de microesferas biodegradables poliméricas de ácido glicólico. Estas microesferas son partículas esféricas análogas de las microcápsulas pero sin una distinción clara entre el núcleo y la pared. Tienen una estructura monolítica preparada a partir de materiales biodegradables y con un gran espectro de velocidad de cesión y propiedades degradativas, donde el principio activo o agente terapéutico está distribuido a través de la matriz como una dispersión molecular o de partículas. Por esto se disuelve con un solvente para polímeros como el diclorometano, por su baja toxicidad, su fácil eliminación y su excelente habilidad para disolver polímeros. Posteriormente, se elimina el solvente en el que está disuelto el polímero mediante el método evaporación, extracción, y se filtra a través de una membrana de nitrato de celulosa (papel de filtro), obteniéndose el producto activo libre de itraconazol (liposoluble), que luego se mezcla con 10 cc de hidroximetil celulosa. ^(31,32)

La natamicina tópica al 0,5 % no ha sido capaz de demostrar su efectividad para el tratamiento de la queratomicosis en ensayos clínicos aleatorizados ni revisiones sistemáticas llevadas a cabo. Por esta razón, en casos sugerentes de queratitis fúngica en los que el microorganismo no ha sido identificado, la literatura actual recomienda iniciar terapia antimicótica combinada, con un régimen basado en anfotericina B al 0,15 % y/o voriconazol tópico al 1 % dado su mejor espectro de cobertura. En países en vías de desarrollo, la disponibilidad de voriconazol tópico u oral es mínima, por lo que debieran buscarse alternativas basadas en anfotericina B tópica al 0,15 % como fármaco de elección. Inicialmente, e independiente del fármaco utilizado, se recomienda administrar el antifúngico cada una hora acompañado de debridaciones cada tres días. El tiempo de tratamiento no está claro, se ha descrito que en promedio se requiere de 80 días para la erradicación de la infección al examen clínico. Cuando el paciente se presenta con úlceras grandes, centrales, profundas, con placas endoteliales, compromiso de cámara anterior y/o hipopion, se recomienda establecer terapia antifúngica sistémica de manera coadyuvante al tratamiento tópico y derivación al oftalmólogo especialista en córnea. Si la infección no responde al tratamiento médico máximo, con aumento de reacción en cámara anterior, sospecha de perforación corneal o compromiso de segmento posterior, el tratamiento quirúrgico estaría

indicado. El procedimiento de elección es la queratoplastia terapéutica penetrante, sin embargo puede llegar a realizarse enucleación en los casos más severos. ⁽⁷⁾

La resolución de la infección es más favorable que hace unos años, habiendo disminuido la necesidad de evisceración o enucleación. ⁽³³⁾

Objetivo general

Determinar la evolución clínica de los pacientes con queratitis ulcerativa micótica tratados con itraconazol tópico al 1 %, hospitalizados en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Caracas, en el período comprendido entre octubre 2014 y octubre 2015.

Objetivos específicos

1. Determinar la incidencia de queratitis ulcerativa de etiología micótica en los pacientes hospitalizados en el servicio durante el período planteado.
2. Distribuir de acuerdo a grupo etario, sexo, lugar de procedencia, ocupación y factor desencadenante, los pacientes a seguir en este estudio.
3. Mencionar el tratamiento médico tópico recibido por los pacientes objeto de esta investigación, previo a su primera consulta a nuestro servicio.
4. Clasificar al momento del ingreso, según Dan B. Jones, las úlceras corneales micóticas, hospitalizadas en el servicio durante el período mencionado.
5. Definir los agentes etiológicos aislados en los cultivos micológicos de pacientes con úlceras corneales micóticas, incluidos en esta investigación.
6. Determinar la evolución clínica, de las queratitis ulcerativas micóticas tratadas con itraconazol tópico al 1 %, de acuerdo al grado de cicatrización corneal y mejoría de agudeza visual, en el grupo de pacientes seleccionados.
7. Mencionar los efectos secundarios locales producidos por el itraconazol tópico al 1 %, en el tratamiento de queratitis ulcerativa micótica de los pacientes incluidos en este estudio.
8. Definir las complicaciones presentes a lo largo del tratamiento con itraconazol tópico al 1 %, en los pacientes objeto de esta investigación.

Aspectos éticos

La investigación se realizó bajo los principios de la ética, ya que se emplearon técnicas y métodos de análisis prospectivo, longitudinal, descriptivo. No se produjo ninguna intervención o modificación en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en este estudio. Esto a través de una hoja de información al paciente (anexo 1) y un consentimiento informado (anexo 2), los cuales fueron presentados y firmados por todos los pacientes que autorizaron ser parte de esta investigación, así como también el permiso de revisión de historias médicas concedido por el adjunto docente y área de archivo de la institución, garantizando de esta manera la confidencialidad de los datos.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó una investigación de corte prospectivo, longitudinal, descriptivo.

