

11232/  
2 ej. 8

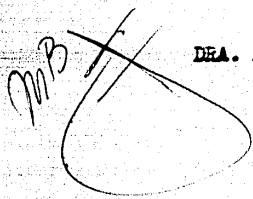
HOSPITAL GENERAL.

SECRETARIA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA.

CORRELACION CLINICO PATOLOGICA DE  
LAS ULCERAS MIXTAS.

UNIDAD DE OPTALMOLOGIA.

CURSO DE POSTGRADO.  
1982                      1983

*MB*  


DEA. MARIA LORENA GUADALUPE LOPEZ QUEZADA.

FALLA DE CEN GEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCION.

De las múltiples facetas interesantes que ésta especialidad encierra, la patología del segmento anterior es particularmente llamativa por su gran variedad y frecuencia.

Dentro de ésta área, las úlceras corneales --- constituyen un dilema y un reto para el clínico, especialmente cuando no se tiene la experiencia suficiente.

El propósito del presente trabajo ha sido estudiar las características clínicas de las úlceras -- bacterianas, herpéticas y micóticas, principalmente cuando coexisten en una misma lesión. Entonces nos encontramos ante cuadros clínicos diferentes, muy modificados, cuya etiología debemos sospechar, para tener una adecuada orientación respecto a las ayudas diagnósticas de laboratorio que nos permitirán confirmar ó descartar nuestra impresión clínica y con ello proporcionar un adecuado tratamiento y un mejor pronóstico a nuestros pacientes.

## ANTECEDENTES.

La descripción del cuadro clínico de las úlceras corneales data de hace muchos años. Clásicamente se han dividido en úlceras bacterianas, micóticas y herpéticas.

### ÚLCERAS BACTERIANAS.

Una de las mejores descripciones de las úlceras bacterianas es la que cita Duke-Elder (10), quien las divide en dos categorías:

- I.- *Úlceras corneales secundarias a infección bacteriana de la conjuntiva, entre las cuales se señalan las úlceras marginales asociadas a conjuntivitis crónica y las úlceras centrales que ocurren con formas agudas de infección conjuntival y que pueden causar o no hipofonía en cámara anterior, (gonococo, estreptococo, C. diphtheriae).*
- II.- *Úlceras corneales que se ven entan como infección primaria, de las cuales se describen las siguientes:*
  - a) *Úlcera por Pseudococo (úlceras seriginosa).— Se trata de una lesión en forma de disco, con gran infiltrado, de color blanco-grisáceo ó amarillo, que presenta gran destrucción con marcada tendencia a extenderse en una sola dirección, y asociada a una queratitis difusa, ó a iridociclitis severa e hipofonía y que en algunas ocasiones presenta un absceso posterior en la córnea. Se presentan principalmente en pacientes viejos y debilitados, — tienden a la perforación y el ojo se ve congestionado con la conjuntiva quemótica.*
  - b) *Úlcera Pyocyanica.— debida a Pseudomona (pyocyanea) aeruginosa. Es de rápida evolución, afecta el estroma y se extiende rápidamente en toda la superficie corneal; cursa con hipofonía y secreción purulenta. Existe en antecedente de reacción de cuer*

po extraño. La región central evoluciona a la necrosis y es rodeada por un anillo blanco y -- finalmente puede aparecer un absceso corneal en la periferia de la córnea. Frecuentemente cursa con perforación y pérdida del ojo. Puede contagiarse por el uso de gotas o instrumental contaminados.

c) Úlcera por Diplobacilos.- *Moraxella lacunata*. Generalmente se presenta después de un trauma no muy severo, en un adulto debilitado, rara vez -- evoluciona a la perforación aunque tiene tendencia a profundizarse más que a extenderse en la superficie. La lesión usualmente empieza como un infiltrado gris, el cual lentamente crece y se ve como una úlcera de base membranosa y de color grisáceo. El área ulcerada permanece circunscrita por un anillo de infiltración en las capas -- superficiales del estroma y una segunda área de infiltración en las capas profundas, con un área clara entre ambas. Cuando hay hipopión, éste es muy pequeño.

Es de hacerse notar que con el uso de los -- antibióticos, éstas lesiones se han modificado -- tanto en la frecuencia de su presentación como -- en sus características clínicas, además de la -- variantes que se presentan de acuerdo con la zona geográfica donde se lleve a cabo el estudio. Liesegang y Forster (23), reportan los hallazgos microbiológicos en 663 úlceras corneales estudiadas desde 1969 hasta 1977. Entre los gérmenes más frecuentes se encontraron: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* en cuanto a cocos gram (+) se refiere. Entre los bacilos gram (+) *Corynebacterium* ocupó el primer lugar; -- así mismo *Moraxella* y *Pseudomonas* entre los cocos y bacilos gram (-) respectivamente.

Sin embargo, los autores señalan que el 45%

de los casos de queratitis infecciosas estudiadas en un año tendrán resultados negativos en los cultivos practicados. Hacen hincapié en que algunas de éstos casos pueden representar infecciones parcialmente tratadas, y que si bien es cierto que hay datos clínicos que hacen sospechar una queratitis micótica ó bacteriana antes del recado, la variación de los síntomas y de los resultados del laboratorio, - confirman la necesidad de un abordaje sistematizado para cada caso de úlcera corneal.

Otro factor importante que contribuye para determinar la prevalencia de uno u otro germen en una población dada, es el que atañe a las condiciones generales del paciente. Así lo demuestra el estudio realizado por Baum y cols., (3), quienes encontraron que la *Moraxella lacunata* como agente etiológico de las queratitis infecciosas entre los pacientes alcohólicos con malos hábitos higiénicos y condiciones sistémicas deterioradas.

