

## Queratitis epitelial por Virus Herpes Simplex. Epithelial keratitis caused by Herpes Simplex Virus .

Erika Quesada Jaikel<sup>1</sup>, María Paz Castro González<sup>2</sup>.

1 y 2 Médico general, egresada Escuela Autónoma de Ciencias Médicas, UCIMED, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Erika Quesada Jaikel eriquesadajaikel@icloud.com

### RESUMEN

La queratitis herpética es la principal causa de ceguera infecciosa a nivel mundial, la principal etiología suele ser virus Herpes Simplex tipo 1 (VHS-1). La exposición a VHS-1 a nivel mundial es sumamente común, estimándose que aproximadamente un 90% de la población adulta ha sido expuesta a este virus en algún momento de sus vidas. Se da a nivel ocular principalmente por transporte retrógrado del ganglio trigeminal al ojo, cuadro clínico de queratitis herpética principalmente de tipo epitelial. La clínica va a ser variable, principalmente por ser una infección asintomática en el primer cuadro clínico. Algunos de estos pacientes van a tener recurrencias que suelen ser sintomáticas, generando úlceras corneales, queratitis estromal y endotelitis. Las recurrencias generan el riesgo de opacificación corneal, y así mismo, ceguera. Por esto, la importancia de su diagnóstico y manejo adecuado. Esta patología suele ser autolimitada pero el uso de medicamentos como el Aciclovir, tanto tópico como oral, ayuda a disminuir la sintomatología y la recurrencia.

**Palabras clave:** Virus Herpes Simplex (VHS), Queratitis herpética epitelial (QHE), Aciclovir.

### ABSTRACT

Herpetic keratitis is the leading cause of infectious blindness around the world, the main pathogen is Herpes Simplex Virus type 1 (HSV-1). Exposure to VHS-1 worldwide is extremely common; around 90% of the adult population has been exposed to this virus at some point in their lives. The ocular infection happens mainly because of retrograde transport from the Trigeminal Ganglion to the eye, resulting in mostly epithelial herpetic keratitis. The clinical manifestations of the first episode are usually asymptomatic. Some of these patients will present with recurrences which cause symptoms, epithelial ulcers, stromal keratitis and endotheliitis. These recurrences may cause corneal opacification and blindness. An adequate diagnosis and treatment are needed to prevent the complications. This pathology is usually self limited but the use of treatments such as Acyclovir topical or orally helps diminish the symptoms and recurrences.

#### Cómo citar:

Quesada Jaikel, E., & Castro González, M. P. Queratitis epitelial por Virus Herpes Simplex. Revista Ciencia Y Salud/10.34192/cienciaysalud.v6i5.459

Recibido: 16/Mrz/2022

Aceptado: 12/Oct/2022

Publicado: 19/Oct/2022

**Keywords:** Herpes Simplex Virus Epithelial keratitis aciclovir



## INTRODUCCIÓN

La principal causa de queratitis infecciosa es por el virus Herpes Simplex (VHS), por otro lado, también es la principal causa de ceguera infecciosa en países desarrollados. Se estima que a nivel mundial hay de 1 a 1.5 millones de casos, pero se cree que se encuentra subestimado y se calcula que en países en vías de desarrollo es mucho mayor que en países desarrollados [1]. De la queratitis secundaria a cuadros virales va a variar mucho por la epidemiología de cada región, pero la mayoría de los cuadros son principalmente por VHS-1 y virus de varicela zoster. Ambos agentes suelen ocasionar recurrencias, las cuales pueden generar alteraciones en la agudeza visual de los pacientes.

La queratitis se va a clasificar según la parte de la córnea que se encuentre afectada en el cuadro, se divide en queratitis epitelial, estromal y endotelial. En este artículo se hace referencia a la tipo epitelial, esto debido a que suele ser el cuadro clínico más común y el que se presenta en el primer episodio de queratitis herpética en la mayoría de pacientes [2].

