

## CÓRNEA

### 13

## Queratopatía neurotrófica

David Galarreta Mira<sup>1,2</sup>, Dra. Sara Sánchez Tabernero<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

<sup>2</sup> Instituto Oftalmológico Recoletas.

<sup>3</sup> Moorfields Eye Hospital.



## DEFINICIÓN

La queratopatía neurotrófica (QN) es una enfermedad degenerativa causada por un daño parcial o completo de la inervación corneal, con origen en el trigémino, lo que ocasiona una reducción, hipostesia, o pérdida total, anestesia, de la sensibilidad de la córnea y, consecuentemente, una alteración en la homeostasis epitelial corneal, que puede originar defectos epiteliales persistentes (DEP), lisis estromal y perforación (1).

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de QN es incierta y se ha hecho, generalmente, a través de patologías asociadas. Tradicionalmente, se ha considerado una enfermedad rara (<5/10000). Su prevalencia estimada de 1,6/10.000 pacientes se realizó basándose en datos que indican que la QN afecta al 6% de los pacientes con queratitis herpética (2), al 12,8% con queratitis por herpes varicela-zóster y al 2,8% sometidos a cirugía del trigémino (3). No obstante, parece que su frecuencia podría ser bastante más elevada, hasta un 0,11% (11/10.000), aunque estos datos, basados en un hospital de referencia, podrían estar sesgados (3).

## FISIOPATOLOGÍA

La córnea posee la inervación más rica de todos los tejidos corporales (1,4). Sus nervios son esenciales en el mantenimiento de su integridad anatómica y funcional, en particular, del epitelio (4). La rama oftálmica del trigémino consta de un arco motor, que regula la dinámica de apertura y cierre palpebral, y de un arco autónomo, que regula la secreción del sistema lagrimal, tanto glándula principal como las de Meibomio y las células caliciformes (1). El correcto funcionamiento de estos arcos permite mantener la homeostasis de la superficie ocular ejerciendo una influencia trófica en el epitelio corneal (5).

La reducción de la sensibilidad de la córnea hace a la superficie ocular vulnerable a daños externos, y disminuye la producción lacrimal refleja que ocurre en respuesta a un estímulo externo. El daño de la vía nerviosa puede encontrarse en cualquier punto desde el núcleo trigémino hasta las terminaciones nerviosas corneales (1,4).

Los nervios corneales expresan y liberan diversos neuromediadores. Estos neuromediadores son neurotrofinas (NT), neuropéptidos y neurotransmisores, y son expresados en fibras nerviosas somatosensoriales nociceptivas y autónomas, tanto simpáticas como parasimpáticas, proporcionando un entorno trófico en la superficie ocular, estimulando la cicatrización de heridas y manteniendo la integridad corneal (5).

Las NT son factores de crecimiento, producidos por neuronas y por tejidos asociados que juegan un papel importante en el desarrollo, mantenimiento, supervivencia, regeneración e integración de la función neuronal y epitelial. El factor de crecimiento nervioso (NGF) es el prototipo, aunque existen otras NT presentes en la córnea como los factores de crecimiento epidérmico (EGF), de hepatocitos (HGF), de queratinocitos (KGF), el factor de crecimiento similar a insulina – 1 (IGF-1), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) o las NT3, NT4 y NT5 (4,5).

Los neurotransmisores y neuropéptidos son derivados polipeptídicos que transmiten el impulso nervioso en la unión sináptica, pero que además actúan en la cicatrización corneal (5). Los neurotransmisores como la acetilcolina, la serotonina o la noradrenalina tienen un efecto positivo sobre el epitelio corneal (5), se sintetizan en la unión sináptica en altas concentraciones y tienen un efecto corto sobre receptores específicos debido a su rápido metabolismo. Sin embargo, los neuropéptidos tienen una liberación lenta, efecto prolongado y actúan sobre múltiples receptores. A diferencia de los neurotransmisores, su acción se extiende más allá de la vecindad inmediata de su sitio de liberación. Ejemplos de neuropéptidos son la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), la galanina, el neuropéptido Y o el péptido intestinal vasoactivo (VIP), que han mostrado aumentar la proliferación epitelial (5).

## ETIOLOGÍA

El origen de la QN puede ser múltiple (tabla 1), llegando a ser multifactorial hasta en un 34% de los casos, pero también idiopático hasta en un 8% (3).