Experimentalmente se ha demostrado que la toxina de *Staphylococcus aureus*, cuando es gotada dentro del ojo, - puede ocasionar una erosión puntiforme del epitelio corneal. Ocasionalmente en el curso de una infección palpebral, pueden presentarse infiltraciones corneales y ulceraciones cuyo cultivo generalmente es negativo. Se ha postulado que - éstas lesiones son debidas a los efectos de la toxina estafilococcica más que al efecto directo del germen ó a una - reacción de hipersensibilidad por parte del huésped. Las - lesiones que se desarrollan en la periferia del estroma - corneal pueden ser únicas ó múltiples, redondeadas, y están separadas del limbo por un estrecho anillo de tejido corneal normal. Ocasionalmente hay un anillo de infiltrado que abarca toda la periferia corneal, tiene 1 ó 2 mm. de ancho y se extiende profundamente hasta la mitad del espesor del estroma. Las recurrencias son frecuentes y puede haber vascularización a partir del limbo. Estas lesiones responden rápidamente a los corticoides. En algunos casos de *Moraxella lacunata* y *Haemophylus aegyptus* se han reportado lesiones corneales similares, pero en éstas ocasiones puede demostrar

se la presencia del germen en la conjuntiva. (11).

Actualmente en la literatura cajona es muy frecuente encontrar reportes acerca de las úlceras corneales bacterianas debidas a *Pseudomona aeruginosa* probablemente por la frecuencia de su presentación y por el mal pronóstico que tienen. Esta es una afección corneal muy antigua. Ya Azenfeld la mencionaba en su texto en 1908 como una causa ocasional de varias afecciones oculares, especialmente el abceso anular de la córnea. Clásicamente se trata de una úlcera corneal aguda, rápidamente progresiva, con secreción purulenta, verdosa, e hiporión. Clínicamente Burns (9), ha observado que en las infecciones actuales, la *Pseudomona* - se encuentra asociada a otras bacterias, y se presenta en pacientes con una pobre resistencia a las infecciones, ya sea por el uso de esteroides ó por otras razones. Los gérmenes asociados generalmente son coccis gram (+), ya sea estreptocóco ó pneumococo. El autor menciona que quizá exista un efecto sinérgico entre éstos organismos y que ésto pueda causar las infecciones subagudas ó crónicas por *pseudomona*.

Investigaciones relativamente recientes indican que - una proteasa extracelular probablemente de naturaleza colagenolítica, es producida por éstas bacterias y que es ella la responsable de la rápida destrucción del tejido corneal. (39). Clínicamente se ha visto que la ulceración y destrucción corneal continúan a pesar de que los cultivos llueven a ser negativos después de un intenso tratamiento con antibióticos. Una de las explicaciones a éste fenómeno, es que el germen en cuestión, se encuentre en las capas profundas de la córnea y no sea accesible a las técnicas habituales para tomas de cultivos. Además últimamente se ha demostrado que la proteasa producida por la *Pseudomona* puede persistir activa hasta dos días después de la inyección intraestromal en córneas de conejo, y así continuar con la degradación de la córnea después de la eliminación de los organismos viables. Sin embargo, también es posible que la (s) colágena (s) y la(s) proteasas (s) producidas por la córnea misma,



como parte de su respuesta inflamatoria, contribuyan también a la producción del edema corneal, el cual continúa -- después de la destrucción de bacterias viables.

Se piensa que existen dos procesos involucrados en la destrucción de la córnea por *Pseudomona aeruginosa*. El primero depende de la proteasa producida por la bacteria la cual rápidamente degrada y perfora la córnea. El segundo depende de la respuesta del huésped a los componentes termo-estables de la *Pseudomona* y está caracterizado por la presencia de enzimas colagenolíticas y proteoglicanolíticas, que pueden ser un factor adicional en la destrucción corneal causada por ésta bacteria (16).

Además de lo ya señalado se ha demostrado que la exotoxina A de las *Pseudomonas* es un potente factor que ocasiona la muerte de las células epiteliales, endoteliales, y probablemente de las células estromales en el lapso de un día. Morfológicamente éstos cambios ocurren antes de -- que se presente la destrucción de la colágena y de la ulceración del estroma. (14).

#### ULCERAS MICOTICAS.

Una de las afecciones oculares que más problemas ocasiona al clínico tanto por la dificultad para llevar a cabo el diagnóstico, como por los malos resultados obtenidos a pesar de un tratamiento intensivo, es la enfermedad ocular causada por hongos.

Las primeras referencias de ésta patología se remontan a la antigüedad y fueron hechas por Benevenuto Grassus de Jerusalém quien en 1474 A.D., hizo la descripción de una infección micótica que tenía el aspecto del tejido pulmonar, granular, y que emanaba una sustancia pútrida; era generada por un "humor melancólico" y su consistencia era excesivamente friable. Posteriormente en 1839 Langenbeck fué el primero en describir el hongo que causaba la candidiasis. La morfología y las diferentes fases del ciclo vital de algunos de ellos se establecieron en 1880 gracias a los estudios realizados por Gruby (1841), Hering (1884), La parti-

citación ocular en muchos casos fué descrita por Gilchrist (1896), y Ricketts (1901) quien describió la "oidiomycosis" (blastomycosis). Wood y Wilder en 1904 también abordaron éste tema. Montgomery y Ormsky en 1908 reportaron 27 casos de blastomycosis sistémica; en dos de ellos se menciona el serio daño que presentaba el globo ocular. En 1879 Leber reportó el hallazgo de *Aspergillus* como el causante de una úlcera corneal asociada a hiposión (1). Ruhrah en Baltimore (1899) revisó la incidencia de Actinomycosis en América. Quienes llamaron la atención acerca de las enfermedades micóticas del ojo fueron McKee, Gifford y Verhoeff quienes describieron la invasión micótica intra y extraocular.

Cogan en 1949 publica un caso de infección micótica intraocular y señala la dificultad para el diagnóstico (6).

Birge, en una amplia revisión del tema señala que en las infecciones micóticas del ojo es importante pensar en tres categorías de hongos: (1) el hongo sarrofitico ó contaminante, (2) los invasores superficiales, y (3) los que producen lesiones superficiales y profundas, lesiones granulomatosas ó discrasias sanguíneas, (1).

