

39



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

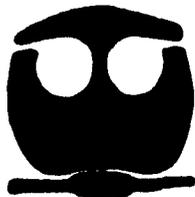
zej

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE QUERATITIS MICOTICA E INVESTIGACION
DE LA FLORA FUNGICA DEL SACO CONJUNTIVAL.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
GERARDO GARCIA CAMACHO



MEXICO, D.F.

1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

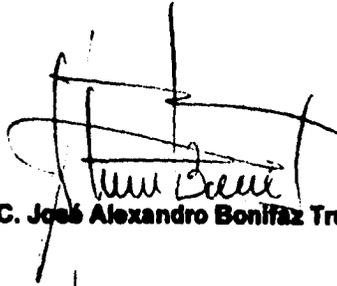
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

JURADO ASIGNADO

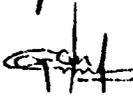
Presidente	Profesor: Manuel Wong Chio
Vocal	Profesor: Abel Gutiérrez Ramos
Secretario	Profesor: José Alejandro Bonifaz Trujillo
1er. Suplente	Profesor: Missel González Ibarra
2do. Suplente	Profesor: Luciano Hernández Gómez

Sitio donde se desarrolló el tema

Hospital General de México S. S., Departamento de Dermatología, Servicio de Micología.



Asesor de tema: M. en C. José Alejandro Bonifaz Trujillo.



Sustentante: Gerardo García Camacho.

DEDICATORIAS

**Dar el cien por ciento en materia,
espacio y tiempo y, si no funciona,
abandonate a Dios.**

A mis padres:

**José Luis García O. por ser mi mejor amigo y por enseñarme a realizar
las cosas con amor.**

**Gloria Camacho B. por ser la sensatez, por tus desvelos, porque nunca
olvidaré tus consuelos en mis momentos de desesperación.**

A ambos por apoyarme desde el mismo momento en que nací.

A mis abuelos:

**Tiburcia Bastida y Hermenegildo Camacho: por su amor paternal y enseñarnos a
vivir en armonía.**

**A la memoria de aquellos que aún amamos y que han partido, a mis abuelos José C. y
Margarita O.**

A mi enciclopedia viviente:

Rosenda por sus 98 tomos que no me canso de leer.

A mis hermanos:

**Elizabeth, Bernardo y Mayra por demostrarme que nunca es tarde
para lograr nuestros objetivos.**

A mis sobrinos:

Baruch y Raziel por dar alegría a nuestro hogar.

A mis tíos y primos:

Por su apoyo incondicional y sus grandes consejos.

A mis amigos:

**Leonardo R., Javier S., Miriam J., Heidi J., Hector Antonio, Pablo C.,
Ma. Paz, Jessica C., Laura A., Lillian G., Pilar V., Alma S., Maricela D.,
Mónica J., Ana Ma. P., Laura J., por enseñarme el verdadero significado
de la amistad.**

Al Dr. Isaias Valderrama:

por darme indirectamente un ejemplo de superación.

A las familias:

Bonifaz-Alvares, por los momentos agradables de convivencia.

Araiza-Santiváñez, por vivir conmigo estos últimos meses de angustia.

Cortés-Paz, por aceptarme desde hace 6 años como un miembro más de la familia.

A Eloisa CP.

Como olvidarme de ti nenita, si en cada paso hemos forjado nuestro camino, gracias por tu cariño, gracias por ayudarme a crecer, con todo mi amor para ti.

AGRADECIMIENTOS

Al Q.F.B. Alexandro Bonifaz:

**Por el desborde de conocimientos, experiencias y sobre
todo por su gran amistad.**

Al Dr. Thomas P. A.

Por ser el esqueleto de este trabajo.

A Vladimir P. C. (Balodia):

**Porque ni todo mi agradecimiento hacia a ti se compara con
tu gran ayuda.**

ÍNDICE

	Página.
CAPITULO I	
MARCO TEÓRICO	
INTRODUCCIÓN.....	1
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	3
OBJETIVOS.....	4
HIPÓTESIS.....	5
ANTECEDENTES	
A. Definición.....	6
B. Sinonimia.....	6
C. Aspectos epidemiológicos.....	6
D. Patogenia.....	9
E. Aspectos clínicos.....	12
F. Diagnóstico diferencial.....	14
G. Diagnóstico de laboratorio.....	14
H. Flora fúngica.....	16
I. Etiología.....	17
J. Terapia médica.....	18
CAPITULO II	
METODOLOGÍA	
A. Selección de pacientes.....	26
B. Toma de muestra.....	27
C. Tipificación.....	28

	Página.
CAPITULO III	
RESULTADOS.....	30
CAPITULO IV	
DISCUSIÓN.....	50
CAPITULO V	
CONCLUSIÓN.....	53
APÉNDICE.....	54
BIBLIOGRAFÍA.....	56

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Es de suma importancia reconocer la flora microbiana de todas las partes de la economía humana, debido a que a partir de ésta se pueden explicar algunos mecanismos patogénicos, de como los microorganismos pueden intervenir en los procesos infecciosos.

Existen en México pocos estudios acerca de la flora micológica habitual del saco conjuntival, es por esto que decidimos en este trabajo realizar un estudio sobre individuos sanos, para obtener datos de la flora en nuestro medio, asimismo hacer una correlación de ésta con respecto a la etiología de la queratitis micótica, con el objetivo de generar una hipótesis sobre el mecanismo de parasitación de los hongos habituales del saco conjuntival.

En nuestro medio, la mayoría de queratitis micótica se diagnostican clínicamente, o sólo con el reconocimiento de estructuras fúngicas mediante tinciones, por lo tanto no se tiene un conocimiento exacto sobre la etiológica y ésta es de suma importancia para el éxito terapéutico junto con las condiciones del huésped, factores predisponentes, etc. De acuerdo a lo anterior, realizamos un estudio retrospectivo y prospectivo de los casos de queratitis micótica en el Hospital General de México S.S.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En el presente estudio se realizó una investigación retrospectiva y prospectiva de los casos de las queratitis micóticas, vistos en el departamento de Micología del Hospital General de México S. S., en el periodo comprendido entre 1981-1994, de los cuales se analizaron y se discutieron todos los datos epidemiológicos, clínicos y micológicos.

Se realizó una investigación de la flora fúngica del saco conjuntival en un grupo de 200 individuos sanos, a quienes se les tomó muestra de ambos sacos conjuntivales. Dicha muestra recolectada fue identificada mediante los criterios micológicos. Con los resultados obtenidos de la flora del saco conjuntival, se hizo una relación de los hongos con respecto a la queratitis micótica, asimismo se marcó la importancia de la presencia de los hongos como posibles agentes etiológicos endógenos.

JUSTIFICACIÓN

En esta investigación se aporta información sobre la flora fúngica normal del saco conjuntival, para sumarse a los datos ya existentes en esta materia.

Por otro lado se recopiló la información del periodo comprendido de 1981-1994, de los casos de queratitis micótica, vistos en el Laboratorio de Micología del Hospital General de México y se obtuvo la incidencia real de la enfermedad así como también se definió las diferentes especies de hongos causantes de ésta.

OBJETIVOS

- **Investigar la flora fúngica del saco conjuntival en un grupo de individuos sanos.**
- **Realizar una investigación retrospectiva de los casos de queratitis micótica, tomando en cuenta datos epidemiológicos, clínicos y micológicos.**
- **Correlacionar los datos obtenidos de la flora fúngica del saco conjuntival y los obtenidos del estudio retrospectivo de la queratitis micótica.**

HIPÓTESIS

- **Ho (Hipótesis nula).- Demostrar que el agente etiológico de la queratitis micótica forma parte de la flora habitual del saco conjuntival.**
- **H1 (Hipótesis alterna).- Demostrar que el agente etiológico de la queratitis micótica no forma parte de la flora habitual del saco conjuntival.**

- **Ho.- La edad y sexo del paciente no influye en la afección micótica.**
- **H1.- La edad y sexo del paciente si influye en la afección micótica.**

- **Ho.- La queratitis micótica es una enfermedad de tipo ocupacional.**
- **H1.- La queratitis micótica no es una enfermedad de tipo ocupacional.**

ANTECEDENTES

A. DEFINICIÓN

La queratitis micótica es una infección de la córnea, causada por hongos oportunistas como *Fusarium sp.*, *Aspergillus sp.*, *Cándida albicans*, etc., que por lo regular inicia después de traumatismos (60-70%) por fragmentos de metal, arena, piedras, espinas, astillas, etc., y/o asociadas a tratamientos con antibacterianos de amplio espectro y esteroides. (1-16)

B. SINONIMIA

- Queratomicosis (13,17)
- Oculomicosis (16,18,19)
- Úlcera corneal micótica (20,21)
- Úlcera corneal fúngica (22)

C. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

1. Distribución geográfica

Se tiene reportes de queratitis micótica en todas partes del mundo, pero especialmente en regiones tropicales y subtropicales. (1,5,9,11,12,16,23-25)

2. Fuente de infección y hábitat

Las diferentes especies de hongos que se reportan como agentes etiológicos, se han aislado del medio ambiente en el suelo o saprófitando vegetales, así como en la conjuntiva ocular. (11,13,25,26)

3. Sexo y edad

Se presenta en cualquier edad y sexo, aunque autores como Venngopal et. al. (23) reportaron que la infección predomina en un grupo de edad de 21-50 años y que los hombres son más afectados que las mujeres. (9,13,20,27)

4. Ocupación

La mayoría de los pacientes son agricultores o individuos que trabajan al aire libre, como: campesinos, jardineros, trilladores, etc. (1,5,6,8,9,13,23,28)

5. Periodo de incubación

En el caso de queratitis micótica, el periodo de incubación por traumatismos es aproximadamente de una semana, debido a que por lo regular en el objeto traumatizante lleva una gran cantidad de esporas, cuando el caso es por cirugía o algún otro factor, puede ser de hasta un mes y la lesión progresa lentamente. (1,9,13,20,29,30)

6. Factores predisponentes

- La terapia antibacteriana tópica o sistémica, debido a que disminuye o cambia la flora bacteriana y por lo tanto, la competencia por nutrientes en la conjuntiva y también por interferencia con la respuesta inflamatoria del huésped. (13,28,31)
- La administración sistémica o local de corticoesteroides debido a la supresión ocular de mecanismos inmunes, además estimulan el crecimiento de hongos oportunistas, la razón de esto no queda clara aún (13,14,16,32), los corticoesteroides y los agentes inmunosupresivos impiden la defensa del huésped inhibiendo la quimiotaxis y la ingestión de fagocitos por bloqueo de degranulación, por interferencia con niveles de lisosimas y por reducción de la producción de fagocitos. (4,6,16,31,33-36)
- Traumatismos locales que rompen el epitelio corneal. (1,12,13)
- Remedios caseros, ya que son utilizados para diversos padecimientos oculares, éstos generalmente son preparados a base de extractos de plantas, que pueden contener diversos microorganismos, dentro de ellos esporas y otros elementos fúngicos. (1)
- El uso de lentes de contacto que pueden originar pequeños traumatismos oculares. (37)
- Enfermedades sistémicas como: diabetes (1), mieloma múltiple (38), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (39), leucemia linfocítica (40).

