

# Queratitis neurotrófica

Zoraida del Campo Carrasco<sup>1,2</sup>, Miguel Ángel Gil Arnal<sup>2</sup>  
y Ana M. Bruix Tudó<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jefe clínico. Departamento de Superficie Ocular.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Departamento de Superficie Ocular.  
Grupo Admiravisión (IOI). Barcelona.

<sup>2</sup>Departamento de Superficie Ocular.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

## INTRODUCCIÓN

La queratitis neurotrófica es una rara enfermedad degenerativa de la córnea causada por la disminución o la ausencia de sensibilidad corneal. El mecanismo patogénico más habitual es la lesión de la inervación corneal trigeminal, y son múltiples las causas, oculares y neurológicas, que pueden provocarla, bien sea a nivel del núcleo localizado en la protuberancia, el ganglio de Gasser, la rama trigeminal oftálmica, el nervio nasociliar o las fibras del nervio ciliar largo. Clínicamente se manifiesta con fallo epitelial, que puede progresar a ulceración, defectos en la cicatrización, disolución corneal y perforación<sup>1</sup>. Aunque el diagnóstico se oriente fácilmente a partir de la historia y los hallazgos clínicos, el manejo de esta entidad es uno de los más difíciles y desafiantes de la patología corneal. Un defecto epitelial en el contexto de hipoestesia corneal supone un reto terapéutico que requiere un manejo precoz y agresivo con el objetivo de prevenir la ulceración y posible perforación.

No existen datos en la bibliografía acerca de la epidemiología de esta entidad clínica.

## ANATOMÍA. INERVACIÓN CORNEAL

La córnea está dotada de una de las inervaciones más ricas de todos los tejidos corporales (40 veces más que la pulpa dental y 400 veces más que la piel). Está densamente poblada por fibras sensoriales y autónomas. Diferentes técnicas han

demostrado el patrón nervioso en córneas de mamíferos, pero existe poco conocimiento sobre la inervación corneal humana.

La inervación sensorial se da a partir de la primera rama, la oftálmica, del V par craneal o nervio trigémino, y se divide en dos nervios ciliares posteriores largos y seis cortos. Los nervios ciliares posteriores largos entran en el globo ocular haciendo una «S» y viajan anteriormente a través del espacio supracoroideo formando un plexo perilimbar denso, que es predominantemente vasomotor, de 900 a 1.500 axones incluidos en 42-44 fascículos que entran de manera uniforme a lo largo de la circunferencia estromal corneal, 11 por cuadrante, en parejas o en ramas en forma de «Y». Una vez en el interior de la córnea, pasan a través del estroma ramificándose y reconectándose hasta alcanzar el espacio subBowmann, penetran la capa de Bowmann inicialmente en la media periferia (125 puntos) y acaban en 1 a 6 bulbos terminales. Una correa de interconexiones surgidas de los bulbos forma un plexo subbasal que adopta un patrón en remolino o espiral en el ápex corneal, y son unas finas terminaciones nerviosas las que acaban entre las células epiteliales<sup>2</sup>.

## ETIOLOGÍA

El grupo etiológico más numeroso es el compuesto por patologías que provocan directamente daño neural, *disminuyendo la sensibilidad corneal*. Dentro de este grupo lo más frecuente son las infecciones de la superficie ocular por virus del herpes simple<sup>3</sup> y herpes zóster<sup>4</sup>. Lo siguiente en frecuencia son los tumores o procedimientos quirúrgicos que lesionan la rama oftálmica del nervio trigémino<sup>5</sup>. Otras causas son síndromes congénitos, distrofias corneales, uso de lentes de contacto, traumatismos de los nervios corneales, infecciones como la lepra, enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus, medicaciones y exposición a toxinas. Desde el punto de vista etiológico, la queratitis neurotrófica también puede deberse a otro grupo, menos frecuente, de patologías que comportan un *daño crónico epitelial o una inflamación estromal severa* dando lugar a la hipoestesia corneal.

