

Queratitis herpética: una visión integral para médicos generales

Herpetic Keratitis: A Comprehensive Overview for General Practitioners

MARIO LEANDRO REVELO ALVAREZ*

LAURA ZUÑIGA TORRES**

Recibido: 25 de octubre de 2024. Aprobado: 2 de diciembre de 2024

RESUMEN

La queratitis herpética, causada predominantemente por el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1), es una de las principales causas de morbilidad visual a nivel global. El virus del herpes simple (VHS) tiene dos serotipos principales: el VHS-1, responsable de patologías oculares y lesiones orales localizadas por encima de la cintura, y el VHS-2, asociado a enfermedades de transmisión sexual, como lesiones genitales recurrentes, infecciones neonatales y mayor riesgo de transmisión del VIH. La infección por VHS-1 es una causa importante de queratitis, con manifestaciones como dendritas herpéticas, úlceras geográficas y queratitis disciforme y complicaciones graves como ceguera. Epidemiológicamente, el VHS-1 afecta al 67 % de la población mundial antes de los 50 años, mientras que el VHS-2 alcanza una prevalencia del 11,3 %. En América Latina y el Caribe destaca su alta seroprevalencia, con 1 de cada 5 adultos como portadores crónicos de VHS-2, lo que refleja una de las tasas más elevadas a nivel mundial. La fisiopatología de la queratitis producida por el VHS-1 incluye la replicación viral, el daño inmunológico al tejido corneal y la reactivación recurrente del virus, inducida por factores como estrés o inmunosupresión. Este virus evade primero la respuesta inmune innata, lo cual facilita su replicación en células epiteliales y su latencia en el ganglio trigeminal, desde donde puede reactivarse. La respuesta adaptativa, mediada por células T CD8+ y CD4+, regula la infección, pero el daño viral puede generar lesiones dendríticas que evolucionan a úlceras estromales, cicatrices, neovascularización y pérdida visual. El diagnóstico requiere una anamnesis detallada, examen físico completo y, en casos complejos, pruebas moleculares como la PCR. El tratamiento incluye antivirales tópicos y sistémicos, como aciclovir o ganciclovir, y en casos específicos, el uso controlado de corticosteroides tópicos bajo estricta supervisión oftalmológica y siempre acompañado de terapia antiviral.

Palabras clave: queratitis; queratitis herpética; herpes simple; queratitis viral; opacidad corneal; infecciones por herpesvirus; queratitis dendrítica

* Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia. Email: ORCID: <https://doi.org/0009-0006-6571-4823>.

** Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia. Email: Lzunigatorres@gmail.com. ORCID: <https://doi.org/0000-0003-4501-1267>

Cómo citar este artículo: Revelo Alvarez ML, Zuñiga Torres L. Queratitis herpética: una visión integral para médicos generales. Cienc Tecnol Salud Vis Ocul. 2025;23(1). <https://doi.org/10.19052/svo.23.iss1.5408>



Keywords: keratitis; herpetic keratitis; herpes simplex; viral keratitis; corneal opacity; herpes-virus infections; dendritic keratitis

ABSTRACT

Herpetic keratitis, predominantly caused by herpes simplex virus type 1 (HSV-1), is one of the leading causes of visual morbidity worldwide. The herpes simplex virus (HSV) has two main serotypes: HSV-1, responsible for ocular pathologies and oral lesions located above the waist, and HSV-2, associated with sexually transmitted diseases, such as recurrent genital lesions, neonatal infections, and increased risk of HIV transmission. HSV-1 infection is a major cause of keratitis, characterized by manifestations such as herpetic dendrites, geographic ulcers, and disciform keratitis, as well as serious complications including blindness. Epidemiologically, HSV-1 affects 67 % of the world's population before the age of 50, while HSV-2 reaches a prevalence of 11.3 %. Latin America and the Caribbean have a high seroprevalence, with 1 in 5 adults being chronic carriers of HSV-2, reflecting one of the highest rates worldwide. The pathophysiology of keratitis caused by HSV-1 involves viral replication, immune damage to corneal tissue, and recurrent reactivation of the virus, which can be induced by factors such as stress or immunosuppression. This virus first evades the innate immune response, which facilitates its replication in epithelial cells and its latency in the trigeminal ganglion, from where it can reactivate. The adaptive response, mediated by CD8+ and CD4+ T cells, regulates the infection, but viral damage can cause dendritic lesions that progress to stromal ulcers, scarring, neovascularization, and vision loss. Diagnosis requires a detailed medical record, a comprehensive physical examination, and, in complex cases, molecular tests such as polymerase chain reaction. Treatment includes topical and systemic antivirals, such as acyclovir or ganciclovir, and, in specific cases, the controlled use of topical corticosteroids under strict ophthalmological supervision, always accompanied by antiviral therapy.

INTRODUCCIÓN

La queratitis herpética constituye una inflamación corneal provocada por el virus del herpes simple (VHS), predominantemente del tipo 1 (VHS-1). El periodo de incubación de este virus oscila entre 2 y 14 días, y se caracteriza por un predominio de infecciones primarias que suelen manifestarse de manera asintomática. Esta queratitis se manifiesta de diversas formas y engloba la queratitis epitelial, estromal y endotelial, con una sintomatología que abarca desde dolor ocular hasta complicaciones visuales severas, inclusive la pérdida total de la función visual (1).

El virus del herpes simple (VHS) se clasifica en dos serotipos principales: el tipo 1 (VHS-1) y el tipo 2 (VHS-2). El VHS-1 es el principal responsable de patologías oculares debido a su tropismo por las áreas orofaciales y se manifiesta específicamente en forma de lesiones orales y mucocutáneas localizadas por encima de la cintura. Por otro lado, la infección por VHS-2 se presenta casi exclusivamente como una enfermedad de transmisión sexual, incurable y de alta prevalencia global, con

diseminación y reactivación subclínicas frecuentes. Este serotipo se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que incluyen lesiones genitales recurrentes e infecciones neonatales severas. Además, el VHS-2 incrementa el riesgo de transmisión y adquisición del VIH. Estudios han señalado que este serotipo constituye la causa etiológica del 66 % de los casos de herpes genital confirmados por pruebas de laboratorio. No obstante, la distinción entre los serotipos puede ser menos evidente en la práctica actual, en especial en el contexto de la inoculación primaria directa al recién nacido, por medio de secreciones vaginales maternas infectadas que desarrollan conjuntivitis neonatal (2-4).

La infección por VHS-1 representa una de las principales causas de infecciones corneales, con un amplio espectro de manifestaciones. Dentro de este rango podemos encontrar desde dendritas herpéticas, úlceras geográficas, queratitis estromal y queratitis disciforme hasta complicaciones significativas como la queratopatía lipídica, el adelgazamiento corneal y la queratopatía neurotrófica, la cual es la principal causa de úlceras corneales y

ceguera en todo el mundo. La queratitis herpética en el entorno del servicio de urgencias representa un desafío tanto para el médico de urgencias como para el oftalmólogo, ya que su diagnóstico certero y tratamiento adecuado son esenciales para evitar consecuencias adversas en la salud visual y la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, es de vital importancia que en los centros de atención inicial los médicos generales estén en capacidad para sospechar la presencia de esta patología, proporcionar la consejería adecuada e implementar el manejo inicial (1,2,4).

