

Queratoplastia penetrante con y sin terapia antiviral en la queratopatía herpética

Penetrating keratoplasty with and without antiviral therapy in herpetic keratopathy

Miguel O. Mokey Castellanos^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6966-0301>

Mirta Beatriz Álvarez Rivero² <https://orcid.org/0000-0001-5611-7679>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

²Hospital Pediátrico Docente “Borras-Marfán”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: migueldokey@infomed.sld.cu

RESUMEN

Objetivo: Identificar el resultado óptico o terapéutico de la queratoplastia penetrante en pacientes con queratopatía herpética.

Métodos: Se realizó una investigación descriptiva, transversal, donde se expusieron los resultados del alcance de la queratoplastia penetrante por queratopatía herpética, operados en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, de La Habana.

Resultados: La muestra fue de 33 queratoplastias penetrantes. Con fines ópticos sumaron 24 (72,7 %) y tectónicas 9 (27,3 %). En 5 de estas la agudeza visual fue menor o igual a 0,3. En el total de la muestra, 9 opacificaron, 11 sufrieron complicaciones posquirúrgicas, 8 recurrieron en queratoplastias penetrantes ópticas y 6 en queratoplastias penetrantes terapéuticas. Se rechazaron 7 queratoplastias penetrantes ópticas (33,3 %) y 4 queratoplastias penetrantes terapéuticas (4 %). Presentaron complicaciones 5 (25 %) con queratoplastias penetrantes ópticas y 6 (55,6 %) con queratoplastias penetrantes terapéuticas. En el posquirúrgico 22 (66,6 %) tenían agudeza visual mayor o igual a 0,3 ($p=0,0000$).

Conclusiones: La inactividad de la enfermedad viral corneal beneficia el pronóstico del injerto por queratopatía herpética en las opacidades de las queratoplastias con fines ópticos. Queda demostrado que el uso de antivirales pre y posoperatorios disminuye la recidiva de la enfermedad herpética sobre el injerto y el rechazo, al lograr mejor agudeza visual y mayor

viabilidad. La severidad inflamatoria posquirúrgica se asocia con la enfermedad viral activa o afección de origen inmune al realizar el trasplante, conexos a las complicaciones post queratoplastia.

Palabras clave: Queratopatía herpética; queratoplastia penetrante, trasplante corneal penetrante.

ABSTRACT

Objective: Identify the optical or therapeutic outcome of penetrating keratoplasty in patients with herpetic keratopathy.

Methods: A descriptive cross-sectional study was conducted in which a presentation was made of the results of the scope of penetrating keratoplasties for herpetic keratopathy performed at Hermanos Ameijeiras Clinical Surgical Hospital in Havana.

Results: The sample was 33 penetrating keratoplasties: 24 optical (72.7%) and 9 tectonic (27.3%). Visual acuity was lower than or equal to 0.3 in 5 of them. Of the total sample, 9 opacified, 11 had postoperative complications, 8 recurred in optical penetrating keratoplasties, and 6 in therapeutic penetrating keratoplasties. Rejection occurred in 7 optical penetrating keratoplasties (33.3%) and 4 therapeutic penetrating keratoplasties (4%). Complications were observed in 5 (25%) optical penetrating keratoplasties and 6 (55.6%) therapeutic penetrating keratoplasties. In the postoperative period 22 (66.6%) had a visual acuity greater than or equal to 0.3 ($p= 0.0000$).

Conclusions: Inactivity of corneal viral disease benefits the prognosis of grafting due to herpetic keratopathy in opacities of optical keratoplasties. Pre- and postoperative antivirals were found to reduce the recurrence of herpetic disease on the graft and rejection, achieving better visual acuity and greater viability. Postoperative inflammatory severity is associated to an active viral disease or an immune disorder at the time of the grafting resulting in post keratoplasty complications.

Key words: Herpetic keratopathy; penetrating keratoplasty; penetrating corneal transplant.

