



---

Herpes simplex keratitis: a review

---

## Queratitis por herpes simple: revisión de literatura

---

**Autores:** *García F, MD<sup>1</sup>*

1 Oftalmólogo, Centro Oftalmológico Colombiano, Bogotá, Colombia.

**Autor de correspondencia:** Federico García Acevedo, Oftalmólogo, Centro Oftalmológico Colombiano, Bogotá, Colombia.  
Carrera 19A # 85-11 Quinto piso - fedegarcias@yahoo.com - Cel: +57 315 3067776

**Cómo citar este artículo:** García F. Queratitis por herpes simple: revisión de literatura. Rev SCO. 2018; 51(2): 105-114

### INFORMACIÓN ARTÍCULO

---

Recibido: 17/07/2018

Aceptado: 08/11/2018

---

#### Palabras Clave:

Virus Herpes Simplex, Queratitis por Herpes Simplex, HSV, Queratitis, Acyclovir, Ganciclovir, Vascularización corneal.

### RESUMEN

---

**Introducción:** La queratitis herpética es una de las causas de ceguera infecciosa más común de los países desarrollados. A pesar de que no se ha podido determinar el impacto real, el impacto global se calcula en aproximadamente 1 a 1,5 millones de casos.

**Objetivo:** Describir los hallazgos en la literatura actual sobre queratitis herpética.

**Diseño del estudio:** Revisión de literatura

**Método:** Revisión de la literatura científica entre 2008 y 2018 en queratitis herpética sobre aspectos inherentes al virus y la patología corneal. Se tomaron en cuenta artículos de revisión y artículos originales relacionados con la epidemiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento a través de Pubmed usando los siguientes términos MeSH: Herpes simplex virus, herpes simplex keratitis, HSV, keratitis, acyclovir, ganciclovir, corneal vascularisation.

**Resultados:** En la búsqueda de la literatura se encontraron 20 artículos donde se evidencia que en los países en vía de desarrollo hay muy pocos estudios sobre

la incidencia y prevalencia de la enfermedad en la población y que nos regimos por datos epidemiológicos de los países desarrollados para la toma de decisiones clínicas. Se describe la fisiopatología y respuesta inmune de la infección por el Herpes virus a nivel celular y molecular lo que permite entender la presentación clínica y curso de la infección. Igualmente se describen pruebas diagnósticas y abordajes terapéuticos clásicos y recientes.

**Conclusión:** A través de la revisión de la literatura encontramos que la queratitis herpética sigue teniendo una gran incidencia en la población mundial, pero gracias a los tratamientos nuevos y existentes se puede disminuir de manera importante la morbilidad en estos pacientes.

**Keywords:**

Herpes simplex virus, herpes simplex keratitis, HSV, keratitis, acyclovir, ganciclovir, corneal vascularization.

A B S T R A C T

**Background:** Herpetic keratitis is one of the most common causes of infectious blindness in developed countries. Although the actual impact has not been determined, the overall impact is estimated at approximately 1 to 1.5 million cases.

**Objective:** To describe the findings on current literature on herpetic keratitis.

**Study design:** Literature review

**Method:** Review of the literature on Herpes Keratitis published between 2008 and 2018 on aspects related to the virus, corneal pathology and treatment. Review articles and original articles were included related to the epidemiology, physiopathology, clinical presentation, diagnostics and treatment through Pubmed using the following Mesh terms: Herpes simplex virus, herpes simplex keratitis, HSV, keratitis, acyclovir, ganciclovir, corneal vascularisation.

**Results:** In the search for literature, 20 articles were found where it is evident that in developing countries there are very few studies on the incidence and prevalence of the disease in the population and that we are governed by epidemiological data from developed countries to make the clinical decisions. The pathophysiology and immune response of Herpes virus infection at the cellular and molecular level is described, which allows understanding the clinical presentation and course of the infection. Diagnostic tests and classic and recent therapeutic approaches are also described.

**Conclusion:** On the review of the literature we found that herpetic keratitis continues to have a high incidence in the world population but thanks to the new and existing treatments morbidity in these patients can be significantly reduced.

**INTRODUCCIÓN**

La queratitis herpética es producida por el virus *Herpes simplex*, un virus de doble cadena de ADN que pertenece a la familia de *Herpesviridae* y la subfamilia *Alphaherpesviridae*<sup>1</sup>. Los tres miembros de esta familia

son el virus de *Herpes simplex tipo-1* (HSV-1), *Herpes simplex tipo 2* (HSV-2), y *varicela Zoster* (VZV)<sup>1,2</sup>

La queratitis herpética es una de las causas de ceguera infecciosa más común de los países desarrollados. A pesar de que no se ha podido determinar el impacto real, el impacto global se calcula en aproximadamente