ETIOLOGÍA

La queratitis herpética es una patología ocasionada por infecciones producidas por virus pertenecientes a la subfamilia alfa de los herpesvirus, cuyos principales agentes etiológicos son el vhs-1 y el vhs-2, y, en menor medida, por el virus del herpes zóster oftálmico (HZO). Estos virus presentan un genoma de ADN bicatenario lineal, empaquetado en una cápside icosaédrica que está rodeada por una capa interna compuesta por ARNm y proteínas. La envoltura externa, conformada por una bicapa lipídica, contiene glicoproteínas que facilitan la interacción con los receptores de la superficie celular del huésped y permiten la penetración viral a través de la membrana plasmática. Entre las glicoproteínas más reconocidas se encuentran gB, gC, gD, gH y gL, que desempeñan un papel crucial en este proceso. Una vez que el virus ha ingresado en la célula, se lleva a cabo su replicación utilizando el ADN. Las infecciones orofaciales y oculares se asocian al vhs-1, mientras que el vhs-2 se asocia a enfermedades de transmisión sexual y perinatal. La afectación por HZO se asocia con el antecedente de infección por virus de la varicela-zoster (vzv) (5-7).

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por vhs está muy extendida a nivel mundial; se estima que el 67 % de la población hasta la quinta década de la vida ha experimentado infección por el vhs-1, mientras que un 11,3 % por el

vhs-2. La seroprevalencia varía significativamente según la región, ya que alcanza un 50 % en los Estados Unidos y hasta un 90 % en ciertas áreas de África. Por otra parte, América Latina y el Caribe presentan algunas de las tasas más altas de seroprevalencia global, donde 1 de cada 5 adultos son portadores crónicos del vhs-2. Dentro de los factores predisponentes más importantes se encuentra el pertenecer al sexo femenino, así como la edad, dado que la seroprevalencia aumenta al pasar de los años, en especial en individuos mayores de 40 años. La incidencia de nuevas queratitis por vhs (tanto enfermedad epitelial como estromal) es de 18-25 por cada 100 000, con tasas de recurrencia estimadas del 50 % a los 5 años y de más del 60 % a los 20 años. La infección por vhs-1 afecta a 4850 millones de personas de todas las edades y es más frecuente en la región de África según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y menos frecuente en la región de las Américas (8-10).

La infección herpética por el vhs-1 puede afectar los segmentos anterior y posterior del ojo. Sin embargo, la presentación más común es la queratitis epitelial o dendrítica, y se caracteriza por recurrencias periódicas de la enfermedad. Se ha evidenciado una mayor incidencia de queratitis herpética en mujeres, aunque con una mayor recurrencia en hombres, ya que estos últimos producen una respuesta más intensa y grave a las infecciones virales y son más susceptibles a la reactivación en comparación con las mujeres. La queratitis herpética suele manifestarse de forma monocular en los pacientes; no obstante, puede presentarse de manera binocular en individuos con comorbilidades como infección por VIH o artritis reumatoide (2,3,11).

FISIOPATOLOGÍA

En el contexto de la fisiopatología, la infección primaria por el vhs se origina mediante la introducción del virus a través de la mucosa orofaríngea por la exposición a secreciones provenientes de un individuo infectado con el virus mencionado. Se puede adquirir este virus por diversas vías de contagio, entre las que se incluyen el contacto

directo con lesiones de VHS presentes en los ojos, el epitelio nasal, la cavidad bucal o la piel. La transmisión mucosa a mucosa se efectúa mediante el contacto directo o por medio de partículas en forma de gotas, y, asimismo, a través del contacto con objetos cotidianos, tales como cepillos de dientes, vasos, utensilios de cocina o termos contaminados. La transmisión vertical, que se produce de la madre al hijo durante el parto, constituye otro mecanismo relevante. La transmisión por contacto con personas asintomáticas merece especial atención, ya que estos individuos, aunque no presenten síntomas, pueden portar y diseminar el virus y actúan como fuentes de infección. La gran mayoría de las infecciones por VHS-2 son asintomáticas y alcanzan un porcentaje superior al 80 %. La diseminación asintomática de VHS-1 en comparación con VHS-2 en muestras de saliva e hisopados de la mucosa oral resultó ser 7,5 veces más frecuente. Se ha demostrado que la *shedding* viral de VHS-1 en la cavidad oral es más común de lo estimado previamente, puesto que su tasa más alta se presenta en la mucosa oral y, en menor medida, en las regiones nasales y conjuntivales (3 % y 0.85 %). Si bien la tasa diaria de *shedding* viral oscila entre el 6 % y el 7 %, estudios que emplean técnicas de muestreo más exhaustivas y avanzadas han revelado que hasta el 70 % de las personas pueden liberar el virus al menos una vez al mes (5,12-14).

El VHS-1 se une a las células huésped mediante la interacción de las glicoproteínas virales gB y gC con los proteoglicanos de sulfato de heparina presentes en la superficie celular. Luego, la glicoproteína gD interactúa con receptores específicos como nectina-1, nectina-2, el mediador de entrada del virus del herpes (HVEM) y el sulfato de heparán 3-O (SHS) de la célula huésped, lo cual facilita un complejo de fusión compuesto por gB, gH y gL que permite la entrada del virus a la célula huésped. En el contexto del tropismo ocular, HVEM y nectina-1 son determinantes clave debido a su papel en la regulación de los receptores de entrada viral. Una vez dentro de la célula, las proteínas del tegumento del VHS-1 interactúan con

las proteínas motoras celulares para transportar la cápside viral hacia el núcleo, donde el ADN viral ingresa por medio de un poro nuclear, para producir la transcripción del ARNm viral mediante la ARN polimerasa II del huésped, seguida de la síntesis de proteínas virales. La replicación lítica del VHS-1 ocurre rápidamente tras la entrada viral, lo que provoca la muerte de la célula huésped y la liberación de partículas virales progenie, capaces de infectar células vecinas. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y los patrones moleculares asociados al daño (DAMP) generados durante la infección sirven como ligandos para los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) de las células del sistema inmunitario innato, como neutrófilos, macrófagos y células dendríticas (15).

Este virus elude la respuesta celular innata en las primeras etapas de la enfermedad, lo que ocasiona la activación de la respuesta inmune adaptativa inducida por la presentación del antígeno viral (5). Las células T CD8 se activan por medio de la regulación positiva de los receptores de citoquinas liberadas por el virus y cumple una función importante en las infecciones recurrentes. El virus penetra la célula epitelial a través de las glicoproteínas mencionadas, se replica y se transporta a lo largo de los nervios corneales hasta el ganglio de la raíz dorsal del nervio trigémino. Allí, puede entrar en un estado de latencia, solo para reactivarse en respuesta a diversos estímulos como trauma (físico, químico, láser), radiación ultravioleta, inmunosupresión, estrés, cambios hormonales (menstruación), entre otros, y provocar una infección recurrente (4-6).

