

# Infecciones de la córnea

R. Quintana

Hospital Clínic. Barcelona

Correspondencia:

R. Quintana

E-mail: 17319rqc@comb.es

## Infecciones bacterianas

La úlcera corneal bacteriana es una de las entidades patológicas más peligrosas con las que se puede encontrar un oftalmólogo en la consulta diaria. Cualquier microorganismo que encuentre en la córnea condiciones "óptimas" podrá causar una queratitis infecciosa; sin embargo, tan solo algunos de éstos originan la mayoría de las infecciones corneales<sup>1</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades corneales son una causa muy importante de pérdida de agudeza visual y ceguera, solo por detrás de la catarata en número de personas afectadas. Se estima que la ulceración y los traumatismos corneales provocan de 1.5 a 2 millones de nuevos casos de ceguera corneal cada año<sup>2</sup> (Figura 1).

El primer desafío con que nos encontraremos es el de diferenciar una queratitis infecciosa de otras formas de inflamación corneal, sobre todo si afectan al estroma. Entre las causas no infecciosas de queratitis estromal destacaremos los traumatismos, las reacciones de hipersensibilidad u otras mediadas por reacciones inmunes. Aunque no hay signos patognomónicos de infección, si que nos ayudará a efectuar el diagnóstico el hallar o no el epitelio corneal alterado, el tipo de infiltrado estromal con o sin exudado, el lugar y la forma del infiltrado, etc. Si creemos tener suficientes datos que apoyen la infección como causa de la entidad clínica con la que nos enfrentamos, deberemos empezar a delimitar el agente concreto causante de la infección a través de los estudios de laboratorio y a determinar su susceptibilidad a los diferentes agentes terapéuticos. Gracias a la sospecha de infección, las características clínicas del cuadro corneal, los resultados iniciales del estudio de laboratorio si lo tuviéramos ya, y el conocimiento de los patógenos mas frecuentes en nuestro medio y los que suelen presentar cuadros clínicos parecidos al que observamos, instauraremos un plan terapéutico inicial, que podremos modificar dependiendo de la respuesta clínica al mismo y a los estudios de sensibilidad *in vitro* que las pruebas realizadas nos vayan aportando<sup>3-6</sup>.

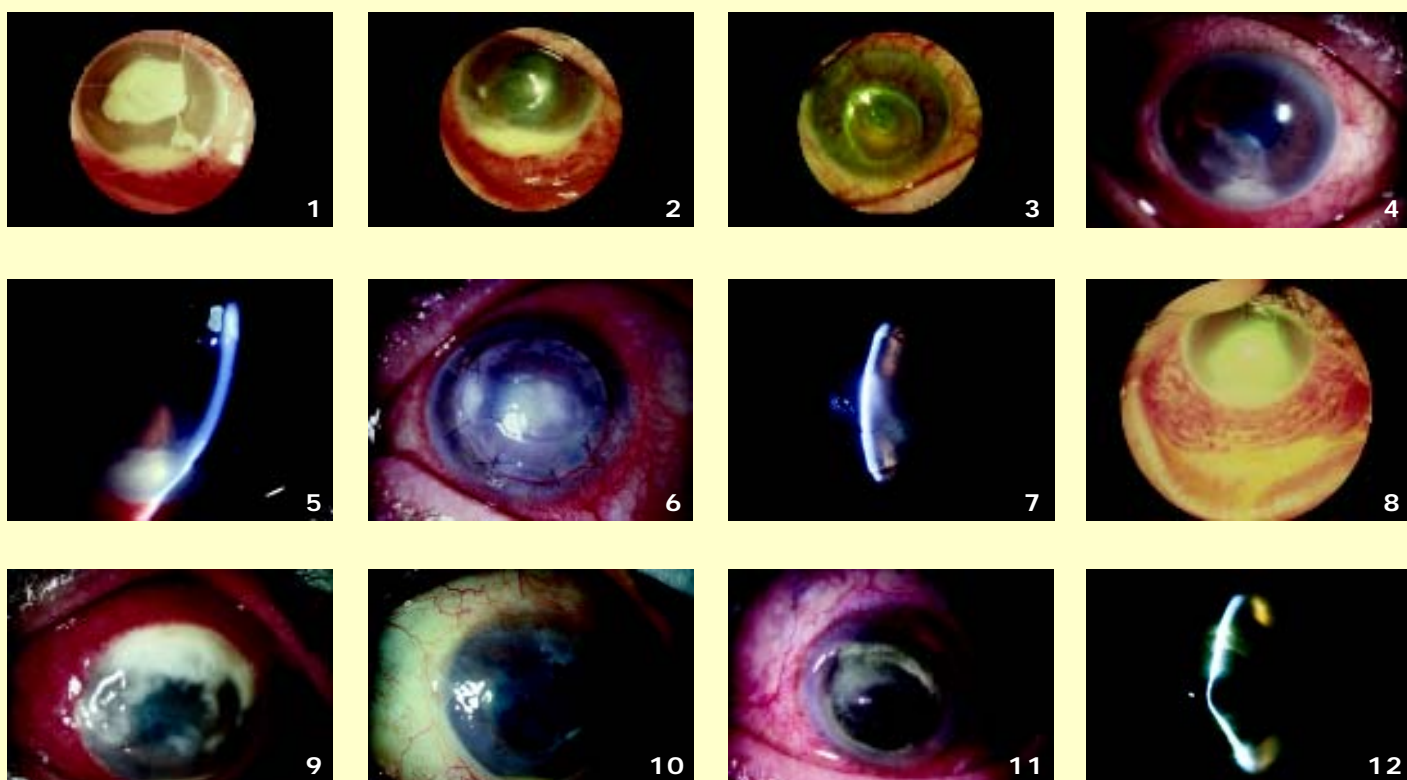
El aspecto del estroma corneal es la clave para determinar el estado de la infección bacteriana. Los hallazgos clásicos de una queratitis bacteriana incluyen supuración estromal e infiltración. En contraste a la supuración densa usualmente observada en las queratitis infecciosas, infiltrados estériles pueden asociarse como hemos comentado mas arriba, a la presencia de células inflamatorias discretas asociadas al infiltrado con reacción mínima en cámara anterior. Además, indicadores de esterilidad en una queratitis postinfecciosa o tratada incluyen la presencia de un defecto epitelial resuelto, o uno en que el defecto está curando sobre un área de inflamación densa previa. En el caso de SIDA, la respuesta inflamatoria puede estar muy atenuada.

## Etiología

Como ya hemos mencionado cualquier microorganismo puede ser el causante de una infección corneal. La flora de la superficie ocular y del ambiente influye en la infección que se va a desarrollar; de ahí que los patógenos corneales varíen según áreas geográficas, diferencias en el clima y en el factor de riesgo ocupacional de cada paciente. Los gérmenes comúnmente hallados en las queratitis bacterianas en nuestro medio son: *Staphylococcus* y *Micrococcus*; *Streptococcus especies*; *Pseudomonas especies* y con mucha menor frecuencia otras *Entrebacterias* como *Proteus*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Serratia*; y *Moraxella*. Es importante conocer, por ejemplo, que la *Pseudomonas* se aísla con más frecuencia en portadores de lentes de contacto blandas, en menores de 3 años, en el medio hospitalario y como contaminante de soluciones en quemados y comatosos. Que la *Moraxella* es un hallazgo mas frecuente en pacientes malnutridos y alcohólicos; y que el *Pneumococcus* es un agente infeccioso a tener en cuenta si existe una dacriocistitis crónica<sup>1</sup>. Otras bacterias como *Corynebacterium diphtheriae* son altamente infrecuentes tras la vacuna contra el germen y a pesar de que disponía de capacidad de atravesar el epitelio corneal intacto, *Corynebacterium diphtheriae* son hoy día excepciones en los cultivos; así como *Neisseria gonorrhoeae* y *meningitidis* que puede provocar queratitis solo tras un episodio de conjuntivitis mal tratada con abundante quemosis conjuntival y riesgo potencial de perforación ocular debido a enzimas líticas del estroma corneal. Conviene descartar ante casos como el comentado *Acinetobacter* que es morfológicamente idéntico al gonococo en los frotis y puede también causar perforaciones. Los anaerobios son con escasa frecuencia agentes causales de infección corneal, si bien algunos casos debidos a *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* y *Propionibacterium* se han detectado entre los anaerobios no formadores de esporas; y algún caso de *Clostridium* entre los que forman esporas. *Listeria monocytogenes* es un anaerobio facultativo, bacilo Gram positivo que puede causar infecciones estromales graves entre cuidadores de animales. Miembros afines al grupo de los actinomicetos como *Nocardia*, que se parecen mas a una bacteria que a un hongo, a pesar de tener ramas filamentosas y teñirse con Gram, son gérmenes muy presentes en el suelo y pueden causar infección tras traumatismos. La queratitis tuberculosa primaria es muy rara, pero últimamente hemos detectado un aumento de infecciones corneales debidas a micobacterias no tuberculosas: *Mycobacterium fortuitum*, *chelonae*, *gordonae* y *avium*, que causan úlceras con poco componente inflamatorio y difíciles de tratar; sobre todo aparecen relacionadas con cirugía refractiva lamelar en forma de brotes y de aparición tardía, como ya se expondrá mas adelante en esta monografía; al igual que las lesiones debidas a *Mycobacterium leprae*. Otras bacterias implicadas en infecciones corneales son espiroquetas relacionadas con la sífilis o la enfermedad de Lyme, *Borrelia*, *Aeromonas*, *Pasteurella*, etc. (Figuras 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12).

El ojo esta constantemente expuesto a grandes cantidades de patógenos, pero sólo una mínima parte de ellos son capaces de provocar infecciones corneales. Ello se debe a que disponemos de una serie de barreras que impiden que esto suceda: párpados, película lagrimal precorneal que elimina patógenos por medios físicos y químicos como lisozima, lactoferrina, betalinas, etc.; la capa de mucina ayuda también a eliminar patógenos de la superficie ocular; la flora ocular normal realiza un papel importante en la selección de los organismos de procedencia externa; el tejido linfoide de la capa subepitelial de la conjuntiva, los polimorfonucleares e inmunoglobulinas de la lágrima, las células de Langerhans encargadas de la respuesta inmune celular en la córnea, y

sobre todo la barrera de defensa mas importante que es un epitelio corneal intacto, ya que muchas infecciones acontecen tras un traumatismo por mínimo que sea que cause una lesión epitelial, facilitando, junto a las propiedades de adhesión que cada germen posee, la penetración del agente causal al estroma corneal donde se replicará y causará las lesiones que todos conocemos. Por ello las alteraciones de la estática palpebral, triquiasis, alteraciones de la superficie ocular, junto con la obstrucción lagrimal, uso inapropiado de antibióticos, anestésicos y esteroides, y a factores que disminuyan la capacidad de respuesta en la cornea que recibe la agresión infecciosa, son factores que predisponen a infección bacteriana de la cornea.



**Figura 1.** Úlcera corneal por *Pseudomona* en portador de lentes de contacto

**Figura 2.** Úlcera corneal por *Pneumococcus*

**Figura 3.** Queratitis bacteriana por *Pneumococcus* que provoca descematocele

**Figura 4.** Queratitis bacteriana por bacilos Gram negativos

**Figura 5.** Queratitis bacteriana por G -, adelgazamiento corneal y placa endotelial

**Figura 6.** Úlcera corneal por *Stafilococcus aureus* en queratoplastia

**Figura 7.** Úlcera corneal por *Stafilococcus aureus* en queratoplastia. Afectación botón donante

**Figura 8.** Queratitis bacteriana en alcohólico: *Moraxella* sp.

**Figura 9.** Escleroqueratitis por *Pseudomona aeruginosa*

**Figura 10.** Escleroqueratitis por *Pseudomona aeruginosa*. Resultado postratamiento infeccioso

**Figura 11.** Queratitis por *Pseudomona*. Descematocele

**Figura 12.** Queratitis por *Pseudomona*. Descematocele. Corte con lámpara de hendidura

Como hemos mencionado el epitelio es la principal barrera que impide que las bacterias lleguen al estroma, por ello las erosiones corneales, cuerpos extraños u otras alteraciones de la superficie corneal, así como disfunción del epitelio como en la queratopatía bullosa, causticaciones o la presencia de otras infecciones como las fúngicas, herpéticas, etc., pueden favorecer la infección corneal. El porte de lentes de contacto, sobre todo las de porte continuo, están asociadas a un mayor número de infecciones corneales, sobre todo si se asocia a condiciones de higiene precarias. El uso de lentes con finalidades ortoqueratológicas también ha mostrado alta tasa de infecciones corneales en niños. *Pseudomona* y otros Gram negativos son los gérmenes asociados a las infecciones corneales en portadores de lentes de contacto. La cirugía corneal, tanto la refractiva como la reconstructiva, está asociada a mayor número de infecciones. En los niños menores de 3 años, *Pseudomona* fue el microorganismo más frecuentemente aislado; mientras que en los niños mayores fueron *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa*.

La patogenia de las infecciones corneales depende de la virulencia intrínseca del microorganismo, de la respuesta del huésped, y de las características anatómicas en el lugar de la infección. En especial la avascularidad de la cornea favorece la progresión de la infección una vez instaurada. Inicialmente se requiere la adherencia de la bacteria al epitelio normal o alterado gracias a las adhesinas y proteínas específicas del germen que se unen a componentes específicos de la superficie celular, permitiendo que la bacteria entre en la célula huésped y así empezar la cascada de reacciones que causan la infiltración celular, aparición de toxinas, etc. que provocarán el cuadro clínico que todos conocemos.

## Clínica

La clínica de la queratitis bacteriana es poco específica y depende del estado previo de la córnea, de si ha habido tratamiento previo, de la virulencia del germen, de la duración de la infección y de la respuesta del huésped a esta infección. Normalmente observaremos una lesión epitelial junto a un infiltrado estromal inflamatorio con exudado adherido; de todas formas puede no observarse lesión epitelial, los infiltrados pueden ser múltiples como en el caso de infecciones polimicrobianas o las secundarias al uso de lentes de contacto, y puede estar ausente la secreción mucopurulenta. Si la infección sucede en una cornea alterada, los signos y síntomas pueden ser poco definidos y difíciles de interpretar. Acompañando al signo principal puede aparecer reacción en cámara anterior, placas endoteliales, hipopion y pliegues en la membrana de Descemet. Estos signos no son sólo específicos de infección bacteriana, ya que el hipopion por ejemplo puede aparecer en infecciones micóticas, otras queratitis estromales necrotizantes e incluso en cuadros inflamatorios uveales.

Los síntomas acompañantes a la infección corneal son disminución de la agudeza visual dependiendo de su localización, dolor debido a la rica inervación corneal, fotofobia y otros signos inespecíficos acompañantes como la presencia de hiperemia conjuntival, quemosis conjuntival y palpebral y secreción acumulada en los fondos de saco conjuntivales.

Ante la sospecha de infección corneal bacteriana, el reconocimiento precoz de esta es de vital importancia para el tratamiento eficaz de la misma, debemos conocer bien la clínica y realizar un correcto diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden simular el cuadro en cuestión, como el herpes, úlceras inflamatorias o por falta de trofismo corneal. En primer lugar debemos anotar datos objetivos de la lesión para calificar el grado de gravedad del proceso y mas tarde tener datos que nos permitan cuantificar la progresión o remisión del cuadro clínico (área ulcerada, profundidad de la lesión, infiltración tisular adyacente, reacción en cámara anterior, etc.).

Entre las características generales que hemos expuesto con anterioridad, hay otras que nos pueden orientar hacia alguno de los patógenos mas frecuentes, sin desplazar en ningún momento los estudios de laboratorio que siempre deberemos realizar. Una úlcera estromal central, oval, profunda, de bordes nítidos con infiltración blanco-grisácea, que avanza hacia un lado mientras cura por el otro, y que ha aparecido tras un traumatismo corneal nos sugerirá la presencia de *S. pneumoniae*, y en su progresión será fácil observar la presencia de hipopion e incluso sino se trata a tiempo la perforación del globo ocular. Los otros cocos Gram positivos producen abscesos profundos severos en especial *S. aureus*, mientras que *S. epidermidis* normalmente tiene un curso más lento. *Pseudomona aeruginosa* suele tener un curso clínico bastante característico, aparece ya en los primeros instantes una pérdida de la transparencia corneal de la zona adyacente a una lesión poco profunda al principio y con exudado amarillo-verdoso adherido; que puede progresar de dos formas, las menos veces de forma lenta e indolente seguramente asociada a aquellos gérmenes sin capacidad de secretar exotoxinas en grandes cantidades; mientras que el curso clínico mas típico es el que progresa de forma rápida, incluso con el tratamiento apropiado, hacia la profundidad del estroma formando abscesos corneales con hipopion y es capaz de perforar el globo ocular por queratolisis. Una úlcera epitelial corneal asociada a una conjuntivitis purulenta con gran hiperemia y quemosis nos orientará hacia la presencia de *N. gonorrhoeae* o *meningitidis*. La presencia de un infiltrado anular en la córnea alejado del lugar de la lesión con una úlcera que progresa rápidamente y con toxicidad intraocular debida a exotoxinas nos debe hacer pensar en *Bacillus cereus*; *Clostridium* puede asociarse a la presencia de aire en la cámara anterior; *Moraxella* suele provocar infecciones de forma oval, normalmente situadas en el tercio inferior de la cornea, con un curso lento y bastante reacción en cámara anterior<sup>1,6-9</sup> (Figuras 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20).