## ETIOPATOGENIA

En general se acepta que las terminaciones nerviosas sensoriales desempeñan un papel esencial en el mantenimiento de la integridad y funcionamiento del epitelio corneal. Diferentes trabajos demuestran que la pérdida de la inervación sensorial corneal provoca una disminución en la vitalidad, metabolismo y mitosis de las células epiteliales.

En 1954 se establecieron las primeras bases moleculares de esta entidad en estudios con animales, donde se realizaron hallazgos neurotróficos en córneas tras la lesión trigeminal. Cavanagh teorizó que la proliferación del epitelio corneal se regula bidireccionalmente, de forma dual y antagonista, a través de los nervios sensoriales y simpáticos y sus neurotransmisores<sup>6</sup>.

Existe una relación trófica recíproca entre el epitelio corneal y los nervios sensoriales: cada uno ayuda al mantenimiento del otro. Los factores de crecimiento y otros mediadores producidos por el epitelio sostienen a los nervios corneales, y éstos, junto con los neurotransmisores solubles y los neuropéptidos (sustancia P), promueven el crecimiento de las células epiteliales, la proliferación, la migración y la síntesis de colágeno del tipo IV.

Los moduladores adrenérgicos del sistema simpático, adrenalina y noradrenalina, aumentan la producción de adenosín monofosfato cíclico que disminuye la mitosis de las células epiteliales, mientras que los neuromoduladores sensoriales activan el crecimiento epitelial a través de la secreción de acetilcolina, que aumenta la concentración de guanosín monofosfato cíclico intranuclear favoreciendo la mitosis<sup>7</sup>.

## HISTOPATOLOGÍA

Las alteraciones de la inervación corneal conllevan una serie de cambios en la superficie ocular que favorecen la lesión epitelial y la ulceración.

Aparecen alteraciones químicas a nivel de la *película lagrimal*, aumentando la cantidad y viscosidad de las secreciones mucosas<sup>8</sup>; también hay una disminución de la frecuencia de parpadeo y del reflejo de lagrimeo que reduce la cantidad de lágrima.

A nivel *corneal* se produce un progresivo adelgazamiento epitelial con reducción de la mitosis, hasta la pérdida total de la capa descamativa superficial<sup>9</sup>, con hinchazón celular, pérdida de las microvellosidades de la superficie celular y producción anormal de la lámina basal<sup>8</sup>.

A nivel *conjuntival* va disminuyendo la densidad de células calciformes<sup>10</sup> y aumenta la longitud de la superficie de las microvellosidades<sup>9</sup>. Son cambios iguales a los observados en la queratoconjuntivitis seca, pero en mayor grado.

Todo ello conlleva un defecto en la lubricación, con alteración de la adherencia de la película lagrimal, lo que provoca una mayor predisposición a la aparición de lesiones y una menor capacidad de reparación ante cualquier daño.

## SEMIOLOGÍA CLÍNICA

En los pacientes afectados por esta enfermedad podemos encontrar disminución de la sensibilidad corneal, aumento de la sensibilidad a la luz o fotofobia, disminución de la visión, disminución del brillo corneal y queratopatía punteada superficial. La existencia de una córnea neurotrófica es más propensa a la aparición de erosiones, defecto epitelial persistente, disolución corneal, perforación, infección, vascularización y calcificación.

Según la clasificación de Mackie, se diferencian tres estadios:

**Estadio 1.** El primer signo de denervación sensorial es la tinción de la superficie conjuntival palpebral inferior con rosa de Bengala<sup>1,8</sup>. Con fluoresceína se observa un tiempo de ruptura lagrimal tras parpadeo acortado. En la exploración por retroiluminación aparecen manchas geográficas de sequedad sobre el epitelio corneal, aumento de la viscosidad del moco lagrimal, y de forma inicial podemos encontrar la existencia de Dellen a nivel del limbo. Lo más característico es la aparición de queratopatía punteada superficial (fig. 1), y cuando se cronifica conlleva hiperplasia e irregula-

