

Natamicina versus voriconazol para queratitis fúngica

José Retamal^{a,b}, Gonzalo Ordenes-Cavieres^{a,b}, Arturo Grau-Diez^{b,c*}

^a Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^b Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

^c Departamento de Oftalmología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

*Autor corresponsal grau.arturo@gmail.com

Citación Retamal J, Ordenes-Cavieres G, Grau-Diez A. Natamycin versus voriconazole for fungal keratitis. *Medwave* 2018;18(8):e7387

Doi 10.5867/medwave.2018.08.7387

Fecha de envío 26/11/2018

Fecha de aceptación 11/12/2018

Fecha de publicación 18/12/2018

Origen Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación

Tipo de revisión Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Epistemonikos Evidence Synthesis Project

Declaración de conflictos de intereses Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Palabras clave fungal keratitis, natamycin, voriconazole, Epistemonikos, GRADE

Resumen

Introducción

La queratitis infecciosa de origen fúngico afecta principalmente a personas de países tropicales y subtropicales, y constituye una importante causa de ceguera prevenible. Los antifúngicos tópicos, en particular la natamicina y el voriconazol, se consideran efectivos, pero no está claro cuál de ellos constituye la mejor alternativa de tratamiento.

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante el cribado de múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, analizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Identificamos tres revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron tres estudios primarios, todos correspondientes a ensayos aleatorizados. Concluimos que natamicina probablemente se asocia a mejor agudeza visual tras la infección, y que previene la perforación corneal y/o la necesidad de realizar queratoplastia terapéutica en comparación a voriconazol en queratitis fúngica.

Problema

La queratitis fúngica corresponde a una infección micótica de la córnea, principalmente del epitelio y del estroma. Los agentes etiológicos más frecuentes corresponden, en primer lugar, a hongos filamentosos de los géneros *Fusarium*, *Aspergillus* y *Curvularia*, en orden descendente de frecuencia y, en segundo lugar, a levaduras. En países tropicales y subtropicales constituye una importante causa de ceguera prevenible, en contraposición a lo que ocurre en países desarrollados, donde afecta escasamente a la población. El principal factor de riesgo corresponde al trauma ocular asociado a contaminación con material vegetal, pero también se ha visto asociada al uso de corticoides, antibióticos, inmunosupresores, quimioterápicos y uso de prótesis oculares.

Existen múltiples agentes antifúngicos tópicos para el tratamiento, tales como, polienos (natamicina, anfotericina B), imidazoles (ketoconazol, econazol) y triazoles (fluconazol, posaconazol). El tratamiento de elección ha sido por décadas la natamicina de uso

tópico, único antifúngico aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA), pero la reciente aparición de voriconazol tópico, un triazol de segunda generación de amplio espectro, ha planteado nuevas interrogantes, surgiendo, así, la necesidad de evaluar cuál de los dos antifúngicos tópicos se presenta como la mejor alternativa terapéutica.

Mensajes clave

- El uso de natamicina en queratitis fúngica, en comparación con voriconazol, probablemente se asocia a una mejor agudeza visual.
- El uso de natamicina en queratitis fúngica, en comparación con voriconazol, previene la perforación corneal y/o la necesidad de realizar queratoplastia terapéutica.
- Probablemente el balance es favorable al uso de natamicina en queratitis fúngica.