Población y muestra

La población objeto de estudio estuvo conformada por el número total de pacientes que ingresaron al Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Caracas con diagnóstico de queratitis ulcerativa, en el período comprendido entre octubre 2014 y octubre 2015.

La muestra, no probabilística, estuvo representada por 11 pacientes con cultivo micológico positivo.

Los criterios para la selección de los casos fueron:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con edades comprendidas entre 1 y 70 años de ambos sexos.
- Pacientes que fueron hospitalizados en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Caracas por úlceras corneales, con examen directo con KOH y cultivo micológico positivos.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de ingreso de queratitis no ulcerativa, o queratitis ulcerativa de probable etiología bacteriana o viral, con examen directo con KOH y cultivo micológico negativos.
- Pacientes con diagnóstico de úlcera corneal micótica con absceso estromal de espesor completo y perforación corneal al momento del ingreso.

Procedimientos

Con el objeto de cumplir con las normas de ética de la investigación, se elaboró una hoja de información al paciente (anexo 1) y un consentimiento informado (anexo 2), los cuales fueron presentados a todos los pacientes, explicándoles que serían objeto de seguimiento en relación a su evolución clínica para llevar a cabo este trabajo de investigación, lo cual autorizaron mediante su firma o la de su representante legal.

Se registró la información de cada paciente en un formulario para la recolección de datos (anexo 3), en el que se consideraron los datos de identificación del paciente: nombre, edad, sexo, procedencia, ocupación, tratamiento médico tópico recibido previo a la primera consulta, grado de afectación corneal según la clasificación de Jones, agente etiológico aislado en el cultivo micológico, evolución clínica de acuerdo a cicatrización corneal, agudeza visual de ingreso y egreso; efectos secundarios locales del itraconazol y complicaciones durante la terapia.

Una vez identificado el microorganismo presente en el examen directo, que nos sugiriera el diagnóstico de úlcera micótica, se inició tratamiento a los pacientes con itraconazol tópico al 1% cada 2 horas e itraconazol vía oral a dosis de 200 mg cada 12 horas. Se indicaron ciclopléjicos para evitar sinequias y anti-glaucomatosos tópicos tipo dorzolamida-timolol en los casos que lo ameritaron. Los pacientes fueron evaluados diariamente a través de la lámpara de hendidura, tomando en cuenta:

- Agudeza visual.
- Grado de congestión.
- Presencia de hipopion y su distribución.
- Características de la úlcera.

La evolución clínica fue graduada en una escala de cuatro puntos:

- Grado I: opacidad corneal leve, poco densa, con mejoría de tres o más líneas en la agudeza visual.
- Grado II: opacidad corneal moderada, con mejoría de dos líneas en la agudeza visual.
- Grado III: opacidad corneal severa, con mejoría de una línea en la agudeza visual.
- Grado IV: opacidad corneal severa y densa, vascularizada, con mínima o nula mejoría en la agudeza visual, perforación corneal.⁽¹²⁾

La información de los casos fue obtenida a través de la revisión de la historia clínica de los pacientes ingresados con diagnóstico de queratitis ulcerativa en el período ya planteado. La investigación fue posible gracias al recurso humano tanto de la investigadora como el resto de residentes del Servicio de Oftalmología, quienes realizaron su aporte en cuanto a la realización de historias clínicas a los pacientes; de igual forma el asesor metodológico y estadístico,

quienes colaboraron en la ejecución de este trabajo. En cuanto a los recursos materiales, se utilizó una hoja de información al paciente, un consentimiento informado, el formulario para la recolección de datos y las historias clínicas de los pacientes; éstas últimas facilitadas por el departamento de archivo del Hospital Universitario de Caracas, en donde además se pudo constatar el resultado de los cultivos de raspado corneal realizados a esta serie de pacientes.

Tratamiento estadístico adecuado

La edad de los pacientes evaluados, fue la única variable cuantitativa estudiada, para la cual se calculó la media y desviación estándar. En el caso de las variables cualitativas se obtuvieron sus frecuencias y porcentajes. Los datos se representaron en tablas de una y de doble entrada. Los datos fueron calculados usando el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS) versión 21.

RESULTADOS

En el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Caracas, en el período comprendido entre octubre de 2014 y octubre de 2015, se ingresó un total de 39 pacientes con diagnóstico de queratitis ulcerativa, entre los cuales la incidencia de queratitis ulcerativa de etiología micótica fue de 11 pacientes, representando un 28,21 % de la población (Tabla 1).

De los 11 pacientes con diagnóstico de queratitis ulcerativa micótica, evaluados durante el período planteado, los adultos jóvenes y adultos maduros fueron los más afectados con un 36,36 % (n=4) respectivamente (Tabla 2). La edad promedio de los pacientes afectados fue de $38,3 \pm 16,86$ años.