1 a 1,5 millones de casos<sup>1</sup>. En los países en desarrollo, el problema aparentemente es mayor debido al estrés, la falta de acceso al tratamiento y la mayor exposición a los rayos ultravioleta.<sup>1</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La seroprevalencia por HSV 1 aparentemente ha disminuido en los Estados Unidos en los últimos años mientras que la del HSV 2 es más común, probablemente por los cambios en el comportamiento sexual de las personas.<sup>1</sup> La disminución en la prevalencia del HSV 1 se debe a la mejoría en las condiciones de higiene y la menor exposición al virus.<sup>3</sup> El estudio NHANES III que estudió la seroprevalencia del virus entre 1999-2004 mostró una disminución del 6.9% con respecto al período comprendido entre 1988-1994.<sup>3</sup> Según varios estudios llevados a cabo en Francia se puede evidenciar un aumento en la edad promedio del primer episodio de queratitis hacia los 24 años, posiblemente por la disminución en la seroprevalencia en la población general.<sup>4</sup>

En cuanto al HSV-2, la mayor preocupación es la primoinfección que se da en neonatos por transmisión directa de la madre al niño cuando atraviesa el canal del parto.<sup>5</sup> El estudio NHANES demostró que el 62% de las mujeres embarazadas en Estados Unidos eran seropositivas para HSV-1, el 22% para HSV-2 y el 13% para los dos.<sup>4</sup>

Según el estudio de base de epidemiología del virus de Herpes Simplex Ocular hecho en Rochester, Minnesota en el período de 1950-1982, la prevalencia de nuevos episodios de queratitis epitelial se ha calculado en 5.6 por 100.000 personas al año, de queratitis estromal 0.6 por 100 000 personas al año y 2.6 por 100 000 personas al año de episodios recurrentes, sólo en Estados Unidos.<sup>6</sup> Recientemente, en un estudio multicéntrico prospectivo realizado en Francia, la incidencia de nuevos episodios de queratitis herpética fue de 31.5 por 100 000 personas al año.<sup>4</sup> Se sugiere que estas tasas han permanecido estables o con tendencia a disminuir por un mejor acceso al tratamiento antiviral.<sup>4</sup>

Estos estudios determinan la incidencia y la prevalencia de la enfermedad en los países desarrollados. Desafortunadamente en países en vía de desarrollo la metodología de los estudios no es reproducible y los datos de la población están incompletos.<sup>1</sup> En

Tanzania se identificó un aumento en la incidencia de queratitis herpética en niños del 30.3% entre 1982-1988 probablemente asociado a un brote de malaria.<sup>1,7</sup> En Nigeria se atribuyeron 49.5% de los casos de queratitis en niños al virus del herpes.<sup>1,8</sup> La incidencia de queratitis se sospecha que es mayor en países en vía de desarrollo por la limitación en el acceso al tratamiento, la recurrencia y resistencia al tratamiento en pacientes inmunosuprimidos.<sup>1</sup>

En cuanto al impacto sobre la agudeza visual en la queratitis herpética según el estudio del Moorfields Eye Hospital realizado en 152 pacientes, solamente el 3% de estos pacientes al final tuvieron una agudeza visual menor de 20/200 y el 73% una agudeza visual entre 20/20 y 20/40.<sup>1</sup> En la mayoría de estudios se evidencia un impacto en la agudeza visual pero la mayoría de pacientes logran al final del tratamiento una visión de 20/40 o mejor. Aparentemente esta reducción en la limitación visual se deba a una menor incidencia de queratitis recurrentes.<sup>1</sup>

Otro de los factores que preocupa a los oftalmólogos es la transmisión del virus posterior a la queratoplastia. Para tal fin se realizó un estudio que buscaba los factores de riesgo del rechazo corneal y de la realización de nueva queratoplastia. Dicha investigación se basó en un total de 8904 pacientes de la lista de espera para cirugía de queratoplastia entre 2000 y 2002 en Francia, donde se evidenció que el 12.4% incluía la queratitis por HSV como indicación para la primera queratoplastia y el 16.3% para una o más reintervenciones; con un riesgo relativo (RR) de 2.35

## VIRUS

El HSV-1 es un virus grande de doble cadena de ADN con un genoma de aproximadamente 152 kb que pertenece a la familia del *herpesvirus* humano y a la subfamilia del *alphaherpesvirus*. El virus tiene un tamaño de aproximadamente 120 a 130 nm que se compone de un núcleo que contiene el genoma, una cápside de aproximadamente 100 nm de diámetro que lo envuelve. Sobre la cápside se encuentra una estructura amorfa, llamada tegumento, que contiene enzimas y proteínas importantes para la supervivencia del virus. Sobre éste se encuentra su envoltura la cual está compuesta por una capa bilipídica con aproximadamente doce glicoproteínas que sirven como proteínas de anclaje, de fusión, estructurales y

de escape la cual es sensible a los ácidos, solventes y detergentes.<sup>10,11</sup>

