



Universidad Nacional del Nordeste
Facultad de Medicina
Maestría en Micología Médica

**QUERATITIS MICOTICAS EN EL HOSPITAL
OFTALMOLOGICO “DOCTOR ENRIQUE DEMARIA”
SANTIAGO DEL ESTERO, ARGENTINA**

Maestrando

MARIA DEL VALLE CINQUEGRANI

Director

LICENCIADA MAGDALENA MANGIATERRA

Codirector

DOCTOR EDGAR RODRIGUEZ AMICONE

AÑO 2016

DEDICATORIA

A la memoria de mi madre

A mi familia

A mi tierra santiagueña

AGRADECIMIENTOS

A mi Directora Magdalena Mangiaterra por el inmenso apoyo, la gran disposición para compartir sus conocimientos, su amistad y su presencia durante la elaboración de esta tesis.

A Claudio Szarfsztejn por haberme abierto las puertas de su casa y por su generosidad en todo este proceso.

Al Doctor Mario Palavecino por haberme permitido incursionar en el área de la oftalmología.

Al Doctor Edgar Rodríguez Amicone por haberme facilitado realizar este trabajo y compartido sus experiencias.

Al actual Director del Hospital Oftalmológico “Doctor Enrique Demaria”, Pablo Passone.

A los médicos oftalmólogos, médicos residentes, enfermeras y administrativos del Hospital Oftalmológico “Enrique Demaria”.

A los Doctores Gustavo Giusiano, Julián Serrano, Florencia Rojas, Yeni Rivera y Cecilia Abalos por su valiosísima colaboración.

A la Señora Ana Gabriela Corneli Técnica en laboratorio por su invaluable asistencia, dedicación y apoyo.

A mis compañeras, amigas y colegas del Hospital “Suarez Rocha”.

A mis amigas María Eugenia Facino, Lidia Labarre y Alicia Manzur por animarme y apoyarme en todo momento.

A mi compañero de la vida Mario, a mi padre y a mis hermanos.

A todos ellos MUCHAS GRACIAS.

ÍNDICE

Dedicatoria	
Agradecimientos	
RESUMEN	Página 1
1-INTRODUCCION	Página 3
1a- La Cornea	Página 3
1b- Queratitis	Página 5
1c- Queratitis micótica	Página 9
1d- Diagnóstico	Página 12
1e- Tratamiento	Página 13
1f- Antifúngicos	Página 14
1g- Sensibilidad antifúngica	Página 17
2- JUSTIFICACION	Página 18
3- HIPOTESIS	Página 20
4- OBJETIVOS	Página 21
4a- Objetivo General	Página 21
4b- Objetivos Secundarios	Página 21
5- MATERIALES Y METODOS	Página 22
6- RESULTADOS	Página 27
7- DISCUSION	Página 31
8- CONCLUSIONES	Página 37
9- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	Página 38
10- ANEXO	Página 45
11- GLOSARIO	Página 49

RESUMEN

Según la OMS la queratitis infecciosa es una de las causas más prevalentes de ceguera irreversible a nivel mundial. Las principales causas varían según la región geográfica, el nivel socioeconómico y la presencia de factores de riesgo. La infección corneal por hongos oscila entre 4 y 60% según la región geográfica que se exponga. Es más frecuente en áreas rurales de zonas tropicales y subtropicales de los países en vías de desarrollo. En estos sitios el factor predisponente más frecuente es un cuerpo extraño de origen vegetal. Puede ser ocasionada tanto por hongos filamentosos como por levaduras. La queratitis fúngica es una afección de difícil diagnóstico y tratamiento complejo por la carencia de tratamientos efectivos, requiriendo injertos corneales y enucleaciones.

En el laboratorio de Análisis Clínicos y Microbiológicos del Hospital Oftalmológico “Doctor Enrique Demaría”, Santiago del Estero- Argentina, las fallas terapéuticas eran frecuentes pues la mayoría de las queratitis eran tratadas como bacterianas, por sus similares características, sin un análisis microbiológico previo adecuado. Debido a esto, el objetivo principal del presente trabajo fue demostrar que la incidencia de queratitis micóticas era mayor que la de la queratitis producida por bacilos Gram negativos y los objetivos secundarios, identificar a nivel de especie los hongos involucrados y evaluar su sensibilidad antifúngica.

Entre julio de 2013 y noviembre de 2014 se analizaron 73 muestras de abscesos corneales que ingresaron al laboratorio del Hospital. De ellas 21 (28,8 %) fueron hongos, 10 (13,7%) bacilos Gram negativos, 7 (9,6%) cocos Gram positivos y 35 (47,9%) negativas.

Los hongos fueron identificados teniendo en cuenta su macro y micro morfología. *Fusarium* (9/21) fue el género más frecuente seguido por distintos géneros de dematiáceos (5/21), *Candida* (4/21), *Penicillium* (2/21) y *Cylindrocarpon* (1/21).

Los hongos filamentosos encontrados fueron en su mayoría resistentes a los antifúngicos ensayados, salvo a terbinafina con la que se obtuvieron CIM menores o iguales a 1ug/ml. Las 4 cepas de levaduras fueron sensibles a anfotericina B, itraconazol y voriconazol. Una cepa fue sensible a fluconazol, 1 resistente y 2 sensibles dosis dependiente.

La frecuencia por sexo, edad y factor predisponente coincide con la registrada en áreas geográficas con características climáticas y socioeconómicas similares a las de la región en cuestión.

También se comparan los resultados de la experiencia actual con una realizada entre los años 2006 y 2008 en el mismo hospital.

Se destaca la importancia de hacer el estudio micológico a todas las muestras de abscesos corneales, de identificar los agentes a nivel de especie y la necesidad contar con un antifúngico adecuado y efectivo para el tratamiento de las **queratitis micóticas**.

1-INTRODUCCION

1 a- La córnea

El sentido de la vista brinda el 80% de la información del medio que nos rodea, dependiendo esto de diferentes estructuras oculares tales como la **córnea**, la retina, la vía óptica, la corteza visual y el humor acuoso, cristalino y vítreo. La **córnea** es el primer medio refringente del ojo y la estructura inicial visible del globo ocular; su transparencia y brillo son expresión de salud, por lo tanto, le corresponde a esta estructura anatómica del ojo cumplir además de su función visual, dióptrica y protectora, la de expresar sentimientos y estados de ánimo (1, 2).

Embriológicamente deriva del ectodermo y del mesodermo superficial. En el recién nacido la **córnea** es relativamente grande, midiendo cerca de 10 mm en sentido vertical, alcanza el tamaño adulto el primer año de vida. Se nutre de los vasos pericorneales, del humor acuoso y del oxígeno contenido en las lágrimas; además está provista abundantemente de nervios procedentes de los nervios ciliares (1, 2).

La **córnea** consiste en una lente cóncavo-convexa con la cara anterior en contacto íntimo con la **película lagrimal precorneal** y la cara posterior bañada por el **humor acuoso**. Estos líquidos permiten a la **córnea** carecer de vascularización pues son los máximos responsables de mantener sus requerimientos fisiológicos (3, 4).

Tiene dos funciones fundamentales:

- a) proteger las estructuras intraoculares
- b) permitir la transmisión de la luz, y por la refracción ayudar a su focalización en el fondo del ojo (2, 3).

La **córnea** representa una sexta parte de la superficie del ojo, en su periferia se transforma gradualmente en **esclera**, siendo la zona de transición entre ambas estructuras el **limbo**. La **córnea** y la **esclera** forman la cubierta externa del ojo y a la vez son el sostén y la protección de los tejidos intraoculares (2, 3, 4, 5,).

La **córnea** está compuesta por 5 estratos (Figura 1), tres son capas celulares y dos no lo son (2, 3, 4, 5, 6).

Figura 1

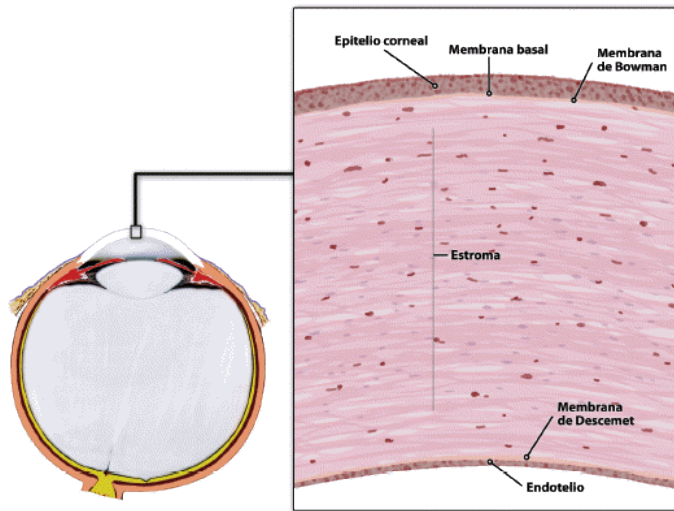


Figura 1. Imagen histológica de córnea normal (200x): epitelio corneal estratificado y membrana de Bowman (A), estroma (B), membrana de Descemet (C) y endotelio (D).

Figura1. Imagen histológica de la córnea. Tomada de Fernández A, *et al.*2008 (7).

Los estratos de la **córnea** son:

- Epitelio
- Cápsula de Bowman
- Estroma
- Membrana de Descemet
- Endotelio

El **epitelio** corneal es el epitelio escamoso estratificado más organizado del organismo humano, representa alrededor del 10% de la estructura total de la **córnea**, se considera una continuación del epitelio de la conjuntiva, cumple con la función de conservar la transparencia y las características refractivas de la cornea, mantiene actividad metabólica y actúa de barrera a los agentes externos. Son pocos los microorganismos que pueden atravesar el **epitelio** por sí mismos, entre ellos *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella* spp. y *Corynebacterium diphtheriae* (7). Tiene fuerte resistencia a la abrasión y capacidad de cicatrizar rápidamente; una erosión puntual puede recuperarse en 3 horas y una más profunda en pocos días (1,4). Las células primordiales del **limbo** son la fuente de las

nuevas células epiteliales y aseguran su renovación constante. De aquí la importancia del **limbo** en casos de gran destrucción de la superficie ocular (4, 5,6).

Entre las células basales del **epitelio** y la **cápsula de Bowman** hay una **membrana basal** de 60 a 65 nm de espesor, que es igual a las membranas basales de otros tejidos (3).

El **estroma** representa el 90% del espesor corneal. Está formado por fibras de colágeno, principalmente de tipo I, una matriz extracelular fundamentalmente compuesta de colágeno, glicoproteínas y por fibroblastos productores de colágeno y proteoglicanos, conocidos como queratocitos. La disposición de las fibras y de las láminas del **estroma** aseguran la transparencia y la resistencia de toda la estructura corneal (2, 3, 4, 5, 6).

La **membrana de Descemet** es una lámina basal segregada por el endotelio. Consta de una zona “estriada anterior” y una zona “no estriada posterior”. Esta última es regenerada por el **endotelio** a lo largo de la vida (2, 3, 4, 5, 6).

El **endotelio** corneal es una capa de células hexagonales, muy planas, de aproximadamente 5 μm de espesor. Después del nacimiento estas células no se reproducen. Las células endoteliales son las células oculares con mayor cantidad de mitocondrias y organelas detrás de los fotorreceptores. La función del **endotelio** es regular el transporte de fluidos y solutos entre los compartimentos acuosos y estromal (2, 3, 4, 5, 6).

La **córnea** está inervada por una rica trama de nervios sensitivos provenientes de la división oftálmica del nervio trigémino. Tras formar un plexo anular en el limbo, pierden sus vainas de mielina y penetran en el estroma anterior, desde donde perforan la **membrana de Bowman** y penetran en el **epitelio**, en donde se encuentran sus terminaciones. La concentración de estas terminaciones es de 20 a 40 veces mayor que en la pulpa dental y entre 300 a 600 veces más que en la piel, con mayor densidad en los dos tercios centrales de la córnea. Esto indicaría que la lesión sobre una sola célula epitelial sería suficiente para provocar la percepción dolorosa (4,5).

La característica más importante de la **córnea** es la transparencia que depende básicamente de: 1) la ausencia de vasos sanguíneos; 2) la regularidad y homogeneidad del **epitelio** y, 3) de la organización del colágeno, de las moléculas de glicosaminoglicanos, de las proteínas y de las células. Para la correcta transmisión de luz

es esencial que la disposición de las fibras y su diámetro sean constantes. De la misma manera la adecuada cantidad de agua garantiza que los proteoglicanos ocupen el mismo espacio y con ello mantengan las fibras de colágeno en posición ordenada (2, 3, 4, 5, 6). El poder refractivo de la córnea representa las dos terceras partes de la refracción total del ojo. La integridad física y funcional del **epitelio** y del **endotelio** es lo que mantiene esta delicada propiedad. El poder dióptrico total de la **córnea** se sitúa entre 42 y 42'5 dioptrías, aproximadamente el 70% del sistema óptico del ojo (3, 4, 5).