Se evidenció que el 63,6 % (n=7) de los pacientes afectados, fue de sexo masculino, y el 36,4% (n=4) de sexo femenino.

El mayor porcentaje de los pacientes estudiados provenían de zonas urbanas en un 63,6 % (n=7), seguido por los provenientes de zonas sub-urbanas en un 27,3 % (n=3). (Tabla 3).

En la Tabla 4 se representa la ocupación del grupo de pacientes objeto de esta investigación, la cual fue diversa y estuvo constituida principalmente por docentes, estudiantes, obreros, y transportistas con un 18,18 % (n=2) respectivamente.

El factor desencadenante más frecuentemente involucrado en el origen de la patología estudiada, fue el contacto ocular con vegetales en un 63,6 % (n=7), seguido por el uso de lentes de contacto con un 18,2 % (n=2). (Tabla 5).

En la Tabla 6 se señala el tratamiento médico tópico recibido por los pacientes previo a su primera consulta. Los antibióticos fueron los más utilizados con un 72,7 % (n=8), seguido por los esteroides en un 45,5 % (n=5). Un 18,2 % (n=2) de los pacientes no recibió tratamiento médico tópico previo a su ingreso.

Al momento del ingreso, según la clasificación clínica de Dan B. Jones, las úlceras corneales micóticas fueron en su mayoría grado III con un 45,45 % (n=5), seguido por úlceras grado II con un 36,36 % (n=4), y en último lugar úlceras grado I con un 18,18 % (n=2). (Tabla 7).

En la Tabla 8 se evidencian los agentes etiológicos aislados en los cultivos micológicos, los cuales fueron en mayor frecuencia *Fusarium spp.* con 54,5 % (n=6) y *Aspergillus spp.* con

18,2% (n=2). En cuatro de los casos se obtuvo comprobación histológica del diagnóstico micológico.

En relación a la evolución clínica de las queratitis ulcerativas micóticas tratadas con itraconazol tópico al 1 %, de acuerdo al grado de cicatrización corneal y mejoría de agudeza visual; el 45,45 % (n=5) de los pacientes evolucionaron satisfactoriamente evidenciándose al final del tratamiento opacidad corneal leve y mejoría en tres o más líneas de la agudeza visual. Los grados intermedios de evolución clínica, II y III, estuvieron representados por 9,09 % (n=1) de los pacientes respectivamente. Un 36,36 % (n=4), evolucionó de forma tórpida, agrupándose en el grado IV por perforación corneal, opacidad corneal severa, vascularización, con mínima o nula mejoría de la agudeza visual. (Tabla 9). Por consiguiente, el tratamiento definitivo recibido por los pacientes de acuerdo a su evolución clínica, fue médico en un 63,6% (n=7), y médico-quirúrgico en un 36,4 % (n=4) de los casos.

Se observó una asociación entre el grado de afectación corneal más avanzado al ingreso según Jones y la peor evolución clínica de los pacientes con el tratamiento administrado. (Tabla 10).

En la Tabla 11 está representada la mediana de la agudeza visual de ingreso la cual fue de cuenta dedos a un metro. Por su parte, la mediana de la agudeza visual al final del tratamiento con itraconazol tópico fue de 20/60.

En cuanto a los efectos secundarios locales producidos por el uso de itraconazol tópico al 1 %, observamos en mayor frecuencia la exacerbación de la hiperemia conjuntival en 45,45 % (n=5) de los casos, seguido por sensación de cuerpo extraño y ardor en un 27,27 % (n=3) respectivamente. (Tabla 12).

En la Tabla 13 se evidencia que el 36,36 % (n=4) de los pacientes no presentó ninguna complicación a lo largo del tratamiento con itraconazol tópico al 1 %. Las complicaciones más frecuentes fueron hipopion en un 45,45 % (n=5) y descemetocele en un 36,36 % (n=4).

DISCUSIÓN

Durante el período comprendido entre octubre de 2014 y octubre de 2015, se revisaron 39 casos que ingresaron al Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Caracas con diagnóstico de queratitis ulcerativa, de los cuales la mayor incidencia correspondió a las úlceras bacterianas con un 38,46 %, seguidas por las úlceras de etiología micótica con 28,21%, y en último lugar las de etiología herpética con un 5,13 %. Esto se corresponde con otra serie de casos publicada por Delgado *et al.* ⁽⁹⁾ en el que 60 % de las úlceras fueron de etiología bacteriana, 36,66 % micótica y 3,34 % herpética. Para Márquez ⁽¹⁷⁾, la incidencia de queratitis micóticas fue de 60,3 %, algo mayor a la obtenida en esta investigación. Sin embargo, Hernández *et al.* ⁽²¹⁾ en Ciudad de México reportaron una incidencia de infecciones fúngicas de tan solo un 4.41 %; quizás esto pueda atribuirse a la alta densidad poblacional de esta ciudad o a problemas de diagnóstico microbiológico.