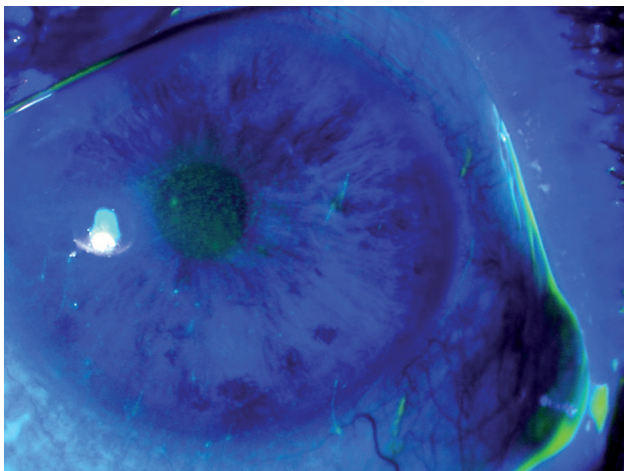


Figura 1. Estadio 1 con queratitis punteada superficial.

ridad epitelial, neovascularización superficial y cicatrización estromal.

**Estadio 2.** Se caracteriza por la existencia de un defecto epitelial persistente, normalmente localizado en la mitad superior de la córnea (debajo del párpado superior) rodeado de un epitelio mal adherido, edematoso y opaco que se desprende fácilmente (fig. 2)<sup>1,8</sup>. El mecanismo de producción es el mismo que en las erosiones corneales recidivantes, enmarcado en un contexto de defecto de lubricación de la superficie y un epitelio corneal anormal. Puede aparecer edema estromal, pliegues en la membrana de Descemet y reacción en cámara anterior que raramente se presenta con hipopión estéril.

Si este estado persiste, los bordes del defecto se vuelven opacos, suaves y enrollados, sin evidencia de crecimiento epitelial<sup>11</sup>. La forma en sacabocados horizontal, oval o circular de este defecto epitelial crónico es característica de la queratitis neurotrófica.

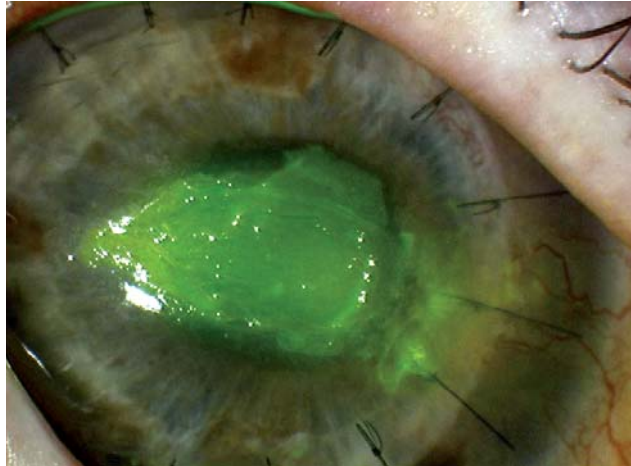
**Estadio 3.** Es cuando el estroma aparece comprometido, con la aparición de una úlcera corneal (fig. 3) que puede progresar a disolución estromal y perforación (fig. 4)<sup>1,8</sup>.

Existen diferentes factores que contribuyen al empeoramiento y rápida progresión de la enfermedad, como son la coexistencia de ojo seco, la malposición palpebral (lagofthalmos, entropión, ectropión, triquiasis), la cicatrización conjuntival y la presencia de un fenómeno de Bell incompleto ante un lagofthalmos.

## DIAGNÓSTICO

El primer paso consiste realizar una exhaustiva *historia clínica* para determinar la causa de la hipoestesia corneal. Enfermedades (diabetes mellitus) y tratamientos sistémicos (antihistamínicos, antipsicóticos) pueden lesionar la inervación corneal trigeminal. Los nervios sensitivos corneales pueden verse dañados por intervenciones quirúrgicas o traumatismos corneales, por tratamientos tópicos crónicos, por quemaduras químicas o por el uso de lentes de contacto. Neoplasias, hemorragias, traumatismos y cirugías del sistema nervioso central pueden afectar al V par craneal, así como diferentes patologías con afectación periocular (oftalmopatía tiroidea, neoplasia periocular infiltrante)<sup>1</sup>.