## Metología

Se revisaron múltiples artículos publicados en revistas científicas en los últimos cinco años, se usaron las palabras claves “queratitis herpética”, “herpetic keratitis”, “Herpes Simplex Virus”, “Virus Herpes Simplex”, “queratitis herpética epitelial”, “Epithelial herpetic keratitis”. Los criterios de inclusión utilizados para los artículos fueron los que presentaban enfoque en fisiopatología, factores de riesgo, clínica, diagnóstico y tratamiento médico. La búsqueda se enfocó en factores de riesgo de la enfermedad, clínica, diagnóstico y tratamiento, debido a esto se excluyeron artículos no relacionados a este manejo. Entre las bases utilizadas para buscar estos artículos destacan Google Scholar, PUBMED y Scielo. Los artículos utilizados eran escritos tanto en español como en inglés, y de múltiples países alrededor del mundo.

## Virus Herpes Simplex

El virus Herpes Simple es de ADN de doble cadena lineal, parte de la familia Herpesviridae y subfamilia alphaherpesviridae [2]. Existen dos tipos de virus Herpes Simplex; el VHS-1 y el VHS-2. A nivel mundial se estima que un 90% de las personas han sido expuestas a infección por VHS-1, este virus es la principal causa de queratitis infecciosa. Mientras que el tipo 2 es menos común que cause queratitis y suele afectar generalmente a nivel de genitales y quedar latente en ganglios sacros, pero no es exclusivo de estos [3]. Esto no significa que no pueda llegar a tener afectación corneal, se suele ver en la transmisión vertical en mujeres embarazadas [1].

## Epidemiología

La infección por herpes simplex se encuentra alrededor de todo el mundo, se estima que a nivel global un 67% tiene seroprevalencia por este patógeno. Se estima que en países en vías de desarrollo, este número es mayor. En una revisión sistemática sobre la prevalencia de VHS-1 en Latinoamérica y el Caribe, se reportó seroprevalencia de 60% en niños y de 90% en adultos. La seroprevalencia aumenta con la edad, pero la mayoría de primoinfecciones fue durante la infancia, no hubo mayor diferencia en cuanto a género [4].

A nivel global, el riesgo de desarrollar queratitis por VHS durante la vida es de un 1%. De los pacientes que presentan este cuadro, una tercera parte de ellos va a tener recurrencias y su riesgo sigue aumentando con la edad [5].

## Fisiopatología

La principal vía de transmisión es por contacto directo entre el virus y la mucosa oral, donde inicia su replicación e invasión a otras células vecinas. Una vez en la mucosa oral, viaja a través de los nervios por transporte

anterógrado al ganglio trigémino, donde queda latente [1]. Posterior a esto, en caso de una reactivación, viaja desde el ganglio hacia el ojo por transporte retrógrado. Diferentes factores van a hacer posible esta reactivación, por ejemplo: fiebre, luz UV, uso de lentes de contacto, uso de gotas de prostaglandinas [5], cirugía oftalmológica reciente, terapia inmunosupresora o estrés [6]. Se ha documentado que las recurrencias pueden ser causadas no solo por este transporte del ganglio trigeminal, sino también por permanencia del virus en estado latente en epitelio y estroma de la córnea [1].

A pesar de no ser tan común como por contacto con mucosa oral, puede haber transmisión por contacto con mucosas oculares, suele ser asintomática pero puede tener como manifestaciones clínicas iniciales blefaritis, conjuntivitis folicular y queratitis epitelial [7].

## **Manifestaciones clínicas**

La queratitis herpética suele presentarse en la mayoría de los casos como tipo epitelial, este es generalmente el primer cuadro que se presenta en pacientes con afectación ocular por VHS. El cuadro clínico de la primera queratitis herpética epitelial es por lo general asintomático, en caso que si presente sintomatología, esta suele ser leve [6].

Cuando el paciente presenta sintomatología suele incluir dolor, lo que impulsa a los pacientes a consultar de forma temprana. Otros síntomas que pueden quejar los pacientes incluyen sensación de cuerpo extraño, fotofobia, disminución de agudeza visual, lagrimeo [8], prurito e inyección conjuntival [9]. El cuadro es en la mayoría de los casos unilateral y los pacientes presentan mejoría posterior a las primeras dos semanas [9], a pesar de esto hasta en un 12% puede haber una presentación bilateral [3]. La queratitis herpética epitelial tiene diferentes

presentaciones clínicas: la dendrítica, la geográfica, la punteada superficial y la marginal, en orden de más común a menos común [5].