- Existen riesgos asociados a los factores tales como la malnutrición y mala higiene. (9)
- Atopia ocular (conjuntivitis alérgica preexistente). (4)
- Transplantes, debido a los tratamientos inmunosupresivos. (31)
- Afección corneal preexistente: tracoma, queratitis dendrítica, padecimientos flictenulares, úlceras serpinginosas, parálisis facial, queratopatía vesicular. (14,27)
- Otros factores pueden ser la cirugía de queratoplastia o bien la implantación de lentes intraoculares. (38,41)

D. PATOGENIA

La queratitis micótica surge como una entidad clínica, probablemente de una interacción entre diferentes factores como son: el agente etiológico, predisposición del huésped y otros factores como traumatismos, administración de antibióticos antibacterianos, corticoesteroides y remedios caseros. (1-16)

La queratitis micótica producida por hongos filamentosos, es por lo regular generada por un traumatismo único (1), a partir del cual se implantan directamente las esporas del hongo en el estroma de la córnea.

Alternativamente el agente traumatizante (astillas, fragmentos vegetales, etc.) puede causar una ruptura del epitelio de la córnea, con lo cual expone al tejido estromal a la invasión por hongos exógenos y endógenos.

- **Factores del agente infectante**

1. Invasividad.

La invasividad es favorecida por propiedades tales como la capacidad para adherirse a las células; la producción de enzimas que destruyen las defensas anatómicas, así como también a las proteínas antimicrobianas; la sobrevivencia de los hongos a temperaturas elevadas y a la tensión de oxígeno reducido que se encuentra en el metabolismo del tejido, y la evasión de los mecanismos de defensa del huésped. (1)

En la India se realizó un estudio con cepas de *Fusarium solani*, *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus flavus*, aisladas de queratitis micótica, donde se demostraron las propiedades tales como termotolerancia, microaerofilia y la producción de proteinasas, las cuales no fueron diferentes a las que presentan cepas aisladas de medio ambiente. (1)

El aumento de pH y la temperatura del tejido corneal estimula la transformación de blastoconidias de *Candida albicans* a pseudohifas; el tamaño y longitud de estas últimas impide la ingestión completa por neutrófilos, y de ese modo facilita la habilidad de invasión de *C. albicans* en el tejido corneal. (1)

2. Toxigenicidad

El hongo produce una variedad de toxinas y enzimas (30,42,43). Las micotoxinas afectan muchos tejidos y funciones corporales, aunque poco se sabe acerca de los efectos específicos en la córnea (30,42,43).

Las enzimas secretadas por el hongo favorecen la invasividad al tejido corneal, destruyendo las barreras anatómicas constituidas por el paquete de colágeno estromal y las sustancias bases; además éstas pueden causar daño al tejido en forma independiente. (30,42,43)

Cepas de *F. solani* aisladas de la córnea producen proteinasas extracelulares con actividad de elastasa (42) y estudios *in vitro* han demostrado que cepas de *A. flavus* producen sustancias con actividad proteolítica. (1)

- **Factores del huésped.**

Un defecto preexistente en los mecanismos de defensa del cuerpo, local o de todo el sistema, pueden predisponer la queratitis micótica, por ejemplo, una queratitis previa por herpes simple o debido a una abrasión inducida por lentes de contacto. (37)

Defectos en la membrana lagrimal, adherencias, posición y mecanismos de cierre de los párpados, pueden también predisponer a la queratitis micótica; ejemplos de éstos incluyen: blefaritis, triquiasis, entropión, ectropión, dacriocistitis,

conjuntivitis aguda, párpados ranurados o en forma de "V", lagofthalmos, deterioro en la secreción de lágrimas y defecto en la producción de IgA en las mismas. (9,16,26)

Pueden ser también factores predisponentes daños sistémicos tales como diabetes mellitus, xeroftalmias y condiciones de inmunosupresión general. (9,31)

Los leucocitos polimorfonucleares (PMN) juegan un papel importantes en la prevención de la infección por hongos, ya sea por la fagocitosis o por la eliminación del hongo mediante mecanismos oxígeno-independiente, intermediarios de éste e independiente. Las defensinas, las cuales son péptidos ricos en arginina, se encuentran en gránulos de polimorfonucleares, estos muestran buena actividad *in vitro* contra ciertos patógenos oculares (44), pero la interferencia con dichos procesos debido a enfermedades o drogas tales como los corticoesteroides, tetraciclina y doxiciclina, pueden disminuir la resistencia del huésped a la infección por hongos. (1)

- **Factores adicionales**

Administración de corticoesteroides, de antibacterianos tópicos y sistémicos, así como remedios caseros. (1,32)

E. ASPECTOS CLÍNICOS

En la queratitis micótica se produce ulceración de la córnea, en ésta se observan ciertos rasgos que se considerari típicos, los cuales incluyen: mínima infiltración

celular en el estroma de la córnea, nódulos (algunas veces secos), zona necrótica elevada, líneas radiales extendidas más allá del borde de la úlcera, lesiones satélites de color blanco-grisáceo y un anillo limitado. Se presenta también una iritis moderada, no así el hipopión si no hasta después de la primer semana; éste está constituido por neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas. En algunas ocasiones la úlcera es pigmentada cuando el agente etiológico es un dematiáceo. (1,10-12,20,26,45)

Aun cuando los rasgos descritos más o menos son vistos en la queratitis micótica debido a diferentes géneros de hongos, la gravedad y el progreso de la infección tiende a variar, por ejemplo: las lesiones debido a diversas especies de *Fusarium* generalmente son graves, tienden a progresar rápidamente y pueden terminar en lesiones profundas, perforadas o con glaucoma maligno; otro problema adicional es la relativa resistencia de especies de *Fusarium* a los compuestos antifúngicos; en cambio la queratitis micótica debida a *Aspergillus spp.*, la gravedad es moderada, no progresa rápidamente y es más sensible a la terapia. (11,16,17,25,46-49)

La queratitis micótica progresa cuando la úlcera no es tratada adecuadamente y sólo puede ser detenida momentáneamente por la membrana de Descemet, sin embargo, el exudado inflamatorio tiende a propagarse entre la membrana y las fibras profundas del estroma, lo que ocasiona formación de descemetocèle (12) y si ocurre la perforación de la membrana, tanto la cámara anterior como la posterior pueden

llenarse de exudado, además si se presenta una endoftalmitis se obliga a la enucleación debido al intenso dolor y a la inflamación crónica. (13,14,27)

Los pacientes con queratitis micótica generalmente refieren dolor, lagrimeo, fotofobia y la sensación de cuerpo extraño en el ojo afectado. (1,9,10,14,27,31)

F. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La queratitis micótica debe diferenciarse de las bacterianas y virales, también de aquellas que tienen su origen en queratitis dendrítica, úlcera serpinginosa, úlcera central, úlcera de Mooren y queratopatía bulosa secundaria o glaucoma crónico. (12-14,26,27)

G. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

- **Muestra**

La forma óptima es colocar el biomicroscopio o el microscopio de hendidura (11), posteriormente se anestesia en forma local con una o dos gotas de proparacaína o clorhidrato de lignocaína (14). El raspado debe realizarse dos minutos después de la aplicación de la anestesia. La base entera y el borde de la úlcera corneal debe ser raspado con espátula de platino (Kimura), asa bacteriológica o bisturí; se recomienda que al efectuar el raspado se quite el exudado superficial y el material necrótico de ésta y tomar posteriormente del fondo la muestra para el examen directo y cultivo, ya que los microorganismos se encuentran bajo dicha zona. (1,11-13,22,27,50,51)

- **Examen directo**

La identificación directa al microscopio del raspado corneal nos ofrece una prueba barata, rápida y un diagnóstico presuntivo de la queratitis micótica. Regularmente se utiliza una solución de KOH del 10% al 20% o dimetilsulfóxido (DMSO) al 40%. (21,50,51)

- **Cultivo**

La muestra se siembra en placa de agar Sabouraud y se incuban a 28°C, también se utiliza el medio de agar de infusión de cerebro-corazón (BHI). Se cree que estos medios son adecuados para permitir el aislamiento de los diferentes hongos de patología ocular. Estos generalmente se desarrollan entre 48-72 horas.(50)

Una vez obtenidas las colonias se procede a la tipificación del hongo:

- 1) Si la colonia es levaduriforme:

- Se realiza examen directo y tinciones de Gram, Giemsa, PAS o Wright.
- Se resiembra en agar Biggy (para eliminar el crecimiento de bacterias y observar la reducción de sulfitos a sulfuros).
- Se realiza la investigación de producción de tubo germinativo como prueba presuntiva de *Candida albicans*.
- Se inoculan placas de agar harina de maíz con tween 80 (1%) como prueba confirmativa de *Candida albicans*. (para formación de pseudofilamentos y clamidoconidios).
- Se realiza la identificación por el método de utilización y/o fermentación de carbohidratos (Zimograma y/o Auxograma).

(20,21,51-54)

2) Si la colonia es filamentosa:

- Se observa sus características macroscópicas y microscópicas, este último por medio de exámenes directos.
- Se hace la técnica de microcultivo.
(1,48,50-54)

- **Biopsia**

Cuando los exámenes directos y los cultivos son negativos, la biopsia es de gran ayuda sobre todo por que nos ofrece ventajas en el diagnóstico de queratitis micótica; los hongos contaminantes se pueden excluir y puede ser medida la penetración del agentes etiológico en el tejido.

Las estructuras fúngicas en el tejido corneal son mejor teñidas con las técnicas de PAS, Gridley, Gomori, GMS (Técnica modificada de Gomori metenamina argéntica) o una variante de Gomori-Grocott. (1,12,13,21,27,29,55).

H. FLORA FÚNGICA

Gugnani HC. y cols. (5) realizaron una investigación sobre la incidencia de la flora fúngica en el ojo normal de gente sana, en el cual reportó a los siguientes hongos como saprófitos: *Cladosporium spp.*, *Penicillium spp.*, *Aspergillus spp.*, *F. solani*, *F. moniliforme*, *F. oxysporum*, *Fusarium sp.*, *Candida tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *Trichosporon sp.* y *Cryptococcus albidus*.

Cordero-Moreno (56) reportó que la gente de zonas rurales tienen una incidencia del 77% a diferencia de las zonas urbanas 15%, siendo *F. solani*, el agente más aislado en las primeras.

I. ETIOLOGÍA

Se han reportado más de 40 géneros y 70 especies de hongos como causantes de queratitis micótica, siendo los principales *Fusarium spp* y *Aspergillus spp* por parte de los hongos filamentosos y de las levaduras *Candida spp* (1,10).

Las especies de *Fusarium* más frecuentemente implicadas han sido: *F. solani* como el principal agente etiológico (1,5,6,8,57), otras son: *F. oxysporum*, *F. dimerum*, *F. episphaeria*, *F. moniliforme* y *F. nivale* (2,4-6,8,9,11,13,23,25,28, 46-48,57-60). Por parte de *Aspergillus*; *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. flavipes*, *A. wentii*, *A. ochraceus*, *A. terreus* y *A. glaucus* (2,4,5,9,11,13,23,28,57-64). Otros hongos hialinos filamentosos implicados son: *Acremonium poitronii*, así como otras de este mismo (11,13,23,28,37,58,59). *Paecilomyces sp.* (11,23,58,60,65), el complejo: *Pseudallescheria boydii*/*Scedosporium apiospermum* (11,23,58-61,66-70), *Beauveria alba*, *Trichoderma*, *Scopulariopsis brevicalis*, *Cylindrocarpon tonkinense* y otras especies, *Penicillium spinulosum* y *P. citrinum*, especies de *Ustilago* y *Volutella cinerescens*. (5,11,13,23,28,41,50,57,59,61,64,65)

De los dematiáceos *Curvularia lunata*, *C. prasadii*, *C. brachyspora*, *C. geniculata*, *C. senegalensis*, *Drechslera spicifera*, *D. hawaiiensis*, *D. halodes*,

Exserohilum longirostratum, *Helminthosporium*, *Aureobasidium*, *Graphium*, *Cladorthinum*, *Tetraploa*, *Alternaria*, especies de *Phialophora*, *Cladosporium* y *Phoma*, *Lasiodiplodia theobromae* . (5,7,9,11,13,23,28,33,34,58,59,71-75)

Algunos implicados raramente son *Fusidium terricola*, *Gibberella fujikeroi*, *Epidermophyton*, *Glenospora graphii*, *Neurospora sitophila*, *Rhizoctonia*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Actinomyces israeli*, *Nocardia asteroides*, *Pythium insidiosum*, *Tritirachium* y *Rhinosporidium seeberi*. (11,23,60,68,76,77)

De las queratitis micóticas causadas por levaduras encontramos a los siguientes agentes. *Candida albicans*, *C. guilliermondii*, *C. pseudotropicalis* y *C. parapsilosis*. Las levaduras raramente implicadas son: *Rhodotorula*, *Trichosporon* y *Cryptococcus*. (5,8,9,11,13,23,38,49,59-61)

La queratitis micótica debido a hongos dimórficos es muy rara pero se ha aislado *Blastomyces dermatitidis* como el agente causal de dos casos de queratitis micótica exógena primaria. (78)

J. TERAPIA MÉDICA

La terapia antifúngica específica para la queratitis micótica involucra el uso de polienos, pirimidinas y azoles.