### Replicación viral

El virus se une a receptores celulares y se fusiona a la capa bilípidica del huésped, a través de las glicoproteínas con la membrana plasmática. Luego la cápside es transportada al interior donde se libera el ADN en el núcleo lo que lleva a que se detenga el proceso de síntesis de la célula, mediado por la proteína VHS. Posteriormente se inicia la transcripción y replicación del ADN viral al interior del núcleo de la célula. Este nuevo ADN se empaca en las cápsides, el virus madura y adquiere su potencial infeccioso, proceso que se lleva a cabo en aproximadamente 18 a 20 horas al igual que el contagio a células vecinas.<sup>10,11</sup>

### Proteínas virales

La síntesis de proteínas se desarrolla en el citoplasma de la célula infectada a partir de tres tipos de genes que producen varias proteínas: las inmediatamente tempranas (IT) a partir de los genes alfa, las tempranas (T) a partir de los genes beta y las tardías (TA) a partir de los genes gamma.<sup>10</sup> Las alfa proteínas tienen funciones regulatorias para ICP (Proteínas Celulares Infectadas) 0, 4, 22, 27 que son mediadores primarios para la expresión de genes virales. Estos productos son necesarios para la expresión de los genes beta cuyos productos son la Timidina Quinasa y la ADN polimerasa. A la vez estos productos de los genes beta son necesarios para la expresión de los genes gamma que expresan proteínas estructurales y glicoproteínas virales.<sup>10</sup>

## FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN

Normalmente la infección por HSV 1 se da por contacto directo a través del contacto del virus con la mucosa oral del huésped. La replicación viral se inicia en el sitio de contacto e invasión de células vecinas lo que lleva a la entrada del virus a las terminales nerviosas.<sup>10</sup> El desarrollo de la enfermedad primaria depende de la entrada del HSV-1 a la superficie ocular donde se lleva a cabo a la multiplicación e invasión de células vecinas ayudado por la película lagrimal, lo que resulta en la manifestación clínica de la enfermedad.<sup>11</sup> Para el desarrollo de la enfermedad en la superficie ocular se han definido dos mecanismos de infección:

el directo, donde la partícula cae directamente al ojo produciendo una enfermedad primaria asintomática o sintomática (sólo se produce en 1-6% de los casos). Y el indirecto donde el virus pasa a la superficie ocular desde otro sitio de inoculación diferente al ojo. Se ha visto, en experimentos con ratones, que al inocular el virus en el labio este viaja a través de los nervios al ganglio trigémino, por transporte anterógrado, y desde allí viaja hacia el ojo, por transporte retrogrado.<sup>10</sup> Este tipo de transporte define la infección, la latencia y la recurrencia de la infección. Para iniciar el transporte anterógrado (desde la córnea hacia la terminal nerviosa) el virus debe tener una capacidad alta de replicación para ser transportado al ganglio sensorial donde permanece latente.<sup>12</sup> Este tipo de transporte no sólo se debe al movimiento viral a través de microtúbulos de los nervios sino que el virus se une a las células del sistema inmune y viaja unido a ellas.<sup>13</sup> La recurrencia de la infección no depende únicamente de la reactivación del virus a nivel del ganglio sensorial y el transporte retrógrado (desde la terminal nerviosa hacia la córnea). Se ha detectado una carga viral a nivel del epitelio y menor en el estroma corneal, latente, la cual se puede reactivar produciendo una queratitis estromal, obviando este tipo de transporte.<sup>10</sup>

### Respuesta inmune

El sistema inmune se divide en dos tipos: el sistema inmune innato y el adaptativo, los cuales no son independientes sino que tienden a coalescer en algunas circunstancias muy particulares.<sup>14</sup> La principal diferencia entre estos dos sistemas se encuentra a nivel de los receptores, los de los linfocitos que hacen parte del sistema innato varían de forma significativa y randomizada a lo largo de su maduración, mientras que las células del sistema inmune adaptativo utilizan receptores poco variables que se codifican desde la maduración de las células.<sup>14</sup> La poca variabilidad de estos receptores a nivel de las células del sistema inmune innato permite retener un número importante de estas células en el cuerpo humano, permitiendo una acción rápida frente a un agente infeccioso, como ocurre en la infección primaria por HSV-1.<sup>15, 16</sup>

Las células epiteliales corneales pueden iniciar la respuesta del sistema inmune innato a través de la expresión de receptores tipo toll (TLR). Estos receptores, entre otros, atraen quimioquinas (moléculas que atraen y activan células del sistema

inmune) tales como el interferon tipo 1 que limita la replicación y migración del HSV-1, además de células dendríticas, monocitos/macrófagos, neutrófilos, células asesinas naturales (NK).<sup>15,16</sup>

Las NK hacen parte del sistema inmune innato y se especializan en la detección y eliminación del virus en las células infectadas, destruyendo las células defectuosas en minutos después del contacto, activando la apoptosis por medio de la liberación de granulocitos. Igualmente las NK pueden detener la replicación del virus a través de la liberación de citoquinas como el interferon gamma, el factor de necrosis tumoral alfa y otras quimioquinas.<sup>15,16</sup>