Recibido: 26/11/2019

Aceptado: 10/01/2020

Introducción

La queratopatía herpética (QH) es una de las causas más frecuentes de opacidad corneal de origen viral, difundida en todos los climas, producida por la infección humana por el virus de herpes simples tipo I. Los herpes virus agrupan los herpes virus simples (HVS), el virus varicela Zoster (VZV), el citomegalovirus (CMV), el virus Epstein Barr (EBV) y los virus herpes humanos.^(1,2,3,4,5,6,7,8)

El hombre es el único reservorio natural de esta enfermedad; tiene dos presentaciones clínicas: el tipo I es el que infecta el ojo, la cara, la boca y la faringe; el tipo II es el que infecta los genitales y al recién nacido. En este último, se produce a veces con mayor gravedad clínica. El diagnóstico, por lo general, es clínico porque la identificación del virus en cultivos celulares, aunque es confirmativa, tiene técnica de laboratorio compleja. Tiene dos vías de infección: la exógena, que ocurre por contacto directo con secreciones del infectado a través de las mucosas o la piel, y la vía endógena cuando el portador disemina por conducto transneuronal el virus desde el ganglio de Gasser donde se perpetuó, relacionado con el evento que desata el herpes ocular, como es la exposición al sol, los estados catarrales, los traumas oculares, los esteroides tópicos o sistémicos y la tensión psíquica, que reactivan al virus alojado en el ganglio trigémino, que mediante los axones nerviosos alcanza el epitelio corneal.

En la queratitis herpética, las formas recurrentes son la blefaroconjuntivitis, la queratitis dendrítica y la queratitis epitelial geográfica. La actividad del virus sobre la córnea genera apariciones inmunológicas hipersensibles. Las variantes inmunogénicas son las queratitis estromal, intersticial o meta herpética, la disciforme, necrotizante, la queratouveitis, la segmentitis anterior y la endotelitis herpética; esta última clasificada por *Morshifar*⁷ en lineal, sectorial, disciforme y difusa. Las tres últimas producen disminución de la visión por opacidad corneal y perforación por ulceración o infección intraocular secundaria, por lo que le confieren a la QH peculiar complejidad en cada una de sus presentaciones. Es la octava causa de queratoplastia penetrante dentro de las quince más frecuentes en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. Queratoplastia (QP), es el procedimiento quirúrgico en el que la córnea dañada es remplazada por otra córnea de un cadáver humano. Es el tipo de trasplante tisular más frecuente a nivel mundial. Se realiza cuando el deterioro corneal es irreversible por tratamiento médico o la agudeza visual corregida es de 0,2 o menos.^(8,9)

Con el uso de los nuevos antivirales, los antiinflamatorios esteroideos, la pronta intervención en las diferentes presentaciones clínicas de la enfermedad y sus recurrencias, la queratoplastia solo debería ser indicada cuando la enfermedad herpética esté totalmente inactiva, salvo en los casos de queratoplastia con fin terapéutico. La etiología herpética predispone a la falla de la queratoplastia electiva porque la recurrencia de la enfermedad aumenta las posibilidades de fracaso del injerto y aumenta la incidencia de rechazo por el proceso inflamatorio de este.^(10,11,12)

Con el objetivo de identificar el resultado óptico o terapéutico de la queratoplastia penetrante en pacientes con queratopatía herpética se realizó esta investigación.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal para evaluar los resultados de la queratoplastia penetrante (QPP) en pacientes con queratopatía herpética. La muestra del estudio fueron 33 pacientes a quienes se les realizó QPP por lesiones activas o no de queratoherpes al momento del trasplante, con los criterios de inclusión y consentimiento, así como la permanencia de la investigación en el Hospital “Hermanos Ameijeiras”, de La Habana, Cuba, en el período de 1985-2018.

La QPP con fin óptico se aplicó a pacientes que presentaban enfermedad corneal inactiva con opacidad cicatrizal post queratopatía herpética, leucomas metaherpéticos o activos perforados. La queratoplastia terapéutica fue para pacientes con perforación o inminente perforación o inactivos, como reparación corneal para futuros procedimientos. Los retrasplantados se evaluaron con el resultado de la última queratoplastia, mientras para los pacientes sin antivirales no se disponía del fármaco.

