



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO I.A.P. HOSPITAL “DR.
LUIS SÁNCHEZ BULNES”

**EPIDEMIOLOGÍA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LAS
QUERATITIS MICÓTICAS EN LA ASOCIACION PARA EVITAR LA
CEGUERA EN MEXICO**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA

PRESENTA:

DRA. VERONICA PAMELA URCULLO TERRAZAS

ASESOR:

DR. EVERARDO HERNANDEZ QUINTELA

Jefe de Servicio de Cornea

CIUDAD DE MÉXICO, 2017



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.

**EPIDEMIOLOGÍA Y RESPUESTA AL
TRATAMIENTO DE LAS QUERATITIS MICÓTICAS
EN LA ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA
EN MEXICO**

Dra. Verónica Pamela Urcullo Terrazas, Residente de 3º año

Email: pame.u.md@gmail.com

Esta revisión fue hecha en la Asociación para Evitar la Ceguera en México, hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”. Ubicado en calle Vicente García Torres No. 46, colonia Barrio San Lucas Coyoacán, CP 04030, ciudad de México; con número telefónico 1084-1400.

ÍNDICE

	Pág.
Introducción.....	4
Objetivos.....	7
Materiales y métodos.....	8
Resultados.....	10
Discusión.....	14
Conclusiones.....	16
Bibliografía.....	17

Introducción

Las queratitis micóticas representan una de las formas de infecciones microbianas más difíciles de diagnosticar y tratar con éxito. Las mayores dificultades están en llegar al diagnóstico preciso basados en las características clínicas y llegando a la confirmación microbiológica y aislamiento del agente causal. En cuanto al tratamiento la mayor dificultad se encuentra en la falta de antifúngicos tópicos y la falta de penetración, siendo estos menos efectivos que las preparaciones para queratitis bacterianas. Este tipo de infecciones en su mayoría presentan retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento adecuado, por lo cual es frecuente tener estadíos muy avanzados que requieran medidas heroicas para intentar salvar el órgano y preservar su función ¹.

Se presenta con mayor frecuencia en zonas tropicales y subtropicales, y su incidencia ha sido reportada en un 35%, siendo encabezado por *Fusarium* y *Aspergillus* como los causales más comunes. Ya que los hongos forman parte de la flora normal del ojo, el patógeno generalmente penetra de manera accidental. Algunos de los factores de riesgo encontrados son: trauma hasta en un 44%, uso de lentes de contacto, uso de medicamentos tópicos y sistémicos, antecedentes quirúrgicos, alteraciones preexistentes de la superficie ocular o enfermedades sistémicas. ^{2,13} Actualmente la queratitis infecciosa se mantiene como una de las causas más prevalentes de ceguera no reversible a nivel mundial, según datos de la OMS ³

Existe una gran variedad de microorganismos causales de queratomicosis. Un método de clasificación de los hongos aislados incluye 4 grupos: levaduras que incluye *Cándida spp.*; hongos filamentosos septados que incluye hifas no pigmentadas (*Fusarium spp.* y *Aspergillus spp.*) e hifas pigmentadas (*Alternaria spp.* y *Curvularia spp.*); hongos filamentosos no septados que incluyen *Mucor spp.*; y otros hongos. ^{1,12}

Como sabemos muchos de estos hongos pueden ser parte de la flora normal de la superficie ocular. Se han aislado en 3 – 28% de fondo de saco conjuntival en varias series, y en aún mayor frecuencia en pacientes con alteraciones de la superficie ocular (17-37%). En ojos sanos los agentes mas frecuentemente aislados son *Aspergillus spp.*, *Rhodotorula spp.*, *Candida spp.* y *Penicillum spp.* ¹

Un estudio de Vanzinni et al del año 2010 en 219 casos de queratomicosis en Mexico encontró afectación de pacientes de sexo masculino en una proporción de 4:1 respecto a las mujeres. *Fusarium solani* fue el hongo mas frecuente (37,2%), y el mayor numero de evisceraciones se presento en los pacientes afectados por el genero *Aspergillus* (26%). ⁴