## Estudios de laboratorio

En lo referente a los estudios de laboratorio, tenemos que insistir una vez mas en la importancia capital que les otorgamos ya que son el diagnóstico definitivo de infección y nos aportarán la forma de conseguir la solución en aquellos casos con un curso clínico complicado. Actualmente aparecen estudios y encuestas entre facultativos que encuentran poco útil y costoso todo el protocolo de estudio microbiológico para la mayoría de úlceras bacterianas, ya que en muchos casos siguiendo protocolos de tratamiento empírico obtienen resultados satisfactorios en los casos comunes.

Tras una detallada historia clínica y examen biomicroscópico minucioso, deberemos realizar la toma de muestras, tinciones y cultivos con una metodología común, variando algunos aspectos puntuales dependiendo de los hallazgos clínicos observados. La forma de la recogida de muestras, el transporte, las tinciones y cultivos utilizados deben adaptarse a las posibilidades de cada consulta o centro hospitalario. Nosotros aconsejamos el empleo de espátulas desechables, aunque hemos usado cuchillettes quirúrgicos o escarificadores estériles. Siempre se debe tomar varias muestras y de áreas afectadas diferentes, incluso si es posible antes de la instilación de colirio anestésico que inhibe algunos gérmenes. Por ejemplo debemos poner atención en recoger muestras del borde activo de la úlcera si sospechamos que el agente etiológico es *S. pneumoniae*, o bien del cráter de la úlcera si sospechamos que se trata de *Moraxella sp.* Normalmente no es preciso realizar paracentesis de cámara anterior ni ante la presencia de hipopion a no ser que observemos riesgo elevado de perforación corneal.

Si es menester un largo recorrido de las muestras obtenidas hasta el laboratorio es aconsejable que el transporte se realice en medios que favorezcan el crecimiento microbiológico. Nosotros preferimos realizar la

toma de muestras cerca del laboratorio pues hemos observado un índice de cultivos positivos superior cuando así lo realizamos.

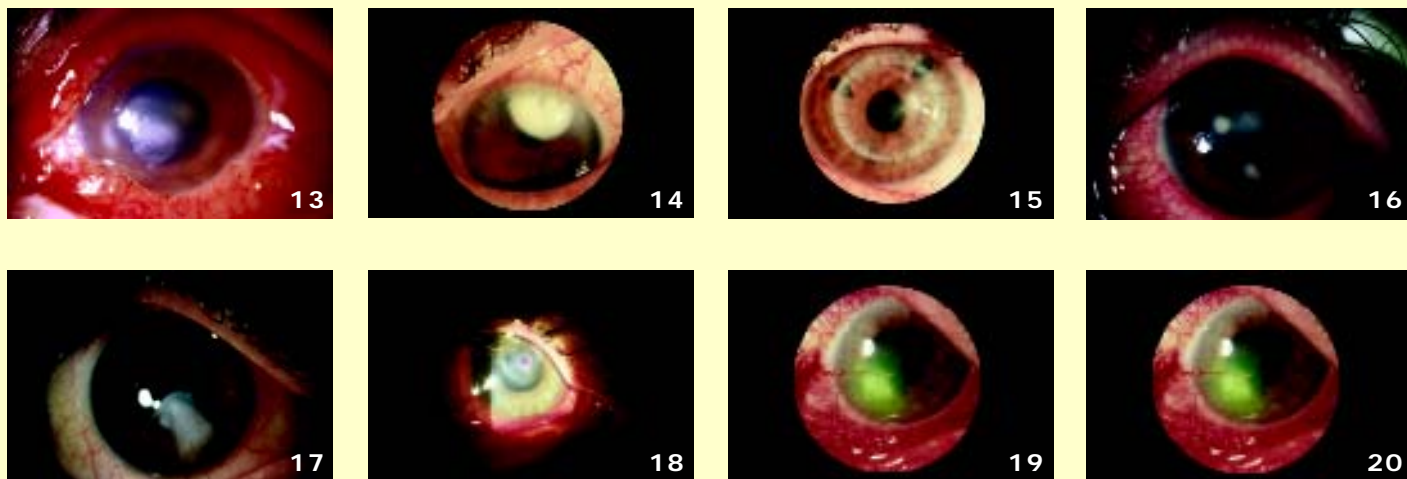
El protocolo básico comprende dos tipos de tinciones clásicas: Gram y Giemsa y en especial la primera, de fácil realización incluso en nuestra consulta, aunque a veces procedemos tan solo a fijar las muestras obtenidas, dejando a los técnicos de laboratorio el manejo de las tinciones. Recordemos que en la tinción de Gram, los gérmenes que la captan adquieren una coloración azul-púrpura, mientras que aquellos que no lo hacen y que llamamos gram negativos adquieren una coloración rosada. Con esta técnica encontramos algo más de un 60% de positividades en nuestras manos. La tinción de Giemsa nos mostraría con un color azulado las bacterias, permitiéndonos diferenciarlas de los hongos y a veces observar la morfología del germen con mayor detalle. Otras veces y solo cuando tenemos sospechas especiales utilizamos otras tinciones, como la de Ziehl-Neelsen, etc. Ultimamente han aparecido en el mercado tinciones fluorescentes como la de Acridina naranja, muy sensibles en detectar poca cantidad de gérmenes como suele ser habitual en el caso que nos ocupa; también existe en el mercado una tinción de Gram fluorescente con la ventaja de no tener que fijar las muestras pero con la necesidad de contar con un microscopio de fluorescencia.

El mismo protocolo incluye la toma de muestras para los cultivos, en primer lugar de la conjuntiva y en ocasiones de los párpados, en agar sangre y agar chocolate. Normalmente se siembran las muestras obtenidas de la úlcera corneal en estos dos medios, incluyendo cuando es posible o ante la sospecha de gérmenes anaerobios el caldo de tioglicolato, y el de Sabouraud con antibióticos si sospechamos la presencia de hongos como ya expondremos en un capítulo posterior. Tan solo en algunos casos especiales se utiliza el agar de Thayer-Martin, medio de Lowenstein-

Jensen y otros; y dejamos a la opinión del microbiólogo el uso de otros medios enriquecidos con diversos nutrientes o antibióticos para casos especiales. Se espera que aparezca crecimiento bacteriano como media a las 48 horas de la inoculación, aunque en ocasiones se aprecia ya a las 12-15 horas. Utilizamos como criterio de positividad la presencia de un cuadro clínico sugestivo mas la aparición de 10 o mas colonias en uno o dos medios de cultivo, siempre con la inestimable colaboración del microbiólogo encargado del cultivo, para evitar el asumir como agente causal un contaminante. Y debemos ser cautos al interpretar resultados negativos, que si bien en ocasiones nos orientarán hacia situaciones no infecciosas, otras pueden ser secundarias a técnicas deficientes, y sobre todo al uso de antibióticos anteriores a la toma de muestras; por ello aconsejamos siempre ante una nueva toma de muestras el realizar un periodo de reposo de al menos 12-24 horas.

Cada día están mas a nuestro alcance las técnicas de diagnostico basadas en el estudio del ADN, que si bien aparecieron en nuestro medio en primer lugar para el estudio de virus, principalmente de la familia herpes, cada vez aparecen nuevos "kids" de diagnóstico preparados para infecciones bacterianas, con la gran ventaja de detectar pequeñas cantidades de agente infeccioso y con el inconveniente de no poder detectar información acerca de la viabilidad del microbio en cuestión.

Un aspecto en controversia continua desde hace algunos años, es la necesidad de medir la susceptibilidad de diferentes fármacos antibióticos a las cepas de bacterias que han crecido en los cultivos. Amén de los trabajos ya mencionados al inicio de este capítulo sobre la afectación real que repercute en un determinado régimen terapéutico el hecho de conocer la susceptibilidad de determinados gérmenes a determinados antibióticos, en especial se ha estudiado en tratamientos a base de fluorquinolonas,



**Figura 13.** Queratitis por *Pseudomona aeruginosa* en portadora de lentes de contacto

**Figura 14.** Absceso corneal en punto de sutura tras cirugía de cataratas. *Stafilococcus* sp.

**Figura 15.** Queratitis infecciosa en trasplante de córnea y paciente adicto a drogas por vía parenteral. Cocos G+

**Figura 16.** Queratitis bacteriana en paciente inmunodeprimido y portador de lentes de contacto hidrófilas. Varios focos infecciosos. Bacilos G-

**Figura 17.** Infección corneal por *Pseudomona* en paciente operado de Queratotomía Radial

**Figura 18.** Úlcera corneal bacteriana con anillo inmune

**Figura 19.** Úlcera corneal con pruebas de laboratorio negativas y que respondió satisfactoriamente a tratamiento clásico

**Figura 20.** Estadio final de infección corneal no controlada

observándose que afecta en un grado pequeño el tener los estudios de susceptibilidad. Ello es debido a varios factores, a nuestro parecer, en primer lugar al alto porcentaje de éxitos terapéuticos con este tipo de fármacos, en segundo lugar al hecho de que en el momento de conocer los datos de susceptibilidad, normalmente el curso clínico ya te ha dado indicios suficientes para seguir o variar el régimen terapéutico inicial, y tercero y a nivel técnico al hecho de que los estudios realizados en muchos laboratorios no utilizan los fármacos mas usuales en oftalmología, los estudios de difusión en placa estándares suelen correlacionarse mejor con los niveles séricos del fármaco que con la concentración obtenida en los tejidos oculares, quizás aquí sería de mayor utilidad el utilizar métodos de microdilución en caldos de cultivo para obtener datos de la concentración inhibitoria mínima y otros parámetros microbiológicos como la concentración bactericida, la concentración de prevención de aparición de cepas mutantes, etc., para cada patógeno bacteriano.

Para finalizar comentar la dificultad con que nos encontramos ante casos de abscesos o infiltrados estromales profundos, para obtener muestras significativas para el estudio de laboratorio. Si no es suficiente inclinando y penetrando las lamelas corneales con un bisturí puntiagudo, se han propuesto el uso de suturas de 6 o 7 ceros atravesando el área infectada y otras maniobras. Nosotros utilizamos en estos casos graves, trépanos desechables de 3 mm de diámetro, que nos proporcionan en el servicio de dermatología, muy fáciles de usar y de coste bajo, y muy útiles para obtener biopsias corneales a la profundidad necesaria y con material suficiente para estudios microbiológicos e incluso histológicos, una vez extraído el flap marcado con el trépano gracias a una hoja de bisturí y con pinzas atraumáticas para lesionar lo menos posible el friable tejido obtenido en la biopsia. Es una técnica que disponiendo de un blefarostato y algo de colaboración del paciente se puede realizar en la lámpara de hendidura la mayoría de veces, sin precisar alterar el programa de quirófano con un tejido infectado.

Otro aspecto de difícil manejo es el de aquellos casos que tras administrar tratamiento presentan empeoramiento manifiesto. Reaccionaremos ante esta situación no cambiando el tratamiento de forma empírica, sino replanteándonos nuestra conducta si cabe, con mayor escrupulosidad. En ocasiones lo mejor es biopsiar y recultivar tras un periodo sin tratamiento de unas 24 horas, y podría ser aconsejable la utilización de pruebas de laboratorio que detecten la presencia de endotoxinas en estos pacientes (Limulus lysate test). Un test de Limulus positivo sugeriría una infección preexistente o una infección parcialmente tratada causada por gérmenes gram negativos, y gracias a ello podríamos realizar tratamientos mas apropiados para solucionar el cuadro clínico<sup>8,9</sup> (Figura 21).

## Tratamiento

Debido a la gravedad que acompaña a las infecciones corneales, ante la sospecha de tal entidad se debe iniciar tratamiento antibiótico, tras los estudios pertinentes y a la espera de confirmar que el cuadro clínico corneal sea de origen infeccioso.

El objetivo del tratamiento es la eliminación lo mas rápida posible del agente infeccioso, limitar la respuesta inflamatoria que acompaña a la infección, prevenir daños estructurales al tejido corneal con el objetivo de mantener su máxima función óptica que es la transparencia del área central, y promover la curación de la superficie corneal cuando está dañada.

Para conseguir los objetivos precisamos en primer lugar, de antibióticos con gran efectividad terapéutica y mínima toxicidad, instilados a dosis y frecuencia suficiente, y normalmente por vía tópica. Preferimos que el paciente y su entorno se responsabilicen de la instauración del tratamiento, a no ser de aquellos casos en que observemos gravedad notoria y que

no podrá llevarse a cabo una posología adecuada, entonces nos planteamos ingreso hospitalario y vías de administración alternativas como la subconjuntival y en casos especiales la sistémica con los nuevos fármacos con mejorada biodisponibilidad tisular, sobre todo si existe invasión de tejidos adyacentes como la esclerótica o la cámara anterior.

Dada la gravedad que puede acarrear una infección estromal corneal, debemos iniciar de forma rápida el tratamiento con los objetivos expuestos con anterioridad, en especial en los primeros estadios eliminar el agente microbiano. No existe un solo antibiótico que nos pueda ofrecer acción bactericida y espectro lo suficientemente amplio para cubrir las expectativas que nos proponemos. El tratamiento clásico comprende el uso de dos fármacos para obtener una cobertura antibiótica suficiente. El primero es una cefalosporina de primera generación que cubriría bien los cocos gram positivos, nosotros nos inclinamos por el uso de cefalotina (65 mg/ml), aunque la mayoría de autores aconsejan cefazolina (50 mg/ml), el espectro de estas dos cefalosporinas, bien toleradas en su formulación tópica es muy similar, pero algo mejor para *S. pneumoniae* en nuestro medio para la cefalotina. El segundo fármaco escogido es un aminoglicósido, nos decantamos por la tobramicina (14 mg/ml) por poseer actividad algo superior a la clásica gentamicina frente a uno de los patógenos mas devastadores para la cornea como es *P. aeruginosa*, y además es de fácil preparación incluso en nuestra consulta.

Se ha evaluado también el uso aislado del último grupo de antibióticos aparecido en el mercado, las fluoroquinolonas, que tienen la gran ventaja de ser activas en su forma comercial de forma similar a los antibióticos con dosis reforzadas que usamos habitualmente y por ello facilitan mucho la disponibilidad de los mismos. Son fármacos bactericidas, de amplio espectro y poco tóxicos y en algunos trabajos han mostrado clínicamente eficacia antibacteriana similar al uso de la combinación clásica que recomendamos, aunque la aparición de resistencias, el ser un solo agente no hacen recomendable su uso aislado como tratamiento de las queratitis infecciosas. Otros trabajos muestran eficacia similar al régimen terapéutico clásico cuando se asocia cefazolina a las fluoroquinolonas disponibles actualmente en nuestro país; si bien a nuestro entender queda el espectro de gérmenes poco cubierto por el lado de *S. pneumoniae*.

Las nuevas quinolonas, que son antibióticos con capacidad bactericida potente y rápida, conseguida inhibiendo la acción de la DNA girasa bacteriana al igual que las que disponemos en nuestro país, son las llamadas quinolonas de tercera generación (levofloxacin) y cuarta generación (moxifloxacin y gatifloxacin) que si bien no presentan en estudios *in vitro* grandes diferencias de actividad antibacteriana, las de cuarta generación mejoran a las anteriores en los resultados obtenidos frente a *S. aureus*, pero tienen acción similar o incluso inferior a ciprofloxacino frente a *P. aeruginosa*. Como hemos mencionado, las fluoroquinolonas comerciales y las que están a punto de aparecer podrían ser una opción válida como primera línea de tratamiento en queratitis bacteriana, aunque en casos graves sería conveniente asociar a su uso el de una cefalosporina; o bien hasta obtener resultados mas concluyentes iniciar el tratamiento con la combinación cefalosporina mas aminoglicósido y guardar las fluoroquinolonas para añadirlas en respuestas pobres al tratamiento o para substituir a alguno de los fármacos clásicos si hay falta de actividad o toxicidad aparente en cada caso en particular<sup>10-12</sup>.

Dependiendo de los resultados obtenidos con los exámenes de laboratorio podemos mantener o modificar la pauta terapéutica inicial, siempre tomaremos la decisión si la clínica acompaña a lo que el laboratorio nos refleja, incluso cuando aparezcan resultados contradictorios en los estudios de susceptibilidad a los fármacos empleados.

Si nos encontrásemos ante una infección por cocos gram positivos que no respondiera al tratamiento doble clásico o a las fluoroquinolonas habituales, deberíamos inclinarnos por el uso de vancomicina en colirio refor-

zado. Ante organismos anaerobios, tanto cocos gram positivos como bacilos gram negativos, la penicilina sigue siendo un antibiótico con buen perfil terapéutico, clindamicina sería también útil; estas dos opciones serían adecuadas también en el caso de *Nocardia*, aunque otros autores aconsejan el uso de una combinación de trimetopim a la concentración de 16 mg/ml asociado a sulfametoxazol a 80 mg/ml. Amicacina es un buen antibiótico para combatir las infecciones por micobacterias, aunque las fluoroquinolonas también poseen buenos índices terapéuticos.