Resultados

Se investigó la evolución de 33 ojos pertenecientes a 33 pacientes a quienes se les realizó queratoplastia penetrante por secuelas de queratoherpes. El 66,7 % fueron del sexo femenino. Entre las indicaciones de la queratoplastia, 24 fueron por leucomas metaherpéticos con fines ópticos (72,7 %); la terapéutica se le realizó a 9 pacientes (27,3 %); el mayor porcentaje de edad fue para los de menos de 30 años con 27,3 y le siguió el grupo de 40-49 años con 24,2 % (tabla 1).

Tabla 1 - Distribución según motivo de la queratoplastia y la edad

Edad	Motivo				Total	
	Óptica*		Terapéutica**			
	No	%	No	%	No	%
< 30	6	18,2	3	9,1	9	27,3
30-39	4	12,1	2	6,1	6	18,2
40-49	6	18,2	2	6,1	8	24,2
50-59	4	12,1	0	0,0	4	12,1
> 60	4	12,1	2	6,1	6	18,2
Total	24	72,7	9	27,3	33	100,0

*Leucomas metaherpéticos.

**Perforación o inminente perforación.

Seis pacientes (18 %) refirieron antecedentes patológicos (AP) en recurrencia, rechazo y opacificación (TT); uno no empleo fármacos antivirales (FAV) sistémico (Px con insuficiencia cardíaca) y permaneció transparente; cuatro pacientes utilizaron FAV sistémicos pre, trans y posoperatorios, quienes refirieron AP de tuberculosis (permaneció transparente), artritis reumatoide y neuralgia del trigémino (presentó recurrencia, opacificación y evolucionó a ptisis bulbar). Otro con artritis reumatoide presentó recurrencia, opacificación y desarrolló reblandecimiento corneal y endoftalmitis. Finalmente el paciente con antecedente de asma sufrió rechazo, pero permaneció transparente (tabla 2).

Tabla 2 - Distribución de pacientes con antecedentes patológicos según uso de fármacos antivirales y evolución

Uso de antivirales	Viabilidad del trasplante				Significación (p)	Riesgo
	Opaco		Transparente			
	No.	%	No.	%		
Sistémicos preoperatorios						
Si	5	15,2	15	45,5	0,0487	1,78
No	6	18,2	7	21,2		0,434-7, 343
Sistémicos posoperatorios						
Si	6	18,2	18	54,5	0,0083	5,4
No	5	15,2	4	12,1	-	1,176-24,792
Tópico preoperatorio						
Si	4	12,1	13	39,4	0,0549	0,825
No	7	21,2	9	27,3	-	0,200-3,403
Tópico posoperatorio						
Si	5	15,2	21	63,6	0.0000	17,5
No	6	18,2	1	3,0	-	2,192-139,688

$$p = 0,0280.$$

$$\text{Chi cuadrado} = 10,877.$$

Un total de 14 enfermos (42,4 %) del estudio presentaron recurrencias posquirúrgica de la queratopatía herpética, 11 (33,3 %) sufrieron rechazos, y se realizaron 8 retrasplantes (24,2 %). Permanecen transparentes 24 (72,7 %) y se opacificaron 9 (27,2 %).

En total, de los 24 pacientes con queratoplastias con fines ópticos presentaron recidivas 8 (33,3 %) y rechazos 7 (29,1 %). Posterior a la queratoplastia con fines ópticos, 5 pacientes (20,8 %) presentaron complicaciones, dos cataratas, uno desprendimiento de retina y dos procesos inflamatorios (uveítis y licuefacción corneal por necrosis).

En resumen, se presentaron en este grupo 6 (66,7 %) recurrencias, 4 rechazos (44,4 %), 3 retrasplantes (33,3 %), 3 opacificaciones (33,3 %) y 6 complicaciones posquirúrgicas (66,7 %), como muestran la tabla 3 y la figura.