Debe tenerse en cuenta que éstas infecciones también llegan al ojo por metástasis de órganos distantes.

El antecedente de trauma previo es frecuente en los casos de lesiones oculares e aun el hongo es el agente etiológico.

Los siguientes grupos de micosis son capaces de producir síndromes tanto oculares como sistémicos: (1) moniliasis, (2) actinomycosis, (3) micetoma, (4) nocardiasis, (5) esporotricosis, (6) blastomycosis, (7) histoplasmosis, (8) coccidiomycosis, (9) criptococosis (*torulosis*), (10) aspergilosis, y (11) granuloma paracoccidioides.

Anderson (1), ha encontrado blefaritis asociada a tricofitosis, conjuntivitis con rhinosporioidosis, canalículitis y dacriocistitis con actinomycosis, blefaritis y coroiditis asociadas a blastomycosis, papiledema con torulosis y úlceras corneales con candidiasis.

Existe además una delicada homeostasis entre los hongos

gos endógenos y las bacterias. Cuando éste equilibrio es roto por la supresión de la flora bacteriana normal debido al uso indiscriminado de antibióticos, el hongo sufre cambios cuantitativos y cualitativos a través de los cuales llega a ser patógeno (40).

Toda infección micótica puede tener su lesión inicial en la porción externa del ojo y en sus anexos. Sin embargo el punto que ahora nos interesa es la afección corneal específicamente. A éste respecto Suits y Havener (34) han hecho una revisión de las características clínicas de éstas úlceras. Ellos piensan que el diagnóstico de infección micótica deberá sospecharse fuertemente en cualquier caso de úlcera corneal purulenta de la cual no se puedan aislar -- bacterias.

#### MICOLOGIA Y MANIFESTACIONES OCULARES.

##### 1) *Aspergillus*.

La córnea parece ser el sitio más comunmente infectado por *Aspergillus*. Generalmente solo invade las láminas superficiales. Típicamente la úlcera se describe como una placa grisácea, circular, elevada con bordes enrollados y bien -- delimitados semejante a una "elevación en coliflor". Puede presentarse como infección primaria ó secundaria. En éste -- último caso suele encontrarse asociada a una úlcera dendrítica, úlcera seriginosa, rannus eczematoso. Se ha reportado que *Aspergillus* es uno de los hongos que más frecuentemente invaden otras lesiones primarias ya sean virales ó bacterianas (Fasakas citado por Suits). La úlcera puede cursar con hiporión y la causa de éste se cree que es el efecto químico -- táctico que ejerce la toxina liberada por el hongo. Generalmente existe el antecedente de trauma corneal aunque se ha reportado la diseminación endógena a vítreo.

##### 2) *Candida*.

Párpados, conjuntiva y córnea son los sitios que frecuentemente se ven afectados por éste hongo. Fasakas (citado por Suits), reporta que en un estudio de 404 pacientes -- con afecciones micóticas del ojo, el 50% corresponden a cán-

dida.

Las úlceras corneales debidas a candida son de evolución tórpida, de aspecto edematoso, con bordes infiltrados y mal definidos. El piso de la úlcera usualmente está cubierto con una delgada membrana de aspecto seco, la que se adhiere firmemente al tejido corneal. Puede presentarse con iritis e hipoión. También se ha reportado una queratitis punteada debida a candida.

Aunque las especies de albicans parecen ser las más frecuentemente involucradas en las úlceras corneales, otras especies pueden producir manifestaciones similares (34).

Se han señalado aquellos hongos que son capaces de producir lesiones tíficas en la córnea y que además parecen tener predilección por éste tejido. A continuación se mencionarán otros hongos que también pueden afectar la córnea, generalmente por extensión de una lesión primaria en párpados, conjuntiva ó anexos, o bien por diseminación endógena.

#### 1) Blastomyces dermatitides.

La infección ocular por éste hongo, frecuentemente involucra los párpados (Tood citado por Birge). La enfermedad progresa rápidamente con lesiones maculopustulosas hasta extenderse en cara y otros sitios distantes. Generalmente ocasiona ectropión y puede extenderse e invadir córnea. La úlcera puede perforarse (6). Puede extenderse por vía endógena y atacar coroides, cuerro ciliar y ángulo camerular.

#### 2) Coccidioides Immitis.

Las lesiones más comunes se encuentran en conjuntiva, párpados, córnea y epiesclera. Algunas de sus manifestaciones pueden incluir granuloma de los párpados y parálisis del VI par. La afección intraocular debida a éste hongo es rara en términos generales. Se han reportado casos de coccidioidomicosis diseminada con coriorretinitis yuxtapapilar de Jensen (Brown citado por Snie).

### 3) *Cryptococcus neoformans*.

Es el agente causal de la *torulosis*. Tiene marcada predilección por el Sistema Nervioso Central. El inicio de la enfermedad puede manifestarse con disminución de la visión, ó ceguera, cefalea y afección de las vías respiratorias superiores. Puede haber parálisis y diplopia (6).

En la mayoría de los casos las manifestaciones oculares derivan de la afección al Sistema Nervioso e incluyen nistagmo, estrabismo, neurorretinitis, ptosis, papiledema y atrofia óptica.

Cohen (citado por Birge), enfatiza la importancia de la asociación entre *criptococcosis* y la enfermedad de Hodgkin, hecho que no había sido mencionado previamente en la literatura oftalmológica (1944) y que ocurre en el 10% de los casos.

Wagner y Colhoun (citado por Dute) hacen énfasis en la relación entre *criptococcosis* y linfoblastoma. Estos autores sugieren que: "en caso de uveítis asociada con signos de afección al Sistema Nervioso Central, y en caso de enfermedad de Hodgkin u otro linfoma, que desarrolle síntomas nerviosos centrales y oculares, la posibilidad de una *torulosis* debe estar presente".