Disponemos también de antibióticos muy eficaces para luchar contra la infección bacteriana que hace unas décadas mas temía el oftalmólogo, por su relativa frecuencia y por la dificultad en su manejo: *Pseudomona aeruginosa*. En nuestro medio la tobramicina cubre gran parte de las cepas aisladas en diferentes muestras corporales, hemos observado que la sensibilidad de ciprofloxacino ha ido disminuyendo cada vez mas, aunque sigue siendo relativamente buena, al igual que la de las cefalosporinas de tercera generación como ceftacídima y los fármacos afines a carbenicilina, siendo mejor para los betalactámicos del grupo de los carbapenems y persiste alto grado de sensibilidad para amicacina, incluso sensibilidad superior a los anteriores en hemocultivos de origen hospitalario<sup>13</sup> (Tabla 1).

Creemos de especial interés la administración de dosis de ataque o impregnación tisular de los antibióticos escogidos, así como el mantenimiento de una tasa de administración horaria estricta de los colirios, pues son, sin duda, el mejor medio terapéutico con que contamos para solucionar la infección corneal. Nosotros empleamos como dosis de ataque la siguiente: 1 gota cada 2 minutos 5 veces, y luego cada 30 minutos durante las 3 primeras horas, seguida de administración horaria día y noche los primeros días, pudiendo disminuir la frecuencia por la noche cuando observemos mejoría a una gota seguida de otra a los 5 minutos y luego dejar pasar 2 horas para descansar hasta realizar otra instilación igual que la anterior y así durante todo el período de descanso nocturno.

Es importante como ya se ha comentado, la monitorización cuidadosa de la evolución de la infección corneal, hemos observado perforaciones corneales tras pocas horas de realizado el diagnóstico, y aparecer importantes descematoceles al primer día de seguimiento en infecciones por bacilos gram negativos; por suerte progresiones de este tipo son poco frecuentes, pero exigen control constante y estar alerta de pequeñas modificaciones en la observación a la lámpara de hendidura que nos ayuda-

rán a lograr resultados mas satisfactorios para nuestros pacientes. En los primeros momentos cuando un caso de queratitis bacteriana empieza a responder a la terapéutica instaurada puede no observarse una mejoría clínica evidente, por ello es válida la clásica afirmación de que cuando una infección corneal no empeora en los estadios iniciales postratamiento, ello indica que estamos en el camino correcto, ya que la reacción inflamatoria, el traumatismo para la obtención de muestras, pueden enmascarar la mejoría infecciosa. Observaremos mas tarde una disminución de la progresión del infiltrado, el perímetro de la úlcera se va alisando, disminuye la reacción en cámara anterior, iniciándose la curación por el epitelio y siguiéndole el estroma corneal. Si esto ocurre de la forma mencionada, debemos ir disminuyendo el régimen de administración del tratamiento paulatinamente y siempre asegurarnos que no queda ningún resto de foco infeccioso antes de abandonarlo definitivamente (Figuras 22, 23, 24 y 25).

Además del tratamiento antimicrobiano, emplearemos ciclopléjicos para aliviar el espasmo ciliar, el dolor y prevenir sinequias si la reacción en cámara anterior fuera importante. En ocasiones el dolor precisa del uso de analgésicos por vía oral, utilizaremos algún antiinflamatorio no esteroideo con acción analgésica potente. En ocasiones puede ser útil emplear inhibidores de la colagenasa y enzimas afines como el EDTA 0,025-0,5 M o la acetilcisteína al 20% a partir de la formulación comercial, que pueden ayudar a prevenir destrucción tisular en el estroma corneal; en un futuro nos podrán ayudar los inhibidores de las metaloproteinasas que ya experimentalmente han mostrado eficacia inhibiendo las temibles proteasas de *P. aeruginosa*.

A nuestro entender tienen un papel mas importante los esteroides tópicos aunque su uso debe efectuarse dentro de unas condiciones estrictas, ya que se conoce que por si solos pueden empeorar de forma evidente el cuadro clínico infeccioso. Nosotros los usamos rutinariamente si la infección afecta algún área que pueda comprometer la visión del ojo afectado. Siempre iniciamos su aplicación una vez el cuadro infeccioso muestra signos de mejoría clínica evidente o cuando todos los datos de laboratorio son concordantes con la terapéutica efectuada y la reacción inflamatoria es la causante de la no mejoría del cuadro infeccioso-inflamatorio de la córnea en cuestión. Como de todos es conocido, los corticoides inhiben la respuesta de los polimorfonucleares, aunque pueden favorecer la lisis corneal al aumentar la liberación de colagenasas, la aparición de dependencia, sobreinfecciones polimicrobianas o micóticas, glaucoma,



21



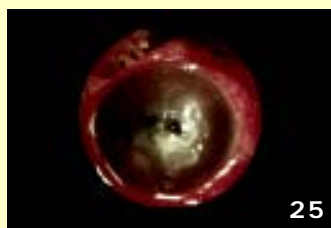
22



23



24



25

Figura 21. Tinción positiva de raspado corneal: Moraxella sp.

Figura 22. Úlcera corneal infecciosa. Antes de iniciar tratamiento

Figura 23. Úlcera corneal infecciosa 3 días después de iniciar tratamiento clásico con Cefalotina y Tobramicina

Figura 24. Depósitos de ciprofloxacino en queratitis bacteriana

Figura 25. Úlcera corneal con córnea desestructurada y descematocele que requiere queratoplastia penetrante

Cefazolina	Añadir 10 ml de lágrimas artificiales al vial de 500 mg de polvo de cefazolina, mezclar, agitar y colocar en frasco vacío de lágrimas artificiales	50 mg/ml
Cefalotina	Obtener 6 ml de un frasco de 15 ml de lágrimas artificiales. Añadir estos 6 ml a una ampolla de cefalotina (1g). Coger 6.4 ml de lo obtenido y añadir al frasco de lágrimas (9ml + 6.4ml = 15.4ml)	65 mg/ml
Ceftacídima	Añadir 10 ml de lágrimas artificiales al vial de 500 mg de polvo de ceftacídima, mezclar, agitar y colocar en frasco vacío de lágrimas artificiales	50 mg/ml
Carbenicilina	Añadir 9.5 ml de agua estéril a 1 vial de carbenicilina (1g). Obtener 1 ml y añadirlo a un frasco de 15 ml de lágrimas artificiales (15ml + 1ml = 16ml)	6.2 mg/ml
Penicilina G	Obtener 5 ml de los 15 ml de un frasco de lágrimas artificiales. Añadir estos 5 ml a 1 vial de penicilina G (5 millones de unidades). Obtener 5 ml de la solución obtenida y añadirlos al resto del frasco de lágrimas (10ml + 5ml = 15 ml)	333000 U/ml
Gentamicina	Añadir 2 ml del vial de gentamicina (40 mg/ml) al frasco comercial de 5ml (3 mg/ml)	14 mg/ml
Tobramicina	Añadir 2 ml del vial de tobramicina (40-50 mg/ml) al frasco comercial de 5 ml (3mg/ml)	14 - 16 mg/ml
Amikacina	Obtener 0.9 ml del vial de amikacina (225 mg). Añadir a un frasco de 15 ml de lágrimas artificiales	14 mg/ml
Clindamicina	Obtener los 2 ml de vial de clindamicina EFG (300mg/2ml) y añadir a un frasco con solo 6 ml de lágrimas artificiales	50 mg/ml
Vancomicina	Desechar 9 ml de un frasco de lágrimas artificiales. Añadir 10 ml de agua destilada estéril a 1 vial de vancomicina (500 mg). Añadir la vancomicina en solución al frasco de lágrimas artificiales (6ml + 10.2ml = 16.2ml)	31 mg/ml

En nuestro medio los viales de tobramicina contienen 100 mg/2ml; Amikacina puede emplearse a concentraciones de 50 mg/ml. Su preparación es similar a la de las cefalosporinas (5); Vancomicina puede usarse a concentraciones de 50 mg/ml. Su preparación es similar a la de las cefalosporinas; Nota: Ver detalles en capítulo de Preparación galénica de antibióticos en oftalmología

Tabla 1. Preparación de antibióticos reforzados para uso en colirio

Incidencia infección herpética en patología ocular	0,32%
Edad media (años)	49,4 (6-77)
Sexo masculino	62%
Sexo femenino	38%
Bilateralidad	4%
Número recurrencia	1,8
Relación OD/OI	1/1

Tabla 2. Estadística Hospital Clínic. Barcelona. Herpes corneal. 1982-1987

catarata, etc. Todo ello nos hace estar en constante alerta ante la aparición de cualquier complicación sin renunciar al efecto beneficioso que nos aportarán en cuanto al resultado funcional del órgano afectado si los empleamos correctamente. En nuestra experiencia, al igual que en la literatura consultada, el uso de antiinflamatorios no esteroideos no aporta ventajas significativas en estos cuadros infecciosos.

Los procedimientos físicos como la crioterapia, los cianoacrilatos y la ablación con láser excimer tienen sus indicaciones pero muy limitadas para casos concretos; tan solo hemos utilizados cianoacrilato en perforaciones pequeñas teniendo cuidado de limpiar y secar bien las superficies donde debe adherirse, solucionando el cuadro agudo y beneficiándonos de cierta actividad antimicrobiana del producto.

En los primeros estadios de la infección no ocluimos el ojo ya que podría beneficiar la progresión de la infección; en ocasiones hemos utilizado lentes de contacto con finalidades tectónicas bien de forma aislada o asociadas a cianoacrilato o bien como método para aumentar la disponibilidad de antibiótico en momentos puntuales.

En el último eslabón del tratamiento de las infecciones corneales se sitúan los procedimientos quirúrgicos, que raramente debemos utilizar "en caliente" gracias a la mejora de la terapéutica médica, aunque todos recordamos casos en que una queratoplastia o un colgajo conjuntival han ayudado a solucionar cuadros infecciosos no controlados en que la cirugía de excisión del tejido infectado ha conllevado la resolución del cuadro clínico aunque ha empeorado de forma notable las condiciones de seguimiento de la queratoplastia practicada como último recurso. En ocasiones es importante solucionar problemas de la estática palpebral o de irritación mecánica de las pestañas para mejorar la evolución del cuadro clínico. Mucho más

frecuente es que tengamos que recurrir a técnicas de recubrimientos, trasplantes lamelares o penetrantes para solucionar cicatrices corneales secundarias a infecciones corneales ya curadas y que no nos permiten obtener la calidad visual que requieren los pacientes que las han padecido.

## Infecciones por virus del herpes simple y varicela zóster

### Herpes simple corneal

El herpes simple ocular abarca un conjunto de afecciones cuya importancia está fuera de toda duda, tanto en el campo de la oftalmología como, a nivel más extenso, en el de la Medicina en general. A la importancia del problema se une su alta complejidad lo que conlleva una amplia gama de cuadros clínicos secundarios a factores etiopatogénicos variados. En este sentido hemos de resaltar que la expresividad clínica del herpes ocular no radica tanto en las alteraciones que los virus ocasionan en las diversas estructuras oculares, sino también a otras patologías que surgen a consecuencia de haber padecido infección herpética. A la importante y a la vez cambiante y creciente incidencia, a la complejidad biológica y dificultad patogenética, a la polimorfa presentación ocular, se une la dificultad terapéutica que este grupo de enfermedades le plantea cotidianamente al clínico. Sin duda alguna el numeroso arsenal de tratamiento con que contamos hoy día, es un fiel exponente de la desigual eficacia de los distintos medios terapéuticos<sup>14</sup>.

El virus del herpes simple es el virus con capacidad infecciosa más predominante en humanos. Los casos de herpes labial recurrente afectan aproximadamente a un tercio de la población mundial. El herpes genital ha pasado a ser la segunda causa de enfermedad venérea en países occidentales. En contraste la incidencia de la infección ocular muestra diferencias importantes dependiendo de los países estudiados. En Estados Unidos y en la región francesa de la Bretaña la incidencia se sitúa entre 450 y 500 casos por millón de habitantes y año. Se cree que aparecen nuevos casos en 8.4 - 14.3/100.000 habitantes/año; y si tomamos en cuenta los casos nuevos y recurrencias serían 20.7 - 34.8/100.000 habitantes/año. Se estima que en Cataluña habría 1000-2000 casos por año.

El causante de la infección que estamos estudiando es el virus del herpes simple, el cual fue identificado como tal en 1920 al transmitirse el agente

infeccioso desde una córnea de conejo infectada a una cornea de ojo ciego. Mas tarde en 1924, al demostrarse el virus en vesículas dérmicas humanas, dio pie al cumplimiento de los postulados que Koch anunció en los albores de la medicina experimental. Fue cultivado y aislado por Goodpasture en 1931 en la membrana corioalantoidea del embrión de pollo<sup>15</sup>.

El virus del herpes simple pertenece a la familia *Herpesviridae* y dentro de ella a la subfamilia de los *Alfaherpesvirinae*, que forman los géneros *Simplexvirus* (VHS tipo 1 y 2), y el género *Varicellovirus* o virus varicella-zoster (VVZ). Pertenecen a una familia compuesta por mas de 50 especies de las que solo 8 tienen interés en patología humana: VHS 1 y 2, VVZ, Citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus del herpes humano 6 y 7 o linfoproliferativo y el número 8 o del sarcoma de Kaposi. Todos son virus DNA bastante parecidos entre si, con modos de replicación similares, habilidad para causar lisis celular y establecerse de forma latente; provocar recurrencias de las infecciones, y de fabricar proteínas y enzimas capaces de provocar reacciones variadas en los tejidos que sufren como huéspedes la infección.

El virus del herpes simple en particular es un virus grande y complejo, mide unos 180 mμ de diámetro, y está constituido esencialmente por tres estructuras: un nucleóide o core central que contiene ADN y proteínas; un cápside icosaédrico de 162 capsómeros cilíndricos huecos que envuelve el nucleóide; y una envoltura periférica derivada de la membrana nuclear de la célula parasitada.

No fue hasta 1964 y 1967 cuando Plummer y Daudle demostraron la existencia de diferencias en el virus herpes simple, y se etiquetó como tipo 1 al virus que era responsable de las lesiones por encima de la cintura y

típicamente hallado en las lesiones mucocutáneas y oculares; y como herpes simple tipo 2 al que se aísla preponderantemente en el área genital, si bien estas localizaciones van perdiendo su especificidad. Por lo que respecta a la córnea el VHS tipo 1 es el habitual, el tipo 2 tiene menor afinidad por el tejido corneal sano, aunque es capaz de producir lesiones de mayor gravedad que las asociadas al tipo 1, previa existencia de alteración corneal, mostrando asimismo, según algunos autores, una resistencia mayor a los antiviricos mas comunes<sup>16-18</sup>.

Como hemos mencionado el virus del herpes simple tiene la capacidad de infectar muchos tipos de células causando la lisis de las mismas, a nivel ocular lo hacen sobre las células epiteliales y fibroblastos, y pueden quedar acantonados en forma latente en las neuronas. Las células que mantienen esta infección latente transcriben solo algunos genes sin llevarse a cabo procesos de replicación del genoma viral. Con la reactivación ocurre una progresión de la expresión genética, dando lugar a infecciones con todas las características líticas y consiguiente muerte de la célula huésped.

En relación a las úlceras corneales infecciosas, las atribuidas a virus herpes simple representan un 17% del total, superadas en frecuencia tan solo por las debidas a bacterias, que representan un 35%, aunque ni *S. aureus* o *epidermidis*, o *P. aeruginosa* por si solos alcanzan un porcentaje similar al del virus herpético como agentes etiológicos de queratitis infecciosas<sup>19</sup>.

La Tabla 2 muestra las características de los pacientes observados en nuestro hospital hace unos años, que en media son similares a los que reporta la literatura consultada<sup>14</sup> (Figuras 26, 27, 28 y 29).