**Tabla 1. Causas de hipostesia-anestesia corneal. Modificado de Bonini S et al (18)**

Causas sistémicas	Genéticas	Disautonomía familiar (Síndrome de Riley-Day) Síndrome de Goldenhar-Gorlin Síndrome de Möbius Hipoestesia familiar corneal Insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis
	Otras	Diabetes Mellitus Carencia de vitamina A Esclerosis múltiple Lepra Edad avanzada Alcoholismo severo
Sistema nervioso central	Neurocirugía	Cirugías del trigémino
	Otras	Neoplasia Aneurisma Accidente cerebrovascular Síndrome de Adie
Superficie ocular	Infecciosas	Herpes simplex Herpes zóster
	Traumas físicos y/o químicos	Causticaciones químicas Exposición a disulfuro de carbono/sulfuro de hidrogeno Porte de lentes de contacto Cirugías oculares Trauma de los nervios ciliares por láser y cirugía Incisiones corneales Cirugía refractiva corneal con láser excimer o femto
	Tóxicas	Abuso de anestésicos tópicos Toxicidad de Timolol, Betaxolol, Sulfacetamida o Diclofenaco sódico
	Distrofias corneales estromales	Lattice Granular (rara)
	Neoplasias	Neoplasia orbitaria
	Miscelánea	Iris de color oscuro Cualquier causa de daño epitelial corneal o inflamación crónica

La causa más común de hipostesia o anestesia corneal es la infección por herpes simplex o zóster (3). El herpes zóster causa una alteración segmentaria de la sensibilidad con más frecuencia que herpes simplex (6). La queratopatía neurotrófica ocasionada por el herpes puede ocasionar DEP, incluso sin replicación viral, y sin inflamación activa. La afectación de la sensibilidad corneal no ocurre únicamente en el ojo ipsilateral de la clínica, si no que también encontramos cambios estructurales y sensitivos en los ojos contralaterales (7).

Las alteraciones secundarias originadas de manera iatrogénica, como las vitrectomías con endoláser, las cirugías con incisiones corneales o láser excimer, las queratoplastias, las toxicidades de colirios o las panretinofotocoagulaciones en los diabéticos son la segunda causa más frecuente (3). En este último caso, la pérdida de sensibilidad corneal es también una manifestación de neuropatía periférica generalizada frecuentemente presente en diabetes mellitus de larga evolución (8).

La tercera en frecuencia es la queratopatía secundaria a parálisis del quinto par craneal, como resultado de tumores y/o procedimientos quirúrgicos que lesionen el núcleo, raíz o ganglio trigémino o cualquier segmento de su rama oftálmica. Esta lesión puede ser intencionada en procedimientos ablativos para tratar la neuralgia del trigémino (3).

## CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN

La evaluación del paciente con hipostesia o anestesia corneal debe incluir una relación exhaustiva de cirugías previas, enfermedades sistémicas concomitantes y medicaciones tópicas y sistémicas, seguido siempre de una exploración estructurada (tabla 2).

**Tabla 2. Exploración estructurada de la queratopatía neurotrófica**

	Relación de pruebas
Anamnesis	Análisis de posibles etiologías (tabla 1)
Examen neurológico	Exploración de los pares craneales
Exámen oftalmológico	Párpados: Dinámica, estática y enfermedades (DGM) palpebrales. Frecuencia de párpadeo. Conjuntiva: Hiperemia, fibrosis y acortamientos Córnea: Cambios según estadios de Mackie (tabla 3). Tinciones vitales.
Exámenes complementarios	Película lagrimal: Schirmer, meniscometría y BUT. Estesiometría Pruebas de imagen: AS-OCT, IVCM

DGM: Disfunción de glándulas de Meibomio, BUT: Tiempo de ruptura lagrimal, AS-OCT: Tomografía de coherencia óptica de segmento anterior, IVCM: Microscopia confocal in vivo.

Los pacientes con QN raramente refieren síntomas típicos de patología de superficie ocular debido a su alteración de sensibilidad corneal. El motivo de consulta puede ser ojo rojo o visión borrosa. Los signos iniciales en una córnea hipo o anestésica son pérdida del brillo corneal epitelial normal y alteraciones sutiles de la película lagrimal. Incluso sin daño externo, puede progresar a queratopatía punteada, defecto epitelial y, finalmente, ulceración estromal (9) (tabla 3, figs. 1, 2 y 3). Los síntomas visuales aparecen

cuando la córnea central está afectada, con úlcera, edema o cicatrización, y es que la QN típicamente afecta a la córnea central o paracentral inferior.