### 4) *Histoplasma capsulatum*.

Falls y Giles (citado por Dute), en una revisión de la literatura encontraron solo tres pacientes en quienes se pudo probar la *histoplasmosis* por cultivo de éste hongo. Se le sugiere como causa de uveítis y coriorretinitis.

### 5) *Sporotrichum Schenckii*.

Es el agente causal de la *sporotricosis*. Los sitios oculares más frecuentemente afectados son párpados y conjuntiva. Otras estructuras que pueden ser afectadas son: órbita, córnea, úvea y saco lagrimal. El globo ocular puede verse afectado por éste hongo ya sea por una herida penetrante directa, por extensión de la lesión ubicada en estructuras vecinas ó por diseminación hematogena. (34).

Es necesario hacer notar que las características ecológicas de cada lugar hacen que varíe la frecuencia de presentación de éstos casos y también la incidencia de los posibles agentes etiológicos. A éste respecto, es interesante el estudio realizado por Liesegang y Forster (23), quienes enfatizan que las diferentes regiones del mundo están caracterizadas por infecciones endémicas específicas. Ellos estudiaron 663 úlceras corneales en el sur de Florida y en 133 pacientes aislaron hongos. De éstos, los más frecuentes fueron: *Fusarium solani*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Curvularia senegalensis* y *Candida albicans*. La frecuencia de éstas afecciones fue mayor en los meses de noviembre y marzo.

Un gran número de los pacientes estudiados que presentaron queratitis micóticas eran agricultores que no refirieron antecedentes de trauma ocular previo a la lesión. Es oportuno llamar la atención sobre el hecho de que tres de los pacientes incluidos en el estudio estaban usando lentes de contacto suaves en el momento de presentar la lesión. Últimamente éstos reportes han sido cada vez más frecuentes.

Las úlceras micóticas secundarias fueron documentadas solamente en dos casos; uno de ellos presentó afección micótica agregada a una queratitis bacteriana subyacente (*S. pneumoniae*) y el segundo caso se trató de una queratitis herpética que posteriormente se complicó con una micosis. En dos úlceras micóticas, la sobreinfección bacteriana con *Streptococo beta-hemolítico* se desarrolló subsecuentemente. A. Fasakas (citado por Ley), en un estudio de 34 queratomicosis reporta 14 casos secundarios a otras infecciones oculares. La disparidad de éstas cifras, no hace sino enfatizar lo anotado previamente.

Es posible que los hongos saprofitos ó simbióticos, que forman parte de la flora normal, secundariamente puedan llegar a ser patógenos por alteración en las resistencias del huésped debido a la administración de corticoides. Por lo que a éste aspecto se refiere, son muchos los artículos que enfatizan la importancia del uso de antibióticos y --

esteroides previo a la instalación de la afección micótica (1, :5, :22, :23, :34.).

Ley (citado por Barsky) ha demostrado experimentalmente que la incidencia de queratitis micótica en ojos tratados con cortisona fué del 50% en contraste con el 20% de incidencia en el grupo control. Mitsui y Hanabusa (citados por Ley y Sanders), han reportado que los esteroides elevan la incidencia de hongos en la conjuntiva a un 57% comparado con el 18% del grupo control. Esto se explica dado que el antibiótico altera la flora bacteriana normal y el esteroide denprime la respuesta inmunológica del huésped facilitando la instalación de una micosis (2, :4, :26, :1.)

Se debe tener presente que existen muchos otros casos de micosis debidas a gérmenes que no se han mencionado hasta éste momento. En los últimos años se han reportado casos aislados debido a *Helminthosporium*, hongo saprofitico, oportunistas que rara vez ocasiona queratomycosis, pero que bajo ciertas condiciones como son: inmunodeficiencia, extracción de cuerpo extraño, tratamiento previo con antibióticos y esteroides y el uso de lentes de contacto suaves, se puede presentar como agente patógeno, causal del padecimiento (18).

Clinicamente en ocasiones es difícil sospechar una queratitis micótica. Liesegang (23), menciona que éste padecimiento es confundido con herpes y otros tipos de queratitis. Para Suie (24), la sospecha de una úlcera micótica se origina cuando una úlcera corneal de algunas semanas de duración es resistente al tratamiento intensivo con antibióticos. También es sospechosa aquélla úlcera de aspecto infeccioso, que no es típicamente herpética y en la que no se pueden demostrar bacterias.

Es muy interesante la descripción clínica que hace Anderson con respecto a las úlceras micóticas: "...en el sitio de la lesión inicial usualmente hay ruptura del epitelio por la presencia de un cuerpo extraño ó por una abrasión superficial. Ahí aparece una leve protuberancia de color blanco. Las capas superficiales del tejido corneal cir-

cundante parecen liquificadas formando un cráter de aspecto edematoso. Alrededor de éste cráter se forma un ancho halo bien demarcado de color gris. En éste halo hay líneas radiales oscuras, que se infiltran desde los márgenes internos. La lesión central, blanca, elevada, adquiere un aspecto laminado. Puede haber ó no vascularización corneal".

El mismo autor hace énfasis en la elevada incidencia de -- mucormicosis en pacientes diabéticos, con leucemia ó linfoma y en aquellos a quienes se administran antibióticos -- de amplio espectro y esteroides. Es frecuente también que las úlceras micóticas tengan aspecto purulento y cursen con hironión estéril.

El problema del clínico para hacer diagnóstico, se ve agravado por la dificultad que tiene para demostrar la presencia del hongo en la lesión caseosa. Naumann (26), en un estudio histopatológico de 73 casos señala que característicamente el hongo fué encontrado en todo el espesor de la córnea, pero en varios casos solo se demostró en las capas medias ó profundas del espesor corneal. En muchos otros casos el hongo estaba ausente en la superficie corneal y tampoco se le encontró en el cráter de la úlcera.

Por lo anteriormente señalado se recomendaba la toma de biopsias para tratar de confirmar el diagnóstico desde el -- punto de vista histopatológico.