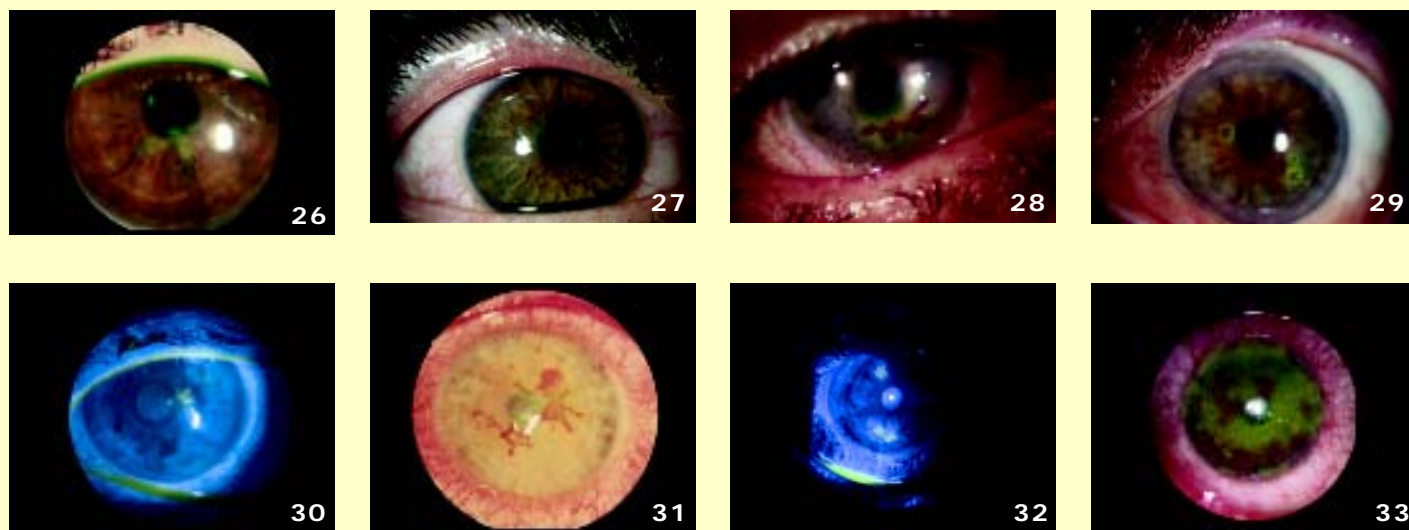


Figura 26. Herpes simple corneal. Dendrita teñida con fluoresceína

Figura 27. Herpes simple corneal. Forma epitelial activa

Figura 28. Herpes simple corneal. Dendrita teñida con Rosa de Bengala y fluoresceína

Figura 29. Herpes corneal doble en paciente atópico

Figura 30. Herpes corneal en paciente inmunodeprimido (PAN)

Figura 31. Herpes corneal. Forma epitelial infecciosa. Dendrita teñida con Rosa de Bengala (RB)

Figura 32. Herpes corneal. Forma epitelial infecciosa. Dendrita en forma estrellada. Fluoresceína y luz azul cobalto

Figura 33. Herpes corneal. Forma epitelial infecciosa. Úlcera geográfica



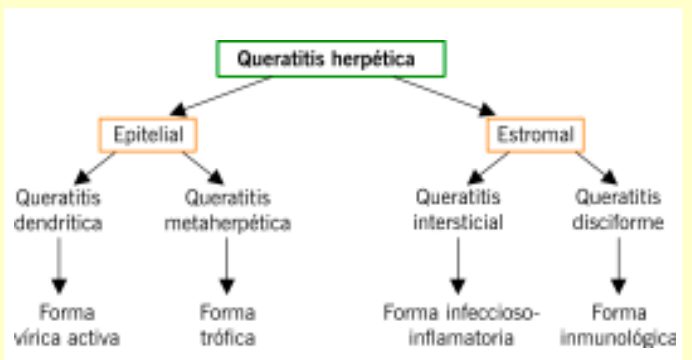


Tabla 3. Formas clínicas del herpes recurrente corneal

## Clínica

Las manifestaciones clínicas ocasionadas por la infección del virus del herpes simple son ampliamente conocidas en la oftalmología, la mayoría constituyen aportaciones ya clásicas en nuestro ámbito y de ahí la nomenclatura utilizada que muchas veces tiene varias denominaciones para un mismo cuadro clínico<sup>20-22</sup>.

La **forma primaria** de infección herpética puede pasar desapercibida, siendo totalmente subclínica; en otras ocasiones es, no obstante, bien aparente. Podemos admitir que esta infección herpética primaria es una enfermedad de la infancia que se presenta transcurridos los 6 primeros meses de vida, debido que el recién nacido conserva anticuerpos aportados por la madre por vía placentaria. Pasado este período, la tasa de anticuerpos disminuye considerablemente y el individuo se hace susceptible a la infección herpética. Se estima que la mayoría de infecciones pasan desapercibidas (85-99%) pero que esta primera infección va a condicionar la respuesta del individuo ante nuevos contactos con otros virus del herpes simple, ya que si se ha producido acantonamiento del mismo en tejido neural pocas veces se permite acceso al mismo a otro virus herpético. Asimismo la infección desencadena la producción de anticuerpos y células con memoria que van a modular la respuesta presente y futura del huésped frente a la infección.

Si el cuadro se hace clínico, aparecen síntomas a la semana de la infección que suele ser por contaminación de gotitas de saliva. Aparece sensación de malestar general, fiebre, somnolencia. A nivel ocular, a los 2-3 días, encontramos una conjuntivitis subaguda con secreción seromucosa que presenta inflamación de los ganglios ipsilaterales, normalmente los periauriculares y menos frecuentemente el sublingual. Es habitual que el cuadro se estacione durante una semana y luego involucre; si por el contrario empeora, lo hace en forma de quemosis palpebral, aparecen vesículas que se agrupan cerca del borde libre palpebral pudiendo ocasionar blefaritis ulcerativas. A nivel conjuntival se agudiza la hiperemia acompañándose de edema, apareciendo folículos y equimosis en el fórnix inferior; en casos graves pueden aparecer pseudomembranas. En la mitad de estos pacientes puede presentarse a las 2 semanas de iniciado el cuadro afectación corneal epitelial de forma punteada y superficial, estas erosiones pueden incrementar su extensión y profundidad hasta hacerse convergentes y adoptando diversos patrones como el geográfico o dendrítico que suelen ser múltiples y dispersos por toda la córnea. Esta situación se cree es debida a la falta de respuesta inmune preparada para con la infección, de ahí la forma diseminada que presenta y la escasa frecuencia de cuadros estromales que observamos en el herpes primario (Figura 30).

La **forma recurrente corneal** de la infección herpética se manifiesta tras la forma primaria expuesta en el párrafo anterior y que cuando termina parece que la córnea queda libre de virus, sin embargo no ocurre así, ya que como hemos comentado el herpes queda en forma latente acantonado en el tejido neural de los ganglios y también de la córnea. El fenómeno de latencia sigue unos mecanismos complejos que hemos esbozado ya. Presumiblemente el virus ganaría el acceso al sistema nervioso durante la infección primaria por vía centripeta a través de los nervios sensoriales y residiría en aquellos durante la fase quiescente; desde allí, tras su activación pasaría a los axones ganglionares y accederían al órgano diana que, en el ojo, es fundamentalmente el epitelio corneal. Actualmente se acepta que la célula huésped posee una serie de factores que pueden estimular otra vez la replicación vírica y por ende provocar infección activa otra vez. Estos agentes estimulantes no han podido identificarse en su totalidad, sin embargo se sabe de la existencia de unos factores precipitantes entre los que se citan la fiebre, traumatismos corneales leves, exposición a la luz ultravioleta, láser excimer<sup>23</sup>, menstruación, alteraciones psíquicas, instilación de colirios de fenilefrina, maleato de timolol, etc. Algunos autores señalan también el uso de esteroides tópicos, aunque otros estudios no muestran resultados concluyentes.

La enfermedad herpética corneal puede manifestarse a nivel epitelial o estromal (Tabla 3).

### La forma epitelial infecciosa o queratitis dendrítica

Suele ser localizada y superficial. Se debe a la acción destructiva de las partículas víricas al parasitar las células epiteliales. La clínica se inicia generalmente con dolor, lagrimeo y fotofobia, pero todos estos síntomas con intensidad variable. En las fases iniciales, la biomicroscopía muestra en la córnea una placa de células opacas donde rápidamente aparece un punteado en forma de vesículas (células epiteliales edematizadas y que han perdido las uniones desmosómicas) que se hacen convergentes y toman la clásica forma dendrítica. Observaremos un patrón puntiforme y lineal. La dendrita es pequeña y, poco a poco, irán creciendo sus ramas hasta ocupar un área mas extensa. Puede ocurrir que en el mismo ojo se den más de una de estas dendritas, llegando incluso a afectar la mayor parte de la superficie corneal. Un 6% pueden presentar lesiones bilaterales, siendo mas frecuente en los pacientes atópicos<sup>24</sup>. Cuando se instilan colorantes vitales sobre la córnea, las dendritas se tiñen con fluoresceína y rosa de bengala, mostrando este último las zonas de la dendrita donde hay células epiteliales parasitadas que posteriormente se lisan determinando el agrandamiento de la úlcera, que tiñe con fluoresceína, aunque también puede acumularse rosa de bengala en su lecho. El patrón típico lineal, con tendencia a ramificarse y con abultamientos terminales en sus extremos, es el más frecuente, pero también nos encontraremos configuraciones punteadas, en forma de estrella o filamentosas.

La enfermedad seguirá progresando y tras pocos días, se produce una infiltración localizada en estroma anterior subyacente a la úlcera e incluso puede aparecer cierto grado de reacción uveal. En esta fase es característica la hipoestesia corneal de la zona afectada, sin embargo, cuando se han padecido múltiples recurrencias, la hipoestesia se puede generalizar a toda la córnea, debido a degeneración localizada del plexo subepitelial y pérdida de terminales nerviosos intraepiteliales<sup>25</sup>.

Otras formas menos específicas de la infección herpética epitelial activa son la forma geográfica o amebode, donde no aparecen las finas ramificaciones y la úlcera tiene una configuración en mapa geográfico o forma de ameba con las características tincionales expuestas mas arriba. Si bien las formas no dendríticas mas frecuentes son patrones mezclados entre dendrita y forma geográfica, donde nos será muy útil detectar patrones lineales ramificados y abultados en la punta, que aunque no afecten

a la mayor parte de la úlcera, si nos ayudarán de gran manera para etiquetar aquella ulceración como herpética activa.

La queratitis infecciosa en pacientes con SIDA presenta algunas diferencias a las expuestas. Se cree que la incidencia no es superior en estos pacientes, pero si el número de recurrencias. Las reacciones estromales son menos frecuentes pero el tiempo que tardan las úlceras en curarse es bastante superior a lo habitual<sup>26,27</sup>.

Otra forma de queratitis epitelial activa de origen herpético es la que aparece cerca del limbo esclerocorneal, estas úlceras no suelen presentar el patrón característico dendrítico sino ser de tipo más fascicular, gruesas y con pocas ramificaciones. Estas queratitis limbares suelen ser más difíciles de tratar y no deben confundirse con otras queratitis marginales como las secundarias a reacciones inmunes postinfección estafilocócica ya que el tratamiento de cada una es contraproducente (Figuras 31, 32, 33 y 34).

### *La forma epitelial trófica o queratitis metaherpética o postinfecciosa*

Es una de las complicaciones evolutivas más frecuentes de las formas infecciosas. El término metaherpes fue usado por Gundersen en 1936 para describir una úlcera trófica que sucedía en el curso de una queratitis herpética en una cornea con hiposensibilidad manifiesta y con cultivos negativos para el virus herpético.

Se caracteriza por una úlcera ovoide de márgenes geográficos que no cicatriza y que fruto de esta mala cicatrización, determina constantes cambios en su morfología y extensión.

La patogenia de esta lesión ya no se debe a la acción del virus, si bien existen formas mixtas o "border line" donde aun la infección activa tiene su influencia donde aparecen las dendritas. Las causas que la determinan son: alteración de la membrana basal del epitelio, defectos en la inervación corneal, rotura precoz de la película lagrimal, y en menor forma factores químicos de la inflamación y roce mecánico de los párpados. Todos estos factores son responsables de que el epitelio corneal no pueda regenerarse, las células epiteliales no pueden fijarse en la membrana basal denudada siendo arrastradas por los párpados, ello hace que los bordes de la úlcera aparezcan engrosados, como enrollados sobre si mismos y de coloración grisácea.

La instilación de colorantes vitales muestra como el rosa de bengala tiñe los bordes con células edematosas, al tiempo que tiñe las células epiteliales

que se encuentran en la base de la úlcera. La fluoresceína tiñe la base ulcerada donde no hay células epiteliales.

En general, las formas metaherpéticas aparecen con mayor frecuencia en corneas alteradas, en pacientes con trastornos inmunológicos o donde se han administrado corticoides en la fase de actividad vírica, o tras raspados terapéuticos agresivos.

La evolución de estos cuadros, si no se establece un correcto tratamiento, es hacia la ulceración estromal, reblandecimiento del estroma e incluso perforación ocular gracias a la acción de las colagenasas, sobre todo en ulceraciones crónicas centrales y sin neovascularización, que aunque provoca cicatrices no deseables si que previene lisis corneales peligrosas (Figuras 35, 36 y 37).

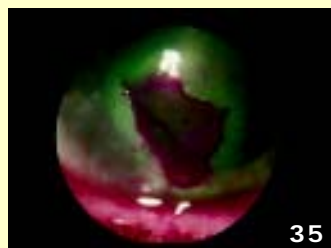
### *Forma estromal intersticial*

La enfermedad estromal consta de varias entidades clínicas, que podemos dividir en 3 grandes grupos. El primero corresponde a la invasión del virus herpes simple en el estroma corneal, lo que provocará una queratitis estromal necrotizante por la acción del virus "per se" y que clínicamente se manifiesta por infiltrados densos, blanquecinos, normalmente acompañados de ulceración epitelial. Estas lesiones suelen ir acompañadas de reacción inflamatoria secundaria a la exposición antigénica de partículas virales y la consiguiente reacción mediada por anticuerpos; esto hace aumentar la infiltración tisular en el estroma corneal e incluso permite la aparición de anillos inmunes alrededor de las lesiones e incluso de vasculitis limbares, que favorecen la presencia de neovascularización corneal profunda hacia el lugar de la infiltración. Por todo ello conviene diferenciar bien esta entidad clínica de las formas de infección bacteriana o fúngica del estroma corneal. A este cuadro clínico se le denomina *Queratitis estromal intersticial* aunque no todos los autores lo utilizan de forma única.

Esta forma de afectación herpética suele presentarse en pacientes que han sufrido repetidos ataques a nivel epitelial, aunque con menor frecuencia, puede ser también forma de presentación inicial. Así ante la nueva toma de contacto con partículas virales completas, antígenos víricos solubles y/o queratocitos antigénicamente alterados, se produce una reacción destructiva inflamatoria de alto grado que nos causa un estroma corneal de aspecto granular con opacidades estratificadas debido a la configuración de las lamelas corneales. Si la inflamación progresa las opacidades tienden a confluir adquiriendo un aspecto blanquecino o amarillento que indica necrosis estromal por la acción del virus, de la reacción antígeno-anticuerpo y por la activación de las colagenasas que pueden provocar la formación de un "absceso" corneal que puede progresar a perforación del globo ocular (Figuras 38, 39 y 40).



34



35



36



37

**Figura 34.** Herpes corneal. Forma epitelial infecciosa. Úlcera marginal

**Figura 35.** Herpes corneal. Forma epitelial trófica. Tinción RB y fluoresceína

**Figura 36.** Herpes corneal. Forma epitelial trófica. Tinción RB y fluoresceína, luz azul cobalto

**Figura 37.** Herpes corneal. Forma epitelial trófica "border line". Tinción RB y fluoresceína. Metaherpética con lesiones dendríticas

### Queratitis estromal disciforme

Es la tercera forma que tiene el estroma corneal de interactuar con la infección herpética. Aquí el mecanismo es puramente inmunológico, se produce una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado mediado por linfocitos T ante los antígenos virales.

La forma disciforme puede presentarse tras queratitis epitelial o cualquiera de las otras formas descritas, o también presentarse como primera manifestación de la enfermedad herpética recurrente.

El cuadro clínico se inicia de forma inespecífica con visión borrosa, lagrimeo poco importante y discreta fotofobia. Rápidamente aparece un disco de aspecto blanquecino que afecta al estroma de la región central de la córnea. El examen biomicroscópico muestra una lesión redondeada, de bordes difusos, que ocupa casi todo el espesor corneal con engrosamiento del parénquima y pliegues en la membrana de Descemet. El epitelio corneal suele estar intacto. El endotelio participa del proceso inmune-inflamatorio y su afectación es uno de los factores que contribuye al edema del estroma, permitiendo la imbibición líquida del mismo.

Algunos pacientes con enfermedad herpética presentan edema estromal corneal sin infiltración. En ellos encontramos precipitados endoteliales adyacentes al edema corneal y cierta reacción en cámara anterior. Creemos que se trata de una inflamación del endotelio corneal y por ello se la clasifica como *Endotelitis* que causa descompensación de la bomba endotelial y consiguiente edema por difusión. La etiología exacta de esta enfermedad endotelial se desconoce, pero algunos autores han encontrado partículas virales activas en cuadros de endotelitis asociados a iritis y con cifras de tensión intraocular elevadas, mientras que otros no han conseguido aislar partículas y además han solucionado el cuadro clínico solo mediante uso de esteroides, lo que sugeriría un mecanismo inmune.

Normalmente se clasifican las endotelitis según la distribución de los precipitados endoteliales en tres formas clínicas: E. Disciforme que respondería a un cuadro similar al de la queratitis disciforme con precipitados endoteliales debajo del área infiltrada y que responde muy bien a los esteroides. Esta es la forma de presentación más frecuente. E. Difusa es otra forma de presentación, poco frecuente y que se caracteriza por un cuadro y evolución parecida a la anterior pero con afectación total de la cornea y de todo el área endotelial. E. Lineal aparece como una línea de

precipitados endoteliales que avanza desde el limbo a la córnea central, esta línea puede ser circunferencial o sectorial y se acompaña de edema corneal bien delimitado por la línea de precipitados endoteliales. Este cuadro clínico responde a los antiviricos sistémicos y tópicos aunque su manejo es extraordinariamente complejo por la alta tasa de recurrencias y el manejo con esteroides y aciclovir que en algún caso que estamos siguiendo aun no hemos podido eliminar del todo a pesar de más de 7 años de seguimiento (Tabla 4) (Figuras 41, 42, 43, 44 y 45).

### Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico del herpes simple corneal se basa en los datos que aporta la exploración clínica. Podemos complementarlo con algunas pruebas de laboratorio que normalmente no utilizamos. El cultivo del virus herpético sería la prueba definitiva para diagnosticar infección activa, pero debido a su dificultad y coste se emplea en casos muy seleccionados, si bien permitiría también diferenciar entre cepas del virus. Ante casos en que precisemos la demostración de la presencia del virus, disponemos de muchas técnicas que nos aportan información: microscopía electrónica inmunofluorescente, tinciones con inmunoperoxidasa, radioinmunoensayos varios, inmunodifusión en agar, y pruebas estudiando el ADN, en concreto la PCR. Éstas últimas son las que más empleamos en casos en que nos interesa conocer si interviene o ha intervenido el virus del herpes simple en aquellos procesos, la mayoría crónicos en los que los datos clínicos y de respuesta al tratamiento no nos ofrecen resultados concluyentes. Estas técnicas de PCR están ya ampliamente distribuidas en los laboratorios hospitalarios y podemos obtener resultados útiles tanto de muestras de humor acuoso como de raspados corneales que procesados convenientemente pueden ser comparados a las cadenas de ADN de los virus del grupo herpes. En contadas ocasiones hemos utilizado los tests de evaluación serológica, puesto que aportan poca información sobre patología corneal ya que las fluctuaciones en los niveles de anticuerpos séricos son independientes de la presencia de recurrencias clínicas y son útiles sobre todo en las primoinfecciones. De todos estos tests empleamos la PCR para grupo herpes y el HerpChek que es un test comercializado específicamente para herpes y basado en el método ELISA.

Aparte de los métodos para detectar al virus o la reacción que este ha provocado, hemos empleado otras tinciones más sencillas de las muestras que fácilmente podemos obtener de tejidos superficiales infectados. Tiñendo estas muestras con Giemsa observamos células sincitiales multinucleadas gigantes con 2 a 10 núcleos y células epiteliales con inclusiones eosinófilas intranucleares (inclusiones de Cowdry o cuerpos de Lipschutz) que aunque no específicas de infección herpética si que ayudan a orientar el diagnóstico (Figuras 46 y 47).

No debemos confundir las lesiones descritas con otras muy parecidas y que denominamos pseudodendritas o lesiones dendritiformes ya que estas no precisan de tratamiento antivirico. Estos cuadros epiteliales pueden aparecer tras tratamientos tópicos tóxicos (inmunosupresores, antiinflamatorios no esteroideos, tratamientos prolongados, etc.), tras otras infecciones como el herpes zoster, adenovirus; en portadores de lentes de contacto, traumatismos, o en enfermedades sistémicas como la Tirosinemia o el síndrome de Richner-Harnhardt. Tampoco debemos confundirlas con la cicatrización subepitelial que aparece en ocasiones una vez curado el cuadro infeccioso vírico (Figuras 48 y 49).

La gran variedad clínica de procesos oculares producidos por el virus del herpes simple y las diferentes formas de presentación con que nos encontramos, no debe en ningún momento hacernos perder la perspectiva de la enfermedad herpética como un todo. Teniendo en cuenta este principio, la naturaleza recurrente de la infección ocular y los mecanismos patogénicos de los diversos tipos de lesiones, podremos orientar correctamente las indicaciones terapéuticas que cada caso precise.

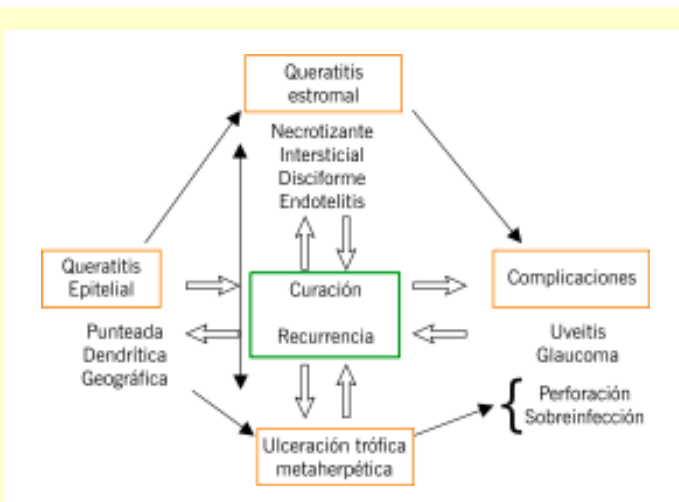
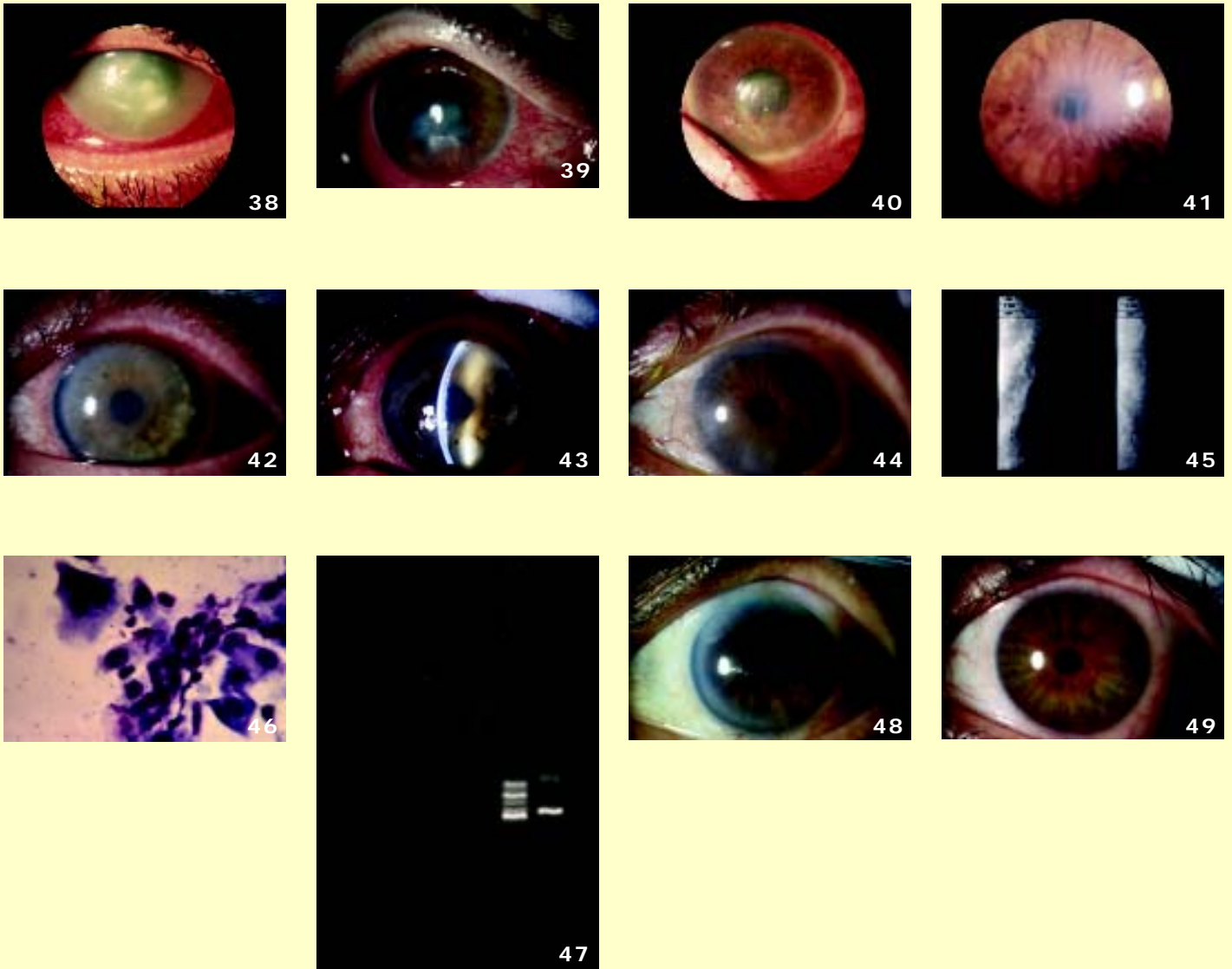


Tabla 4. Queratitis herpética. Evolución y complicaciones



*Figura 38. Herpes corneal. Forma estromal intersticial. Lesiones necróticas e infiltración estromal*

*Figura 39. Herpes corneal. Forma estromal intersticial. Paciente HIV positivo*

*Figura 40. Herpes corneal. Forma estromal intersticial con hipopion*

*Figura 41. Herpes corneal. Forma estromal disciforme. Pliegues membrana Descemet e infiltración estromal central*

*Figura 42. Herpes corneal. Forma estromal disciforme*

*Figura 43. Herpes corneal. Forma estromal disciforme. Hendidura que muestra precipitados endoteliales*

*Figura 44. Herpes corneal. Endotelitis herpética*

*Figura 45. Herpes corneal. Endotelitis herpética. Microscopía endotelial*

*Figura 46. Tinción Giemsa de citología en queratitis herpética. Células multinucleadas*

*Figura 47. PCR para herpes 1 y 2*

*Figura 48. Pseudodendritas secundarias a uso de 5-Fluoracilo tópico*

*Figura 49. Lesiones fantasma tras queratitis herpética*

Los principios generales que debe seguir el tratamiento del herpes corneal son los siguientes:

- Inhibir la replicación del virus herpético.
- Limitar los fenómenos inmunitarios nocivos. Con estos dos principios conseguimos que se afecte lo menos posible la normal anatomía y fisiología de la cornea afectada.
- Prevenir las recurrencias.
- Evitar que se produzcan alteraciones yatrogénicas.
- Y por último, cuando el proceso ha presentado un curso prolongado o especialmente intenso con alteraciones importantes, restituir una agudeza visual útil al paciente.

La idiosincrasia de la queratitis herpética no permite, en la gran mayoría de los casos, responder positivamente a todos los principios anteriormente citados, y debe ser el oftalmólogo el que, seleccionando los agentes o medidas terapéuticas actualmente a nuestro alcance, instaure el tratamiento preciso para cada lesión en particular.

## **Pautas de tratamiento para herpes corneal**

### *Queratitis dendrítica y geográfica*

- Aciclovir pomada oftálmica al 3%, cinco aplicaciones al día.
- Trifluorotimidina colirio al 1%, cada 2 horas, máximo 9 veces al día. Estos dos fármacos presentan tasas de curaciones parecidas en este cuadro superficial con las ventajas e inconvenientes que tienen los colirios y pomadas, y su diferente frecuencia de aplicación. Otros tratamientos válidos serían el raspado de las dendritas, que es eficaz pero que aún lo es más si va asociado a tratamiento antivírico. También podríamos utilizar Aciclovir o sus análogos por vía oral a las dosis de 400 mg 5 veces al día, 500 mg de Famciclovir 2 veces al día o 1 gr de Valaciclovir 2 veces al día.

Todos estos tratamientos se recomienda realizarlos, al menos 7 días los tópicos y luego disminuir la dosis, y de 2 a 3 semanas los tratamientos sistémicos; si bien la evolución del cuadro clínico y la necesidad de mantener la cobertura antivírica unos días después de curadas las lesiones epiteliales nos orientarán de cuando disminuir las dosis iniciales.

El tratamiento que se ha mostrado mas eficaz de los publicados hasta la fecha asocia un fármaco antivírico a dosis habituales, al Interferon  $\alpha$  30 x 10<sup>6</sup> UI/ml 2 veces al día en colirio, consiguiendo disminuir el tiempo de curación a 4 días de media.

Pueden utilizarse otros fármacos no comercializados en nuestro país como el Ganciclovir 0,15% en gel, disponible en Francia, el Cidofovir al 0,2% en colirio o el Penciclovir 3% en pomada.

- Tratamiento coadyuvante: Cicloplegia. Puede ocluirse el globo ocular si presentan molestias, sin interferir con la curación epitelial e incluso creemos que la favorece. Si la úlcera corneal es grande podemos asociar un antibiótico tópico profiláctico (Figura 50).

### *Queratitis trófica metaherpética*

- *Lágrimas artificiales sin conservantes*, instiladas según necesidades pero en abundancia.
- *Lente de contacto terapéutica* asociada a lágrimas artificiales y protección antibiótica, u Oclusión estricta.
- Esteroides tópicos; su potencia variará según la inflamación estromal subyacente. Normalmente suele ser suficiente con *Medroxiprogesterona*

que además presenta cierta acción anticologénica, empleamos 2 gotas 3 o 4 veces al día. En algunas ocasiones requeriremos corticoides mas potentes como Fluorometalona, Rimexolona o Dexametasona.

- Tratamiento coadyuvante: Cicloplegia. Cobertura antivírica si dosis de esteroides altas. Podemos usar Aciclovir en pomada por ser el antivírico tópico menos tóxico o bien emplear las formas sistémicas. Fármacos que ayuden a luchar contra la acción de las colagenasas corneales: Acetilcisteína en colirio, Tetraciclinas sistémicas, etc. Solo deberemos recurrir a otras técnicas como el uso de pegamentos sintéticos, colgajos o cirugía corneal si la lesión ha profundizado en exceso el estroma corneal (Figura 51).

### *Queratitis intersticial*

- *Corticoesteroides*. Aunque es importante hacer constar que en casos leves, o sin que se afecte el eje visual no es necesaria su participación y tendremos suficiente con proteger la superficie corneal con lubricación. A poder ser, no debemos ser el primer oftalmólogo que instaure un tratamiento con esteroides en pacientes con herpes, pues si lo hacemos aquel paciente siempre requerirá de su utilización para resolver los cuadros clínicos inmunes que presente; de ahí la importancia de evitar su uso en casos leves/moderados. Los corticoesteroides deben usarse a dosis suficiente si precisamos de su acción, ya que conviene controlar de forma precoz y total la inflamación de este cuadro, pero de forma juiciosa ya que si existe ulceración epitelial su uso puede favorecer la lisis estromal. Y finalmente es importante conocer la mejor forma de detener el tratamiento con estos fármacos que muchas veces es fuente de recurrencias, rebrotes inflamatorios o situaciones no del todo solucionadas; deberemos disminuir la dosis de forma paulatina (técnica de disminución del 50%) o sea nunca disminuir a menos del 50% de la dosis que estábamos usando y utilizando las distintas formas y preparados conociendo la potencia que cada una posee. Además muchas veces en casos crónicos debemos ser muy cautos en detener completamente el tratamiento y deberemos usar pautas descendentes durante meses o años instilando el fármaco cada 24 o 48 horas e incluso una vez por semana durante periodos de tiempo muy prolongados.
- Si sospechamos la acción lítica del virus herpético en queratitis necrotizantes con enfermedad epitelial activa debemos emplear Aciclovir en pomada asociado o no a Aciclovir sistémico para luchar contra la infección (Aciclovir pomada 5 veces al día  $\pm$  Famciclovir 500 mg/12 horas).
- Tratamiento coadyuvante: Cicloplegia. Antivíricos y antibióticos de cobertura si la dosis de esteroides lo requiere para evitar recurrencias y sobreinfecciones bacterianas. Lubricación de la superficie si se requiere. Medidas para controlar la tensión intraocular que puede afectarse por acción directa o bien debido al tratamiento esteroideo. En algunas ocasiones deberemos recurrir a medidas físicas o quirúrgicas: colgajos conjuntivales y en especial queratoplastias en caliente si no podemos solucionar cuadros de reblandecimiento estromal importante con riesgo o con perforación corneal ya instaurada. De todas formas obtendremos mejores resultados cuando la cicatriz corneal que impide la visión pertenezca a un ojo que no presenta inflamación durante unos meses aunque sea bajo los efectos de los esteroides. En estos casos durante los primeros meses postqueratoplastia utilizaremos protección antiherpética con dosis profilácticas por vía oral tal y como se exponen en el apartado siguiente e incluso en ocasiones usamos Aciclovir en pomada durante largos periodos de tiempo sin toxicidad epitelial evidente; ya que la solución ideal de la vacuna antiherpética aún no está disponible<sup>28</sup>. Muchas mas dudas existen en el uso de Aciclovir o sus derivados en prevenir

recurrencias ya que el coste económico de estos tratamientos es elevado.

Conviene conocer la interrelación entre rechazo inmune y reactivación de la enfermedad herpética que en ocasiones nos presenta cuadros clínicos difíciles de interpretar (Figuras 52 y 53).