En el restante 28,21% de los casos no se pudo determinar la etiología de la queratitis, lo cual se atribuye a que la muestra no se tomó por falta de medios de cultivo en la institución aunado a la falta de recursos económicos particulares para el procesamiento de la misma en centros privados, o por una cuestionable técnica en la toma de raspado corneal así como de su posterior manejo en el laboratorio. Todo esto, en contraparte a lo reportado por Olvera *et al.* ⁽⁴⁾ en México, en cuyo estudio solo 28,57% de los individuos incluidos tuvieron cultivo positivo.

Se observó que los grupos etarios más afectados en esta investigación fueron los adultos jóvenes y adultos maduros, lo cual corresponde a un amplio rango de edades entre 19 y 60 años, igual a lo reportado por Márquez ⁽¹⁷⁾. Esto podría atribuirse a que dichos grupos etarios están constituidos por individuos activos laboralmente que llevan a cabo actividades fuera del hogar, haciéndolos más susceptibles. En este estudio se encontró una edad promedio de 38,3. Domínguez ⁽¹⁴⁾ reportó la misma edad promedio entre sus pacientes.

El 63,6 % de los pacientes evaluados fueron del sexo masculino. Esto se corresponde a los resultados publicados por otros investigadores ^(14,17,18,19). Se piensa que es la población de sexo masculino la que se desempeña en actividades que presentan mayor exposición a agentes externos considerados como factores de riesgo en la etiopatogenia de infecciones corneales micóticas.

El mayor porcentaje de los pacientes estudiados provenían de zonas urbanas con un 63,6 %, similar a lo reportado por Márquez ⁽¹⁷⁾. Esto probablemente se deba a que la población rural en Venezuela carece de fácil acceso a centros de salud del tercer nivel de atención. González ⁽¹⁹⁾ en una investigación llevada a cabo en Cuba, encontró que el 77,4 % de los casos provenía de áreas rurales. Esto último quizás se atribuya a que la agricultura que practica la población del medio rural en países sub-desarrollados cuenta con un menor componente mecanizado que hace más directa la relación del hombre con las plantas que se cultivan.

En relación a la ocupación de los pacientes, fue diversa, por lo que no se pudo vincular alguna de ellas con el origen del proceso infeccioso. Sin embargo, en otras series publicadas se encontró mayor incidencia de esta patología en agricultores y albañiles. ^(14,17,19)

Un 63,6 % de casos refirió el contacto ocular con vegetales como factor desencadenante de la enfermedad, seguido por el uso de lentes de contacto con un 18,2 %. Otros investigadores han reportado una contundente relación entre el traumatismo corneal con materia de origen vegetal y la queratitis micótica. ^(14,17,19)

En cuanto al tratamiento médico tópico recibido por los pacientes, previo a su primera consulta, los antibióticos y los esteroides fueron los más utilizados. Este hallazgo fue similar a los resultados publicados por otro investigador. ⁽¹⁷⁾

Al momento del ingreso, de acuerdo a la clasificación clínica de Dan B. Jones, las úlceras corneales micóticas hospitalizadas en el servicio, fueron en un 45,45 % grado III, en un 36,36% grado II, y en un 18,18 % grado I. A diferencia de Márquez ⁽¹⁷⁾, quien encontró que el mayor número de pacientes presentaron úlcera corneal grado II con 51,4 % de los casos, seguido por úlceras grado III con 34,2 %. En el presente caso, el elevado porcentaje de presentación de úlceras con avanzado grado de compromiso de la córnea, puede atribuirse al manejo inadecuado de esta patología desde sus inicios por el personal de salud, principalmente en los primeros niveles de atención; fallas en la disponibilidad de antimicóticos, así como también al nivel socio-económico de los pacientes afectados que puede relacionarse a demoras en consultar a facultativo y a la automedicación.

Los agentes etiológicos aislados en los cultivos micológicos de este grupo de pacientes, fueron en mayor frecuencia *Fusarium spp.* seguido por *Aspergillus spp.* Los mismos resultados fueron publicados en otras series. ^(4,10,14,17,18,21)

En relación a la evolución clínica de las queratitis ulcerativas micóticas tratadas con itraconazol tópico; el 63,6 % de los pacientes evolucionó satisfactoriamente. Márquez ⁽¹⁷⁾ por su parte reportó un 82,7 % de los casos con evolución satisfactoria. De forma semejante a este estudio, Rajasekaran *et al.* ⁽⁸⁾ demostraron la eficacia terapéutica del itraconazol tópico en 69% de los casos de úlceras corneales micóticas. Para Agarwal *et al.* ⁽¹²⁾, el 82,8 % de los pacientes presentaron evolución satisfactoria con este antimicótico. Quindos *et al.* ⁽¹⁶⁾ también demostraron en su estudio la efectividad del itraconazol como agente antifúngico frente a diferentes cepas de *Aspergillus* y *Fusarium*.

