



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

“RESULTADOS ANATÓMICOS Y CLÍNICOS DE NATAMICINA
TÓPICA VERSUS NATAMICINA TÓPICA COMBINADA CON
ANTIFÚNGICO ORAL EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS
MICÓTICAS GRAVES”

“ANATOMICAL AND CLINICAL OUTCOMES OF TOPICAL
NATAMYCIN VERSUS TOPICAL NATAMYCIN COMBINED
WITH ORAL ANTIFUNGAL IN THE TREATMENT OF SEVERE
FUNGAL ULCERS”

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
OFTALMOLOGÍA

AUTOR:

GIANCARLO RENE LACIO ALVARADO

ASESOR:

JOSÉ FLAVIO NORIEGA CERDÁN

LIMA - PERÚ
2022

1. RESUMEN

Introducción: La queratitis micótica es una de las principales causas de ceguera corneal. La terapia médica estándar recomendada para la queratitis micótica es la natamicina tópica al 5%. Sin embargo, tiene escasa penetración a través del epitelio corneal intacto, baja biodisponibilidad y tiempo de retención limitada. Por tanto, se recomienda el tratamiento con un antifúngico sistémico en casos de queratitis micótica grave, queratitis refractarias, escleritis, endoftalmitis y en casos de perforación inminente o úlceras corneales perforadas. Sin embargo, el papel de la terapia antifúngica oral en el tratamiento de la queratitis micótica no es concluyente.

Objetivo: Comparar los resultados anatómicos y clínicos de Natamicina tópica versus Natamicina tópica combinada con antifúngico oral en el tratamiento de la queratitis micótica grave. **Métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva. Se incluirán a pacientes con queratitis micótica grave atendidos en el Instituto Nacional de Oftalmología durante enero del 2019 a abril del 2022. Se recolectarán de la historia clínica datos demográficos, la agudeza visual mejor corregida inicial y final, tiempo de cierre del defecto epitelial, tiempo de resolución del hipopión, presencia de perforación corneal y si se realizó recubrimiento conjuntival. Se considerará como desenlace principal la variación del tamaño del defecto epitelial corneal.

Para el análisis de comparación de los desenlaces categóricos entre ambos grupos se aplicará un test de Chi cuadrado. Para los desenlaces cuantitativos, se considerará la prueba de T-student para datos independientes si la distribución es normal, o la prueba de U de Mann-Whitney si los datos tienen distribución no paramétrica.

Palabras claves: Queratitis fúngica, natamicina, voriconazol, ketoconazol.

2. INTRODUCCIÓN

La queratitis micótica es una de las principales causas de ceguera corneal, especialmente en países tropicales y subtropicales (1,2). Representa alrededor del 40% al 50% de todos los casos de queratitis infecciosa (3,4). La incidencia/prevalencia de la queratitis micótica y el espectro de hongos involucrados varía ampliamente de un país a otro, incluso dentro de las regiones del mismo país debido al clima, edad, género, actividad agrícola y nivel socioeconómico (5,6). En el norte de China y el sur de la India se encuentran las prevalencias más altas de queratitis micótica de 56,4% y 36,5%; respectivamente, mientras que la prevalencia en los Estados Unidos es de 1,3% (5,7). Existen pocos datos sobre la prevalencia de la queratitis fúngica en América Latina, en Ciudad de México se ha reportado una prevalencia de 9% y en Brasil de 7% (8).

Se han identificado más de 100 especies de hongos como agentes causantes de queratitis micótica, aunque más del 95% son causadas por los hongos filamentosos *Fusarium spp.* y *Aspergillus spp.* y la levadura *Candida spp.* (9). El trauma vegetal es el principal factor de riesgo para queratitis micóticas. Sin embargo, en países desarrollados como EEUU, los lentes de contacto constituyen el principal factor de riesgo (10–12).

La queratitis micótica grave se define como una úlcera que tiene un diámetro lineal >5mm y/o profundidad > 50% (4,13). Las principales complicaciones de las queratitis micóticas son debido a la destrucción del estroma, perforación, endoftalmitis y formación de cicatrices corneales (14,15). La alta tasa de diagnósticos erróneos, la falta de agentes antifúngicos eficaces y el efecto terapéutico deficiente son las principales causas que conducen a la disminución de la agudeza visual y la ceguera (16).