### Queratitis disciforme

- *Corticoesteroides*, si es extensa y afecta al eje visual, o bien si los hemos usado con anterioridad. Preferimos utilizar los de potencia media alta: Fluorometolona, Rimexolona, Dexametasona o Prednisona.
- Si usamos dosis de esteroides altas, deberemos protegernos de las recurrencias con Aciclovir tópico a dosis de 2 aplicaciones al día, o bien usar Aciclovir o sus análogos por vía sistémica (Aciclovir 400 mg /12horas; Famciclovir (prodroga de Penciclovir) 125-250 mg/12h; Valaciclovir (éster l-valina de Aciclovir), este último solo en inmunocompetentes a dosis de 500 mg/12h).
- Tratamientos coadyuvantes: Cicloplegia si se precisa.
- Ante casos de endotelitis y como ya se ha mencionado en el apartado correspondiente, el tratamiento se basa en los esteroides, pero en las formas lineales deberemos asociar Aciclovir sistémico y monitorizar la presión intraocular ya que puede coexistir inflamación trabecular con la consiguiente subida de la presión.

### Herpes zóster oftálmico

El virus varicella-zoster (VVZ) es el agente causal de dos enfermedades comunes, la varicela y el herpes zoster. VVZ es uno de los 8 virus del herpes que afectan a los humanos, está clasificado como herpesvirus humano 3, y junto al virus del herpes simple se subclasifican como virus herpes alfa, caracterizados por un crecimiento y diseminación rápidos, capacidad destructora de las células infectadas, gran variedad de huéspedes potenciales, y capacidad de establecer infecciones latentes en los tejidos ganglionares. El hombre es su huésped natural, y el líquido de una vesícula de varicela o de zoster inducen un patrón citopático muy similar en cultivos celulares.

El virión varicela-zoster es un virus herpético típico, contiene una cadena de ADN doble y un nucleocápside icosaédrico, y una membrana nuclear externa glicoproteica. Sólo los viriones provistos de envoltura tienen capacidad infecciosa debido a la labilidad del VVZ. Estas glicoproteínas son

la principal carga antigénica del virus, y son la base para la respuesta inmune humoral y celular que presentará la infección herpética.

En los países occidentales de clima templado, más del 90% de los adolescentes han tenido contacto con el VVZ. La diseminación de la infección se realiza mayormente a través de gotitas de la saliva y en menor grado por contacto con la erupción cutánea. La varicela es una infección muy contagiosa con un periodo de incubación de unas 2 semanas. El virus infecta al huésped a través de la mucosa conjuntival o del tracto respiratorio superior. Los pacientes son contagiosos ya 2 días antes de la aparición de la erupción cutánea y luego hasta la desaparición de las lesiones, pero sobre todo durante los primeros días de la erupción cutánea. Normalmente el haberla padecido da protección durante toda la vida contra la enfermedad, aunque se han documentado algunos casos de infecciones secundarias. Normalmente es una enfermedad con poca repercusión una vez finalizado el periodo infeccioso pero se cree que cada año acontecen unas 10000 hospitalizaciones y más de 100 muertes anuales en Estados Unidos debidas a complicaciones de la varicela.

Herpes zoster afecta a un 10-20% de las personas; al aumentar la edad se aprecia un incremento importante de su incidencia. La incidencia anual de herpes zoster varía desde 0.4 a 1.6 casos por 1000 personas sanas menores de 20 años, a 4.5-11 casos por 1000 habitantes de más de 80 años. La gran mayoría de casos dermatológicos son el resultado de reactivaciones del virus latente.

Podemos padecer infección por herpes zoster aunque tengamos títulos de anticuerpos altos ya que la inmunidad humoral no juega un papel predominante en la reactivación herpética; por el contrario si presenta papel determinante la inmunidad celular y de ahí la mayor frecuencia de la infección en ancianos e inmunodeprimidos.

Tras una primera infección por VVZ, el virus circula por las raíces dorsales y el ganglio trigémino, donde se acantona en forma latente durante toda la vida del individuo. La frecuencia de la afectación dermatológica en el herpes zoster es similar a la distribución centripeta de las lesiones iniciales de varicela, sugiriendo que la latencia se consigue por diseminación contigua del virus durante la varicela desde las células de la piel infectadas hasta las terminaciones nerviosas sensoriales y la consiguiente ascensión hasta el ganglio donde se acantona<sup>29</sup>.

### Clínica

La varicela es una infección que normalmente sigue un curso benigno en niños. Las complicaciones son más frecuentes y severas en pacientes



50



51



52



53

Figura 50. Curación a islotes típica de los antivirales tópicos

Figura 51. Queratitis herpética trófica con hipopion

Figura 52. Herpes corneal recurrente en queratoplastia

Figura 53. Herpes corneal recurrente en queratoplastia. Nótese que las lesiones infecciosas suelen aparecer en la zona de cicatrización del trasplante (unión donante-receptor)

inmunocomprometidos, en recién nacidos y en ancianos; entre ellas destacan infecciones bacterianas de la piel, enfermedades dermatológicas severas en inmunodeprimidos, complicaciones neurológicas como la encefalitis, y neumonía.

Las complicaciones oculares de la varicela incluyen lesiones en los párpados con la repercusión que conocemos debido a las características propias de la piel y tejido subcutáneo en esa localización, aunque suelen ser de pequeño tamaño. Encontramos vesículas conjuntivales normalmente muy fugaces o lesiones eruptivas en el limbo, que normalmente se asocian a hiperemia leve a no ser que el área ulcerativa que se crea al romperse las vesículas sea de gran tamaño. A nivel corneal podemos encontrar queratitis dendríticas, queratitis estromales y neurotróficas. Las dendritas suelen ser debidas a infección por el virus y son PCR positivas al igual que lesiones similares en el contexto de herpes zoster, morfológicamente son lineales y arborescentes pero sin bordes redondeados y abultados, las lesiones estromales suelen ser del tipo disciforme y responden bien al tratamiento con corticoides. Con menor frecuencia puede aparecer uveitis, oftalmoplegia interna, parálisis de la musculatura ocular extrínseca, cataratas, coriorretinitis y neuritis óptica.

El síndrome de varicela congénito suele ser secundario a exposición a la varicela durante el primer o segundo trimestre del embarazo y puede asociarse a anomalías oculares como la coriorretinitis, atrofia óptica o hipoplasia del nervio óptico, cataratas congénitas, microftalmos y síndrome de Horner. No hay tratamiento para este cuadro, de ahí la necesidad de seguir insistiendo en la vacunación de todas las mujeres sin historia conocida de haber padecido la varicela.

En el herpes zoster oftálmico casi cualquier estructura puede afectarse. Al principio aparecen signos prodrómicos: fiebre, malestar general, cefalea y disestesias durante 1 o 4 días antes del desarrollo de las lesiones cutáneas. El exantema consiste en vesículas agrupadas, normalmente afectando a una o varias dermatomas adyacentes. Las vesículas que suelen ser dolorosas y con una base eritematosa, pasan a pústulas y algunas pueden presentar contenido hemorrágico; evolucionan a costras en 7-10 días. La erupción cutánea en pacientes inmunocomprometidos es normalmente mucho más severa que en los que mantienen una inmunidad normal, el virus puede ser transmitido durante la viremia a lugares cutáneos o extracutáneos en 17-35% de pacientes inmunocompetentes con herpes zoster. Se considera que la infección es un HZ diseminado si aparecen más de 20 vesículas fuera de la/las dermatomas afectadas. Este cuadro es también más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos, y en 10% de estos pacientes con alto riesgo, la diseminación cutánea se sigue de afectación visceral, particularmente en los pulmones, hígado y cerebro. Las complicaciones neurológicas son muy diversas e incluyen neuropatías motoras de los pares craneales y nervios periféricos, encefalitis, meningoencefalitis, mielitis y síndrome de Guillain-Barré. También se ha descrito una vasculopatía cerebral con alta tasa de mortalidad que destaca por presentar hemiparesia contralateral y que aparece semanas o meses después de la infección del HZ, y que histológicamente corresponde a una vasculitis.

La afectación de la rama oftálmica del nervio trigémino (Herpes Zóster Oftálmico HZO), es desproporcionalmente frecuente y severa. Sólo le supera en frecuencia el zoster torácico. Y ya fue descrita en 1865 por Hutchinson. La división oftálmica del quinto par o trigémino proporciona inervación sensitiva a través de sus ramas frontal, nasociliar e infratroclear, a la piel de la frente, párpado superior y conjuntiva superior la primera de ellas; la segunda es la rama sensitiva del globo ocular; y la tercera da sensibilidad al saco lagrimal, conjuntiva, piel del párpado y raíz de la nariz. La rama nasal que tiene ramas del sistema simpático desde el ganglio ciliar, inerva la esclera, cornea, iris, cuerpo ciliar y la coroides a través de los nervios ciliares cortos y largos, así como la punta de la nariz

a través de la misma rama nasal. La conexión neural directa entre todas estas estructuras del ojo, permite al virus reactivarse de su latencia y causar cuadros graves oculares en pacientes sanos. Esta conexión, permite también, junto con la posibilidad de difundirse a tejidos orbitarios, afectar otros nervios craneales o llegar al tejido cerebral mismo, permitiendo pues al herpes zoster causar una amplia variedad de cuadros clínicos que pueden simular, debido a esta característica, otras entidades de origen no infeccioso (Figura 54).

La rama frontal es una de las que más frecuentemente se afecta en la infección por el zoster. Raramente se afectan todas las divisiones de la rama oftálmica de forma simultánea; y también son muy raras las lesiones simultáneas de las ramas oftálmica, maxilar y mandibular del nervio trigémino (Figura 55).

Los signos clínicos más graves aparecen cuando se afecta el nervio nasociliar de la división oftálmica, ya que ello conlleva enfermedad intraocular. Normalmente un 50% de los pacientes con HZO padecen complicaciones oculares, entre las que destacan las siguientes: cicatrización palpebral, ptosis paralítica, conjuntivitis, escleritis, episcleritis, queratitis epitelial, queratitis estromal, queratopatía neurotrófica, iridociclitis, glaucoma secundario, catarata, síndrome de Horner, pupila de Argyll-Robertson, retinitis, coroiditis, neuritis óptica, atrofia óptica, neuritis retrobulbar, exoftalmos, parálisis de la musculatura ocular extrínseca, neuralgia postherpética y síndromes inflamatorios del apex orbitario (Figura 56).

Aproximadamente la mitad de los pacientes con HZO presentan algún tipo de patología corneal, y esta puede preceder, acompañar o aparecer meses e incluso años después de la infección aguda con posibilidad de recurrencias. Las lesiones epiteliales agudas son debidas a la acción citopática del virus y se manifiestan como lesiones dendríticas pequeñas o en forma de queratitis superficial difusa. Las dendritas del HZ son arboriformes, lineales, de coloración gris y con apariencia de estar pintadas en la superficie corneal. De etiopatogenia diferente son otras lesiones en forma de dendrita que suelen aparecer en un 13% de los pacientes y tras 2 años de haber padecido la infección vírica, estas lesiones producen sensación de cuerpo extraño, son sobrelevadas, gruesas, y de coloración blancoamarillenta y sin terminaciones abultadas lo que las diferencia de las dendritas del herpes simple junto con el hecho de que captan poco la fluoresceína. Corresponden a células hinchadas en forma de placas o de dendrita y suelen asociarse con queratitis neurotróficas o procesos inflamatorios corneales pasados. No podríamos recuperar partículas virales activas de estas lesiones (Figura 57).

Cuando el HZO afecta al estroma corneal lo suele hacer en forma de queratitis inmune similar a la del herpes simple, presenta edema corneal y precipitados endoteliales asociados, aunque pueden observarse también formas necrotizantes con neovascularización y anillos inmunes. Suelen aparecer tras unos meses de solucionado el cuadro agudo y su manejo está basado en los esteroides tópicos de forma prolongada en muchas ocasiones ya que la patogenia es de tipo inmune. Mecanismo parecido presentan las uveitis anteriores por VVZ a veces difíciles de diagnosticar y que suelen dejar como secuela hipopigmentaciones iridianas (Figura 58).

Una cuarta parte de los pacientes presentan clínica compatible con queratopatía neurotrófica: epitelio poco brillante, superficie irregular y predisposición a tener queratitis punteadas superficiales que suele ser la forma inicial de presentación de estos cuadros. Si las lesiones progresan nos encontraremos con una película lagrimal inestable, la presencia de infiltración corneal leve que si progresa puede llevarnos a defectos tróficos típicos con úlceras ovales de bordes sobrelevados en la hendidura interpalpebral con fenómenos de reblandecimiento y riesgo de perforación. La causa de estos procesos es la hipoestésia que aparece tras el daño que causa el virus del zoster en el ganglio del V par y que provoca la

marcada falta de sensibilidad corneal y consiguiente disminución de la película lagrimal por pérdida del reflejo nasolagrimal. El tratamiento de este cuadro es complejo y suele requerir de ajustes finos y constantes en los casos graves, se basa en lubricación de la superficie ocular a la que podemos asociar tapones lagrimales, lentes de contacto, tarsorrafia, y si la lesión progresa en profundidad cianoacrilato o técnicas quirúrgicas de sustitución corneal.

Una variante poco frecuente pero a tener en cuenta es cuando aparece clínica compatible con lo expuesto con anterioridad pero no aparece la erupción cutánea clásica que es la que nos hace fácil el diagnóstico. Esta entidad clínica llamada *zoster sine herpette* puede corresponder a solo signos prodromáticos de la enfermedad con hiperestesias, parestesias, picor en un dermatoma; o a nivel ocular, la presencia de uveítis anterior de tipo granulomatosa, queratitis disciforme o parálisis facial de Bell sin causa aparente, debemos tener presente HZO como diagnóstico diferencial aun a pesar de no haber padecido erupción cutánea<sup>30-32</sup>.

### Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se hace por impresión clínica ya que cuando las lesiones dermatológicas acompañan o han precedido en poco tiempo a las oftalmológicas, es un diagnóstico de fácil realización. Las técnicas de cultivo son laboriosas y difíciles de realizar por lo que en ocasiones se practican técnicas de inmunofluorescencia directa o de PCR para detección del virus o su ADN, y aunque nos ofrece información indirecta, los raspados corneales teñidos con Giemsa y en los que podamos observar cuerpos de inclusión intranucleares en las células epiteliales, lo cual es altamente sugestivo de infección por virus del grupo herpes.

El objetivo del tratamiento del herpes zoster es tratar la infección vírica y el dolor agudo asociado, y prevenir la neuralgia postherpética. El tratamiento antivírico por vía oral durante 7 días con Aciclovir 800 mg, 5 veces al día; Famciclovir 500 mg cada 8 horas; o Valaciclovir 1 g cada 8 horas, cuando se inicia durante las primeras 72 horas, reduce la dura-

ción del dolor asociado al herpes, la incidencia de neuralgia postherpética, y a nivel oftalmológico la incidencia y la gravedad de complicaciones oculares. Dado que el HZ es un cuadro autolimitado en pacientes inmunocompetentes algunos aconsejan el tratamiento solo en pacientes de más de 50-60 años, o cuando presentan erupción moderada/grave o lesiones oculares. Se usa Famciclovir o Valaciclovir ya que la eficacia es similar a Aciclovir pero tienen intervalos de dosificación más amplios. Los efectos adversos más frecuentes de estos fármacos son náuseas, vómitos, cefaleas, mareos y dolor abdominal. En pacientes inmunodeprimidos se aconseja Aciclovir 10 mg/kg por vía endovenosa cada 8 horas y durante 7 días y 500 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas para niños menores de 12 años. También puede usarse Famciclovir, aunque no se aconseja Valaciclovir por problemas detectados en pacientes diagnosticados de SIDA.

Normalmente no se recomienda el uso de corticosteroides aunque algunos trabajos mencionan la disminución en el tiempo de curación; pero debido a los consabidos efectos secundarios que presentan, suelen reservarse para tratar las complicaciones vasculíticas del HZO tales como escleritis severa, uveítis y síndromes orbitarios.

Si aparecen lesiones corneales suele haber suficiente con el tratamiento sistémico ya que los antivíricos tópicos no se han mostrado efectivos en la mayoría de situaciones, ni en los casos de queratopatía punteada o dendritas epiteliales, aunque estaría justificado el tratamiento tópico en aquellas lesiones en que sospechemos actividad viral, para los demás casos, se aconseja además del tratamiento en pastillas, sólo lubricación de la superficie ocular y protección antibiótica. Ante complicaciones causadas por la reacción a antígenos virales deberemos emplear esteroides tópicos con las consideraciones que siempre debemos preservar con estos tratamientos, y asociar ciclopléjicos si se afecta la cámara anterior. Y si el problema es de carácter trófico deberemos emplear lubricación de la superficie, amén de los tratamientos físicos o quirúrgicos ya expuestos.

Recientemente ha aparecido en el mercado farmacéutico español un nuevo fármaco para el tratamiento del herpes zoster, la Brivudina, que

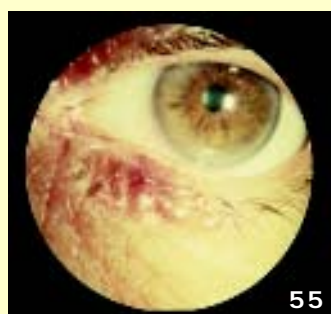


Figura 54. Herpes zóster. Afectación de la rama frontal

Figura 55. Lesión palpebral asociada a Herpes zóster

Figura 56. Lesión epitelial asociada a Herpes zóster en paciente afecto de SIDA

Figura 57. Dendrita herpética con infiltración estromal en infección por VVZ

Figura 58. Hipopigmentación iridiana tras uveítis anterior por Herpes zóster



es un potente análogo de los nucleósidos inhibidores de la replicación del VVZ. Presenta un perfil beneficio/riesgo similar al Aciclovir y Famciclovir.

