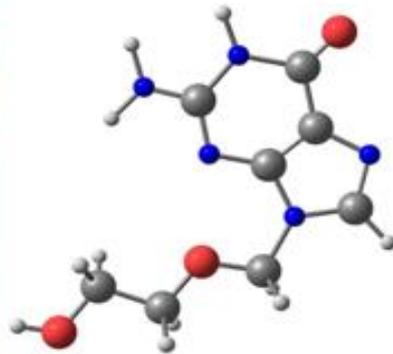


Abordaje terapéutico del herpes ocular



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia



ALICIA LÓPEZ RIVERIEGO

DOBLE GRADO EN FARMACIA Y EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

Curso 2022-2023



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Doble grado en Farmacia y en Óptica y Optometría

Abordaje terapéutico del herpes ocular

TRABAJO DE FIN DE GRADO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Alicia López Riveriego

Tutor: Antonio José León González

Departamento de Farmacología

Sevilla, junio de 2023

RESUMEN

El herpes ocular es una infección causada por el virus del herpes simple (VHS) o del herpes zóster (VHZ). El tratamiento de esta patología depende de las manifestaciones oculares de cada paciente, que pueden variar, desde una queratitis, uveítis o retinitis hasta complicaciones como el glaucoma, la queratopatía neurotrófica y la neuralgia postherpética.

El objetivo fue realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el abordaje terapéutico del herpes ocular. Para su búsqueda, se han utilizado bases de datos científicas como Pubmed, ScienceDirect, Google Académico, Dialnet y SciELO, así como algunos libros de texto y páginas web de organismos sanitarios oficiales.

Como resultados, hemos extraído de la búsqueda que en el tratamiento de las formas superficiales como la conjuntivitis y queratitis epitelial se emplea el uso de antivirales tópicos u orales. Sin embargo, para las formas más profundas como la queratitis estromal, uveítis o trabeculitis se añade un corticoide sistémico o tópico al tratamiento antiviral. El tratamiento antiviral más usado tradicionalmente para el herpes ocular son los análogos de nucleósidos, por excelencia el aciclovir. A pesar de la eficacia del tratamiento, se han creado fenómenos de resistencia, sobre todo, en la población inmunodeprimida, por lo que en los últimos años se ha aprobado el uso de otros antivirales para solventar este problema, entre los que destacan los análogos de pirofosfato, como foscarnet y análogos de nucleótido, como cidofovir.

Para la prevención del herpes ocular, además de las medidas no farmacológicas, están disponibles vacunas contra el VHZ, aunque no para el VHS.

La farmacoterapia tradicional empleada es parcialmente efectiva, sin embargo, se están desarrollando nuevos fármacos con el fin de mejorar los efectos adversos, eficacia y resistencia de los anteriores.

Palabras clave: virus del herpes simple, queratitis herpética, herpes zóster oftálmico, profilaxis del herpes ocular, aciclovir.

LISTADO DE ABREVIATURAS

ACV: aciclovir	TH: tasa de hospitalización
AINE: antiinflamatorios no esteroideos	TK: tirosina quinasa
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica	UV: radiación ultravioleta
FCV: famciclovir	VAVC: valaciclovir
FDA: food and drug administration	VHS: virus del herpes simple
GCV: ganciclovir	VHS: virus del herpes simple
HZO: herpes zóster oftálmico	VHS-1: virus del herpes simple tipo 1
IgG: inmunoglobulina G	VHS-2: virus del herpes simple tipo 2
IgM: inmunoglobulina M	VHZ: virus del herpes-zóster
NPH: neuralgia postherpética	VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
PCR: reacción en cadena de la polimerasa	VVZ: virus varicela-zóster
PCV: penciclovir	VZIG: inmunoglobulinas humanas contra el virus de la varicela zóster
QHS: queratitis del herpes simple	

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Virus del herpes simple (VHS)	7
1.1.1. Epidemiología	8
1.1.2. Etiopatología	9
1.1.3. Herpes simple ocular	10
1.2. Virus del herpes zóster (VHZ)	13
1.2.1. Epidemiología	14
1.2.2. Etiopatología	15
1.2.3. Herpes zóster ocular (HZO)	16
2. OBJETIVOS	20
3. METODOLOGÍA	21
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
4.1. Tratamiento farmacológico	22
4.1.1. Análogos de nucleósidos	22
4.1.2. Análogo de pirofosfato y análogo de nucleótido	27
4.2. Tratamiento sintomático	28
4.2.1. Corticoides	28
4.2.2. Tratamiento sintomático de la neuralgia postherpética (NPH)	30
4.3. Tratamiento no farmacológico	30
4.4. Profilaxis	31
4.4.1. Inmunización pasiva	33
4.5. Tratamientos en investigación clínica	33
4.5.1. Inhibidores de la helicasa-primasa	33
4.5.2. Interferón 2B	33
4.5.3. Nanopartículas de plata micosintetizadas	34
4.5.4. Iodim [®] , Ozodrop [®] , Dropsept [®] y Septavis [®]	34
4.5.5. Cenegermina	34
5. CONCLUSIONES	35
6. BIBLIOGRAFÍA	36

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Representación esquemática del virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1).....	8
Figura 2.	Ciclo patogénico del virus del herpes simple (VHS).....	9
Figura 3.	Queratitis epitelial recurrente del virus del herpes simple (VHS).....	12
Figura 4.	Estructura general del virus del herpes zóster (VHZ).....	14
Figura 5.	Incidencia del virus del herpes zóster (VHZ) en Europa por cada 1.000 habitantes-año.....	15
Figura 6.	Ciclo patogénico del virus de la varicela zóster (VVZ).....	16
Figura 7.	Herpes zóster oftálmico (HZO)	19
Figura 8.	Esquema de la activación del aciclovir (ACV).....	23

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Semejanzas y diferencias entre el virus del herpes simple (VHS) y virus del herpes zóster (VHZ).....	20
Tabla 2.	Resumen del tratamiento farmacológico de los antivirales análogos de nucleósidos del herpes ocular.....	26
Tabla 3.	Posología y tratamiento con antivirales análogos de nucleósidos para los distintos tipos de queratitis herpética.....	27
Tabla 4.	Resumen del tratamiento sintomático con corticoides del herpes ocular.....	30
Tabla 5.	Tratamiento sintomático de la neuralgia postherpética (NPH).....	31
Tabla 6.	Diferencias principales entre la vacuna de virus vivos atenuados y la vacuna recombinante de subunidades adyacentes.....	32
Tabla 7.	Algoritmo del tratamiento de la queratitis producida por el herpes ocular en el virus del herpes simple (VHS) y virus del herpes zóster (VHZ).....	35

1. INTRODUCCIÓN

El herpes ocular tiene una gran relevancia en todo el mundo y es causado principalmente por dos tipos de virus de la familia Herpesviridae: el virus del herpes simple (VHS) y el virus de herpes zóster (VHZ).

1.1. Virus del herpes simple (VHS)

El virus del herpes simple (VHS) es un virus de ADN de doble cadena lineal, que forma parte de la familia Herpesviridae y subfamilia Alphaherpesviridae (Quesada y Castro, 2022). Existen dos tipos, VHS-1 y VHS-2; ambos pueden causar infección en cualquier localización anatómica, sin embargo, el VHS-1 es predominantemente el agente etiológico del herpes labial, una infección que afecta principalmente a la zona bucolabial y que, principalmente se adquiere durante la infancia, mientras que el VHS-2 es el agente etiológico del herpes genital y se relaciona con el inicio de las relaciones sexuales (Irraragorri *et al.*, 2020). Los dos tipos de virus (VHS-1 y VHS-2) son especialmente contagiosos cuando hay síntomas y signos, aunque también pueden transmitirse en ausencia de ellos (OMS, 2022).

Tanto el VHS-1 como, en menor medida, el VHS-2 pueden causar infecciones recurrentes en la córnea produciendo la queratitis del herpes simple (QHS) (Sibley y Larkin, 2020). Además de enfermedades en todos los principales tejidos oculares, incluidos los párpados, la conjuntiva, el tracto uveal y la retina (Rowe *et al.*, 2012).

- **Estructura del virus del herpes simple**

El VHS-1 tiene un tamaño aproximado de 120 a 300 nm. Está compuesto de un núcleo electroopaco que contiene el genoma, rodeado por una cápside o envoltura proteica, un tegumento y una envoltura lipídica (**Figura 1**). El genoma comprende una única molécula de ADN, de 120 a 250 kb y aproximadamente 80 genes, envuelto en una cápsula icosaédrica de 162 capsómeros. Adherido a la cápside se encuentra el tegumento, una capa que contiene proteínas esenciales para la supervivencia del virus en las células huésped, por ejemplo, la proteína de cierre del huésped del virión. En la parte más externa está formado por una bicapa o envoltura lipídica con glicoproteínas incrustadas (gB, gC, gD, gH) que facilitan la unión, fusión y permeabilidad del virus a la célula huésped (**Figura 1**).

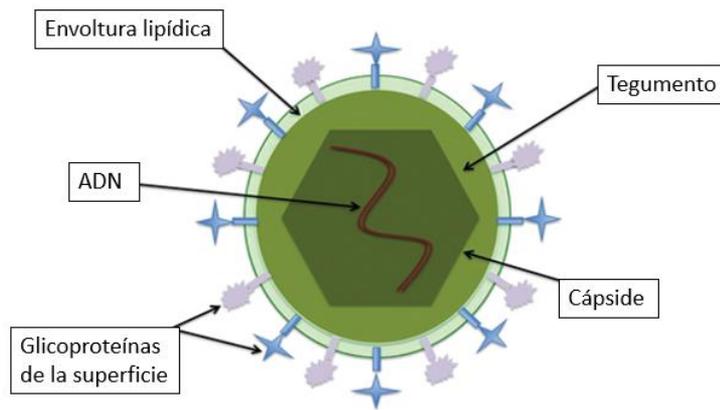


Figura 3. Representación esquemática del virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) (Modificada a partir de Tsatsos et al., 2016).

1.1.1. Epidemiología

El VHS es endémico en prácticamente todas las sociedades humanas del mundo, desde las zonas urbanas hasta las tribus nativas remotas, siendo los humanos los únicos reservorios naturales del VHS. A nivel global, en 2020, se estimó que 3.700 millones de personas menores de 50 años (67 % de la población) habían estado expuestas al VHS-1. La mayoría de estas infecciones fueron orales, sin embargo, se estimó que entre 122 y 192 millones de personas padecieron infección genital por HSV-1, ya que también puede transmitirse al área genital a través del sexo oral.

Por otro lado, 491 millones de personas de 15 a 49 años (11,3 %) fueron expuestas al VHS-2. El VHS-2 infecta a las mujeres el doble que a los hombres porque la transmisión sexual es más eficaz del hombre a la mujer. El aumento de la exposición del VHS-1 y VHS-2 es el responsable de la existencia de una carga viral latente entre la población, cuya reactivación produce la recurrencia de la enfermedad. Dicha reactivación se relaciona con la ubicación geográfica, el nivel socioeconómico, la edad y el inicio temprano de las relaciones sexuales ya que el hacinamiento, la falta de higiene, el nivel de educación y la falta de prevención aumenta la exposición a estas fuentes de infección (OMS, 2020 y 2022; Sibley y Larkin, 2020).

En pacientes inmunodeprimidos, por ejemplo, los que presentan una infección avanzada por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), el herpes puede dar lugar a síntomas más graves y recidivas más frecuentes, así como infección generalizada, meningoencefalitis, encefalitis o queratitis (OMS, 2022).

En el caso del recién nacido expuesto al VHS durante el parto, puede contraer el herpes neonatal. Este tipo de herpes es raro, con una frecuencia estimada de 10 casos por 100.000 nacidos en todo el mundo. Es una afección grave que puede producir discapacidad neurológica persistente o la muerte.

El riesgo de herpes neonatal es mayor cuando la madre ha contraído la primera infección por VHS al final del embarazo (OMS, 2022).

1.1.2. Etiopatología

En la infección por VHS se pueden distinguir tres fases: primaria, latente y recurrente (**Figura 2**).

La **infección primaria** se produce por contacto directo con las secreciones de un individuo infectado localizables en lágrimas, saliva y secreciones respiratorias, así como en la zona genital. En la mayoría de los casos, es subclínico o causa síntomas leves de pseudogripe (Zannella *et al.*, 2022).