La terapia médica estándar recomendada para la queratitis micótica es la natamicina tópica al 5% (13,17–19). El estudio “Mycotic ulcer treatment trial” (MUTT) 1 evaluó el papel de la natamicina tópica frente al voriconazol tópico y concluyó que la natamicina tópica es superior en el manejo de la queratitis fúngica filamentosa con froto positivo (17). La natamicina tópica tiene un amplio espectro de actividad, sin embargo, tiene escasa penetración a través del epitelio corneal intacto, baja biodisponibilidad y tiempo de retención limitado (20). Por tanto, se recomienda el tratamiento con un antifúngico sistémico en casos de queratitis micótica grave, queratitis refractarias, escleritis, endoftalmitis y en casos de perforación inminente o úlceras corneales perforadas (1,4,20).

Los agentes antimicóticos sistémicos utilizados en la práctica clínica incluyen ketoconazol, itraconazol, fluconazol y voriconazol (21). Sin embargo, el papel de la terapia antifúngica oral en el tratamiento de la queratitis micótica no es concluyente. El ensayo MUTT 2, evaluó la eficacia del antimicótico oral (Voriconazol) como tratamiento adyuvante de la medicación tópica en la queratitis micótica filamentosa severa, y no se encontró ningún beneficio adicional (22). Sin embargo, un análisis de subgrupos posterior, se observó una respuesta favorable en los casos de queratitis grave por *Fusarium* después de la adición de Voriconazol oral a la Natamicina tópica (23).

En un ensayo reciente, se reportó que el ketoconazol oral no agregó un beneficio significativo a la terapia con natamicina tópica en el tratamiento de la queratitis fúngica profunda que involucra una profundidad del estroma del 50% con un tamaño que varía de 2 a 60 mm² (24). Sharma et al. comparó la eficacia del Voriconazol oral versus Ketoconazol oral como complemento de la Natamicina tópica en la queratitis micótica grave, encontrando que la duración y el porcentaje de curación fueron

similares en ambos grupos, sin embargo, el grupo de Voriconazol logró una cicatriz más pequeña y una mejor agudeza visual mejor corregida (25).

En nuestra búsqueda bibliográfica no hemos encontrado estudios que demuestren la efectividad de los antifúngicos orales como tratamiento coadyuvante a la natamicina tópica en casos de queratitis micótica grave. Además, debido a la alta prevalencia de queratitis micótica, entre 7 y 9 %, en países latinoamericanos (1); se decide realizar este trabajo, en nuestra población con datos propios, y de esta forma poder generar conocimiento científico respecto al uso de antifúngicos orales en queratitis graves.

Por lo tanto, nos planteamos el siguiente problema de investigación: ¿La Natamicina tópica más antifúngico oral tiene mejores resultados anatómicos y clínicos que la Natamicina tópica en el tratamiento de pacientes con queratitis micótica grave atendido en el Instituto Nacional de Oftalmología (INO) durante enero del 2019 a abril del 2022?

3. OBJETIVOS E HIPOTESIS DEL ESTUDIO

HIPOTESIS

El tratamiento de Natamicina tópica más antifungico oral tiene mejores resultados anatómicos y clínicos que la Natamicina tópica en el tratamiento de pacientes con queratitis micótica grave atendido en el INO durante enero del 2019 a abril del 2022.

OBJETIVOS

- **Objetivo general**

- Comparar los resultados anatómicos y clínicos de Natamicina tópica combinada con antifúngico oral versus Natamicina tópica en el tratamiento de

pacientes con queratitis micótica grave atendido en el INO durante enero del 2019 a abril del 2022.

- **Objetivos específicos**

- Describir las características clínico epidemiológicas de los pacientes con queratitis micótica grave del INO entre enero del 2019 a abril del 2022.
- Comparar la variación del tamaño del defecto epitelial corneal (desenlace primario) de los pacientes con queratitis micótica grave tratados con Natamicina tópica y los tratados con Natamicina tópica combinada con antifúngico oral.
- Comparar el porcentaje de pacientes con queratitis micótica grave tratados con Natamicina tópica y los tratados con Natamicina tópica combinada con antifúngico oral que presentaron mejoría de la agudeza mejor corregida(AVMC)
- Comparar el tiempo de cierre del defecto epitelial de los pacientes con queratitis micótica grave tratados con Natamicina tópica y los tratados con Natamicina tópica combinada con antifúngico oral.
- Comparar el tiempo de resolución del hipopión de los pacientes con queratitis micótica grave tratados con Natamicina tópica con los tratados con Natamicina tópica combinada con antifúngico oral.
- Comparar la frecuencia de perforaciones corneales que tuvieron los pacientes con queratitis micótica grave tratados con Natamicina tópica con los tratados con Natamicina tópica combinada con antifúngico oral.
- Comparar el porcentaje de recubrimientos conjuntivales realizados en pacientes con queratitis micótica grave tratados con Natamicina tópica con los tratados con Natamicina tópica combinada con antifúngico oral.