Un problema no ocular pero con el que frecuentemente nos encontraremos al tratar estos pacientes, tanto en fases tempranas como tardías es el de la neuralgia postherpética, que puede aparecer en cerca de un 15-20% de los pacientes que han sufrido herpes zoster. Se trata de un dolor lacerante causado por la afectación de nervios periféricos producida durante la infección. Se define como un dolor que persiste en los 3 meses siguientes a la cicatrización de las lesiones cutáneas, y que aparece en el área de las dermatomas afectadas durante la infección activa. A diferencia del dolor asociado a las lesiones de la piel, que en general se resuelve de forma espontánea con la curación de estas, la neuralgia postherpética puede persistir durante meses o años. Afecta sobre todo a pacientes de más de 60 años y en lo que más nos afecta, a aquellos que han sufrido un herpes zoster oftálmico. La neuralgia es difícil de tratar y es necesario individualizar el tratamiento según las enfermedades asociadas, el riesgo de interacciones farmacológicas y la calidad de vida. El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas mediante el bloqueo de la transmisión dolorosa central o periférica, y para ello se han propuesto multitud de terapias entre las que recomendamos el uso de antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, nortriptilina o desipramina a dosis de 10-25 mg por la noche, que podemos ir aumentando hasta un máximo de 150 mg al día, durante los primeros meses. Si no conseguimos controlar el dolor con estos fármacos se aconseja asociar el uso de antiepilépticos como la gabapentina a dosis iniciales de 100-300 mg al día, hasta un máximo de 3600 mg al día, aunque el efecto suele conseguirse alrededor de los 600 mg; o bien carbamazepina a dosis de 100-200 mg al día.

A nivel tópico podemos emplear la capsaicina en crema, que disminuiría la sustancia P de las neuronas sensoriales periféricas y además impediría su recaptación; pero su uso no ha mostrado eficacia significativa en estudios experimentales, al igual que los parches de lidocaína o la crema de difenidramida, por lo que no se recomiendan como tratamiento único aunque en algunos pacientes han resultado tener efectos importantes; por todo ello se aconseja su uso como terapia coadyuvante a las mencionadas con anterioridad.

Ante los casos más graves de neuralgia postherpética y antes de tener que llegar a bloqueos del nervio frontal o nasal, nunca se debe realizar ablación del ganglio trigémino, se recomiendan los opiáceos y en nuestro medio ha mostrado ser efectivo el uso de fentanilo transdérmico, que desde hace unos 5 años está comercializado en nuestro país, además es de fácil y cómoda administración con un intervalo de administración más largo; aunque tiene como inconveniente la variabilidad individual en cuanto a la absorción transdérmica del fentanilo contenido en el parche de 2,5 mg que es la dosis inicial recomendada<sup>33-35</sup>.

## Infecciones fúngicas

Las queratitis por hongos aunque poco frecuentes en nuestro medio, son un desafío importante para el diagnóstico y tratamiento en nuestros días.

### Incidencia y etiología

La incidencia de las queratitis micóticas es baja, entre el 6-20% dependiendo de las series consultadas, constatándose en algunas de ellas un moderado incremento durante estos últimos años, quizá debido al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, de esteroides y a la presencia de pacientes y/o corneas muy desestructuradas<sup>36</sup>.

Continúa siendo una infección más frecuente en áreas rurales, y también en nuestro medio en pacientes inmunodeprimidos o sometidos a trasplantes de cornea u otros tejidos/órganos (Figura 59).

*Aspergillus sp.* es el microorganismo que mayor número de infecciones corneales causa en el mundo. Las mayores series publicadas pertenecen a Estados Unidos de América y a la India. Entre las primeras destacan las del estado de Florida, donde las diversas especies de *Fusarium: solani* y *oxysporum*; causan la mayoría de infecciones corneales micóticas, siguiendo *Candida sp.*, *Curvularia sp.*, y *Aspergillus sp.*, en orden descendente. Mientras que en los estados del norte de los Estados Unidos las especies más halladas en los estudios microbiológicos son las del género *Candida* y las del *Aspergillus*. En la India, la mitad de infecciones corneales fúngicas se deben a *Aspergillus sp.*, siguiendo en orden decreciente *Fusarium sp.* y *Penicillium sp.*<sup>36</sup>. En mi experiencia estas especies son también las que encontramos en Barcelona, sin descartar otras mucho más raras como *Acremonium sp.* y otras. La mayoría de estos hongos son organismos oportunistas y son muy frecuentes en el suelo y en las plantas; el porque, a través de muchas veces traumatismos banales, pueden causar las infecciones que todos conocemos aun no es del todo conocido.

Las infecciones corneales causadas por la misma especie suelen presentar a grandes rasgos un cuadro clínico y una respuesta a los fármacos muy parecida.

Los hongos llegan al estroma corneal a través de una ruptura de la barrera epitelial, normalmente secundaria a un traumatismo, a una superficie ocular comprometida, al uso de lentes de contacto o cirugía previa. Una vez en el estroma corneal los hongos se multiplican y provocan necrosis tisular y la consiguiente reacción inflamatoria en el huésped. Suelen penetrar profundamente y pueden atravesar la membrana de Descemet intacta, ganando así acceso a la cámara anterior y complicando sobremana el tratamiento de la infección; de un modo parecido pueden afectar por vecindad la esclera.

### Clínica

En la mayoría de infecciones corneales por hongos encontramos antecedentes de traumatismo, en algunos estudios casi la mitad, un 44% de los casos lo presentan<sup>37,38</sup>. El traumatismo suele ser causado por un agente vegetal y suele producirse en ambientes agrícolas o entre jardineros. Nada despreciable es la tasa de infecciones fúngicas en portadores de lentes de contacto<sup>39</sup>, sobre todo en el uso de lentes terapéuticas, encontrándose en estos casos mayor proporción de levaduras, mientras que los hongos filamentosos son más frecuentes en las lentes cosméticas. El uso de esteroides y el abuso de anestésicos se han relacionado con la mayor incidencia de estas infecciones, seguramente debido a factores relacionados con una menor actividad de la inmunidad local, lo mismo sucede en pacientes con inmunosupresión sistémica donde *Candida sp.* abunda especialmente. Asimismo el haber padecido un trasplante de cornea o cirugía corneal previa son junto a las erosiones corneales por plantas los dos factores de riesgo que mayor número de infecciones corneales de origen fúngico he tenido oportunidad de tratar.

Los hallazgos clínicos comúnmente asociados a las infecciones corneales por hongos son: lesiones satélite, anillos inmunes alrededor de la lesión estromal y placas endoteliales adyacentes a la lesión. De todas formas estos hallazgos suelen ser algo tardíos, y debemos prestar atención a lesiones infiltrativas con bordes plumosos, de aspecto seco, grisáceo y ligeramente sobrelevadas con respecto al epitelio sano de alrededor. Las queratitis por levaduras como la *Candida sp.* suelen ser más localizadas, con poca úlcera y un infiltrado poco intenso pero extenso. De todas formas cualquier infiltrado estromal, incluso con epitelio intacto debe ser

estudiado y debemos tener presente que aunque poco frecuente, la infección micótica es una entidad a tener en cuenta, sobre todo si los factores predisponentes y la clínica así nos lo hacen sospechar; ya que en ocasiones las lesiones iniciales pueden incluso aparecer como una úlcera dendrítica de origen herpético, los signos inflamatorios suelen ser mínimos en comparación con los que provocan las queratitis bacterianas y herpéticas; suele notarse ausencia de edema palpebral y los infiltrados pueden ser blanco-grisáceos o blanco-amarillentos, estando la base de la úlcera llena de exudados blandos, cremosos que hacen que sea muy fácil obtener muestras para el estudio de laboratorio. Según algunos autores la presencia de úlceras con bordes plumosos o con forma de hifas aparecen en el 70% de los casos, las lesiones satélite en solo un 10% y la presencia de hipopion en algo más de la mitad de las queratitis fúngicas. Si aparece pigmentación marrón o negra en la superficie de la lesión nos orientará hacia un hongo de la especie *Dematiaceous*, muy poco prevalente en nuestro medio<sup>40</sup> (Figuras 60, 61, 62, 63, 64 y 65).

### Estudios de laboratorio

La clínica por sí sola no suele ser suficiente para realizar el diagnóstico en estas queratitis infecciosas, por ello la práctica de frotis y cultivos es de extrema importancia. La mejor manera de obtener muestras para el laboratorio es con un cuchillete o con un bisturí quirúrgico ya que muchas veces la infección afecta al estroma profundo y no son accesibles con un simple raspado; incluso en ocasiones deberemos recurrir a realizar auténticas biopsias corneales, utilizando un cuchillete o bien un trépano dermatológico de 2 mm. de diámetro, cogiendo tejido de los márgenes de la úlcera y evitando en lo posible el eje visual. También podemos obtener

muestras de la cámara anterior si observamos hipopion y placas endoteliales.

Aunque el agar de Sabouraud con gentamicina (50  $\mu$ /mL) pero sin cicloheximida que inhibe los hongos saprófitos, incubado a temperatura ambiente, es el medio más sensible para aislar hongos; el agar sangre incubado a 37°C es también muy sensible para este propósito. La mayoría de muestras que crecen lo hacen a las 48-72 horas, aunque puede observarse crecimiento ya a las 36 horas. Pero debe esperarse una semana sin crecimiento para catalogar un cultivo negativo. Nuevos métodos como las tinciones con inmunofluorescencia, la microscopía electrónica y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) podrán aportar en un futuro mayor especificidad y sensibilidad a las técnicas de laboratorio que usamos actualmente. También ha demostrado utilidad para el diagnóstico en estudios experimentales la microscopía confocal, técnica no invasiva que ya se menciona en un capítulo de la presente publicación<sup>6</sup>. Normalmente se asocia a los cultivos, material para frotis para teñirlos con Gram, Giemsa, o en placas que contengan gelatina o albúmina para luego poderlas teñir con plata-metenamina o tinción de Gomori que a nosotros nos ha sido de utilidad en algunas muestras<sup>36</sup>. En la literatura aparece similar utilidad en las tinciones más habituales Gram y Giemsa para el diagnóstico etiológico en queratitis micóticas; si bien en países en vías de desarrollo se aconseja el uso de la tinción con 10% KOH por ser simple, barata y fácil de interpretar incluso por oftalmólogos<sup>40</sup>.

En ocasiones debemos estudiar material con técnicas histológicas; encontramos elementos de las hifas orientados perpendicularmente a las lamelas corneales, y en infecciones profundas, la tendencia de estos elementos a invadir la membrana de Descemet (Figuras 66a-66d).

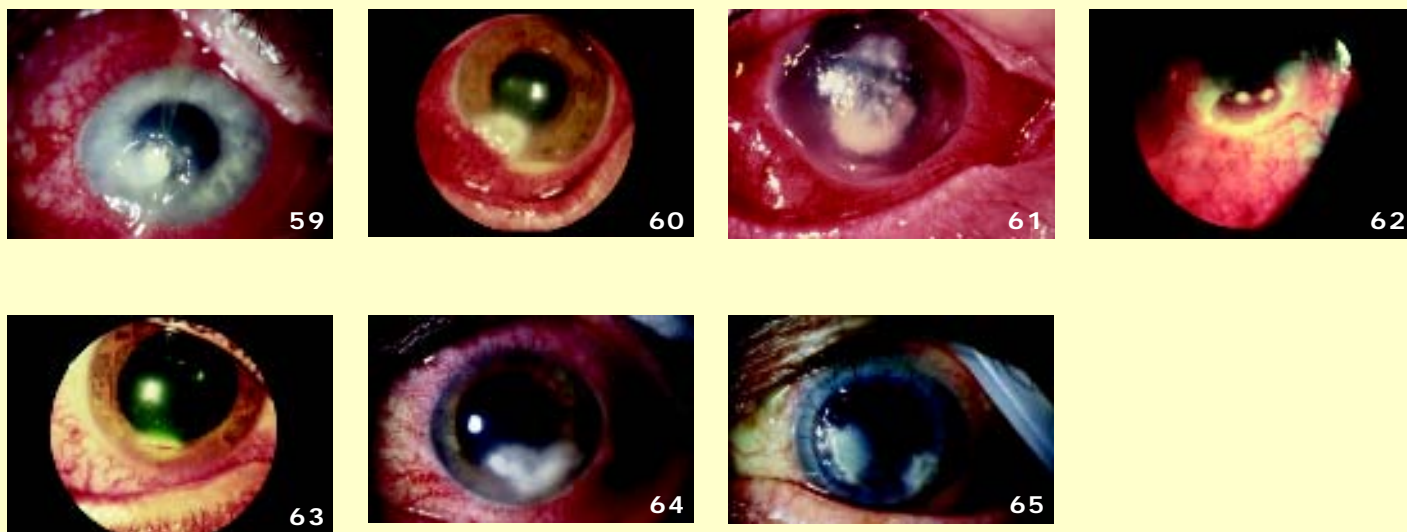


Figura 59. Úlcera micótica

Figura 60. Queratitis fúngica con hipopion

Figura 61. Queratitis micótica: *Aspergillus fumigatus*

Figura 62. Escleroqueratitis por hongos: *Fusarium* sp.

Figura 63. Queratitis por *Cándida albicans* en paciente inmunodeprimido adicto a drogas por vía parenteral

Figura 64. Queratomycosis. Lesión de bordes plumosos

Figura 65. Queratitis por *Acremonium* sp. 2 focos, en paciente con trasplante de córnea

### Tratamiento

A diferencia de las queratitis infecciosas bacterianas, en las queratitis fúngicas los fármacos de que disponemos son poco solubles y penetran escasamente las barreras no lipídicas que tiene la córnea; tienden a ser tóxicos a las concentraciones a los que los necesitamos, y también en contraste con los antibacterianos que utilizamos hay una enorme variabilidad entre la eficacia *in vitro* de la observada *in vivo* en la clínica diaria. Todo ello hace que dispongamos de poca información certera de la farmacodinamia, las reacciones inmunes que acontecen tras la infección micótica y otras interacciones fármaco-agente infeccioso que pueden afectar al discurrir del curso clínico que observamos en nuestras consultas.

El primer grupo de fármacos empleados para el tratamiento de las queratitis fúngicas fue el de los antibióticos poliénicos, entre los que destacan la anfotericina B y la natamicina o pimaricina. La fluocitosina actúa como un antimetabolito al pasar a 5-fluorocitosina. Y más tarde empezamos a emplear los imidazoles, que alteran, al igual que los polienos, la permeabilidad de la membrana plasmática de los hongos<sup>42</sup>.

La Anfotericina B fue el primer fármaco utilizado gracias a los trabajos de H. Kaufman<sup>43</sup> y aun en la actualidad tiene su función en el tratamiento de la infección corneal fúngica; su eficacia es de tipo medio pero la toxicidad que ocasionaba era su principal problema amén de su escasa penetración con epitelio intacto. Lo preparamos a partir de la formulación sistémica diluyéndola en agua destilada a concentraciones mas bajas que las publicadas en un inicio, así se disminuye la toxicidad. En 1979 la FDA aprobó la Natamicina para uso tópico y los laboratorios Alcon la comer-

cializaron en una suspensión al 5% con el nombre de Natacyn, que es como la hemos utilizado durante muchos años importándola como medicamento extranjero en diversos hospitales de nuestro medio e intercambiándola en ocasiones entre diversos especialistas cuando las existencias de nuestro hospital fallaban y no podíamos esperar a realizar los tramites burocráticos que su obtención precisa. De todas formas todos conocemos que aunque es el único fármaco comercial disponible en nuestro medio, hay formas comerciales de clotrimazol y econazol en India, su escasa penetración tisular y la resistencia de algunos hongos, junto a otros factores hacían que no fuera suficiente para manejar algunas infecciones graves.

Más tarde aparecieron los imidazoles, y a partir de las formas para uso sistémico e incluso a partir de las pastillas de ketoconazol empezamos a preparar formulaciones para uso tópico. Actuaban a través de dos mecanismos: interferencia con la síntesis de ergosterol en la membrana del hongo y directamente causando que las membranas fueran permeables y así favorecían la destrucción del microorganismo.