El tratamiento definitivo recibido por los pacientes de acuerdo a su evolución clínica, fue médico en un 63,6 % y médico-quirúrgico en un 36,4 % de los casos. En la serie de casos reportados por Domínguez ⁽¹⁴⁾, el 46,7 % requirió tratamiento quirúrgico. Márquez ⁽¹⁷⁾, observó que el 17,1 % de los pacientes presentaron complicaciones como descemetocele o perforación corneal ameritando resolución quirúrgica.

La peor evolución clínica de las úlceras corneales micóticas evaluadas en esta investigación estuvo relacionada con un mayor grado de afectación corneal al inicio del tratamiento tópico con itraconazol.

La mediana de la agudeza visual de ingreso entre este grupo de pacientes fue de cuenta dedos a un metro. Al final del tratamiento con itraconazol tópico, la mediana de la agudeza visual ascendió a 20/60, lo que refleja en términos porcentuales una notable mejoría clínica en dichos pacientes. Similar a lo publicado en otras investigaciones. ^(14,17,20,22)

En cuanto a los efectos secundarios locales producidos por el uso de itraconazol tópico, se observó que todos los pacientes refirieron presentar alguno, entre los cuales manifestaron: exacerbación de la hiperemia conjuntival, sensación de cuerpo extraño, ardor y prurito. Márquez ⁽¹⁷⁾ por el contrario reportó que 60 % de los pacientes estudiados no refirió algún efecto secundario local. La falta de disponibilidad de antimicóticos oculares apropiados en el mercado nacional, obligan al oftalmólogo a improvisar preparando el antimicótico a partir de la presentación en tabletas para hacerlo de aplicación tópica, sin el sustento científico de la utilidad terapéutica del mismo al cambiar la vía de aplicación ⁽⁴⁾. Por otra parte, la inadecuada preservación del medicamento por el paciente, así como también el carácter subjetivo e

idiosincrático de la respuesta dada por el mismo, son factores que pudiesen justificar la manifestación de efectos secundarios locales en todos los casos.

En esta investigación se observó que el 36,36 % de los casos no presentó complicaciones a lo largo del tratamiento con itraconazol tópico. El resto cursó con complicaciones como hipopion, descemetocele, glaucoma secundario, perforación corneal y absceso estromal. En otro estudio similar, el 54,2 % de los pacientes evolucionó sin complicaciones.⁽¹⁷⁾

La incidencia de úlceras corneales micóticas, es más frecuente en regiones tropicales y subtropicales, como Venezuela, por lo que resulta beneficioso la caracterización de esta entidad patológica. La alta frecuencia de casos en los que no se llega a determinar la etiología específica de este proceso infeccioso, pone de manifiesto la necesidad de supervisiones médicas frecuentes a fin de mejorar la consistencia y validez de las mediciones diagnósticas de laboratorio.

En términos generales, el tamaño de la úlcera, la evolución crónica, polimedicación previa y el origen micótico per se, se asocian a mala respuesta al tratamiento y por ende bajo pronóstico visual. Por esta razón es necesario educar a la población acerca de esta patología y sus secuelas, así como también al personal de salud de atención primaria, para así aumentar la tasa de desenlaces satisfactorios en nuestro medio.

Se considera de suma importancia incentivar la realización de estudios clínico-epidemiológicos de este tipo que permitan orientar el adecuado manejo y control de las queratitis ulcerativas en nuestra práctica profesional, ya que las mismas representan una importante causa de ceguera que afecta al individuo en edad productiva.

Como conclusión, este trabajo demostró que el itraconazol tópico constituye una alternativa razonable en el tratamiento de queratitis ulcerativa micótica, a considerar en los centros oftalmológicos carentes de antimicóticos de primera elección.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Adry Santamaría, por servir como mi tutora de tesis, por su desinteresada labor en favor de la culminación exitosa no solo de este trabajo de investigación sino también de nuestra formación de postgrado.

A las Dras. María Eugenia Orellana y Mireya González, por su colaboración y asesoría técnica en la finalización de este trabajo especial de grado.

Al Departamento de Micología del Hospital Universitario de Caracas, quienes permitieron constatar los resultados de cultivos micológicos de los pacientes estudiados.

Mi más sincero agradecimiento al Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Caracas, y sus pacientes, de donde obtuve mi formación como especialista en Oftalmología.

Finalmente a la ilustre Universidad Central de Venezuela, nuestra máxima casa de estudios, por brindarme las indispensables y valiosas herramientas, tanto físicas como humanas, para que hoy día se vea concretada esta meta.