- **POLIENOS**

Hasta ahora han sido el soporte de la terapia antifúngica ocular y son dos los más importantes.

Anfotericina B. Esta muestra de manera *in vitro* una gran actividad contra *Aspergillus spp.* Cuando se usa tópicamente a concentraciones de 0.05-1%, penetra profundamente al estroma corneal, ejerciendo un efecto fungicida directo contra diversos hongos y además posee propiedades inmunoadyuvantes (16). Este compuesto es tóxico por cualquier vía de administración, así la aplicación tópica de la anfotericina B (en vehículo de desoxicolato) en los ojos de conejo impide la curación y causa grave edema estromal (16). Sin embargo la preparación IV puede ser usada al 0.15% como solución para aplicación tópica con buena tolerancia. Los resultados en queratitis micótica por *Fusarium spp.* son del 56% y 27% en aquellas provocadas por *Aspergillus sp.*, con la administración diaria. (10,13,34,36,38,79-81)

Pimaricina. Compuesto antifúngico de amplio espectro de actividad *in vitro* contra hongos filamentosos, particularmente especies de *Fusarium*. Existe una preparación oftálmica al 5% disponible comercialmente para uso clínico, ésta causa mínima irritación ocular, es relativamente estable y puede ser esterilizada por calor sin pérdida de potencia (16). Este compuesto es el mejor disponible para el tratamiento de queratitis micótica debido a *Fusarium sp.* y ha sido recomendado como el fármaco de primera elección en el tratamiento de cualquier infección corneal

donde exista sospecha de hongos (16). Este sin embargo, no es útil para infecciones profundas, ni como terapia subconjuntival. (5,6,10,13,16,49)

Nistatina. Ha sido usada con buen éxito sólo en el tratamiento de queratitis debido a *Candida spp.* (16,36,81)

- **PIRIMIDINAS**

Flucitosina. La flucitosina (5-fluorocitosina) es el único compuesto pirimidínico antifúngico para el tratamiento de queratitis micótica. Puede ser administrado oral o tópicamente, sin embargo tiene un espectro de actividad limitado, principalmente contra levaduras y hongos filamentosos oportunistas. Su principal uso consiste en el tratamiento de queratitis debido a especies de *Candida*, donde es usado como terapia adyuvante con anfotericina B. (5,16,36,80)

- **AZOLES**

Los compuestos azólicos han surgido en años recientes como compuestos importantes para el tratamiento de queratitis micótica.

Tiabendazol. Fue usado oralmente y como suspensión al 4% con buen resultado en el tratamiento de un pequeño número de casos de queratitis micótica, debido a especies de *Fusarium* y *Aspergillus* . (16,82)

Clotrimazol. Tiene un amplio espectro de actividad antifúngica, especialmente contra especies de *Aspergillus*. y es considerado el tratamiento de elección para estas queratitis. Se recomienda para uso profiláctico y como tratamiento de primera elección , ya sea tópico, como solución al 1% o crema, en queratitis micótica donde especies de *Aspergillus* y *Candida* sean el agente causal. La toxicidad corneal se asocia con el uso prolongado de la preparación tópica. Aunque el clotrimazol es bien absorbido después de la administración oral, éste induce a las enzimas que metabolizan la droga en el hígado, de modo que los niveles sistémicos adecuados no pueden ser mantenidos por más de dos semanas, por esta razón no se recomienda su uso. (16,81)

Miconazol. Tiene un amplio espectro de actividad contra muchas especies de hongos oculares. Es útil cuando se administra como solución tópica al 1%, subconjuntival o I.V. . Algunos autores lo consideran el fármaco de segunda elección cuando no existe respuesta a la pirimidina. Su toxicidad se asocia algunas ocasiones al vehículo de la preparación I.V. y la queratitis punteada superficial con la terapia tópica. En los Estados Unidos de Norte América, el miconazol está disponible como solución para uso parenteral y se puede administrar tópicamente al 1% (10 mg/ml) . También una solución (200 mg en 20 ml.) en viales para inyección parenteral se transfirió a un frasco gotero y se uso para instilación tópica con buenos resultados en la queratitis micótica. (22,34,38,65,67,72,79,80,83-85)

Econazol. Tiene excelente actividad *in vitro* contra especies de *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Fusarium* y otros hongos filamentosos. Clínicamente, presenta buena efectividad contra varios hongos incluyendo especies de *Fusarium*. (5,16,36)

Formulaciones al 1% de clotrimazol, miconazol y econazol, preparados en aceite de arakis se han utilizado tópicamente para el tratamiento de queratitis micótica. Tales formulaciones tienen una vida de 2 años cuando se almacenan en refrigeración, éstas se esterilizan por irradiación gamma. (Los preparados han sido obtenidos en el Moorfields Eyes Hospital, London). (16)

Ketoconazol. Muestra gran actividad *in vitro* contra aislados oculares de *Curvularia sp*, *Drechslera sp.*, especies de *Aspergillus* (excepto *A. fumigatus*), pero tiene actividad limitada contra *Fusarium sp.*. Ishibashi (86) utilizó la dosificación oral estándar de 200-400 mg/día siendo efectiva en casos clínicos de queratitis micótica. Por otro lado Rajasekaran J. y cols. cuando usaron oralmente una dosis de 600 mg/día, ésta fue bien tolerada y efectiva en el tratamiento de 20/30 casos de igual manera una suspensión tópica al 2%. Cuando se combinaron las dos dosificaciones se obtuvo respuesta satisfactoria. El ketoconazol ofrece una esperanza en el tratamiento de queratitis micótica, pero particularmente en casos graves. La terapia oral puede ser asociada con la elevación pasajera de ciertas enzimas del suero y la queratitis punteada superficial con la terapia tópica. (10,38,64,80,81,83,87,88)

Itraconazol. Exhibe un espectro de actividad *in vitro* contra varios hongos, especialmente aislados oculares de *A. fumigatus*, *A. flavus* y otras especies de

Aspergillus. La administración oral de éste (200 mg/día) fue efectivo en 73% de los casos de queratitis por *Aspergillus sp.* y 52% en queratitis por *Fusarium sp.*, estos abarcan el 67% de 40 casos tratados. El itraconazol se considera el mejor compuesto para el tratamiento de queratitis por *Aspergillus sp.* debido a que ha sido superior al ketoconazol y a la anfotericina B. (10,37,89-93)

Suspensiones al 1% de ketoconazol e itraconazol para uso tópico han sido preparadas a base de una formulación de gotas isotónicas para los ojos que contienen; metil-celulosa, bórax, ácido bórico, NaCl, KCl, estas suspensiones son bien toleradas (88,93). Sin embargo, en queratitis micótica severa los preparados tópicos de ketoconazol e itraconazol son inefectivos, debido posiblemente a la pobre solubilidad en agua de estos compuestos y por la dificultad del paso al estroma de la córnea. (64,81,92)

Saperconazol. Derivado triazólico, muestra amplio espectro de actividad *in vitro* contra diversos hongos, especialmente *Aspergillus sp.* y ciertos hongos dematiáceos, éste es activo después de la administración tópica, oral o parenteral. (1,94)

Fluconazol. Derivado triazólico, penetra en los ojos de conejos mejor que el ketoconazol y el itraconazol. Muestra un excelente perfil farmacocinético en los ojos de los conejos después de la administración oral. (1,91,92)

- **Otros**

Sulfadiazina de plata. El ungüento al 1% se ha reportado que es superior al miconazol tópico en el tratamiento de queratitis debido a *Fusarium sp.* y *Aspergillus sp.* (4,91,95)

Cuando ciertos antibióticos antibacterianos son usados con antifúngicos se observa un efecto sinérgico antifúngico. La combinación de anfotericina B y rifampicina, demuestra acción sinérgica *in vitro* contra diversos hongos oculares incluyendo *C. albicans*, *F. solani* y especies de *Aspergillus* (96). La gentamicina y otros aminoglucósidos, marcadamente potencian la actividad *in vitro* de varios azoles contra *C. albicans*. La combinación de natamicina y el ketoconazol, resulta ser benéfica en un modelo animal de queratitis por *A. fumigatus*. Sin embargo las combinaciones de ciertos agentes antifúngicos, por ejemplo la anfotericina B y el miconazol pueden ser antagonistas. (81,97)

Manejo quirúrgico. El tratamiento quirúrgico es muchas veces requerido en el manejo de casos de queratitis micótica, donde no existe respuesta a la quimioterapia, donde hay amenaza de perforación, o de la formación de un descemetocel. Sin embargo, la quimioterapia debe ser dada por un período tan largo como sea posible, para tener los hongos no viables antes de la cirugía. El propósito de ésta es para intentar remover elementos antigénicos o infecciosos, o ambos y también para remover tejido necrótico el cual puede impedir la completa curación de la lesión. Métodos importantes incluyen:

I) Debridamiento o queratectomía superficial lamelar, la cual puede ser realizada a úlceras pequeñas superficiales, al mismo tiempo se continúa con la terapia química antifúngica. (13,16,97-100)

II) En queratitis grave, especialmente aquella que no responde a la terapia médica, una protección conjuntival, puede hacerse para cubrir el área ulcerada de la córnea, en un intento por salvar el globo del ojo; una queratoplastia penetrante puede ser realizada si un donador de córnea está disponible. (13,14,16,17,99-102)

III) Con el fin de prevenir glaucoma fúngico maligno, para reparar el drenaje normal de el humor acuoso, iridectomía, excisión del cristalino, o virectomía anterior, es decir otras medidas antiglaucoma. (1,13,16,100)

CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

A. SELECCIÓN DE PACIENTES

A.1 Para flora fúngica del saco conjuntival.

- Se seleccionaron 200 individuos sanos de la consulta Externa del Hospital General de México del Servicio de Oftalmología.

- Los criterios de exclusión e inclusión fueron:

- **Exclusión:**

- Pacientes con tratamiento antimicótico, por lo menos con un mes de anterioridad.

- Pacientes con queratitis micótica o afección ocular.

- Pacientes diabéticos o inmunosuprimidos.

- Pacientes con esteroides sistémicos o de aplicación oftálmica.

- Pacientes con tratamiento de antibiótico, por lo menos con un mes de anterioridad.

- **Inclusión:**

- Pacientes de cualquier sexo, edad y ocupación.