Tabla 3 - Comparación general entre la evolución de la queratoplastia óptica y la queratoplastia terapéutica

Categoría de comparación	Óptico	%	Terapéutico	%
Opacos	5	20,8	4	44,4
Transparentes	19	79,2	5	55,6
Recurrencias	8	33,3	6	66,7
Rechazos	7	29,2	4	44,4
Retrasplantes	5	20,8	3	33,3
Agudeza visual menor a 0,3	5	20,8	6	66,7
Agudeza visual mayor o igual a 0,3	19	79,2	3	33,3
Complicaciones	5	20,8	6	66,7

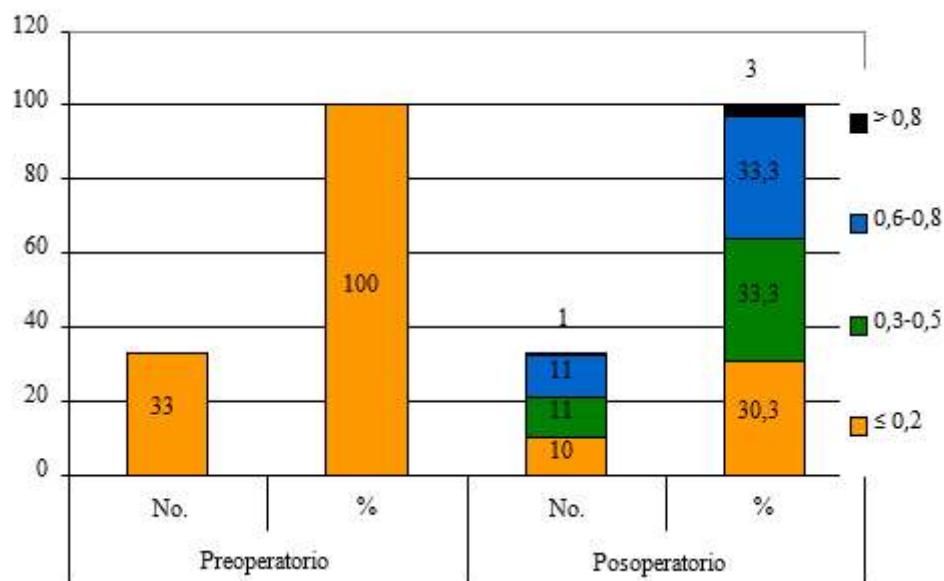


Fig. - Agudeza visual pre y posoperatoria.

Discusión

La queratoplastia penetrante alcanza un alto porcentaje de resultados satisfactorios en trasplantes primarios no complicados en lechos avasculares, por las características anatómicas

y fisiológicas de la córnea que le da privilegios inmunológicos a la evolución del injerto. Factores inmunológicos, como el rechazo previo, la vascularización y las sinequias; y no inmunológicos, tales como la enfermedad de la superficie ocular, el glaucoma y la disfunción lagrimal, incrementan el riesgo de rechazo corneal. Estos factores adversos fueron los que presentaron recurrencias de la queratopatía herpética sobre el injerto, dos con antecedentes de artritis reumatoide con el peor resultado, por ptisis con rechazo y opacificación en caliente, (11,1 %) y el otro con trasplante en frío.

El 72,7 % de la muestra corresponde a queratoplastias en frío y solo en el 27,3 % se hizo en “caliente” con fin terapéutico, agotadas otras opciones médicas terapéuticas. La queratopatía herpética es una de las causas más frecuentes de trasplante. Se ha incrementado para mejorar la visión, remover los antígenos virales en la córnea y restablecer la integridad estructural del ojo al disponerse de más antivirales e interpretarse mejor la enfermedad. ^(3,4,5,6)

Las complicaciones del trasplante por queratoherpes son más numerosas que en otras causas de injerto. En esta serie de pacientes las recurrencias se presentaron en el 33,3 % de los ópticos y un 66,7 % en los terapéuticos fue la complicación más frecuente en ambos grupos. Los rechazos fueron la segunda más frecuente, mayor para el grupo de los trasplantes “en caliente”.