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos tres revisiones sistemáticas ^{1,2,3} que incluyen tres estudios primarios reportados en siete referencias ⁴⁻¹⁰ , todos correspondientes a ensayos controlados aleatorizados.
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Todos los ensayos incluyeron pacientes hombres y mujeres mayores de 16 años con una edad promedio de 46,7 años, con evidencia microbiológica de queratitis fúngica; visualización directa de hifas en raspado corneal mediante frotis con tinción de KOH al 10% o tinción de Gram⁵, frotis con tinción de KOH al 10%, tinción de Giemsa o de Gram⁴ y frotis de úlcera corneal positivo para hongos en pacientes con agudeza visual de 20/40 (0,3 unidades logMAR) a 20/400 (1,3 unidades logMAR)⁸. Todos los ensayos excluyeron a pacientes que tuvieran coinfección corneal concomitante (viral, bacteriana o protozoaria), signos de perforación corneal inminente o historia de perforación corneal^{4,5,8}. Dos ensayos^{4,8} excluyeron a pacientes con agudeza visual peor que 20/200 (1,0 unidades logMAR) en el ojo no afectado y con úlceras bilaterales. Dos ensayos excluyeron a pacientes sin percepción de luz en el ojo afectado^{4,5}, y un ensayo además excluyó a pacientes embarazadas⁴.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*	Todos los ensayos utilizaron como intervención natamicina tópica 5%: dos ensayos administraron 1 gota cada hora durante 1 semana y luego 1 gota cada 2 horas durante 2 semanas (mientras el paciente estaba despierto)^{4,8} y un ensayo 1 gota cada hora durante 2 semanas⁵. Como comparación se utilizó voriconazol tópico 1%: en dos ensayos se administró 1 gota cada hora durante 1 semana y luego cada 2 horas durante 2 semanas (mientras el paciente estaba despierto)^{4,8} y un ensayo administró 1 gota cada hora durante 2 semanas⁵.
Qué tipo de desenlaces midieron	Los ensayos evaluaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados en las revisiones sistemáticas de la siguiente forma:

Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y reanalizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

- Cura clínica (a los 2-3 meses)
- Tiempo en alcanzar cura clínica
- Agudeza visual (a los 2-3 meses)
- Complicaciones de la queratitis fúngica (perforación corneal, queratoplastia terapéutica, enucleación)
- Falla de tratamiento
- Efectos adversos, incluyendo: adelgazamiento corneal o formación de descemetocel, perforación corneal, endoftalmitis, quemosis, queratopatía punctata, erosiones epiteliales recurrentes, inyección conjuntival, ulceración y necrosis de conjuntiva, toxicidad hepática y renal)
- Calidad de vida

El seguimiento promedio de los ensayos fue de 11,3 semanas con un intervalo que fluctuó entre 10 y 12 semanas.

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de natamicina tópica 5% versus voriconazol tópico 1% está basada en tres ensayos aleatorizados que incluyeron 473 pacientes^{5,6,8}.

Un ensayo reportó el desenlace cura clínica (30 pacientes)⁵, tres ensayos reportaron cambio en la agudeza visual (logMAR), y perforación corneal y/o necesidad de realizar queratoplastia terapéutica (434 pacientes)^{5,6,8}.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- El uso de natamicina en queratitis fúngica, en comparación con voriconazol, podría asociarse a una mayor probabilidad de cura clínica, pero la certeza de la evidencia es baja.
- El uso de natamicina en queratitis fúngica, en comparación con voriconazol, probablemente se asocia a una mejor agudeza visual. La certeza de la evidencia es moderada.
- El uso de natamicina en queratitis fúngica, en comparación con voriconazol, previene la perforación corneal y/o la necesidad de realizar queratoplastia terapéutica. La certeza de la evidencia es alta.

Natamicina versus voriconazol para queratitis fúngica				
Pacientes	Queratitis fúngica			
Intervención	Natamicina tópica 5%			
Comparación	Voriconazol tópico 1%			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	CON voriconazol	CON natamicina		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Cura clínica	933 por 1000	998 por 1000	RR 1,07 (0,89 a 1,28)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja
	Diferencia: 65 más (Margen de error: 103 menos a 261 más)			
Cambio en agudeza visual (LogMAR)**	-0,55 unidades	-0,67 unidades	--	⊕⊕⊕○ ² Moderada
	DM: 0,12 unidades mejor (Margen de error: 0,06 peor a 0,31 mejor)			
Perforación corneal y/o necesidad de rea- lizar queratoplastia te- rapéutica	206 por 1000	126 por 1000	RR 0,61 (0,40 a 0,95)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 80 menos (Margen de error: 10 a 124 menos)			
Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%). RR: Riesgo relativo. DM: Diferencia de medias. GRADE: Grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> (ver más adelante).				
*Los riesgos CON voriconazol están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON natamicina (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).				
**LogMAR corresponde al logaritmo en base 10 del mínimo ángulo de resolución (MAR) de un objeto. La capacidad de resolver detalles separados por 1 minuto de ángulo visual equivale a LogMAR=0 y corresponde a la agudeza visual estándar. Valores negativos son indicativos de mejor agudeza visual y valores positivos de peor agudeza visual. En la cartilla LogMAR cada letra tiene asignado un valor de 0,02 unidades LogMAR; existen cinco letras por fila, por lo que la agudeza visual total corresponderá a la multiplicación entre el total de letras leídas correctamente y 0,02.				
¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por presentar riesgo de sesgo moderado de acuerdo con lo reportado por las revisiones sistemáticas.				
² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva a una decisión diferente.				