A.2 Para queratitis micótica.

- Se incluyeron pacientes con diagnóstico de queratitis micótica.

B. TOMA DE MUESTRA

B.1 Para flora fúngica.

La muestra se tomó de la siguiente manera:

1. Se introdujo un hisopo estéril en cada saco conjuntival. (derecho e izquierdo)
2. Se colocaron por separado en medio de Sabouraud líquido (tubo de 13 x 100 mm con 2 ml) para transporte y primocultivo.
3. Se incubaron a 28°C durante 5 a 7 días; cuando no se obtuvo crecimiento, se mantuvieron por 5 días más.
4. Después del tiempo de incubación se agitaron para obtener una mezcla del cultivo, el cual se resembró en cajas de Petri con diferentes medios cada una como son: agar Sabouraud, agar Biggy y BHI (para cada paciente se obtuvo 6 cajas, 3 por cada muestra).
5. Las cajas de Petri se incubaron a 28°C durante 5 a 7 días; a partir del tercer día se revisaron las colonias macroscópica y microscópicamente, para observar el desarrollo de los hongos.

B.2 Para queratitis micótica.

Se realizó una revisión clínica de los pacientes para comprobar el diagnóstico de queratitis micótica.

1. Se revisó la lesión de queratitis micótica con el oftalmoscopio.
2. Se tomó una muestra de exudado de la lesión para realizar examen directo y cultivo.

C. TIPIFICACIÓN

C.1 Para flora fúngica.

C.1.1 Cuando se obtuvo crecimiento levaduriforme.

1. Se realizó examen directo con azul de lactofenol.
2. Se observó la caja de agar Biggy (en el cual presento la reducción de sulfitos a sulfuros)
3. Se realizó la prueba de producción de tubo germinativo en suero (prueba presuntiva de *C. albicans*)
4. Se inocularon placas de agar harina de maíz con tween 80 (1%). (Prueba confirmativa de *C. albicans* de formar pseudofilamentos y clamidoconidios)
5. Se realizó la prueba de utilización de carbohidratos por el micrométodo comercial de Api-Yeast 20.

C.1.2 Crecimiento filamentoso.

1. Se realizó examen directo con azul de lactofenol.
2. A los hongos en que no se pudieron identificar las estructuras de reproducción, se estimuló mediante medios como agar papa-dextrosa y lactrimel.
3. Se realizaron microcultivos para las cepas de difícil identificación a los exámenes directos.

C.2 Para queratitis micótica.

- 1. Se observaron las características microscópicas del cultivo obtenido.**
- 2. Se realizó examen directo de la colonia.**
- 3. Se hizo microcultivo en placa de agar Sabouraud.**

CAPÍTULO III

RESULTADOS

A) ESTUDIO DE LA FLORA HABITUAL DEL SACO CONJUNTIVAL EN INDIVIDUOS SANOS

De los 200 (100 hombres y 100 mujeres) individuos sanos estudiados, solamente 74 (37%) tuvieron cultivos positivos de hongos en el saco conjuntival considerados como flora habitual; los cuales se dividieron en: hongos hialinos, levaduriformes, dematiáceos, zigomicetos y otros que no pudieron clasificarse.

Tabla No 1. Resultados de los cultivos obtenidos del saco conjuntival de individuos sanos.

SEXO	EDAD	PROVENIENCIA	AGENTE ETIOLÓGICO
M	24	D.F.	<i>A. terreus</i> , <i>Penicillium sp.</i>
M	27	D.F.	<i>A. niger.</i>
F	40	D.F.	<i>A. terreus.</i>
F	31	D.F.	<i>Absidia</i> , <i>A. niger.</i>
F	18	D.F.	<i>A. fumigatus.</i>
M	20	Edo. de México.	<i>A. niger.</i>
F	13	D.F.	<i>Penicillium sp.</i>
M	30	D.F.	<i>A. terreus</i> , <i>Gliocladium sp.</i>
M	38	D.F.	<i>A. flavus.</i>
F	40	D.F.	<i>Beauveria sp.</i> , sin clasificar.
F	31	D.F.	<i>Penicillium sp.</i>
F	50	D.F.	<i>Aureobasidium sp.</i>

SEXO	EDAD	PROCEDENCIA	AGENTE ETIOLÓGICO
M	64	D.F.	<i>Paecilomices sp.</i>
F	19	Morelia	<i>A. flavus.</i>
M	49	D.F.	<i>Verticillium sp.</i>
F	39	D.F.	Sin clasificar.
M	46	Puebla	<i>Cladosporium sp.</i>
F	32	D.F.	Sin clasificar.
M	71	Edo de México	<i>Alternaria sp.</i>
F	18	D.F.	<i>A. flavus.</i>
F	13	D.F.	<i>A. fumigatus.</i>
F	27	D.F.	<i>A. fumigatus, sin clasificar.</i>
M	30	D.F.	<i>A. flavus.</i>
M	37	D.F.	<i>A. flavus.</i>
F	48	Edo. de México	<i>Aureobasidium sp.</i>
M	11	D.F.	<i>Candida albicans.</i>
M	17	D.F.	<i>Alternaria sp.</i>
F	24	D.F.	<i>A. niger, sin clasificar.</i>
F	38	Tlaxcala.	<i>Cladosporium sp.</i>
F	27	D.F.	<i>A. fumigatus.</i>
M	40	Edo. de México.	<i>Mucor sp.</i>
M	30	Oaxaca	<i>A. terreus, sin clasificar.</i>
M	27	Edo. de México.	<i>A. terreus.</i>
M	62	D.F.	Sin clasificar.
F	19	Morelia	<i>Penicillium sp.</i>
M	46	D.F.	<i>Cladosporium sp.</i>
F	39	D.F.	<i>A. terreus.</i>
M	49	Puebla	<i>Verticillium sp.</i>
F	32	D.F.	<i>A. niger.</i>
M	72	Edo. de México.	<i>Gliocladium sp.</i>
F	31	D.F.	<i>A. niger.</i>
F	38	D.F.	<i>Absidia sp.</i>
F	55	D.F.	<i>Scopulariopsis sp.</i>
M	11	D.F.	<i>Alternaria sp.</i>
M	17	D.F.	<i>A. niger.</i>
F	31	D.F.	<i>Penicillium sp.</i>
F	38	D.F.	<i>A. niger.</i>
F	53	D.F.	<i>Scopulariopsis sp.</i>
M	24	D.F.	<i>A. terreus, Penicillium sp.</i>
M	30	Oaxaca	<i>Candida albicans, Penicillium sp.</i>
M	51	Guerrero.	<i>Absidia.</i>
F	24	D.F.	<i>A. niger.</i>
F	38	Tlaxcala.	Sin clasificar.
M	20	Edo. de México.	<i>Candida albicans</i>
M	40	Edo. de México.	<i>Cladosporium sp.</i>

SEXO	EDAD	PROCEDENCIA	AGENTE ETIOLÓGICO
M	63	Edo. de México.	<i>Paecilomices sp.</i>
M	27	Edo. de México.	<i>Penicillium sp., A. niger.</i>
M	24	D.F.	<i>Candida albicans.</i>
M	61	Edo. de México.	Sin clasificar.
M	51	Guerrero.	<i>Cladosporium sp.</i>
M	25	D.F.	<i>Penicillium sp., A. terreus.</i>
M	24	Edo. de México.	<i>Mucor sp.</i>
M	51	D.F.	<i>Absidia sp.</i>
M	74	D.F.	<i>Alternaria sp.</i>
M	37	D.F.	<i>A. niger.</i>
M	26	D.F.	<i>Glilocladium sp.</i>
F	36	D.F.	<i>Mucor sp.</i>
M	25	D.F.	<i>A. flavus, sin identificar.</i>
M	24	D.F.	<i>Mucor sp.</i>
M	51	D.F.	<i>Cladosporium sp.</i>
M	75	D.F.	<i>Glilocladium sp.</i>
M	36	D.F.	<i>A. niger.</i>
M	26	D.F.	<i>Penicillium sp.</i>
F	36	D.F.	<i>Beauveria sp.</i>

Durante el estudio de flora habitual fúngica del saco conjuntival, se obtuvieron 43 cultivos positivos en ambos ojos (21.50%) y 31 en uno solo (15.50%).

Distribución de las cepas obtenidas de acuerdo al tipo de hongos.

1).- Hialinos	60.47%
2).- Levaduriformes	4.65%
3).- Dematiáceos	13.95%
4).- Zigomicetos	9.30%
5).- Otros	11.63%
	<hr/>
	100.00%

1).- Hongos hialinos. (60.47%)

<i>A. niger</i>	13.95%
<i>A. terreus</i>	9.30%
<i>A. flavus</i>	6.98%
<i>A. fumigatus</i>	4.65%
	<hr/>
	34.88%
<i>Penicillium sp.</i>	11.63%
<i>Gliocladium sp.</i>	4.65%
<i>Scopulariopsis sp.</i>	2.33%
<i>Paecilomyces sp.</i>	2.33%
<i>Verticillium sp.</i>	2.33%
<i>Beauveria sp.</i>	2.33%
	<hr/>
Total.	60.47%

2).- Hongos levaduriformes. (4.65%)

<i>Candida albicans.</i>	4.65%
--------------------------	-------

3).- Hongos dematiáceos. (13.95%)

<i>Cladosporium sp.</i>	6.98%
<i>Alternaria sp.</i>	4.65%
<i>Aureobasidium sp.</i>	2.33%
	<hr/>
Total.	13.95%

4).- Zigomicetos. (9.30%)

<i>Absidia sp.</i>	4.65%
<i>Mucor sp.</i>	4.65%
	<hr/>
	9.30%

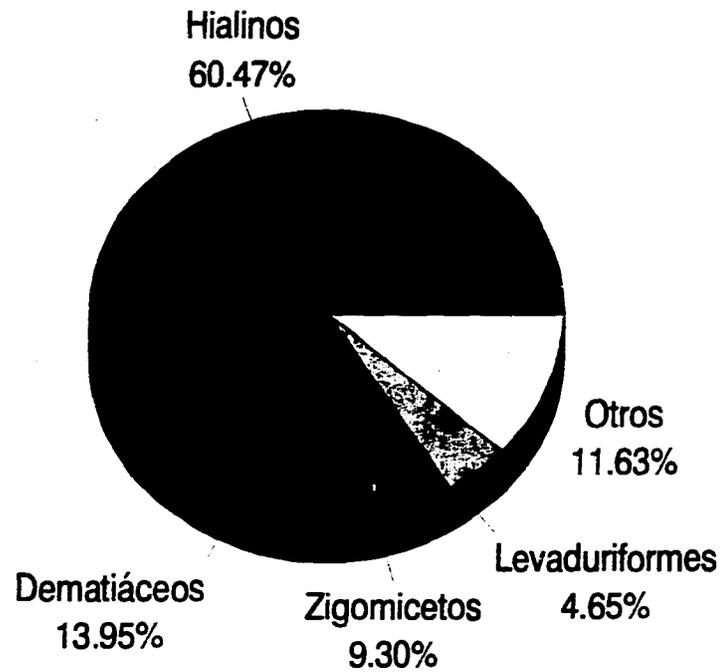
5).- Otros. (11.63%)

Sin clasificar.	11.63%
-----------------	--------

Tabla No. 2. Resultados de cultivos positivos de acuerdo a edades (por décadas) de individuos estudiados.