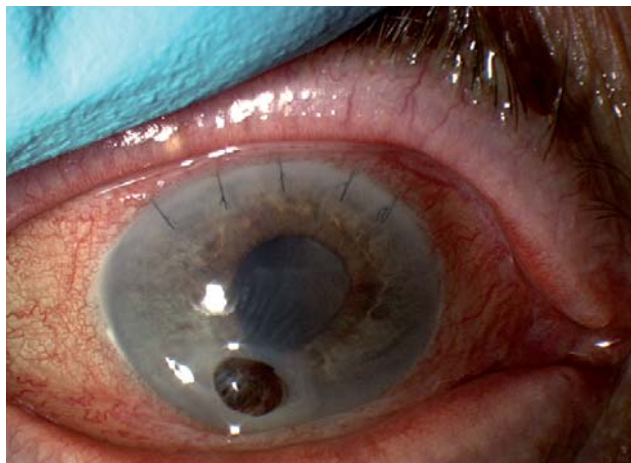
En ausencia de una causa aparente, en el contexto de córneas con daño severo y con lisis estromal avanzada,



**Figura 2.** Defecto epitelial persistente en paciente intervenido de queratoplastia penetrante. Obsérvese el epitelio mal adherido que se desprende fácilmente.



**Figura 3.** Úlcera trófica central y vascularización corneal superficial y profunda en paciente con antecedentes de queratoplastia penetrante.



**Figura 4.** Perforación corneal inferior con herniación iridiana en paciente intervenido de cataratas y tratamiento farmacológico prolongado.



hay que considerar el abuso de anestésico tópico, sobre todo en casos con antecedentes de erosión corneal recidivante<sup>12</sup>.

Es muy importante efectuar un *examen ocular* preciso, una exhaustiva exploración, tanto de signos de posible enfermedad local causante de la hipoestesia corneal como de defectos en las estructuras oculares externas que pueden contribuir a una reparación epitelial defectuosa.

Es esencial examinar el estado, la motilidad y la posición del margen palpebral, porque tanto la queratitis de exposición como la blefaritis pueden estar asociadas a queratitis neurotróficas. El estado cuantitativo y cualitativo de la película lagrimal se valora con el test de Schirmer y con tinciones vitales con fluoresceína, rosa de Bengala y verde de lisamina.

Debe realizarse el test de sensibilidad corneal, ya sea tocando la córnea central y periférica con una hemosteta o torunda de algodón o con el estesiómetro de Cochet-Bonnet<sup>1</sup>. La sensibilidad corneal es muy variable según la edad, el sexo, el área corneal y la hora del día, por lo que no es posible identificar sus valores exactos. En general, la gravedad de la queratitis neurotrófica está relacionada con la gravedad de la afectación de la sensibilidad corneal.

El examen biomicroscópico del segmento anterior es fundamental para identificar condiciones que pueden predisponer a déficits sensoriales corneales (cicatrices corneales que indican infecciones previas, áreas de atrofia iridiana, distrofias corneales). Las tinciones vitales muestran los defectos en el epitelio corneal y conjuntival.

La motilidad ocular extrínseca e intrínseca debe valorarse en la búsqueda de signos sugestivos de enfermedad intracraneal.

En el caso de ulceración corneal hay que llevar a cabo un estudio microbiológico para descartar infecciones bacterianas, fúngicas y víricas.

## TRATAMIENTO

Muchas veces el diagnóstico inicial es erróneo y se establecen tratamientos con múltiples colirios (antibióticos, antivíricos, esteroides, etc.) que por sus efectos tóxicos empeoran el estado corneal dificultando todavía más el diagnóstico; así, es esencial, para evitar la progresión, retirar todos los tratamientos innecesarios.