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings - iSoF](#))

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

La evidencia presentada en este resumen se aplica a pacientes adultos con queratitis fúngica por hongos filamentosos (géneros *Fusarium*, *Aspergillus* y *Curvularia*).

Si bien los ensayos identificados evaluaron solamente adultos, no identificándose evidencia en pacientes adolescentes y pediátricos con queratitis fúngica por hongos filamentosos, es razonable extrapolar estos resultados a estas poblaciones, en ausencia de evidencia directa.

Estos resultados no se aplican a pacientes con queratitis fúngica por levaduras, como *Cándida* spp.

Estos resultados tampoco se aplican a pacientes con queratitis infecciosa de etiología bacteriana, viral, parasitaria, ni mixta (por ejemplo coinfección por hongos y bacterias), ya que el tratamiento de la queratitis infecciosa depende de su causa específica.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces analizados en la tabla de resumen de resultados son aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen. Estos en general coinciden con aquellos evaluados en las revisiones sistemáticas identificadas.

Se seleccionó el desenlace cura clínica porque permite determinar directamente la eficacia del tratamiento para queratitis fúngica.

La agudeza visual es el desenlace con mayor importancia clínica; se correlaciona con severidad o mejoría de la enfermedad y es en general el resultado visual lo más relevante para los pacientes, ya que su compromiso afecta directamente el funcionamiento global y calidad de vida.

Perforación corneal y/o necesidad de realizar queratoplastia terapéutica se seleccionó como el desenlace crítico en el curso de la enfermedad, ya que su aparición lleva a una enfermedad más severa con alto riesgo de desarrollar endoftalmitis fúngica, y en consecuencia, con necesidad de instaurar un tratamiento más agresivo (incluyendo queratoplastia terapéutica).

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

El uso de natamicina tópica 5% en queratitis fúngica, en comparación con voriconazol tópico 1%, podría resultar en una mayor probabilidad de cura clínica, pero la evidencia existente presenta ciertas limitaciones. Sin embargo, el uso de natamicina tópica 5% previene perforación corneal y/o la necesidad de realizar queratoplastia terapéutica, y probablemente se asocia a una mejor agudeza visual en comparación a voriconazol tópico 1%, con alta y moderada certeza de la evidencia respectivamente.

Con respecto a los efectos adversos de los tratamientos, las revisiones sistemáticas^{1,2} señalaron que los tres ensayos aleatorizados evaluados^{4,5,8} no reportaron efectos adversos secundarios al uso de natamicina ni de voriconazol. La literatura reporta que natamicina tópica al 5% es bien tolerada a nivel corneal, sin embargo su uso prolongado presenta toxicidad generalmente en forma de queratitis punctata. Por su parte, voriconazol tópico 1% es bien tolerado, sin existir reportes de efectos secundarios a su uso¹¹.

El uso de natamicina tópica 5% en queratitis fúngica presenta mayores beneficios en comparación al uso de voriconazol tópico 1%, con un perfil de seguridad equivalente entre ambos tratamientos. Es por eso que consideramos que probablemente existe un balance entre beneficios y riesgos favorable para natamicina sobre voriconazol.