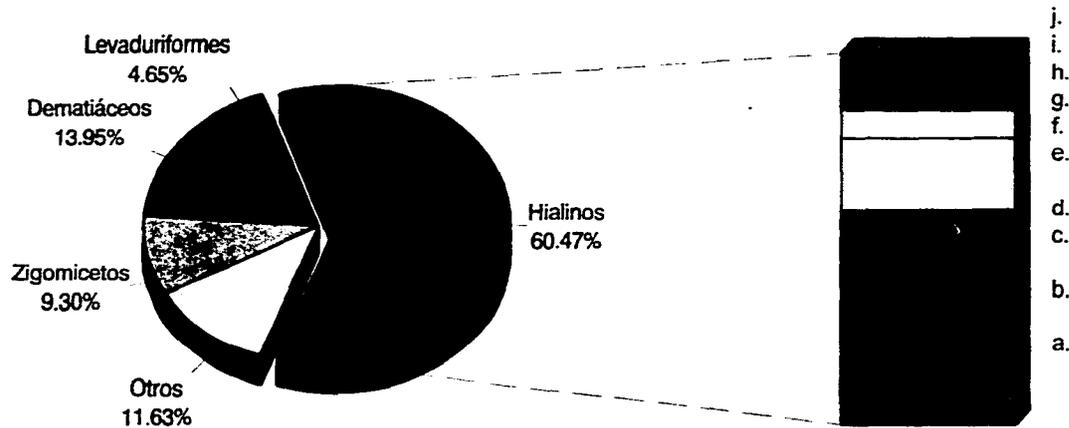
DÉCADAS	PORCENTAJE (%)
11-20 años	16.22%
21-30 años	27.03%
31-40 años	29.73%
41-50 años	8.11%
51-60 años	8.11%
61-70 años	5.41%
71-80 años	5.41%

FLORA FÚNGICA DEL SACO CONJUNTIVAL



FLORA FUNGICA DEL SACO CONJUNTIVAL

HONGOS HIALINOS



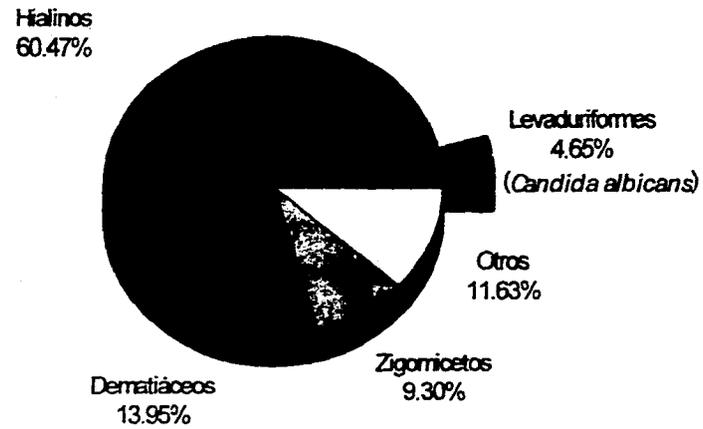
a. *A. niger* 13.95%
 b. *A. terreus* 9.30%
 c. *A. flavus* 6.98%
 d. *A. fumigatus* 4.65%

e. *Penicillium sp.* 11.63%
 f. *Glocladium sp.* 4.65%
 g. *Scopulariopsis.sp* 2.33%

h. *Paecilomyces sp.* 2.33%
 i. *Verticillium sp.* 2.33%
 j. *Beauveria sp.* 2.33%

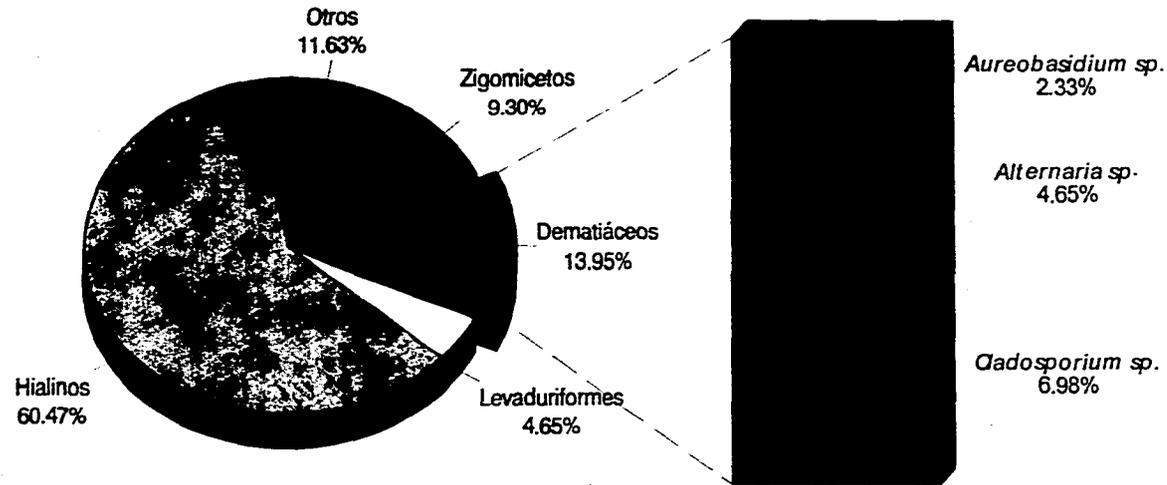
FLORA FÚNGICA DEL SACO CONJUNTIVAL

HONGOS LEVADURIFORMES



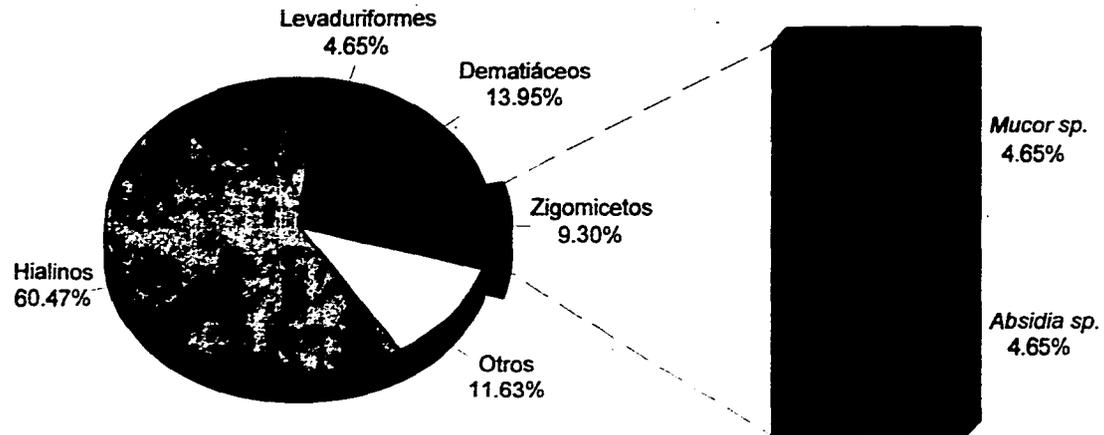
FLORA FÚNGICA DEL SACO CONJUNTIVAL

HONGOS DEMATIÁCEOS



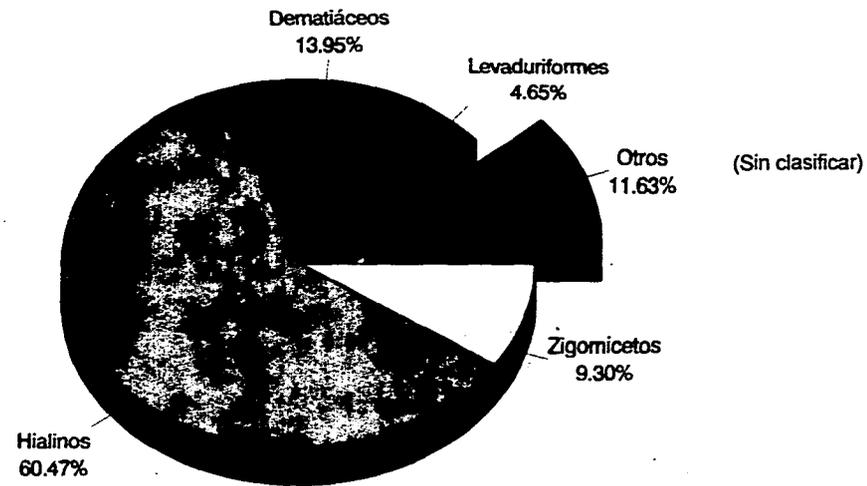
FLORA FÚNGICA DEL SACO CONJUNTIVAL

HONGOS ZIGOMICETOS

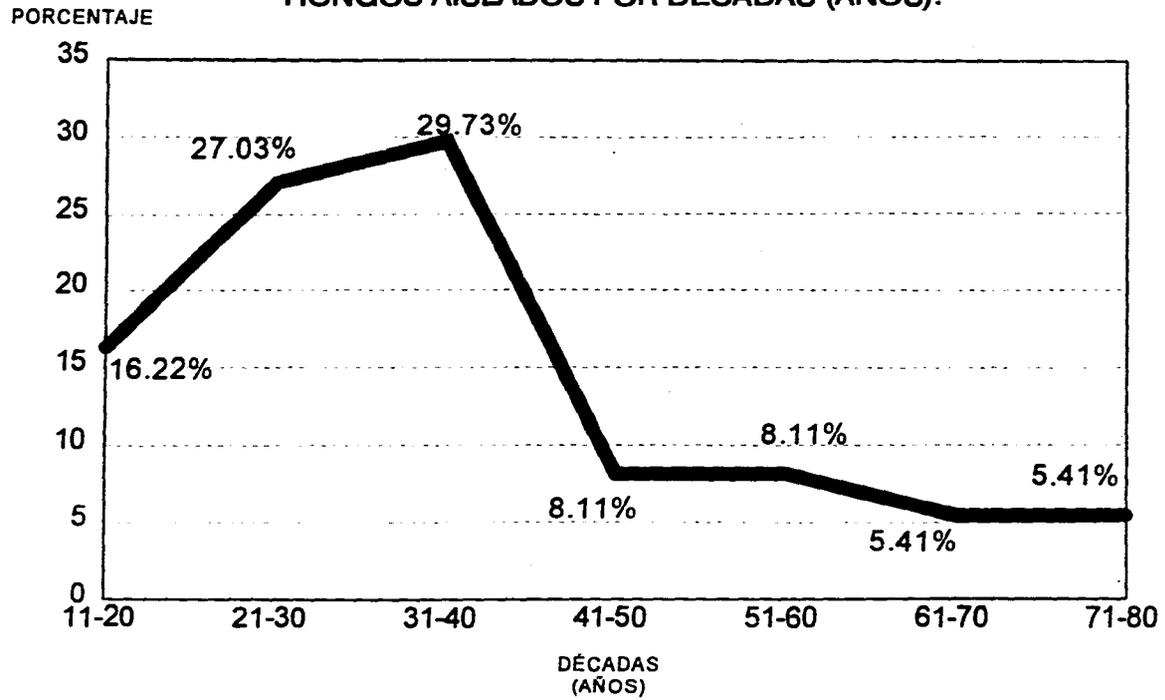


FLORA FÚNGICA DEL SACO CONJUNTIVAL

OTROS HONGOS



FLORA FÚNGICA DEL SACO CONJUNTIVAL HONGOS AISLADOS POR DÉCADAS (AÑOS).



B) ESTUDIO RETROSPECTIVO Y PROSPECTIVO DE QUERATITIS MICÓTICA

Tabla No. 3. Datos demográficos, clínicos y micológicos.