Dentro de las manifestaciones clínicas se pueden encontrar: un infiltrado central, paracentral o periférico, con marcada irritación conjuntival e intraocular. Las principales características que nos hacen sospechar en una úlcera micótica son: infiltrado denso de bordes plumosos, lesiones satélites, presencia de hipopion y falta de respuesta al tratamiento antibacteriano ⁷

En cuanto a su tratamiento, aún no se dispone de un agente ideal, debido a su pobre penetración corneal, alta irritabilidad del tejido o toxicidad para la superficie ocular. La natamicina es el único antifúngico aprobado por la FDA para uso tópico. Este medicamento tiene poca penetración corneal sin embargo ha demostrado mejor agudeza visual final en comparación con el voriconazol tópico, además de menor probabilidad de perforación y necesidad de tratamiento quirúrgico.^{5,9} Se estudió también el efecto de Voriconazol oral en las úlceras corneales micóticas sin embargo no se encontró ningún beneficio con este tratamiento.^{6,14}

Objetivo general

El objetivo del estudio es conocer la epidemiología y respuesta al tratamiento de los pacientes con el diagnóstico de úlceras corneales micóticas que acudieron a la Asociación para Evitar la Ceguera en México en el periodo de Enero a 2012 a Enero 2017

Objetivos específicos

- Conocer los datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio
- Establecer los factores de riesgo más frecuentes que presentan
- Describir los tratamientos médicos y quirúrgicos más comúnmente realizados
- Determinar los principales agentes causales de úlceras micóticas en nuestro medio
- Buscar una relación entre el tiempo de evolución de la queratitis y la agudeza visual final

Material y métodos

Diseño: Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo en el cual se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico confirmado de úlcera micótica en el periodo de Enero de 2012 a Enero 2017.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Pacientes con diagnóstico clínico de queratomycosis, confirmados por frotis o cultivo.
2. Acceso al expediente para dar seguimiento al tratamiento, evolución clínica con o sin cirugía y resultado final en la capacidad visual.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Úlceras corneales de origen no micótico (bacterianas, postherpéticas, no infecciosas).
2. Frotis y cultivos negativos para hongos en las muestras de las lesiones de córnea.
3. Pacientes que no acudieron a consulta después de la confirmación del diagnóstico por microbiología, y que por lo tanto no iniciaron tratamiento específico

Las muestras obtenidas de cada paciente se inocularon en medios de cultivo en tubo para hongos y bacterias: agar Biggy, agar Emmons y agar Sabouraud glucosado. Los tubos se incubaron a 27°C durante más de 3 semanas. Se inocularon también placas de Petri con agar sangre y agar chocolate para cultivo de bacterias con incubación a 37°C, y se realizaron frotis que se tiñeron con ácido periódico de Schiff y Gram.

Identificación de los hongos filamentosos: La determinación del género y la especie de los hongos filamentosos se realizó por un estudio macroscópico y microscópico en el microcultivo de los aislamientos crecidos en agar Sabouraud glucosado y agar papa glucosado 12.

Identificación de las especies de hongos levaduriformes. Todos los aislamientos levaduriformes se resembraron en agar Sabouraud glucosado.

Manejo de los datos y análisis estadístico: Todos los datos obtenidos inicialmente fueron ingresados en una base de datos en hoja Excel. Los datos se presentan como la media \pm desviación estándar de la media. Los datos se analizaron con la prueba *t* de student de dos colas, o donde sea apropiado, mediante regresión lineal logarítmica. Se aceptaba significancia estadística si el valor *p* era menor de 0.05. Los datos se analizaron utilizando el software estadístico GraphPad Prism versión 6.0 (GraphPad Software, Inc.; La Jolla, CA).

Resultados

En total se revisaron 76 expedientes de pacientes en los cuales se pudo confirmar el diagnóstico de úlcera micótica mediante tinción y cultivo. Veinticuatro pacientes (31.6%) fueron de sexo femenino y cuarenta y dos pacientes (68.4%) de sexo masculino (Fig 1). La edad promedio fue de 44.76 ± 14.99 años (rango de 1 a 85 años). Los factores predisponentes más encontrados fueron trauma vegetal (27.6%), uso de esteroides tópicos (23.6%), trabajo en el campo (21%) y uso de lentes de contacto (12%). También fue frecuente la asociación a Diabetes mellitus (22,3%) (Tabla 1).