Consideraciones de recursos

Tanto natamicina como voriconazol son en general tratamientos de alto costo, pero el tratamiento de queratitis fúngica con natamicina tiene un valor cercano a la mitad del asociado al tratamiento con voriconazol¹³. Además, considerando que el uso de natamicina en queratitis fúngica comparado con voriconazol disminuye el número de pacientes que evolucionan con perforación corneal y/o con necesidad de realizar queratoplastia terapéutica, es probable que el uso de natamicina en queratitis fúngica sea costoefectivo en comparación al uso de voriconazol.

Es importante considerar que en sistemas de salud con recursos limitados, es posible que ninguna de las alternativas evaluadas esté disponible, por lo que se podrían considerar alternativas de tratamiento de menor costo económico y mayor disponibilidad, por

ejemplo anfotericina o clorhexidina. La eficacia comparativa entre estos últimos y natamicina o voriconazol no fue evaluada en el presente resumen.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Enfrentados a la evidencia que se presenta en este artículo, la mayoría de los pacientes y clínicos debiera inclinarse a favor del uso de natamicina sobre voriconazol en queratitis fúngica.

Es importante señalar que en un contexto de bajos recursos, probablemente por el alto costo de natamicina, los pacientes podrían preferir tratamientos de menor costo, tales como anfotericina o clorhexidina.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este resumen concuerdan con las de las revisiones sistemáticas que fueron analizadas.

La guía clínica para el manejo de úlcera corneal de la *World Health Organization* (WHO) desarrollada por la Oficina Regional para Asia Sudoriental recomienda natamicina tópica 5% o anfotericina tópica 0,15% como tratamiento de primera línea para queratitis fúngica por hongos filamentosos¹⁴. La *American Academy of Ophthalmology* (AAO) recomienda natamicina tópica 5% como tratamiento de elección para queratitis por hongos filamentosos, excepto en infecciones profundas o severas (por la baja penetración de natamicina), donde recomienda el uso conjunto de natamicina tópica 5% con voriconazol tópico 1%¹⁵. El *National Health Service* (NHS) del Reino Unido en su guía clínica sobre queratitis infecciosa, recomienda natamicina tópica 5% como tratamiento de primera línea y como segunda línea clorhexidina tópica 0,02%, voriconazol tópico 1% o anfotericina tópica 5%¹⁶.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

La probabilidad que futura evidencia cambie las conclusiones de este resumen con respecto a los desenlaces cura clínica y cambio en agudeza visual es alta, debido a la incertidumbre existente. Es improbable que cambien las conclusiones sobre perforación corneal y/o necesidad de realizar queratoplastia terapéutica, ya que la certeza de la evidencia es alta para este desenlace.

Encontramos un ensayo aleatorizado no incluido en las revisiones sistemáticas identificadas, que compara natamicina tópica 5% versus voriconazol tópico 1%¹³. No identificamos ensayos en curso sobre esta pregunta en la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud.

No identificamos revisiones sistemáticas en curso en el *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) del National Institute for Health Research.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.

	Prajna NV 2010	Arora R 2011	Prajna NV 2013	Lalitha P 2014	Lalitha P 2012	Sun CQ 2013	Prajna VN 2012
FlorCruz NV 2015							
Qiu S 2015							
McDonald EM 2015							

Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta. Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios. Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones. El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva:** [Natamycin versus voriconazole for keratitis fungica.](#)