1b- Queratitis

La queratitis es una inflamación que afecta a la **córnea**. Puede ser no infecciosa, originada por una lesión relativamente leve como un rasguño o por trastornos inmunológicos, o bien puede ser infecciosa, cuando es causada por virus, bacterias, hongos o parásitos (8). En ocasiones, las úlceras que se forman en la **córnea** pueden llegar a ser graves y ocasionar disminución en la agudeza visual por alteración de la transparencia. Si afectan sólo el **epitelio** se llaman queratitis superficiales. Son las más frecuentes y suelen curar sin secuelas. Si afectan a capas más profundas se llaman queratitis ulcerativas. Son menos frecuentes pero pueden ser graves. En ocasiones dejan cicatrices (leucomas) que, si son centrales, pueden comprometer la visión (5).

Cuando existe un daño mínimo del **epitelio**, como sucede en los usuarios de lentes de contacto o por la presencia de un cuerpo extraño en la **córnea**, puede desencadenarse un proceso ulceroso que de origen a una infección. Esto ocurre con mayor frecuencia en personas que tienen cierto grado de inmunodeficiencia como los diabéticos que sufren colagenopatías o en quienes la flora conjuntival está alterada por el uso continuo de colirios mixtos de antibióticos y esteroides (5,8).

La **úlceras corneal** se define como un proceso de infiltración corneal con pérdida de sustancia, originado por un traumatismo o por la invasión de microorganismos (7). Actualmente la queratitis infecciosa se mantiene como una de las causas más prevalentes de ceguera no reversible a nivel mundial según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (5,8).

Los factores predisponentes capaces de llevar a la aparición de una **úlceras corneal** pueden ser endógenos, exógenos o la combinación de ambos (2,7).

Factores endógenos

- Desórdenes palpebrales (entropión, blefaritis y lagofthalmías)
- Alteración de la **película precorneal** (hiposecreción lagrimal y dacriocistitis)
- Desórdenes conjuntivales (tracoma, penfigoide ocular)
- Desórdenes corneales (úlceras herpéticas, queratopatía herpética)
- Afección epitelial previa.
- Desórdenes sistémicos: diabetes, alcoholismo, desnutrición, alteraciones del sistema inmunológico

Factores exógenos:

- Traumatismos o laceraciones corneales.
- Cuerpo extraño
- Lentes de contacto
- Colirios mixtos

Ante la presencia de un absceso corneal no resulta fácil predeterminar cuál fue el agente etiológico habida cuenta de que la **córnea**, presenta una escasa capacidad de respuesta ante distintos tipos de agresión. Ya sea frente a microorganismos, a las enzimas proteolíticas o a las toxinas originadas por los mismos, las formas de reacción corneal se limitan a edema, úlcera, infiltración, necrosis, colagenolisis y neovascularización. Ciertas características de las **úlceras corneales** pueden sugerir un agente específico, pero actualmente se considera que un diagnóstico confiable no puede ser hecho por la apariencia clínica únicamente, la investigación microbiológica debe llevarse a cabo (5,9). En el diagnóstico clínico, a todo paciente con sospecha de queratitis se le debe hacer estudio de agudeza visual y examen oftalmológico bajo lámpara de hendidura.

Las lesiones de la **córnea** se pueden describir, como en el caso del presente estudio, de acuerdo a la clasificación de las queratitis microbianas graves de "Dan B. Jones" (10) de la siguiente manera:

Grado I: **úlceras corneales** de menos de 2 mm de diámetro, no axil, en tercio medio del estroma, sin alteración estructural y con mínima inflamación del segmento anterior.

Grado II: **úlceras** de 2 a 6 mm de diámetro, central, invade hasta tercio medio del parénquima, con alteraciones estructurales que respetan el tercio posterior de la **córnea**, inflamación moderada a severa del segmento anterior.

Grado III: **úlcer**a de más de 6 mm, ocupa el tercio posterior de la **córnea**, con perforación presente o probable de la **membrana de Descemet**, con hipopion y marcada congestión del segmento anterior.

El diagnóstico diferencial se establecerá en base al interrogatorio y al examen directo, el mismo podrá descartar agentes fisicoquímicos y paralelamente puede dar valiosos datos acerca de las condiciones que facultaron la infección de la **córnea**. En todos los casos de queratitis aguda es necesario considerar la evolución del absceso. Si lleva pocas horas desde un antecedente válido, el microorganismo involucrado casi obligatoriamente es una bacteria Gram positiva o Gram negativa y de rápido crecimiento. Dentro de este grupo se deben considerar *Staphylococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa* especialmente si existe gran actividad colagenolítica, *Proteus* sp, *Neisseria gonorrhoeae* y *Moraxella lacunata* (2, 5, 7, 13). Si la evolución es algo más lenta, de 2 a 4 días, hay que agregar a la lista anterior una enorme cantidad de otras bacterias como posibles agentes patógenos. En los abscesos que tienen una evolución tórpida de 1 a 2 semanas el agente puede ser *Staphylococcus epidermidis*, alguna bacteria Gram negativa anaerobia o un hongo. Los agentes parasitarios que producen abscesos corneales son las diferentes variedades de *Acanthamoeba*. Nunca debe descartarse su presencia en casos de queratitis aguda con 1 a 2 meses de evolución tórpida, con mejorías y empeoramientos sucesivos, gran absceso rodeado de infiltrado inmunitario y **córnea** ya vascularizada en extenso (5, 7, 12). La queratitis por *Herpes simplex* es producida por herpes virus humanos tipo 1 y 2. La infección primaria puede ser ocular o no, produciéndose después de ella un periodo de latencia en el que el ADN del virus puede encontrarse tanto en las neuronas del ganglio trigémino como en la **córnea**. Las reactivaciones del virus producen una gran morbilidad en lo pacientes, dejando muchas veces secuelas que conducen a una queratoplastia. El avance en el conocimiento de la respuesta inmune contra el virus sin duda implicará grandes mejoras en el tratamiento de las queratitis herpéticas (2, 7, 13).

Las principales causas de la queratitis infecciosa varían enormemente según la región geográfica, el nivel socioeconómico, la presencia de factores de riesgo como el uso de lentes de contacto, historia de trauma ocular y comorbilidades (6, 10, 11).

Con el advenimiento de los antibióticos la cantidad de úlceras corneales infecciosas ha disminuido grandemente. Sin embargo el uso indiscriminado de colirios mixtos, corticoides y antibióticos, produce alteración de la flora conjuntival que favorece en cierta medida el desarrollo de algunas úlceras, especialmente las micóticas.

1-c Queratitis micóticas

La primera descripción de una infección fúngica de la **córnea** (**queratomicosis**, **queratitis micóticas** o **fúngica**) fue hecha por Leber en 1879 en un paciente que tenía una **úlceras corneal** causada por *Aspergillus* spp. (14,15). Estas infecciones son un desafío para los oftalmólogos por su tendencia a mimetizar otros tipos de inflamación estromal y porque su tratamiento está restringido por la disponibilidad de agentes antifúngicos efectivos y su capacidad de penetrar los tejidos corneales (5, 16).

La **queratitis fúngica** es una causa frecuente de enfermedad corneal en regiones tropicales y subtropicales del mundo (8,17). A nivel mundial representa entre el 4% y el 60% de las úlceras corneales infecciosas (8,19). Esta amplia distribución resulta de la interacción de factores tales como condiciones socioeconómicas, características biogeografías y diferencias climáticas. El uso de lentes de contacto es la causa más frecuente en países desarrollados, mientras que en los países que están en vía de desarrollo la principal causa es el ingreso de un cuerpo extraño de origen vegetal y a nivel global es el creciente uso de los corticoides tópicos oculares. En los países en desarrollo de áreas tropicales y subtropicales puede llegar a representar el 50% o más, de todos los casos de queratitis infecciosa (8,15, 16, 18, 20).

Globalmente, en los últimos 20 a 30 años, el número de casos de **queratitis fúngica** aumentó. El incremento de la incidencia de la **queratitis fúngica** es atribuido sobre todo a un mayor reconocimiento de las características clínicas, mejoría en las técnicas de aislamiento en el laboratorio y mejor reporte de los casos, sin embargo algunos atribuyen este aumento de la incidencia al creciente uso de lentes de contacto y al uso indiscriminado de corticoides y antibióticos (10, 21,22).

La importancia de la **queratomicosis** en oftalmología radica en las dificultades diagnósticas y terapéuticas que afectan el pronóstico. Es una de las patologías oculares de más difícil manejo. La **queratitis micótica** sólo se produce si existe un traumatismo o una microlesión ya que los hongos no pueden penetrar en el **epitelio** corneal intacto. El traumatismo es el factor predisponente más frecuente, seguido por las enfermedades sistémicas y las cirugías previas (7, 17, 22, 23). El cuerpo extraño origina abrasiones en la **córnea** y los propágulos fúngicos depositados en él, se implantan en el tejido corneal. Una vez inoculados en la **córnea**, la replicación celular ocurre por gemación con

formación o no de pseudohifas en el caso de levaduras y por formación de hifas en el caso de hongos filamentosos. Los hongos producen diversas enzimas que digieren el tejido corneal y permiten su invasión. Pueden sintetizar sustancias que se depositan en el medio extracelular formando un biofilm en el que quedan incluidos y protegidos de las defensas del organismo y de los agentes terapéuticos antifúngicos. Los polimorfonucleares que migran hacia la **córnea** normalmente son incapaces de fagocitar a los hongos en este estado, liberan entonces enzimas lisosomales leucocitarias que favorecen la lisis y necrosis del **estroma** (1,7).

Casi cualquier especie de hongo puede causar infección corneal, pero relativamente pocas se ven con regularidad, las encontradas usualmente son las de *Fusarium*, *Aspergillus*, *Candida* y *Curvularia* (9,18). La frecuencia de especies aisladas es variable y depende de las condiciones climáticas del lugar del estudio.

Los géneros de hongos comúnmente involucrados en la India como causantes de **queratomicosis** son especies de *Fusarium*, *Aspergillus*, *Candida*, y *Curvularia* (7, 24).

En China, además de *Fusarium solani*, también se informan como causa frecuente de lesiones corneales a *Alternaria alternata*, *Acremonium* spp., *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp. y *Paecilomyces* spp. (25).

En México en un estudio retrospectivo en 200 pacientes con diagnóstico de queratitis infecciosa supurativa, la frecuencia de **queratomicosis** fue del 9% y se identificaron especies de *Fusarium*, *Acremonium*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Paecilomyces*, *Alternaria*, *Curvularia* y *Cladosporium* (26).

En el Cuadro 1, se muestran los taxa que con más frecuencia son agentes de **queratomicosis** a nivel mundial. Tomado de Valenzuela G. y Díaz MC. (27).

Cuadro 1.- Hongos más frecuentes en **queratomicosis**

Hongos	Frecuencia relativa
<i>Fusarium</i>	30-55%
<i>Aspergillus</i>	20-35%
Dematiáceos	15-25%
<i>Candida albicans</i>	15-20%
<i>Candida</i> (otras especies)	1-5%

Se reconocen dos formas básicas de **queratomicosis**, aquellas ocasionadas por levaduras y hongos afines, particularmente *Candida* spp y las debidas a hongos filamentosos (especialmente *Fusarium* y *Aspergillus*) que comúnmente ocurren en zonas tropicales y subtropicales (5, 7, 16, 18).

Se considera que la queratitis por hongos filamentosos sucede después de un trauma. Este es el factor predisponente clave en las personas involucradas en trabajos rurales o cualquier otro tipo de trabajo al aire libre. El agente traumatizante, de origen vegetal o animal o partículas de polvo, implanta directamente los propágulos fúngicos en el estroma corneal o bien produce abrasiones del **epitelio** que permiten la invasión por hongos exógenos. Factores predisponentes menos frecuentes son: la administración previa de corticosteroides o drogas antibacterianas, las incompetencias inmunológicas, la conjuntivitis alérgica y el uso de lentes de contacto. La **queratomicosis** puede comprometer cualquier parte de la **córnea**. Las lesiones se presentan como un infiltrado blanco grisáceo con márgenes irregulares, plumosos, con líneas que se extienden más allá de la úlcera en el **estroma** sano, infiltrado estromal granular multifocal (lesiones satélites), anillo inmunológico, pliegues en **Descemet** e iritis moderada pueden estar presentes. La evolución después de una semana es a una placa endotelial con hipopion. Cada caso de queratitis por hongos filamentosos, si bien puede tener las características básicas enunciadas, puede diferir de otros dependiendo del agente etiológico (1, 5, 10, 16, 28).

La queratitis por *Candida albicans* (*C. albicans*) y hongos relacionados se desarrolla de forma característica asociada a enfermedad corneal preexistente (secreción lagrimal insuficiente, defectos en el cierre de los párpados) o a condiciones sistémicas (diabetes, inmunosupresión); este tipo de queratitis también puede desarrollarse sobre defectos epiteliales preexistentes debidos a una infección herpética o causados por lentes de contacto. Se manifiesta como una úlcera blanco amarillenta con supuración densa, con mayor focalización en placas ovas, sobre elevadas rodeadas por edema estromal (1,16, 21).

Se describe que en el curso de las infecciones micóticas oculares, los síntomas más característicos son sensación de cuerpo extraño, dolor leve progresivo, fotofobia, visión borrosa, secreción ocular, lagrimeo, blefaroespasma, disminución de la agudeza visual, edema palpebral y quemosis (1, 22).