#### ULCERAS HERPÉTICAS.

Uno de los reportes más antiguos sobre ésta enfermedad fué hecho en 1884 por el Profesor Edmund Hansen Gut en Dinamarca, y le llamó Keratite ramifiée (26).

Esta es una enfermedad endémica en la que el hombre es el único huésped; aproximadamente el 90% de los casos son -- subclínicos, sin embargo es una de las causas más frecuentes de afección corneal.

La queratoconjuntivitis herpética usualmente empieza -- como una conjuntivitis unilateral, aguda; puede presentarse



como una conjuntivitis folicular asociada a linfadenopatía preauricular y moderado malestar general. A veces hay pequeñas vesículas en el borde ciliar que evolucionan a pequeñas úlceras las que posteriormente cicatrizan y sanan habitualmente en forma espontánea. Puede estar asociada con herpes labial y estomatitis particularmente en los niños ó puede ser parte de una infección herpética generalizada que involucra la cara y otras partes del cuerpo (27).

Inicialmente en la córnea se manifiesta como una pequeña vesícula que crece con una serie de ramificaciones hasta formar la imagen dendrítica típica. Es una condición que afecta los nervios terminales de la córnea. Hay marcado edema en las células epiteliales basales y las variaciones en la imagen clínica son debidas a factores como la virulencia del virus, el grado de inmunidad local de la córnea, la existencia de anticuerpos humorales circulante, la duración de la enfermedad, la presencia de ataques previos en el mismo ojo, tratamiento inadecuado y la presencia ó ausencia de agentes infecciosos secundarios.

Si la úlcera dendrítica evoluciona, ésta aumenta de tamaño hasta que grandes áreas del epitelio están afectadas y entonces adquiere el aspecto de una úlcera geográfica. Las úlceras marginales debidas a Herpes simplex ocasionalmente ocurren periféricamente, cerca del limbo y pueden tener características atípicas (27). El edema epitelial se extiende más allá de los límites de la úlcera y da la impresión de ser un epitelio "suelto" (41), que fácilmente se desprende con el raspado y cuando únicamente es el epitelio el afectado suele sanar sin dejar leucomas importantes.

Thygeson (30), menciona que la participación del estroma es muy frecuente, ya sea con afección del epitelio ó sin ella (queratitis disciforme). Muchas de las úlceras geográficas estudiadas por él han presentado lesiones en el tercio anterior de la córnea y esto puede ocasionar una ulceración profunda comparable a la ocasionada por bacterias como el *Pneumococo* y la causada por hongos como la monilia.

Además puede presentar hipoión en la cámara anterior. La ulceración del estroma puede presentarse después de una úlcera dendrítica ó geográfica; muy frecuentemente se presenta en casos epiteliales recurrentes ó en casos que han recibido tratamiento previo con esteroides y antibióticos. En éstos casos se trata de una úlcera plicácea de aspecto necrótico que lentamente se extiende hacia las caras profundas de la córnea y puede llegar a la perforación. Si los infiltrados son profundos y la evolución es crónica -- generalmente aparece el hipoión (12).

En los casos en los que hay grandes áreas desnudas con afección del estroma también hay infección secundaria por hongos y bacterias (12, :30.) y éste es uno de los factores que modifican el aspecto, la evolución y el tratamiento del padecimiento. Thygeson menciona dos hallazgos clínicos que pueden ayudar a identificar una úlcera mixta que primariamente ha sido herpética: la anestesia total de la córnea, y el hecho de que los bordes superficiales de la úlcera tienen a conservar una configuración geográfica ó aneboidea.

El problema de las úlceras mixtas ha venido modificándose en parte por el uso de antibióticos y esteroides. Boisjoly ha reportado un estudio de quince pacientes con queratitis herpética recurrente y "sobreinfección" por hongos y/o bacterias (7).

Los factores que parecen aumentar el riesgo de una sobreinfección son: la presencia de un defecto epitelial, -- historia de afección herpética recurrente, el uso de esteroides tópicos y el uso de antivirales (36). Experimentalmente Kamaguchi ha reportado que el uso de Idoxiuridina incrementa la susceptibilidad a infecciones por *S. aureus* en córneas de conejos. Se cree que las drogas antivirales predisponen a la infección por bacterias debido a que -- tienen cierta toxicidad sobre el epitelio ya que inhiben la regeneración de queratocitos, ó bien a un efecto inmunosupresor local ya que administradas sistémicamente tienen un efecto mielosupresor (36).

Los gérmenes más frecuentemente encontrados en el estudio realizado por Boisjoly fueron: *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Achromobacter* sp, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp., *Cephalosporium acremonium*, *Candida albicans* *Aspergillus fumigatus*, y *Mycobacterium chelonii*.

#### MATERIAL Y METODO.

Se estudiaron 37 pacientes que acudieron al servicio de Consulta Externa de la Unidad de Oftalmología del Hospital General de la Secretaría de Salubridad y Asistencia en el periodo comprendido entre octubre de 1982 a octubre de 1983.

Fueron estudiados aquellos casos clínicamente sugerentes de úlcera herpética atípica, ó bien complicada por la presencia de hongos y/o bacterias. En todos ellos se realizaron raspado del epitelio corneal con hoja de bisturí # 15. El material obtenido se colocó en dos portaobjetos para su estudio histopatológico. Cuando se sospechó una lesión mixta se tomaron muestras diferentes de la periferia de la úlcera y del centro de la misma.

En el Departamento de Patología de ésta Unidad, los frotis fueron estudiados con la tinción de Papanicolaou y en caso necesario con la tinción de Gram. La primera permite la identificación de algunos hongos y de los cambios citológicos compatibles con patocinientos virales probablemente herpéticos. La segunda se utilizó en aquellos casos en que se suso la participación de bacterias.

## RESULTADOS.

De los 37 pacientes estudiados 19 fueron hombres y 18 mujeres. Las edades oscilaron entre los 3 y los 84 años.