La identificación de los elementos fúngicos se obtuvo por tinción y cultivo de raspados corneales. En 79% de los pacientes el hongo aislado fue filamentoso y en 21% levadura. El agente más frecuentemente aislado fue *Fusarium* spp (39.5%), seguido de *Candida* spp (17%) y *Aspergillus* spp (10.5%); otras especies de hongos encontradas fueron *Penicillium* spp, *Alternaria* spp., *Exophiala* spp., *Phialemonium* spp. y *Scedosporium* spp. En un 8% de las muestras el hongo que se observó no pudo ser identificado (Fig 2).

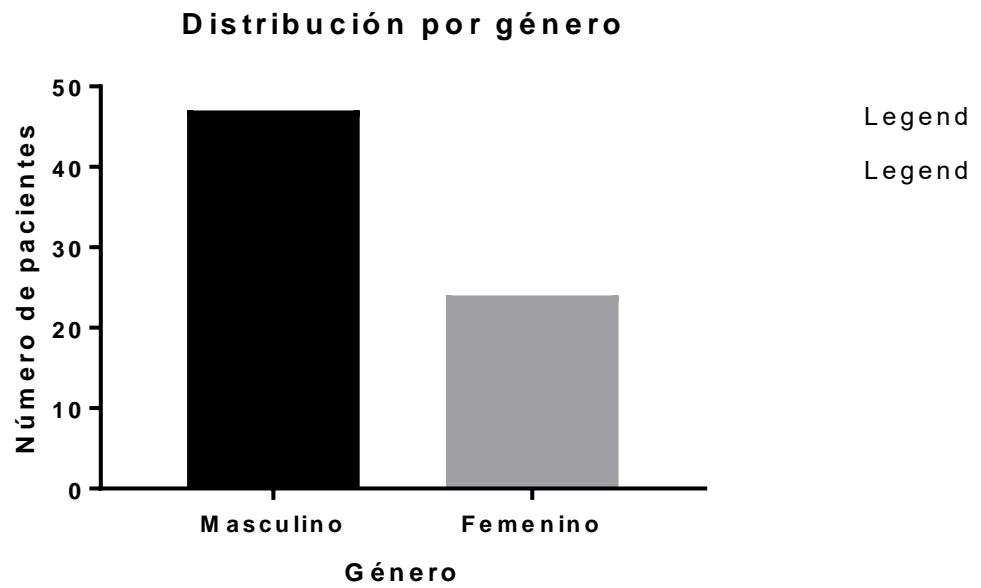


Figura 1: Distribución de los pacientes por género

Factor de riesgo	Total %
Trauma vegetal	27.6
Esteroides tópicos	23.6
Trabajo en el campo	21
Diabetes mellitus	22.3
Uso de LDC	12
Ninguno	14.5