En la respuesta inmune, la célula responsable del sistema de vigilancia inmune corneal es la célula de Langerhans. Estas células reconocen, procesan y presentan antígenos mediante los complejos mayores de histocompatibilidad I y II, que activan los linfocitos T. Los linfocitos T CD8+ desempeñan un papel crucial en la inmunidad. Estos reconocen al patógeno mediante el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MCH-I). Al reconocerlos, las células *naïve* pueden diferenciarse

en subtipos como Tc1, Tc2 y Tc17. La respuesta inmune de los linfocitos T CD8+ se desarrolla en tres fases, donde la fase de expansión es una de las más significativas, dado que las células T CD8+ pueden proliferar de 10^4 a 10^5 veces, lo que ayuda a la secreción y la proliferación de interferón gamma (IFN- γ). Este factor promueve la presentación de antígenos a otras células T CD8+ para reforzar la respuesta inmune y contribuir a la inhibición de la infección viral. En la fase de establecimiento y mantenimiento de la memoria, las células T de memoria resistentes (TRM CD8+) en los tejidos y en los ganglios expresan moléculas efectoras como IFN- γ y granzima B, estas ayudan en: la inhibición de patógenos infectantes, la presentación de antígenos, la activación de células T y la inflamación local. Los linfocitos T CD4+ desempeñan un papel esencial en la respuesta inmunitaria al diferenciarse de las células *naïve* en subpoblaciones funcionales como Th1, Th2, Th17 y Treg, cada una con funciones específicas en la secreción de citocinas que modulan el microambiente inflamatorio en la infección por VHS-1. Las células Th1 son fundamentales para la inmunidad contra microorganismos intracelulares, mientras que las Th2 participan en la defensa frente a patógenos extracelulares. Por otro lado, las Th17 producen IL-17, una citocina clave en la regulación de infecciones corneales, y las Treg limitan la extensión de las lesiones inflamatorias inducidas por el virus. Las células T CD4+ se expanden en los ganglios linfáticos de drenaje (DLN) y se reestiman en la córnea infectada, donde desempeñan un papel crítico en la regulación de la enfermedad inflamatoria destructiva asociada con la infección corneal por VHS-1. Esta inmunidad humoral se refuerza a través de los queratocitos estromales, que secretan IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF), los cuales contribuyen a reclutar células inflamatorias. Además, las células epiteliales almacenan IL-1, que se libera en caso de infecciones o traumatismos. Toda esta cascada contribuye a la curación epitelial (16,17).

El virus se replica y destruye las células epiteliales en las primeras 12 a 24 horas posteriores a la

infección. La replicación conduce a la lisis celular, que se manifiesta primero como erupciones vesiculares puntiformes en el epitelio corneal. A medida que la infección progresa, las lesiones iniciales en la córnea pueden fusionarse y formar lesiones dendríticas que suelen seguir el patrón del plexo subbasal de los nervios corneales. Si el defecto epitelial persiste sin una adecuada cicatrización, puede producirse una afectación más profunda con fusión y perforación del estroma. Además, en casos de inflamación crónica, es posible observar complicaciones como la neovascularización corneal, la opacidad estromal y el eventual desarrollo de cicatrices, lo que compromete de manera significativa la transparencia corneal y la visión. En el borde o los bulbos terminales de estas lesiones, el virus se replica activamente. Los síntomas en el paciente se manifiestan con irritación leve, inyección conjuntival, lagrimeo, fotofobia e hiperestesia corneal (4,5,18).

A medida que la proliferación del virus avanza, el daño a las células forma una úlcera geográfica que se caracteriza por una región central de células muertas. Esto se debe a que el virus genera un sincitio que facilita la propagación de célula a célula, lo que a su vez permite al VHS evadir el sistema inmunológico. En pacientes con inmunosupresión o que han recibido un manejo inadecuado con corticosteroides, el virus se reproduce de manera descontrolada, lo que favorece el daño de la membrana basal y el inicio de lesión estromal. La alteración del estroma de la córnea es el resultado de la respuesta inmune generada por la presencia del antígeno viral. Esta afección se origina por la persistencia del estado latente o activo del virus, el cual se propaga desde el epitelio corneal (5).

La combinación de la replicación viral y la respuesta inmune del huésped a los antígenos virales genera diversas manifestaciones clínicas. La IL-17 generada por los linfocitos CD4+, favorece la infiltración de neutrófilos y origina más citoquinas y proteasas que degradan la matriz extracelular. Esta cascada inflamatoria afecta a los queratinocitos y la matriz extracelular y ocasiona

la cicatrización que conduce a la generación de irregularidad y opacidad corneales (leucoma), lo que compromete de manera diversa la calidad visual de los pacientes. La presencia de un defecto epitelial corneal de patrón geográfico asociado al VHS incrementa significativamente el riesgo de infecciones oculares secundarias, en especial por *Stenotrophomonas maltophilia*. La queratitis puede provocar daño a los nervios corneales, inicialmente caracterizado por el agotamiento de la sustancia P durante las etapas tempranas del daño neuronal. Después, debido a un mecanismo de retroalimentación positiva durante el curso de la enfermedad corneal, los niveles de la sustancia P aumentan. Este incremento activa el receptor de neuroquinina-1, lo que regula positivamente la liberación de citocinas proinflamatorias en la superficie ocular (imagen 1) (5,6,11).

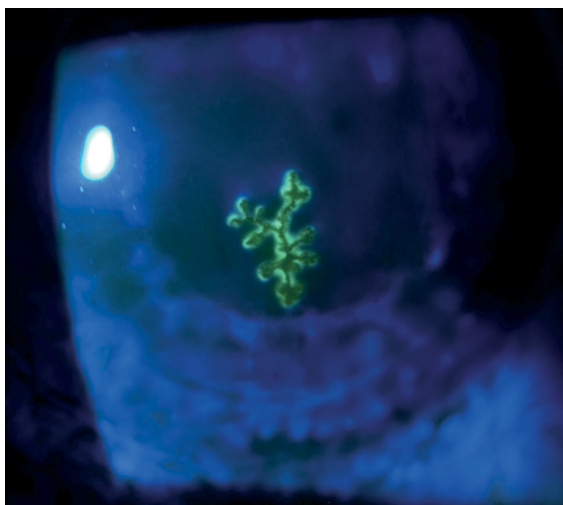


IMAGEN 1. Cornea con tinción con fluoresceína bajo iluminación a través de un filtro azul cobalto donde se visualiza una úlcera dendrítica

Fuente: cortesía de (19).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la queratitis herpética varían; si se trata de una infección primaria, a menudo se confunde con una conjuntivitis común debido a la posible presencia de inyección conjuntival, visión borrosa y fotosensibilidad. También

puede presentarse como una blefaroconjuntivitis, caracterizada por vesículas y úlceras, que pueden incluir lesiones dendríticas en el epitelio corneal. En etapas más avanzadas, es posible que se presente cicatrización y se experimente visión borrosa (20).

Son frecuentes las reactivaciones y, a medida que estas persisten, pueden surgir úlceras profundas, cicatrices permanentes, neovascularización corneal y disminución o pérdida de la sensibilidad en la córnea. Los síntomas suelen manifestarse de manera unilateral y pueden incluir conjuntivitis, blefaritis, dolor ocular, fotofobia, lagrimeo excesivo, visión borrosa, enrojecimiento, irritación y sensación de cuerpo extraño (20-22).

1. **Enfermedad epitelial corneal:** se trata de una condición originada por la reproducción del virus dentro de las células epiteliales de la córnea que se manifiesta a través de la formación de vesículas corneales, úlceras dendríticas y geográficas (imagen 2). Estas lesiones pueden aumentar de tamaño, adelgazar la córnea y dar lugar a úlceras en la capa más externa. Alrededor del 22 % de los pacientes con estas úlceras avanzan hacia úlceras geográficas. En este proceso, los afectados pueden sentir molestias como la sensación de tener un cuerpo extraño en el ojo y ser más sensibles a la luz. En etapas avanzadas, la presencia de cicatrices indica la ubicación de la afectación epitelial. En casos de recurrencias de estas lesiones, puede presentarse una erosión importante en las diferentes capas de la córnea, lo cual, en situaciones graves, puede llevar a la perforación. A medida que se acumulan más cicatrices por reactivación, la agudeza visual de los pacientes disminuye gradualmente y se generan irregularidades en la superficie corneal. Es crucial comprender esta compleja secuencia de eventos para abordar adecuadamente la enfermedad epitelial corneal, ya que tiene un impacto directo en la función visual y la integridad de la córnea (23,24).