REFERENCIAS

1. De La Torre A, Núñez M, Blanco C. Guías de manejo de las queratitis infecciosas bacterianas. *Colomb Med* 2003; 34(3): 132-6.
2. Allevato M, Negroni R, Galimberti R. Antifúngicos: Ayer, hoy y mañana. *Act Terap Dermatol* 2007; 30: 8-17.
3. Alvarado B, Vázquez L, Tenorio G, Bonifaz A, Rodríguez A. Queratitis micótica por *Aspergillus flavus* asociada a uso de lente de contacto. Informe de un caso. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2007; 70(1): 36-42.
4. Olvera M, Hernández S, Aguilar R, Valdez E. Úlcera corneal micótica. Estudio multicéntrico. *Rev Med IMSS* 2000; 38 (6): 437-45.
5. Rodríguez M, Gómez F. Oculomicosis: una infección subestimada en Venezuela. *Salus* 2014; 18 (1): 32-40.
6. Cuenca M. Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23(4): 169-76.
7. Mellado F, Rojas T, Cumsille C. Queratitis fúngica: revisión actual sobre diagnóstico y tratamiento. *Arq Bras Oftalmol* 2013; 76(1): 52-6.
8. Rajasekaran J, Thomas P, Kalavathy C, Joseph P, Abraham D. Itraconazole therapy for fungal keratitis. *Indian J. Ophthalmology*. 1987; 35 (5):157-60.

9. Delgado Y, Simone C, Buling R. Cultivo y frotis en las úlceras corneales. Bol. I.N.D.I.O. 1989; 8: 77-86.
10. Bermúdez A, Guédez E, Chocrón I, Ortega E, Nieto T. Úlcera corneales micóticas. An. Inst. Barraquer 1998; 27: 471-77.
11. Nieto T, Bermúdez A. Factores de riesgo en úlceras corneales infecciosas. Bol. I.N.D.I.O. 1999; 12: 183-211.
12. Agarwal PK, Roy P, Das A, Banerjee A, Maity PK, Banerjee AR. Efficacy of topical and systemic itraconazole as a broad-spectrum antifung agent in micotic corneal ulcer. A preliminary study. Indian J. Ophthalmology 2001; 49(3):173-76.
13. Kalavathy CM, Parmar P, Kalamurthy J, Philip VR, Ramalingam MD, Jesudasan CA, Thomas PA. Comparison of topical itraconazole 1% with topical natamycin 5% for the treatment of filamentous fungal keratitis. Cornea 2005; 24(4):449-52.
14. Domínguez, M. Úlceras corneales micóticas. [Tesis de Especialización]. Hospital Universitario de Caracas. 2002.
15. Torres, L. Úlcera corneales bacterianas. [Tesis de Especialización]. Hospital Universitario de Caracas. 2003.
16. Quindos G, Ruesga M, Hernández J. Actividad antifúngica del Itraconazol frente a aislamientos clínicos de *Aspergillus* spp. y *Fusarium* spp. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). 2003; 1-6.

17. Márquez K. Eficacia del Itraconazol en el tratamiento de úlcera corneales micóticas. [Tesis de Especialización]. Hospital Universitario de Caracas. 2004.
18. Arrúa M, Laspina F, Samudio M, Fariña N, Cibils D, Sanabria R, et al. Queratitis infecciosas. Características clínicas y microbiológicas. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud 2008; 6(1): 5-14.
19. González J. Factores de riesgo en pacientes con sospecha de úlcera corneal micótica en Pinar del Río. Rev Cubana Oftalmol 2010; 23(2): 277-87.
20. Vanzzini V, Manzano P, Hernández F, Méndez L, Gómez A, López R. Queratomicosis en un centro de atención oftalmológica en la Ciudad de México. Rev Iberoam Micol. 2010; 27(2): 57-61.
21. Hernández J, Graue E, Chirinos P, Navas A, Ramírez A, Vizuet A, et al. Queratitis infecciosas: tendencias microbiológicas y sensibilidad a antibióticos. Primer reporte anual del Grupo de Estudio de Microbiología Ocular del Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”. Rev Mex Oftalmol 2012; 86(4): 213-22.
22. Villegas M, Castellanos M, Beltrán F. Análisis de queratitis micóticas en un hospital de tercer nivel. Rev Mex Oftalmol 2012.; 86 (4): 231-39.
23. González J. Prevalencia de queratitis ulcerativas complicadas con perforación. [Tesis de Especialización]. Hospital Universitario de Caracas. 2015.
24. Diomedi A. Nuevos antifúngicos: Las equinocandinas. Rev Chil Infect 2004; 21(2): 89-101.