Tras la infección primaria, el virus migra a las terminaciones nerviosas sensoriales del nervio trigémino, donde permanece en un **estado latente** dentro del núcleo de las neuronas. (Zannella *et al.*, 2022).

La **recurrencia** se produce por la reactivación del estado de latencia que puede ser desencadenada por algunos estímulos locales (lesiones cercanas a las áreas inervadas por neuronas infectadas) o generales (estrés, fiebre y cambios hormonales), que determinan una nueva migración del virus desde la neurona hacia la superficie inervada por el nervio. Por lo tanto, durante un evento de reactivación, el virus puede manifestarse en el sitio original de la infección, o en cualquier otro sitio inervado por el ganglio infectado. La reactivación dura varios días hasta que el virus vuelve al estado latente (Zannella *et al.*, 2022).

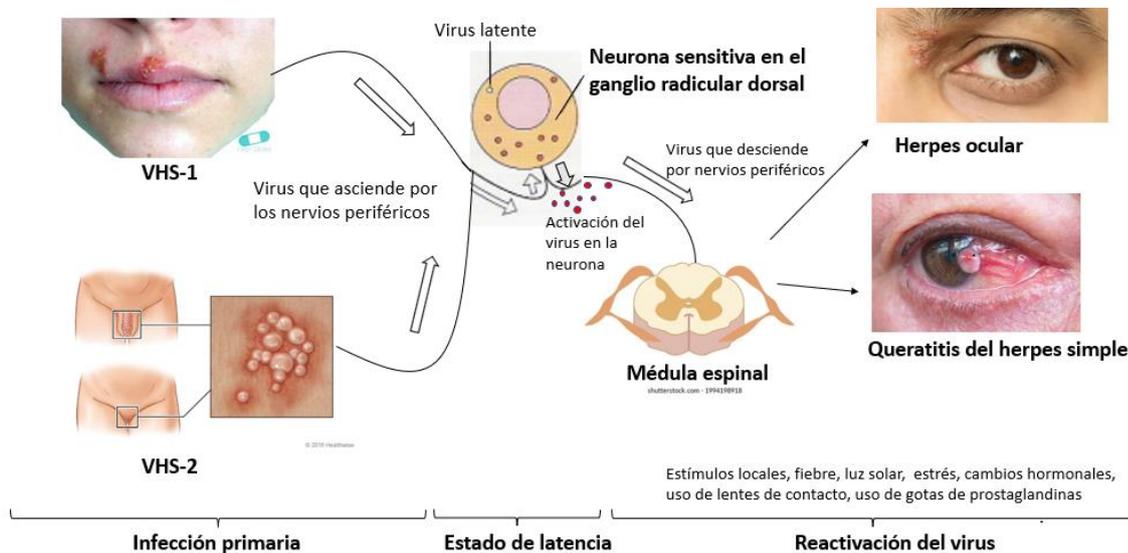


Figura 4. Ciclo patogénico del virus del herpes simple (VHS) (Figura de elaboración propia).

1.1.3. Herpes simple ocular

El ojo puede verse afectado durante la infección herpética primaria o, más comúnmente, durante su reactivación (Zannella *et al.*, 2022). En el caso de la reactivación, viaja desde el ganglio hacia el ojo por transporte retrógrado, cuyos factores predisponentes son la luz ultravioleta (UV), el uso de lentes de contacto, el uso de gotas de prostaglandinas, la cirugía oftalmológica reciente, la terapia inmunosupresora o el estrés. 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 (Quesada y Castro, 2022).

La QHS por VHS representa la principal causa de úlceras corneales y ceguera en el mundo. Su incidencia alcanza los 1,5 millones de casos cada año en todo el mundo, incluidos más de 40.000 casos nuevos que provocan daños visuales graves (Zannella *et al.*, 2022). En los países desarrollados, la incidencia de la QHS oscila entre 10 y 30 por cada 100.000 habitantes al año, con una prevalencia de 149 por cada 100.000 habitantes, siendo esta la mayor causa de ceguera corneal en los países desarrollados (Sibley y Larkin, 2020). Cabe destacar que las manifestaciones clínicas de las infecciones oculares primarias por VHS-1 tienden a manifestarse en jóvenes o adultos jóvenes. De hecho, algunos estudios a largo plazo del VHS-1 ocular en los Estados Unidos y Gran Bretaña encontraron que la edad media de la primera aparición era de 37 años y 25 años respectivamente (Rowe *et al.*, 2012).

- **Manifestaciones oculares**

Las principales manifestaciones de las enfermedades herpéticas oculares recurrentes son la queratitis epitelial, la queratitis estromal, la endotelitis y la uveítis (Zannella *et al.*, 2022).

- La **queratitis epitelial** suele ser una de las manifestaciones más comunes del herpes ocular producida por el VHS, ya que representa el 60 % de los casos oculares del VHS-1. El cuadro clínico de la primera queratitis herpética epitelial es generalmente asintomático. En el caso que el paciente presente sintomatología, esta suele ser leve. Cuando el paciente presenta sintomatología suele incluir dolor, así como sensación de cuerpo extraño, fotofobia, disminución de agudeza visual, lagrimeo, prurito e inyección conjuntival. En la mayoría de los casos, se presenta de forma unilateral y los pacientes suelen presentar una mejoría posterior a las primeras dos semanas. A pesar de esto, hasta en un 12 % puede haber una presentación bilateral. 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 (Quesada y Castro, 2022; Zannella *et al.*, 2022).

- La **queratitis estromal** representa el 20-48 % de los casos de herpes ocular recurrente, y es la enfermedad que más se correlaciona con la disminución de la visión debido a la cicatrización del estroma corneal, adelgazamiento, neovascularización y depósitos de lípidos que aumentan con cada

recurrencia de la infección. La inflamación del estroma puede ser focal, multifocal o difusa, y puede haber una uveítis anterior asociada. Además, podemos diferenciar la queratitis estromal no necrotizante, que puede ocurrir sin antecedentes de queratitis epitelial donde el epitelio suele estar intacto. Ocasionalmente se observa un anillo inmune o anillo de Wessely, que representa el complemento de precipitado antígeno-anticuerpo. Por otro lado, se encuentra la queratitis estromal necrotizante en el que hay necrosis, ulceración e infiltración densa del estroma, generalmente con un defecto epitelial suprayacente (Zannella *et al.*, 2022; Tsatsos *et al.*, 2016).

- La queratitis endotelial o **endotelitis** está asociada con la inflamación de las células endoteliales, aumentando el grosor corneal y la consiguiente disfunción. En concreto, la endotelitis herpética se describe típicamente de acuerdo con el patrón de la enfermedad: disciforme, difusa o lineal (Tsatsos *et al.*, 2016). La forma más común es la disciforme, la cual se caracteriza por una lesión en forma de disco central o paracentral que compromete todo el estroma corneal dando una apariencia de vidrio esmerilado, asociado a la presencia de precipitados queráticos e iritis leve a moderada. La forma lineal se caracteriza por la presencia de precipitados queráticos en forma serpigínea que progresan desde el limbo hacia el centro de la córnea asociado a edema estromal y epitelial. En la mayoría de las ocasiones se acompaña de una elevación de la presión intraocular, aparentemente por una trabeculitis (Cedeño *et al.*, 2019).

- La **uveítis anterior herpética** es una causa frecuente de uveítis por VHS y representa del 5 al 10 % de todos los casos de uveítis. Típicamente se suele presentar de forma unilateral aguda y a menudo aparece en pacientes de edad avanzada con predominio en el sexo femenino. Entre las principales sintomatologías destacan el enrojecimiento conjuntival, endotelitis, precipitados queráticos medianos o grandes y además puede ir acompañada de aumento de la presión intraocular. Típicamente, la uveítis por VHS es la atrofia del iris que puede ser segmentaria o difusa, aunque la diferencia entre ambas parece estar relacionada con la duración de la enfermedad y posiblemente con diferentes mecanismos patológicos (Wensing *et al.*, 2018).

- **Diagnóstico**

El diagnóstico se basa en la búsqueda del virus en las lesiones por detección antigénica directa, por cultivo o mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Hantz, 2018). (45) Generalmente, el diagnóstico clínico de la queratitis aguda es una enfermedad epitelial caracterizada por una úlcera dendrítica ramificada (**Figura 3A**) o úlcera geográfica (**Figura 3B**), cuya base se tiñe con fluoresceína (Sibley y Larkin, 2020; Quesada y Castro, 2022):

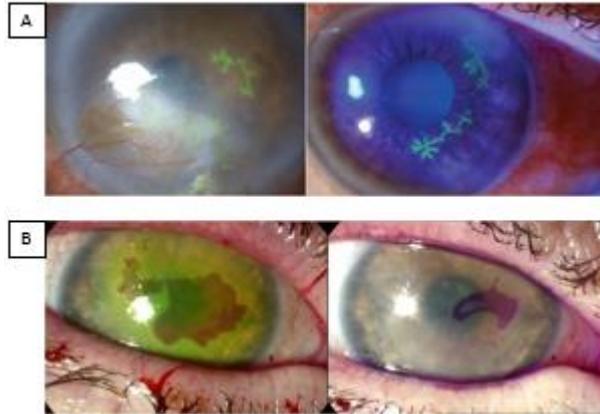


Figura 3. Queratitis epitelial recurrente del virus del herpes simple (VHS). **A.** Úlcera dendrítica ramificada teñida con fluoresceína (Sibley y Larkin, 2020; Tsatsos *et al.*, 2016). **B.** Úlcera geográfica teñida con rosa Bengala (Sibley y Larkin, 2020).

Es importante la confirmación de VHS, por lo que hay distintas técnicas para diagnosticar la QHS.

- **Identificación del ADN del VHS:** la PCR permite el diagnóstico de un defecto epitelial en la córnea. Sin embargo, no permite el diagnóstico de la queratitis estromal. Más recientemente se usa la PCR en tiempo real o cuantitativa ya que, a diferencia de la PCR tradicional (especificidad del 71,4%), permite calcular la cantidad de ADN presente en la muestra y el número de amplificación de ciclos sufridos para diferenciar si la infección es activa o latente. Se esperarían grandes cantidades de ADN en una infección activa y pequeñas cantidades en una infección inactiva o latente (Sibley y Larkin, 2020).

- **Cultivo viral:** El aislamiento del virus en cultivo tiene una especificidad del 100 %, pero una baja sensibilidad. Tras la obtención de la muestra, se mantiene a 4°C hasta colocarlas en placa sobre la monocapa de células cuyo aislamiento puede demorar hasta 10 días. A pesar de alcanzar la máxima especificidad, el cultivo se usa menos que las pruebas de PCR para el diagnóstico en los hospitales debido al tiempo invertido y los gastos ocasionados (Sibley y Larkin, 2020).

- **Identificación inmunohistoquímica de antígenos del VHS:** la inmunohistoquímica basada en fluorescencia no se usa mucho, pero es un método relativamente rápido. La especificidad es menor que la PCR, pero la sensibilidad llega al 80 %. Se debe evitar antes de la recogida de muestra la tinción con fluoresceína de la película lagrimal ya que la fluoresceína puede interferir con los anticuerpos conjugados (Sibley y Larkin, 2020).

- **Serología para anticuerpos contra VHS:** teniendo en cuenta la ubicuidad de la infección por VHS y que la queratitis por VHS no es una infección primaria sino una reactivación, hace posible el diagnóstico de la queratitis por VHS mediante la detección de anticuerpos séricos inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM). Los individuos suelen permanecer seropositivos una vez

infectados con tasas de seroreversión de 1 % y 5 % durante 15 años para VHS-1 y 2, respectivamente (Sibley y Larkin, 2020).

- **Complicaciones oculares**

Entre las principales complicaciones se encuentran: el aumento de infecciones bacterianas, ojo seco, neovascularización y la disminución de la sensibilidad corneal, en la que se puede destacar la **queratopatía neurotrófica**, la cual se desarrolla con una pérdida del brillo y una irregularidad de la superficie corneal. Pueden presentarse erosiones epiteliales puntiformes que pueden progresar a un defecto epitelial persistente con bordes suaves y poco profundos, de color gris, elevado, engrosado y enrollado (Quesada y Castro, 2022; Tsatsos *et al.*, 2016).