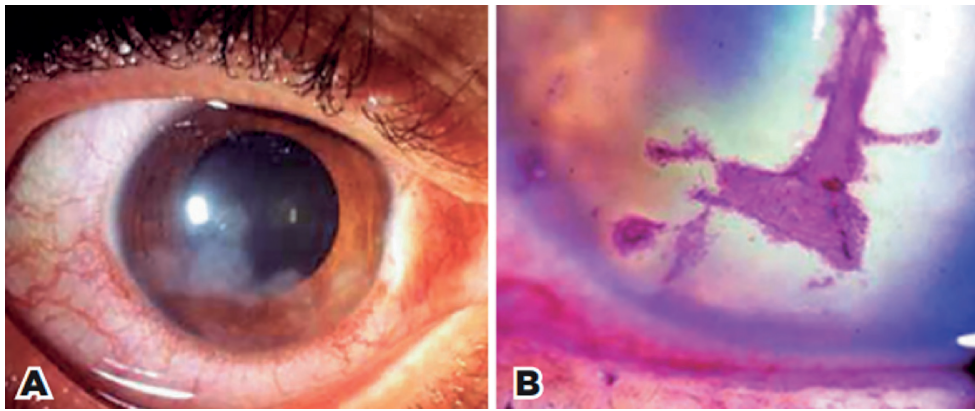


IMAGEN 2. Enfermedad epitelial: A) cicatriz fantasma; B) forma ulcerosa (*hot-iron mark*)

Fuente: cortesía de (24).

2. *Enfermedad estromal (queratitis disciforme):*

esta condición se encuentra hasta en un 60 % de los pacientes con enfermedad crónica y recurrente. Se clasifica en queratitis estromal necrotizante y queratitis estromal inmune. La queratitis disciforme se presenta como una opacidad gris en forma de disco en las capas medias de la córnea, con una mancha turbia en su centro y una línea circular grisácea más oscura en la periferia, que puede mostrar anillos concéntricos con depósitos queráticos focales. La forma difusa se asocia con inflamación del tejido trabecular y aumento de la presión ocular. La invasión viral de las células endoteliales de la córnea provoca una disminución en su densidad y uniformidad, lo que favorece la infiltración de células inflamatorias y en-

sanchamiento de los espacios intercelulares (imagen 3). Este fenómeno se conoce como endotelitis herpética y puede estar asociada a uveítis. Es esencial comprender estos aspectos para abordar adecuadamente la enfermedad estromal, ya que se asocia con cambios estructurales en la córnea y el tejido ocular (5,6).

3. *Queratitis neurotrófica:* la lesión del epitelio corneal causada por el VHS-1 puede ocasionar un daño permanente en los nervios que inervan la córnea. Este daño puede evolucionar hacia una lesión corneal de difícil cicatrización y que se caracteriza por que presenta bordes formados por células epiteliales apiladas, que están rodeadas de tejido corneal expuesto. Este proceso conduce a un defecto epitelial persistente que

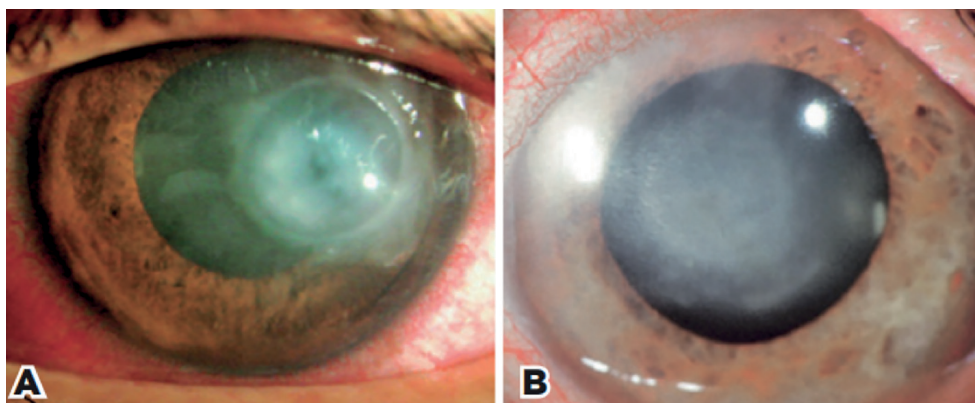


IMAGEN 3. Queratitis disciforme: A) forma activa; B) cicatriz con múltiples anillos

Fuente: cortesía de (24).

se relaciona con una inadecuada invasión corneal. Se manifiesta como un fallo en la capa epitelial que puede avanzar hacia úlceras, problemas en la cicatrización, *melting* de la córnea y, en casos extremos, perforación. No responde a tratamientos con agentes antivirales y antiinflamatorios, lo que puede contribuir al desarrollo de la queratitis neurotrófica. Es importante señalar que su diagnóstico puede complicarse por la posible confusión con manifestaciones de toxicidad farmacológica asociadas al uso de antivirales tópicos (24).

4. **Queratitis intersticial:** también conocida como queratitis parenquimatosa, queratitis inmunológica o queratitis estromal no necrótica. Se manifiesta como resultado de episodios recurrentes de queratitis disciforme. En esta condición, se forma un infiltrado denso de células mononucleares de color blanco grisáceo en los espacios entre las capas de la córnea, acompañado de una vascularización profunda y diversos niveles de adelgazamiento del estroma. Esta progresión puede volver opaca la córnea (leucoma corneal) y afectar la agudeza visual en grados diferentes. Los pacientes suelen experimentar sensación de cuerpo extraño en el ojo, lagrimeo y sensibilidad a la luz (imagen 4). La comprensión de estos aspectos es crucial para el abordaje adecuado de la queratitis intersticial en la práctica clínica general (24).

5. **Queratitis necrotizante:** esta condición surge como resultado de una respuesta inmune intensa al material viral que ha penetrado profundamente en la córnea. Esto provoca la formación de una masa necrótica de color blanco cremoso con grosor variable en el estroma corneal, acompañada de adelgazamiento y vascularización. En situaciones más severas, puede llevar a la perforación ocular. Algunos pacientes experimentan inflamación constante en el segmento anterior del ojo (uveítis anterior) y pueden desarrollar membranas detrás de la córnea, acumulación de células inflamatorias en la cámara anterior del ojo (hipopión), adherencia entre estructuras oculares (sinequias), cataratas y glaucoma (imagen 5). Es crucial reconocer estos signos para un diagnóstico y un tratamiento adecuados (24).

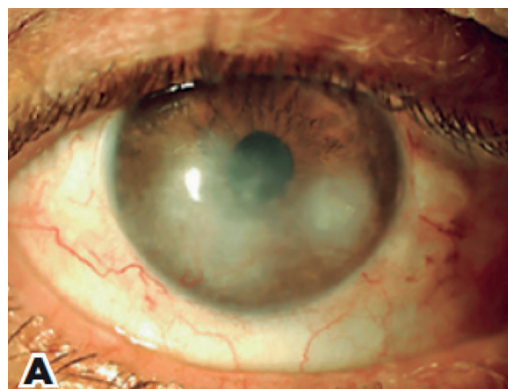


IMAGEN 4. Queratitis intersticial: A) etapa recurrente

Fuente: cortesía de (24).