25. O'Day D, Head S, Csank C, Shetlar D, Robinson R, McCollum G, et al. Differences in virulence between two *Candida albicans* strains in experimental keratitis. *Inves Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1116-21.
26. Gregorí B. Estructura y actividad de los antifúngicos. *Rev Cubana Farm* 2005; 39(2): 41-56.
27. García R, Mesa A, Trevijano N, Ros L, Rueda C, Zaragoza O. Mecanismos de virulencia de levaduras patógenas y mecanismo de acción de antifúngicos. *Sem@foro* 2013; 55: 46-8.
28. Catalan M, Montejo J. Antifúngicos sistémicos: Farmacodinamia y farmacocinética. *Rev Iberoam Micol* 2006; 23: 39-49.
29. Regina, E. Elaboración y dispensación de fórmulas magistrales extemporáneas. Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela 2001; 2: 1.
30. Lumbreras C, Lizasoain M, Aguado J. Antifúngicos de uso sistémico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(7): 366-80.
31. Fernández D, Gómez M, Núñez L, Ramos D, Moya A, Chang A. Características físico-químicas de las microesferas obtenidas con diferentes polímeros y la liberación del principio activo. *Rev Cubana Farm* 2003; 37(1): 5-9.
32. Ball M, Rebhun W, Trepanier L, Gaarder J. Corneal concentrations and preliminary toxicological evaluation of an itraconazole/dimethyl sulphoxide ophthalmic ointment. *J Vet Pharmacol Therap* 1997; 20: 2-100.

33. Garduño E, Hidalgo R, Bigorra L, Torres J. Queratitis fúngica en paciente inmunocompetente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29(2):154–55.

ANEXOS

Anexo 1

Hoja de información al paciente

Usted ha sido seleccionado para formar parte de un estudio que será llevado a cabo por residente del postgrado de Oftalmología de esta facultad, a propósito de la investigación denominada: *Queratitis ulcerativa micótica: Uso de itraconazol tópico*; en el Hospital Universitario de Caracas, de octubre 2014 a octubre 2015. De usted necesitar una información adicional a la expuesta en esta hoja de información, debe solicitarla al investigador responsable del proyecto: residente Claudia Blanco, quien le aclarará cualquier duda que pudiese tener al respecto.

Propósito del proyecto: Determinar la evolución clínica de los pacientes con queratitis ulcerativa micótica tratados con itraconazol tópico al 1 %, hospitalizados en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Caracas, en el período comprendido entre octubre de 2014 y octubre de 2015. Procedimiento: De usted aceptar la participación en el estudio, se le realizarán evaluaciones diarias en la lámpara de hendidura, toma de muestras para cultivo, necesarios a los fines del estudio. La recolección de los datos se realizará a través del formulario de recolección de datos diseñado para este estudio. Riesgos: No existe ningún riesgo por su participación en este estudio, ya que está comprobada la eficacia del itraconazol tópico al 1 % en el tratamiento de las queratitis ulcerativas micóticas a nivel mundial. Beneficios: La participación en esta investigación tiene como beneficio a su persona, la posibilidad de identificar en qué tipo de situaciones se obtiene una respuesta más satisfactoria al tratamiento con itraconazol tópico. Confidencialidad: La información es totalmente confidencial. Sólo se utilizará a los fines de esta investigación sustentada en el formulario de recolección de datos. Su nombre y otros datos personales no serán refrendados en la encuesta. Participación voluntaria: Su participación es voluntaria y usted podrá retirarse del estudio después de haber dado su conformidad para participar. Puede negarse a responder cualquier pregunta de la encuesta. Puede realizar cualquier pregunta sobre el estudio o ponerse en contacto con el investigador.

Anexo 2

Consentimiento informado

Yo, _____ de _____ años de edad, titular de la cédula de identidad número _____ certifico que he leído el documento de consentimiento y he aclarado todas mis dudas, recibiendo respuestas satisfactorias. Al firmar expreso mi acuerdo voluntario de participar en el protocolo del trabajo especial de investigación denominado: *Queratitis Ulcerativa Micótica: Uso de Itraconazol tópico.*, llevado a cabo por Claudia Carolina Blanco Pernía, médico residente del postgrado de Oftalmología del Hospital Universitario de Caracas. Así mismo, estoy de acuerdo en colaborar con todos los médicos, investigadores y personal asignado para tratarme y atenderme, además de comprometo a cumplir las indicaciones y tratamientos prescritos. Como voluntario entiendo que no estoy obligado a continuar en el protocolo y que puedo en cualquier momento revocar mi consentimiento, retirándome sin perjuicios.

Este documento certifica que he leído la información provista y que este consentimiento ha sido completado voluntariamente, sin presiones de nadie para hacerlo. Reconozco haber recibido una copia de este acuerdo de consentimiento.

He decidido participar en este protocolo el día _____ del mes _____ del año _____ .