La queratopatía neurotrófica, además de disminuir la sensibilidad corneal, se caracteriza por una disminución del reflejo de parpadeo y producción de lágrimas como consecuencia del daño a las fibras sensoriales que inervan la córnea. Resaltar que, 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 (Tsatsos *et al.*, 2016).

1.2. Virus del herpes zóster (VHZ)

Al igual que el VHS, el virus del herpes zóster (VHZ) es un virus de ADN que infecta exclusivamente a humanos (Hernández *et al.*, 2021). Forma parte de la familia Herpesviridae y subfamilia Alphaherpesviridae (Grose, 2012). Etimológicamente, herpes es un término en latín que, a su vez, proviene del griego ἕρπης, hérpēs, del verbo ἔρπω (erpo, reptar o arrastrarse), mientras que zóster en griego significa cinturón (Hernández *et al.*, 2021).

El virus del herpes zóster (VHZ) es el resultado de la reactivación del virus de la varicela-zóster (VVZ) latente dentro de un ganglio nervioso sensorial, que a menudo se presenta décadas después de la infección inicial. La reactivación del VVZ es lo que popularmente se conoce como “culebrilla, culebrina o culebrón”. Se denomina así por la presentación de una erupción maculopapular o vesicular unilateral, conocido como sarpullido, acompañado de dolor y ardor (Mosquera, 2018; Minor y Painer, 2022; Patrias, 2007).

- **Estructura del virus del herpes zóster**

El VHZ es un virus icosaédrico de ADN de doble banda (Hernández *et al.*, 2021). (25) De dentro a fuera, el virus está compuesto por (**Figura 4**):

- El virión, que tiene un tamaño de 80-200 nm de diámetro.
- La cápside δ -icosaédrica, formada por 162 capsómeros que recubren a la molécula bicatenaria de ADN.
- El tegumento, que contiene proteínas y enzimas víricas que favorecen la interacción y la posterior replicación de los virus en las células del hospedador, así como la modulación de la respuesta inmunitaria.
- Una envoltura externa lipídica, que contiene glicoproteínas (Murray *et al.*, 2017; Prats, 2012)

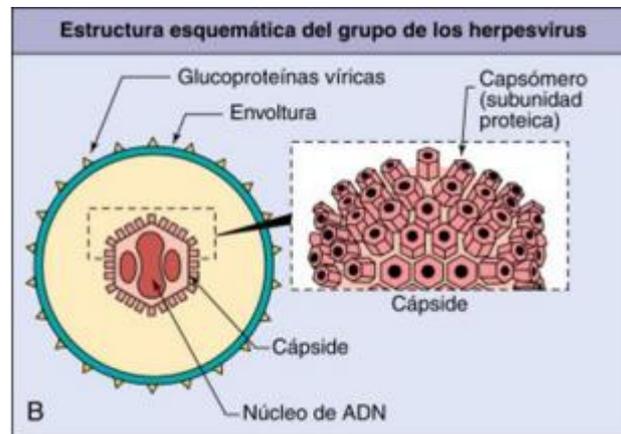


Figura 4. Estructura general del virus del herpes Zóster (VHZ) (Murray *et al.*, 2017).

1.2.1. Epidemiología

La incidencia anual del VHZ en la población europea está aumentando y es de 2,0 a 4,6 casos/1.000 habitantes-año. La incidencia general fue más baja en Islandia, Alemania y Suiza (alrededor de 2/1.000 habitantes-año), mediana en el Reino Unido, los Países Bajos y Francia (alrededor de 3/1.000 habitantes-año), y más alta en Bélgica, España e Italia (alrededor de 4/1.000 años-personas) (**Figura 5**). Esta incidencia aumenta con la edad, destacando que en pacientes mayores 50 años oscila entre el 7-8/1.000 habitantes-año, hasta 10/1.000 habitantes-año después de los 80 años. Además de la edad, la tasa de incidencia fue mayor en las mujeres que en los hombres (Pinchinat *et al.*, 2013).

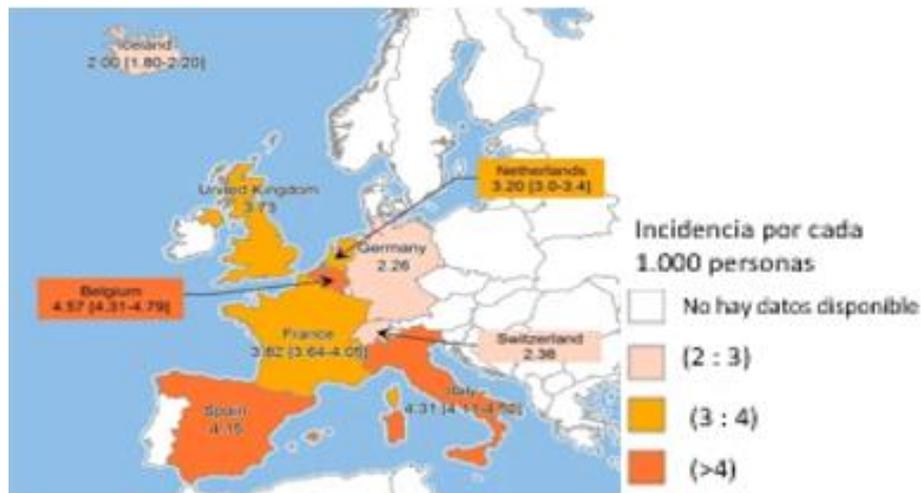


Figura 5. Incidencia del virus del herpes zóster (VHZ) en Europa por cada 1.000 habitantes-año (Modificada a partir de Pinchinat *et al.*, 2013).

Concretamente, en la población española, la incidencia del VHZ en 2021 entre la población general fue de 351,6 por cada 100.000 habitantes, mientras que la tasa de hospitalización (TH) por HZ fue 6,75 por cada 100.000 habitantes. Se ha observado que la incidencia y TH incrementó a partir de los 50 años, siendo la incidencia 625,5 por cada 100.000 habitantes y la TH 15,7 por cada 100.000 habitantes (Masa-calles *et al.*, 2021). Además, la incidencia de la complicación más característica del VHZ, la neuralgia postherpética (NPH), se estima que es del 10-15 % de los pacientes menores de 50 años, aumentando este valor hasta el 28 % en los pacientes mayores de 70 años (Mareque *et al.*, 2018).

Los estudios afirman que cuando llegan a los 40 años, la gran mayoría (99,6 %) de las personas en todo el mundo tienen anticuerpos contra el VVZ, por lo que tienen riesgo de desarrollar el VHZ mediante reactivación (Hernández *et al.*, 2021). Al envejecimiento de la población, hay que sumarle que en las últimas décadas se ha producido un aumento gradual en la incidencia del VHZ en todo el mundo debido al aumento de los factores de riesgo, así como el estrés psicológico y en aquellas personas cuya condición comprometan al sistema inmune, así como la inmunodeficiencia causada por el VIH, el trasplante de órganos o de médula ósea, las enfermedades oncológicas y hematológicas, los tratamientos inmunosupresores, etc. Además, las crecientes tasas de enfermedades crónicas respiratorias como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma o la diabetes mellitus también se asocian al incremento de la incidencia de VHZ (Koshy *et al.*, 2018; Mareque *et al.*, 2018; Lo *et al.*, 2019).

1.2.2. Etiopatología

La infección por VHZ se pueden distinguir tres fases: primaria, latente y recurrente (**Figura 6**).

La **infección primaria** comienza cuando el VVZ inicialmente invade el tracto respiratorio superior a través de gotitas respiratorias cargadas de virus. A partir de ahí, el virus progresa a través del torrente circulatorio y el sistema linfático hasta alcanzar las células del sistema reticuloendotelial. Después de aproximadamente una semana, se produce una viremia secundaria y el virus se extiende por todo el cuerpo a través de los linfocitos T hasta alcanzar la piel, produciendo la enfermedad clínica de la varicela (Minor y Painer, 2022); (Zerboni *et al.*, 2014).

Tras la infección primaria, el virus asciende desde la piel siguiendo una vía retrógrada a lo largo de los axones neuronales hasta el cuerpo de las neuronas de los ganglios sensitivos donde quedan en estado de **latencia** (Minor y Painer, 2022).

Por último, la fase de **reactivación** del estado de latencia puede ser causada por distintos factores de riesgo o desencadenantes de este cuadro, u otros factores como, la edad avanzada, el estrés físico y/o psíquico, la inmunodepresión por sida, trasplantes, neoplasias, enfermedades autoinmunes, tratamientos inmunosupresores, traumatismos, irradiación con rayos X e infecciones que produce la disminución de la inmunidad frente al virus, (Bollea-Garlatti *et al.*, 2016; Kennedy y Gershon, 2018). En este estadio, el virus se mueve de forma anterógrado hacia el tejido superficial, donde reaparece como herpes zóster (Minor y Painer, 2022). (10)

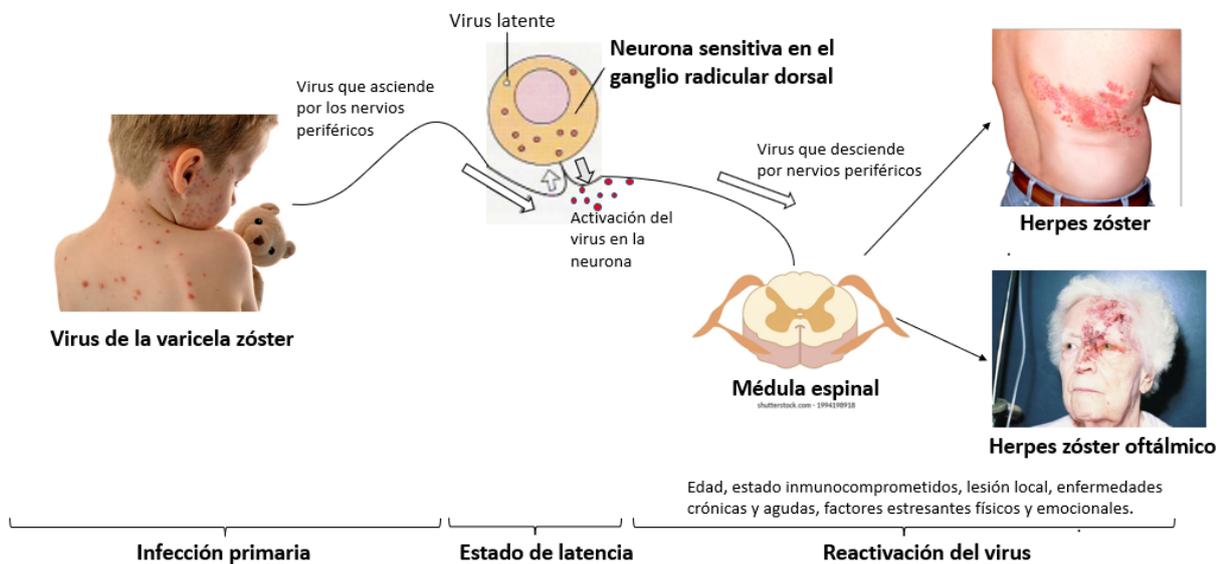


Figura 6. Ciclo patogénico del virus de la varicela zóster (VVZ) (Figura de elaboración propia).

1.2.3. Herpes zóster ocular (HZO)

El herpes zóster ocular o *Herpes zóster ophthalmicus* (HZO) es causado por la reactivación localizada del VVZ en la división oftálmica del nervio craneal (V) del trigémino. Concretamente, la reactivación involucra la división del nervio V1 después de haber estado inactivo dentro del ganglio del nervio trigémino. V1 se subdivide en tres ramas: la rama del nervio frontal, la rama del nervio nasociliar y la

rama del nervio lagrimal (Lo *et al.*, 2019). Según el estudio de Puri, *et al.* (2011), la rama más común del nervio trigémino involucrada fue el nervio frontal, observado en el 57,35 % de la población del estudio, seguido por el 35,29 % de pacientes con afectación nasociliar y el 16,17 % de pacientes con afectación del nervio lagrimal (Lo *et al.*, 2019).