A lo largo del estudio se encontraron diferentes tipos de queratitis los cuales los clasificamos en tres grupos de acuerdo a su morfología y a la correlación clínico-patológica.

El primer grupo consta de 22 casos en los que se hizo el diagnóstico clínico de queratitis herpética aislada (sin sospecha de participación vírica ó bacteriana). Este diagnóstico sólo se confirmó histopatológicamente solo en 13 casos. En los 9 casos restantes los resultados histopatológicos fueron los siguientes:

- 1 Queratomalacia.
- 6 Queratitis mixtas herpéticas y bacterianas.
- 2 Material insuficiente para diagnóstico.

Clínicamente sospechamos el diagnóstico de queratitis mixta en 10 casos de los que se obtuvo confirmación histopatológica en 6 casos. Los resultados se ilustran en la Tabla I (véase 18).

Existe además un grupo de 5 casos en los que no se sospechó un diagnóstico determinado y cuyos resultados aparecen en la Tabla II (véase 19).

TABLA I.- QUERATITIS MIXTAS.

DIAGNOSTICO CLINICO	DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO.
1) Ulcera corneal mixta ó micótica	Queratitis aguda de etiología viral probablemente herpética
2) Ulcera corneal micótica y herpética.	Queratomycosis y Queratitis Aguda superficial y profunda de etiología viral probablemente herpética.
3) Ulcera corneal micótica y herpética	Queratomycosis y Queratitis Aguda superficial y profunda de etiología viral probablemente herpética.
4) Ulcera corneal probablemente herpética y micótica	Queratomycosis y Queratitis viral probablemente herpética
5) Ulcera corneal mixta.	Queratitis aguda de etiología bacteriana y viral probablemente herpética.
6) Ulcera corneal probablemente mixta.	Queratitis de etiología bacteriana y viral probablemente herpética.
7) Ulcera corneal mixta herpética y bacteriana.	Queratitis aguda de etiología bacteriana ( <i>D. lococo</i> ).
8) Ulcera corneal micótica a descartar bacteriana y/o viral.	Queratitis aguda bacteriana y viral probablemente herpética
9) Ulcera corneal mixta herpética y bacteriana.	Queratitis de etiología viral probablemente herpética.
10) Queratitis probablemente mixta herpética y bacteriana.	Queratitis aguda de etiología viral probablemente herpética

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA  
BIBLIOTECA

TABLA II.- QUERATITIS NO IDENTIFICADAS.

DIAGNOSTICO CLINICO.	DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO.
1) Absceso corneal	Material compatible con queratitis viral probablemente herpética
2) Queratitis Punteada.	Queratitis Herpética superficial
3) Úlcera corneal de etiología a determinar.	Queratitis aguda bacteriana y micótica.
4) Úlcera corneal distrófica.	Queratitis activa de etiología viral probablemente herpética.
5) Úlcera corneal de etiología a determinar.	Queratitis aguda de etiología bacteriana.

### DISCUSION. COMENTARIOS.

Existe en nuestro medio un elevado índice de queratitis herpéticas que tienden a complicarse por la presencia de hongos y/o bacterias, que en un momento dado modifican el cuadro clínico y dificultan el diagnóstico.

Sin embargo, no existe en la literatura reportes que describan las características clínicas y el aspecto biomicroscópico de éstas lesiones, porque éstos provienen de países altamente desarrollados. Es posible que en éstos lugares se haga un diagnóstico clínico más temprano, ó bien, no tienen la necesidad de hacer el diagnóstico clínico presuncional porque cuentan con laboratorios adecuados que permitan obtener el cultivo e identificación tanto de virus como de bacterias y hongos.

Nosotros consideramos importante el atardaje de las queratitis mixtas precisamente porque clínicamente son difíciles de identificar y porque no contamos con el equipo de laboratorio que nos proporcione un apoyo adecuado.

En el caso de las queratitis herpéticas puras ó aisladas, son factores clínicos y biomicroscópicos que nos ayudan al diagnóstico, los siguientes: la presencia de una conjuntivitis folicular habitualmente monocular, la lesión del epitelio corneal, que cuando es dendrítica no ofrece mayor dificultad diagnóstica, pero que en el caso de lesiones ulceradas de mayor tamaño generalmente encontramos un área de desepitelización de bordes geográficos, con el fondo de la úlcera limpio. El epitelio en los bordes de la lesión se encuentra edematoso, pero poco levantado. Es un epitelio que se desprende fácilmente en un área mayor que la de la lesión que se observa inicialmente antes de hacer el raspado. En algunas ocasiones hay ataque del estroma con ó sin necrosis del mismo, y ésto hace que el fondo se vea edematoso, de color grisáceo, con tendencia a la necrosis y a la perforación. Esta lesión es relativamente amplia en la superficie y se va profundizando poco a poco con diferentes niveles concéntricos simulando un cráter. Además,



en éstos casos, generalmente se trata de pacientes ancianos, mal nutridos, en quienes el sistema inmunológico debe encontrarse muy debilitado.

Consideremos ahora que, hay ocasiones en que ésta úlcera es geográfica en casi todo su contorno epitelial, pero en alguna de sus partes, ya sea cerca del borde ó en una porción más central, se observa una zona de ataque al estroma de características diferentes al resto de la úlcera. En rimer lugar es una lesión que se profundiza más que el resto, de coloración blanco lechosa ó blanco amarillento, que al rasgado se siente más friald, que hace una pequeña prominencia en la superficie lo que destaca en relación al nivel que tiene al área a su alrededor; casi siempre tienen sus bordes muy limitados y prácticamente se pueden levantar con la punta del bisturí para que se han profundizado notablemente. En términos generales no hay secreción conjuntival aunque en algunas ocasiones llegamos a ver hipirión en cámara anterior. Hay fotofobia y lagrimeo con hiperemia bulbar y ciliar. Es en éstos casos cuando se sospecha que pueda tratarse de una queratitis mixta herpética y micótica probablemente. Debe tenerse presente que en éstos cuadros la lesión del epitelio en la periferia de la úlcera puede corresponder a una simple reacción inflamatoria del tipo que puede confundirnos y hacernos pensar en una probable queratitis herpética cuando en realidad sólo se trata de una queratitis reactiva.