**Tabla 3. Estadios de queratopatía neurotrófica según Mackie y algoritmo terapéutico aditivo correspondiente**

Estadaje según Mackie	Signos clínicos	Abordaje terapéutico aditivo
Estadio 1	Tinción de la conjuntiva palpebral con Rosa de Bengala Reducción del tiempo de ruptura de la película lagrimal Elevación de la viscosidad del componente mucoso de la lágrima Tinción punteada del epitelio corneal con fluoresceína Dellen Pequeños parches de epitelio seco (Manchas de Gaule) Neovascularización superficial Cicatrización estromal Hiperplasia e irregularidad epitelial Membrana hiperplásica precorneal	Búsqueda etiológica Eliminación de tratamientos tópicos tóxicos Lubricación intensa diurna y nocturna Correcta estática y dinámica palpebral Inhibidores de metaloproteinasas Derivados hemáticos Oclusión de puntos lagrimales Cámaras húmedas
Estadio 2	Defecto epitelial, de forma típica redondeada u oval, frecuentemente bajo el párpado superior Defecto rodeado por un borde de epitelio poco adherido, con el tiempo puede volverse liso y enrollado Edema estromal Celularidad y flare en humor acuoso	Agentes regeneradores de la matriz (RGTA) Factor de crecimiento nervioso (NGF) Parche de membrana amniótica Tarsorrafia temporal o ptosis con toxina botulínica Lentes de contacto
Estadio 3	Lisis estromal Puede llegar a perforación corneal	Trasplante multicapa de membrana amniótica Pegamentos corneales Flaps conjuntivales Trasplante laminar o penetrante de córnea

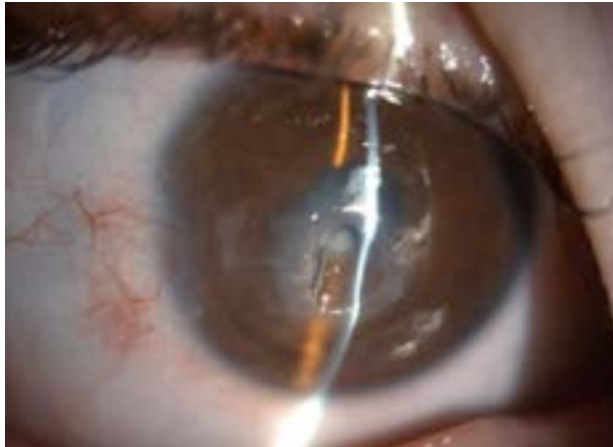
Modificados de: Mackie IA (9), Sacchetti M, Lambiase A y Saad S et al (3).



**Figura 1:** Queratopatía neurotrófica grado 1 de Mackie. (Cortesía de Prof. Frank Larkin, Moorfields Eye Hospital, Londres, UK).



**Figura 2:** Queratopatía neurotrófica grado 2 de Mackie en un paciente tras múltiples vitrectomías vía pars plana. (Cortesía de Prof. Steven Tuft, Moorfields Eye Hospital, Londres, UK).



**Figura 3:** Queratopatía neurotrófica grado 3 en un paciente con síndrome de Goldenhar-Gorlin. (Cortesía de Prof. Steven Tuft, Moorfields Eye Hospital, Londres, UK).

Una correcta anamnesis y exploración, incluyendo una estesiometría, ante la mínima sospecha, son esenciales. Con todos esos datos se puede clasificar al paciente en un estadio que condiciona el tratamiento. La clasificación de Mackie (tabla 3) es la más empleada en la clínica (9).

El diagnóstico precoz de la QN es importante para empezar el tratamiento lo antes posible.

## EXAMENES COMPLEMENTARIOS

### Estesiometría

La sensibilidad corneal se puede comprobar de una manera sencilla mediante el toque suave en la córnea con una fina hebra de algodón o una seda dental, lo que provoca en condiciones normales el reflejo de parpadeo. Se trata de una prueba muy inespecífica, pero un parpadeo ausente en uno o ambos ojos indica una alteración de la sensibilidad corneal, mientras que un parpadeo normal y simétrico prácticamente descarta la QN (10).