1d- Diagnóstico

El diagnóstico de la **queratitis fúngica** es difícil y está basado en la clínica y el laboratorio. Los hallazgos más frecuentes al examen oftalmológico son el compromiso epitelial y el estromal. La investigación microbiológica debe ser siempre realizada cuando se sospecha una infección micótica. El alto grado de sospecha por parte de los oftalmólogos es fundamental (5).

La rapidez del diagnóstico es esencial en los casos de queratomycosis (6). Las infecciones micóticas son de evolución muy tórpida y pueden tener efectos devastadores, presentan peor pronóstico que las queratitis bacterianas probablemente por la carencia de tratamientos efectivos requiriendo injertos corneales y enucleaciones (1,20).

El diagnóstico clínico de presunción debe apoyarse en el examen microscópico directo y en el cultivo del material tomado de la úlcera; ambos procedimientos permiten establecer el diagnóstico etiológico y una terapéutica específica racional. En todos los casos es imprescindible la adecuada toma de muestra. La obtención de ésta se realiza por raspado de la base y los bordes de la ulceración con una espátula de platino estéril, de ser posible bajo biomicroscopio. Antes del raspado se instila colirio anestésico, aunque algunos autores desaconsejan su uso pues podría tener efecto inhibitorio sobre el crecimiento del hongo (5).

Varias técnicas de examen microscópico directo permiten un rápido diagnóstico presuntivo: hidróxido de potasio al 10%, (sensibilidad de 75%-90%), tinción de Gram (sensibilidad de 45%-73%), tinción de azul de lactofenol (sensibilidad de 70%-80%) y las tinciones específicas para hongos: metenamina-plata de Gomori, blanco de Calcofluor y Ácido Periódico de Schiff tienen una sensibilidad de 80%-90%. La experiencia del observador y una exhaustiva búsqueda de microorganismos por todo el extendido son muy importantes. (5, 7, 10, 16, 21).

El material para cultivo se inocula en medios sólidos como Agar Sangre y Sabouraud y en medios líquidos como el tioglicolato y se incuba a 20 °C y 37 °C durante 4 a 6 semanas. (5, 7, 10, 16, 21).

La técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es promisoría al ofrecer mayor rapidez en el diagnóstico (5, 7, 10, 16, 21).

1e-Tratamiento

Una vez establecida la presencia de elementos fúngicos en la **córnea** se debe establecer la terapia antifúngica lo más pronto posible. El objetivo de la terapia es evitar las complicaciones visuales de la queratitis y lograr la erradicación de la infección. Sin embargo, lograr esto ofrece muchas dificultades. La ineffectividad de los antifúngicos disponibles y la mínima penetración ocular de las terapias tópicas sumado a la capacidad de los hongos para penetrar de manera profunda en el **estroma, membrana de Descemet y cámara anterior** sin requerir de una irrupción previa en la superficie epitelial corneal, dificultan la resolución clínica de la infección (20). Aproximadamente un tercio de las **úlceras corneales micóticas** no responden al tratamiento médico y pueden dar lugar a la perforación de la córnea. Los principales objetivos del manejo quirúrgico son el control de la infección y el mantenimiento de la integridad del globo ocular. Las diversas intervenciones quirúrgicas realizadas en el manejo son (15):

Raspado corneal: normalmente se realiza como un procedimiento de diagnóstico inicial, no sólo proporciona material para citología y cultivo, sino que también promueve la absorción del fármaco mediante la eliminación de la barrera epitelial.

Desbridamiento: Es la intervención quirúrgica más simple e importante. Esto ayuda en la eliminación de material necrótico, citorreducción de los organismos y la promoción de la penetración del fármaco. Debe repetirse cada 24 a 48 horas.

Recubrimiento conjuntival: es un procedimiento utilizado en casos de adelgazamiento corneal, queratitis infecciosas y traumatismos.

Queratoplastia lamelar: los principales objetivos son el control de la infección y el mantenimiento de la estructura integral del globo ocular

Queratoplastia penetrante terapéutica: está indicada en el tratamiento precoz de la **queratomicosis** profunda que no responde al tratamiento médico, asociado a perforación corneal inminente.

1f -Antifúngicos

Polienos

La **natamicina** (NTM) al 5 % es el primer antifúngico aceptado por la Food and Drug Administration (FDA) para uso tópico (21). Desde su aprobación, la **natamicina** se volvió el fármaco más popular para el tratamiento de hongos filamentosos. Dado su mala penetración ocular y la baja tasa de tratamiento exitoso, la mayoría de los investigadores recomiendan debridaciones corneales seguidas para una mejor penetración ocular del fármaco. Es bien tolerada pero, su uso prolongado puede causar inflamación conjuntival y queratitis punctata. La **natamicina** actúa principalmente contra hongos filamentosos, especialmente *Fusarium* spp. y *Aspergillus* spp (16, 20,29).

Por su parte, la **anfotericina B** al 0,15%, ha sido utilizada ampliamente para el tratamiento de infecciones por levaduras siendo el fármaco de primera línea para queratitis por *Candida* y al igual que la **natamicina**, presenta problemas para atravesar la superficie corneal a través de un epitelio intacto (16).

La **nistatina** se fija a los esteroides de la membrana celular de los hongos, cuya configuración espacial desorganiza, lo que lleva a una alteración de la permeabilidad de la membrana con pérdida de aminoácidos, purinas e iones por parte del hongo, con alteración del metabolismo celular (15,30). Es eficaz contra levaduras. Puede ser usada en forma de pomada al 3,5%, pero por su toxicidad y poca capacidad de penetración en la córnea su uso es limitado (29).

Equinocandinas

Caspofungina y **micafungina** son los principales representantes. Actúan inhibiendo enzimas de síntesis de membrana celular. No han demostrado efectividad en el tratamiento de la queratitis fúngica (20).

Azoles

La familia antifúngica de los azoles, tanto imidazoles como triazoles (diferenciados en su vida media) logran su efecto inhibiendo la síntesis de ergosterol, esencial para la pared celular y mediante este mecanismo lograrían su efecto manteniéndose clásicamente

como fármacos de segunda línea en el tratamiento de la queratitis fúngica. Sin embargo, durante los últimos años el **voriconazol**, un derivado sintético del **fluconazol**, se ha convertido en una alternativa prometedora de tratamiento para esta entidad, dado su excelente penetración en los tejidos oculares y su gran espectro de cobertura fúngica (20, 31, 32, 33).

Alilaminas

La **terbinafina** (TBN) es una alilamina con actividad antimicótica, que ha sido utilizada con éxito para el tratamiento de la infección fúngica de piel. Su mecanismo de acción consiste en impedir la biosíntesis de ergosterol a través de la inhibición específica y selectiva de la escualenoepoxidasa, interfiriendo con la integridad de la membrana celular fúngica (15).

El efecto fungicida o fungistático de la **terbinafina** depende de la concentración utilizada. Tiene efecto fungistático a concentraciones bajas y acción fungicida a concentraciones altas, se considera muy segura, ya que no inhibe el citocromo P-450, ni afecta a la secreción endocrina (15).

Varios estudios han sugerido que la **terbinafina** tiene un amplio espectro de actividad antimicótica pudiendo penetrar eficazmente en la córnea, sin efectos colaterales. En un ensayo clínico realizado en China, sugieren que la **terbinafina** tópica al 0,25% es un fármaco eficaz para la queratitis micótica filamentosa, particularmente en casos con úlceras pequeñas y menos profundas, considerándola como fármaco de primera línea en el tratamiento de queratitis micótica filamentosa en los países en desarrollo donde la **natamicina** no se encuentra disponible (15). Hasta el momento a falta de evidencia se necesitan ensayos clínicos para proporcionar una base de pruebas rigurosas para ayudar a guiar el tratamiento de queratitis micótica (15)

Terapia antifúngica sistémica

En aquellos casos de **queratitis fúngica** más severos, que se presentan o evolucionan con úlceras grandes, hipopion y/o compromiso de cámara anterior, se recomienda utilizar

terapia antifúngica sistémica adyuvante, aún cuando no ha demostrado un claro beneficio en ensayos clínicos aleatorios llevados a cabo (20).

La anfotericina B se ha usado ampliamente para el tratamiento de endoftalmitis fúngica, tanto EV como con inyecciones intravítreas, con limitación de cobertura micótica y conocidos efectos adversos de toxicidad retinal e inflamación ocular. Por su parte, el fluconazol vía oral tiene claro efecto en la infección por *Candida*, no así en hongos filamentosos que se describen como principal causa de queratitis fúngica, limitando así su uso como primera línea (20).

El itraconazol oral ha sido poco utilizado en infecciones fúngicas oculares dado su pobre espectro de acción, especialmente contra *Fusarium*, sin embargo se ha reportado útil para infecciones por *Aspergillus* y ha sido considerado recientemente terapia convencional (15).

Durante los últimos años, voriconazol oral ha demostrado efectividad y seguridad en múltiples infecciones por hongos. Presenta un mayor espectro de acción, mejor susceptibilidad in vitro y menores concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para *Candida* y *Aspergillus*, que los antifúngicos previamente mencionados (32). Por su farmacocinética, el VCZ es potencialmente útil en el tratamiento de las oculomycosis por *Aspergillus terreus*, *Fusarium* spp., *Scedosporium apiospermum* y *Alternaria* spp (34). Sólo se ha realizado un estudio comparando **voriconazol** tópico y oral versus terapia antifúngica convencional (natamicina 5% + itraconazol oral) (31). Ese estudio concluye que el VCZ podría ofrecer mayor eficacia sobre el tratamiento convencional, especialmente en queratitis por *Aspergillus*. En casos de compromiso de cámara anterior secundario a queratitis por *Candida*, se ha recomendado iniciar terapia antifúngica intracameral con AMB o VCZ como primera línea (20). Se han explorado otras formas de tratamiento como inyecciones intracorneales o subconjuntivales, las que son muy dolorosas y susceptibles de efectos adversos severos como la necrosis epitelial conjuntival.

La carencia de evidencia de calidad no permite recomendarlas como tratamiento actualmente (20,35).

1g- Sensibilidad Antifúngica

En los últimos años se han desarrollado varios métodos para realizar pruebas *in vitro* de sensibilidad a antifúngicos. Estas técnicas han mostrado buena reproducibilidad y cierta capacidad para detectar la resistencia *in vitro* a estos fármacos. La mayoría de los expertos consideran que las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos tienen utilidad clínica. Sin embargo, existe cierta controversia respecto a esto ya que en muchos casos el diagnóstico y el manejo de la infección fúngica es muy complicado, por el hongo o por las condiciones del paciente. Por esta razón los resultados de los estudios de sensibilidad deben considerarse como un dato más a la hora de tratar la infección, un dato que debe integrarse entre las variables a tomar en consideración cuando nos enfrentamos a una micosis (35).

Los métodos más difundidos son los del CLSI (Clinical and Laboratory Standart Institute, antiguo NCCLS) de Estados Unidos y del EUCAST (European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing) que pertenece a la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (35). La función de estos organismos es desarrollar estándares para las pruebas de sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos para establecer puntos de corte, intentando que los estándares de ambos organismos sean compatibles. Los estándares incluyen recomendaciones para la conservación, la preparación y la interpretación de las pruebas, así como un sistema para controlar la calidad de los resultados. El objetivo de todo esto es poder controlar y vigilar el desarrollo de resistencia a los antifúngicos. La aparición de estos estándares ha permitido validar otros métodos de sensibilidad como la difusión en agar y métodos comerciales. Las pruebas de sensibilidad a antifúngicos pueden usarse para determinar la resistencia a azoles, particularmente a fluconazol en levaduras, que es el reto asistencial más destacado dentro de las micosis (35).

2 – JUSTIFICACIÓN

En el año 2006 se crea el laboratorio de análisis clínicos y microbiológicos en el Hospital Oftalmológico “Doctor Enrique Demaría” y se inicia el desafío de identificar los agentes infecciosos involucrados en los abscesos corneales.

En aquel momento las fallas terapéuticas eran frecuentes pues la mayoría de las queratitis eran tratadas como bacterianas, debido al escaso rendimiento de los estudios microbiológicos a partir de abscesos corneales. A raíz de esto, por sugerencia del entonces director del hospital se implementó la toma de muestras por raspado de los mismos con agujas descartables simulando asa de Kimura. Las muestras eran tomadas por los médicos oftalmólogos bajo lámpara de hendidura. Esta nueva manera de obtener las muestras optimizó los resultados tanto de las coloraciones de Gram y Giemsa como los del aislamiento de los agentes causales, evitando los falsos negativos.