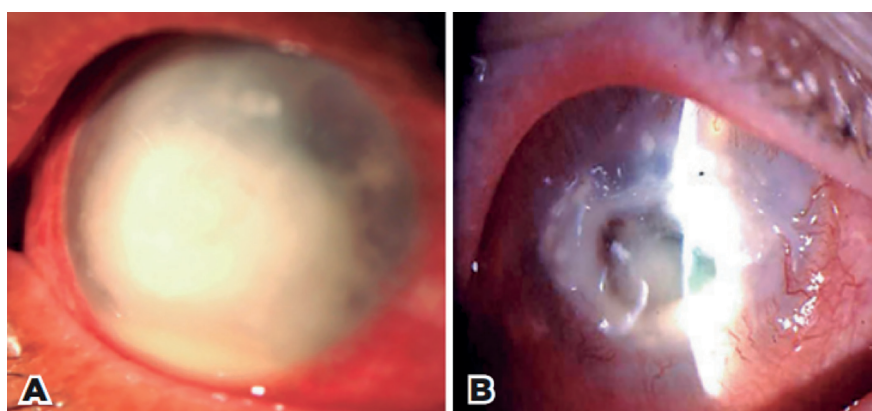


IMAGEN 5. Queratitis necrotizante: A) etapa no ulcerosa; B) etapa ulcerativa

Fuente: cortesía de (24).

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la queratitis herpética se lleva a cabo mediante la anamnesis, donde se indaga sobre posibles pródromos virales en los últimos días, antecedentes de enfermedades que debiliten el sistema inmune (como infecciones por VHS o VVZ previas) y antecedentes oftalmológicos de queratitis herpética. En la enfermedad actual, los pacientes suelen presentarse con signos de ojo rojo doloroso, por lo que se debe descartar traumatismos recientes, lesiones vesiculosas en la piel y estrés físico o emocional en las últimas semanas. Es esencial investigar los síntomas principales, como inyección conjuntival, visión borrosa y fotosensibilidad. Durante el examen físico, se han observado algunos casos con ganglios pre-auriculares. Al hacer la evaluación ocular, es fundamental examinar la agudeza visual, valorar el reflejo pupilar y verificar que la pupila presente miosis o un aspecto dentro de los parámetros normales. En centros médicos que cuenten con tinción de fluoresceína, esta puede utilizarse para identificar lesiones en la córnea, evaluar la extensión de la lesión y determinar la naturaleza de las irregularidades. En los centros de atención primaria, donde generalmente no se dispone de lámpara de hendidura, el uso del filtro azul del oftalmoscopio en combinación con tinción de fluoresceína representa una alternativa útil para evaluar la naturaleza y extensión de la queratitis, así como los posibles efectos en otras estructuras oculares. Cabe destacar que la sensibilidad corneal suele estar disminuida en estos casos, lo que constituye un dato clínico relevante para el diagnóstico. No obstante, es fundamental remitir al paciente a un oftalmólogo para un examen ocular completo y un manejo especializado (20,24).

Las estrategias tradicionales para el diagnóstico del VHS incluyen pruebas serológicas, cultivo viral y técnicas moleculares. Este proceso generalmente se centra en la detección del virus, sus proteínas, sus anticuerpos específicos o su material genético en muestras biológicas, como sangre. Sin embargo, la utilidad de las tinciones en cultivos es limitada debido a la baja sensibilidad de muchos colorantes

frente a patógenos no bacterianos. En la actualidad, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es de amplio uso para identificar el VHS en diversas muestras, como raspados de córnea, lágrimas y membranas de impresión corneal, aunque su sensibilidad puede variar ligeramente según el método utilizado (11,25).

TRATAMIENTO

Es crucial iniciar el tratamiento de la enfermedad epitelial herpética lo antes posible, para lo cual se recurre a la medicación antiviral que inhibe el ADN polimerasa viral. El aciclovir (ACV) y otros análogos nucleósidos, en particular, el ganciclovir y la trifluorotimidina, son actualmente los principales tratamientos tópicos para las infecciones por VHS. Este tipo de medicamentos impiden la replicación del VHS al inhibir el ADN polimerasa. Cuando el profármaco es fosforilado en el interior de la célula del huésped, se incorpora al genoma viral en replicación y provoca su terminación prematura (6,10).

El ACV es un medicamento eficaz para la infección por VHS y está disponible para la formulación oral, intravenosa y tópica, aunque, en nuestro medio, la presentación tópica no es muy accesible, por lo cual frecuentemente se indica el ganciclovir en su presentación tópica (gel). La queratitis epitelial presenta una tendencia natural a la resolución espontánea en un período de aproximadamente dos semanas. El objetivo del tratamiento se centra en la reducción del dolor y la aceleración de la recuperación de la córnea (5,6,10).

La terapia tópica suele realizarse mediante el uso de ungüento de ACV al 3 % cinco veces al día por 7 a 10 días o gel de ganciclovir al 0.15 %, aplicados cinco veces al día hasta la reepitelización, y luego tres veces al día por unos días más. En el caso de la administración oral, el ACV se recomienda en una dosis de 400 mg de tres a cinco veces al día por 7-10 días si es queratitis dendrítica y, si es geográfica, 800 mg cinco veces al día por 14-21 días. Además, el valaciclovir, que es un profármaco del

ACV con una mayor biodisponibilidad, se puede utilizar en queratitis dendrítica en dosis de 500 mg dos veces al día por 7-10 días y para la geográfica 1 g tres veces al día por 14-21 días. Este enfoque terapéutico busca aliviar los síntomas y también reducir la propagación y la duración de la infección en la córnea (5,6,10,26).

El tratamiento de la queratitis herpética con antivirales orales varía según la presentación clínica: el ACV se administra 400 mg por vía oral dos veces al día durante 7 a 10 días en casos de queratitis herpética sin úlcera, mientras que en presencia de úlcera se aumenta a 800 mg por vía oral cinco veces al día durante 7 a 10 días. En caso de endotelitis, la dosificación es la misma, 800 mg por vía oral cinco veces al día. Por otro lado, el **valaciclovir** se utiliza en queratitis herpética sin úlcera con una dosis de 500 mg por vía oral al día y, en casos con úlcera, se administra 1 g por vía oral tres veces al día durante 7 a 10 días (5,6,10,26).

En situaciones en las que la respuesta inflamatoria es severa y se requiere el uso de corticosteroides tópicos, es crucial implementar una terapia antiviral adecuada para controlar la replicación viral. El acetato de prednisolona al 1 % (una a cuatro veces al día) y la dexametasona al 0,1 % (cuatro veces al día) se emplean comúnmente, con una reducción gradual hasta su suspensión completa, en especial en casos de endotelitis. Este manejo debe hacerse bajo cobertura antiviral para prevenir la recurrencia y reactivación de la infección por el VHS (5,6). Sin embargo, debido al riesgo de complicaciones, se recomienda que la prescripción, el ajuste y la duración del tratamiento con corticosteroides tópicos estén a cargo de un oftalmólogo, ya que su uso no está indicado para formularse en centros de atención primaria. En casos de endotelitis asociada a queratitis estromal, el tratamiento requiere una combinación de corticosteroides tópicos y antivirales orales y tópicos. Se sugiere el uso de acetato de prednisolona al 1 % como esteroide. Además, es necesaria una dosis oral de ACV de 800 mg, administrada cinco veces al día, para alcanzar concentraciones terapéuticas en

el humor acuoso, junto con el uso concomitante de ACV tópico (5,6,10,26,27).