Los macrófagos, tienen una gran actividad fagocítica la cual es crucial para eliminar patógenos. Su activación se da por reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos a nivel de los TLR y la exposición a citoquinas inflamatorias como el interferon gamma y el TNF alfa. En el caso particular de la exposición a HSV-1, los macrófagos son activados a través de TLR y producen citoquinas antivirales como el interferon alfa y beta, las cuales controlan la replicación inicial del HSV-1.<sup>15,16</sup>

### Latencia viral

La replicación del virus en células no neuronales lleva a la muerte de la célula huésped. En el caso de infección en células neuronales, la replicación es limitada y menos destructiva para las células lo que permite que el virus permanezca en la célula.<sup>10,12</sup> Cuando se produce la infección por HSV-1 se activa la maquinaria de reparación del ADN y estas proteínas son utilizadas por el virus para su supervivencia. A nivel de las células neuronales el HSV-1 es incapaz de inducir una respuesta de daño de ADN, lo que permite que la tasa de replicación del virus se disminuya y se mantenga al interior de estas células en estado de latencia.<sup>10</sup>

Para lograr mantenerse en este estado el virus cambia la forma de su genoma de lineal a circular gracias a las señales del ICP0. Cuando se expresa el ICP0 hay una reactivación eficiente y se inicia la infección, por lo que se supone que esta proteína juega un rol importante en el balance de la fase lítica y latencia del HSV1.<sup>10, 11</sup> El genoma del virus en esta forma circular, asociado a histonas, sólo tiene una transcripción activa en

las regiones que codifican para LAT (transcriptores asociados a latencia), los cuales tienen una mayor presencia en el ganglio del trigémino. Los niveles de estos transcriptores permanecen estables durante casi todo el ciclo de vida del virus (infección primaria-latencia-reactivación) además de estar implicado en mantener con vida la célula neuronal, la anti apoptosis del virus, el establecimiento de la latencia y la reactivación de la latencia.<sup>10</sup>

A parte de la latencia en células neuronales, se ha visto que posterior a la infección corneal, se encuentra una carga viral baja caracterizada por replicación lenta, lo cual puede interpretarse como una forma diferente de latencia.<sup>17</sup> Esta teoría se ha tratado de demostrar mediante la evidencia de que los pacientes con queratitis herpética, previa a queratoplastia, son 100 veces más propensos a un rechazo corneal o una infección del injerto por herpes. Esto probablemente se deba a que en la córnea hay una carga viral latente a nivel del anillo del receptor que permite la reactivación y migración del virus al injerto.<sup>17</sup>

### Reactivación

La reactivación es una parte esencial del ciclo de vida del virus; según algunos estudios se ha visto que esta reactivación es un evento aislado que se limita a algunas neuronas de los ganglios. Al atacar la reactivación se previene la recurrencia de la enfermedad la cual es la culpable de la cicatrización corneal y la subsecuente necesidad de queratoplastia.<sup>13,19</sup>

Se pueden encontrar dos formas de reactivación: la espontánea donde no se encuentra un factor determinante para la recurrencia de la enfermedad, y una inducida donde se identifica un factor que induce la reactivación como puede ser el uso de análogos de la prostaglandinas (PGs) u otro factor desencadenante.<sup>20</sup> La reactivación puede darse por estímulos de estrés como lo son la radiación UV, fiebre, estrés psicológico, hipotermia, hipertermia y la manipulación quirúrgica del ganglio del trigémino. Estos estímulos llevan a la expresión de citoquinas inflamatorias como la IL-6 y el factor neurotrófico, antagonista del factor de crecimiento neural (NGF) el cual inhibe la reactivación.<sup>18</sup>

Una de las enzimas implicadas en este mecanismo de reactivación es la timidina quinasa, la cual es necesaria

para la expresión de los genes líticos (genes IT y T). En los casos donde hay una mutación o deficiencia de esta enzima no se produce la reactivación del virus, lo que demuestra su papel fundamental en esta etapa del ciclo.<sup>18</sup>

## TIPOS DE PRESENTACIÓN

### Queratitis epitelial

El epitelio corneal se puede ver involucrado en dos tercios de los casos de compromiso ocular.<sup>11,12</sup> Las lesiones más tempranas se caracterizan por puntos granulares coalescentes formando una queratopatía epitelial punteada.<sup>8,11,12</sup> Hacia las 12 a 24 horas aumenta la actividad de replicación del virus al interior de la célula, lo que hace que se edematice antes de liberar el virus a las células vecinas que se manifiesta clínicamente por una lesión dendrítica que tiñe sólo con rosa bengala, la cual progresa destruyendo la membrana basal para formar una úlcera dendrítica que tiñe en su base con fluoresceína. Esta úlcera se caracteriza por una forma ramificada linear con bulbos terminales y bordes de epitelio edematizado los cuales representan áreas de epiteliolisis negativos a fluoresceína pero si tiñen con rosa bengala o verde de lisamina.<sup>10,12</sup>