En aquel momento para el tratamiento de las queratitis micóticas se usaba **fluconazol** o **natamicina**, sin buenos resultados la mayoría de las veces. Con el fin de colaborar en la resolución de esto, sugerí la utilización de **voriconazol** (31,32, 33). Como no teníamos acceso al (VCZ) en forma de gotas oftálmicas, como se usaba en otros países, propuse prepararlo como fortificado (ver Anexo). Lo que fue aceptado por el director del hospital. El fortificado se preparaba día a día, ya que según el prospecto adjunto la actividad del **voriconazol** (V Fend, Lab. Pfizer) se perdía a las 24 h. Los pacientes se colocaban, a razón de 1 gota/ hora durante el día y 1 gota/ 3 horas por la noche. Debido a estas condiciones los pacientes eran internados y controlados diariamente por el médico a cargo de su caso y en el momento del control, el médico limpiaba el detritus del absceso con un hisopo con iodopovidona al 5%. Pareciera que esta limpieza permitió mayor penetración del antimicótico lo que contribuyó a una evolución favorable en tiempos relativamente cortos llegando en algunos casos a resolverse los abscesos en 15 días (36). En razón de esto, en principio tuve la idea de trabajar con el propósito de lograr determinar la dosis exacta de **voriconazol** y el tiempo de tratamiento efectivo en abscesos corneales y sumarle la identificación de los hongos involucrados a nivel de especie y su sensibilidad antifúngica.

La importancia de realizar la identificación y la sensibilidad antifúngica de los hongos aislados de las queratitis micóticas radica en que a través de esos datos se podrían

implementar tratamientos más eficaces que beneficiarían a los pacientes afectados por esta patología que pone en riesgo la visión.

Debido a la falta de presupuesto e insumos por la situación sanitaria de la provincia no se pudo conseguir (VCZ) motivo por el cual debí cambiar la hipótesis de mi trabajo y los objetivos del mismo.

De cualquier modo, dado que en la República Argentina no hay datos epidemiológicos consolidados sobre queratomycosis y hay evidencias de variabilidad entre distintas regiones (37), la información que surja este estudio será un aporte para la mejor comprensión de la epidemiología de esta enfermedad en nuestro país. Asimismo será una manera de manifestar la importancia del diagnóstico microbiológico precoz de esta micosis y la necesidad de contar con medicamentos más efectivos para su tratamiento a fin de lograr una pronta recuperación y evitar costos mayores.

3- HIPÓTESIS

En el Hospital Oftalmológico “Doctor Enrique Demaría” la frecuencia de úlceras corneales micóticas es mayor que la de las úlceras producidas por bacilos Gram negativos.

4- OBJETIVOS

4 a.- Objetivo general

- Conocer la etiología de las úlceras corneales a través del estudio microbiológico necesario para distinguir las úlceras micóticas de las de origen bacteriano.

4 b.- Objetivos secundarios

- Establecer un método efectivo para tomar muestras de abscesos corneales.
- Identificar a nivel de especie los hongos involucrados.
- Conocer la frecuencia de cada especie encontrada.
- Evaluar la sensibilidad antifúngica de los agentes implicados.
- Determinar la frecuencia de las úlceras corneales micóticas según sexo y edad de los pacientes
- Verificar los factores predisponentes más asiduos.
- Evaluar la evolución clínica de las queratomycosis de acuerdo al agente causal y el tratamiento instaurado.

5.- MATERIALES Y MÉTODOS

Área geográfica: Este trabajo se realizó en la provincia de Santiago del Estero que debido a su localización geográfica, clima y situación social, tiene el perfil para que las enfermedades oculares de origen fúngico se presenten. Esta provincia está situada en la región del Noreste Argentino. Su territorio es una vasta planicie cruzada por los ríos Dulce y Salado, disímiles en su caudal como en sus posibilidades de aprovechamiento (38).

El clima de Santiago del Estero es cálido y correspondiente con el de las regiones subtropicales con estación seca. La temperatura media anual es de 21,5 ° C, con una máxima absoluta en verano de hasta 47° C y una mínima absoluta en invierno de -5°C. El promedio anual de lluvias es de 695 mm. La provincia se ve afectada regularmente por sequías, ya que en general las precipitaciones están prácticamente limitadas sólo al verano (38). Los bosques, que cubren más del 50% del territorio, se caracterizan por la presencia de especies autóctonas como algarrobo blanco (*Prosopis alba*), algarrobo negro (*Prosopis nigra*), quebracho blanco (*Apidosperma quebracho-blanco*), quebracho colorado (*Schinopsis lorezetii*), lapacho rosado (*Tabebuia impetiginosa*), chañar (*Geoffroea decorticans*), mistol (*Ziziphus mistol*) y espinillo (*Acacia caven*) entre otros (39). Los desmontes, talas y deforestaciones en general, máxime las provocadas para el cultivo industrial o para la extensión de la frontera ganadera han conllevado preanuncios graves de incipiente desertificación. Una evidencia de la incipiente desertificación es la pérdida de biodiversidad causada por el encostramiento del suelo y el raleo de la vegetación que es substituida por especies xerófilas y psamófila, también autóctonas, como el vinal (*Prosopis ruscifolia*) y el quimil (*Opuntia quimilo*) (39). Estas especies poseen abundantes espinas de tamaños diversos a las cuales los pobladores rurales están expuestos al realizar trabajos como hachar, desmalezar y otras tareas agrícolas. Esta provincia cuenta con una población de 911.506 habitantes (2013) distribuidos en 27 departamentos, siendo los más poblados el departamento Capital y Banda (40). Aproximadamente el 40% de la población total de la provincia vive en el campo (41).

El Hospital Oftalmológico "Enrique Demaría" se encuentra en la ciudad de Santiago del Estero, capital de la provincia homónima. La metrópoli se sitúa en las coordenadas 27°47'04"S 64°16'01"O. Si bien la ciudad está asentada en la región del

Chaco seco o semiárido, la cercanía del río Dulce hace que sus alrededores sean tierras de regadío. Junto a la ciudad de La Banda y la localidad de El Zanjón, forman el centro urbano más poblado de la provincia. Se caracteriza por ser la ciudad más antigua del país que aún se mantiene en pie (38).

Lugar de trabajo: Laboratorio de análisis clínicos y microbiológicos del Hospital Oftalmológico “Enrique Demaría”. Este hospital, es único en su tipo en el norte argentino, recibe pacientes de toda la provincia y de provincias vecinas. Es un hospital de pequeñas dimensiones que cuenta con 20 camas, 2 quirófanos y un banco de córneas y tejidos oculares. Atiende por mes, en promedio, 2200 consultas.

Diseño del trabajo: estudio observacional, descriptivo, con recolección prospectiva de datos.

Marco temporal: el estudio se llevo a cabo en el período comprendido entre julio de 2013 y noviembre de 2014.

Pacientes:

Se incluyeron todos los pacientes a los que, tanto en la guardia como en los consultorios externos, se les diagnosticó absceso de córnea. Cada paciente fue ingresado al hospital de acuerdo al “Protocolo de Trabajo” establecido para este tipo de lesión (ver Anexo).

Muestras

Toma de muestras: La toma de las muestras estuvo a cargo de los médicos oftalmólogos bajo condiciones de asepsia, por raspado de las lesiones con agujas descartables estériles simulando asa de Kimura. Este procedimiento se realizó bajo lámpara de hendidura y anestesia tópica con Clorhidrato de lidocaína al 2% o Bupivacaina clorhidrato al 0.5% (Foto A). La Foto B es la imagen de un absceso producido por *Fusarium solani*.



Foto A

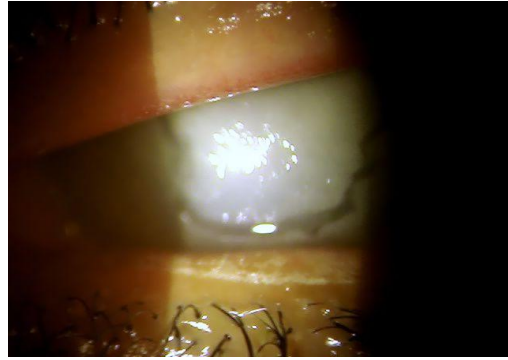


Foto B

Procesamiento de la muestra

Inmediatamente después de extraído, el material fue inoculado en medio líquido de tioglicolato (Foto C) y se realizaron 2 extendidos destinados a las tinciones de Gram (Foto D) y de Giemsa.

Los tubos con tioglicolato fueron incubados a 28°C entre 3 y 7 días.

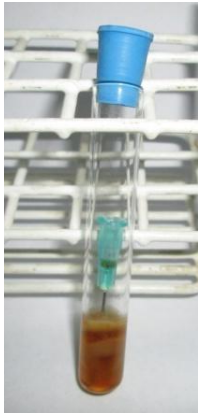


Foto C



Foto D

Una vez desarrolladas las colonias se determinó por observación microscópica si estaban constituidas por mohos, levaduras o bacterias. Esto se correlacionó con las características clínicas del absceso que les dio origen y lo observado en las coloraciones.

Los hongos miceliales fueron repicados desde el Tioglicolato usp con indicador (Britania) a agar papa glucosado (Ver Anexo) e incubados a 28°C durante cinco a siete días.

La identificación se realizó teniendo en cuenta su macro y su micromorfología. En algunos casos para llegar a especie se hicieron cultivos en medios especiales, por ejemplo, se usó agar agua-clavel (Ver Anexo) para la formación de clamidosporas en *Fusarium* y *Cylindrocarpon*. Foto E.

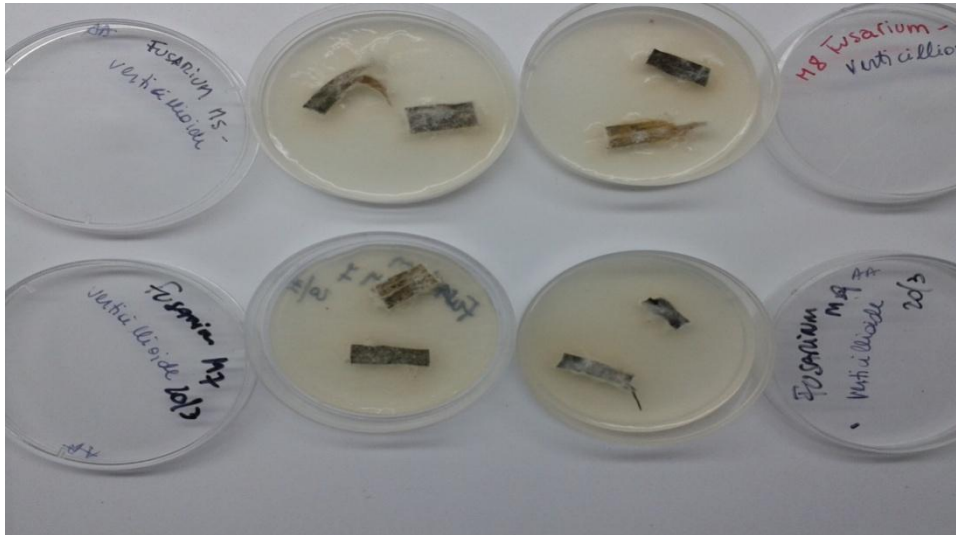


Foto E. Crecimiento de *Fusarium* sp. en Agar clavel

Se usaron claves taxonómicas generales y otras dedicadas a algún género particular (42,43, 44,45).

Las levaduras se repicaron en medio de Sabouraud Glucosado (Britania) con Cloranfenicol al 2% y se incubaron a 37°C durante 72 hs. Después de lo cual se hizo la tipificación presuntiva rápida en agar cromogénico (CHROMagar, Dr. A. Rambach, Paris, Francia) y microcultivos en agar leche (ver Anexo). La tipificación definitiva se llevó a cabo por estudios morfológicos y pruebas fisiológicas y bioquímicas (46).

Estudios de sensibilidad antifúngica

La sensibilidad antifúngica “in vitro” se determinó por el método de microdilución en caldo de acuerdo a las normas sugeridas por el Clinical and Laboratory Standart Institute (CLSI), estandarizado por el Subcommittee on Antifungal Suceptibility Testing (47). Para

levaduras se usó el método de referencia según documento M27-A3 y para hongos filamentosos el método de microdilución en caldo según documento M38- A. Ambos consisten en cuantificar la inhibición de crecimiento producida por el antifúngico comparada con el crecimiento del hongo en el mismo medio pero sin antifúngico.

La concentración de los inóculos de las especies no estandarizadas se ajustó teniendo en cuenta lo especificado en los documentos mencionados para aquéllas que tienen conidios de tamaño similar a las analizadas en este estudio.

En la Tabla 1 se indican las concentraciones usadas.

Tabla1.- Concentración de los inóculos

Hongos	Intervalo de Lectura	Diluciones utilizadas	Intervalo de Ufc/ml
<i>Fusarium</i>	0,15-0,17	1:50	0,5- 5,9x10 ⁿ
<i>Penicillium</i>	0,09-0,13	1:50	1,5- 2,5x10 ⁿ
<i>Aureobasidium pullulans</i>	0,15-0,17	1:50, 1:5	1,5- 2,5x10 ⁿ
<i>Bipolaris cynodontis</i>	0,25-0,3	1:2	0,3- 0,5x10 ⁿ
<i>Cladosporium cladosporioides</i>	0,15-0,17	1:5	0,4- 3,1x10 ⁿ
<i>Curvularia australiensis</i>	0,25-0,3	1:2	0,3- 0,5x10 ⁿ
<i>Cylindrocarpon lichenicola</i>	0,25-0,3	1:5	0,5- 5,9x10 ⁿ
<i>Candida sp</i>	0,8-0,13	1: 1000	0,5- 2,5x10 ⁿⁿ

10ⁿ: donde n es = 5, 10ⁿⁿ=3

Se ensayó la actividad in vitro de las cepas, frente a los siguientes antifúngicos (Laboratorios Sigma-Aldrich, Argentina): **anfotericina B** (AMB), **fluconazol** (FCZ), **itraconazol** (ITZ), **voriconazol** (VCZ) y **terbinafina** (TBN). La **terbinafina** sólo se probó con los hongos filamentosos.