Los objetivos del tratamiento en la queratitis neurotrófica son evitar la progresión del daño corneal, mantener la estructura ocular y mejorar la transparencia de la córnea. La terapia debe instaurarse de forma precoz y basada en el estadio clínico de la enfermedad porque depende del estado epitelial y del grado de hipoestesia corneal.

El *estadio 1* requiere tratamiento lubricante, preferiblemente con lágrimas artificiales sin conservantes o pomadas para prevenir la toxicidad epitelial inducida por los conservantes. Para mejorar la lubricación pueden usarse derivados hematológicos: suero autólogo, plasma rico en plaquetas o suero de cordón umbilical. Puede ser útil el uso de lentes de contacto terapéuticas, pero hay que considerar que aumenta el riesgo de queratitis infecciosa y de hipopión estéril<sup>13</sup>. La creación de cámara húmeda con parches oclusores especiales combinada con los tratamientos lubricantes suele ayudar a evitar la progresión y mejorar estado epitelial (fig. 5).

Hay que evaluar y tratar de forma insistente las disfunciones específicas como el ojo seco y las anomalías palpebrales.

Aunque la mayoría de las córneas hipoestésicas no progresan a estadios más graves, la existencia de disminución de la sensibilidad conlleva un riesgo permanente, y el trasplante de membrana amniótica como recubrimiento, la tarsorrafia lateral y la ptosis inducida con inyección de toxina botulínica A en el elevador pueden ser actitudes que previenen los defectos epiteliales en casos de afectación de la sensibilidad severa o total. Estos procesos aportan ventajas sobre el vendaje oclusivo, al no limitar el acceso de medicación y mantener el contacto de la superficie ocular con el oxígeno ambiental.

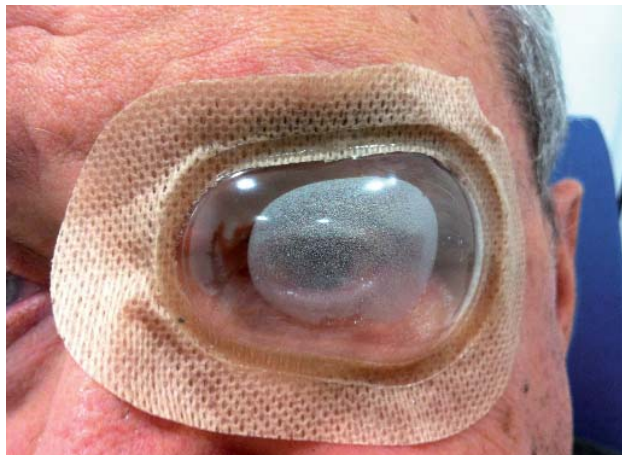
Las bases del tratamiento en el *estadio 2* son las mismas que en el estadio 1, pero con otras medidas complementarias. Debido a la presencia de defecto epitelial deben usarse antibióticos tópicos de forma profiláctica, siendo de nuestra elección el clo-ranfenicol o los macrólidos como la eritromicina. Hay evidencias de que las tetraciclina administradas por vía tópica aceleran la epitelización y por vía oral mejoran la calidad de la película lagrimal, actuando a nivel de las glándulas de Meibomio, y previenen la lisis estromal al disminuir las metaloproteinasas. Los tapones u oclusión de puntos lagrimales pueden favorecer la función de lubricación.

Otras actuaciones terapéuticas que deben considerarse son el recubrimiento de membrana amniótica (fig. 6)<sup>14</sup>, la tarsorrafia total<sup>8,15</sup> o la ptosis inducida<sup>16</sup>.

La aparición de inflamación en presencia de ulceración corneal supone todo un reto farmacológico. La respuesta inflamatoria inhibe el crecimiento epitelial, sobre todo en un contexto de denervación corneal<sup>11</sup>. Los antiinflamatorios no esteroideos bloquean la afluencia de prostaglandinas a nivel local, pero también pueden afectar a la estructura del colágeno y no inducir mejoría en el proceso de curación, por lo que no está indicado su uso<sup>17</sup>. Se ha demostrado el efecto antico-lagenolítico de la medroxiprogesterona, por lo que se ha propuesto su uso en estas situaciones.