Sin embargo, es de hacer notar en éste momento que es difícil por el solo rasgado obtener el hongo en la muestra tomada, por lo que será conveniente hacer uso de la biopsia en el caso de que el resultado del primero sea negativo. Debe alertarnos también el hecho de que estando enfrente de una úlcera con las características arriba señaladas, que ha recibido tratamiento antiviral y no obtenemos una respuesta adecuada, deberá sospecharse la coexistencia de hongos.

El interrogatorio en éstos casos puede ser muy orientador si hay antecedentes de trauma con algún vegetal, si

la actividad del paciente se realiza en el campo y si ha recibido tratamiento previo con esteroides y/o antibióticos.

"Otras veces se observa una lesión epitelial, de bordes irregulares, tendiendo a ser geográficos ó ameboides, con infiltrado subepitelial moderado. Los bordes de la úlcera en algunas zonas tienen aspecto de sacabocado, el fondo es de aspecto sucio, de color grisáceo menos denso que en el caso de las micosis. Es posible observar una lesión satélite de aspecto seriginoso, ya sea en el tercio superior ó en el tercio inferior de la córnea, de bordes irregulares. Creemos que éstos casos, sobre todo la lesión satélite, corresponde a una lesión bacteriana ya que el herpes por sí mismo no presenta lesiones satélites. Sin embargo en la lesión principal es muy probable que coexistan la enfermedad herética y la bacteriana. Aunque puede haber el antecedente de tratamiento con antibióticos, éste generalmente es en dosis insuficientes. En otros casos el uso previo de esteroides sugiere la complicación bacteriana. El paciente presenta un ojo rojo, con inyección bulbar y ciliar más moderada que en el caso de las micosis. Algunos casos cursan con secreción mucoides ó mucorulentas. No hemos observado úlceras de éstas características que presenten gran destrucción del estroma, creemos que esto se debe a que nuestra población presenta gérmenes patógenos diferentes a los comúnmente reportados en la literatura.

### CONCLUSIONES.

- 1) Las queratitis mixtas son importantes en nuestro medio por la frecuencia de su presentación y por la dificultad para su diagnóstico clínico.
- 2) La práctica del rasado corneal y el frotis del epitelio corneal ha mostrado ser una ayuda valiosa para la identificación de muchos casos.
- 3) En los casos de queratitis mixtas herpéticas y micóticas, a veces es difícil demostrar el hongo en el primer frotis, por lo que éstos deberían repetirse, e incluso llegar a la biopsia en caso necesario.
- 4) Es necesario ser cauto en el diagnóstico clínico diferencial entre una queratitis herpética "atípica" (con daño importante del estroma), que pueda confundirse con una úlcera mixta herpética y micótica.
- 5) Es indispensable hacer cultivos de aquellas lesiones complicadas con bacterias y/u hongos con el objeto de conocer los gérmenes que son patógenos de nuestro medio ambiente así como sus características morfológicas y fisiológicas.
- 6) De acuerdo con nuestros resultados, es poca la experiencia que tenemos para juzgar clínicamente si se trata de queratitis mixtas herpético-bacterianas ó herpético-micóticas.
- 7) Con base a nuestra experiencia clínica y a la valiosa ayuda que nos ha brindado el Departamento de Patología de ésta Unidad, hemos podido reconocer, a través de los años las úlceras mixtas herpéticas y micóticas que hasta el momento no han sido reportadas en la literatura.
- 8) No es posible evaluar la evolución del padecimiento ni la utilidad ó no del tratamiento empleado, en primer lugar porque mucha información se omite en el expediente y en segundo lugar porque no compartimos un criterio clínico en cuanto al manejo de las queratitis debido a la falta de un departamento en donde éstos casos se concentren.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Anderson B., Roberts S., González C., and Chick E.J.;  
*Mycotic Ulcerative Keratitis*. Arch. Opth. Vol. 62;  
169-179, 1959.
- 2.- Barsky D. Keratomycosis. Arch. Opth. 61:547-552, 1959.
- 3.- Baum J., Fedukowicz H., and Jordan A.: A survey of --  
*Moraxella Corneal Ulcers in a Derelict Population*. Am.  
J. Ophthalmol. 90:476-480, 1980.
- 4.- Berson E., Kobayashi G., and Oglesby R.: Treatment of  
*Experimental Fungal Keratitis*. Arch. Opthal. 74:403-  
411, 1965.
- 5.- Berson E., Kobayashi G., Becker B., and Rosenbaum L.:  
*Topical Corticosteroids and Fungal Keratitis*. Invest.  
Ophthalmol.: 6:512-517, 1967.
- 6.- Birge H.L.: *Ocular Aspects of Mycotic Infection*.  
Arch. Opthal. 49:354-382, 1952.
- 7.- Botsjoly H., Pavan-Langston D., Kenyon K., and Sullivan  
A.: *Superinfections in Herpes Simplex Keratitis*. Am. J.  
Ophthalmol. 96:354-361, 1983.
- 8.- Brown D.: *Ocular Herpes Simplex*: Invest. Ophthalmol.  
10:210-215, 1971
- 9.- Burns R.: *Pseudomonas Aeruginosa Keratitis: Mixed Infec-  
tion of the Eye*: Am. J. Ophthalmol. 67:257-262, 1969.
- 10.- Duke-Elder, W.S.: *Text-book of Ophthalmology* London,  
Kimpton, 1965, vol. 3, part 2, pp 757-867.
- 11.- Hogan M., Diaz-Bonnet V., Okumoto M., and Kimura S.:  
*Experimental Staphylococccic Keratitis*. Invest. Opthal-  
mol. 1:267-272, 1962.
- 12.- Hogan M., Kimura S., and Thygeson P.: *Pathology of Her-  
pes Simplex Kerato-iritis*. Am. J. Ophthalmol. 57:551-  
564, 1964.
- 13.- Hughes E...: *Treatment of Herpes Simplex Keratitis*.  
Am. J. Ophthalmol. 67:313-327, 1969.
- 14.- Isakovski B., Burns R., and Gipson I.: *Pathogenesis of  
Corneal Damage from Pseudomonas Keratitis A*. Invest.  
Ophthalmol. 16:73-76, 1977.
- 15.- ... J., Brown D., and Ellison E.: *Herpes Virus in  
the Lacrimal Gland, Conjunctiva and Cornea of Man. I*

