

OFTALMOLOGÍA

QUERATITIS POR HERPES SIMPLE

Ricardo Barrantes Monge*
 Carlos Ugalde Ovares**
 Daniel Zúñiga Monge***

SUMMARY

Herpes simplex virus is one of the most common virus acquired by humans, which can infect ocular tissues and cause keratitis. The recurrent infections by herpes simplex virus are one of the leading causes of infectious blindness in industrialized countries. Keratitis is classified as infectious epithelial keratitis, neurotrophic keratopathy, stromal keratitis and endothelitis. It helps choosing the best treatment for each patient.

INTRODUCCIÓN

El herpes virus simple (HVS) es uno de los virus más frecuentemente

adquirido por los seres humanos.¹ Las lesiones orales y genitales son las manifestaciones más comunes de la infección, el HVS-1 puede infectar a los tejidos oculares incluyendo los párpados, conjuntiva, córnea, tracto uveal o retina. Posterior a una infección oral-facial que incluye la córnea, el virus viaja a los ganglios trigeminales (GT), donde se establece un estado de latencia.¹¹ El HVS-1 pertenece a la familia Herpesviridae y a la subfamilia Alphaherpesvirinae junto con el HVS-2 y el virus

varicela zoster (VVZ). Los tres virus son neurotróficos y tienen la capacidad de permanecer latente en ganglios autónomos y sensoriales, que inerva el sitio de la infección primaria por el tiempo de vida del huésped. El HVS-1 es capaz de causar un amplio espectro de enfermedades como: herpes labial, gingivoestomatitis herpética, queratitis epitelial o estromal y encefalitis.¹ La enfermedad herpética ocular puede iniciar como blefaritis, queratitis epitelial corneal o conjuntivitis. La enfermedad herpética

* Médico Cirujano. Profesor de Anatomía de la Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: ribamon@gmail.com

** Médico Cirujano. Profesor de Anatomía. Universidad de Costa Rica.

*** Médico Cirujano. Profesor de Anatomía. Universidad de Costa Rica.

PALABRAS CLAVE: Queratitis, Herpes Virus Simple, Neurotrófico

KEY WORDS: Keratitis, Herpes Simplex Virus, Neurotrophic

ABREVIATURAS: Herpes Virus Simple (HVS), ganglios trigeminales (GT), virus varicela zoster (VVZ).

ocular recurrente se manifiesta como una queratitis ulcerosa y/o estromal.¹ Las infecciones recurrentes oculares representan la mayor parte de la morbilidad visual debido a la irreversible cicatrización, adelgazamiento, neovascularización corneal y eventual ceguera. La infección recurrente por HVS-1 es la causa principal de ceguera infecciosa en los países industrializados.¹

EPIDEMIOLOGÍA

En la niñez o adolescencia la vía de transmisión de HVS-1 es no sexual. Al menos 90 % de la población tiene latente el HVS-1. La incidencia anual por las nuevas infecciones de HVS en los Estados Unidos han sido estimadas en 11.8 por cada 100 000 personas.¹³ Las lesiones epiteliales dendríticas representan el 56.3 %, seguidas de los herpes estromales con 29.5 % y las lesiones geográficas epiteliales con 9.8 %.⁷

MANIFESTACIONES

Holland and Schwartz definen las queratitis por HVS en cuatro categorías:

- Queratitis epitelial infecciosa, la cual consiste en vesículas corneales, úlceras dendríticas, úlceras geográficas y úlceras marginales. Esas lesiones son el resultado de la replicación activa viral dentro del epitelio

con pacientes que reportan dolor, fotofobia y una ligera secreción acuosa. La presentación más común de queratitis por HVS es la úlcera dendrítica.

- Queratopatía neurotrófica, que incluyen erosiones corneales y úlceras neurotróficas; la retinopatía neurotrófica resulta de una larga historia de úlceras dendríticas y múltiples agentes antivirales, acumulado en la inervación provocando lesión corneal y disminución la producción de lágrimas.
- Queratitis estromal, la cual se divide en queratitis estromal necrotizante y en queratitis estromal inmune. Un 20-60 % de los pacientes con herpes ocular crónico presenta una queratitis estromal. La queratitis estromal inmune, la más común de las dos formas de queratitis estromal, resulta de la recurrencia e infección crónica del estroma corneal, y se puede asociar a una respuesta inflamatoria por células T CD4+ estimuladas contra antígenos de HVS-1.
- Queratitis endotelitis, la cual es una respuesta inflamatoria al endotelio, esta endotelitis se puede subdividir en disciforme, difuso y lineal.¹