La concentración inhibitoria mínima (CIM) para los antifúngicos azólicos fue definida como la menor concentración de droga que produjo el 50% de inhibición del crecimiento en comparación a los controles.

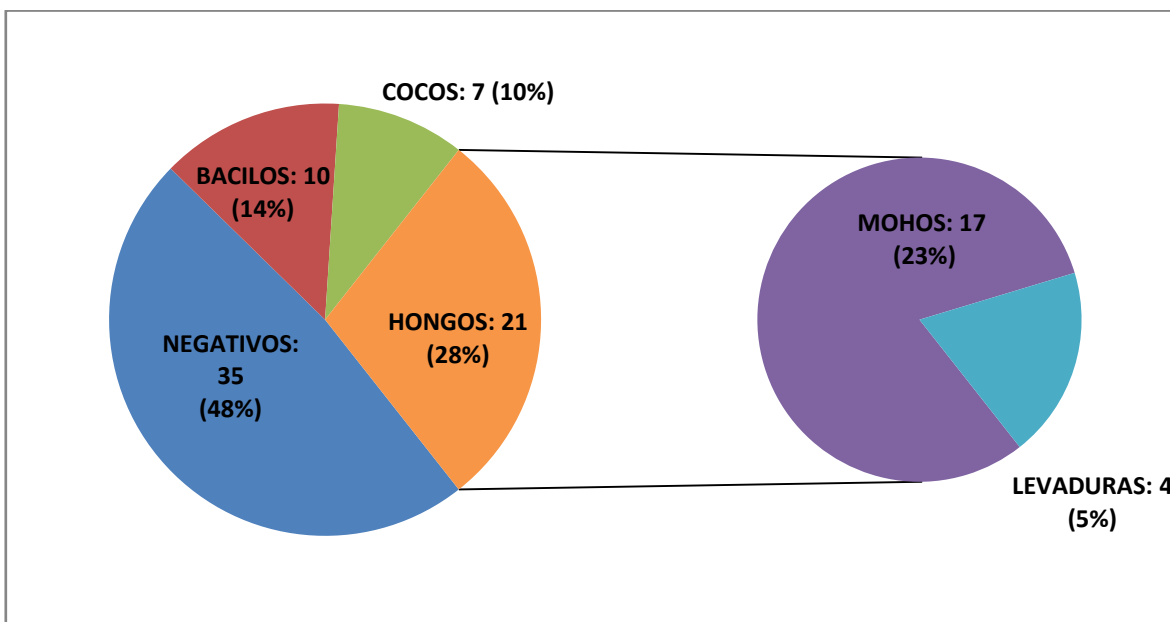
Puntos de Corte: Se utilizaron los recomendados por CLSI para cada droga y especie estudiada.

Como controles se utilizaron las cepas de *Candida krusei* ATCC 6258 y *Candida parapsilosis* ATCC 22019.

6.- RESULTADOS

Durante los 15 meses de investigación se recibieron 73 muestras de abscesos en córnea. De ellas 21 (28,8%) fueron hongos, 17 (23,3%) bacterias y 35 (47,9%) negativas (Gráfico 1).

Gráfico 1.- Distribución de los microorganismos en las 73 muestras



De los abscesos corneales se aislaron 11 especies de mohos pertenecientes a 8 géneros: *Alternaria sp*, *Aureobasidium pullulans var. melanogenum (A. pullulans)*, *Bipolaris cynodontis (B. cynodontis)*, *Cladosporium cladosporioides (C. cladosporioides)*, *Curvularia australiensis (C. australiensis)*, *Cylindrocarpon lichenicola (C. lichenicola)*, *Fusarium (F.) (F.oxysporum, F.solani, F. verticillioides, Penicillium subgénero (P. subg.), P. subg. Biverticillium, y P.subg. Furcatum* y 2 especies de levaduras *C. albicans* y *C. guilliermondii*. En la Tabla 2 se expresa la frecuencia en que apareció cada especie.

Tabla 2.- Especies aisladas de los abscesos corneales.

Hongos	cantidad	Frecuencia %
<i>Alternaria sp</i>	1	4,76
<i>A. pullulans</i>	1	4,76
<i>B. cynodontis</i>	1	4,76
<i>C. albicans</i>	2	9,53
<i>C. guilliermondii</i>	2	9,53
<i>Cl.cladosporioides</i>	1	4,76
<i>Cu.australiensis</i>	1	4,76
<i>Cy. lichenicola</i>	1	4,76
<i>F. oxysporum</i>	1	4,76
<i>F. solani</i>	4	19,05
<i>F.verticillioides</i>	4	19,05
<i>P.subg. Biverticillium</i>	1	4,76
<i>P.subg. Furcatum</i>	1	4,76
Total	21	100

En todos los casos de **queratomicosis** el examen directo de las muestras se correlacionó con el cultivo; 100% de correlación.

De los 21 pacientes con **queratomicosis**, 16 (76,1%) eran varones y 5 (23,9%) mujeres.

El rango de edad de los pacientes estuvo comprendido entre los 15 años y los 70 años, con una edad promedio de 42 años.

La causa más frecuente de la lesión corneal fue el ingreso de un cuerpo extraño de origen vegetal durante la actividad laboral, ya que la mayoría de los hombres eran agricultores, hacheros o albañiles.

El periodo del año en el que hubo mayor incidencia de casos fue durante los meses de primavera-verano.

En la Tabla 3 se consignan las características de cada caso de **queratomicosis**.

Tabla 3.- Características particulares y evolución de los casos de abscesos corneales

Caso	Edad/ sexo	Ocupación	Causa de la lesión	Hallazgos oftalmológicos	Agente etiológico	Tratamiento	Evolución
1	49/V	S/D	Quemadura con álcali	Inf. corneal GII	<i>F. oxysporum</i>	FCZ	RC
2	41/V	agricultor	Cpo. extraño vegetal	U. perforada Hipopion G III	<i>F. solani</i>	NTM	Leucoma
3	58/V	hachero	Cpo. extraño vegetal	U. perforada Hipopion. GIII	<i>F. solani</i>	NTM	S/D
4	38/V	albañil	Cpo. extraño vegetal	Hipopion GI	<i>F. solani</i>	FCZ	RC-Leucoma
5	63/V	hachero	Cpo. extraño vegetal	Hipopion GI	<i>F. verticillioides</i>	NTM	RC- Leucoma
6	46/M	ama de casa	Cpo. extraño carbón	U. central Hipopion GII	<i>C. australiensis</i>	FCZ	RC
7	57/V	hachero	Cpo. extraño vegetal	Hipopion Edema GII	<i>F. verticillioides</i>	NTM	RC
8	45/V	agricultor	Cpo. extraño polvo	Hipopion GI	<i>F. verticillioides</i>	NTM	S/D
9	41/M	ama de casa	Cpo. extraño	U. perforada Hipopion GIII	<i>F. verticillioides</i>	NTM	Queratoplastia penetrante
10	56/V	albañil	Cpo. extraño vegetal	U. perforada Edema. Hipopion GIII	<i>F. solani</i>	NTM	S/D
11	48/M	empleada	Cpo. extraño vegetal	U. perforada Hipopion GIII	<i>C. cladosporioides</i>	NTM	Buena
12	19/V	albañil	Cpo. extraño vegetal	Hipopion GI	<i>A. pullulans</i>	NTM	S/D
13	25/V	albañil	Cpo. extraño vegetal	Inf. corneal Hipopion GI	<i>C. lichenicola</i>	FCZ	S/D
14	49/V	agricultor	Cpo. extraño vegetal	U. distal Hipopion GII	<i>B. cynodontis</i>	FCZ	S/D
15	38/V	albañil	Cpo. extraño vegetal	Hipopion denso Edema GIII	<i>P. subg. Biverticillium</i>	FCZ – NTM	Leucoma
16	54/V	albañil	Cpo. extraño arena	Hipopion GIII	<i>P. subg. Furcatum</i>	FCZ	S/D
17	54/V	agricultor	Pénfigo- Queratitis herpética	Erosión Inf. corneal GIII	<i>C. albicans</i>	FCZ	Buena
18	15/V	albañil	Cpo. extraño arena	U. Inf. lesiones satélites GI	<i>C. guilliermondii</i>	FCZ	Buena
19	48/M	ama de casa	Diabetes mellitus	U. central Edema Hipopion GII	<i>C. albicans</i>	FCZ	Buena
20	49/M	ama de casa	Cpo. extraño polvo	U. central Edema Hipopion GII	<i>C. guilliermondii</i>	FCZ	S/D
21	58/V	hachero	Cpo. extraño vegetal	U. perforada G III	<i>Alternaria sp</i>	NTM	RC

M: mujer; V: varón; Cpo.: cuerpo; Inf.: infiltrado; U: úlcera; RC: recubrimiento conjuntival; S/D: sin datos

Sensibilidad Antifúngica

Las 17 cepas de los hongos filamentosos resultaron ser resistentes a los siguientes antifúngicos a FCZ, AMB, ITZ y VCZ. En cambio con la TBN se observaron CIM \leq a 1ug/ml en el 53% del total de mohos.

Las cepas de *C. albicans* y *C. guilliermondii* fueron sensibles a AMB, ITZ y VCZ. Una cepa de *C. albicans* fue sensible al FCZ y la otra fue sensible dosis dependiente (SSD). Una cepa de la *C. guilliermondii* fue resistente al FCZ y la otra SSD.

En una muestra no se realizó el estudio de sensibilidad pues se contaminó.

En la Tabla 4 se muestra la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM: ug/ml) para los antifúngicos ensayados de cada una de las cepas aisladas en esta serie.

Tabla 4.- Concentración Inhibitoria Mínima de los antifúngicos probados

Sensibilidad (Concentración inhibitoria mínima $\mu\text{g} / \text{ml}$)								
Muestras	Hongos	FCZ	AMB	ITZ	VCZ	TBN	Tiempo de lectura	dilución en RPMI
Muestra 1	<i>Fusarium oxysporum</i>	>64	>16	>16	>16	>16	48-50 h	1:50
Muestra 2	<i>Fusarium solani</i>	>64	>16	>16	>16	>16	48-50 h	1:50
Muestra 21	<i>Fusarium solani</i>	>64	>16	>16	8	0,5	48-50 h	1:50
Muestra 4	<i>Fusarium solani</i>	>64	>16	>16	8	1	48-50 h	1:50
Muestra 10	<i>Fusarium solani</i>	>64	16	>16	16	>16	48-50 h	1:50
Muestra 6	<i>Curvularia australiensis</i>	>64	4	>16	>16	>16	48-50 h	1:2
Muestra 7	<i>Fusarium verticillioides</i>	>64	>16	>16	8	1	48-50 h	1:50
Muestra 8	<i>Fusarium verticillioides</i>	>64	>16	>16	8	1	48-50 h	1:50
Muestra 9	<i>Fusarium verticillioides</i>	>64	>16	>16	8	0,5	48-50 h	1:50
Muestra 5	<i>Fusarium verticillioides</i>	>64	>16	>16	8	1	48-50 h	1:50
Muestra 11	<i>Cladosporium cladosporioides</i>	>64	4	>16	4	0,25	48-50 h	1:50
Muestra 12	<i>Aureobasidium pullulans</i>	>64	8	>16	16	4	48-72 h	1:2
Muestra 13	<i>Cylindrocarpon lichenicola</i>	>64	>16	>16	>16	>16	48-50 h	1:2
Muestra 14	<i>Bipolaris cynodontis</i>	>64	4	64	4	0,5	48-50 h	1:2
Muestra 15	<i>Penicillium</i> subg <i>Biverticillium</i>	>64	4	0,03	2	0,25	48-50 h	1:50
Muestra 16	<i>Penicillium</i> subg <i>Furcatum</i>	>64	8	>16	>16	>16	48-50 h	1:50
Muestra 17	<i>Candida albicans</i>	0,03	0,5	0,03	0,03	-	24-48 h	1:1000
Muestra 18	<i>Candida albicans</i>	4	0,5	0,25	0,03	-	24-48 h	1:1000
Muestra 19	<i>Candida guilliermondii</i>	8	1	0,125	0,125	-	24-48 h	1:1000
Muestra 20	<i>Candida guilliermondii</i>	4	0,5	0,125	0,125	-	24-48 h	1:1000

7.-DISCUSIÓN

Las queratitis producidas por hongos, filamentosos o levaduriformes, son la causa más común de infección ocular en muchos países de latitud tropical o subtropical y es vital que el diagnóstico específico sea hecho tan rápido como sea posible para instaurar una terapia antifúngica apropiada y temprana (8, 9, 17, 18, 20).