La indicación de tratamiento con corticoides tópicos ha sido polémica y entraña algunos riesgos. Aunque puede predisponer a la infección y retrasar la cicatrización favoreciendo la degradación enzimática del estroma, mejora las condiciones de la superficie para permitir que actúen los elementos reparadores y limita el reclutamiento de células que puedan destruir el estroma<sup>1</sup>. Así, se aconseja su uso de forma muy limitada, a dosis bajas, a baja concentración y controlando estrechamente en casos con franca inflamación concomitante.

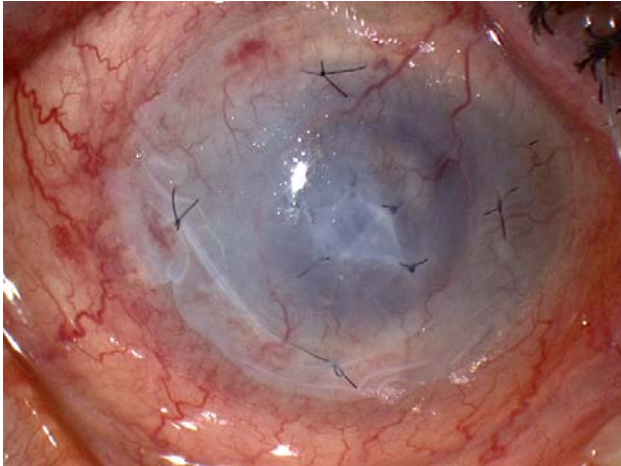
En el *estadio 3* debe considerarse todo lo comentado anteriormente y añadir el trasplante de membrana amniótica como injerto (fig. 7), el flap conjuntival (fig. 8) o el



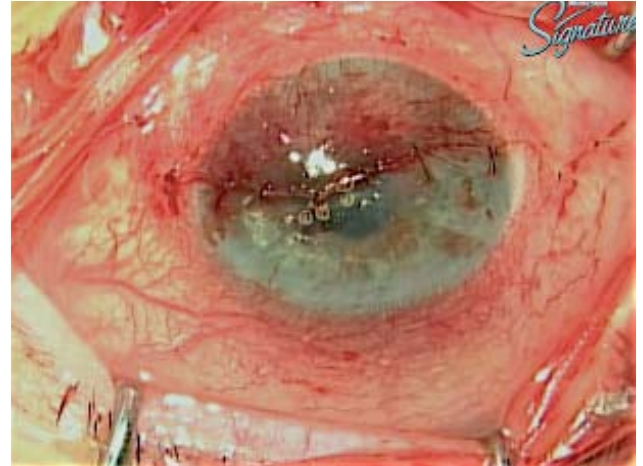
**Figura 5.** Cámara húmeda con vendaje oclusivo en paciente con defecto epitelial persistente.



**Figura 6.** Recubrimiento de membrana amniótica en defecto epitelial persistente.



**Figura 7.** Tratamiento de úlcera corneal con injerto de membrana amniótica y recubrimiento de membrana amniótica.



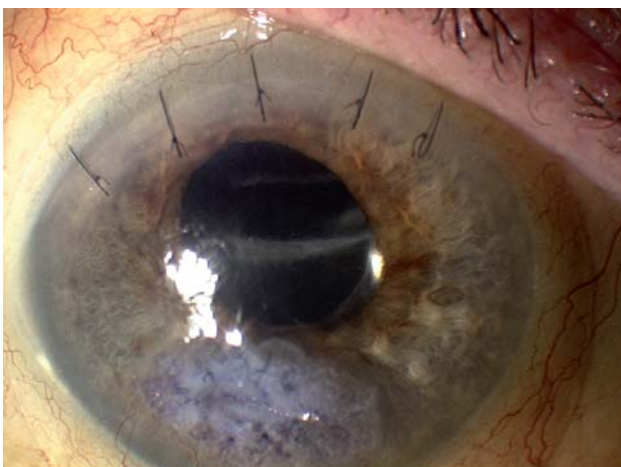
**Figura 8.** Imagen intraoperatoria de flap conjuntival inferior en caso de ulceración y *melting* corneal inferior en paciente sin pronóstico visual.