Queratitis herpética epitelial (QHE) dendrítica es el tipo más común, aproximadamente la mitad de los pacientes con QHE tiene esta presentación. Van a tener una clínica con dolor que puede ser hasta severo, pueden alterar la agudeza visual, además de los previamente mencionados. En la examinación previo a la aplicación de fluoresceína se evidencian dendritas corneales que pueden ser lineales y luego se ramifican con bulbos terminales [10,11]. Posterior a esto, se puede ver un patrón llamado “rama de árbol muerto”, a pesar de que es común observarlo, no es patognomónico [5].

Cuando la QHE dendrítica aumenta de tamaño esto puede ocasionar una QHE geográfica, esto suele ocurrir en el 10-22% de los casos (varía según bibliografía) [1]. Va a causar clínica similar a la dendrítica pero va a tener un tiempo de recuperación mayor. Cuando se tiñen con fluoresceína se va a evidenciar un defecto epitelial grande, por el cual el tinte se disemina rápidamente.

La QHE superficial punteada suele ser la lesión inicial en la mayoría de QHE, por lo cual a pesar que autores mencionan que tiene una incidencia de aproximadamente un 4% de los casos, esta se encuentra subestimada. Al ser la lesión inicial, esta puede progresar a tipo dendrítica debido a que aumenta la replicación viral, se edematizan las células y se afectan las vecinas [1]. Este tipo de QHE no suele generar alteraciones en la agudeza visual. Se puede ver antes del uso de fluoresceína una disminución de la reflexión en la córnea durante el examen con lámpara de hendidura, posterior a la tinción se va a notar un patrón punteado [5].

El último tipo de QHE es la tipo marginal, límbica o periférica, que es la menos común. Como su nombre lo indica, afecta el limbo corneal y sus cercanías, es el tipo más doloroso. Puede estar acompañado de

epiescleritis o conjuntivitis. Tiñen con fluoresceína en forma de luna creciente. Suelen tener menor respuesta a tratamiento y un período de curación menor al resto.

## Diagnóstico

El diagnóstico de QHE suele ser principalmente realizado por la clínica y examinación del paciente [9], a pesar que en muchos casos el tratamiento es

instaurado posterior a la consulta, muchos autores recomiendan la confirmación por medio de estudios de laboratorio en caso de que haya duda o no sea el cuadro típico dendrítico [7].

Es esencial a la hora de examinar a un paciente con historia sugestiva o con historia de QH previa una examinación con lámpara de hendidura. En la mayoría de casos de QHE, se va a encontrar el patrón clásico de dendritas, se utiliza fluoresceína o rosa de bengala para teñir estas úlceras dendríticas y hacer un diagnóstico clínico. En otros casos van a haber úlceras geográficas con formas diferentes, las cuales no van a dar un diagnóstico certero.

En casos donde no se pueda confirmar con solo clínica el diagnóstico de QHE, se deben utilizar métodos de laboratorio que permitan identificar la etiología. Entre las diferentes técnicas para diagnóstico por laboratorio se incluyen la identificación del ADN del VHS, un cultivo viral, serologías, inmunofluorescencias, entre otros.

El método más utilizado de laboratorio es la detección del ADN viral por medio de PCR, este puede ser detectado en película lagrimal, córnea, conjuntiva y humor acuoso [1]. La PCR lo que permite es la amplificación de material genético de esta forma hasta una muy pequeña porción del ADN se puede utilizar para detectar la presencia de algún patógeno [12]. Una desventaja de este método es que se prefiere utilizar tejido corneal por su sensibilidad, el cual se recolecta por medio de un raspado corneal, en estos pacientes dependiendo del cuadro pueden tener adelgazamiento corneal.

Debido a que la mayoría de los cuadros clínicos se deben a una reactivación del VHS, realizar serologías tiene poco uso clínico. Presenta una baja sensibilidad y especificidad, una serología negativa no descarta el diagnóstico. Al ser una infección tan globalizada es común encontrar IgG positivos en adultos. La serología puede ser útil en cuadros atípicos en niños donde se puede utilizar IgM en busca de primoinfección.