- Chronic Infection. Am. J. Ophthalmol. 65:32-35, 1968.*
- 16.- Kessler E., Mondino B., and Brown S.: *The Corneal Response to Pseudomonas Aeruginosa: Histopathological and Enzymatic Characterization. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 18:116-123, 1977.*
- 17.- Kibrick S., Takahashi G., Leibowitz H., and Laibson P.: *Local Corticosteroid Therapy and Reactivation of Herpetic Keratitis. Arch. Ophthalmol. 86:694-698, 1971.*
- 18.- Krachmer J., Anderson R., Binder F., Taring G., Rowsey J., and Weck E.: *Helminthosporium Corneal Ulcers. Am. J. Ophthalmol. 85:666-670, 1978.*
- 19.- Lazar M., Nemet F., Bracha R., and Campus A.: *Mycobacterium Fortuitum Keratitis. Am. J. Ophthalmol. 78:530-532, 1974.*
- 20.- Leopold I., and Cery T.: *Epidemiology of Herpes Simplex Keratitis. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2:498-503, 1963.*
- 21.- Levitt J., and Goldstein J.: *Keratomycosis due to Allescheria Boydii. Am. J. Ophthalmol. 72:1190-1191, 1968.*
- 22.- Ley A.: *Fungus Keratitis. Arch. Ophthalmol. 56:257-264, 1956.*
- 23.- Liesegang T., and Forster R.: *Spectrum of Microbial Keratitis in South Florida. Am. J. Ophthalmol. 90:38-47, 1980.*
- 24.- Meisler D., Friedlander M., and Ocumoto M.: *Mycobacterium Chelonae Keratitis. Am. J. Ophthalmol. 94:398-401, 1982.*
- 25.- McKee A.: *The Biology of Herpes Simplex Virus. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2:490-497, 1963.*
- 26.- Naumann G., Green W., and Zimmerman L.: *Mycotic Keratitis A Histopathologic Study of 73 cases. Am. J. Ophthalmol. 64:666-682, 1967.*
- 26.- Horn M.S.: *Dendritic (Herpetic) Keratitis. Incidence. Seasonal Variations. Recurrence Rate. Visual Impairment. Therapy. Acta Ophthalmologica. 48:91-107, 1970.*
- 27.- Ormsby H.L.: *Superficial Forms of Herpetic Keratitis. Am. J. Ophthalmol. 43:107-109, 1957.*

- 28.- Polikoff R., Jankauskas F., DiFurro A., and Nazario R.: Studies on the Effect of Bacterial Endotoxin on Primary Herpetic Keratitis. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 7: 337-404, 1968.
- 29.- Haber I., Laibson F., Katz G., and Bernardino V.: Pseudomonas Corneoscleral Ulcers. Am. J. Ophthalmol. 92: 353-362, 1981.
- 30.- Thygesen P., and Kimura C.: Deep Forms of Herpetic Keratitis. Am. J. Ophthalmol. 43: 109-113, 1957.
- 31.- Rodriguez M., and Laibson F.: Exogenous Mycotic Keratitis Caused by Blastomyces Dermatitis. Am. J. Ophthalmol. 75:782-789, 1973.
- 32.- Stern G., Hodes B., and Stock E.: Clostridium Ferfringes Corneal Ulcer. Arch. Ophthalmol. 97:661-663, 1979.
- 33.- Stern G., Zam B., and Suggs J. V.: Primary Herpes Simplex Subepithelial Dendritic Keratitis. Am. J. Ophthalmol.,: 91:496-499, 1981.
- 34.- Cline T., and Havener W.: Mycology of the Eye: A Review. Am. J. Ophthalmol. 50: 63-77, 1963.
- 35.- Nyatt G.: Trauma and Herpetic Keratitis. Am. J. Ophthalmol. 47:166, 1969.
- 36.- Yamaguchi K.: Idoxuridine and Bacterial Corneal Infection. Am. J. Ophthalmol. 87:802-805, 1979.
- 37.- Fairrier R.: Herpetic Corneal Infection of Childhood. Arch. Ophthalmol. 98:764-768, 1980.
- 38.- Nilkalmus K., Coester D., Donovan H.: Prognostic Indicators of Herpetic Keratitis. Arch. Ophthalmol. 99:1578-1582, 1981.
- 39.- Fisher E., and Allen J. : Corneal Ulcers Produced by cell free Extracts of Pseudomonas aeruginosa. Am. J. Ophthalmol. 46:21, 1953.
- 40.- Smith D.T.,: The Disturbances of the Normal Bacterial Ecology by the Administration of Antibiotics with the Development of New Clinical Syndromes. Ann. Int. Med. 37: 1135-1143, 1952.

- 41.- Prado R.: Clasificación de las Queratitis Herpéticas. Tesis del Curso de Especialización . Hospital General 1979.
- 42.- Perry L.D., Brinser J.H., Koloder H.: Anaerobic Corneal Ulcers. Ophthalmology. (Rochester). 89(6):636-642,1982.
- 43.- Nissendorn I., Wood T.C.: Secondary Bacterial Infections in Herpes Simplex Keratitis. Ann. Ophthalmol 14(8): 757-759, 1982.
- 44.- Pavan-Langston D.: Diagnosis and Therapy of Common Eye Infections: Bacterial, viral, fungal. Compr. Ther.9:33-42, 1982.