Las medidas cuantitativas de la sensación corneal se realizan comúnmente con el estesiómetro Cochet-Bonnet, (ECB), explorando la zona afectada, la zona central y los cuatro cuadrantes de la córnea. El ECB únicamente estimula los mecanorreceptores corneales, para la obtención de la información sobre receptores químicos y térmicos se tiene que emplear el estesiómetro de gas sin contacto de Belmonte (1,5). Desgraciadamente, es un instrumento que normalmente se utiliza sólo con fines de investigación.

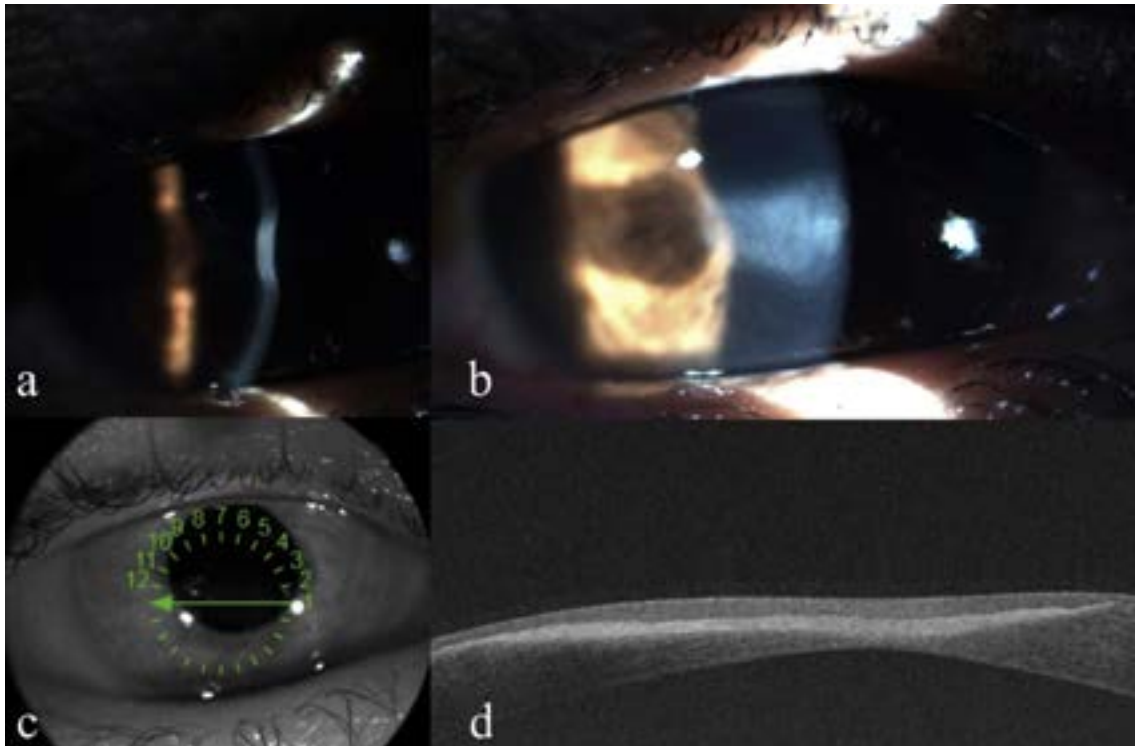
### Microscopia confocal

La microscopía confocal in vivo (IVCM) de la córnea permite una evaluación cuantitativa y morfológica in vivo de los nervios, con su visualización directa y el análisis

de la densidad de las fibras y los patrones de ramificación (4). La IVCM permite completar la exploración que incluye hallazgos clínicos, estesiometría y síntomas del paciente (11).

### Tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (AS-OCT)

La AS-OCT es un método excelente para la evaluación morfométrica objetiva de la QN en ulceraciones estromales (fig. 4), y puede desempeñar un papel fundamental en la planificación terapéutica (1,5,11). Los resultados del AS-OCT permiten decidir si mantener un tratamiento conservador cuando el espesor del estroma residual conlleva un bajo riesgo de perforación corneal (11).



**Figura 4:** Secuelas tras estabilización de queratopatía neurotrófica en estadio 3. a: Adelgazamiento estromal en lámpara de hendidura. b: Fibrosis estromal sobre área ulcerada cicatrizada, con la sombra sobre el iris ocasionada por la pérdida de transparencia corneal que afecta a la agudeza visual. c: Localización del corte con AS-OCT. d: Adelgazamiento estromal residual en AS-OCT tras la lisis corneal con hiperreflectancia por la fibrosis.