Se estima que el HZO ocurre en el 20 % de los casos de infección por VHZ. Concretamente, en los Estados Unidos, en los pacientes diagnosticados de herpes zóster, entre el 8 y el 20 % se complica por el HZO, y muchos de esos casos resultan en una afectación ocular (Minor y Painer, 2022). No siempre involucra el ojo, sin embargo, existe un riesgo de un 50 % de que exista enfermedad ocular si se afecta la primera división del V par craneal o trigémino. Los principales factores de riesgo para la HZO incluyen la edad de más de 50 años, el estado inmunocomprometido, enfermedades crónicas, enfermedades agudas y factores estresantes físicos y emocionales (Lo *et al.*, 2019).

En concreto, la incidencia global por HZO aumenta en pacientes con edades entre 50 y 70 años, con una media de 51,7 años. Un 68 % de los casos se dan en pacientes mayores de 50 años. Por otro lado, la distribución por sexo es aproximadamente un 59,9 % en mujeres y un 40,1 % en hombres. El HZO ocurre entre el 10 y el 20 % de los casos de VHZ con afectación y complicaciones oculares del 50 al 70 % de los casos (Hernández *et al.*, 2021).

- **Manifestaciones oculares**

Inicialmente, la infección comienza con un síntoma prodrómico típico llamado signo de Hutchinson. Después, afecta a la piel, al segmento anterior del ojo, al nervio óptico, retina y finalmente al SNC. (Kennedy y Gershon, 2018; Liesegang, 2008).

Las principales manifestaciones oculares en pacientes con HZO pueden variar considerablemente, desde conjuntivitis mucoide autolimitada y lesiones epiteliales corneales dendríticas hasta complicaciones más destructivas, que incluyen escleritis, queratitis estromal, uveítis, glaucoma, retinitis, necrosis retinal aguda y necrosis retinal exterior progresiva que pueden provocar el desprendimiento de retina, y pérdida de visión (Puri *et al.*, 2011; Kennedy y Gershon, 2018; Liesegang, 2008). Se ha demostrado que la tasa de afectación ocular en el entorno de HZO es tan alta como el 65 %, siendo la conjuntivitis el hallazgo más común (57 %). Sin embargo, los hallazgos que amenazan la visión, como la queratitis, pueden ocurrir hasta en un 12 % (Bennie y Jeng, 2018). Según el estudio realizado por Puri *et al.* (2011), el síntoma de presentación más frecuente fue el dolor, observado en el 77,94 % de la población estudiada. Otros síntomas, como sensación de cuerpo extraño y lagrimeo, se observaron en el 60,29 % de los pacientes. El 45,58 % de la población de estudio presentó hallazgos palpebrales y anexiales. La conjuntiva aparece edematosa, a menudo con hemorragias petequiales. En el presente estudio, el 41,17 % de los pacientes presentaron

conjuntivitis, además de episcleritis y escleritis en el 2,94 % de los pacientes. El 38,23 % pacientes presentaron afectación corneal, cuyo hallazgo más frecuente fue la queratitis epitelial punteada seguida de la queratitis del estroma anterior y la queratitis dendritiforme. Los otros hallazgos corneales fueron queratitis disciforme y úlcera geográfica. La disminución de la visión estuvo presente en el 29,41 %.

Por otro lado, la agudeza visual en la presentación fue bastante buena. El 91,6 % de los casos tenían buena visión en el ojo afectado. Asimismo, el 19,11 % de la población estudiada presentó uveítis. La uveítis anterior fue la más común, se presentó en el 92,30 % de los casos y la uveítis intermedia en el 7,69 %. No hubo ningún caso de posterior o panuveítis. Asimismo, el 5,88 % de la población de estudio presentaba glaucoma secundario y el 5,88 % neuralgia posherpética (NPH).

- **Diagnóstico**

La mayoría de los casos de herpes zóster se pueden diagnosticar clínicamente ya que la aparición del típico exantema ayuda al diagnóstico. Se caracteriza por una erupción dermatomal dolorosa y con ampollas (Kawai *et al.*, 2014). En el caso del diagnóstico del HZO es sencillo cuando se presenta un típico exantema vesicular dermatomal unilateral que sigue la línea media (**Figura 7**), aunque a menudo el dolor precede a la erupción. Si una erupción es leve, tardía o está ausente, el diagnóstico es más difícil y puede retrasarse o pasarse por alto. El dolor radicular sin exantema por zóster se describió en 1958 y se denomina zóster *sine herpette* (Cohen, 2015). Aunque en general no se necesitan pruebas, se pueden considerar en pacientes con lesiones recurrentes que son sospechosas de herpes simple, o en aquellos con sospecha de zóster sine herpette. Las pruebas también se pueden considerar en presentaciones atípicas, como las lesiones ampliamente diseminadas que pueden ocurrir en pacientes inmunocomprometidos, también son útiles para diferenciar el herpes zóster de otras dermatosis vesiculares, como la dermatitis de contacto y la dermatitis herpetiforme (Saguil *et al.*, 2017). La condición más común confundida con VHZ es el VHS, que puede reaparecer en una distribución dermatomal; en consecuencia, cuando los pacientes presentan “zóster recurrente”, lesiones atípicas o están inmunocomprometidos con lesiones cutáneas diseminadas, así pues, a menudo son útiles las pruebas específicas para VVZ y el VHS (Cohen., 2016).

Por ello, para determinar su diagnóstico, es necesaria la inmunofluorescencia directa para el antígeno VVZ o la PCR de vesículas u otros fluidos corporales para el ADN del VVZ en las células de la base de las lesiones. En un estudio que comparó la PCR con otros métodos de diagnóstico, la sensibilidad y la especificidad de la PCR fueron del 95 % y el 100 % respectivamente y, usando la prueba inmunofluorescente del antígeno VVZ, fue del 82 % y el 76 %, respectivamente. (Cohen., 2016).

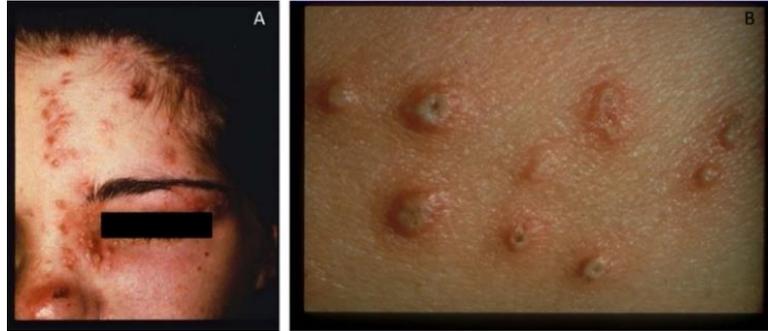


Figura 7. Herpes zóster oftálmico (HZO) (Cohen, 2016).

- **Complicaciones oculares**

Los pacientes con HZO pueden presentar una serie de complicaciones, resultantes de la inflamación prolongada y cicatrices corneales que pueden provocar complicaciones graves, incluida la pérdida permanente de la visión (Minor y Painer, 2022). Entre ellas, podemos destacar la **queratopatía neurotrófica**, resultante de la inervación corneal disfuncional, que deja a los pacientes más susceptibles a las abrasiones de la córnea, las úlceras corneales y los defectos epiteliales corneales persistentes, incluso en ausencia de virus en forma replicación o inflamación activa. Una complicación poco común del HZO es la **retinitis necrotizante** que puede provocar desgarros de retina, desprendimiento de retina y cambios permanentes en la visión. Además, los pacientes con HZO suelen desarrollar **NPH** como resultado de una lesión en el nervio periférico. La NPH es una afección dolorosa crónica en la que el dolor del herpes zóster persiste durante más de 90 días después del brote inicial. El cuadro clínico consiste en una radiculalgia unilateral localizada en el dermatoma afectado por la reactivación del virus. Es un síndrome doloroso crónico englobado en el grupo de dolor neuropático.

Además de las complicaciones directamente relacionadas con el HZO, los pacientes también son propensos a infecciones bacterianas secundarias (Minor y Painer, 2022; Calvo *et al.*, 2016).

Sin embargo, las complicaciones oculares del HZO pueden evitar, prevenir o minimizar los daños potenciales si se detectan en una etapa temprana y se manejan adecuadamente (Puri *et al.*, 2011). Por ello, la afectación ocular, se considera una emergencia oftalmológica debido al riesgo de pérdida de la visión si no se identifica y trata rápidamente al principio del curso de la enfermedad (Minor y Painer, 2022).

Las semejanzas y diferencias entre el VHS y VHZ se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Semejanzas y diferencias entre el virus del herpes simple (VHS) y virus del herpes zóster (VHZ) (Tabla de elaboración propia).

	VHS	VHZ
Familia	Virus de ADN que forma parte de la familia Herpesviridae y subfamilia Alphaherpesviridae	
Estructura	De dentro a fuera de las capas del virus, está formado por: El genoma, la cápside icosaédrica, el tegumento y una envoltura externa lipídica o bicapa que contiene glicoproteínas.	
Epidemiología	Incidencia y prevalencia del VHS es endémico en todos los países del mundo, aunque los factores de riesgos que están más relacionados con la reactivación de la enfermedad son el hacinamiento, la falta de higiene, el nivel de educación y la falta de prevención que aumenta la exposición a estas fuentes de infección.	Incidencia y prevalencia mayor en pacientes de edad avanzada en aquellos cuyo sistema inmunológico se encuentran inmunocomprometidos o en pacientes con enfermedades crónicas, ya que dichos factores favorecen la reactivación del virus.
Etiopatología	Infección primaria. Estado de latencia. Fase de reactivación.	
	QHS se produce por la reactivación del virus en estado latente mediante el transporte del ganglio trigeminal	HZO se produce por la reactivación del VVZ en el nervio craneal (V1) del trigémino.
Manifestaciones oculares	Queratitis epitelial Queratitis estromal Endotelitis Uveítis	Queratitis epitelial Queratitis estromal Endotelitis Uveítis Retinitis Glaucoma
Diagnóstico	Clínico: queratitis epitelial dendrítica ramificada o geográfica. -PCR -Cultivo viral -Identificación inmunohistoquímica de antígenos del VHS -Serología para anticuerpos contra HVS	Clínico: Exantema vesicular dermatomal unilateral -PCR -Inmunofluorescencia directa para el antígeno VVZ
Complicaciones	Queratopatía neurotrófica Infecciones bacterianas secundarias	Queratopatía neurotrófica Retinitis necrotizante Neuralgia postherpética (NPH) Infecciones bacterianas secundarias

2. OBJETIVOS

El herpes ocular es una infección causada por la reactivación del VHS y VHZ cuyos factores detonantes de la recidiva son difíciles de evitar. Existen diferentes tratamientos para su abordaje dependiendo del tipo de herpes y de queratitis en su fase aguda o preventiva. El **objetivo general** del presente Trabajo de Fin de Grado fue realizar una revisión bibliográfica actualizada del abordaje terapéutico del herpes ocular incluyendo tanto los tratamientos tradicionales que se usan actualmente como los tratamientos en desarrollo y en investigación clínica. Para conseguir dicho objetivo, se establecieron los siguientes objetivos específicos:

1) Definir la estructura, etiopatogenia y epidemiología de los distintos tipos de virus que producen el herpes ocular.

2) Detallar las distintas patologías oculares producidas por estos tipos de virus, así como sus complicaciones, describiendo las técnicas necesarias para su diagnóstico con el fin de establecer posteriormente un adecuado tratamiento a dicha enfermedad.

3) Comparar los diferentes tratamientos farmacológicos, no farmacológicos y profilácticos empleados en la actualidad, recopilando su efectividad según la evidencia científica. Para ello, se describirán sus mecanismos de acción, indicaciones, reacciones adversas, contraindicaciones, posologías y vías de administración.

3. METODOLOGÍA

- Diseño

La metodología utilizada para la realización del presente trabajo, titulado “Abordaje terapéutico del herpes ocular,” se basa en la búsqueda bibliográfica de información a través de bases de datos científicas, páginas web acreditadas, libros de textos y tesis doctorales con la finalidad de encontrar datos sobre la patología herpética a nivel ocular y las estrategias farmacoterapéuticas.

- Estrategia de búsqueda

Para la obtención de la información se empleó la página de la biblioteca de la Universidad de Sevilla, así como diferentes bases de datos tales como: Pubmed, ScienceDirect, Google Académico, Dialnet y SciELO. Por otro lado, se han usado libros de texto como Microbiología médica 8ª y 9ª edición Elsevier, Microbiología y parasitología médica Elsevier y páginas web de organismos sanitarios oficiales: Organización Mundial de la Salud (OMS), y MedlinePlus.