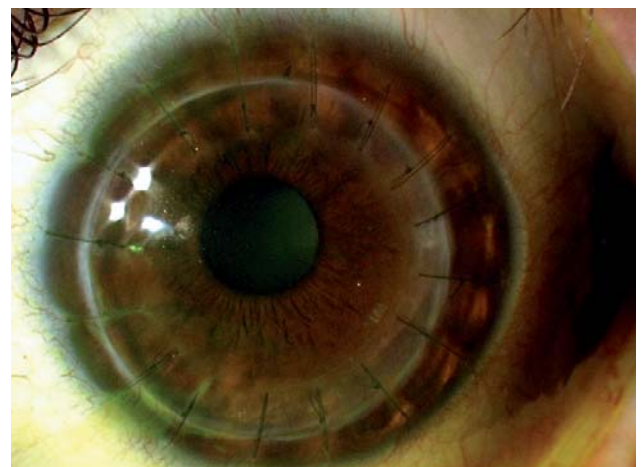
**Figura 9.** Injerto de mucosa oral en paciente con ulceración corneal persistente en contexto de visión de percepción luminosa y tejido conjuntival alterado por cirugías oculares previas.

recubrimiento con mucosa oral (fig. 9) si el pronóstico visual es malo. La membrana ayuda a favorecer la epitelización, frenar la disolución corneal y a inhibir el infiltrado estromal circundante. La tarsorrafia, el flap conjuntival y el recubrimiento con mucosa oral son procedimientos efectivos en favorecer la curación, pero afectan a la visión y estéticamente no son óptimos<sup>15,18</sup>.

Cuando existe perforación, lo más importante es mantener la estructura ocular. Si la perforación es pequeña (menos de 2 mm), el cianocrilato con vendaje con lente de contacto terapéutica es un procedimiento no invasivo que suele detener la progresión de la enfermedad (fig. 10)<sup>19</sup>. Cuando la perforación es de mayor diámetro, se requiere queratoplastia lamelar o penetrante (fig. 11) con finalidad tectónica<sup>19</sup>. Debido al con-



**Figura 10.** Cianocrilato y lente de contacto terapéutica en caso de perforación.



**Figura 11.** Queratoplastia penetrante como tratamiento en perforación mayor de 3 mm.



texto de hipoestesia, el pronóstico de estos procedimientos de sustitución de tejido corneal es nefasto, ya que aparecen problemas de cicatrización y defectos epiteliales persistentes que normalmente progresan a fracaso del injerto. El trasplante multicapa de membrana amniótica<sup>20</sup> y el flap conjuntival también son procedimientos indicados en este estadio de la enfermedad para limitar la progresión y conseguir la estancamiento del globo ocular.

## TRATAMIENTOS FUTUROS

Varios estudios han sugerido el uso de neuropéptidos y factores de crecimiento para el tratamiento de la queratitis neurotrófica. El tratamiento tópico con sustancia P y factor de crecimiento insulínico de tipo 1 ha demostrado inducir la cicatrización sin recidiva en un año de seguimiento<sup>21</sup>. El factor de crecimiento epidérmico ha demostrado efectividad en estudios con animales, pero en humanos se han obtenido resultados contradictorios<sup>22</sup>. Los colirios de factor de crecimiento neural, pendientes de comercialización, pueden constituir una terapia prometedora para prevenir la aparición y la progresión de la queratitis neurotrófica, ya que consiguen modular la función, regeneración y supervivencia de los nervios sensitivos, influyen en la liberación de neuropéptidos y favorecen la proliferación y diferenciación epitelial<sup>23,24</sup>.