Puede suceder que la úlcera aumente de tamaño ocasionando la formación de una úlcera geográfica en más o menos e 22 % de los casos y si se ubica cerca del limbo se asocia con infiltrados de leucocitos, inyección limbar, vascularización, pacientes más sintomáticos y una menor respuesta al tratamiento.<sup>21</sup> Normalmente este tipo de úlceras resuelven espontáneamente sin dejar secuelas si bien en algunos casos dejan una queratopatía epitelial punteada con úlceras corneales recurrentes o una pérdida de la sensibilidad corneal que puede llevar a una queratopatía neurotrófica.<sup>21</sup>

### Queratitis estromal

Anteriormente se creía que la queratitis estromal se debía a una reacción inflamatoria por la presencia del virus en el epitelio. Ahora se sabe que es debida a una invasión del estroma por el virus. Esta infección del estroma se da por reactivación del virus latente a nivel de los nervios sensoriales, en el estroma o por invasión del virus desde el epitelio con una marcada respuesta inmune.<sup>11,12</sup>

### Queratitis necrotizante

En este tipo de queratitis se encuentra una necrosis, ulceración e infiltrado denso del estroma con un defecto epitelial asociado, además de múltiples abscesos grisáceos con edema, precipitados queráticos, iridociclitis severa y un aumento de la presión intraocular. La respuesta inflamatoria, que en estos casos es severa, puede llevar a un adelgazamiento y posterior perforación sobretodo en los casos que se asocian a una infección bacteriana.<sup>11</sup>

### Queratitis no necrotizante

Anteriormente conocido como queratitis inmune, ocurre en 20% de los casos de pacientes con enfermedad crónica o recurrente. En estos casos no hay historia de compromiso del epitelio y este se encuentra intacto. Se evidencia una inflamación estromal focal, multifocal o difusa que se puede asociar a uveítis anterior. La inflamación puede ser crónica, recurrente o recrudesciente llevando a cicatrización estromal, adelgazamiento, neovascularización y depósito de lípidos. Ocasionalmente se observa un anillo inmune o anillo de Wessely, que representa el complemento de precipitado antígeno-anticuerpo.<sup>11</sup>

### Endotelitis

La queratitis estromal se puede asociar a endotelitis la cual se puede presentar en tres formas: disciforme, difusa y linear. En la mayoría de casos es muy difícil diferenciar entre una inflamación estromal y un edema estromal secundario a una endotelitis.<sup>11</sup> La forma más común es la disciforme la cual se caracteriza por una lesión en forma de disco central o paracentral que compromete todo el estroma corneal dando una apariencia de vidrio esmerilado, asociado a la presencia de precipitados queráticos e iritis leve a moderada.<sup>11</sup> La forma linear se caracteriza por la presencia de precipitados queráticos en forma serpiginosa que progresan desde el limbo hacia el centro de la córnea asociado a edema estromal y epitelial. En la mayoría de las ocasiones se acompaña de una elevación de la presión intraocular, aparentemente por una trabeculitis.<sup>11</sup>

### Síndrome iridocorneal endotelial

Se presenta de forma unilateral asociado a edema corneal, corectopia y una alteración del trabéculo lo que genera un glaucoma secundario.<sup>11</sup>



## Queratitis herpética en niños

La queratitis herpética en niños difiere de la de los adultos en cuanto a que la presentación es bilateral en 10 al 21% de los casos y la respuesta inflamatoria es mucho mayor por lo que hay una mayor predisposición a la cicatrización corneal.<sup>22</sup> Los pacientes pediátricos son más susceptibles a desarrollar una recurrencia del herpes ocular: el 50% de estos pacientes presentan una recurrencia al primero o segundo año.<sup>22</sup>

## DIAGNÓSTICO

Aunque las lesiones de párpado y córnea son muy características, en la medida de lo posible es importante aislar e identificar el HSV-1 para caracterizar el virus y poder determinar algún tipo de mutación, superinfección por otra cepa u otras condiciones similares. La mayoría de estudios de laboratorio están dirigidos hacia la citología celular, la detección de antígenos virales (inmunoensayo), la detección del ADN viral (PCR) o el aislamiento del virus por cultivo de tejido.<sup>23</sup>

La citología es un método simple y rápido basado en las inclusiones intracelulares y las células gigantes multinucleadas pero tiene una sensibilidad y especificidad bajas (57%).<sup>24</sup>

La inmunohistoquímica por fluorescencia tiene una buena sensibilidad pero es difícil de interpretar por lo que el alto número de falsos positivos hace que este test no sea tan utilizado. En cambio, la sensibilidad de la PCR es hasta del 100% y es muy útil para detectar la evidencia de ADN del HSV-1 en la película lagrimal, la conjuntiva, la córnea, y el humor acuoso pero no se puede diferenciar si el virus se encuentra activo o latente. Es por esta razón que hoy en día se utiliza la PCR en tiempo real que permite evidenciar la replicación del virus por el número de copias y por ende permite evaluar la eficacia de la terapia antiviral.<sup>24</sup> Por último el cultivo del virus tiene una baja sensibilidad pero es un método que permite identificar la cepa y hacer un trazado epidemiológico.<sup>10</sup>