Referencias

1. FlorCruz NV, Evans JR. Medical interventions for fungal keratitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 9;(4):CD004241. | CrossRef | PubMed |
2. Qiu S, Zhao GQ, Lin J, Wang X, Hu LT, Du ZD, Wang Q, Zhu CC. Natamycin in the treatment of fungal keratitis: a systematic review and Meta-analysis. Int J Ophthalmol. 2015 Jun 18;8(3):597-602. | CrossRef | PubMed | PMC |
3. McDonald EM, Ram FS, Patel DV, McGhee CN. Effectiveness of Topical Antifungal Drugs in the Management of Fungal Keratitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2014 Jan-Feb;3(1):41-7. | CrossRef | PubMed |
4. Prajna NV, Mascarenhas J, Krishnan T, Reddy PR, Prajna L, Srinivasan M, Vaitilingam CM, Hong KC, Lee SM, McLeod SD, Zegans ME, Porco TC, Lietman TM, Acharya NR. Comparison of natamycin and voriconazole for the treatment of fungal keratitis. Arch Ophthalmol. 2010 Jun;128(6):672-8. | CrossRef | PubMed | PMC |
5. Arora R, Gupta D, Goyal J, Kaur R. Voriconazole versus natamycin as primary treatment in fungal corneal ulcers. Clin Exp Ophthalmol. 2011 Jul;39(5):434-40. | CrossRef | PubMed |
6. Prajna VN, Lalitha PS, Mascarenhas J, Krishnan T, Srinivasan M, Vaitilingam CM, Oldenburg CE, Sy A, Keenan JD, Porco TC, Acharya NR, Lietman TM. Natamycin and voriconazole in Fusarium and Aspergillus keratitis: subgroup analysis of a randomised controlled trial. Br J Ophthalmol. 2012 Nov;96(11):1440-1. | CrossRef | PubMed | PMC |
7. Lalitha P, Prajna NV, Oldenburg CE, Srinivasan M, Krishnan T, Mascarenhas J, Vaitilingam CM, McLeod SD, Zegans ME, Porco TC, Acharya NR, Lietman TM. Organism, minimum inhibitory concentration, and outcome in a fungal corneal ulcer clinical trial. Cornea. 2012 Jun;31(6):662-7. | CrossRef | PubMed | PMC |
8. Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, Rajaraman R, Prajna L, Srinivasan M, Raghavan A, Oldenburg CE, Ray KJ, Zegans ME, McLeod SD, Porco TC, Acharya NR, Lietman TM; Mycotic Ulcer Treatment Trial Group. The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. JAMA Ophthalmol. 2013 Apr;131(4):422-9. | PubMed | PMC |
9. Sun CQ, Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, Rajaraman R, Srinivasan M, Raghavan A, O'Brien KS, Ray KJ, McLeod SD, Porco TC, Acharya NR, Lietman TM. Expert prior elicitation and Bayesian analysis of the Mycotic Ulcer Treatment Trial I. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Jun 14;54(6):4167-73. | CrossRef | PubMed | PMC |
10. Lalitha P, Sun CQ, Prajna NV, Karpagam R, Geetha M, O'Brien KS, Cevallos V, McLeod SD, Acharya NR, Lietman TM; Mycotic Ulcer Treatment Trial Group. In vitro susceptibility of filamentous fungal isolates from a corneal ulcer clinical trial. Am J Ophthalmol. 2014 Feb;157(2):318-26. | CrossRef | PubMed | PMC |
11. Joseph J., Sharma S. (2016) Antifungal Therapy in Eye Infections: New Drugs, New Trends. In: Basak A., Chakraborty R., Mandal S.

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos.

www.epistemonikos.org

- (eds) Recent Trends in Antifungal Agents and Antifungal Therapy. Springer, New Delhi. | CrossRef |
12. Heralgi MM, Badami A, Vokuda H, Venkatachalam K. An Update On Voriconazole In Ophthalmology. Delhi J Ophthalmol 2016;27;9-15.
 13. Sharma S, Das S, Viridi A, Fernandes M, Sahu SK, Kumar Koday N, Ali MH, Garg P, Motukupally SR. Re-appraisal of topical 1% voriconazole and 5% natamycin in the treatment of fungal keratitis in a randomised trial. Br J Ophthalmol. 2015 Sep;99(9):1190-5. | CrossRef | PubMed |
 14. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. (2004). Guidelines for the management of corneal ulcer at primary, secondary and tertiary care health facilities in the South-East Asia region. WHO Regional Office for South-East Asia. | Link |
 15. American Academy of Ophthalmology. Fungal Keratitis - Asia Pacific. 2016 Oct. | Link |
 16. National Health Service (NHS). Joint Ophthalmology and Microbiology Microbial Keratitis Guidelines. 2016 Sept. | Link |

Correspondencia a

Centro Evidencia UC
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 476
Santiago
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.