En el procedimiento de recabar información, se usaron palabras clave con el objetivo de reducir el campo de acción y poder concretar el estudio, siendo estas: *virus del herpes simple, queratitis herpética, herpes zóster, herpes zóster oftálmico, tratamiento farmacológico del herpes ocular, profilaxis del herpes ocular*. Estas palabras fueron buscadas tanto en inglés como en español.

Se restringió la búsqueda a los documentos publicados entre los años 2010 y 2023, en inglés o español y de acceso libre. Por tanto, se excluyeron aquellos que excedían más de 13 años de publicación o cuyo acceso estaba restringido.

Para contrastar la información obtenida de los diferentes tratamientos disponibles, se accedió a sus fichas técnicas, disponibles en la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en el Centro de Información Avanzada de Medicamentos (CIMA) y Botplus. Estas páginas nos proporcionaron información sobre los mecanismos de acción, indicaciones, reacciones adversas, contraindicaciones, posologías y vías de administración.

La mayoría de los artículos se encontraban redactados en inglés, por lo que se empleó un diccionario inglés-español para la interpretación de los conceptos más específicos y propios.

- **Extracción de datos**

Se han analizado un total de 61 estudios, de los cuales se han incluido 43. Los 18 restantes han sido excluidos por no cumplir los objetivos de estudio o las características mencionadas anteriormente.

- **Análisis de datos**

Los artículos encontrados fueron divididos en tres bloques, según los objetivos marcados en el presente trabajo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la infección herpética ocular es diferente, según se trate de una forma superficial o profunda. Generalmente, para las formas superficiales, como la conjuntivitis y, sobre todo, las queratitis epiteliales, el tratamiento de preferencia es un análogo de nucleósido por vía tópica en pomada oftálmica o en gel. En estos casos, la corticoterapia local está absolutamente contraindicada, porque facilita la replicación viral y puede ser la responsable de una perforación corneal grave. Debido a que las recidivas de queratitis pueden dejar cicatrices corneales graves, se recomienda realizar un tratamiento preventivo mediante 800 mg/día de aciclovir a largo plazo cuando se producen más de 3-4 recidivas anuales. En caso de formas profundas, como queratitis estromales o queratouveítis, el tratamiento es más complicado, y se suele asociar a un análogo de nucleósido local y oral, corticoterapia local y un ciclopléjico (Michel y Thuret, 2012).

La queratitis herpética tiene una recuperación espontánea en un 50 % de los casos. Por un lado, al usar tratamiento farmacológico se logra disminuir la sintomatología y la duración de la enfermedad; por otro lado, se logra prevenir la pérdida de agudeza visual y disminuir la tasa de recurrencia (Quesada y Castro 2022). A continuación, se describen más detalladamente cada uno de los grupos farmacológicos más comúnmente empleados en el tratamiento del herpes ocular.

4.1.1. Análogos de nucleósidos

Mecanismo de acción: (Figura 8) estos compuestos necesitan fosforilación para ser activo. Una vez que entran en la célula huésped, son fosforilados por la proteína del virus timidina quinasa (TK) y, acto seguido, son fosforilados dos veces más por las quinasas celulares. Al incorporar los tres grupos fosfatos llegan a su forma activa que, compite con el trifosfato de desoxiguanosina para incorporarse al genoma viral replicante inhibiendo selectivamente la actividad de la ADN polimerasa viral (Sibley *et al.*, 2020).

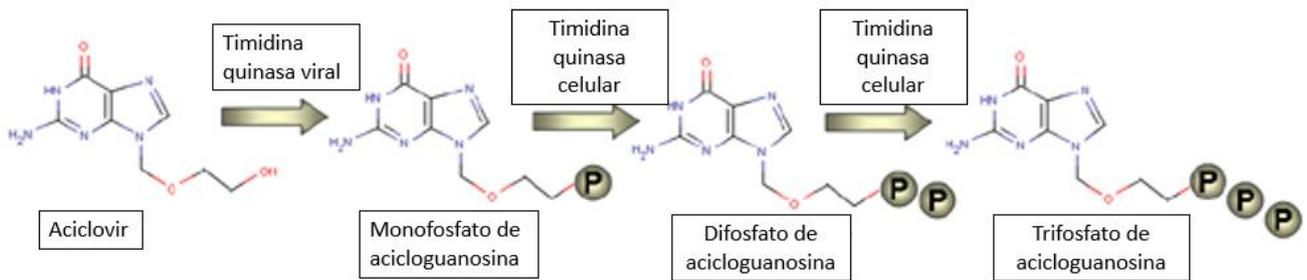


Figura 8. Esquema de la activación del aciclovir (ACV) (Modificada a partir de Murray *et al.*, 2007).

Los análogos de nucleósidos tienen **tres debilidades principales:**

- En primer lugar, la resistencia a los medicamentos virales es un problema emergente, particularmente en pacientes inmunodeprimidos.
- En segundo lugar, como bloquean la replicación viral, no son directamente activos contra las proteínas virales.
- Por último, y de suma importancia en el manejo de la queratitis, no son eficaces en la eliminación de la infección latente, ya que ataca solamente a la fase de replicación de los virus activos (Sibley *et al.*, 2020; Quesada y Castro 2022).

- **Antivirales de primera línea: Aciclovir, penciclovir, valaciclovir y famciclovir**

Indicaciones: aciclovir (ACV) y penciclovir (PCV), junto con sus respectivos profármacos, valaciclovir (VACV) y famciclovir (FCV), se han convertido en los fármacos de primera línea para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones por VHS y VHZ (Piret y Bolvin, 2011). Estos antivirales aceleran la resolución de las lesiones, reducen la formación de nuevas lesiones, eliminación del virus y disminuyen la gravedad del dolor agudo (Cohen, 2016).

Aunque los antivirales se usan para el tratamiento de la infección por el VHS y el VHZ, el VHZ es menos sensible que el VHS a ACV. Además, en varios ensayos aleatorios y controlados, los antivirales no redujeron significativamente la incidencia de NPH y no están aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) para la prevención de la NPH (Cohen, 2016; García y Rosas, 2017).

Posología: en el VHS la respuesta al uso de la terapia tópica ocurre entre el segundo y quinto día y suele haber resolución completa de la enfermedad a las dos semanas. La terapia tópica se debe reducir rápidamente después de la respuesta inicial y suspenderse después de la curación completa, generalmente dentro de los diez o catorce primeros días (Quesada y Castro 2022).

En el VHZ idealmente el tratamiento debe iniciarse dentro de las 72 horas posteriores (Saguil *et al.*, 2017). Si aparecen nuevas lesiones cutáneas o están presentes complicaciones del herpes zóster, se

debe iniciar el tratamiento incluso si la erupción comenzó más de tres días antes. Generalmente se administra durante siete días en ausencia de complicaciones del herpes zóster (Cohen,2016).

Formas de administración: uno de los aspectos favorables de la farmacoterapia del herpes ocular producido por el VHS y VHZ, es que los agentes antivirales son efectivos y bien tolerados, ampliamente disponibles como formulación oral, intravenosa y tópica (Sibley *et al.*, 2020; Piret y Bolvin, 2011). Concretamente, los tratamientos antivirales tópicos para la queratitis producida por dichos virus son principalmente el ACV, GCV (ganciclovir) y la trifluridina, observándose la misma eficacia entre ellos (Sibley *et al.*, 2020).

En casos de mala respuesta al tratamiento tópico de la queratitis herpética, se pueden considerar otras estrategias como el cambio a antiviral oral. La administración oral está indicada especialmente cuando la aplicación regular de la terapia tópica es complicada, así como en niños y adultos con discapacidad de aprendizaje (Quesada y Castro 2022; Sibley *et al.*, 2020). Para demostrar la eficacia de ambos tratamientos, se lleva a cabo un estudio en pacientes con queratitis dérmica simple en el que muestra que el uso de ACV oral (400 mg durante cinco veces al día) podría ser una alternativa a la terapia tópica (ungüento oftálmico de ACV administrado cinco veces al día) por tener la misma eficacia, ya que tiempo medio de curación en ambos grupos fue de cinco días. Además, no se observaron efectos secundarios sistémicos o locales significativos en ninguno de los grupos de tratamiento (Tsatsos *et al.*, 2016).

Estrategias para aumentar la biodisponibilidad: aunque el ACV tiene una buena biodisponibilidad **oral**, la absorción disminuye con el aumento de la dosis. Por ello, la absorción oral de ACV se puede aumentar añadiendo una porción de valina en forma de VACV, profármaco del ACV. En consecuencia, el VACV oral puede lograr una biodisponibilidad comparable a la de ACV intravenoso, por lo que su eficacia es mayor para reducir el dolor asociado al herpes zóster (Sibley *et al.*, 2020). Además, el VACV es comparable al FCV en términos de eficacia para reducir el dolor agudo y acelerar la curación. Por lo que la biodisponibilidad oral y los niveles de actividad de los medicamentos antivirales en la sangre son más altos y fiables en aquellos que reciben tres veces al día de VACV o FCV que para el que recibe ACV cinco veces al día (Cohen, 2016).

Reacciones adversas: los análogos de nucleósidos son relativamente bien tolerados (Sibley *et al.*, 2020). Sin embargo, los efectos secundarios más comúnmente reportado por la administración por vía oral son las náuseas, vómitos, dolor de cabeza y malestar gastrointestinal. Asimismo, complicaciones relacionadas con el uso tópico de ACV a destacar son las erosiones epiteliales punteadas superficiales siendo las más comunes (9,8 %) seguidas de ardor o picor al aplicar el ungüento (4 %) (Tsatsos *et al.*, 2016).

Precauciones: se requiere una modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, ya que existe un riesgo de nefrotoxicidad. Las concentraciones plasmáticas máximas más bajas asociadas con el tratamiento con VACV oral pueden reducir el riesgo de efectos secundarios renales en comparación con el ACV (Tsatsos *et al.*, 2016).

- **Ganciclovir**

El ganciclovir (GCV), al igual que el ACV, es un nucleósido de purina sintético, un análogo de la guanosina, por lo que actúa de forma similar al aciclovir (Tsatsos *et al.*, 2016).

Indicaciones: está aprobado como agente antiviral tópico para el tratamiento de la queratitis ulcerosa dendrítica epitelial aguda del VHS en forma de gel acuoso al 0,15 % y se comercializa en Europa bajo el nombre comercial Virgan®. Se encontró que la preparación oftálmica de GCV al 0,15 % era segura e igualmente efectiva que el ACV; sin embargo, se ha postulado que la resistencia al GCV es mucho más rara y, por lo tanto, podría usarse como alternativa en casos resistentes al ACV (Tsatsos *et al.*, 2016).

Posología: se usa cinco veces al día hasta la curación de la úlcera corneal, luego una gota tres veces al día durante siete días adicionales (Tsatsos *et al.*, 2016).

Reacciones adversas: la formulación tópica es bien tolerada, no tóxica para la superficie ocular, lo que podría atribuirse a la naturaleza hidrofílica de su formulación, y no causa efectos secundarios sistémicos adversos. Los efectos secundarios adversos y tóxicos más comunes son visión borrosa, irritación ocular, queratitis punteada e hiperemia conjuntival y ocurren con mucha menos frecuencia en comparación con ACV (Tsatsos *et al.*, 2016).

- **Otros análogos de nucleósidos**

Como análogos de nucleósidos de segunda línea se incluyen idoxuridina, yododesoxicitidina, vidarabina y trifluridina (Tsatsos *et al.*, 2016).

Indicaciones: todos estos fármacos fueron efectivos en la queratitis por VHS (Tsatsos *et al.*, 2016).

Efectos secundarios: mostraron actividad no selectiva contra la síntesis de ADN ya que inhiben la replicación del ADN de las células normales e infectadas por los virus, por lo que resultó tóxico en la superficie celular y ocular (Tsatsos *et al.*, 2016).

Además, tendían a tener baja biodisponibilidad, por lo que su uso fue limitado a medida que se disponía de productos tópicos más efectivos y mejor tolerados. (Tsatsos *et al.*, 2016).

Las principales indicaciones, posologías y efectos adversos de los análogos de nucleósidos, se resumen en la **Tabla 2**. La posología y el tratamiento con antivirales análogos de nucleósidos para los distintos tipos de queratitis herpética se recoge en la **Tabla 3**.