## Tratamiento

La queratitis herpética tiene una recuperación espontánea en un 50% de los casos, sin embargo, al usar tratamiento médico se logra disminuir la sintomatología

y la duración de la enfermedad; asimismo se logra prevenir la pérdida de agudeza visual y disminuir la tasa de recurrencia [1,9].

En 1998 se realizó un estudio con fin de definir el manejo para la queratitis llamado Herpetic Eye Disease Study, conocido por sus siglas en inglés como HEDS. En este estudio se demostró una reducción del 45% en la recurrencia del HSV-1 ocular con la administración de Aciclovir de 400mg cada 12 horas por 12 meses [1].

Los agentes antivirales son el tratamiento de elección para la QHE, existen diversos tipos de antivirales, entre los cuales se encuentran:

- Análogos de nucleósidos (Aciclovir, Ganciclovir, Valaciclovir y Triflurotimidina): entre estos fármacos, el Aciclovir es el agente preferido como uso tópico y el Valaciclovir como uso oral si están ambos disponibles [7, 13]. No obstante, presenta una desventaja y es que el Aciclovir solamente ataca la fase

de replicación y los virus ya activos, por lo que no son eficaces en la eliminación de una infección latente por HSV [7].

- Inhibidores de la ADN polimerasa (Foscarnet): se ha visto eficacia en casos de resistencia al Aciclovir tópico.
- Inhibidores de la helicasa-primasa (Pritelivir y Amenamevir): han demostrado eficacia como tratamiento de la QH, sin embargo, aún se encuentran en fase de ensayo clínico.

Otro fármaco utilizado pero que aún sigue siendo experimental es el Interferón 2B por lo que aún no se cuenta con suficiente información [14].

La respuesta al uso de terapia tópica ocurre entre el segundo y quinto día y suele haber resolución completa de la enfermedad a las dos semanas [15]. La terapia tópica se debe reducir rápidamente después de la respuesta inicial y suspenderse después de la curación completa, generalmente dentro de los 10 a 14 días. El uso de Aciclovir oral es tan efectivo como los antivirales tópicos, una ventaja de este es la disminución de riesgo de toxicidad ocular por lo que se recomienda su uso en pacientes inmunocomprometidos y pacientes pediátricos [15].

A diferencia de la queratitis estromal, la queratitis epitelial no requiere el uso de corticosteroides tópicos como parte de su manejo [6,9].

Como otros métodos de tratamiento, Lee en su artículo comparó distintos estudios donde se realiza desbridamiento por frotamiento mínimo como tratamiento de la QHE y llega a la conclusión de que el desbridamiento tiene una eficacia débil y carece de coherencia para el tratamiento. No obstante, en el caso de contraindicación para el uso de agentes antivirales se podría tomar como un tratamiento alternativo [14].

## **Resistencia al aciclovir**

Se ha documentado principalmente en pacientes inmunodeprimidos, incluidos los pacientes atópicos. Esta resistencia se debe en la mayoría de los casos a mutaciones en el gen del virus TK, por lo que se debe analizar mediante pruebas PCR [7].

Se sospecha en lesiones que no han curado después de dos semanas de inicio del tratamiento y con resultado positivo en la prueba de PCR. Se recomienda utilizar Aciclovir en dosis aumentada de 800mg 5 veces al día o Valaciclovir 1g 3 veces al día durante una semana [7,16], también se han visto buenos resultados con Foscarnet 2,6 mg cada 2 horas durante 2 semanas, sin embargo, cabe aclarar que este último no ayuda a prevenir la recurrencia [6, 7, 16].

La resistencia ha creado gran preocupación debido a que el Aciclovir no solamente es el medicamento de primera línea, sino también ayuda en la profilaxis a largo plazo por lo que se recomienda una adecuada vigilancia en pacientes que se sospeche de resistencia [6].

## **Recurrencia**

García analizó distintos estudios sobre el manejo de QH, llegando a la conclusión de que los pacientes tienen un 27% de recurrencia al año, 18% a los 2 años y de 12% a los 3 años; a su vez, estos pacientes tienen un factor de riesgo 14 veces mayor que la población en general para desarrollar una infección primaria por Herpes Simplex [1].

## Complicaciones

A medida que avanza la enfermedad, las lesiones oculares se pueden ir agravando hasta llegar a la pérdida visual por la generación de fibrosis o cicatrices

[3], esto genera disminución de la calidad de vida y aumento en la atención a servicios de salud.