La inclusión de corticosteroides tópicos ayuda a reducir los efectos perjudiciales de la inflamación en la córnea al disminuir la progresión o persistencia de la inflamación. Sin embargo, el uso de esteroides se debe hacer con la mayor precaución posible ya que en queratitis epiteliales puede favorecer la replicación del virus y el empeoramiento del cuadro clínico. Entre los efectos adversos asociados al uso de corticosteroides se incluyen glaucoma, cataratas, retraso en la cicatrización de heridas, adelgazamiento de la córnea, infecciones secundarias por patógenos oportunistas y recurrencias frecuentes de infecciones por el VHS-1. Evidencia reciente sugiere que los corticosteroides inhiben las respuestas antivirales mediadas por linfocitos T NK y CD8, lo que compromete las defensas protectoras del huésped. Por lo tanto, los colirios con esteroides deben evitarse en el manejo inicial y deben ser de prescripción exclusiva por parte del oftalmólogo (6,10,15).

En la queratitis neurotrófica, el objetivo del tratamiento es detener la progresión del daño en la córnea y mejorar su transparencia. Para lograr esto, se recomienda suspender el uso de medicamentos tópicos no esenciales y emplear lágrimas artificiales sin conservantes para mejorar la salud de la superficie corneal. En algunos casos, se han utilizado lentes de contacto terapéuticas, tanto corneales como esclerales, aunque su uso conlleva un mayor riesgo de infecciones secundarias (6,10,26,27).

Se pueden implementar medidas complementarias para favorecer la cicatrización corneal en pacientes con queratitis neurotrófica. Entre estas, el uso de lubricantes oftálmicos que contienen ácido hialurónico (HA) o carboximetilcelulosa (CMC) resulta de gran ayuda. El HA promueve la regeneración celular al unirse a la matriz provisional de fibronectina, mientras que la CMC facilita el cierre de heridas gracias a su interacción con proteínas de la matriz extracelular. Adicionalmente, estrategias

como la ptosis terapéutica inducida mediante toxina botulínica o la tarsorrafia temporal son útiles para reducir la exposición corneal, mejorar las condiciones de cicatrización y preservar la función visual. Estas estrategias buscan mejorar la salud corneal en pacientes con esta patología (10,27-29).

La queratitis estromal recurrente es la principal causa de pérdida visual por queratitis herpética. Para conservar la visión se hace necesario el manejo pronto de la infección activa y la prevención de las recidivas. El manejo para prevenir mayores recurrencias se hace con ACV vía oral 400 mg dos veces al día durante 1 año y se hace seguimiento durante 6 meses más. De esta manera el riesgo global de recurrencia de queratitis epitelial o estromal se reduce en un 45 %. Sin embargo, se hace necesario seleccionar caso por caso a los pacientes candidatos en función de la frecuencia de las recidivas y también según la opacidad estromal que ponga en peligro la visión (6,10,26,27).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos diferenciales de la queratitis abarcan una variedad de condiciones que pueden ser clasificadas en distintos grupos (tablas 1 y 2). Dentro de las patologías neonatales, se encuentran presentaciones clínicas similares a la queratitis infecciosa, la dacriocistitis, el glaucoma congénito y la celulitis orbitaria y preseptal. En el ámbito de las causas infecciosas, las conjuntivitis por adenovirus, que suelen manifestarse de manera bilateral y estar asociadas a epidemias, y la queratitis marginal por *Staphylococcus*, que se caracteriza por la respuesta inmune al antígeno del estafilococo, son relevantes. Por otro lado,

entre las causas no infecciosas, se destaca la queratopatía punteada superficial de Thygeson, la cual se caracteriza por la presencia de infiltrados inflamatorios granulares epiteliales elevados que retienen la fluoresceína. De igual manera, tenemos los diagnósticos diferenciales de la queratitis neurotrófica, donde el principal diagnóstico diferencial es la queratitis subepitelial ulcerada, que presenta la misma tinción estromal exuberante con el rosa de Bengala (6,30).

Dentro de la queratitis estromal, se incluyen las queratopatías geográficas y neurotróficas. La queratitis subepitelial ulcerativa exhibe una intensa tinción con rosa de Bengala, una tinción débil con fluoresceína y un adelgazamiento estromal inflamatorio variable; en contraste, las úlceras geográficas presentan un patrón de tinción opuesto sin afectación estromal. Por lo tanto, el único punto en común entre estas dos condiciones es la presencia de bordes irregulares (6,30).

En el contexto de la queratitis intersticial, los principales diagnósticos diferenciales incluyen la queratitis intersticial asociada a sífilis, tuberculosis, lepra y el síndrome de Cogan. Este último es un trastorno poco frecuente que se presenta con mayor frecuencia en adultos jóvenes de raza blanca y se caracteriza por síntomas como fiebre, artralgia, artritis, dolor de cabeza y mialgia. Una manifestación clínica relevante del síndrome de Cogan es la afectación vascular, particularmente la aortitis (31). Además, es importante considerar que el uso inadecuado de lentes de contacto puede desencadenar cuadros clínicos similares a la queratitis intersticial (6,30).

TABLA 1. Diagnósticos de diferentes tipos de queratitis

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	
<i>Queratitis estromal</i>	Queratonopatías geográficas y neurotróficas, queratitis subepitelial ulcerativa, úlceras geográficas
<i>Queratitis neurotrófica</i>	Queratitis subepitelial ulcerada
<i>Queratitis intersticial</i>	Queratitis intersticial asociada a sífilis, tuberculosis, lepra y el síndrome de Cogan

Fuente: elaboración propia.