SÍNTOMAS CLÍNICOS

Las manifestaciones clínicas por

una infección primaria por HVS-1 son raras y usualmente ocurren en épocas tempranas de la vida. Típicamente aparece como una conjuntivitis que puede involucrar una blefaroconjuntivitis, marcada por vesículas y úlceras; que pueden incluir lesiones dendríticas en el epitelio corneal. Además puede producir adenopatías preauriculares. La mayoría de las infecciones resultan de la reactivación del virus que originalmente se encontraba latente en los GT, seguida por una ruta de infección no ocular. Las lesiones corneal por HVS-1 pueden restringirse al epitelio corneal o puede involucrar el estroma corneal.¹¹ Los pacientes con queratitis epitelial pueden presentar dolor, fotofobia, visión borrosa, lagrimeo y enrojecimiento. Las lesiones epiteliales son producidas por la replicación y la destrucción de las células epiteliales.⁸ Las lesiones pueden comenzar como erupciones vesiculares puntiformes en el epitelio corneal, pero pueden juntarse para formar lesiones en forma de dendrita. La forma de la lesión epitelial se visualiza tiñendo la membrana basal con fluoresceína o con rojo bengala para observar las células dañadas de la capa externa.² Las lesiones pueden confluir en lesión de mayor tamaño no lineales conocidas como lesiones geográficas.¹¹

TRATAMIENTO

La mayoría de las queratitis epiteliales por HVS resuelve espontáneamente en 3 semanas, el tratamiento se utiliza para minimizar el daño y las cicatrices. La terapia antiviral tópica u oral es efectiva para la infección herpética epitelial, Ganciclovir tópico oftálmico, aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU (FDA) tiene menor toxicidad y facilidad de uso por menor frecuencia de aplicaciones. La solución de trifluridina y el ungüento de vidarabina son también efectivos para el tratamiento de la queratitis por HVS. Sin embargo, la toxicidad epitelial es un efecto adverso, especialmente en uso prolongado. La respuesta a la terapia tópica ocurre en 2 a 5 días, con una completa resolución a las 2 semanas. Vidarabina es a menudo eficaz contra cepas de VHS que son resistentes a trifluridina y aciclovir. La terapia tópica se debe disminuir rápidamente después de la respuesta inicial y continuada después de la curación completa, generalmente dentro de 10-14 días. El debridamiento se utiliza para remover virus infecciosos y antígenos virales que pueden inducir queratitis estromal. El fracaso de la cicatrización epitelial después de 2-3 semanas de tratamiento antiviral sugiere toxicidad epitelial, queratopatía

neurotrófica, o, en raras ocasiones, cepas resistentes de HSV.⁵

El tratamiento de la queratitis epitelial incluye:

- Trifluridina 1% en gotas 9 veces por día.
- Vidarabina 3 % ungüento 5 veces por día.
- Aciclovir oral 400 mg, 5 veces por día por 10 días.¹⁰
- En las lesiones dendríticas, geográficas o con ulceración cornea son tratadas:
- Debridamiento del epitelio infectado.
- Trifluridina 1% en gotas 9 veces por día, Vidarabina 3 % ungüento 5 veces por día, o Aciclovir oral 2 gramos 1 vez por día.
- Un agente ciclopégico
- Esteroides tópicos por algunos días en el paciente con úlceras marginales o asociado a enfermedad estromal.¹⁰

En la queratitis estromal se evalúa el estado del epitelio, si el estroma tiene un defecto epitelial es tratado de forma similar que la queratitis epitelial con agentes antivirales tópicos y ciclopégia hasta que el epitelio sane. La enfermedad estromal necrotizante o no necrotizante, sin asociarse a enfermedad epitelial se trata con:

- Corticoesteroides tópicos cada 1-4 horas.¹⁴
- Antivirales tópicos u orales son recomendados para prevenir o limitar la enfermedad epitelial durante el tratamiento con

corticoesteroides.

- La presión intraocular elevada puede ser tratada con Timolol y Acetazolamida sistémica.
- Una ulceración estromal resistente al tratamiento se controla con terapia antiviral y corticosteroides junto con una lente de contacto blanda para evitar sequedad de la córnea.⁶

El aciclovir oral a dosis de 2 gramos por día se ha reportado tan eficaz como los agentes antivirales tópicos para la infección por queratitis epitelial y añade la ventaja de no tener toxicidad ocular. El uso de aciclovir sistémico se prefiere cada vez más que los agentes tópicos en el tratamiento de la queratitis por HVS, particularmente en pacientes con enfermedad preexistente en la superficie ocular que están en alto riesgo de toxicidad por los medicamentos tópicos, en pacientes inmunodeprimidos, y en pacientes pediátricos. Se han utilizado fármacos antivirales orales y tópicos en combinación en el tratamiento de la queratitis infecciosa por HSV. Recientemente se han usado antivirales orales como el valaciclovir y famciclovir, los cuales simplifican aún más los regímenes de dosificación, sin embargo, la dosis óptima para la enfermedad ocular no ha sido determinada.⁹ La queratitis estromal y la endotelitis son tratadas con un combinación de corticoesteroides y terapia antiviral.