La combinación de la AS-OCT con la IVCM ha permitido la creación de una nueva clasificación (11) de la QN basada en sus hallazgos (tabla 4).

**Tabla 4. Clasificación de Mastropasqua de QN de acuerdo con los datos de IVCM y AS-OCT respecto a la clasificación de Mackie (9)**

Clasificación de Mackie (9)	Clasificación de Mastropasqua (11)	Hallazgos en IVCM	Hallazgos OCT-AS
Estadio 1	Estadio Ia	Densidad fibras nerviosas de plexo subbasal: $\geq 5 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ Fibras nerviosas totales: $\geq 1$ por $\text{mm}^2$ .	Superficie epitelial irregular Aumento de la reflectividad del estroma anterior y del epitelio Espesor estromal y Bowman conservados
	Estadio Ib	Densidad fibras nerviosas de plexo subbasal: $\leq 5 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ Fibras nerviosas totales: $\leq 1$ por $\text{mm}^2$ .	
Estadio 2	Estadio IIa	Densidad fibras nerviosas de plexo subbasal: $\geq 3 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ Fibras nerviosas totales: $\geq 0,5$ por $\text{mm}^2$ .	Defecto epitelial Incremento de la reflectividad del estroma anterior Estroma corneal sin adelgazamiento
	Estadio IIb	Densidad fibras nerviosas de plexo subbasal: $\leq 3 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ Fibras nerviosas totales: $\leq 0,5$ por $\text{mm}^2$ .	
Estadio 3	Estadio IIIa		Ulceración con adelgazamiento estromal $< 50\%$
	Estadio IIIb		Ulceración con adelgazamiento estromal $> 50\%$

Modificado de Mastropasqua L et al (11).

## TRATAMIENTO DE LA QN

El objetivo principal del tratamiento de la QN es prevenir la progresión del daño corneal y promover la curación epitelial. El tratamiento de la QN se hace de acuerdo con un algoritmo terapéutico aditivo según el estadio de la enfermedad (tabla 2). Es esencial el tratamiento etiológico y lo más precoz en la medida de lo posible. A los tratamientos médicos se le van añadiendo las opciones quirúrgicas conforme va empeorando el estadiaje de la QN.

### Tratamientos tópicos

#### Lubricantes

El tratamiento inicial en todos los estadios consiste en lubricantes de manera intensiva sin conservantes. El empleo de moléculas que tengan un alto periodo de residencia, que mejoren la supervivencia epitelial e incrementen su replicación, como la trehalosa o el ácido hialurónico de alto peso molecular, parece adecuado (5).



### **Antiinflamatorios**

La interrupción de los tratamientos tópicos potencialmente tóxicos, sobre todo los que tengan cloruro de benzalconio, es esencial. El uso de corticoides tópicos ha de limitarse al máximo, debido a su capacidad de retrasar la cicatrización. Igualmente, los antiinflamatorios no esteroideos pueden ser tóxicos y empeorar la ulceración (1).

### **Inhibidores de metaloproteinasas de matriz (MMP)**

Los inhibidores de las colagenasas tópicos, como la N-acetilcisteína, las tetraciclinas o la medroxiprogesterona, se emplean en un intento de reducir la lisis estromal (1).

### **Agentes regeneradores de la matriz (RGTA)**

Los RGTA son polisacáridos que imitan el heparán sulfato de la matriz extracelular y que contribuyen a restaurar su arquitectura mediante el anclaje y la protección de las proteínas estructurales del estroma. Los RGTA pueden ser un tratamiento médico alternativo para pacientes con úlceras crónicas en el contexto de una QN estadios 2 o 3, pudiendo evitar la necesidad de recurrir al tratamiento quirúrgico (12,13). No está disponible en la actualidad.

### **Factor de crecimiento neuronal recombinante humano (rhNGF)**

El rhNGF tópico ha demostrado su eficacia en la reducción de las lesiones epiteliales y seguridad en el tratamiento de la QN estadios 2 y 3 de Mackie a concentraciones de 10 y 20 mg/ml frente al vehículo en un ensayo clínico multicéntrico, randomizado y doble ciego (14). Se ha demostrado también que la absorción sistémica o acumulación de rhNGF oftálmico tópico es muy improbable. El rhNGF también se asocia a una mejora de la sensibilidad corneal y a un aumento de la densidad, del diámetro y del número de ramas nerviosas del plexo subbasal (15). Su precio está limitando su expansión.