## TRATAMIENTO

En la década de los noventa se realizaron varios estudios conocidos como los HEDS (Herpetic Eye Disease Study), que al día de hoy siguen siendo el

patrón de referencia en el tratamiento de la enfermedad herpética del segmento anterior.<sup>25, 26</sup> En cuanto a la queratitis herpética se ha visto una recuperación espontánea en el 50 % de los pacientes, sin embargo cuando se adiciona tratamiento con antivirales lo que se busca es disminuir la sintomatología, la pérdida visual y la tasa de recurrencia.<sup>27</sup>

Actualmente en Colombia los antivirales tópicos disponibles son el Aciclovir ungüento al 3% que es un análogo nucleósido selectivamente fosforilado por una quinasa inducida por el HSV en las células infectadas; y el Ganciclovir gel al 0,15% con un efecto similar al Aciclovir pero mejor tolerado por el paciente.<sup>28</sup> (Tabla 1) En cuanto a antivirales vía oral disponemos de Aciclovir y Famciclovir, siendo el último el que mayor biodisponibilidad tiene.<sup>28</sup> (Tabla 2)

**Tabla 1.** Antivirales tópicos para Queratitis herpética

Medicamento/Concentración	Queratitis epitelial
Aciclovir ungüento 3%	5 veces al día por 7-10 días
Ganciclovir gel 0.15%	5 veces al día hasta reepitelización luego 3 veces al día por 7 días

Roozbahani M, Kristin MH. Management of herpes simplex virus epithelial keratitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(4):360-364.  
 Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2010;(12):CD002898

En el manejo de la queratitis estromal se recomienda el manejo combinado con corticoesteroides tópicos y antivirales tópicos como el Ganciclovir ungüento que como se dijo anteriormente es mejor tolerado por el paciente.<sup>29,30</sup>

En los estudios HEDS se evidenció que los pacientes que recibieron corticoides en la queratitis estromal presentan una reducción del 68% de la progresión de la enfermedad porque suprimen la inflamación interfiriendo con los linfocitos B pero este efecto se mantiene sólo mientras dura el tratamiento por lo que su dosificación debe disminuir gradualmente para evitar la reactivación temprana.<sup>31</sup> Igualmente se observó en estos casos que el Aciclovir por vía oral a una dosis de 400 mg 5 veces al día por 10 semanas no

**Tabla 2.** Antivirales orales para Queratitis herpética

Medicamento	Queratitis epitelial	Queratitis estromal	Profilaxis
Aciclovir	Dendrítica: 400 mg 3-5/día, 7-10 días. Geográfica: 800 mg, 5/día, 14-21 días.	Sin úlcera: 400mg 2 día, 7-10 días. Con úlcera: 800 mg, 3-5/día, 7-10 días Endotelitis: 400mg, 3-5/día	400 mg 2/día, 1 año
Valaciclovir	Dendrítica: 500mg, 2/día, 7-10 días. Geográfica: 1 g, 3/día, 14-21 días.	Sin úlcera: 500mg, 1/día. Con úlcera: 1 g, 3/día, 7-10 días Endotelitis: 500mg, 2/día.	500mg 1/día por un año

Roozbahani M, Kristin MH. Management of herpes simplex virus epithelial keratitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(4):360-364.

Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2010;(12):CD002898.

mejora el cuadro en cuanto a tiempo de resolución y agudeza visual al final del tratamiento.<sup>31</sup>

Uno de las mayores preocupaciones en la queratitis herpética es la recurrencia debido al aumento de la probabilidad de cicatrización y neovascularización corneal y por ende la disminución de la agudeza visual. Varios estudios se han enfocado en buscar el mejor tratamiento para disminuir la recurrencia, uno de estos es el estudio HEDS de 1998 el cual demostró una reducción del 45% en la recurrencia del HSV-1 ocular con la administración de 400mg cada 12 horas por 12 meses, con pocos efectos adversos, tales como cefalea, tinitus y vértigo. Esto demuestra la importancia de mantener bajo este régimen a los pacientes en riesgo y así disminuir las complicaciones que la recurrencia implican.<sup>25</sup>

Igualmente preocupa la recurrencia en los pacientes que son sometidos a una queratoplastia y el posible rechazo corneal secundario a infección por herpes. Según estadísticas en el 27% de los casos se presenta un episodio de recurrencia al año, 18% a los 2 años, 12% a los 3 años. Además en estos pacientes hay evidencia que tienen un factor de riesgo 14 veces mayor que la población en general para desarrollar una infección primaria por herpes Simplex. Es por esta razón que se recomienda el uso de antivirales tópicos y sistémicos para reducir la recurrencia post-trasplante y durante los episodios de rechazo, sobretodo en el primer año post trasplante por que es en este período donde se presenta mayor riesgo de infección.<sup>31-33</sup>