En años atrás el rango de éxito se encontraba entre 45 y 68 % para la queratitis activa y entre 68 y 83 % en los casos inactivos. En este estudio fue de 79,2 % para los ópticos y de 55,6 % para los terapéuticos, evaluados a través de la transparencia del injerto. En relación con el valor obtenido en el posquirúrgico de la agudeza visual mayor a 0,3, en la que el porcentaje de éxito de las queratoplastias “en frío” se eleva a 79,2 % y el del grupo terapéutico se reduce a un 44,4 %,.

El rechazo y la recurrencia del herpes son la mayor causa de falla del injerto. Si esta se produce durante el primer año postoperatorio se incrementa el riesgo de falla del trasplante. La tasa de recurrencias varía según el tiempo de seguimiento y los criterios adoptados para su diagnóstico, con valores entre 6 y 47 % en diferentes estudios, mientras la frecuencia de rechazos oscila entre 20 y 76 % según diferentes autores. ^(9,10,11,12,13) En esta serie la recurrencia se asoció al rechazo en un 37,5 % en el caso de las queratoplastias “en frío” y un 66,6 % en las terapéuticas.

El tratamiento antiviral después de QP se emplea para minimizar la recurrencia de QH. Para *García* el tratamiento antiviral durante y posterior a la queratoplastia resulta alentador sobre la recurrencia de la queratitis herpética en la queratoplastia penetrante, el cual recomienda por su efectividad, lo que también aprueban otros autores como *Tsatsos* y *White*. El uso posoperatorio

de esteroides en la queratoplastia penetrante eleva la reactivación del herpes virus simples por inmunosupresión, razón por la que no se debe abandonar la prevención antiviral simultánea.^(16,17,18) Teniendo en cuenta los efectos secundarios tóxicos para el epitelio por la prolongada terapia tópica y la lenta cicatrización, estos son recomendados siempre que sea tolerado su uso sistémico oral. El Aciclovir oral de 200 a 400 mg 5 veces al día provee la concentración superior a la mínima inhibitoria del HVS en lágrimas y humor acuoso. Esta terapia posterior a la queratoplastia penetrante en la queratopatía herpética fue utilizada en la mayoría de los pacientes de esta investigación con eficacia para reducir la recurrencia del QH en la QP, manifestación más inmunológica que infecciosa de la queratitis herpética, superior en la profilaxis más que en la fase aguda de la inflamación, así como en la reducción del fracaso del injerto.

Las pruebas estadísticas aplicadas a los resultados de antivirales muestran la relación directa entre el uso pre-posoperatorio, sistémico o tópico y la evolución satisfactoria del trasplante óptico o tectónico. En los que tienen peor pronóstico con ulceración estromal se trata el proceso inflamatorio por 12 meses o más y entonces se realiza el trasplante. El pronóstico de QP en perforaciones corneales en fase activa ha sido desalentador por la inflamación de un receptor que predispone a complicaciones posquirúrgicas; no obstante, se realiza para salvar el bulbo ocular y simultanear su preparación para un trasplante con otros fines, en particular el óptico. En los trasplantes por queratitis herpética, el diagnóstico diferencial de rechazo y de recurrencia, en la forma de queratouveítis herpética, que presentan inflamación en la cámara anterior y la córnea, son de alto riesgo y se tratan con intensidad, tanto para el rechazo esteroide tópico con alta frecuencia como para la recidiva de infección herpética, con Aciclovir oral 400 mg 5 veces al día y deben también mantenerse en profilaxis antiviral oral prolongada; y Aciclovir oral 400 mg 2 veces al día.^(19,20)

Conclusiones: Se identificó que la inactividad de la enfermedad viral mejora el pronóstico de la supervivencia del injerto corneal para el leucoma meta herpético. Se comprobó que la utilización de antivirales pre y posoperatorios disminuye la posibilidad de recidiva de la enfermedad herpética sobre el injerto y el rechazo, lo que aumenta su viabilidad. Se identificó de forma positiva la mejoría en la agudeza visual corregida de las queratoplastias en inactividad inflamatoria.