Firma del paciente o representante legal

Firma del investigador

Firma de un testigo

Anexo 3

Formulario para la recolección de datos

H.C.: C.I.:

Nombre:

Edad: Sexo: Ocupación:

Procedencia: Urbano Sub-urbano Rural

Fecha de ingreso: Fecha de egreso:

Factores desencadenantes asociados:

Cuerpo extraño Trauma Esteroides Lentes de contacto

Diabetes mellitus Agua estancada Vegetales Metal

Tratamiento recibido previo a la primera consulta:

Antibióticos Esteroides Antimicótico Ninguno

Grado de afectación corneal según clasificación de Jones:

Agente etiológico aislado en cultivo micológico:

Evolución clínica:

Opacidad corneal: Agudeza visual de ingreso:

Agudeza visual final:

Efectos secundarios locales del Itraconazol:

Prurito Sensación de cuerpo extraño Hiperemia Ardor Ninguno

Complicaciones:

Glaucoma secundario Descemetocel Absceso estromal Perforación

Hipopion Endoftalmitis Ninguna

Tabla 1

Distribución de casos de queratitis ulcerativa de acuerdo a su etiología

ETIOLOGÍA	n	%
Bacteriana	15	38,46
Micótica	11	28,21
Herpética	2	5,13
No se determinó	11	28,21

Tabla 2**Distribución de casos según grupo etario**

GRUPO ETARIO	n	%
Adolescente	2	18,18
Adulto joven	4	36,36
Adulto maduro	4	36,36
Adulto mayor	1	9,09

Tabla 3

Distribución de casos de acuerdo a lugar de procedencia

LUGAR DE PROCEDENCIA	n	%
Urbana	7	63,6
Sub-urbana	3	27,3
Rural	1	9,1

Tabla 4**Distribución de casos de acuerdo a ocupación**

OCUPACIÓN	n	%
Docente	2	18,18
Estudiante	2	18,18
Obrero	2	18,18
Transportista	2	18,18
Jardinero	1	9,09
Policía	1	9,09
Vigilante	1	9,09

Tabla 5**Distribución de casos según factor desencadenante**

FACTOR DESENCADENANTE	n	%
Vegetales	7	63,6
Lentes Contacto	2	18,2
Cuerpo Extraño	1	9,1
Metal	1	9,1

Tabla 6**Tratamiento médico tópico recibido previo a la primera consulta**

TRATAMIENTO	n	%
Antibiótico	8	72,7
Eesteroide	5	45,5
Antimicótico	2	18,2
AINE	1	9,1
Ninguno	2	18,2

Tabla 7

Grado de afectación corneal en el momento del ingreso según Dan B. Jones

GRADO DE AFECTACIÓN	n	%
Grado I	2	18,18
Grado II	4	36,36
Grado III	5	45,45

Tabla 8**Distribución de casos según agente etiológico aislado**

AGENTE ETIOLÓGICO AISLADO	n	%
<i>Fusarium spp.</i>	6	54,5
<i>Aspergillus spp.</i>	2	18,2
<i>Fusarium spp</i> y <i>Coccidioides spp</i>	1	9,1
<i>Aspergillus spp.</i> y <i>Coccidioides spp.</i>	1	9,1
<i>Penicillium spp.</i>	1	9,1

Tabla 9

Distribución de casos de acuerdo a la evolución clínica

EVOLUCIÓN CLÍNICA	n	%
Grado I	5	45,45
Grado II	1	9,09
Grado III	1	9,09
Grado IV	4	36,36

Tabla 10**Relación entre grado de afectación corneal inicial y evolución clínica**

Grado de afectación corneal inicial	Evolución clínica			
	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Grado I	2	0	0	0
Grado II	3	1	0	0
Grado III	0	0	1	4

Tabla 11**Mediana de agudeza visual de ingreso y al final del tratamiento**

AGUDEZA VISUAL	Ingreso		Final	
	n	%	n	%
20/20	-		1	9,1
20/25	1	9,1	1	9,1
20/30	-		1	9,1
20/40	1	9,1	-	
20/50	-		2	18,2
20/60	-		1	9,1
20/100	2	18,2	-	
20/400	-		1	9,1
Cuenta dedos a dos metros	1	9,1	-	
Cuenta dedos a un metro	1	9,1	-	
Movimiento de manos	3	27,3	4	36,4
Percepción luminosa	2	18,2	-	
MEDIANA	Cuenta dedos a un metro		20/60	

Tabla 12

Efectos secundarios locales producidos por el itraconazol tópico

EFFECTOS SECUNDARIOS	n	%
Hiperemia	5	45,45
Sensación de cuerpo extraño	3	27,27
Ardor	3	27,27
Prurito	1	9,09

Tabla 13**Complicaciones presentes durante el tratamiento con itraconazol t3pico**

COMPLICACIONES	n	%
Hipopion	5	45,45
Descemetocele	4	36,36
Ninguna	4	36,36
Glaucoma secundario	3	27,27
Perforaci3n corneal	2	18,18
Absceso estromal	1	9,09