4. MATERIAL Y MÉTODO

a. Diseño del estudio

Estudio analítico observacional, tipo cohorte retrospectiva.

- Cohorte de tratamiento A: Pacientes con queratitis micótica grave del INO entre enero del 2019 a abril del 2022 tratados con Natamicina tópica combinada con antifúngico oral con al menos 3 meses de seguimiento.
- Cohorte de tratamiento B: Pacientes con queratitis micótica grave del INO entre enero del 2019 a abril del 2022 tratados con Natamicina tópica con al menos 3 meses de seguimiento.

b. Población de interés y criterios de elegibilidad

Población: Pacientes con diagnóstico de queratitis micótica grave atendidos en el INO entre enero del 2019 a abril del 2022.

Criterios de selección:

Grupo de tratamiento A: Pacientes con queratitis micótica grave tratados con Natamicina tópica combinada con antifúngico oral (Voriconazol o ketoconazol)

Grupo de tratamiento B: Pacientes con queratitis micótica grave tratados con Natamicina tópica

Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad \geq a 18 años
- Pacientes con confirmación microbiológica de queratitis micótica.

- Paciente con agudeza visual basal entre 20/40 y percepción de luz (PL).
- Pacientes con al menos 3 meses de seguimiento.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con úlcera corneal perforada o perforación corneal inminente.
- Pacientes con evidencia de queratitis bacteriana, Acanthamoeba o hérpetica sobreañadida.
- Pacientes con úlceras corneales bilaterales.
- Pacientes con agudeza visual de no percepción de luz (NPL) en ojo afectado.
- Queratoplastia previa en ojo afectado.

c. Muestreo

- i. Unidad de muestreo:** La unidad de muestreo será la historia clínica del paciente que cumpla con los criterios de selección.
- ii. Tipo de muestreo:** Se realizará un muestreo aleatorio simple.

d. Tamaño de muestra

Cálculo de tamaño de muestra: Se calculó la muestra utilizando el programa Epidat 3.1 tomando como referencia los datos del estudio de Prajna 2017 et al. (23) sobre la variación del tamaño final del defecto epitelial corneal a los 3 meses, a favor del tratamiento de Natamicina al 5% combinada con voriconazol. Considerando un nivel de confianza de

95% y una potencia de 80%, se obtuvo un tamaño de muestra de 35 pacientes para cada grupo (Anexo 1).

Consideraciones operativas para lograr el tamaño de muestra a

analizar: Se revisarán las historias clínicas que cumplan con los criterios de selección, hasta lograr el tamaño de muestra necesario.

Variables de estudio:

Las variables de estudio serán: edad, sexo, ocupación, tipo de traumatismo, enfermedad sistémica asociada, tratamiento, variación del tamaño del defecto epitelial corneal (desenlace primario), mejoría de AVMC, tiempo de cierre del defecto epitelial, perforación corneal, tiempo de resolución del Hipopión y recubrimiento conjuntival (Anexo 2).

e. Procedimientos del estudio

Preparación e implementación

Se solicitará la aprobación del proyecto al Comité de Investigación del INO. Luego de obtener la aprobación, se solicitará a la oficina de estadística la relación de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de queratitis micótica CIE10 H16.04 atendidas entre enero del 2019 a diciembre del 2021, de las cuales se seleccionarán aquellas que cumplan con la definición operacional de queratitis micótica grave: úlcera que tiene un diámetro lineal $>5\text{mm}$ y/o profundidad $> 50\%$.

Cada historia clínica será evaluada por el investigador utilizando la ficha de recolección de datos (Anexo 3) para seleccionarlas de acuerdo a los criterios descritos previamente.

Recolección de datos (e instrumentos a utilizar)

Se recolectarán de la historia clínica datos demográficos: edad, sexo, ocupación, tipo de traumatismo y enfermedades sistémicas asociadas.

Para valorar la respuesta al tratamiento se considerará: agudeza visual mejor corregida inicial y final, el tiempo de cierre del defecto epitelial, tiempo de resolución del hipopión. Además, se valorará la presencia de perforación corneal y si se realizó recubrimiento conjuntival.