### Bibliografía

1. Gros EB Jr. Neurotrophic keratitis. En: Krachmer JH, Manis MJ, Holland EJ, editores. *Cornea: fundamentals, diagnosis and management*. 2.ª ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 1189-96.
2. Al-Aqaba MA, Otri AM, Fares U, Miri A, Dua HS. Organization of the regenerated nerves in human corneal grafts. *Am J Ophthalmol*. 2011. [Epub ahead of print.]
3. Liesegang TJ. Ocular herpes simplex infection: pathogenesis and current therapy. *Mayo Clin Proc*. 1988;63:1092-105.
4. Cobo ML. Corneal complications of herpes zoster ophthalmicus. *Prevention and treatment*. *Cornea*. 1988;7:50-6.
5. Lanigan DT, Romanchuk K, Olson CK. Ophthalmic complications associated with orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993;51:480-94.
6. Cavanagh HD, Colley AM. The molecular basis of neurotrophic keratitis. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1989;192:115-34.
7. Reid TW, Murphy CJ, Iwahashi CK, Foster BA, Mannis MJ. Stimulation of epithelial cell growth by neuropeptide substance P. *J Cell Biochem*. 1993;52:476-85.
8. Mackie IA. Role of the corneal nerves in destructive disease of the cornea. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1978;93:373-7.
9. Zabel RW, Mintsoulis G. Hyperplastic precorneal membranes. Extending the spectrum of neurotropic keratitis. *Cornea*. 1989;8(4):247-50.
10. Puangsricharern V, Tseng SC. Cytologic evidence of corneal disease with limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1476-85.
11. Cavanagh HD, Pihlaja D, Thoft RA, Dohlman CH. The pathogenesis and treatment of persistent epithelial defects. *Trans Am Acad Ophthalmol Otol*. 1976;81:754-69.
12. Rosenwasser GO, Holland S, Pflugfelder SC, Lugo M, Heidemann DG, Culbertson WW, et al. Topical anesthetic abuse. *Ophthalmology*. 1990;97:967-72.
13. Kent HD, Cohen EJ, Laibson PR, Arentsen JJ. Microbial keratitis and corneal ulceration associated with therapeutic soft contact lens. *CLAO J*. 1990;16:49-52.
14. Lee SH, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:303-12.



15. Donzis PB, Mondino BJ. Management of noninfectious corneal ulcers. *Surv Ophthalmol*. 1987;32:94-110.
16. McNeill JJ, Oh YH. An improved palpebral spring for the management of paralytic lagophthalmos. *Ophthalmology*. 1991;98:715-9.
17. Hersh PS, Rice BA, Baer JC, Wells PA, Lynch SE, McGuigan LJ, et al. Topical nonsteroidal agents and corneal wound healing. *Arch Ophthalmol* 1990;108:577-83.
18. Lugo M, Arentsen JJ. Treatment of neurotrophic ulcers with conjunctival flaps. *Am J Ophthalmol*. 1987;103:711-2.
19. Hirst LW, Smiddy WE, Stark WJ. Corneal perforations: changing methods of treatment, 1960-1980. *Ophthalmology*. 1982;89:630-4.
20. Kruse FE, Rohrschneider K, Volcker HE. Multilayer amniotic membrane transplantation for reconstruction of deep corneal ulcers. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1504-10.
21. Brown SM, Lambers DW, Reid TW, Nishida T, Murphy CJ. Neurotrophic and anhidrotic keratopathy treated with substance P and insulinlike growth factor 1. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:926-7.
22. Kandarakis AS, Page C, Kaufman HE. The effect of epidermal growth factor on epithelial healing after penetrating keratoplasty in human eyes. *Am J Ophthalmol*. 1984;98:411-5.
23. Lambiase A, Rama P, Bonini S, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Eng J Med*. 1998;338:1174-80.
24. Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology*. 2000;107:1347-52.