Tabla 2. Resumen del tratamiento farmacológico de los antivirales análogos de nucleósidos del herpes ocular (Tabla de elaboración propia).

INDICACIONES	POSOLOGÍA	EFECTOS ADVERSOS
1. Aciclovir, penciclovir, valaciclovir y famciclovir.		
Tratamiento de primera línea y profilaxis del herpes ocular del VHS y VHZ. Uso principal para queratitis herpética epitelial y estromal.	VHS: Respuesta al tratamiento entre el segundo y quinto día. Tras la respuesta inicial, reducir la terapia tópica. Resolución completa de la enfermedad a las dos semanas.	Generalmente son bien tolerados. Los adversos más comunes de la administración oral : náuseas, vómitos, dolor de cabeza y malestar gastrointestinal.
	VVZ: Idealmente iniciar el tratamiento dentro de las 72 horas posteriores o incluso más días en caso de complicaciones o nuevas lesiones. Administrar durante siete días en ausencia de complicaciones del herpes zóster.	Complicaciones relacionadas con el uso tópico : erosiones epiteliales puntuales superficiales (más comunes), ardor o picadura al aplicar.
2. Ganciclovir		
Antiviral tópico usado para el tratamiento de la queratitis ulcerosa dendrítica epitelial aguda del VHS en forma de gel acuoso al 0,15%	Cinco veces al día hasta la curación de la úlcera corneal, luego una gota tres veces al día durante siete días adicionales.	Vía tópica generalmente bien tolerada. Aunque algunos efectos adversos más comunes: visión borrosa, irritación ocular, queratitis punteada e hiperemia conjuntival (menos frecuente que con ACV)
3. Otros: idoxuridina, yododesoxicitidina, vidarabina y trifluridina		
Tratamiento para la queratitis por VHS		Tóxicos en la superficie celular y ocular.

Tabla 3. Posología y tratamiento con antivirales análogos de nucleósidos para los distintos tipos de queratitis herpética (Modificada a partir de Cedeño *et al.*, 2019).

USO	MEDICAMENTO / CONCENTRACIÓN	QUERATITIS EPITELIAL	QUERATITIS ESTROMAL	PROFILAXIS
Tópico	Aciclovir ungüento 3%	Cinco veces al día durante siete y diez días.		
	Ganciclovir gel 0,15%	Cinco veces al día hasta reepitelización. Luego tres veces al día durante siete días.		
Oral	Aciclovir	Dendrítica: 400 mg 3-5/día, 7-10 días.	Sin úlcera: 400 mg 2/día, 7-10 días	400 mg 2/día durante 1 año.
		Geográfica: 800 mg. 5/día, 14-21 días.	Con úlcera: 800 mg 3-5/día, 7-10 días	
	Valaciclovir	Dendrítica: 500 mg 2/día, 7-10 días.	Sin úlcera: 500 mg, 1/día.	500 mg 1/día durante 1 un año
		Geográfica: 1 g. 3/día, 14-21 días.	Con úlcera: 1 g 3/día, 7-10 días.	
			Endotelitis: 400mg 3-5/día	
			Endotelitis: 500mg 2/día.	

4.1.2. Análogo de pirofosfato y análogo de nucleótido

La resistencia al ACV en el tratamiento de la queratitis herpética es una preocupación debido a que es la primera línea de tratamiento y profilaxis a largo plazo (Cedeño *et al.*, 2019). La profilaxis y el tratamiento a largo plazo con ACV, VACV o FCV pueden provocar el desarrollo de resistencia, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Se ha comprobado que la prevalencia de VHS resistentes a ACV o PCV difiere mucho entre pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos. Entre los pacientes inmunocompetentes, la resistencia al ACV es rara. Varios informes han descrito una prevalencia por debajo del 1 % en esta población, mientras que la prevalencia de resistencia al ACV entre los pacientes inmunodeprimidos es alrededor del 5 %. Esta diferencia probablemente se deba a dos razones. En primer lugar, la replicación del virus puede prolongarse en pacientes inmunocomprometidos, con tendencia a la persistencia. Esto es debido al creciente uso de ACV, especialmente en tratamientos de profilaxis entre los pacientes trasplantados. En segundo lugar, las respuestas del huésped se ven afectadas y los virus menos patógenos que no sobrevivirían frente a las respuestas normales del huésped pueden continuar replicándose. Así, incluso si algunos virus resistentes son menos patógenos, son capaces de producir enfermedades manifiestas en estos pacientes (Piret y Bolvin, 2011; Tsatsos *et al.*, 2016).

Sin embargo, otros estudios muestran que el riesgo de resistencia al ACV no es mayor en aquellos pacientes tratados previamente con ACV, sino que serían mutaciones en diversos genes los que confieren el fenotipo resistente a ACV y GCV. Existen tres mecanismos que pueden estar involucrados en la resistencia del VHS al ACV: una pérdida de la actividad de la timidina quinasa (virus con deficiencia de TK), una alteración de la especificidad del sustrato TK (virus alterado por TK), y/o una alteración de la actividad de la ADN polimerasa. Las mutaciones que ocurren en el gen viral que codifica TK son las más frecuentes ya que el 95 % de los aislados resistentes al ACV presentan un fenotipo deficiente en TK (Cedeño *et al.*, 2019; Tsatsos *et al.*, 2016).

Los tratamientos para las infecciones producidas por VHS resistentes a ACV o PCV incluyen inhibidores de la ADN polimerasa; un análogo de pirofosfato, como **foscarnet** y un análogo de nucleótido, **como cidofovir** (Piret y Bolvin, 2011).

Mecanismos de acción: a diferencia de los análogos de nucleósidos, los análogos de nucleótidos actúan directamente sobre la ADN polimerasa viral sin activación previa de la TK viral, por lo que ambas moléculas son activas en virus resistentes a ACV debido a una mutación en el gen TK, administrados tópicamente en la queratitis. A pesar de esto, la resistencia causada por mutaciones en el gen de la ADN polimerasa viral disminuyen su efecto inhibitorio. Sin embargo, en la práctica clínica, pueden estar asociados con una toxicidad significativa (Sibley *et al.*, 2020; Tsatsos *et al.*, 2016).

Indicaciones: actúa contra la mayoría de las cepas de VHS y VHZ resistente a análogos de nucleósidos, por lo que es un tratamiento efectivo para el herpes ocular producido por dichos virus en caso de resistencias (Piret y Bolvin, 2011). Se ha comprobado que la terapia tópica con foscarnet es potencialmente efectiva para el tratamiento de la queratitis por VHS resistente a ACV y GCV (Cedeño *et al.*, 2019).

Posología: existen estudios de casos graves en los que se utiliza con éxito la terapia sistémica y tópica combinada. Algunas formas de administración, como el foscarnet colirio 2,4 mg/0,1 ml resulta eficaz para el tratamiento de la infección, mejorando la sintomatología y con ausencia de toxicidad. En otros estudios se han visto buenos resultados con Foscarnet 2,6 mg cada dos horas durante dos semanas. (Cedeño *et al.*, 2019; Quesada y Castro 2022).

Inconvenientes: no evita las recurrencias por reactivación del VHS una vez finalizado el tratamiento (Cedeño *et al.*, 2019).

4.2. Tratamiento sintomático

Se ha visto una recuperación espontánea en el 50 % de los pacientes con queratitis herpética. Sin embargo, cuando se adiciona corticoides al tratamiento con antivirales lo que se busca es disminuir la sintomatología, la pérdida visual y la tasa de recurrencia (Cedeño *et al.*, 2019).

4.2.1. Corticoides

Indicaciones: los corticoides se utilizan para el tratamiento de la queratitis estromal, uveítis o trabeculitis en combinación con antivirales tópicos, por presentar una reducción del 68% de la progresión de la enfermedad al suprimir la inflamación interfiriendo con los linfocitos T. Sin embargo, a diferencia de la queratitis estromal, la queratitis epitelial no requiere el uso de corticosteroides como parte de su manejo (Quesada y Castro, 2022).

En el tratamiento de la queratitis estromal, el uso combinado de corticoesteroides y antivirales tópicos como el GCV en ungüento ha demostrado un importante beneficio en el tratamiento del dolor agudo acelerando el proceso de curación, disminuyendo el dolor con más rapidez durante la fase aguda, además de mejorar el sueño interrumpido, regresar más rápido a sus actividades diarias y requerir el uso de analgésicos durante menos tiempo (Cedeño *et al.*, 2019; García y Rosas, 2017).

Ante la presencia de uveítis o inflamación corneal en el HZO, se requiere la prescripción de esteroides oftálmicos en combinación con los orales (García y Rosas, 2017). También los corticoides tópicos comúnmente se utilizan en combinación con supresores acuosos tópicos para el tratamiento de la PIO elevada secundaria a HZO (Menor y Payner, 2022). Por otro lado, no se ha demostrado que la adición de corticosteroides a la terapia antiviral reduzca la incidencia de la NPH (Cohen, 2016; García y Rosas, 2017).

Formas farmacéuticas: tanto los corticosteroides tópicos como los sistémicos pueden usarse en el tratamiento del herpes ocular producido por VHZ y VHS. Los corticosteroides sistémicos son los que se usan más a menudo para el tratamiento de la queratitis estromal, aunque los ensayos clínicos han mostrado la eficacia de las manifestaciones tratadas con corticosteroides tópicos, incluyendo la queratitis estromal, uveítis y trabeculitis (Menor y Payner, 2022).

Posología: se deben administrar en las primeras 72 horas del inicio de la erupción y en combinación con un antiviral como el aciclovir. Además, las gotas de esteroides deben reducirse gradualmente, con cautela y posiblemente continuar a muy baja frecuencia y potencia durante meses después de la resolución de los síntomas para evitar la reactivación temprana, ya que un estudio realizado por Sibley *et al.* (2020), a pesar de haber demostrado el beneficio de los corticoides tópicos en el tratamiento de la queratitis estromal, al tratar a los participantes con trifluridina más prednisolona tópica de diez semanas, se encontró en este grupo que la mitad de los fracasos ocurrieron dentro de las seis semanas posteriores a la finalización del tratamiento con esteroides. Otra observación de interés en este ensayo es que no hubo diferencia en la agudeza visual a los seis meses entre los grupos que habían sido tratados (Cohen, 2016; García y Rosas, 2017; Menor y Payner, 2022).

Efectos adversos: debido a sus propiedades inmunosupresoras, los corticosteroides no deben administrarse para el tratamiento del VHZ ni VHS sin terapia antiviral concomitante. Deben considerarse los posibles efectos adversos al utilizarlos en adultos mayores: hipertensión, intolerancia a la glucosa, osteoporosis e infección bacteriana secundaria, entre otras (Menor y Payner, 2022).

Contraindicaciones: hay que tener en cuenta la comorbilidad que los efectos adversos de los corticoides pueden estar presente en esta población y contraindicar su uso (diabetes mellitus, hipertensión, osteoporosis, glaucoma); además se requiere especial precaución en pacientes de edad avanzada, que tienen un mayor riesgo de efectos adversos graves con el tratamiento (Menor y Payner, 2022).

Las principales indicaciones, posología y efectos adversos de los corticoides, se resumen en la **Tabla 4.**

Tabla 4. Resumen del tratamiento sintomático con corticoides del herpes ocular (Figura de elaboración propia).

CORTICOIDES		
INDICACIONES	POSOLOGÍA	PRECAUCIONES
En combinación con antivirales: queratitis estromal, uveítis y trabeculosis. Corticoides con supresores acuosos tópicos: PIO elevada secundaria a HZO	Administrar en las primeras 72 h del inicio de la erupción durante diez semanas en combinación con un antiviral. Reducción gradual de los corticoides tras la resolución de los síntomas para evitar la reactivación temprana.	Hipertensión, intolerancia a la glucosa, osteoporosis, infección bacteriana secundaria y pacientes de edad avanzada.

4.2.2. Tratamiento sintomático de la neuralgia postherpética (NPH)

El dolor asociado a la NPH es difícil de tratar. Los medicamentos que han demostrado reducir el dolor incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el dolor agudo y analgésicos opiáceos, antidepresivos, anticonvulsivos y terapia tópica con parches de lidocaína y capsaicina, para el dolor más intenso (**Tabla 5**). Los AINE como el paracetamol se consideran tratamiento de primera línea para pacientes con dolor leve de NPH, que se puede combinar con opiáceos si el dolor es más intenso (Cohen, 2019).