Se han establecido requerimientos mínimos de calidad para tomar en cuenta una historia clínica tales como: mínimo 3 meses de seguimiento y que cuenten con todos los datos mencionados en cada control, y en los que no se evidencie incongruencias con datos previos.

f. Aspectos éticos

El presente estudio se realizará bajo las pautas internacionales para la investigación médica en seres humanos dadas por el Consejo de organizaciones Internacionales de las ciencias médicas (CIOMS), la OMS y los principios de la Declaración de Helsinki. La investigación sólo será iniciada tras la aprobación del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Por tratarse de un estudio retrospectivo, no será necesario el consentimiento informado. Se garantizará la confidencialidad de los datos recaudados y el anonimato de los participantes.

Los datos de cada paciente serán identificables mediante un código. Cada código será compuesto por las iniciales de los nombres y apellidos de cada

paciente seguido del número de día, mes y año de ingreso hospitalario. La base de datos será almacenada en una carpeta digital cifrada con clave, esta clave solo será administrada por el equipo investigador.

g. Procesamiento y análisis estadístico

Se realizará una base de datos de acuerdo a la matriz de variables y su operacionalización. Además, se realizará control de calidad de los datos, buscando errores de digitación, duplicaciones, omisiones e inconsistencias en los datos.

En el análisis, los datos cualitativos se presentarán como frecuencias absolutas y relativas y serán expresadas como porcentajes. Los datos cuantitativos distribuidos serán presentados como el promedio y su desviación estándar, en caso contrario, como la mediana y el rango.

Para el análisis de comparación de los desenlaces categóricos entre ambos grupos se aplicará un test de Chi cuadrado. Para los desenlaces cuantitativos, se considerará la prueba de T-student para datos independientes si la distribución es normal, o la prueba de U de Mann-Whitney si los datos tienen distribución no paramétrica. Se utilizará un nivel de confianza del 95%. Para el análisis de los datos se utilizará el software estadístico SPSS v25.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maharana PK, Sharma N, Nagpal R, Jhanji V, Das S, Vajpayee RB. Recent advances in diagnosis and management of Mycotic Keratitis. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(5):346–57.
2. Niu L, Liu X, Ma Z, Yin Y, Sun L, Yang L, et al. Fungal keratitis: Pathogenesis, diagnosis and prevention. *Microb Pathog* [Internet]. 2020; 138:103802. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103802>
3. Hoffman JJ, Burton MJ, Leck A. Mycotic keratitis—a global threat from the filamentous fungi. *J Fungi*. 2021;7(4):1–36.
4. Raj N, Vanathi M, Hussain Ahmed N, Gupta N, Lomi N, Tandon R, et al. Recent Perspectives in the Management of Fungal Keratitis. *J Fungi* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 19]; 7:907. Available from: <https://doi.org/10.3390/jof7110907>
5. Mahmoudi S, Masoomi A, Ahmadikia K, Tabatabaei SA, Soleimani M, Rezaie S, et al. Fungal keratitis: An overview of clinical and laboratory aspects. *Mycoses*. 2018;61(12):916–30.
6. Brown L, Leck AK, Gichangi M, Burton MJ, Denning DW. The global incidence and diagnosis of fungal keratitis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021;21(3): e49–57. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30448-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30448-5)
7. Ritterband DC, Joshi P, Shah MK, Seedor JA, Koplin RS. Fungal keratitis at the New York eye and ear infirmary 1988-1995. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(3):264–7.
8. American Academy of Ophthalmology. Fungal Keratitis - Latin America [Internet]. 2016 [cited 2021 Dec 8]. Available from:

<https://www.aao.org/topic-detail/fungal-keratitis-latin-america>

9. Bourcier T, Sauer A, Dory A, Denis J, Sabou M. Fungal keratitis. *J Fr Ophthalmol* [Internet]. 2017;40(9): e307–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2017.08.001>
10. Xu Q, Hu LT, Wang Q, Lin J, Jiang N, Li C, et al. Expression of macrophage migration inhibitory factor in aspergillus fumigatus keratitis. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(5):711–6.
11. Manikandan P, Abdel-Hadi A, Randhir Y, Singh B, Revathi R, Anita R, et al. Fungal Keratitis: Epidemiology, Rapid Detection, and Antifungal susceptibilities of Fusarium and Aspergillus isolates from corneal scrapings. *Biomed Res Int*. 2019; 2019:103802.
12. Oliveira dos Santos C, Kolwijck E, van Rooij J, Stoutenbeek R, Visser N, Cheng YY, et al. Epidemiology and Clinical Management of Fusarium keratitis in the Netherlands, 2005–2016. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10(April):1–7.
13. Sharma N, Sahay P, Maharana PK, Singhal D, Saluja G, Bandivadekar P, et al. Management Algorithm for Fungal Keratitis. *Cornea*. 2019;38(2):141–5.
14. Sha XY, Shi Q, Liu L, Zhong JX. Update on the management of fungal keratitis. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2021;41(9):3249–56.
15. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, Patel S, Shah R, Srinivasan M, et al. Predictors of corneal perforation or need for therapeutic keratoplasty in severe fungal keratitis: A secondary analysis of the Mycotic Ulcer Treatment Trial II. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(9):987–91.
16. Cao J, Yang Y, Yang W, Wu R, Xiao X, Yuan J, et al. Prevalence of infectious keratitis in Central China. *BMC Ophthalmol*. 2014;14(1):1–6.

17. Venkatesh Prajna N, Krishnan T, Mascarenhas J, Rajaraman R, Prajna L, Srinivasan M, et al. The mycotic ulcer treatment trial: A randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(4):422–9.
18. Szaliński M, Zgryźniak A, Rubisz I, Gajdzis M, Kaczmarek R, Przeździecka-dołyk J. Fusarium keratitis—review of current treatment possibilities. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine.* 2021. p. 5468.
19. Florcruz NV, Evans JR. Medical interventions for fungal keratitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(4).
20. Lakhani P, Patil A, Majumdar S. Challenges in the Polyene- and Azole-Based Pharmacotherapy of Ocular Fungal Infections. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2019;35(1):6–22.
21. Sahay P, Singhal D, Nagpal R, Maharana PK, Farid M, Gelman R, et al. Pharmacologic therapy of mycotic keratitis. *Surv Ophthalmol [Internet].* 2019;64(3):380–400.
22. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, Patel S, Srinivasan M, Das M, et al. Effect of oral voriconazole on fungal keratitis in the Mycotic Ulcer Treatment Trial II (MUTT II) a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(12):1365–72.
23. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, Patel S, Shah R, Srinivasan M, et al. Adjunctive oral voriconazole treatment of fusarium keratitis a secondary analysis from the mycotic ulcer treatment trial II. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(6):520–5.
24. Rajaraman R, Bhat P, Vaidee V, Maskibail S, Raghavan A, Sivasubramaniam S, et al. Topical 5% Natamycin With Oral Ketoconazole in Filamentous Fungal

Keratitis: A Randomized Controlled Trial. *Asia-Pacific J Ophthalmol* (Philadelphia, Pa). 2015;4(3):146–50.

25. Sharma N, Singhal D, Maharana PK, Sinha R, Agarwal T, Upadhyay AD, et al. Comparison of Oral voriconazole versus oral ketoconazole as an adjunct to topical natamycin in severe fungal keratitis: A randomized controlled trial. *Cornea*. 2017;36(12):1521–7.

26. Ishibashi Y. Oral ketoconazole therapy for keratomycosis. *Am J Ophthalmol*. 1983;95(3):342–5.

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

a. Presupuesto y financiamiento

Clasificación del gasto	Bienes				
	Partida	Nombre del recurso	Cantidad	Costo unitario (s/.)	Costo acumulado (s/.)
		Material de consumo			
2.3.1 5.1	2	Papel Bond A-4 (millares)	1	15	15
2.3.1 5.1	2	Bolígrafos	10	1	10
2.3.1 5.1	2	Resaltadores	1	2	2
2.3.1 5.1	2	Corrector	1	2	2
2.3.1 5.1	2	Borradores	2	2	4
2.3.1 5.1	2	CDS	2	1	2
				Subtotal	35

Clasificación del gasto	Servicios				
	Partida	Nombre del recurso	Cantidad	Costo unitario (s/.)	Costo acumulado (s/.)
		Recursos necesarios			
2.3.27.4	9	Servicio de procesamiento de datos	5	50	250
2.3.21.1	1	Pasajes y gastos de transportes	50	2.5	125
2.3.22.4	4	Impresiones (hojas)	500	0.2	100
2.3.22.4	4	Fotocopiado	200	0.5	100
2.3.22.4	4	Empastado	6	20	120
23.22.2	1	Servicio telefónico	100	0.5	50

23.22.2	3	Internet y otros (horas)	200	1	200
2.3.26	1	Gastos de servicio de trámites administrativos	5	40	200
2.3.2 1.1	99	Otros gastos	10	15	150
Subtotal					1295
Total					1330