No.	SEXO	EDAD (Años)	OCUPACIÓN	PROBABLE FACTOR PREDISPONENTE	TRATAMIENTOS PREVIOS	AGENTE ETIOLÓGICO
1	M	52	Empleado	No identificado	AB+ET	<i>A. flavus</i>
2	F	41	Hogar	Traum. con vegetal	ET	<i>F. solani</i>
3	M	28	Campesino	Traum con vegetal	AB	<i>A. niger</i>
4	F	19	Estudiante	Lentes de contacto ?	ET	<i>Cephalosporium sp.</i>
5	F	50	Hogar	Parálisis facial	AB+ET	<i>F. oxysporum</i>
6	M	16	Estudiante	Traumatismo	AB+ET	<i>Cephalosporium sp.</i>
7	M	48	Obrero	Traum con vidrio	Ninguno	<i>A. fumigatus</i>
8	M	42	Sin empleo	No identificado	AB+ET	<i>F. solani</i>
9	F	33	Hogar	Cirugía oftálmica	AB	<i>C. albicans</i>
10	M	32	Campesino	Traum con espina	Ninguno	<i>F. solani</i>
11	M	40	Campesino	Traumatismo	AB	<i>F. solani</i>
12	M	38	Campesino	Traum con trigo	Ninguno	<i>Fusarium sp.</i>
13	M	26	Taxista	Traumatismo	ET	<i>A. alternata</i>
14	F	28	Empleada	Cirugía oftálmica	AB	<i>A. fumigatus</i>
15	F	42	Hogar	Traumatismo	Ninguno	<i>Fusarium sp.</i>
16	F	39	Hogar	Úlcera viral	ET	<i>Cladosporium sp.</i>
17	M	49	Campesino	Traumatismo	Ninguno	<i>A. terreus</i>
18	F	28	Estudiante	No identificado	ET	<i>Cephalosporium sp.</i>
19	M	25	Estudiante	Lentes de contacto	ET	<i>A. fumigatus</i>
20	F	32	Hogar	Traumatismo	AB	<i>Geotrichum sp.</i>
21	M	41	Campesino	Traumatismo	AB+ET	<i>A. niger + C. albicans.</i>
22	F	15	Estudiante	Traumatismo	AB	No desarrolló *

AB=antibiótico antibacteriano

ET=esteroides tópicos

* Diagnóstico confirmado por examen directo positivo (hifas).

Los agentes etiológicos de los casos estudiados de queratitis micótica correspondientes a 12 masculinos (54.55%) y 10 femeninos (45.45%), con una edad promedio de 34.7 años, siendo la mínima de 15 años y la máxima de 52 años.

La distribución se hizo en base a los siguientes grupos.

1).- Hongos hialinos.	73.90%
2).- Hongos levaduriformes.	13.05%
3).- Dematiáceos.	8.70%
4).- Otros.	4.35%
	<u>100.00%</u>

1).- Hongos hialinos (73.90%).

<i>F. solani</i>	17.39 %
<i>F. oxysporum</i>	4.35 %
<i>Fusarium sp.</i>	8.70 %
	<u>30.44 %</u>
<i>A. fumigatus</i>	13.04 %
<i>A. niger</i>	8.70 %
<i>A. terreus</i>	4.35 %
<i>A. flavus</i>	4.35 %
	<u>30.44 %</u>
<i>Cephalosporium sp.</i>	13.02 %
Total.	<u>73.90 %</u>

2).- Hongos levaduriformes (13.05%).

<i>Candida albicans.</i>	8.70 %
<i>Geotrichum sp.</i>	4.35 %
Total.	<u>13.05 %</u>

3).- Hongos dematiáceos (8.70%).

<i>Alternaria alternata</i>	4.35 %
<i>Cladosporium sp.</i>	4.35 %
Total.	<u>8.70 %</u>

4).- Otros. (4.35%).

Sin identificar	4.35 %
-----------------	--------

- Resultados de los factores predisponentes y probable vía de entrada.

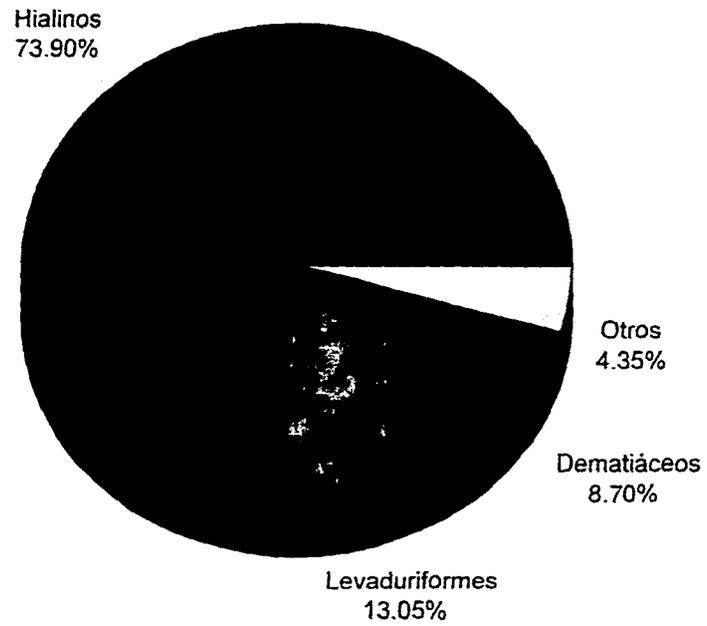
13 traumatismos	59.2 %
2 cirugías oftálmicas	9.1 %
2 lentes de contacto	9.1 %
1 parálisis facial	4.5 %
1 úlcera corneal viral	4.5 %
3 no identificados	13.6 %
	<u>100.0 %</u>

- Resultados de las terapias asociadas al padecimiento.

6 usaron terapia antibacteriana	27.3%
6 usaron terapia esteroidea tópica	27.3%
5 usaron terapia combinada (antibacterianos + esteroides)	22.7%

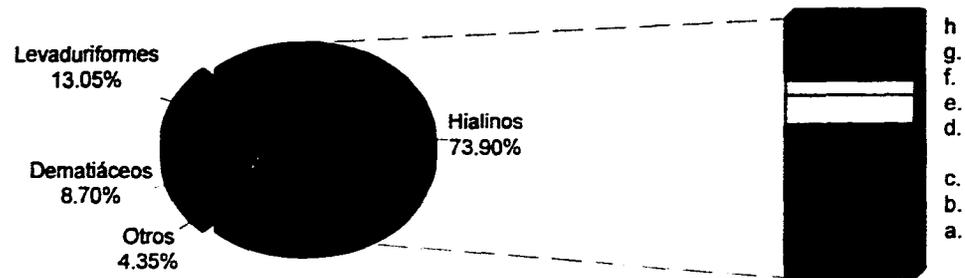
Total de pacientes que emplearon alguna terapia 77.3%

AGENTES ETIOLÓGICOS



AGENTES ETIOLÓGICOS

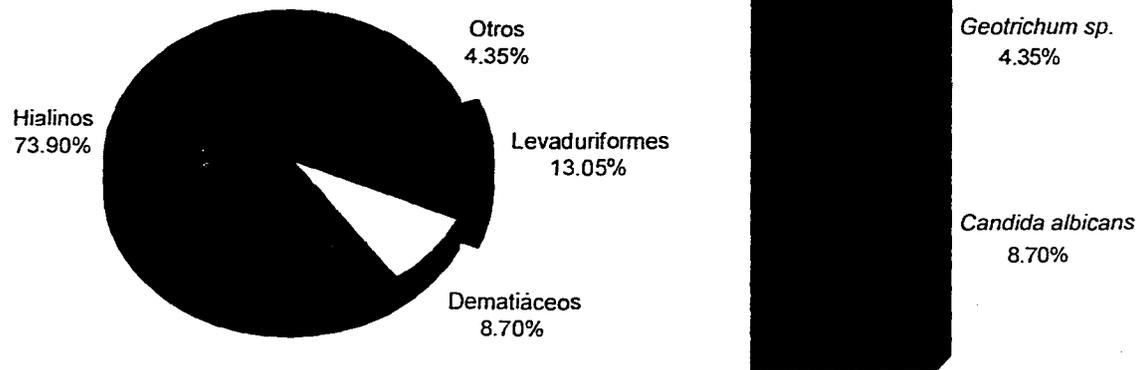
HONGOS HIALINOS



a. <i>F. solani</i>	17.39%	d. <i>A. fumigatus</i>	13.04%	h. <i>Cephalosporium sp.</i>	13.02%
b. <i>F. oxysporum</i>	4.35%	e. <i>A. niger</i>	8.70%		
c. <i>Fusarium sp.</i>	8.70%	f. <i>A. terreus</i>	4.35%		
		g. <i>A. flavus</i>	4.35%		

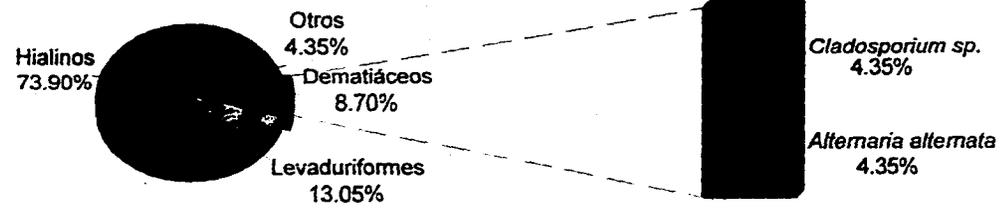
AGENTES ETIOLÓGICOS

HONGOS LEVADURIFORMES



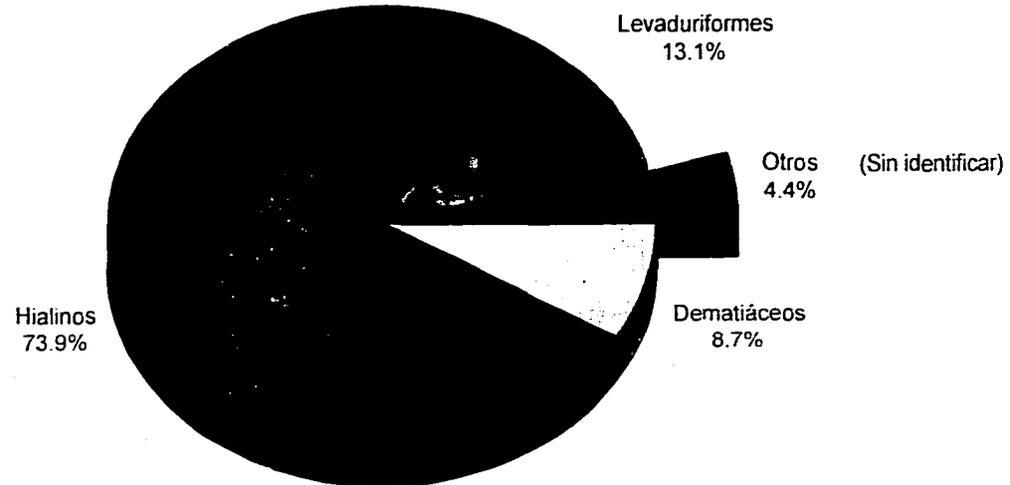
AGENTES ETIOLÓGICOS

HONGOS DEMATIÁCEOS



AGENTES ETIOLÓGICOS

OTROS



CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

En los resultados del estudio de la flora fúngica se observa datos interesantes, uno de ellos es el aislamiento de diversas especies de hongos en sólo un 37% de los individuos sanos, en el 63% restante podemos decir que los mecanismos de protección tales como las lágrimas (presencia de lisozima, IgA secretora y de IgG.) son factor importante para la ausencia de microorganismos, por esta razón se puede pensar que la flora aislada es pasajera, es decir que en un momento dado ésta será neutralizada por los mecanismos de protección del ojo.