La dosis del corticoesteroide se valora posteriormente basado en la respuesta clínica, a la dosis más baja para controlar la inflamación. El tratamiento antiviral se utiliza para prevenir o limitar la queratitis epitelial lítica. Se recomienda usar un agente antiviral tópico con un corticoesteroide con la misma frecuencia hasta que la dosis de corticoesteroides pueda reducir a una dosis o menos por día. Alternativamente se utiliza aciclovir oral 1-2 gramos por día, el cual es más efectivo que el tratamiento tópico en la queratouveitis por HVS. En la queratitis estromal necrotizante se prefiere el tratamiento oral al tópico.⁴ La queratopatía neurotrófica se maneja con lubricantes sin conservantes, parches de párpado, lentes de contacto y suero autólogo. Los medicamentos potencialmente tóxicos para el epitelio deben suspenderse. Algunas úlceras no responden al tratamiento puede sanar con una tarsorafia. El adelgazamiento del estroma y perforación de la cornea requiere cirugía. Las personas con recurrencias frecuentes de HVS ocular pueden utilizar un régimen a largo plazo de medicación antiviral oral en la dosis de mantenimiento profiláctico. El valaciclovir 500 miligramos por día ha demostrado ser tan eficaz como aciclovir 400 miligramos dos veces por día en la reducción de la recurrencia de

la enfermedad ocular por HVS.¹ El astigmatismo producido por la queratitis estromal crónica puede ser corregida con lentes de contacto rígidos permeables a gases. Pacientes con opacidades corneales o perforaciones corneales requieren una queratoplastía penetrante. El pronóstico para un injerto exitoso se acerca al 80% en los ojos sin inflamación antes de la cirugía. Terapia profiláctica antiviral oral tras la queratoplastía penetrante ocular por HSV recurrente reduce la enfermedad y los episodios de rechazo del injerto.³

CONCLUSIÓN

El herpes virus simple es capaz de causar un amplio espectro de enfermedades entre ellas la queratitis, la cual con infecciones recurrentes puede causar una morbilidad visual debido a una cicatrización, adelgazamiento, neovascularización corneal y eventual ceguera. La clasificación de la queratitis nos ayuda a adecuar el tratamiento que necesita cada paciente. En el tratamiento se utilizan antivirales orales, tópicos, corticoesteroides, debridamiento e inclusive trasplante corneal dependiendo del tipo de queratitis.

RESUMEN

El herpes virus simple es uno de los virus más frecuentemente

adquiridos por los seres humanos, el cual puede infectar tejidos oculares y provocar queratitis. Las infecciones recurrentes por herpes virus simple son una de las principales causas de ceguera infecciosa en países industrializados. La queratitis se clasifica en: queratitis epitelial infecciosa, queratopatía neurotrófica, queratitis estromal y endotelitis. Esta nos ayuda a elegir el manejo ideal para cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Dujaili LJ, Clerkin PP, Clement C, McFerrin HE, Bhattacharjee PS, Varnell ED, Kaufman HE, Hill JM. Ocular herpes simplex virus: how are latency, reactivation, recurrent disease and therapy interrelated? Future Microbiol. 2011 Aug;6(8):877-907. doi: 10.2217/FMB.11.73. Review. PubMed PMID: 21861620; PubMed Central PMCID: PMC3403814.
2. Chang, E.J., Dreyer, E.B., 1996. Herpesvirus infections of the anterior segment. Int. Ophthalmol. Clin. 36, 17e28.
3. Garcia DD, Farjo Q, Musch DC, Sugar A. Effect of prophylactic oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. Cornea. Sep 2007;26(8):930-4.
4. Guess S, Stone DU, Chodosh J. Evidence-based treatment of herpes simplex virus keratitis: a systematic review. Ocul Surf. Jul 2007;5(3):240-50.
5. Kaufman HE, Haw WH. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15%: safety and efficacy of a new treatment for herpes simplex keratitis. Curr Eye Res. Jul 2012;37(7):654-6010.
6. Kaufman HE, Martola EL, Dohlman CH. Herpes simplex treatment with IDU and corticosteroids. Arch Ophthalmol. 1963;69:468-72.
7. Labetoulle, M., Auquier, P., Conrad, H., Crochard, A., Daniloski, M., Bouee,

- S., El Hasnaoui, A., Colin, J., 2005. Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. *Ophthalmology* 112, 888e895.
8. Liesegang, T.J., 1999. Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis. *Cornea* 18, 127e143.
9. Liu S, Pavan-Langston D, Colby KA. Pediatric herpes simplex of the anterior segment: characteristics, treatment, and outcomes. *Ophthalmology*. Oct 2012;119(10):2003-8.
10. Miserocchi E, Modorati G, Galli L, Rama P. Efficacy of valacyclovir vs acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease: a pilot study. *Am J Ophthalmol*. Oct 2007;144(4):547-51.
11. Rowe, A.M., et al., Herpes keratitis, *Progress in Retinal and Eye Research* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2012.08.002>
12. Saini JS, Agarwala R. Clinical pattern of recurrent herpes simplex keratitis. *Indian J Ophthalmol*. Mar 1999;47(1):11-4.
13. Young, R.C., Hodge, D.O., Liesegang, T.J., Baratz, K.H., 2010. Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976e2007: the effect of oral antiviral prophylaxis. *Arch. Ophthalmol.* 128, 1178e1183.
14. Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW, et al. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology*. Dec 1994;101(12):1883-95; discussion 1895-6.