En el caso de la queratitis necrotizante donde existe el riesgo de úlcera corneal y perforación, el tratamiento se realiza con antivirales orales y tópicos junto con corticoides, pero se deben tener en cuenta métodos de contención tectónica para el cierre como lo es el uso de cianoacrilato en perforaciones menores de 3 mm deteniendo el melting corneal a través de su acción bacterioestática contra gram positivos, la inhibición de polimorfonucleares y las enzimas proteolíticas.<sup>33</sup> Si los defectos son mayores a 3 mm o no hay una respuesta al cianoacrilato, se puede utilizar la membrana amniótica que da un soporte estructural gracias al colágeno, la laminina, la fibronectina y los factores de crecimiento neural y epitelial que facilitan la adhesión y migración epitelial. Igualmente el estroma de la membrana amniótica contiene metaloproteinasas y receptores antagonistas de interleukina 1 y anti VEGF que suprimen la inflamación y la angiogénesis.<sup>34</sup>

El flap conjuntival pediculado y la tarsorrafia son dos procedimientos adicionales de los cuales disponemos cuando no hay respuesta a ninguno de los tratamientos anteriormente descritos, promoviendo un ambiente ideal donde se puedan reclutar factores de crecimiento vitales y nutrientes que permitirán eliminar las proteasas proinflamatorias permitiendo una reepitelización rápida con células epiteliales corneales.<sup>34</sup>

Para los casos de queratopatía neurotrófica, desde 2009 se ha descrito un nuevo procedimiento denominado neurotización corneal, donde se busca realizar una



reinervación de la córnea restaurando la sensibilidad corneal.<sup>33, 35</sup> Este método descrito consiste en tomar un injerto del nervio sural que se une a una rama contralateral de la rama oftálmica del nervio trigémino, normalmente el nervio troclear. Estos nervios se pasan subconjuntival y se fijan a la circunferencia corneal a nivel limbar. Adicionalmente se realiza una tarsorrafia que protege la superficie ocular para que en aproximadamente 3 a 6 meses se restablezca la sensibilidad corneal.<sup>33, 36</sup> Este es un procedimiento que se está realizando desde hace poco, con escasos casos reportados en la literatura, pero los resultados presentados hasta ahora generan optimismo a futuro.<sup>36</sup>

Por último, cabe destacar que en el 2017 la Comisión Europea de Medicamentos y en el 2018 la FDA autorizaron el uso de Cenergermin que es una forma recombinante del factor de crecimiento neural (NGF), presente en la superficie ocular, esencial para el crecimiento y mantenimiento de las neuronas simpáticas y sensitivas de la córnea. En las últimas dos décadas se han realizado estudios fase I fase II y fase III en aproximadamente 160 individuos con queratopatía neurotrófica secundaria a infección por Herpes Simplex, a quienes se les administró el medicamento a una concentración de 20Ug/ml 6 veces al día por 8 semanas, al cabo de las cuales se evidenció una adecuada reepitelización, transparencia y restauración de la sensibilidad corneal en casi la totalidad de ellos. Con la aprobación de este medicamento para su uso comercial se inicia el estudio fase IV que permitirá determinar la verdadera efectividad y posibles efectos adversos del Cenergermin en el tratamiento de la queratopatía neurotrófica.<sup>38,39,40,41</sup>