Tabla 5. Tratamiento sintomático de la neuralgia postherpética (NPH) (Modificada a partir de Cohen, 2019).

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA NPH				
AINE	Analgésico opiáceos	Anticonvulsivos	Antidepresivos tricíclicos	Analgésicos tópicos
Paracetamol	Oxicodona Tramadol	Gabapentina Pregabalina	Nortriptilina Amitriptilina Desimipramina	Parches de lidocaína al 5% Parches de capsaicina al 8%

4.3. Tratamiento no farmacológico

Para el tratamiento del herpes ocular se pueden emplear lágrimas artificiales y compresas frías. Como alternativa a los analgésicos, la aplicación del hielo sobre las vesículas ayuda a aliviar el dolor (Menor y Payne 2022).

Como otros métodos de tratamiento, se encuentra el **desbridamiento**. Se realizó una comparación entre distintos estudios donde se realiza esta técnica mediante frotamiento mínimo como tratamiento de la QHE para la eliminación del tejido dañado, con el fin de mejorar el proceso de cicatrización. Se llega a la conclusión de que 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 (Quesada y Castro, 2022).

4.4. Profilaxis

Además de la importancia del tratamiento farmacológico, debemos hacer hincapié en las medidas de prevención con el fin de evitar el aumento de la incidencia y prevalencia de la enfermedad.

Un estudio retrospectivo reciente utilizó VACV supresor en dosis bajas de 500 mg al día o ACV 400 mg dos veces al día y encontró que esta dosis redujo los episodios recurrentes de inflamación en un 35 % en pacientes con VHZ y en un 39 % en pacientes con VHS, lo que sugiere que la dosificación supresora puede ayudar a prevenir recurrencias en VHZ como en VHS. Pero aparte de este estudio, hay poca evidencia en la literatura que confirme que podemos prevenir la queratitis del VHZ de esta manera (Bennie, 2018). Además, para ayudar a prevenir de una infección bacteriana secundaria, a menudo se administran antibióticos tópicos (p. ej., ungüento oftálmico de eritromicina) (Menor y Payner, 2022).

Como profilaxis para evitar el desarrollo de un curso prolongado de la enfermedad con complicaciones, los farmacéuticos pueden brindar información sobre las interacciones farmacodinámicas y ayudar con los regímenes de dosificación. (Menor y Payne 2022).

La prevención del VHS es difícil porque los pacientes infectados pueden liberar el virus de modo asintomático y en la actualidad no se disponen de vacunas para evitar la propagación de la enfermedad. Para prevenir se puede seguir una serie de consejos: el uso de preservativos donde se confiere protección parcial para evitar la primoinfección y posteriormente la reactivación causante del herpes ocular, cuidado con tocarse otras partes del cuerpo especialmente los ojos y los genitales que son particularmente sensibles a la diseminación del virus y evitar las situaciones que pueden desencadenar la reactivación del herpes ocular (Elsevier, 2019).

Por otro lado, el HZO se puede prevenir educando a la población sobre la importancia de la vacunación, aconsejando a todos los pacientes que tengan una infección activa, que mantengan la erupción cubierta y se laven las manos con frecuencia para evitar la propagación de la enfermedad, además, aquellos con una enfermedad diseminada también requieren precauciones en el aire. En general, todos los pacientes con VHZ deben ser aislados, evitar el contacto con mujeres embarazadas, bebés, niños y personas inmunodeprimidas. Aunque vacunación no protege completamente contra el herpes zóster, las personas vacunadas tienden a tener cursos de enfermedad más breves y menos graves (Menor y Payne 2022).

Algunas de las vacunas existentes para la prevención del HZO son la vacuna de virus vivos atenuados (Zoxtava[®]), la vacuna recombinante de subunidades adyacentes (Shingrix[®]) y la inmunización pasiva. Las semejanzas y diferencias entre la vacuna de virus vivos atenuados y la vacuna recombinante de subunidades adyuvantes se resumen en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Diferencias principales entre la vacuna de virus vivos atenuados y la vacuna recombinante de subunidades adyacentes (Figura de elaboración propia).

	1. Vacuna de virus vivos atenuados. Zostava®	2. Vacuna recombinante de subunidades adyacentes. Shingrix®
Indicaciones	<p>Prevención VHZ y sus complicaciones como la NPH en personas inmunocompetentes mayores de 50 años.</p> <p>Se puede administrar a personas con antecedentes del herpes zóster.</p>	<p>Prevención del VHZ con una mayor protección proporcionada que la vacuna de virus vivos atenuados a todas las edades y pacientes inmunocomprometidos.</p>
Eficacia	<p>Una dosis ofrece alrededor del 85 % de protección, mientras que dos dosis protegen alrededor del 98 % de los vacunados.</p> <p>-La inmunidad disminuye gradualmente con los años: la eficacia de la vacuna para prevenir el VHZ es del 70 % en personas de 50 a 59 años, del 64 % en personas de 60 a 69 años y del 38 % en personas de 70 años o más. La eficacia de la vacuna para la prevención de la NPH es del 66 % en personas de 60 a 69 años y del 67 % en personas de 70 años o más. La eficacia disminuye al 4 % en el octavo año.</p> <p>La vacuna reduce la intensidad del dolor y el riesgo de herpes zóster de forma significativa durante cinco años, después su efectividad disminuye con el tiempo.</p>	<p>La eficacia global de la vacuna fue superior al 90 % en todos los grupos de edad.</p> <p>-La eficacia en la prevención de casos del VHZ fue del 97,4 % y del 91,3 %, en adultos sanos de 50 años o más y en individuos mayores de 70 años, respectivamente.</p> <p>-La prevención de la NPH se estimó en un 91,2 % y la duración de la protección se mostró bastante estable, con una eficacia vacunal en torno al 87,9 % entre el tercer y el cuarto año de seguimiento</p>
Mecanismo de acción	<p>Produce un aumento sustancial de linfocitos T CD4⁺ y T CD8⁺ específica para la glicoproteína o proteína tegumento. Además, aumenta la IgG e IgA cuyo nivel máximo se alcanza a los siete días postvacunación.</p> <p>La existencia de niveles altos de IgG antes de la vacunación indica una reactivación reciente que limita la respuesta humoral adecuada de la vacuna. De ahí que, las pautas de vacunación recomienden la espera de al menos un año después del último episodio de HZ.</p>	<p>Esta vacuna está constituida por dos componentes: la glicoproteína E vírica recombinante y el sistema adyuvante AS01B. Concretamente, la respuesta celular T CD4⁺ y T CD8⁺ específica para la glicoproteína E fue diez veces más potente que para la vacuna de virus vivos atenuados.</p> <p>El aumento de las células T polifuncionales se han asociado con una vacunación exitosa contra dicho patógeno y se correlaciona con la resolución de la infección.</p>
Efectos secundarios	<p>Más comunes: eritema, dolor, hipersensibilidad, edema, prurito, hematoma, ardor o calor e inflamación local en el lugar de la inyección.</p> <p>Pacientes con HZO anterior a la vacunación, desarrollaron recurrencias de endotelitis y queratitis estromal, tres y cinco semanas después de la vacunación.</p>	<p>Mayor reactogenicidad que la vacuna de virus vivos atenuados:</p> <p>-Locales: dolor, enrojecimiento e hinchazón del sitio de inyección, o síntomas sistémicos como fatiga, fiebre, dolor de cabeza y temblores.</p> <p>-Reacciones adversas graves: son pocos comunes. Similar en ambos grupos</p>
Contraindicación	<p>Personas inmunodeprimidas, con VIH y recuentos de linfocitos CD4⁺ inferiores a 200.</p> <p>Aunque otros estudios indican que es segura y eficaz en inmunodeficiencia primaria o secundaria.</p>	
Autores: (Campins <i>et al.</i> , 2017; WHO, 2014; Cohen, 2015; Cohen, 2019; Kennedy y Gershon, 2018; García y Rosas, 2017; Li <i>et al.</i> , 2017; Saguil <i>et al.</i> , 2017; Sullivan <i>et al.</i> , 2019; Heineman <i>et al.</i> , 2019)		

4.4.1. Inmunización pasiva

Indicaciones: la principal indicación de las inmunoglobulinas humanas contra VVZ (VZIG) es la profilaxis post-exposición para individuos que aún no han sido infectados con el virus y que tienen mayor riesgo de complicaciones de la infección primaria por varicela. En un estudio, se vio una reducción en la incidencia de la NPH debida a la administración de inmunoglobulinas humanas contra VVZ, además de la terapia antiviral frente al placebo en pacientes con herpes zóster. Además de la prevención, la VZIG se usa excepcionalmente como tratamiento antiviral en pacientes con enfermedades críticas producidas por herpes zóster en casos individuales especiales (Ehrenstein, 2020).

Limitaciones: teniendo en cuenta los altos costos, la duración de acción limitada debido a la baja vida media de las inmunoglobulinas y la ausencia de evidencia de estudios aleatorios, se limita la utilización de la VZIG para la prevención de la reactivación del virus en estado latente (Ehrenstein, 2020).

4.5. Tratamientos en investigación clínica.

La aparición de una nueva línea de investigación dará paso a una nueva generación del tratamiento del herpes ocular producidos por el VHS y VHZ con el fin de mejorar la eficacia, seguridad, efectos adversos y resistencia de los tratamientos tradicionales.

4.5.1. Inhibidores de la helicasa-primasa: pritelivir y amenamevir

Mecanismo de acción: los inhibidores de la helicasa-primasa (pritelivir y amenamevir) son una nueva clase de medicamentos antivirales que previenen la síntesis de ADN viral independientemente de la TK (Sibley *et al.*, 2020). Su papel en la gestión de QHS sigue siendo desconocido en la actualidad, pero será un área de interés de investigación en el futuro. (Sibley *et al.*, 2020).

Indicaciones: amenamevir tiene actividad antiherpes-zóster y simple, ya que no demostró inferioridad sobre el tratamiento de VACV. Pritelivir tiene actividad anti-VHS demostrada en ensayos clínicos sobre su papel en el tratamiento del herpes genital (Sibley *et al.*, 2020). Estos han demostrado eficacia como tratamiento de la queratitis herpética, sin embargo, aún se encuentran en fase de ensayo clínico (Quesada y Castro 2022).

4.5.2. Interferón 2B

Otro fármaco que ha demostrado eficacia como tratamiento de la queratitis herpética, pero que aún se encuentra en fase de ensayo clínico, es el Interferón α 2B, aunque debido a lo anterior, no se cuenta con suficiente información acerca de este (Quesada y Castro 2022).

4.5.3. Nanopartículas de plata micosintetizadas

Indicación: la interacción entre las nanopartículas de plata y los virus está despertando un gran interés debido a la potencial actividad antiviral de estas partículas, y es objeto de un gran esfuerzo de investigación en el tratamiento de enfermedades infecciosas, especialmente en el VHS-1 y VHS-2 (Gaikwad *et al.*,2022).

Mecanismo de acción: se ha demostrado que las nanopartículas de plata experimentan una interacción dependiente del tamaño con el VHS-1 y VHS-2. Estas son capaces de reducir la infectividad viral, probablemente bloqueando la interacción del virus con la célula, lo que podría depender del tamaño y el potencial zeta de las nanopartículas de plata. Las nanopartículas de menor tamaño pudieron inhibir la infectividad de los virus analizados (Gaikwad *et al.*,2022).

4.5.4. Iodim®, Ozodrop®, Dropsept® y Septavis®

Indicaciones: debida a la toxicidad de la superficie ocular producida por la terapia a largo plazo de los tratamientos antivirales tópicos y el fenómeno de resistencia de estos medicamentos, se probó la eficacia in vitro de cuatro soluciones oftálmicas, (Iodim®, Ozodrop®, Dropsept® y Septavis®) ya comercializadas para estimar su eficacia antimicrobiana contra las infecciones oculares por VHS-1 (Zanella *et al.*,2022).