### **Derivados hemáticos**

Existen varios estudios que comparan distintos derivados hemáticos, especialmente en ojo seco y QN, pero ninguno de ellos es un ensayo clínico aleatorizado. Los derivados hemáticos han mostrado un tiempo de resolución en la QN similar al trasplante de

membrana amniótica (TMA) y rhNGF (16). Aportan abundantes factores de crecimiento, fibronectina y vitaminas esenciales en la cicatrización epitelial. Existe más experiencia con el suero autólogo, pero el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF), obtenido de las plaquetas, también presenta resultados esperanzadores (17). La inestabilidad del producto, el riesgo de contaminación y la complicada preparación son las principales desventajas de esta terapia. No obstante, tampoco está clara la posología ni la concentración ideal de estos productos (16).

### Tratamientos sistémicos: Tetraciclinas

Las tetraciclinas sistémicas ayudan al mantenimiento de la homeostasis de la superficie ocular mejorando la estabilidad de la película lagrimal, a través de su acción sobre las glándulas de Meibomio, mediante su acción antiinflamatoria y con la inhibición de las MMP (1,16). Los macrólidos son la mejor alternativa en casos de alergia o intolerancia (1).

### Tratamientos adyuvantes

#### *Lentes de contacto*

Las lentes de contacto terapéuticas corneales o esclerales incrementan el riesgo de infecciones secundarias e, incluso, causan hipopión estéril, por ello su uso se debe limitar lo máximo posible, especialmente en la QN donde los síntomas pueden estar ausentes (18).

#### *Cámaras húmedas*

El empleo de gafas protectoras o dispositivos que minimicen el flujo de aire sobre la córnea puede prevenir la desecación de la superficie ocular disminuyendo la evaporización (19).

#### *Oclusión de puntos lagrimales*

La oclusión temporal para conservar la lágrima puede conseguirse con puntos acrílicos o de silicona (19). El cierre definitivo mediante cauterizaciones o cirugías se suele emplear en los casos con buenas respuestas a los temporales y que tengan pérdidas de los tapones de manera frecuente (1).

## Tratamientos quirúrgicos

### *Tarsorrafias y ptosis inducida*

La reducción de área de exposición es el principal mecanismo de acción de las tarsorrafias. Las temporales con suturas o cianoacrilato se deben de mantener un periodo mínimo de 6 meses, aunque puede llegar a ser mayor e incluso transformarla en definitiva en casos de recurrencias (18).

Las inyecciones de tóxina botulínica en el músculo elevador del párpado pueden ser también útiles, aunque su efecto se suele extender únicamente durante unos 3 meses.

### *Cianoacrilato y adhesivos de fibrina*

El cianoacrilato es eficaz para el cierre temporal de perforaciones corneales inferiores a 3 mm (19) (fig. 5). Su uso suele obligar a una nueva cirugía en un futuro. El pegamento de fibrina, aunque más lento en la cirugía, proporciona una curación más rápida e induce una menor vascularización, pudiéndose combinar con la membrana amniótica (1,18,19).



**Figura 5:** Parche con cianoacrilato en paciente perforado en queratopatía neurotrófica en estadio 3.

### *Flaps conjuntivales*

Los flaps o colgajos conjuntivales son un procedimiento quirúrgico eficaz para el tratamiento de úlceras corneales con o sin perforación resistentes a otros tratamientos (18). El flap pediculado proporciona suministro metabólico y mecánico, promueve la curación y restaura la integridad anatómica (1). Sin embargo, el resultado estético y funcional es deficiente, por lo que se ha de considerar como tratamiento temporal si la visión potencial es buena (19).

### *Trasplante de membrana amniótica*

El TMA es un tratamiento eficaz en las QN, ofreciendo protección mecánica, factores de crecimiento y citocinas que ayudan en el cierre de la úlcera (1,5,16,19).

Su mecanismo de acción promueve la cicatrización epitelial y reduce la neovascularización y la inflamación de la superficie ocular (20). Se puede emplear como parche, injerto, mono o multicapa (1).

### Queratoplastias

Las queratoplastias en el contexto de una QN tienen un peor pronóstico debido a la hiposecreción lagrimal, la mala reepitelización y la neovascularización corneal (19). La situación incluso empeora con la sección de los nervios corneales durante la cirugía.