## REFERENCIAS

1. Farooq AV, Deepak S. Herpes Simplex Epithelial and Stromal Keratitis: An epidemiologic update, *Surv. Ophthalmol.* 2012; 57(5):448-462.
2. Kaneko H, Kawana T, Ishioka K, Ohno S, Aoki K, Suzutani T. Evaluation of mixed infections cases with both herpes simplex virus types 1 and 2. *J Med Virol.* 2008;(80):883-887.
3. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, et al. Trends in Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA.* 2006;296(8):964-73.
4. Labetoulle M, Auquier P, Conrad H, et al. Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. *Ophthalmology.* 2005;112(5):888-95.
5. Xu Fujie, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in pregnant women in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(1):43e1-43e6.
6. Liesegang TJ. Epidemiology of ocular herpes simplex: natural history in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(8):1160-5.
7. Chène A, Nylén S, Donati D, et al. Effect of Acute Plasmodium falciparum Malaria on Reactivation and Shedding of the Eight Human Herpes Viruses. *PLOS ONE.* 2011;6(10):e26266.
8. Ashaye, Adeyinka, Aimola, Ayeni. Keratitis in children as seen in a tertiary hospital in Africa. *J Natl Med Assoc.* 2008;100(4):386-90.
9. Tuppin P, Poinard C, Loty B, et al. Risk factors for corneal regrant in patients on the French waiting list. *Cornea.* 2004;23(7):704-11.
10. Kaye S, Choudhary A. Herpes simplex keratitis. *Progress in retinal and eye research.* 2006;25(4):355-380.
11. Tsatsos M, MacGregor C, Athanasiadis I, Moschos M, Hossain P, Anderson D. Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;44(9): 824-837.
12. Kaufman HE, Azcuy AM, Varnell ED, Sloop GD, Thompson HW, Hill JM. HSV-1 DNA in tears and saliva of normal adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(1):241-247.
13. Dhaliwal DK, Romanowski EG, Yates KA, Hu D, Goldstein M, Gordon YJ. Experimental laser-assisted in situ keratomileusis induces the reactivation of latent herpes simplex virus. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(4):506-507.
14. Janeway C. *Immunobiology: the immune system in health and disease*, sixth ed. New York, Garland Science. 2005.
15. Rowe AM, Leger AJ, Jeon S, Dhaliwal DK, et Al. Herpes keratitis. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2013;32:88-101.
16. Rolinski J, Hus I. Immunological Aspects of Acute and Recurrent Herpes Simplex Keratitis. *Journal of Immunology Research.* 2014;513560:9 pages.
17. Kennedy DP, Clement C, Arceneaux RL, Bhattarjee PS, Huq TS, Hill JM. Ocular herpes simplex virus type 1: is the cornea a reservoir for viral latency or a fast pit stop? *Cornea.* 2011;30(3):251-259.
18. Al-Dujaili LJ, Clerkin PP, Clement C, et al. Ocular herpes simplex virus: how are latency, reactivation, recurrent disease and therapy interrelated? *Future Microbiology.* 2011;8(6):877-907.
19. Kuffova L, Knickelbein JE, Yu T, et al. High-risk corneal graft rejection in the setting of previous corneal herpes simplex virus (HSV)-1 infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(4): 1578-87.
20. Wand M, Gilbert CM, Liesegang TJ. Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(5):531-536.
21. Liesegang TJ. Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis. *Cornea.* 1999;18(2):127-147.
22. Swartz GS, Holland EJ. Oral acyclovir for the management of herpes simplex virus keratitis in children. *Ophthalmology.* 2000;107(2):278-282.
23. Ling PD, Lednicky JA, Keitel WA, et al. The dynamics of herpesvirus and polyomavirus reactivation and shedding in healthy adults: a 14-month longitudinal study. *J Infect Dis.* 2003;187(10):1571-1580.
24. Subhan S, Jose RJ, Duggiralla A, Hari R, Krishna P, Reddy S, Sharma S. Diagnosis of herpes Simplex virus-1 keratitis: comparison of Giemsa stain, immunofluorescence assay and polymerase chain reaction. *Curr. Eye Res.* 2004;29(2-3):209-213.
25. Herpetic Eye Disease Study Group.(HEDS). Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl*

- J Med 1998;339(5):300-306.
26. Tanja K, Mostafa M, Eric K, Penny A. Herpetic eye disease study: lessons learned. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(4):340-346.
  27. Roozbahani M, Kristin MH. Management of herpes simplex virus epithelial keratitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(4):360-364.
  28. White ML, Chodosh J. ONE Network [The Ophthalmic News & Education Network] American Academy of Ophthalmology; 2014. Herpes simplex virus keratitis: a treatment guideline - 2014. (<http://one.aaopt.org/clinical-statement/herpes-simplex-virus-keratitis-treatment-guideline>).
  29. Barker NH. Ocular herpes simplex. *BMJ Clinical Evidence.* 2008;2008:0707.
  30. Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2010;(12):CD002898.
  31. Wilhelmus KR, et al. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology* 1994;101(12):1883-1896.
  32. Van RJ, Rijneveld WJ, Remeijer L, et al. Effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis: a placebo-controlled multicenter trial. *Ophthalmology.* 2003;110(10):1916-1919.
  33. Tuli S, Gray M, Shah A. Surgical management of herpetic keratitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(4):347-354.
  34. Chen HJ, Pires RT, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for severe neurotrophic corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(8):826-833.
  36. Terzis JK, Dryer MM, Bodner BI. Corneal neurotization: a novel solution to neurotrophic keratopathy. *Plast Reconstr Surg* 2009;123(1):112-120.
  37. Bains RD, Elbaz U, Zuker RM, et al. Corneal neurotization from the supratrochlear nerve with sural nerve grafts: a minimally invasive approach. *Plast Reconstr Surg* 2015;135(2):397e-400e.
  38. European medicine agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2017). Assessment report OXERVATE, International non-proprietary name: cenegermin. Recuperado de: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/oxervate-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/oxervate-epar-public-assessment-report_en.pdf).
  39. The U.S. Food and Drug Administration (2018). FDA approves first drug for neurotrophic keratitis, a rare eye disease. Recuperado de: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm618047.htm>.
  40. Bonini S, Lambiase A, Rama P, et al. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 2000; 107(7): 1347-1351.
  41. Lambiase A, Coassin M, Sposato V, et al. NGF topical application in patients with corneal ulcer does not generate circulating NGF antibodies. *Pharmac Resea* 2007;56(1): 65-69.r