La hipótesis planteada en este trabajo fue confirmada ya que las **queratomicosis** superaron a las causadas por bacilos Gram negativos. Este resultado resalta, una vez más, el valor del diagnóstico microbiológico para poder implementar el tratamiento adecuado de los abscesos corneales ya que las características clínicas de los producidos por bacilos Gram negativos son similares a las de los causados por hongos. Esto es más notorio cuando los pacientes han pasado por diferentes fármacos sin obtener solución.

Si bien el porcentaje de **queratitis fúngica** varía según el lugar donde se recaban los datos, en las regiones cercanas a los trópicos, siempre es alto, parecido al encontrado en este trabajo.

En un hospital de tercer nivel de la ciudad de México el porcentaje de **queratomicosis** fue de 35 % (21), en el Sur de Florida, EEUU, de 35% (48), en Asunción del Paraguay de 17,4% (49) y en Brasil de acuerdo a la zona que se trate oscila entre 11 y 56% (50). En Nigeria los porcentajes varían de acuerdo a la localización dentro del país: en el Norte es de 30,9%, al Oeste de 26,7%, al Este de 11,9% y al Sur de 15,8% (51,52). En la India ocurre lo mismo: en India del Norte 24% - 41,55% (53,54), en India del Este de 62,7% (55), 38.9% en India Oeste (56) y 42% en India Sur (18, 57).

La incidencia de **queratitis micótica** registrada en el hospital "Enrique Demaría", tanto en esta oportunidad (28,8%) como en un trabajo anterior (31%) (36), fue mayor que la informada por el hospital "Santa Lucía", referente nacional de oftalmología, que registra 12% anual en el año 2006 y 26 % en un estudio prospectivo de 6 años (2007-2013) (10, 37).

De acuerdo con numerosos informes de distintos lugares del mundo, la mayoría de los casos fueron debidos a traumatismos con cuerpos extraños de origen vegetal (49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57). Esto relacionado seguramente a que la mayoría eran trabajadores rurales y a que todos los pacientes vivían en un ambiente propicio para el desarrollo de esta enfermedad debido a las condiciones climáticas, la flora autóctona y la precariedad

habitacional. A una de las mujeres, oriunda de la zona rural del interior de la provincia, la úlcera se la provocó un trocito de carbón que saltó del brasero en el que cocinaba.

En este trabajo las **queratomicosis** afectaron a pacientes de sexo masculino en una proporción de 3,2:1 respecto a las mujeres. La edad media en este estudio fue de 42 años no registrándose casos en niños. Ambos parámetros coinciden con los registrados en áreas geográficas con características climáticas y socioeconómicas similares a las de la región en cuestión (49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57).

La mayoría de los abscesos corneales incluidos en este estudio se presentaron durante la primavera y el verano. Debido, posiblemente, a que es la época de mayor actividad de las tareas agrícola- ganaderas.

Tomar la muestra con agujas descartables simulando asa de Kimura fue determinante para conseguir buen material para los estudios microbiológicos. Con esta técnica se obtuvo el 100% de correlación entre exámenes directos y cultivos positivos. Lo que evidencia la eficacia de esta forma de tomar el material en relación a lo informado por otros autores usando hisopos o ansas plásticas (58).

La queratitis por *C. albicans* y hongos relacionados, se desarrolla de forma característica asociada a enfermedad corneal preexistente, a condiciones sistémicas alteradas o sobre defectos epiteliales preexistente debidos a una infección herpética o causada por lentes de contacto (1, 16, 21). En el grupo de pacientes estudiado sólo cuatro fueron afectados por levaduras. De ellos, dos tenían factores predisponentes endógenos (2,7), uno pénfigo y queratitis herpética y el otro diabetes, en ambos el agente causal fue *C. albicans* coincidiendo con la bibliografía (1, 16, 21). En cambio los otros dos pacientes habían sufrido traumatismos con cuerpos extraños y el agente causal fue *C. guilliermondii*. Los casos de **queratomicosis** por *C. guilliermondii* publicados son escasos, se menciona un caso en Nigeria (59) y otro en España en el que el agente fue *C. guilliermondii* var. *membranaefaciens* que, según los autores, se confunde con *C. guilliermondii* que tiene otro estado teleomorfo. Ellos recomiendan hacer la identificación bioquímica o molecular ya que también se puede confundir con *C. tropicalis*, *C. haemulonii* y *C. parapsilosis* (60). En la literatura especializada argentina estos dos serían los primeros casos publicados.

Como ocurre en otros estudios nacionales y en la mayoría de los extranjeros el género más frecuentemente aislado fue *Fusarium* (10, 17, 18, 22, 25, 26, 30, 47, 48, 55, 61).

Ha sido sugerido que la razón de la marcada virulencia de *Fusarium* hacia la córnea se debe a que produce sustancias que lo ayudan a penetrar o toxinas que lo ayudan a producir la lesión (62,63). También ha sido sugerido que la virulencia ocular de *Fusarium* puede corresponderse a su capacidad angio-invasiva la cual ocluiría los canales vasculares intraoculares lo que resultaría en infarto secundario, hemorragia y necrosis (62, 63).

Es notorio que *Fusarium verticilloides* (*F.verticillioides*) se presentó con la misma frecuencia que *F.solani* ya que se considera que *F. verticillioides*, junto con otras especies como *F.dimerum*, *F.oxysporum* y *F.sacchari*, muy raramente se involucran en infecciones oculares (61). Sin embargo en la ciudad de Tucumán (Argentina), de 13 casos de **queratomicosis** 2 fueron generadas por *F. verticillioides* y 4 por *F. oxysporum* (61). La importancia de conocer la especie radica en que, por ejemplo, *F verticilloides* produce micotoxinas que destruyen rápidamente los tejidos oculares (62,63).

La incidencia de infecciones humanas por *Penicillium* es baja, a pesar de que existen numerosas especies de este género. En general son pocos los trabajos referidos a queratitis que lo incluyen, si bien especies como *P. spinulosum*, *P. citrinum* y *P. oxalicum* se han publicado como causantes de enfermedad ocular (37, 59, 64). Posiblemente esto se deba a que siempre fue considerado un contaminante de laboratorios. En esta serie *Penicillium* se presentó en 2 casos, en ambos el cultivo fue puro. La evolución de uno de los pacientes fue buena con el tratamiento tópico. El otro, lamentablemente, no volvió al hospital.

C. lichenicola es encontrado frecuentemente como saprobio del suelo y de plantas en áreas tropicales y subtropicales, produciendo enfermedad en algunos vegetales como el tomate como así también causando pudrición de frutas post cosecha. *C. lichenicola* sido descrito como agente de **queratomicosis** ulcerativa en caballos (65). Este moho puede ser transmitido por aguas contaminadas, restos vegetales y tierra. En nuestro país fue registrado por primera vez en 2001 y, como en este estudio, como agente de **queratomicosis** en humano (66). En India también es mencionado como causante de **queratitis fúngica** (18).

Es notorio que en esta serie no se hayan aislado especies de *Aspergillus* siendo que este género es uno de los principales productores de **queratitis micótica** en todo el mundo

(21,22,24,25,26,27,29,37,53,54,57). En un estudio anterior ya se informó que en el Hospital Dr. Demaría su incidencia es muy baja (36).

Los hifomicetes dermatiáceos son usualmente aislados de pacientes con **queratitis fúngica** y en general ocupan el tercer lugar como agentes causales de abscesos micóticos, luego de *Fusarium* y *Aspergillus* (16). En India se informan numerosas **queratOMICOSIS** generadas por una gran diversidad de mohos dematiáceos, siendo *Curvularia* el más frecuentemente aislado (18). En el presente trabajo los hongos dematiáceos ocuparían el segundo lugar después de *Fusarium*, sin predominio de algún género en especial, ya que hubo un caso de cada género identificado. *C. australiensis* (ex *Bipolaris australiensis*) se encontró en una paciente que sufrió traumatismo con un vegetal. Esta especie sólo es nombrada como agente de **queratOMICOSIS** en un trabajo hecho en Hungría en el que concluyen que *C. hawaiiensis* y *C. spicifera* son las especies más frecuentemente aisladas de infecciones oculares. (62). Sin embargo hay varias publicaciones referidas a casos de queratitis por *C. lunata* (16, 68, 69, 70).

En este trabajo la incidencia de los géneros *Alternaria*, *Aureobasidium* y *Cladosporium* es similar a la informada por otros países en los que fueron encontrados (23, 58, 71, 72, 73). El hallazgo de *B. cynodontis* es llamativo ya que los casos de infecciones en humanos causadas por el género *Bipolaris* son muy pocos (74). Sin embargo el género es mencionado como productor de **queratitis micótica** en India (24) y en Argentina (37).

Esta es la primera vez que las especies *C. australiensis*, *A. pullulans*, *B. cynodontis* y *C. cladosporioides* se informan en nuestro país como agentes de queratitis (10, 36, 37, 61, 75).

En los estudios de sensibilidad *in vitro* los hongos filamentosos mostraron alta resistencia a los antimicóticos probados que son los más usados para el tratamiento de las queratitis micóticas en nuestro medio. Es de hacer notar la resistencia al fluconazol ya que en el Hospital Dr. Demaría es el que más se usa, porque es de menor costo que la natamicina. Como se puede ver en la Tabla 3, a pesar de que los pacientes fueron tratados por mucho tiempo con **natamicina**, con **fluconazol** o con ambos sucesivamente, el desenlace no fue satisfactorio, ya que a la mayoría (42,9%) se les tuvo que hacer tratamiento quirúrgico.

Del resto, 4 (19.0%) evolucionaron favorablemente y 8 (38.1%) no terminaron el tratamiento ni regresaron al hospital. Esta conducta es muy común en los pacientes del

interior de la provincia. Posiblemente se deba a que la mayoría tiene familiares que han migrado a las grandes ciudades en busca de oportunidades laborales, lo que los anima a viajar con la ilusión de encontrar una solución a su afección.

Durante la experiencia el periodo 2006-2008, de 12 pacientes tratados con el fortificado de voriconazol, sólo 2 no respondieron al tratamiento.

Los otros 10 resolvieron su afección en un periodo corto de tiempo y no hubo que hacerles intervención quirúrgica. Observé también, que al realizar la limpieza diaria del absceso de los tratados con VCZ se obtenía mayor cantidad de detritus que de aquellos tratados con NTM. La remoción diaria del epitelio y estroma anterior disminuyó la población de hongos y ayudó a la penetración de la droga. Los cultivos del tejido removido mostraron disminución de la cantidad de colonias hasta volverse negativos. Todos los pacientes se recuperaron rápidamente. Por lo que me parece que esta práctica ayudaría a acelerar los tiempos de recuperación.

Investigaciones realizadas en España muestran que la estabilidad de la fórmula farmacéutica utilizada para preparar el fortificado de VCZ tiene una duración de 30 días a temperatura ambiente o refrigerada y 90 días a -20°C . Hace una década se desconocía la estabilidad de esta droga y muchas veces había que descartar el fortificado. El conocimiento de la estabilidad del VCZ permitirá el aprovechamiento de este recurso dentro de la salud pública por el alto rendimiento costo/ beneficio (76, 77).

La TBF presentó $\text{CIM} \leq 1 \mu\text{g/ml}$ en el 53% de los hongos filamentosos, lo que indicaría que sería una buena alternativa terapéutica para tratar las queratomicosis. En China la usan con buenos resultados (78). Pero en nuestro país sólo se encuentra en forma inyectable para uso veterinario, que sería la forma farmacéutica indicada para preparar medicamentos fortificados.

Aunque hay limitaciones en la clasificación de los hongos usando los métodos tradicionales, al presente no hay otras alternativas posibles dado que la identificación filogenética molecular requiere de una estructura particular de muy alto costo para la complejidad del hospital Dr. Enrique Demaría.

De cualquier modo algunos autores recomiendan que en países en vías de desarrollo, en situación de bajos recursos, si hay una fuerte sospecha clínica de la existencia que una **queratitis fúngica**, el montaje con hidróxido de potasio (KOH) y una coloración de Gram son muy útiles en el diagnóstico a fin de que el paciente tenga un diagnóstico correcto y un tratamiento eficaz (53). De esta manera se evitará la irreparable pérdida de la visión y las consecuencias físicas, emocionales y sociales que esto implica.

Este trabajo es una contribución para la mejor comprensión de la epidemiología de las **queratomicosis** en la provincia de Santiago del Estero y en nuestro país habida cuenta de la escasa información que hay sobre ellas.

8.- CONCLUSIONES

- 1) El estudio micológico de las muestras de **todos** los abscesos corneales permite llegar a un diagnóstico de certeza.
- 2) La toma de muestra con agujas descartables es un método eficaz para recuperar microorganismos de la córnea.
- 3) Las coloraciones de Gram y de Giemsa son útiles para el diagnóstico de las queratomicosis.
- 4) Identificar el agente a nivel de especie sirve como pronóstico para la evolución del absceso corneal.
- 5) La práctica de la remoción diaria del detritus de la córnea favorece la recuperación.
- 6) La terbinafina sería el antimicótico de elección para el tratamiento de las queratomicosis producidas por hongos filamentosos.