En casos de QN con perforación, un TMA multicapa (fig. 6) o una queratoplastia laminar limitada al área afectada, pueden permitir resolver el problema hasta enfriar el proceso y, posteriormente, plantear una cirugía definitiva mediante una queratoplastia laminar o penetrante para conseguir la rehabilitación visual (1).



**Figura 6:** Trasplante de membrana amniótica multicapa en queratopatía neurotrófica del paciente de la figura 4.

### Nuevos tratamientos

La investigación de tratamientos tópicos, como la timosina beta 4, la sustancia P, el IGF-1, la insulina, la fibronectina o el suero de cordón umbilical, y sistémicos, como la nicergolina, aumentarán la oferta terapéutica en la QN (12,16,21). En cirugía, la neurotización directa e indirecta abren nuevas expectativas con resultados prometedores (21).

### PRONÓSTICO

La probabilidad de progresión de la QN es mayor cuanto más grave es la alteración sensorial corneal (6). Una causa irreversible de la QN, la presencia de comorbilidades de la superficie ocular, una mayor edad, un estadio más avanzado y una mala agudeza visual al diagnóstico son marcadores de peor pronóstico (3).

### RESUMEN

- La queratopatía neurotrófica es una enfermedad poco frecuente pero su detección precoz es esencial.

- Una correcta anamnesis en la queratopatía neurotrófica es obligatoria para buscar una etiología potencialmente tratable.
- Los neuromediadores producidos por los nervios corneales son imprescindibles en la correcta homeostasis de la superficie ocular.
- La estesiometría es clave en el diagnóstico de la queratopatía neurotrófica.
- Las nuevas técnicas de imagen de segmento anterior permiten una evaluación objetiva de las lesiones nerviosas y estructurales de la córnea.
- La eliminación de tóxicos y la lubricación intensa son esenciales en cualquier estadio de la queratitis neurotrófica.
- El tratamiento de la queratopatía neurotrófica ha de ser precoz, estructurado y aditivo según el estadio de la enfermedad.
- Los nuevos tratamientos de la queratopatía neurotrófica van encaminados al aporte de neuromediadores que compensen su déficit.
- Las tarsorrafias temporales y los trasplantes de membrana amniótica, en sus distintas modalidades, son los tratamientos quirúrgicos más empleados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dua HS, Said DG, Messmer EM, Rolando M, Benitez-Del-Castillo JM, Hossain PN, Shortt AJ, Geerling G, Nubile M, Figueiredo FC, Rauz S, Mastropasqua L, Rama P, Baudouin C: Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res* 2018, 66:107-31.\*\*
2. Sacchetti M, Lambiase A: Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clin Ophthalmol* 2014, 8: 571-9.
3. Saad S, Abdelmassih Y, Saad R, Guindolet D, Khoury SE, Doan S, Cochereau I, Gabison EE: Neurotrophic keratitis: Frequency, etiologies, clinical management and outcomes. *Ocul Surf* 2020, 18:231-6.\*\*
4. Al-Aqaba MA, Dhillon VK, Mohammed I, Said DG, Dua HS: Corneal nerves in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2019, 73: 100762.
5. Ruiz-Lozano RE, Hernandez-Camarena JC, Loya-Garcia D, Merayo-Llives J, Rodriguez-Garcia A: The molecular basis of neurotrophic keratopathy: Diagnostic and therapeutic implications. A review. *Ocul Surf* 2020.\*\*
6. Cobo LM: Corneal complications of herpes zoster ophthalmicus. Prevention and treatment. *Cornea* 1988, 7: 50-6.
7. Marcos-Fernandez MA, Tabernero SS, Herreras JM, Galarreta DJ: Impact of herpetic stromal immune keratitis in corneal biomechanics and innervation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018, 256: 155-61.
8. Mansoor H, Tan HC, Lin MT, Mehta JS, Liu YC: Diabetic Corneal Neuropathy. *J Clin Med* 2020, 9.
9. Mackie IA: Neuroparalytic keratitis. *Current ocular therapy*. Edited by Fraunfelder FT, Roy FH, Grove J. 4th ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1995. pp. 452-4.
10. Galor A, Moein HR, Lee C, Rodriguez A, Felix ER, Sarantopoulos KD, Levitt RC: Neuropathic pain and dry eye. *Ocul Surf* 2018, 16: 31-44.
11. Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Calienno R, Dua HS: In vivo microscopic and optical coherence tomography classification of neurotrophic keratopathy. *J Cell Physiol* 2019, 234: 6108-15.\*\*
12. Bremond-Gignac D, Daruich A, Robert MP, Chiambaretta F: Recent innovations with drugs in clinical trials for neurotrophic keratitis and refractory corneal ulcers. *Expert Opin Investig Drugs* 2019, 28: 1013-20.
13. Cochener B, Zagnoli C, Hugny-Larroque C, Derrien S: Healing of resistant corneal neurotrophic ulcers using a matrix regenerating agent. *J Fr Ophthalmol* 2019, 42: 159-65.