Tabla 1: Factores de riesgo presentes en los pacientes

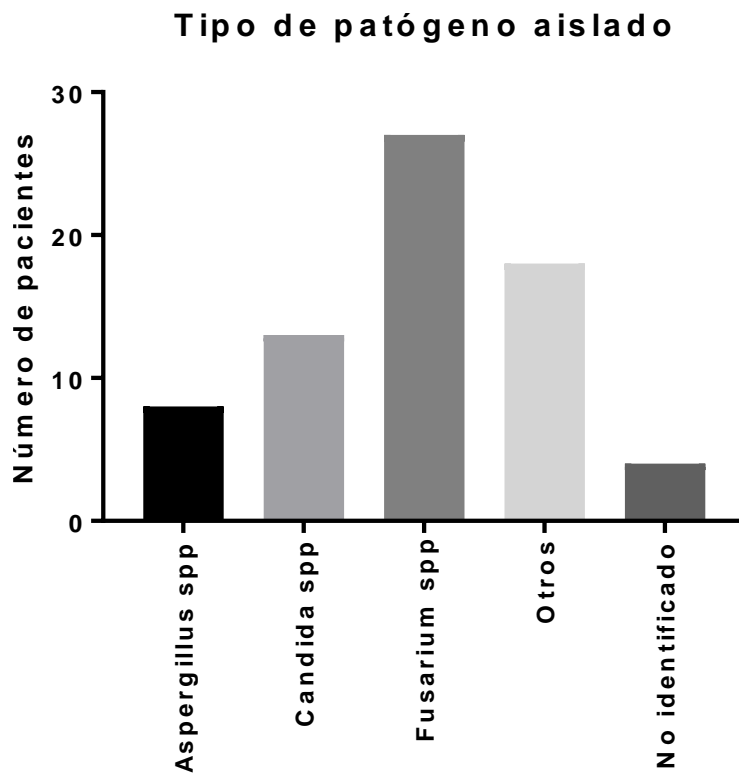


Figura 2: Tipos de patógenos aislados por microbiología en los raspados corneales de los pacientes

El tratamiento fue solo médico en 45% de los pacientes y 55% requirieron algún tipo de manejo quirúrgico. Los fármacos antifúngicos más frecuentemente utilizados fueron Natamicina y Voriconazol tópicos, e Itraconazol por vía oral.

Mediante el análisis de regresión se pudo observar que el tiempo de evolución sí se correlaciona con la AV mostrando que a mayor tiempo de evolución antes del peor AV final ($p = 0.0001$). (Fig 3).

Correlación del tiempo de evolución con la AV final

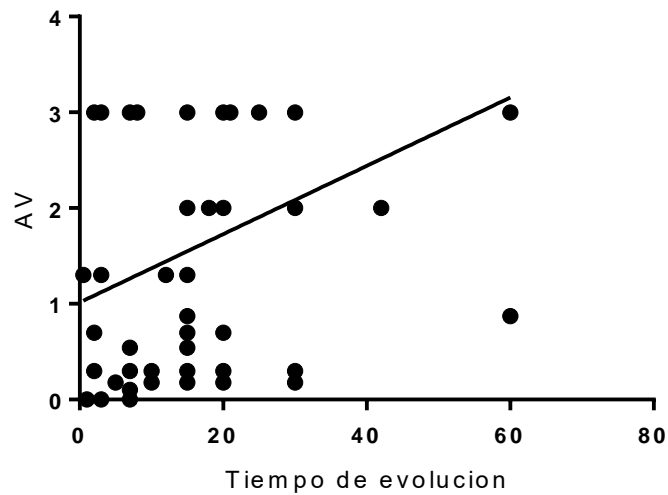


Figura 3: En la presente gráfica se observa la correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la agudeza visual final en LogMAR

Discusión

La queratitis micótica en nuestro medio continúa siendo una causa frecuente de baja visual severa, llegando inclusive a pérdida total de la visión en muchos de los casos. El género más frecuentemente afectado es el masculino, esto probablemente asociado al mayor riesgo de trauma ocular presente en estos pacientes. Dentro de los factores de riesgo, en países desarrollados, está tomando cada vez más importancia el uso de lentes de contacto ¹¹ y las enfermedades sistémicas autoinmunes asociadas como pueden ser el síndrome de Sjögren o el penfigoide cicatrizal ⁷; sin embargo en nuestro hospital el principal factor de riesgo sigue siendo el trauma vegetal, esto muy asociado al trabajo en el campo sobre todo en regiones húmedas y cálidas de nuestro país. Tomando en cuenta que nos encontramos en un hospital de tercer nivel, la mayoría de los casos recibidos han sido multitratados y por lo tanto, como pudimos determinar en este estudio, el uso de esteroides tópicos es un factor que frecuentemente está presente aumentando la severidad del cuadro.

En cuanto a los agentes causales pudimos observar que la mayoría de los hongos aislados son de tipo filamentosos siendo el género *Fusarium* el principal, como se reporta en otros estudios realizados en la región ^{4,8}. Sin embargo llama la atención que en nuestro estudio el segundo agente causal más frecuente no fue *Aspergillus* como en la mayoría de las series, si no *Cándida* spp, lo cual podría estar asociado a la alta prevalencia de enfermedades como Diabetes mellitus, tan frecuente en

nuestro medio, la cual produce un grado de inmunosupresión y predisposición a este tipo de agentes.