TABLA 2. Diagnósticos diferenciales de la queratitis herpética

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	ETIOLOGÍA	SÍNTOMAS	CARACTERÍSTICAS	TINCIONES / DX
<i>Queratonopatías geográficas</i>	Infección por el VHS-1, erosión corneal recurrente, queratitis micótica o queratitis por <i>Acanthamoeba</i> y condiciones autoinmunes como la artritis reumatoide o el síndrome de Stevens-Johnson	– Dolor ocular leve a moderado – Fotofobia – Visión borrosa – Sensación de cuerpo extraño – Secreción ocular	– Lesiones de forma irregular, con bordes elevados, a menudo en forma de mapa o contornos geográficos. – Puede observarse un patrón de opacidad en la córnea, generalmente central o paracentral. – Las lesiones pueden mostrar un borde definido o áreas de queratitis superficial.	– Fluoresceína: se observa un patrón de tinción en áreas de pérdida epitelial, que generalmente se presenta en forma de "mapa". – Rosa de Bengala: utilizado para identificar células muertas, las áreas de daño se muestran con una tinción rosada o púrpura.
<i>Queratonopatías neurotróficas</i>	Respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos en el contexto de enfermedades autoinmunes o infecciones bacterianas que desencadenan la liberación de mediadores proinflamatorios	– Dolor ocular intenso – Fotofobia – Visión borrosa – Secreción ocular espesa – Hiperemia conjuntival – Sensación de cuerpo extraño	– Las lesiones son profundas y generalmente involucran el estroma corneal. – Se caracteriza por la infiltración de neutrófilos en el estroma corneal, lo que puede llevar a la formación de abscesos o úlceras. – Pueden tener un aspecto difuso o bien circunscrito, con bordes bien definidos. – En casos graves, puede haber necrosis estromal o perforación corneal.	– Fluoresceína: puede mostrar úlceras estromales con áreas de tinción positiva debido a la pérdida epitelial y la exposición del estroma.
<i>Queratitis subepitelial ulcerada</i>	Infecciones virales o procesos inflamatorios crónicos inducidos por factores inmunes o traumáticos	– Dolor ocular leve a moderado – Visión borrosa – Fotofobia – Secreción ocular	– Se presentan con lesiones pequeñas, a menudo con bordes elevados y opacos, que pueden evolucionar hacia úlceras superficiales. – La inflamación es menos profunda que en otros tipos de queratitis. – Las lesiones pueden aparecer como puntos o pequeñas manchas en la córnea.	– Fluoresceína: permite visualizar áreas de pérdida epitelial y revela la úlcera subepitelial en el plano superficial. – Rosa de Bengala: ayuda a destacar áreas de daño epitelial o zonas de células muertas.
<i>Queratitis asociada a sífilis</i>	Infección directa por <i>Treponema pallidum</i>	– Dolor ocular leve – Fotofobia – Visión borrosa – Secreción ocular – Hiperemia conjuntival	– Presenta queratitis intersticial, con opacidad estromal difusa y vascularización. – Puede haber una afectación secundaria de la conjuntiva y formación de úlceras corneales. – La mayoría suele ser bilateral.	– Fluoresceína: puede mostrar opacidades estromales con algunos defectos epiteliales.
<i>Queratitis asociada a TBC</i>	Respuesta de hipersensibilidad tipo IV a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> o infecciosa por invasión directa del microorganismo en la córnea	– Dolor ocular leve – Fotofobia – Visión borrosa – Sensación de cuerpo extraño – Hiperemia conjuntival	– Puede presentarse como queratitis intersticial o necrosis estromal. – Las lesiones son típicamente profundas, con opacidades estromales y formación de granulomas. – Se puede generar neovascularización y, en casos avanzados, perforación corneal.	– Fluoresceína: identifica áreas de ulceración u opacidad en el estroma. – Pruebas de PPD: para confirmar exposición a la tuberculosis en el paciente.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	ETIOLOGÍA	SÍNTOMAS	CARACTERÍSTICAS	TINCIONES / DX
<i>Conjuntivitis por adenovirus</i>	Infección por adenovirus de los serotipos 3, 4, 7 y 8	– Enrojecimiento ocular bilateral – Secreción acuosa – Sensación de cuerpo extraño – Fotofobia – Lagrimeo excesivo – En algunos casos, linfadenopatía preauricular	– Inflamación de la conjuntiva, con vasos sanguíneos dilatados y áreas de congestión. – Puede haber formación de pseudomembranas (capas delgadas de tejido fibrinoso) en la conjuntiva. – La córnea puede verse afectada con una queratitis puntual superficial (opacidades microscópicas) en algunos casos.	– Fluoresceína: se utiliza para identificar áreas de daño epitelial, como las opacidades puntiformes en la córnea.
<i>Queratitis marginal</i>	Reacción de hipersensibilidad tipo III frente a antígenos bacterianos, especialmente de <i>Staphylococcus aureus</i> , y puede asociarse con condiciones inmunes como la úlcera de Mooren y la degeneración marginal de Terrien	– Dolor ocular moderado – Enrojecimiento en el borde de la córnea – Sensación de cuerpo extraño – Lagrimeo excesivo – Puede haber fotofobia	– Inflamación localizada en el borde de la córnea, con un infiltrado inflamatorio característico. – Puede formarse una línea de opacidad en el margen corneal, acompañada de neovascularización. – La lesión se presenta en forma de un anillo de opacidad o una inflamación periférica, sin involucrar la parte central de la córnea.	– Fluoresceína: no suele ser tan útil en la queratitis marginal, ya que el daño se encuentra en el estroma corneal. Sin embargo, puede ayudar a visualizar la pérdida epitelial en áreas periféricas. – Rosa de Bengala: puede resaltar las áreas de daño epitelial o ulceración en los márgenes de la córnea.
<i>Queratopatía punteada superficial de Thygeson</i>	Etiología aún no definida; se propone un origen inmunológico o viral, caracterizado por episodios recurrentes de inflamación del epitelio corneal.	– Irritación ocular leve a moderada – Sensación de cuerpo extraño – Visión borrosa – Fotofobia – Lagrimeo excesivo	– Infiltrados epiteliales granulares y elevados, que retienen fluoresceína, con un patrón punteado. – Las lesiones están localizadas en el epitelio corneal, generalmente en el centro o en áreas paracentrales. – A menudo se presenta en episodios recurrentes, pero la condición es generalmente autolimitada.	– Fluoresceína: se utiliza para visualizar las pequeñas áreas de infiltrados granulares en el epitelio, que retienen la tinción punteado característico. – Rosa de Bengala: también puede utilizarse para identificar el daño epitelial y la presencia de células muertas en la superficie corneal.

Fuente: elaboración propia.

COMPLICACIONES

Las complicaciones visualmente significativas, como la queratopatía lipídica, el adelgazamiento de la córnea y la córnea neurotrófica, son el resultado de la compleja interacción entre la actividad viral y la respuesta inmune del huésped. El daño inmunológico al estroma corneal puede modificar las propiedades biomecánicas de la córnea, lo que genera una disminución de la histéresis corneal, la cual es responsable de la capacidad de la córnea para absorber y disipar energía al alterar sus propiedades viscoelásticas y su integridad biomecánica. Además, conduce a una reducción del factor de resistencia corneal y provoca opacidad corneal, lo que afecta la agudeza visual (6,27,32).

Asimismo, la queratouveítis, una complicación caracterizada por la inflamación de la córnea y

la úvea puede conllevar a un aumento de la presión intraocular y a daño en el tejido ocular, lo que eventualmente puede desarrollar glaucoma secundario, atrofia iridiana y catarata uveítica, entre otras complicaciones (6,28).

Las úlceras corneales recurrentes causadas por la queratitis herpética pueden inducir la formación de cicatrices en la córnea, lo que impacta negativamente en la visión y la función ocular. De igual manera, la inflamación crónica asociada con la queratitis herpética puede desencadenar neovascularización corneal, un proceso en el cual se estimula el crecimiento anormal de nuevos vasos sanguíneos en la córnea. Esta respuesta vascular anómala puede comprometer la transparencia corneal y la salud ocular en general (6,28).

La degeneración de los nervios de la córnea, como resultado de la enfermedad, a menudo conduce a una reducción significativa de la sensibilidad corneal. Esto puede manifestarse clínicamente como ojo seco crónico, persistencia de defectos epiteliales corneales y otras alteraciones de la superficie ocular. Así mismo la infección por VHS puede estar asociada a desprendimiento de retina, neuritis óptica, edema macular cistoide e isquemia retiniana, particularmente en pacientes con necrosis retiniana aguda (6,27).

DISCUSIÓN

La queratitis herpética es una condición de gran relevancia clínica debido a su impacto en la visión y su alta incidencia a nivel mundial, afectando principalmente a personas infectadas con el VHS-1. Esta patología incluye un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que van desde lesiones superficiales en el tejido epitelial hasta problemas graves como la queratitis estromal o neurotrófica, que pueden provocar una ceguera irreversible. La infección por VHS es altamente prevalente; se estima que el 67 % de la población mundial ha estado infectada antes de la quinta década de la vida por el VHS-1, lo que resalta la importancia de un diagnóstico precoz, particularmente en atención primaria, para evitar complicaciones graves. Las opciones de tratamiento comprenden antivirales tópicos y sistémicos, junto con un uso cauteloso de corticosteroides, ajustados según la manifestación clínica y el grado de daño ocular. El manejo de la queratitis herpética continúa siendo un reto clínico, en particular en pacientes con factores de riesgo como la inmunosupresión o enfermedades asociadas. La alta tasa de recurrencia subraya la necesidad de estrategias preventivas, como la terapia antiviral supresiva, que ha demostrado reducir significativamente los episodios recurrentes. Este artículo ofrece una visión integral que subraya lo crucial de la detección temprana y la importancia del trabajo conjunto con oftalmólogos para mejorar el tratamiento y minimizar el efecto en la salud visual de los pacientes.