La catarata, las recurrencias y los traumas dehiscentes constituyeron las complicaciones más frecuentes posteriores a la queratoplastia, asociados con antecedentes de origen inmune y enfermedad viral activa. Queda demostrado que se obtienen mejores resultados en las queratoplastias con fines ópticos.

Referencias bibliográficas

1. Krachmer J, Mannis M, Holland E. Cornea e-book. Ámsterdam: Elsevier; 2010: 967-8.
2. Liesegang T. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. Cornea. 2001;20:1
3. The herpetic eye disease study group: Predictors of recurrent herpes simplex virus keratitis. Cornea. 2001;20:123-8.
4. Inoue Y. Review of clinical and basic approaches to corneal endotelitis. Cornea. 2014;33(Suppl. 11):53-8.
5. Herpetic Disease Study Group. Psychological stress and other potential triggers for recurrences of herpes simplex virus eye infections. Arch Ophthalmol. 2000;118(12):1617-25.
6. Pérez-Santoja JJ, Hervás-Hernandis JM. Queratitis infecciosas. Fundamentos, Técnicas Diagnósticas y Tratamiento. Ergon; 2006.
7. Moshirfar M. A review of corneal endotheliitis and endotheliopathy: differential diagnosis, evaluation and treatment. Ophthalmol Ther. 2018 [acceso: 22/01/2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40123019-0169-7>
8. Mokey Castellanos MO. Indicaciones de la queratoplastia en un centro de referencia nacional. Rev Cubana Oftalmol. 2000;13(1):30-4.
9. Santics U. Changing trends in corneal graft surgery: a ten year review. Int J Ophthalmol. 2016;9(1):48-52.
10. Fuchsluger TA, Kruse FE. High-Risk Corneal Transplantation. Cour Ser Bas Karg. 2015;6:74-80.
11. Gittins-Núñez LO. Risk factors and rejection frequency in patients undergoing penetrating keratoplasty. Rev Med Inst Seg Soc. 2016;54(2):2.
12. Mokey Castellanos MO. Rechazo y Retrasplante Corneal. Rev Cubana Oftalmol. 2007 [acceso: 22/01/2019]. 20(2). Disponible en <http://www.Revcuboftalmol@infomed.sld.cu>
13. Mohammad-Reza J. Traumatic wound dehiscence following corneal transplantation. J Ophthalmic Vis Res. 2012;7(3):214.
14. Boyton Grace E, Wordward MA. Evolving Techniques in corneal transplantation. Curr Surg Rep. 2016;3(2):5.
15. Hill JC. The mechanism and management of corneal graft rejection. Hill Kugler Publications; 1996.

16. García L, Almaraz García M, Herreras JM. Análisis retrospectivo del efecto del tratamiento con aciclovir vía oral sobre el resultado final de las queratoplastias realizadas por queratitis herpética. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología; 1998.
17. Tsatsos M, Mac Gregor C, Athanasiadis I, Moschos MM, Hossain P, Anderson D. Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents. Clin Exp Ophthalmol. 2016;44(9):824-37.
18. White ML, Chodosh J. Herpes simplex virus keratitis: a treatment guideline. American Academy of Ophthalmology; 2014.
19. Tuli SS, Chodosh J. Herpes simplex virus: diagnosis and management. Ophthalmic News & Education Network: American Academy of Ophthalmology; 2014.
20. Sudesh S, Laibson PR. The impact of the herpetic eye disease. In: Mannis J, Holland EJ. Cornea. Fundamental, Diagnosis and Management. Elsevier; 2017.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Miguel O Mokey Castellanos. Es el autor principal del artículo y de todo el desarrollo de la investigación.

Mirta Beatriz Álvarez Rivero. Participó en la corrección y en la revisión bibliográfica.

Ambos autores aprueban la versión final del artículo.