Los hongos aislados en el saco conjuntival en su mayoría son hongos anemófilos y el porcentaje más alto corresponde a los hongos hialinos, dentro de los cuales *Aspergillus spp.* es el más representativo. Al comparar los resultados de la flora habitual y los de la queratitis micótica observamos la verdadera importancia de este género, debido a que éste es también uno de los principales agentes etiológicos y probablemente su vía de entrada sea endógena. Por otro lado, la presencia de *Candida albicans* en el saco conjuntival se debe quizás a que forma parte de la flora habitual en los genitales o la mucosa oral y de ahí que sea arrastrada al saco conjuntival. Otras especies que forman

parte de la flora del saco conjuntival son: los dematiáceos y los zigomicetos, los primeros son de vital importancia por que también se encontraron en casos de queratitis micótica, esto hace pensar que su parasitación en dicho padecimiento sea de origen endógeno, sin embargo, los zigomicetos sólo juegan un papel importante en pacientes diabéticos descompasados por extensión de la mucormicosis.

En los resultados divididos por décadas, observamos que en todas se aislaron hongos como flora habitual, pero se tuvo su punto máximo en aquellas donde existe mayor actividad, que precisamente corresponde a los datos demográficos de la queratitis micótica en cuanto a la edad, sin embargo, en la ocupación no se observa diferencia ya que tanto los campesinos, amas de hogar y estudiantes son de igual manera afectados.

Los factores predisponentes más importante resultaron ser el tratamiento con antibacterianos y los esteroides, cada uno con un 27.3% y combinados en un 22.7% probablemente el tratamiento con esteroides, sea el más importante ya que estos suprimen los mecanismos de defensa local.

Los principales agentes etiológicos son: *Aspergillus spp.* y *Fusarium spp.* sin embargo, el primero se hallo también como flora habitual y *Fusarium spp.* no, lo que hace pensar que en el objeto traumatizante se lleva el inóculo y de esta forma parásita la córnea. Cabe recalcar que *Cephalosporium sp.* es un hongo muy similar a *Fusarium spp.*, poco anemófilo y además habitante del debris celular.

En términos generales los resultados coinciden con los de la literatura, tanto los factores predisponentes, los agentes etiológicos, datos epidemiológicos y clínicos.

Con lo que respecta al diagnóstico, es de gran relevancia realizar correctamente la toma de muestra y reconocer las estructuras fúngicas, debido a que un diagnóstico temprano nos llevará a un buen tratamiento y a la exitosa erradicación del agente etiológico y cuando los resultados sean negativos no se debe de dudar en realizar una biopsia, puesto que esto nos ayudará a que el paciente no tenga complicaciones y se le realice la enucleación.

Este trabajo pretende aportar información acerca de la epidemiología, la etiología y de los factores predisponentes en México, así como el tratamiento de la queratitis micótica.

CAPÍTULO V

CONCLUSIÓN

Del presente trabajo se concluye lo siguiente:

- La flora fúngica del saco conjuntival es variada pero la mayor parte corresponde a hongos hialinos (60.45%), teniendo como principal el género *Aspergillus* con 34.88%.
- De los hongos levaduriformes el único aislado fue *C. albicans*.
- En la queratitis micótica los géneros de *Fusarium* y *Aspergillus* con el mismo porcentaje (30.43%), se encontraron como los principales agentes etiológicos y en segundo lugar *Cephalosporium sp.*
- Los factores predisponentes son de vital importancia en este padecimiento, sobre todo los traumatismo y el tratamiento con antibacterianos y esteroides, ya que exponen a la córnea a la queratitis micótica endógena o exógena
- Los hongos dematiáceos se encuentran como flora habitual del saco conjuntival y como agentes etiológicos de la queratitis micótica.
- Los principales hongos levaduriformes encontrados como agentes etiológicos de la queratitis micótica son: *Candida albicans* y *Geotrichum sp.*

APÉNDICE

MATERIAL

EQUIPO :

- Autoclave
- Balanza granataria
- Estufa
- Incubadora
- Microscopio óptico
- Oftalmoscopio
- Refrigerador
- Mechero de Bunsen

VIDRIO :

- Cajas Petri
- Cubreobjetos
- Matraz Erlen-Meyer de 500ml
- Matraz Erlen-Meyer de 250ml
- Portaobjetos
- Probeta de 200ml
- Tubos de ensayo de 13 x 100 mm
- Vaso de precipitado de 500ml
- Vaso de precipitado de 250ml

REACTIVOS :

- Agua destilada
- Azul de lactofenol
- Hidróxido de potasio
- Colorantes de Gram

MEDIOS DE CULTIVO :

- Agar Biggy
- Agar dextrosa Sabouraud
- Agar infusión de cerebro corazón
- Caldo dextrosa Sabouraud
- "Kit" Api-Yeast 20
- Agar harina de maíz
- Medio lactrimel
- Agar dextrosa papa (BBL)

MISCÉLÁNEAS :

- Algodón
- Asa bacteriológica
- Asa micológica
- Aguja de disección
- Cajas de Petri de plástico
- Cinta adhesiva
- Espátula
- Etiquetas
- Gradilla
- Hisopos estériles
- Lápiz marcador
- Papel de estraza
- Pinzas millipore
- Tela de asbesto

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Thomas PA. Mycotic Keratitis-an underestimated mycosis. J Med Vet Mycol 1994; 32, 235-56.
- 2.- Thomas PA, Kuriakose T, Kirupashanker MP, et. al. Use of lactophenol cotton blue mounts of corneal scrapings as an aid to the diagnosis of mycotic keratitis . Diagn Microbiol Infec Dis 1991; 14(3): 219-24.
- 3.- Coriglione G, Stella G, Gafa L, et. al. *Neosartorya fischeri* var *fischeri* (Wehmer) Malloch and Cain 1972 (anamorph: *Aspergillus fischerianus* Samson and Gams 1985) as a cause of mycotic keratitis. Eu J Epidemiol 1990; 6(4): 382-5.
- 4.- Vajpayee RB, Gupta SK, Bareja U, et. al. Ocular atopy and mycotic keratitis. Ann Ophthalmol 1990; 22(10): 369-72
- 5.- Gugnani HC, Gupta S, Talwar RS. Role of opportunistic fungi in ocular infections in Nigeria. Mycopathologia 1978; 65 (1-3): 155-66.
- 6.- Zapater RC, Arrechea A. Mycotic keratitis by *Fusarium*. A review and report of two cases. Ophthalmologica 1975; 170(1):1-12.
- 7.- Zapater RC, Albesi EI, García GH. Mycotic keratitis by *Drechslera spicifera*. Sabouraudia 1975;13(3): 295-8.
- 8.- Forster RK, Rebell G. The diagnosis and management of keratomycoses. I. Cause and diagnosis. Arch Ophthalmol 1975; 93(10): 975-8.

- 9.- Upadhyay MP, Karmacharya PCD, Koirala S, et. al. Epidemiologic characteristics, predisposing factors, and etiologic diagnosis of corneal ulceration in Nepal. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 92-9.
- 10.- Berger ST, Katsev DA, Mondino BJ, et. al. Macroscopic pigmentation in a dematiaceous fungal keratitis. *Corneal* 1991; 10(2): 272-6:
- 11.- Zapater RC, *Micosis Oculares* In: *Micología Médica*. Ed. "El Ateneo" , Buenos Aires, Argentina 1981; p. 205.
- 12.- Conant NF, Tillerson SD, Denio BR et. al. Queratitis micótica In: *Micología*, 3a Ed. Interamericana, México, 1972, p. 420.
- 13.- De Buen S. Las micosis en los traumatismos oculares. *Rev An Soc Mex Oft* 1972; 67-84.
- 14.- De Buen S, Montaña MG. Queratomicosis. *Rev Méd Hosp Gral Méx S.S.* 1985; 47(17): 463-70.
- 15.- Bonifaz A. Ulceras corneales micóticas y estudio de la flora fúngica de la conjuntiva ocular. *LAB-acta* 1991; 3(1): 31-6.
- 16.- Jones BR. Principles in the management of oculomycosis. XXXI Edward Jackson Memorial lecture. *Am J Ophthalmol* 1975; 79: 719-51.
- 17.- Kuriakose T, Thomas PA. Keratomycotic malignant glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 1991; 39(3): 118-21.
- 18.- Torres-Rodriguez JM. Infecciones oculares y óticas In: *Micosis que afectan piel y mucosas*. Ed. Doyma, Barcelona, España 1987; p. 28.

- 19.- Srinivasan R, Kanungo R, Goyal JL. Spectrum of oculomycosis in South India: Acta Ophthalmol Copenh 1991; 69(6): 744-9.
- 20.- Bonifaz A. Micología Médica Básica. 1a. Mendez Cervantes Eds., México, D.F., 1991.
- 21.- Arenas R. Micología Médica Ilustrada. Clínica, laboratorio y terapéutica. 1a. Ed. Interamericana McGraw Hill, México, D.F., 1993.
- 22.- Foster CS: Fungal keratitis. Infect Dis Clin North Am 1992; 6(4): 851-7.
- 23.- Venugopal PL, Venugopal TL, Gomathi A, et. al. Mycotic keratitis in Madras. Indian J Phathol Microbiol 1989; 32(3): 190-7.
- 24.- Panda A, Mohan M, Mukherjee G. Mycotic keratitis in Indian patients (a histopathological study of corneal buttons). Indian J Ophthalmol 1984; 32(5): 311-5.
- 25.- Cuero RG. Ecological distribution of *Fusarium solani* and its opportunistic action related to mycotic keratitis in Cali, Colombia. J Clin Microbiol 1980; 12(3): 455-61.
- 26.- Newell FW. Oftalmología. Fundamentos y conceptos. 7a. Ed. Mosby 1993.
- 27.- De Buen S, González AG. Queratomicosis: Importancia del raspado corneal para su diagnóstico y tratamiento. Gaceta Médica de México. 1977; 113(5): 239-44.
- 28.- Mino de Kaspar H, Zoulek G, Paredes ME, et. al. Mycotic Keratitis in Paraguay. Mycoses 1991; 34(5-6): 251-4.

- 29.- Clinch TE, Robinson MJ, Barron BA, et. al. Fungal keratitis from nylon line lawn trimmers. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 437-40.
- 30.- Odds FC. *Candida* Species and Virulence. *ASM News* 1994; 60(6): 313-8.
- 31.- Del Palacio HA., Moreno JE, Pérez BE, et. al. Ulcera corneal endógena por *Candida albicans* en paciente trasplantado. *Rev Iberoam Micol* 1990; 7: 24-6.
- 32.- O'Day DM, Ray WA, Head WS, et. al. Influence of corticosteroid on experimentally induced keratomycosis. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(11): 1601-4.
- 33.- Vajpayee RB, Angra SK, Sandramouli S, et. al. Laboratory diagnosis of Keratomycosis: comparative evaluation of direct microscopy and culture results. *Ann Ophthalmol* 1993; 25(2):68-71.
- 34.- Agrawal PK, Lal B, Shukla PK, et. al. Clinical and experimental keratitis due to *Curvularia lunata* (Wakker) Boedijn var. *aeria* (Batista, Lima and Vasconcelos) Ellis. *Sabouraudia* 1982; 20(3): 225-32.
- 35.- Uchida K, Hiratani T, Yamaguchi H, et. al. Antifungal activity of aminoglycoside antibiotics and their synergistic effect on some azoles. *Rev Ibérica Micol* 1988; 5(1): 83-131.
- 36.- Gonawaderna SA, Ranasinghe KP, Arseculeratne SN, et. al. Survey of mycotic and bacterial keratitis in Sri Lanka. *Mycopathologia* 1994; 127(2): 77-81.
- 37.- Lund OE, Mino de Kaspar H, Klauss V. Strategy for examination and therapy of mycotic keratitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1993; 202: 188-94.