CONCLUSIONES

- La queratitis por herpes simple constituye una importante fuente de morbilidad visual global.
- La atención médica adecuada juega un papel fundamental en aumentar las posibilidades de éxito en el tratamiento de estas infecciones.
- Un seguimiento cuidadoso de la enfermedad desempeña un papel clave en el control de las recurrencias y la prevención de la pérdida de visión a largo plazo.
- Es esencial considerar la sintomatología ocular y realizar un examen físico detallado para lograr un diagnóstico temprano y preciso.
- Brindar un tratamiento oportuno con base en la evaluación adecuada contribuye significativamente a mejorar los resultados clínicos y mitigar el impacto en la salud visual.
- Se debe ser muy cuidadoso con el uso de esteroides tópicos en este tipo de infecciones oculares, ya que en algunos casos se puede empeorar el cuadro clínico y las secuelas pueden ser mayores.

REFERENCIAS

1. Ruiz Caro JM, Cabrejas L, de Hoz MR, Mingo D, Duran SP. Clinical features and microbiological patterns in bacterial keratitis in a tertiary referral hospital. *Arch Soc Esp Oftalmol Engl Ed.* 2017 abr 29;92(9):419–25. <https://doi.org/10.1016/j.oftale.2017.03.013>
2. McCormick I, James C, Welton NJ, Maraud P, Turner KME, Gottlieb SL, et al. Incidence of herpes simplex virus keratitis and other ocular disease: Global review and estimates. *Ophthalmic Epidemiol.* 2021 oct 8;29(4):1–10. <http://dx.doi.org/10.1080/09286586.2021.1962919>
3. Alareeki A, Osman AMM, Khandakji MN, Looker KJ, Harfouche M, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Europe: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;25:100558. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100558>

4. Ahmad B, Gurnani B, Patel BC. Herpes simplex keratitis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
5. Lobo A-M, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. *Ocul Surf*. 2019;17(1):40–49. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.10.002>
6. Kanukollu VM, Patel BC. Herpes simplex ophthalmicus. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
7. Minor M, Payne E. Herpes zoster ophthalmicus. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
8. Farooq AV, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: An epidemiologic update. *Surv Ophthalmol*. 2012. <https://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2012.01.005>
9. Harfouche M, Maalmi H, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Latin America and the Caribbean: systematic review, meta-analyses and metaregressions [Internet]. *Sex Transm Infect*. 2021 jun 4. Disponible en: <https://sti.bmj.com/content/sextrans/early/2021/06/04/sextrans-2021-054972.full.pdf>
10. Sibley D, Larkin DFP. Update on herpes simplex keratitis management. *Eye*. 2020;34(12):2219–26. <http://dx.doi.org/10.1038/s41433-020-01153-x>
11. Musa M, Enaholo E, Aluyi-Osa G, Atuanya GN, Spadea L, Salati C, et al. Herpes simplex keratitis: A brief clinical overview. *World J Virol*. 2024;13(1):e89934. <http://dx.doi.org/10.5501/wjv.v13.i1.89934>
12. Miller CS, Danaher RJ. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus (HSV) in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(1):43–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.06.011>
13. Raphaelidis L. Screening for asymptomatic genital herpes: Is serologic testing worth it? *J Nurse Pract*. 2014;10(3):194–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurpra.2013.12.008>
14. Ramchandani M, Kong M, Tronstein E, Selke S, Mikhaylova A, Magaret A, et al. Herpes simplex virus type 1 shedding in tears and nasal and oral mucosa of healthy adults. *Sex Transm Dis*. 2016;43(12):756–60. <http://dx.doi.org/10.1097/olq.0000000000000522>
15. Ren J, Antony F, Rouse BT, Suryawanshi A. Role of innate interferon responses at the ocular surface in herpes simplex virus-1-induced herpetic stromal keratitis. *Pathogens*. 2023;12(3):437. <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens12030437>
16. Hamroush A, Welch J. Herpes Simplex epithelial keratitis associated with daily disposable contact lens wear [Internet]. Clin Key. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.ezproxy.umng.edu.co/#!/content/journal/1-s2.0-S1367048413003123>
17. Zhang J, Liu H, Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *J Zhejiang Univ-Sci B*. 2017 abr;18(4):277–88. <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.b1600460>
18. Altabás V, Vicente Altabás, Arias-Peso. Herpes simplex keratitis [Internet]. Clin Key. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.ezproxy.umng.edu.co/#!/content/journal/1-s2.0-S2405469021001424>
19. Giuseppe Giannaccare. Herpes Simplex Dendritic Keratitis [Internet]. NEJM. Disponible en: <https://www-nejm-org.ezproxy.umng.edu.co/doi/10.1056/NEJMicm2302973>
20. Tsai YE, Weng T-H. Dendritic epithelial keratitis in primary herpes simplex infection. *QJM: An Int J Med*. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab220>
21. Roat MI. Queratitis herpética - Trastornos oftálmicos [Internet]. Manual MSD versión para público general. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-co/hogar/trastornos-oft%C3%A1lmicos/trastornos-de-la-c%C3%B3rnea/queratitis-herp%C3%A9tica>
22. Romero AGC, Fierro Guzmán AM, Coello CES, Jaramillo Peralta TA. Queratitis herpética. Diagnóstico y Tratamiento [Internet]. RECIMUNDO. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/681>
23. Dorado CAI, Masó Semanat E, Alonso YR. Clinical and epidemiological characterization of patients with eye infections caused by herpesvirus [Internet]. *MediSan*. 2020;24(1):42–56. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=96040>
24. Faria-e-Sousa SJ, Antunes-Foschini R. Herpes simplex keratitis revisited. *Arq Bras Oftalmol*. 2021;84(5). <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20210082>
25. Di Staso F, Rullo D, Di Pippo M, Di Staso S, Abdolrahimzadeh S. Optical diagnostics in herpetic keratitis. *Photonics*. 2023;10(4):349. <https://doi.org/10.3390/photonics10040349>
26. García F. Herpes simplex keratitis: a review. *Rev Soc Colomb Oftalmol*. 2018;51(2):105–14.
27. Valerio GS, Lin CC. Ocular manifestations of herpes simplex virus. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(6):525–31. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000618>
28. Baca-Lozada O, Babayán-Sosa A. Epiteliopatía corneal por alteración sensitiva: queratitis neurotrófica. *Rev Mex Oftalmol*. 2018;92(3S):117–22. <https://doi.org/10.24875/RMO.M18000018>
29. Garrett Q, Simmons PA, Xu S, Vehige J, Zhao Z, Ehrmann K, et al. Carboxymethylcellulose Binds to Human Corneal Epithelial Cells and Is a Modulator of Corneal Epithelial Wound Healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(4):1559. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0848>
30. Álvarez-Guzmán C, Rodríguez-García A. Queratitis “en archipiélago” asociada a herpes zóster oftálmico. Reporte de un caso. *Rev Mex Oftalmol*. 2013;87(2):131–6.

31. Salman EJ, Tripathy K. Cogan syndrome. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
32. Romero J, Alexei P, Candelaria P, Romero, Carcasé A, Maricel K. Biomecánica corneal y glaucoma.

Rev Cubana Oftalmol. 2017;30(3):1-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762017000300009.