Entre las principales complicaciones están la disminución de la sensibilidad corneal, aumento de infecciones bacterianas y ojo seco [8], también se puede observar neovascularización [3,6] y reactivación de la enfermedad por latencia del VHS.

## CONCLUSIÓN

El DSD es una entidad clínica subdiagnosticada que se relaciona con desenlaces desfavorables y aumento en la mortalidad. Como se pudo observar en esta revisión, las herramientas diagnósticas para DSD son insuficientes, por lo cual se debe ampliar el estudio para optimizar el diagnóstico y manejo de esta entidad; así como ampliar la investigación de la relación que parece haber entre DSD y DLB, ya que esto podría ayudar al manejo temprano del paciente y preparación de los familiares para el eventual desarrollo de este tipo de demencia.

## Declaración de conflicto de interés

Las autoras manifiestan que no hay conflictos de interés para este artículo.

## Financiamiento

No existen fuentes de financiamiento públicas o privadas para este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acevedo FG. Queratitis por herpes simple: revisión de literatura. Revista Sociedad Colombiana de Oftalmología. 2018;51(2):105-14.
2. Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. The ocular surface. 2019 Jan 1;17(1):40-9.
3. Harris KD. Herpes simplex virus keratitis. Home healthcare now. 2019 Sep 1;37(5):281-4.
4. Sukik L, Alyafei M, Harfouche M, Abu-Raddad LJ. Herpes simplex virus type 1 epidemiology in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analytics. PloS one. 2019 Apr 22;14(4):e0215487.
5. Labetoulle M, Boutolleau D, Burrell S, Haigh O, Rousseau A. Herpes simplex virus, varicella-zoster virus and cytomegalovirus keratitis: Facts for the clinician. The Ocular Surface. 2021 Jul 24.
6. Cedeño MS, López GI, Bravo SJ, Gutierrez MI. Etiología y factores de riesgo de la queratitis herpética. RECIMUNDO. 2019;3(4):606-23.
7. Sibley D, Larkin DF. Update on Herpes simplex keratitis management. Eye. 2020 Dec;34(12):2219-26.

8. Roozbahani M, Hammersmith KM. Management of herpes simplex virus epithelial keratitis. *Current opinion in ophthalmology*. 2018 Jul 1;29(4):360-4.
9. Azher TN, Yin XT, Tajfirouz D, Huang AJ, Stuart PM. Herpes simplex keratitis: challenges in diagnosis and clinical management. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2017;11:185.
10. Tsai YE, Weng TH. Dendritic epithelial keratitis in primary herpes simplex infection. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2021 Nov;114(11):820-1.
11. Valerio GS, Lin CC. Ocular manifestations of herpes simplex virus. *Current opinion in ophthalmology*. 2019 Nov 1;30(6):525-31.
12. Cedeño Romero AG, Guzñay AM, Coello CE, Peralta TA. Queratitis herpética. Diagnóstico y Tratamiento. *RECIMUNDO*. 2019;3(4):549-70.
13. Cabrera-Aguas M, Kerdraon Y, Symes RJ, McCluskey P, Samarawickrama C, Rawlinson W, Watson SL. Development, implementation, and evaluation of treatment guidelines for herpes simplex keratitis in Sydney, Australia. *Cornea*. 2020 Jul 1;39(7):834-40.
14. White ML, Chodosh J. Herpes simplex virus keratitis: a treatment guideline. *Hoskins Center for Quality Eye Care and American Academy of Ophthalmology Website*. 2014 Jun.
15. Wang J, Cherfan DG, Goshe JM. Utility of HSV Serology for Chronic Corneal Pathology. *Eye & Contact Lens*. 2020 May 1;46(3):190-3.
16. Parro Martin M, Sánchez Cuervo M, Pueyo Lopez C, GÓMEZ DE SALAZAR LÓPEZ DE SILANES E, ARNALICH MONTIEL F, BERMEJO VICEDO T. Tratamiento de la queratitis herpética resistente a aciclovir y ganciclovir: a propósito de una serie de casos. *OFIL-ILAPHAR*. 2018;28(4):333-4.