ESTA TESTIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 38.- Arocker-Mettinger E, Huber-Spitz V, Haddad R, et. al. Keratomycosis caused by *Candida albicans*. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1988; 193(2): 192-4
- 39.- Hemady RK, Griffin N, Aristimuno B. Recurrent corneal infections in a patient with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Cornea* 1993; 12(3): 266-9.
- 40.- Patel AS, Hemady RK, Rodrigues M, et. al. Endogenous *Fusarium* endophthalmitis in a patient with acute lymphocytic. *Am J Ophthalmol* 1994; 117(3): 363-8.
- 41.- McDonnell PJ, Werblin TP, Singler L, et. al. Mycotic keratitis due to *Beauveria alba*. *Cornea* 1984; 3(3): 213-6.
- 42.- Raza SK, Howell SA, Mallet AI. Identification of mycotoxins in keratomycosis derived *Fusarium* isolates by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 1993; 620(2): 243-9.
- 43.- Macdonald F Odds FC. Virulence for mice of a proteinase-secreting strain of *Candida albicans* and a proteinase-deficient mutant. *J Gen Micro* 1983;129:431-8.
- 44.- Çullor JS, Mannis MJ, Murphy CJ, et. al. *In vitro* antimicrobial activity of defensins against ocular pathogens. *Arch Ophthalmol* 1973; 75: 349-64.
- 45.- Zapater RC. Keratomycosis caused by dematiaceous fungi In: V international conference on the mycoses superficial. *Pan Am H 1th Org Sci Publ* 1980; 396: 82-7.

- 46.- Raza SK, Mallet AL, Howell SA, Thomas PA. An in vitro of the sterol content and toxin production of *Fusarium* isolates from mycotic keratitis. J Med Microbiol 1994; 41(3): 204-7.
- 47.- Hemo I, Pe'er J, Polacheck I. *Fusarium oxysporum* keratitis. Ophthalmologica 1989; 198(1): 3-7.
- 48.- Wahab S, Lal B, Jacob Z, et. al. Studies on a strain of *Fusarium solani* (Mart.) Sacc. isolated from a case of mycotic keratitis. Mycopathologia 1979; 68(1): 31-8.
- 49.- Chin GN, Hyndiuk RA, Kwasny GP, et. al. Keratomycosis in Wisconsin. Am J Ophthalmol 1975; 79(1): 121-5.
- 50.- O'Day DM, Akrabawi PL, Head WS, et. al. Laboratory isolation techniques in human and experimental fungal infections. Am J Ophthalmol 1979; 87: 688-93.
- 51.- Rao NA. A laboratory approach to rapid diagnosis of ocular infections and prospects for the future. Am J Ophthalmol 1989; 107(3): 283-91.,
- 52.- Koneman EW, Roberts GD. Micología. Practica de laboratorio, 3a. Ed. Panamericana 1987.
- 53.- Grigoriu D, Delacretaz J, Borrelli D. Micología Médica. Roche 1987.
- 54.- Rippon JW. Tratado de Micología Medica. 3a. Ed. Interamericana México, D.F. 1990.
- 55.- Foster RK, Wirta MG, Solis M, et. al. Methenamine silver stained corneal scrapings in keratomycosis. Am J Ophthalmol. 1976; 82(2): 261-5.

- 56.- Cordero-Moreno R. Etiologic factors in tropical eye disease. Am J Ophthalmol 1973; 75, 349-64.
- 57.- Gugnani HC, Talwar RS, Njoku OA, et. al. Mycotic keratitis in Nigeria. A study of 21 cases. Br J Ophthalmol 1976; 60(9): 607-13.
- 58.- Chander J, Chakrabarti A, Sharma A, et. al. Evaluation of Calcufluor staining in the diagnosis of fungal corneal ulcer. Mycoses 1993; 36:243-5.
- 59.- Sundaram BM, Badrinath S, Subramanian S. Studies on mycotic keratitis. Mycoses 1989; 32(11): 568-72.
- 60.- Imwidthaya P. Mycotic keratitis in Thailand. J Med Vet Mycol 1995; 33: 81-2.
- 61.- Kotigadde S, Ballal M, Jyothiratha, et. al. Mycotic Keratitis: a study in coastal Karnataka. Indian J Ophthalmol 1992; 40(1): 31-3.
- 62.- Alam SA, Humayun N. Mycotic keratitis. Bangladesh Med Res Counc Bull 1983; 9(1): 15-7.
- 63.- Cavanaugh TB, Gottsch JD. Infectious keratitis and cyanoacrylate adhesive. Am J Ophthalmol 1991; 111: 466-72.
- 64.- Torres MA, Mohamed J, Cavazos-Adame H, et. al. Topical ketoconazol for fungal keratitis. Am J Ophthalmol 1985; 100: 293-8.
- 65.- Ruben, S. *Pseudallescheria Boydii* Keratitis. Acta Ophthalmol Copenh. 1991; 69(5): 684-6.
- 66.- Legeais JM, Blanc V, Basset D, et. al. Severe keratomycosis. Diagnosis and treatment. J Fr Ophthalmol 1994; 17(10): 568-73.

- 67.- Elliott ID, FRACS, Halde C, et. al. Keratitis and endophthalmitis caused by *Petrellidium boydii*. Am J Ophthalmol 1977; 83: 16-8.
- 68.- De Buen S, Durán MS. Rinosporidiosis conjuntival. Rev An Soc Méx Oftal 1969; 47-51.
- 69.- Del Palacio A, Perez BE, Cuetara MS, et. al. Keratomycosis due to *Scedosporium apiospermum*. Mycoses 1991; 34(11-12): 483-7.
- 70.- Hirst LW, Sebban A, Whitby RM, et. al. Non traumatic mycotic keratitis. Eye 1992; 6(4): 391-5.
- 71.- Thomas PA, Garrison RG, Jansen T. Intrahyphal hyphae in corneal tissue from a case of keratitis due to *Lasidiplodia theobromae*. J Med Vet Mycol 1991; 29(4): 263-7
- 72.- Luque AG, Nanni R, de Bracalenti BJ. Mycotic keratitis caused by *Curvularia lunata* var. *aeria*. Mycopathologia 1986; 93(1): 9-12.
- 73.- Zapater RC, Scattini F. Mycotic keratitis by *Cladornhinum*. Sabouraudia 1979; 17(1): 65-9.
- 74.- Bouchon CL., Greer DL., Genre CF. Corneal Ulcer due to *Exserohilum longirostratum*. Am J Clin Pathol 1994; 101: 452-5.
- 75.- Marcus L, Vismer HF, Van der Hoven HJ, et. al. Mycotic Keratitis caused by *Curvularia brachyspora* (Boedjin). A report of the first case. Mycopathologia 1992; 119(1): 29-33.
- 76.- Srivastava OP, Lal B, Agrawal Sc, et. al. Mycotic keratitis due to *Rhizoctonia* sp. Sabouraudia 1977; 15(2): 125-31.

- 77.- Virgile R, Perry HD, Pardanani B, et. al. Human infectious corneal ulcer caused by *Pythium Insidiosum*. *Cornea* 1993; 12(1): 81-3.
- 78.- Rodrigues M, Laibson P. Exogenous mycotic keratitis caused by *Blastomyces dermatitidis*. *Am J Ophthalmol* 1973; 75(5): 782-9.
- 79.- Shukla PK, Khan ZA, Lal B, et. al. Clinical and experimental keratitis caused by the *Colletotrichum* state of *Glomerella cingulata* and *Acrophialophora fuispora*. *Sabouraudia* 1983; 21(2): 137-47.
- 80.- Foster CS, Las JH, Moran-Wallace K, et. al. Ocular toxicity of topical antifungal agents. *Arch Ophthalmol* 1991; 99: 1081-4.
- 81.- Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 677-98.
- 82.- Upadhyay MP, West EP, Sharma AP. Keratitis due to *Aspergillus flavus* successfully treated with thiabendazole. *Br J Ophthalmol* 1980; 64: 30-2.
- 83.- Fitzsimons R, Peters AL. Miconazole and ketoconazole as a satisfactory first-line treatment for keratomycosis. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 605-8.
- 84.- Foster CS. Miconazole therapy for keratomycosis. *Am J Ophthalmol* 1981; 91: 622-9.
- 85.- Ishibashi Y, Matsumoto Y, Takei K. The effects of intravenous miconazole on fungal keratitis. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 433-7.
- 86.- Ishibashi Y. Oral ketoconazole therapy for keratomycosis. *Am J Ophthalmol* 1983; 95: 342-5.

- 87.- Maichuk IF, Lapshina NA, Diadina UV. Imidazoles in the treatment of ocular mycoses. *Antibiot Khimioter* 1991; 36(1): 45-6.
- 88.- Polack FM, Kaufman HE, Newmark E. Keratomycosis: Medical and surgical treatment. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 1703-6.
- 89.- Thomas PA, Abraham DJ, Kalavathy CM, et. al. Oral itraconazole therapy for mycotic keratitis. *Mycoses* 1988; 31(5): 271-9.
- 90.- Negroni R, Arechavala AI. Itraconazole: pharmacokinetics and indications. *Arch Med Res* 1993; 24(4): 387-93.
- 91.- O'Day DM, Head WS, Robinson RD, et. al. The evaluation of therapeutic responses in experimental keratomycosis. *Curr Eye Res* 1992; 11(1): 35-44.
- 92.- Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview. Part II *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 911-33.
- 93.- Thomas PA., Rasjasekaran J. *In vitro* and *in vivo* activity of itraconazole in the treatment of mycotic keratitis. *Rev Ibérica Micol* 1988; 5(1): 76-102.
- 94.- Van Cutsen J, Van Gerven F, Janssen PA. R66905, a new potent broad spectrum antifungal triazole with topical, oral and parenteral activity. *Rev Ibérica Micol* 1988;5(1): 110-2.
- 95.- Mohan M, Gupta SK, Kalra VK, et. al. Silver sulphadiazine in the treatment of mycotic keratitis. *Indian J Med Res* 1987; 85: 572-5
- 96.- Stern GA, Okumoto M, Smolin G. Combined amphotericin B and rifampin treatment of experimental *Candida albicans* keratitis. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 721-2.

- 97.- Komadina TG, Wolkes TDI, Shock JP, et. al. Treatment of *Aspergillus fumigatus* keratitis in rabbits with oral and topical ketoconazole. Am J Ophthalmol 1985; 99: 476-9.
- 98.- Tseng SH, Tang KY, Chao SC, et. al. Therapeutic lamellar keratectomy in the management of experimental keratomycosis. J Formos Med Assoc 1994; 50(4): 237-41.
- 99.- Khairallah SH, Byrne KA, Tabbara KF. Fungal keratitis in Saudi Arabia. Doc Ophthalmol 1992; 79(3): 269-76.
- 100.- Serdarevic O, Darrell RW, Krueger RR, et. al. Excimer laser therapy for experimental *Candida* keratitis. Am J Ophthalmol 1985; 99: 534-8.
- 101.- Casolari C, Nanetti A, Cavallini GM, et. al. Keratomycosis with an unusual etiology (*Rhodotorula glutinis*) : a case report. Microbiologica 1992; 15(1): 83-7.
- 102.- Panda A, Vajpayee RB, Kumar TS. Clinical evaluation of therapeutic keratoplasty in cases of keratomycosis. Ann Ophthalmol 1991; 23(10): 373-6.