9.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Barrera Garcel BR., Torres Arafet A., Somoza Mograbe JA., Marrero Rodríguez E., Sánchez Vega O. Algunas consideraciones actuales sobre las úlceras corneales. *Mesidam*. 2012; 16(11):1773-178.
- 2.- Lavado Landeo L. *Córnea*.
http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/medicina/cirugia/tomo_iv/cornea.htm.
- 3.- Villa C. y Santodomingo J. La córnea. Parte I. Estructura función y anatomía microscópica. *Gaceta óptica*. 2005; diciembre-454.
(www.cnoo.es/download.asp?file=media/gaceta/gaceta454/cientifico1).
- 4.- Durán de la Colina JA. Anatomofisiología de la córnea.
(www.oftalmo.com/publicaciones/lentes/cap1.htm).
- 5.- Fernández Meijide R., Fernández Meijide N. Editores. *Córnea y Esclera. Maestría a distancia en oftalmología. Módulos 5 y 6*. Salta: Consejo Oftalmológico Argentino-Universidad Católica de Salta. 2005.
- 6.- Fernández A, Moreno J, Prósper F., García M, J. Echeveste J. Regeneración de la superficie ocular: *stem cells*/células madre y técnicas reconstructivas. *Anales Sis San Navarra*. Pamplona. 2008; 31(1).
- 7.- Nicola F. Queratitis infecciosa no viral: factores predisponentes, agentes etiológicos y diagnóstico de laboratorio. *Rev. Arg. Microbiol*. 2005; 37:229-239.
8. - Witcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective, *Bull WHO* 2001; 9(3): 214-221.
- 9.- Thomas PA., Leck AK , Myatt M. Characteristic clinical features as an aid to the diagnosis of suppurative keratitis caused by filamentous fungi. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89: 1554-1558.
- 10.- Demonte C, Perez F. Características Clínicas, Epidemiológicas y Bacteriológicas de los abscesos corneales en el Hospital Santa Lucía. Período marzo 2005-febrero 2006. *Rev.Oftalmológica Santa Lucía*. 2006; V (3):96-104.

- 11.- García B, De Juana P, Hidalgo E, Bermejo T. Oftalmología. Pp 1227-1263.
<http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2>.
- 12.- Aviñó Martínez JA, Quijada González A, Rodríguez Salvador V, Navea Tejerina A, Díaz Llopis M, Menezo Rozalén JL. Sobreinfección por *Fusarium* en paciente con queratoescleritis por *Acanthamoeba* <http://www.oftalmo.com/studium/studium1999/stud99-3/99c08.htm>.
- 13.- Alejandre- Albán N, Ariño Gutierrez M, Arriola-Villalobos P, García Sandoval B, Jiménez-Alfaro Morote I. Queratitis herpética.2008.
<http://www.oftalmo.com/studium/studium2008/stud08-2/08b-02.htm>.
14. - Singh D. **Fungal keratitis**. emedicine.medscape.com/article/1194167-overview-.
- 15.-Buitrago Torrado MF, Vives Restrepo JR, Fernández Santodomingo AS, *et al*. Generalidades de Queratitis Micótica. Rev. Univ. Ind. Santander. Salud. 2013; 45 (3):55-69.
- 16.- Thomas PA. Fungal infections of the cornea. *Eye*. 2003; 17: 852–862. Cambridge Symposium www.nature.com/eye/journal/.
- 17.- Alvarado- Castillo B, Vázquez-Maya L, Tenorio C, Bonifaz A, Rodríguez-Reyes AA. Queratitis micóticas por *Aspergillus flavus* asociada a uso de lente de contacto. Informe de un caso. Rev. Med. del hospital general de México SS. 2007; 70(1): 38-42.
- 18.- Leck A K, Thomas P A, Hagan M, Kalamurthy J, Ackuaku E, John M, *et al*. Aetiology of suppurative corneal ulcers in Ghana and south India, and epidemiology of fungal keratitis. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86:1211-1215.
- 19.- Ibrahim MM, de Angelis R, Lima AS, Viana de Carvalho GD, Ibrahim FM, *et al*. A New Method to Predict the Epidemiology of Fungal Keratitis by Monitoring the Sales Distribution of Antifungal Eye Drops in Brazil. *Plos One*, San Francisco. 2012; 7(3) supl. 1, Part 2: 709-713.
- 20.- Mellado F, Rojas T, Cumsille C. Queratitis fúngica: revisión actual sobre diagnóstico y tratamiento. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2013; 76 (1).

- 21.-** Villegas-Flores M, Castellanos-González MA; Beltrán-Díaz de la Vega F. Análisis de queratitis micóticas en un hospital de tercer nivel. Rev. Mex. Oftalm. 2012; 86(4): 231-239.
- 22.-** Rodríguez-Durán M, Gómez-Daza F. Oculomicosis: una infección subestimada en Venezuela. Salus, Rev.Fac, Cs Salud. Univ. Carabobo. 2014; 18(1): 32-40.
- 23.-** Rubio-Calvo MC, Rezusta A, Gil J. Infecciones oculares por el género *Alternaria*. Control Calidad SEIM. http://www.seimc.org/control/revi_Mico/alterna.htm.
- 24.-** Chander J, Singla N, Agnihotri N, Arya SK, Deep A. Keratomycosis in and around Chandigarh: A five-year study from a north Indian tertiary care hospital. Indian J Pathol Microbiol. [serial online] 2008; [cited 2015 Jun 16];51:304-6.
- 25.-** Houang E , Lam D, Fan D and Seal D. Microbial keratitis in Hong Kong: relationship to climate, environment and contact-lens disinfection. Oxford Journals Medicine & Health Transactions RSTMH. 2001;95(4): 361-367.
- 26.-** Vazzini-Zago V, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Méndez-Tovar LJ, Gómez-Leal A, López-Martínez R. Queratomicosis en un centro de atención oftalmológica en la Ciudad de México. Rev. Iberoam. Micol. 2010; 27 (2): 57-61.
- 27.-** González Valenzuela G, Díaz MC. Micosis oculares. Inst. Cs. Bioméd. Fac. Med. Univ. De Chile. Es.slideshare.net/TavoooBlackProject/micosis-culares?next_slideshow=1.
- 28.-** Torres Mata VAC. Diagnóstico etiológico de úlceras corneales micóticas. Univ. de Zulia Maracaibo, Venezuela. 2010.
http://tesis.luz.edu.ve/tde_busca/archivo.php?codArquivo=5427
- 29.-** Oliveira de P.R.; Martins Resende S.; Chaves de Olivera F.; Chaves de Olivera A. Ceratite Fúngica. Arq. Bras. Oftalmol. São Paulo. 2001;64(1).
- 30.-** Tuli SS. Fungal keratitis. Clin Ophthalmol. 2011; 5:275-279.
- 31.-** Parchand S, Gupta A, Ram J, Gupta N, Chakrabarty A. Voriconazole for fungal corneal ulcers. Ophthalmology. 2012;119 (5):1083.

- 32.-** Hariprasad SM, Mieler WF, Lin TK, Sponsel WE, Graybill JR. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92(7):871-8.
- 33.-** Rimawi RH¹, Carter Y, Ware T, Christie J, Siraj D. Use of voriconazole for the treatment of *Paecilomyces lilacinus* cutaneous infections: case presentation and review of published literature. *Mycopathologia.* 2013; 175 (3-4):345-9.
- 34.-** Pastor JF y Guarro J. Papel del voriconazol en el tratamiento de las micosis emergentes. *Rev. Iberoam. Micol.* 2007; 24: 228-232.
- 35.-** Cuenca Estrella M, Gadea Gironés I, Martín Mazuelos E, Pemán García J, Pontón J, Rodríguez Tudela JL. Procedimientos en Microbiología Clínica -21. Diagnóstico microbiológico de las micosis y estudios de sensibilidad a los antifúngicos. 2006. <https://www.seimc.org/.../seimc-procedimientomicrobiologia21.pdf>.
- 36.-** Cinquegrani M, Manzur AE. Primer registro de la etiología de los abscesos corneales en el hospital Enrique Demaría, Santiago del Estero. Libro de Resúmenes de las XIII Jornadas Argentinas de Microbiología. 2008; 158 pp441.
- 37.-** Refojo N, Minervini P, Hevia AI, Abrantes RA, Fernández J, Apestey N, Garnero M, Villada M, Davel G. Keratitis caused by moulds in Santa Lucía Ophthalmology Hospital I in Buenos Aires, Argentina. *Rev. Iberoam Micol.* 2015 17. pii: S1130-1406(15)00024-8.
- 38.-** Climas y biomas de la provincia de Santiago del Estero. Ministerio de Educación de la Nación. mapoteca.educ.ar/files/index.html.
- 39.-** Demaio P, Karlin UO, Medina M. Árboles nativos de Argentina. Tomo I : Centro y Cuyo. 1a. ed. Córdoba. Ecoval Ediciones. 2015. v 1,188p.
- 40.-** [Población argentina - unfpa.org.ar](http://www.unfpa.org.ar) www.unfpa.org.ar/sitio/index.php.
- 41.-** Paz R y Jara C. El campesino en Santiago del Estero (Argentina): la pobreza de un sector que se resiste a desaparecer (1988-2002) Arg. *Rev. de Estudios sobre Despoblación y Desarrollo Rural.* 2012 N° 12: 149-175 .
- 42.-** De Hoog GS, Guarro J., Gené J.& Figueras M.J., editors. Atlas of Clinical Fungi. 2nd ed. The Netherlands: C.B. S. Baarn and Delft /Universitat Rovira i Virgili Reus, España; 2000.

- 43.- Piontelli L E., Editor. Manual de microhongos filamentosos comunes. I. 2ª ed. Valparaíso, Chile: Universidad de Valparaíso; 2013.
44. - Leslie JF & Summerell BA. The *Fusarium* Laboratory Manual. 1st ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2006. Pitt JI. A Laboratory Guide to common *Penicillium* species. 3rd ed. Australia: Food Science Institute; 2000.
- 45.- Pitt JI. A Laboratory Guide to common *Penicillium* species. 3rd ed. Australia. Food Science Institute. 2000.
46. - Kreer-Van Rij N.J.W. The yeast: a taxonomic study. Elsevier: 1984.
47. -Clinical and Laboratory Standards Institute. Approved Standard M38-A2. 2nd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi.
- 48.- Ou JI & Acharya NR. Epidemiología y tratamiento de las úlceras de córnea de origen fúngico. *Int Ophthalmol Clin*. 2007 Summer; 47(3):7-16.
- 49.- Arrúa M, Laspina F, Samudio M, Fariña N, Cibils D, Sanabria R, Carpinelli L, Stanley J, Kaspar H. Queratitis infecciosas. Características clínicas y microbiológicas. Período 2003-2006. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud* 2008; 6(1):5-14.
- 50.- Oechsler RA¹, Yamanaka TM, Bispo PJ, Sartori J, Yu MC, Melo AS, Miller D, Hofling-Lima AL. *Fusarium* keratitis in Brazil: genotyping, in vitro susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1693-701.
51. - Paul Chan RV. **Executive Editor**. Fungal keratitis- Sub-Saharan Africa American Academy of Ophthalmology. 2014.
- 52.-Nwosu SNN and Onyekwe LO. Corneal ulcers at Nigerian hospital. www.ajol.info/index.php/njsr/article/.../15351).
- 53.- Verma K, Garg A. Current spectrum of oculomycosis in North India: A 5-year retrospective evaluation of clinical and microbiological profile. *Indian J Med Microbiol* [serial online] 2016 [cited 2016 Feb 24]; 34:72-5.
- 54.- Chander J, Singla N, Agnihotri N, Arya SK, Deep A. Keratomycosis in and around Chandigarh: A five-year study from a north Indian tertiary care hospital. *Indian J Pathol Microbiol* [serial online] . 2008; 51:304-6.

- 55.- Basak SK, Basak S, Mohanta A, Arup Bhowmick A. Epidemiological and Microbiological Diagnosis of Suppurative Keratitis in Gangetic West Bengal, Eastern India. *Indian J Ophthalmol* 2005; 53:17-22.
56. - Saha S, Banerjee D, Khetan A, Sengupta J. Epidemiological profile of fungal keratitis in urban population of West Bengal, India. *Oman J Ophthalmol* [serial online] 2009 [cited 2016 Feb 24]; 2:114-8.
- 57.- Srinivasan M, Gonzales CA, George C, Cevallos V, Mascarenhas JM, Asokan B, Wilkins J, Smolin G, Whitcher JP. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, south India. *Br J Ophthalmol*. 1997; 81(11):965-71,
- 58.- Carrillo, N, Factorovich S, Ocaña Carrizo V, Monterisi A, Rocchi. Queratitis bacteriana en adultos: experiencia de diez años. XI Congreso de microbiología- Asociación Argentina de Microbiología. Córdoba (Argentina) 2007; código de trabajo 20311).
- 59.- Gugnani HC, Gupta S, Talwar RS. Role of opportunistic fungi in ocular infections in Nigeria. *Mycopathologia*. 1978 Dec 18; 65 (1-3):155-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/74562>.
- 60.- Bolaños-Rivero M, Toledo-Monzón JL, Zarrif H y Martín-Sánchez AM. Queratitis en un paciente anciano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; **33(5)**:355–356. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.11.013>.
- 61.- Salim R; Runco R .Especies de *Fusarium* como agentes de queratitis micóticas en adultos en Tucumán. Argentina. *Bol Micol*. 2008, 23:27-33.
- 62.- Guarro J, Rubio C, Gené J, Cano J, Gil J, Benito R, Morandier MJ, and Miguez E. Case of Keratitis Caused by an Uncommon *Fusarium* Species. *Clin. Microbiol*. 2003; 41(12): 5823–5826.
- 63.- Naiker S, Odhav B. Mycotic keratitis: profile of *Fusarium* species and their mycotoxins. *Mycoses*. 2004 Feb;47(1-2):50-6.
- 64.- Rodríguez de Kopp N y Vidal G. Miosis ocular postraumática por *Penicillium oxalicum*. <http://www.reviberoammicol.com/1998-15/103106.pdf>.