## 13. Queratopatía neurotrófica

David Galarreta Mira, Sara Sánchez Tabernero

14. Bonini S, Lambiase A, Rama P, Sinigaglia F, Allegretti M, Chao W, Mantelli F, Group RS: Phase II Randomized, Double-Masked, Vehicle-Controlled Trial of Recombinant Human Nerve Growth Factor for Neurotrophic Keratitis. *Ophthalmology* 2018, 125: 1332-43.\*\*
15. Mastropasqua L, Lanzini M, Dua HS, A DU, Di Nicola M, Calienno R, Bondi J, Said DG, Nubile M: In Vivo Evaluation of Corneal Nerves and Epithelial Healing After Treatment With Recombinant Nerve Growth Factor for Neurotrophic Keratopathy. *Am J Ophthalmol* 2020, 217: 278-86.
16. Di Zazzo A, Coassin M, Varacalli G, Galvagno E, De Vincentis A, Bonini S: Neurotrophic keratopathy: Pros and cons of current treatments. *Ocul Surf* 2019, 17: 619-23.
17. Sanchez-Avila RM, Merayo-Lloves J, Riestra AC, Fernandez-Vega Cueto L, Anitua E, Begona L, Muruzabal F, Orive G: Treatment of patients with neurotrophic keratitis stages 2 and 3 with plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) eye-drops. *Int Ophthalmol* 2018, 38: 1193-204.
18. Bonini S, Rama P, Olzi D, Lambiase A: Neurotrophic keratitis. *Eye (Lond)* 2003, 17: 989-95.
19. Goins KM: New insights into the diagnosis and treatment of neurotrophic keratopathy. *Ocul Surf* 2005, 3: 96-110.
20. Gomes JA, Romano A, Santos MS, Dua HS: Amniotic membrane use in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol* 2005, 16: 233-40.
21. Versura P, Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Campos EC: Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects. *Eye Brain* 2018, 10: 37-45.

\*\* Lecturas recomendadas.

## PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

### 1. Respecto a las causas de la queratopatía neurotrófica

- a) La disminución de factor de crecimiento nervioso (NGF) incrementa la replicación epitelial.
- b) La queratitis herpética suele cursar con una alteración en los nervios corneales de ambos ojos.
- c) Las vitrectomías pars plana con endofotocoagulación en los pacientes diabéticos de larga evolución son rara vez causa de alteraciones epiteliales neurotróficas.
- d) Los neuromediadores influyen en la correcta cicatrización del epitelio corneal.
- e) Las cirugías refractivas corneales son la causa más común de queratitis neurotrófica.

### 2. Respecto a la clínica de la queratopatía neurotrófica

- a) Los pacientes con queratopatía neurotrófica consultan típicamente por dolor y molestias.
- b) Las nuevas técnicas de imagen del segmento anterior ayudan a una clasificación objetiva de la queratitis neurotrófica.
- c) La realización de una estesiometría de no contacto es una prueba esencial para el diagnóstico de una queratopatía neurotrófica.
- d) La localización de las lesiones en la queratopatía neurotrófica se localiza típicamente en la córnea cubierta por el párpado superior.
- e) Un defecto epitelial persistente puede ser una manifestación de la queratitis neurotrófica.

### 3. En el tratamiento de las queratopatía neurotrófica

- a) La queratoplastia precoz puede ser definitiva para la curación de la queratopatía neurotrófica.
- b) El trasplante de membrana amniótica aporta moléculas esenciales para la regeneración epitelial.
- c) El factor de crecimiento nervioso recombinante humano (rhNGF) ha demostrado su eficacia en un ensayo clínico aleatorizado.
- d) Los derivados hemáticos no se deben de emplear en la queratopatía neurotrófica por su posibilidad de contaminación.
- e) Los flaps conjuntivales son un tratamiento definitivo ideal para los ojos con perforaciones centrales con alta funcionalidad visual.