Nunca ha sido práctico, e incluso a veces ni tan siquiera es posible debido a disponibilidad en los laboratorios de microbiología, el remitir la muestra tomada al laboratorio y esperar que nos indiquen los estudios de sensibilidad para iniciar el plan terapéutico. Se recomienda consultar las tablas de sensibilidad general que los diferentes fármacos tienen para cada especie de organismo en particular; para ello reproducimos (Tabla 5) la utilizada en el Hospital Bascom Palmer de Miami, por ser la única adaptada a oftalmología y la que actualmente seguimos, junto a consultas con las sensibilidades aportadas por el servicio de microbiología y



Figura 66. Figura 66a. Colonias de *Candida albicans*. Figura 66b. Crecimiento en cultivo de *Aspergillus*. Figura 66c. Tinción Plata Metenamina de biopsia; resultado: *Candida sp.* Figura 66d. Tinción que corresponde a *Acremonium sp.*

Susceptibilidad para los patógenos micóticos más frecuentes en oftalmología	Anfotericina B	Natamicina	Miconazol	Ketoconazol	Fluconazol	Itraconazol	Vorticonazol	Posconazol	5-Fluocitosina
<i>Fusarium solani</i>	SM**	SM*	R	R	R	R	SM	SM	R
<i>Fusarium oxysporum</i>	SM**	SM*	R	R	R	R	SM	SM	R
<i>Curvularia sp.</i>	S**	S*	S**	S**	SM	SM	S	--	R
<i>Colletotrichum sp.</i>	S*	S*	S	S**	R	SM	S	--	R
<i>Aspergillus fumigatus</i>	S*	S*	SM	S	R	SM**	S	S	R
<i>Aspergillus sp.</i>	S*	S*	SM	S	R	SM**	S	S	R
<i>Paecilomyces lilacius</i>	R	R	S*	S**	R	R	S**	--	R
<i>Paecilomyces varioti</i>	S*	S	S*	S**	R	SM	S**	--	R
<i>Candida albicans</i>	S*	S*	SM	S**	SM	SM	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S*	S*	S	S**	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S*	S*	S	S**	SM	SM	S	S	S

S: >90% susceptible in vitro (normalmente efectivo clínicamente); SM: 60-89% susceptible in vitro (efectividad clínica variable); R: <60% susceptible in vitro (normalmente sin efectividad clínica); \*: Fármaco de elección; \*\*: Segundo fármaco de elección

Nota: Los resultados in vitro no siempre se correlacionan con las respuesta clínica; ya que a esta la afectan también el estado inmune del huésped, la bioviabilidad del fármaco y el grado y profundidad de la infección

Tabla 5. Susceptibilidad a infecciones fúngicas (Bascom Palmer Institute)<sup>36</sup>

enfermedades infecciosas de nuestro hospital, que si bien no están adaptadas a oftalmología, si nos refieren datos mas acordes a nuestra área geográfica.

El tratamiento debe ser, como en todas las infecciones, rápido y apropiado, una vez practicadas las exploraciones clínicas y de laboratorio pertinentes<sup>44</sup>.

Como ya hemos mencionado, básicamente podemos distinguir dos tipos de infección micótica:

Una que se da de preferencia en climas cálidos y áreas rurales, en agricultores sobre todo, tras un traumatismo con un agente vegetal, en el que se produce una herida corneal contaminada; aquí son frecuentes los hongos de tipo filamentosos, especialmente los géneros *Fusarium*, *Cephalosporium* y *Aspergillus*.

La otra forma clínica aparece en pacientes inmunodeprimidos o en córneas estructuralmente alteradas, como por ejemplo en la queratitis por exposición, queratitis sicca, queratitis herpética, postoperatorios de queratoplastia, uso crónico de esteroides, etc. En el medio hospitalario, fuera del área de urgencias, observamos la mayoría de casos en este grupo y el agente predominante, que no único, es las especies de *Candida*<sup>42</sup>.

El aislamiento de un hongo en los raspados o biopsias corneales cuando la infección es micótica, oscila entre un 70 u 80%; por ello se recomienda restringir la terapia antifúngica a los casos con cultivo o tinción positivos. Si aparece crecimiento bacteriano en las muestras obtenidas a pesar de clínica y factores predisponentes típicos de hongos deberemos cancelar la terapia antifúngica y pasar a la antibacteriana convencional. Por el contrario si aparece crecimiento micótico en una ulceración clínicamente poco sugestiva de ser micótica deberemos iniciar tratamiento apropiado de forma inmediata.

Nosotros iniciamos el tratamiento con Natamicina al 5% en suspensión (50 mg/ml) en la forma comercial, cada hora durante el día y cada 2 horas durante la noche, y al igual que en la terapia antibacteriana usamos una dosis de ataque o impregnación la primera hora de tratamiento. Añadimos ciclopéjico colirio 2 o 3 veces al día.

La mejoría del cuadro clínico no suele acontecer de forma rápida, e incluso en estos cuadros es mas lento que en las infecciones bacterianas. Si no empeora durante los primeros días tras la instauración del tratamiento ya es un buen signo, debemos ser pacientes observando a los pocos días la estabilización y poco a poco la mejoría del cuadro clínico. En las mejores series el tratamiento total suele durar entre 1 o 2 meses para la resolución de la infección corneal. Durante todo este tiempo deberemos estar alerta de hipertensiones oculares y de la progresión de la infección bien sea a la cámara anterior o a través del limbo esclerocorneal.

Si la infección progresa y hemos constatado que es de origen fúngico, deberemos considerar el añadir o sustituir el agente farmacológico empleado. Normalmente los que empleamos se resumen en la Tabla 6.

Siguiendo la tabla de susceptibilidad de los diferentes agentes fúngicos, si nos encontramos ante una infección por *Aspergillus* que no responde a la Natamicina, aconsejaremos el uso de Miconazol o Itraconazol a razón de una gota cada hora. Si nos encontramos ante un *Fusarium sp.* se aconseja asociar al tratamiento de Natamicina la Anfotericina B de forma alterna y a las dosis referidas con anterioridad.

El tratamiento de las infecciones fúngicas ocasionadas por levaduras (*Candida albicans*) suelen acarrear mas problemas que las debidas a hongos filamentosos ya que como hemos dicho, suelen aparecer en cornea o pacientes en estado comprometido. Además las sensibilidades a los fármacos son más anárquicas. Las levaduras suelen crecer en los cultivos antes que los hongos filamentosos, antes del segundo día, y ello nos

Antimitótico	Uso tópico	Uso subconjuntival
Anfotericina B	1.0 - 2.5 mg/ml	0.5-1.0 mg
Natamicina	50 mg/ml	
Nistatina	50.000 unidades/ml	
Miconazol	10 mg/ml	5-10 mg
Ketoconazol	10-20 mg/ml	
Fluconazol	2 - 10mg/ml	
Voriconazol	10 mg/ml	
Fluocitosina	10 mg/ml	
Clotrimazol	10 mg/ml	

Tabla 6. Dosis recomendadas de los antimicóticos

ayuda a instaurar un tratamiento apropiado. En un principio solo disponíamos de la Anfotericina y la Fluocitosina para luchar contra levaduras, y en ocasiones utilizábamos estos dos fármacos a la vez. Actualmente algunos autores aconsejan el uso de terapia combinada con Natamicina, Nistatina bien preparada de forma específica o usando la crema dermatológica, y algún imidazol.

El uso de antimicóticos por vía subconjuntival o sistémica no suele ser necesario para tratar las infecciones localizadas en la cornea, y recurrimos a ellas cuando hay invasión local de la infección a tejidos adyacentes<sup>45</sup>. De todas formas el advenimiento de los nuevos imidazoles por vía oral y con penetración tisular, junto con la aparición de casos clínicos resueltos con ellos ha hecho que en algunas ocasiones los hallamos utilizado por ejemplo el Itraconazol a dosis de 200-400 mg/día por vía oral<sup>8</sup>.

El uso de los corticoides en las infecciones corneales fúngicas puede ser problemático, en modelos experimentales su uso solos es contraproducente para con la infección y afecta desfavorablemente la eficacia de los fármacos antimicóticos mas usuales. Normalmente restringimos su uso hasta observar de forma clara que la terapia antiinfecciosa ha empezado a hacer efecto y nunca se utilizan sin protección antimicótica y sin seguimiento clínico muy estricto.

También se han propuesto otras terapias como el uso de lentes de contacto impregnadas con Anfotericina B para los primeros estadios de la enfermedad. El uso del láser excimer, el cianoacrilato por sus propiedades bacterio y fungistáticas; el uso de antisépticos como la povidona yodada, las biguanidas y la clorhexidina podrían ser eficaces en el tratamiento de estas infecciones, así como el uso de la iontoforesis para incrementar la penetración de los fármacos de que ya disponemos.

De todas formas, en casi un tercio de las infecciones por hongos, especialmente aquellos casos mas graves o los que han recibido antes de su diagnóstico el uso de esteroides, precisan de maniobras que ayuden a la terapia médica debido a progresión de la infección o de la reacción inflamatoria que la rodea que puede acarrear la formación de descematocele o perforación del globo ocular. Además de los raspados y biopsias que realizamos normalmente en la lámpara de hendidura al inicio del proceso infeccioso para determinar el agente causal, en ocasiones se repiten para obtener más material, retirar tejido necrótico y favorecer la penetración de los fármacos tópicos.

Las intervenciones quirúrgicas propiamente dichas que con mayor frecuencia nos vemos obligados a realizar son las queratoplastias, penetrantes la mayoría de las veces ya que si realizamos lamelares deberemos asegurarnos muy bien de que no queden gérmenes que puedan afectar la interfase o la lamela profunda; y colgajos conjuntivales que utilizaremos sobre todo en infecciones periféricas. La queratoplastia deberá obtener

una trepanación que deje mas de 1-1.5 mm de área aparentemente no infectada, utilizar puntos sueltos y algo mas largos de lo habitual para evitar que el reblandecimiento de los márgenes con que nos podemos encontrar, nos haga fracasar el injerto. En ocasiones es necesario eliminar tejido intraocular infectado y remitirlo a laboratorio; y asociar tratamiento intracamerular con antifúngicos a las dosis empleadas para endoftalmitis (Anfotericina B 5 µg/0.1 ml, o Miconazol 25 µg/0.1 ml). Normalmente después de la queratoplastia utilizamos medicamentos antimicóticos sistémicos como itraconazol, fluconazol o voriconazol, si todos los estudios de laboratorio tras el trasplante de cornea han resultado negativos suspendemos el tratamiento a los 15-30 días, y sino los utilizamos hasta resolver la infección. Normalmente utilizamos esteroides en el postoperatorio de la queratoplastia pues el objetivo en estos casos suele ser doble: eliminar la infección y mantener la cornea trasparente, aunque en queratoplastias terapéuticas su uso es mucho más restringido ya que asumimos el realizar un nuevo trasplante con finalidades ópticas una vez solventada la infección ocular. En este apartado es interesante señalar que la ciclosporina A tiene también acción antifúngica y por ello podría ser de elección en estos casos.

## Bibliografía

- Quintana R. Ulcera corneal bacteriana. *Annals d'Oftalmología* 1991;1:56-60.
- Srinivasan M. Fungal Keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:321-7.
- Abbot RL, Zegans M, Kremer PA. En: Tasman W and Jaeger EA ed. *Bacterial Corneal Ulcers*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998, vol 4, chap. 18:1-29.
- Brodovsky SC, Snibson GR. Corneal and conjunctival infections. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8:2-7.
- Van Bijsterveld OP, Jager GV. Infectious diseases of the conjunctiva and cornea. *Curr Opin Ophthalmol* 1996;7:65-70.
- O'Brien TP. Bacterial Keratitis. En: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, ed. *Cornea*. St. Louis: Mosby, 1997; vol. II (94):1139-89.
- O'Brien TP. Bacterial Keratitis. En: Foster CS, Azar D and Dohlman CH, ed. *The Cornea Scientific Foundations and Clinical Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;13(1):235-88.
- Arffa RC. Queratitis infecciosa bacteriana. En: Arffa RC, ed. *Grayson. Enfermedades de la córnea*. Madrid. Mosby-Harcourt Brace de España SA, 1999;211-55.
- Karp CL, Foster RK. The corneal ulcer. En: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, ed. *Cornea. Fundamentals, Diagnosis and Management*. St. Louis: Elsevier Inc., 2005;24:353-8.
- Chalita MR, Höfling-Lima AL, Paranhos A, et al. Shifting trends in *in vitro* antibiotic susceptibilities for common ocular isolates during a period of 15 years. *Am J Ophthalmol* 2004;137:43-51.
- García-Saenz MC, Arias-Puente A, Fresnadillo-Martínez MJ, et al. Human aqueous humor levels of oral ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1969-74.
- Healy DP, Holland EJ, Nordlund ML, et al. Concentrations of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration. *Cornea* 2004;23:255-63.
- Almela M, Marco F. En: *Butlletí informatiu. Servei microbiologia Hospital Clínic Barcelona*. Octubre 2003.
- Quintana R, Pita D. *El herpes simplex ocular*. Madrid: NILO. Industria Gráfica, 1990.
- Binder PS. Herpes simplex keratitis. *Survey Ophthalmol* 1977;21:312-30.
- Collin J, Renard G, Chastel C. Ocular infection due to herpes simplex virus type 2. En: Silverstein and O'Connor ed. *Immunology and immunopathology of the eye*. Masson, 1979;50:279-81.
- North RD, Pavan-Langston D, Geary P. Herpes simplex virus types 1 and 2. *Arch Ophthalmol* 1976;94:1019-21.
- Oh JO, Kimura SJ, Ooster HB. Acute ocular infection by type 2 herpes simplex virus in adults. *Arch Ophthalmol* 1975;93:1127-28.
- Musch DC, Sugar A, Meyer RF. Demographic and predisposing factors in corneal ulceration. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1545-48.
- Mannis MJ. Herpes Complex. *Cornea* 1999;18(2):126.
- Holland EJ, Schwartz GS. Classification of Herpes Simplex Virus Keratitis. *Cornea* 1999;18(2):144-54.
- Liesegang TJ. Classification of Herpes Simplex Virus Keratitis and Anterior Uveitis. *Cornea* 1999;18(2):127-43.
- Gómer S, Piñero AM, Gutierrez E, Piñero A. Queratitis por herpes simplex tras láser in situ keratomileusis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004;79:139-42.
- Wilhelmus KR, Falcon MG, Jones BR. Bilateral herpetic keratitis. *Brit J Ophthalmol* 1981;65:385-7.
- Thompson H, Dupuy B, Hill J, et al. Electrophysiological and anatomical effects of herpes infection on corneal innervation. *ARVO abstracts* 1985;54:164.
- Pavan-Langston D. Viral Disease of the ocular anterior segment: Basic science and clinical disease. En: Foster CS, Azar D and Dohlman CH, ed. *The Cornea Scientific Foundations and Clinical Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;14:339-57.
- Lee-Wing MW, Hodge WG, Diaz-Mitoma F. The prevalence of herpes family virus DNA in the conjunctiva of patients positive and negative for human immunodeficiency virus using the polymerase chain reaction. *Ophthalmology* 1999;106:350-4.
- Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, Colabelli-Gisoldi R, et al. Herpes simplex virus vaccine in recurrent herpetic ocular infection. *Cornea* 1999;18(2):47-51.
- Liesegang TJ. Herpes Zoster Keratitis. En: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, ed. *Cornea*. St. Louis: Mosby, 1997;II(96):1225-42.
- Liesegang TJ. Varicella-Zoster Virus Eye Disease. *Cornea* 1999;18(5):511-31.
- Pavan-Langston D. Viral Disease of the ocular anterior segment: Basic science and clinical disease. En: Foster CS, Azar D and Dohlman CH, ed. *The Cornea Scientific Foundations and Clinical Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;14:339-57.
- Starr CE, Pavan-Langston D. Varicella-zoster virus: mechanisms of pathogenicity and corneal disease. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15:7-15.
- Chang SD, De Luise VP. En: Tasman W, Jaeger EA ed. *Varicella and herpes zoster ophthalmicus*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 1998;4(20):1-24.
- Sedano E. (Director). *Herpes zòster i neuràlgia postherpètica. I també Fentanil transdèrmic*. *Butlletí d'informació terapèutica* 2001;13(2):5-8.
- Vicente D, Cilla G, Pérez-Trallero E. Tratamiento del Herpes Zoster. *Información Terapéutica del SNS* 2003;27(3):81-9.
- Alfonso EC, Foster RK, Garg P, Sharma S. Fungal Infections. En: Foster CS, Azar D, Dohlman CH, ed. *The Cornea Scientific Foundations and Clinical Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;16(4):405-16.
- Alfonso EC, Rosa RH. Fungal Keratitis. En: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, ed. *Cornea*. St. Louis: Mosby, 1997; vol. II (98):1243-65.
- Rosa RH, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in South Florida. *Ophthalmology* 1994;101:1005-13.
- Klotz SA, Penn CC, Negvesky GJ, et al. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:662-85.
- Srinivasan M. Fungal Keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:321-7.
- Avunduk AM, Beuerman RW, Varnell ED, et al. Confocal microscopy of *Aspergillus fumigatus* keratitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:409-10.
- Maseras M, Quintana R, Adán A. Queratitis fúngica. En: *Infecciones Oculares*. Asociación Catalana de Oftalmología. Editorial JIMS, 19;169-171.
- O'Day DM, Head WS. Advances in the Management of Keratomycosis and Acanthamoeba Keratitis. *Cornea* 2000;19:681-7.
- Thomas PA. Fungal infections of the cornea. *Eye* 2003;17:852-62.
- Manzouri B, Vafidis GC, Wyse RK. Pharmacotherapy of fungal eye infections. *Expert Opin Pharmacother* 2001;11:1849-57.