Ensayo clínico: dichos estudios mostraron que Iodim® y Ozodrop® tuvo una acción inhibitoria en la fase inicial del ataque viral, probablemente al dañar la membrana viral, por lo que se podría usar como antiviral en las primeras etapas de la infección por VHS al impedir la infección herpética después de sólo un minuto de contacto con el virus. Por el contrario, Dropsept® y Septavis® no mostraron ningún efecto inhibitor por lo que no es eficaz como tratamiento para el VHS-1 (Zanella *et al.*,2022).

4.5.5. Cenergermina

Indicaciones: en el 2017 la Comisión Europea de Medicamentos y en el 2018 la FDA autorizaron el uso de cenergermina que es una forma recombinante del factor de crecimiento neural (NGF), presente en la superficie ocular, esencial para el crecimiento y mantenimiento de las neuronas simpáticas y sensitivas de la córnea (Cheung *et al.*, 2022).

Ensayo clínico: en las últimas dos décadas se han realizado estudios fase I fase II y fase III en aproximadamente 160 individuos con queratopatía neurotrófica secundaria a infección por VHS. Se le administró el medicamento a una concentración de 20Ug/ml 6 veces al día durante ocho semanas, al cabo de las cuales se evidenció una adecuada reepitelización, transparencia y restauración de la sensibilidad corneal en casi la totalidad de ellos. Con la aprobación de este medicamento para su uso comercial se inicia el estudio fase IV que permitirá determinar la verdadera efectividad y posibles

efectos adversos de cenergermina en el tratamiento de la queratopatía neurotrófica (Cedeño *et al.*, 2019).

Entre 2018 y 2020 se ha realizado un estudio en pacientes con queratopatía neurotrófica tratados con cenergermina en presencia de lentes de contacto de vendaje y se demostró su eficacia mejorando la sensación de la córnea y disminuyendo el tamaño del defecto epitelial (Cheung *et al.*, 2022).

El tratamiento de la queratitis herpética producida por el VHS y VHZ se resume en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Algoritmo del tratamiento de la queratitis producida por el herpes ocular en el virus del herpes simple (VHS) y virus del herpes zóster (VHZ) (Modificada a partir de Tsatsos *et al.*, 2016).

TIPO DE ENFERMEDAD	TRATAMIENTO PRIMARIO	TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO	POTENCIALMENTE BENEFICIOSO
Queratitis epitelial	Antivirales tópicos	Antivirales orales	Desbridamiento Interferon
Queratitis estromal (necrotizante y no necrotizante)	Corticosteroides tópicos	Antivirales orales	Antivirales tópicos Ciclosporina tópica
Queratitis endotelial	Corticoides tópicos	Antivirales orales si hay iritis presente y para la prevención de la recurrencia	Antivirales tópicos
Queratitis neutrófica	Lágrimas artificiales	Cirugía	Factores de crecimiento
	Inhibidores de la colagenasa		
	Suero autólogo	Toxina botulínica	

5. CONCLUSIONES

A partir de la información recopilada en este trabajo, se puede concluir que:

1. El herpes ocular es producido por la reactivación del VHS y del VVZ desencadenados por diversos factores produciendo diferentes manifestaciones oculares, así como la queratitis epitelial, estromal o endotelial, uveítis anterior herpética, retinitis, glaucoma y entre sus complicaciones destaca la queratopatía neurotrófica, la NPH en el VHZ e incluso la pérdida de visión.

2. Los tratamientos farmacológicos utilizados para la eliminación de la infección son los antivirales orales o tópicos. Los más usados son los análogos de nucleósidos que son los tratamientos tradicionales y que se siguen utilizando actualmente, siendo el aciclovir el tratamiento por excelencia para el herpes ocular.

3. La resistencia al ACV, sobre todo, en inmunodeprimidos, en el tratamiento de la queratitis herpética ha guiado al desarrollo de una nueva línea de tratamiento que a diferencia del ACV, actúa directamente sobre la ADN polimerasas sin activación previa de la TK. Estos antivirales son los análogos de pirofosfato, como foscarnet y análogos de nucleótido, como cidofovir.

4. Las formas superficiales oculares afectadas como la conjuntivitis y la queratitis epitelial se tratan con antivirales. Sin embargo, las afectaciones más profundas como la queratitis estromal,

uveítis y trabeculitis se le añade corticoides tópicos o sistémicos a la terapia antiviral mejorando el tiempo de resolución y AV al final de tratamiento.

5. Los tratamientos no farmacológicos, como la técnica de desbridamiento, suponen una alternativa de segunda línea al uso de los antivirales.

6. La prevención existente actualmente para el VHS y VHZ son las medidas no farmacológicas. Además, para el VHZ existe la vacunación. Las tres vacunas existentes actualmente y con uso clínico comprobado son: la vacuna de virus vivos atenuados “Zostava®”, la vacuna recombinante de subunidad adyacente “Shingrix®” y la inmunización pasiva.

La farmacoterapia tradicional empleada es parcialmente efectiva, sin embargo, se están desarrollando nuevos fármacos que se encuentra en investigación clínica, con el fin de mejorar los efectos adversos, eficacia y resistencia de los anteriores.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Calvo-Mosquera G, González-Cal A, Calvo-Rodríguez D, Primucci CY, Plamenov-Dipchikov P. Dolor en el herpes zóster: prevención y tratamiento. *Semergen*. 2017; 43(4): 318–27.
- Campins Martí M; Moraga Lloop FA. Progresos en la vacunación del herpes zóster. En: *Vacunas 2017* Madrid:Uriona Tuma 2017. pp.147-166.
- Cedeño Romero AG, Fierro Guzñay AM, Santillan Coello CE, Jaramillo Peralta TA. Queratitis herpética. Diagnóstico y Tratamiento. *RECIMUNDO*. 2019; 3(4): 549–70.
- Cheung AY, Shah AP, Pierson KL, Denny MR, Nordlund ML, Holland EJ. Use of cenegermin in the presence of bandage contact lenses. *Cornea*. 2022; 41(1): 78–82.
- Cohen EJ. Management and Prevention of herpes zoster ocular disease. *Cornea*. 2015; 34 Suppl 10: S3-8.
- Cohen JI. Herpes Zoster. *N Engl J Med*. 2013; 369(3): 255–63.
- Elsevier. Virus del Herpes Simple Tipos 1 y 2: propiedades, diagnóstico y tratamiento. Madrid: 2019. [en línea]. [Consultado en marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/virus-del-herpes-simple-tipos-diagnostico-y-tratamiento>
- Gaikwad S, Ingle A, Gade A, Rai M, Falanga A, Incoronato N, *et al.* Antiviral activity of mycosynthesized silver nanoparticles against herpes simplex virus and human parainfluenza virus type 3. *Int J Nanomedicine*. 2013; 8: 4303–14.
- García-González AI, Rosas-Carrasco O. Herpes zoster (HZ) y neuralgia posherpética (NPH) en el adulto mayor: particularidades en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. *Gac Med Mex*. 2017; 153: 92-101
- Hantz S, Alain S. Infecciones por el virus del herpes simple. *EMC – Pédiatr*. 2018; 53(2): 1–13.

- Heineman TC, Cunningham A, Levin M. Understanding the immunology of Shingrix, a recombinant glycoprotein E adjuvanted herpes zoster vaccine. *Curr Opin Immunol.* 2019; 59: 42–8.
- Hernández Chacón JR, Torres Morales SA, Hernández Chacón EM. Herpes zóster oftálmico, complicación del virus herpes zóster. *Rev Medica Sinerg.* 2021; 6(12): e742.
- Jeng BH. Herpes zoster eye disease: New ways to combat an old foe. *Ophthalmology.* 2018; 125(11): 1671–4.
- Jianbo W, Koshy E, Mengting L, Kumar H. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018; 84(3): 251.
- Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open.* 2014; 4(6): e004833.
- Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical features of varicella-zoster virus infection. *Viruses.* 2018; 10(11): 609.
- Li S, Sullivan NL, Rouphael N, Yu T, Banton S, Maddur MS, *et al.* Metabolic phenotypes of response to vaccination in humans. *Cell.* 2017; 169(5): 862-877.e17.
- Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology.* 2008; 115(2 Suppl): S3-12.
- Lo DM, Jeng BH, Gillespie C, Wu M, Cohen EJ. Current practice patterns and opinions on the management of recent-onset or chronic herpes zoster ophthalmicus of Zoster Eye Disease Study investigators. *Cornea.* 2019; 38(1): 13–7.
- Macho-Aizpurua M, Imaz-Pérez M, Álava-Menica JÁ, Hernández-Ragpa L, López-de-Munain-López M-J, Cámara-Pérez M-M, *et al.* Characteristics of genital herpes in Bilbao: 12-year retrospective study. *Enferm infecc microbiol clin.* 2021; 39(5): 234–40.
- Macías M, Mariella M. Herpes zoster en paciente femenino de 63 años. Babahoyo: Universidad Técnica de Babahoyo; 2018.
- Mareque M, Oyagüez I, Morano R, Casado MA. Systematic review of the evidence on the epidemiology of herpes zoster: incidence in the general population and specific subpopulations. *Public Health.* 2019; 167: 136–46.
- Michel J-L, Thuret G. Ojo y piel. *EMC – Dermatol.* 2006; 40(2): 1–38.
- Minor M, Payne E. Herpes Zoster Ophthalmicus. *StatPearls.* 2022. [en línea]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557779>
- Murray *et al.* *Virology: Anti-viral chemotherapy.* En: Hunt R, editor. *Microbiology and Immunology.* Columbia: University of South Carolina School of Medicine; 2007.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiología médica.* 8ª Ed. Madrid: Elsevier; 2017.

- OMS. Virus del herpes simple. 2022 [en línea]. [Consultado en marzo 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
- OMS. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014; 89(25): 265–87.
- Patrias K. National Library of Medicine: Culebrilla (herpes zóster). 2ª ed. National Institutes of Health, 2007.
- Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis.* 2013; 13(1): 170.
- Piret J, Boivin G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(2): 459–72.
- Prats, G. Microbiología y parasitología médica. 1ª ed.. La Habana: Ciencias Médicas; 2012. 287p.
- Puri LR, Shrestha GB, Shah DN, Chaudhary M, Thakur A. Ocular manifestations in herpes zoster ophthalmicus. *Nepal J Ophthalmol.* 2011; 3(2): 165-71. Calles JM, Perea NL, Cordero BV, Carmona R. Vigilancia y epidemiología del herpes zóster en España. *Rev Esp Salud Publica.* 2021; (95): 106.
- Quesada Jaikel E, Castro González MP. Queratitis epitelial por Virus Herpes Simplex. *Rev. Cienc. Salud.* . 2022; 6(5): 1–7.
- Rowe A, St Leger A, Jeon S, Dhaliwal DK, Knickelbein JE, Hendricks RL. Herpes Keratitis. *Prog. Retin. Eye Res.* 2013; 32C: 88-101.
- Saguil A, Kane S, Mercado M, Lauters R. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Prevention and management. *Am Fam Physician.* 2017; 96(10): 656–63. Ehrenstein B. Diagnosis, treatment and prophylaxis of herpes zoster. *Z Rheumatol.* 2020; 79(10): 1009–17.
- Sibley D, Larkin DFP. Update on Herpes simplex keratitis management. *EYE.* 2020; 34(12): 2219–26.
- Sullivan NL, Eberhardt CS, Wieland A, Vora KA, Pulendran B, Ahmed R. Understanding the immunology of the Zostavax shingles vaccine. *Curr Opin Immunol.* 2019; 59: 25–30.
- Tsatsos M, MacGregor 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: HSVK pathophysiology and treatment. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2016; 44(9): 824–37.
- Tuset M, López-Suñé E, Cervera C, Moreno A, Miró JM. Características de los fármacos antivíricos frente a virus del grupo herpes actualización 2009. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(3): 199.e1-199.e33. Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW, Kurinij N, Dawson CR, Jones

DB, *et al.* Herpetic eye disease study: A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology*. 2020; 127(4S): S5–18.

- Wensing B, Mochizuki M, De Boer JH. Clinical characteristics of Herpes simplex virus associated anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018; 26(3): 333–7.
- Zannella C, Chianese A, De Bernardo M, Folliero V, Petrillo F, De Filippis A, *et al.* Ophthalmic Solutions with a Broad Antiviral Action: Evaluation of Their Potential against Ocular Herpetic Infections. *Microorganisms*. 2022; 10(9): 1728.
- Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2014; 12(3): 197–210.