Financiamiento: El proyecto será financiado por el investigador.

b. Cronograma de trabajo

MES 2021 / 2022	NOV - DIC				ENE - FEB				MAR- ABR			MAY- JUN		
SEMANAS	01 - 09				10 - 17				05 - 30			15-30		
Elaboración del proyecto investigación	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Presentación y aprobación por el comité de ética del proyecto de investigación												X		
Recolección de información												X		
Análisis de la información												X	X	
Revisión de resultado													X	X
Elaboración del informe final													X	X
Presentación del trabajo de investigación														X

7. ANEXOS

Anexo 1: Cálculo de tamaño de muestra

[1] Tamaños de muestra y potencia para comparación de medias independientes

Diferencia de medias estandarizada : -0.830
 Razón entre muestras (B/A) : 1.000
 Nivel de confianza : 95.0%

Tamaño de muestra

Potencia (%)	Población A	Población B
----- 90.0	----- 31	----- 31

Anexo 2: Variables de estudio

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Forma de registro
Edad	Numérica	Razón	Tiempo en años desde el nacimiento	Edad del paciente en años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Sexo registrado en la historia clínica	Masculino Femenino
Ocupación	Cualitativa	Nominal	Ocupación registrado en la historia clínica	Agricultor No agricultor
Tipo de traumatismo	Cualitativa	Nominal	Tipo de traumatismo registrado en la historia clínica	Vegetal o madera Metal Objeto desconocido Otro
Enfermedad sistémica asociada	Cualitativa	Nominal	Enfermedades sistémicas asociadas en la historia clínica	Si - No

Tratamiento	Cualitativa	Nominal	<p>Tratamiento A: Natamicina 5% 1 gota cada hora hasta evidenciar disminución del defecto más voriconazol 500mg VO cada 12 horas por 21 días o ketoconazol 500mg VO cada 12 horas por 07 días (4,23,26).</p> <p>Tratamiento B: Natamicina 5% 1 gota cada hora hasta evidenciar disminución del defecto epitelial.</p>	Tratamiento A Tratamiento B
Variación del tamaño del defecto epitelial corneal (Desenlace primario)	Cuantitativa	Razón	Diferencia de la medida en milímetros del eje más grande inicial vs a los 3 meses. vs a los 3 meses.	Medida del defecto epitelial en milímetros
Mejoría de AVMC	Cualitativa	Nominal	Comparar la AV (Snellen) inicial y a los 3 meses del inicio del tratamiento, considerando mejoría si gana al menos una línea de visión	Sí – No
Tiempo de cierre del defecto epitelial	Cuantitativa	Razón	<p>Tiempo en días para una tinción negativa de fluoresceína del defecto epitelial desde el inicio del tratamiento.</p> <p>Las evaluaciones se realizaran cada semana, hasta el cierre del defecto epitelial</p>	Tiempo de cierre del defecto epitelial en días
Perforación corneal	Cualitativa	Nominal	<p>Presencia de perforación corneal registrado en la historia clínica</p> <p>Las evaluaciones se realizaran cada semana durante los 3 meses de seguimiento</p>	Si-No
Tiempo de resolución del Hipopión	Cuantitativa	Razón	<p>Tiempo en días para la resolución de hipopión, registrado en la historia clínica</p> <p>Las evaluaciones se realizarán cada semana hasta la resolución del hipopión.</p>	Tiempo de resolución del hipopión
Recubrimiento conjuntival	Cualitativa	Nominal	<p>Paciente al que se realizó recubrimiento conjuntival, registrado en la historia clínica</p> <p>Las evaluaciones se realizaran cada semana durante los 3 meses de seguimiento</p>	Sí - No

Anexo 3: Instrumento de recolección de los datos

Código: _____

Ojo: D • I •

Edad: ____ años

Sexo: F • M •

Ocupación: _____ **Tipo de traumatismo:** _____

Cultivo(organismo): _____ **Enfermedad sistémica:** _____

Tratamiento A: _____ **Tratamiento B:** _____

VARIABLE	BASAL	A LOS 3 MESES	A LOS 6 MESES (SI SE CUENTA CON EL DATO)
AVMC			
Tamaño del defecto epitelial			
Hipopión			
Perforación corneal	Si - No	Si - No	Si - No
Recubrimiento conjuntival	Si - No	Si - No	Si - No

Tiempo de resolución del hipopión (en días): _____

Tiempo del cierre del defecto epitelial (en días): _____