Se encontró una importante correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad a la llegada al hospital y la agudeza visual final obtenida tras el tratamiento, pudiendo observar que los pacientes que son diagnosticados después de un tiempo considerable presentan de forma casi invariable un mal pronóstico para la visión, necesitando en muchos casos múltiples procedimientos quirúrgicos y llegando inclusive a la pérdida total de la visión o del órgano.

Por lo tanto consideramos que es fundamental la educación tanto de los pacientes como del personal de salud, para lograr que en los centros de atención primaria, farmacias u otros lugares de primer contacto sean capaces de identificar a los pacientes en riesgo, tanto por los antecedentes como por el cuadro clínico y sean referidos a un centro de atención oftalmológica especializado para el manejo adecuado, evitando de esta forma el uso empírico de esteroides tópicos los cuales pueden acelerar la progresión; y logrando iniciar un tratamiento específico en estadios tempranos de la enfermedad para así poder lograr los mejores resultados para el paciente.

Conclusiones

Encontramos que *Fusarium*, *Candida* y *Aspergillus* spp son los géneros más frecuentemente aislados en úlceras micóticas. La queratitis micótica es más frecuente en hombres en edad productiva. El factor de riesgo más comúnmente asociado es el trauma vegetal. El principal factor que determina la agudeza visual final es el tiempo de evolución desde el inicio del cuadro hasta el inicio del tratamiento específico, observando que a mayor tiempo el pronóstico visual es peor.

Bibliografía

1. Krachmer J., Mannis M., Holland E. *Cornea Fundamentals, diagnosis and management*. 3rd ed. Mosby, 2011
2. Villegas Flores M, Castellanos Gonzalez M Beltran Diaz de la Vega. Análisis de queratitis micóticas en un hospital de tercer nivel. *Rev Mex Oftalmol* 2012 231-9.
3. Witcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ*, 2001. 79(3):214-21.
4. Vazzini Zago V., Manzano-Gayosso P, Hernández Hernández P. Queratomicosis en un centro de atención oftalmológica en la Ciudad de México. *Rev Iberoam Micol*, 2010. 7(2):57–61
5. Prajna V., Krishnan T, Mascarenhan M. et al. The Micotic Ulcer Treatment Trial. *JAMA Ophthalmol*, 2013, Vol. 131 (4).

6. Prajna V., Krishnan T., Rajaraman R. et al. Effect of Oral Voriconazole in Fungal Keratitis in the Micotic Ulcer Treatment Trial II. *JAMA Ophthalmol*, Published online October 27, 2016.
7. Jurkunas U., Behlau I., Colby K. Fungal Keratitis: Changing Pathogens and Risk Factors. *Cornea* Volume 28, Number 6, July 2009
8. Perez-Balbuena A., Vanzzini V. , Valadez J., Campos X. Fusarium Keratitis in Mexico. *Cornea* Volume 28, Number 6, July 2009
9. Sharma S, Das S, Viridi A, et al. Re-appraisal of topical 1% voriconazole and 5% natamycin in the treatment of fungal keratitis in a randomised trial. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(9):1190-1195.
10. Harissi-Dagher M, Colby K. Fungal infections of the cornea. *Contemp Ophthalmol*. 2006;5:1–8.
11. Alfonso EC, Cantu-Dibildox J, Munir WM, et al. Insurgence of Fusarium keratitis associated with contact lens wear. *Arch Ophthalmol*. 2006;124: 941–947.
12. Tanure MAG, Cohen EJ, Sudesh S, et al. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania. *Cornea*. 2000;19: 307–312.
13. Acharya NR, Paton B, Colby KA. Spectrum of fungal keratitis at Massachusetts Eye and Ear Infirmary. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44 (Suppl):1410.
14. Bunya VY, Hammersmith KM, Rapuano CJ, et al. Topical and oral voriconazole in the treatment of fungal keratitis. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143:151–153.