- 65.- Brooks DE, Andrew SE, Dillavou CL, Ellis G, Kubilis PS. Antimicrobial susceptibility patterns of fungi isolated from horses with ulcerative keratomycosis. *Am J Vet Res* 1998; 59: 138–142.
- 66.- Mangiaterra M, Giusiano G, Smilasky G, Zamar L, Amado G & Vicentín C. Keratomycosis caused by *Cylindrocarpon lichenicola*. *Medical Mycology*. The Netherlands.2001; 39, 143-145.
- 67.- Krizsán K, Tóth E, Nagy L G, GalgóczyL, Manikandan P, Chandrasekaran M, Kadaikunnan S, Alharbi NS, Vágvölgyi C, Papp T. Molecular identification and antifungal susceptibility of *Curvularia australiensis*, *C. hawaiiensis* and *C. spicifera* isolated from human eye infections. *Mycoses*. 2015 Oct; 58(10):603-9.
- 68.- Palavecino ME, Cinquegrani M. Queratitis micótica pigmentada por *Curvularia lunata*. *Oftalmol Clin Exp* 2009; 3(1): 32-34 .
- 69.- Guarro J, Akiti T, Almada- Horta R, Morizot Leite-Filho LA, Gené J, Ferreira-Gomes S, Aguilar C, and Ortoneda M. Mycotic Keratitis Due to *Curvularia senegalensis* and In Vitro Antifungal Susceptibilities of *Curvularia* spp. *Clin Microbiol*. 1999 Dec; 37(12): 4170–4173.
- 70.- Nath R, Baruah S, Saikia L, Devi B, Borthakur A K, Mahanta J. Mycotic corneal ulcers in upper Assam. *Indian J Ophthalmol* [serial online] 2011 [cited 2016 Feb 24]; 59:367-71. Available from: <http://www.ijo.in/text.asp?2011/59/5/367/83613>.
- 71.- Chander J, Sharma A. Prevalence of fungal corneal ulcers in northern India.1994; 22(3):207-9.
- 72.- Panda A¹, Das H, Deb M, Khanal B, Kumar S. *Aureobasidium pullulans* keratitis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006 Apr; 34(3):260-4.
- 73.- Polack FM, Siverio C, Bresky RH. Corneal chromomycosis: double infection by *Phialophora verrucosa* (Medlar) and *Cladosporium cladosporioides* (Fresenius). *Ann Ophthalmol*, 1976 Feb; 8(2):139-44.
- 74.- da Cunha KC, Sutton DA, Fothergill AW, Cano J, Gené J, Madrid H, De Hoog S,P Guarro J. Diversity of *Bipolaris* species in clinical samples in the United States and their antifungal susceptibility profiles. *J Clin Microbiol*. 2012 Dec; 50 (12):4061-6.

75.- Ballesteros C, Corvino V. Brunzini R. Recubrimientos conjuntivales en queratomicosis. www.hospitalsantalucia.com.ar/osl/.../recubrimientos_conjuntivales.htm.

76.- Guiraldes-M JM, Martínez-C X, González-B M, Chucla-C MT. Validación de la estabilidad de un colirio de voriconazol con una concentración de 10mg/ml utilizado en queratitis fúngica. www.sefh.es/53congreso/documentos/comunicaciones/534.pdf

77.- Amorós R P, Bastida-F C, López-C C, Guerrero-M I, Soy-M D, Ribas-S J. Estudio de estabilidad a 90 días de un colirio de voriconazol tras congelación a menos 20°C. www.sefh.es/53congreso/documentos/comunicaciones/534.pdf

78. - Liang QF, Jin XY, Wang XL, Sun XG. Effect of topical application of terbinafine on fungal keratitis. Chin Med J (Engl). 2009 A. - ug 20; 122(16):1884-8.

10.- ANEXO

HOSPITAL OFTALMOLOGICO "ENRIQUE DEMARIA"

10 a.- PROTOCOLO ÚLCERAS DE CÓRNEA ADMITIDAS POR SERVICIO DE GUARDIA y CONSULTORIOS EXTERNOS

ADMISIÓN DEL PACIENTE

Se recepcionará al paciente ingresando todos los datos en la ficha del protocolo y se le otorgará un número de historia clínica.

AGUDEZA VISUAL: OD S/C..... OI S/C.....

ESQUEMA O ICONOGRAFÍA DE LA LESIÓN

BIOMICROSCOPIA

Infiltrado	Localización	Reacción en cámara anterior	Grado de absceso
Central	Tercio anterior		
Paracentral	Medio		
Periférico	Tercio posterior		

EXTRACCIÓN DE LA MUESTRA

Se tomará la muestra del absceso en la primera consulta, la que estará a cargo del médico que atiende al paciente.

Se procederá de la siguiente manera:

- 1- Se recolectarán las muestras con agujas estériles.
- 2- Se deberá realizar un extendido entre dos portaobjetos
- 3- Se sembrará en medios de cultivo agar papa para el desarrollo de hongos o medio Sabouraud.
- 4- Se colocará la aguja con la que se tomó la muestra en medio líquido de tioglicolato (tubos).

10 b.- PROTOCOLO BIOQUÍMICO DE TRABAJO DE ABSCESOS CORNEALES

Título: Identificación y Prevalencia de los agentes micóticos productores de queratitis, género y especies. Sensibilidad antifúngica de las especies identificadas.

Objetivos: Identificar género y especie de los microorganismos productores de queratitis micótica

Sensibilidad antifúngica

Materiales y métodos

Recolección de muestras: las muestras de los pacientes afectados por queratitis de la siguiente manera:

- 1- Se recolectarán las muestras con agujas estériles.
- 2- Se deberá realizar un extendido entre dos portaobjetos
- 3- Se sembrará en medios de cultivo agar papa para el desarrollo de hongos o medio Sabouraud.
- 4- Se colocará la aguja con la que se tomó la muestra en medio líquido de tioglicolato (tubos).

Se realizarán extendidos de las muestras y coloración de las mismas con Gram y Giemsa.

Se procederá a la identificación de los gérmenes.

Tratamiento con voriconazol y otros antimicóticos (opcional dependiendo de la disponibilidad de los mismos).

Criterios de Exclusión: Abscesos bacterianos.

10 c.- COLIRIO FORTIFICADO DE VORICONAZOL

El colirio se preparaba diariamente porque el prospecto médico indica que la solución debe usarse dentro de las 24 h.

Voriconazol al 12,5%: disolver en 5ml de solución fisiológica estéril 25 mg del liofilizado de Voriconazol para uso endovenoso (Pfizer, vial de 200mg). Disponerlo en frasco gotero y conservar en la heladera.

Posología: 1 gota por hora durante el día y de noche cada 2 o 3 h.

El fortificado debe permanecer en la heladera después de cada uso.

Reacciones adversas observadas: fotofobia y mareos.

10d.- AGAR PAPA

Se utiliza este medio para estimular el crecimiento de hongos filamentoso y levaduras a partir de muestras clínicas. Puede ser suplementado con antibióticos para inhibir el crecimiento de bacterias.

Puré de papas desecado (Maggi/Knoor)	5 g
Extracto de levadura	5 g
Dextrosa	10 g
Agar agar	16 g
Sulfato de magnesio	0,5 g
Agua destilada	1000 ml

Mezclar todos los ingredientes y disolver al calor, suplementar con Cloranfenicol al 2% y luego autoclavar a 120°C durante 15 minutos y fraccionar.

10 e.- AGAR AGUA- CLAVEL

Estimula la formación de conidios. Recomendable para hifomicetes de pigmentación oscura (dermatíaceos) e incluso para dermatofitos poco o nada esporulados. Favorece la esporulación de hongos saprofitos. Se utiliza con trozos de hojas de clavel esterilizadas sobre agar agua como base.

Agar	18 g
Extracto de levadura	0,5 g
Agua destilada csp	1000 ml

Calentar hasta disolver los componentes, autoclavar a 121°C durante 15 minutos y distribuir en placas de Petri.

10 f.- AGAR LECHE

Se utiliza para observar la producción de clamidosporas y tubo germinativo de *Candida albicans* y *Candida dubliniensis*. Esta técnica tiene la ventaja que realiza dos métodos diagnósticos en una misma prueba. También permite ver producción o ausencia de pseudohifas y la disposición del micelio y las blastosporas.

Agar- agar	2 g
Tween 80	1 ml
Agua destilada	100 ml

Autoclavar a 121°C por 20 minutos. Cuando la solución baja a 56°C agregar 1ml de leche descremada estéril. Fraccionar en tubos.

En el momento de usar, fundir el medio y preparar un portaobjeto con 3ml del agar, como para inmunodifusión. Sembrar con una estría en la superficie y cubrir con un cubreobjetos flameado. Se incuba en placa de Petri por 24-48 h y se observa al microscopio.

11.- GLOSARIO

BLEFARITIS: Es una condición común y continua por medio de la cual los párpados se inflaman (hinchán), cuando partículas de grasa y bacteria cubren el borde del párpado cercano a la base de las pestañas. Esta molesta condición causa irritación, comezón, enrojecimiento y escozor o ardor en los ojos.

BLEFAROESPASMO: Es una anomalía de la función de los párpados, cuyos músculos causan una contracción involuntaria de ellos. Con mucha frecuencia se asocian a espasmos de los músculos de la cara, los que se conocen como enfermedad o síndrome de Meige.

CLAMIDOSPORA: Parte de una hifa que se rodea de una pared gruesa y se separa del micelio parental. Se comporta como una espora de resistencia.

DACRIOCISTITIS: es la inflamación habitualmente causada por una infección del saco lagrimal debido a una obstrucción de la vía lagrimal.

ENTROPION: es una alteración en la posición de los párpados que puede causar molestias por el contacto de las pestañas con la córnea y o la conjuntiva.

HIPOPION: Colección de material purulento en la cámara anterior del ojo. Puede ser estéril, como consecuencia de un proceso inflamatorio intraocular muy intenso, o no estéril, como consecuencia de una infección intraocular grave.

IRITIS: Inflamación del iris que se caracteriza por una contracción de la pupila, dolor, lagrimeo y enrojecimiento alrededor de la córnea.

LAGOFTALMIAS: Es la imposibilidad de cerrar completamente uno o ambos ojos. Este problema puede ser causado por un problema nervioso (una parálisis facial) o tener una causa mecánica, como una cicatriz en el párpado.

LESIONES SATÉLITES: Son microabscesos del tejido corneal vecino a la lesión principal.

LEUCOMA: Opacidad blanca en la córnea que se produce tras una lesión o ulceración de ésta como consecuencia de la pérdida de sustancias.

PSAMÓFILAS: Nombre que recibe la vegetación que coloniza los suelos arenosos, típica por tanto de las dunas o de las playas

QUEMOSIS: El término quemosis se utiliza en oftalmología para designar la existencia de edema en la conjuntiva bulbar que puede estar o no asociada a inflamación en el polo anterior del ojo. No se trata de una enfermedad, sino de un signo clínico que puede aparecer en muchos procesos diferentes.

QUERATOPLASTIA: injerto o trasplante de córnea es la sustitución parcial o total de la córnea por la obtenida de un donante generalmente cadavérico o del propio receptor.

QUERATOPLASTIA LAMELAR: El trasplante lamelar, también llamado laminar, o queratoplastia penetrante parcial, en el cual se reemplazan sólo las capas más externas de la córnea: parte del estroma, Bowman y epitelio.

QUERATOPLASTIA PENETRANTE: El trasplante penetrante, o trasplante de espesor total. Es el reemplazo de la porción central de la córnea en todo su espesor.

RECUBRIMIENTO CONJUNTIVAL: Es un procedimiento válido para tratamiento de urgencia de perforaciones corneales.

ÚLCERA CORNEAL: Es una enfermedad ocular que se define como la pérdida de continuidad de la superficie epitelial de la cornea que se asocia a necrosis o destrucción de tejido subyacente y puede provocar graves consecuencias como la perforación de la misma o afectar su transparencia produciendo la disminución de la visión.

XERÓFILA: Se aplica en botánica, a las plantas y asociaciones vegetales adaptadas a la vida en un medio seco.