

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Inyección intraestromal como método novedoso en el tratamiento de úlceras corneales infecciosas

Intraestomal injection as new method in the treatment of infections corneal ulcers

Yoelvis Velázquez Romero

Universidad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de proponer una nueva ruta de tratamiento intraestromal. Se consideró que la vía intraestromal de aplicación de medicamentos para infecciones de la córnea debería ser incorporado en oftalmología como una vía preferencial en el manejo de este tipo de patologías, por su efectividad, bajo costo y bajo número de complicaciones. La resolución de las úlceras corneales constituye un problema de salud a resolver, pues los tratamientos convencionales no siempre garantizan una evolución favorable de los casos diagnosticados, razón por la cual surge la necesidad de buscar alternativas terapéuticas para tratar a estos pacientes.

Palabras clave: queratitis; córnea; infección; antibióticos

ABSTRACT

The resolution of the corneal ulcers constitutes a health problem to be solved, since the conventional treatments not always guarantee a favorable evolution of the diagnosed cases, reason for which arises the necessity of looking for therapeutic alternatives to treat these patients. This bibliographical revision has the aim to propose a new way of

intrastromal treatment. Doctors consider that the intrastromal way of application of medications for infections of the cornea and of the previous segment, should be incorporated in ophthalmology as a preferential way in the handling of this type of pathologies, since its effectiveness, low cost and low number of complications.

Keywords: cheratitis; cornea; infection; antibiotics

INTRODUCCIÓN

El manejo tradicional de las úlceras de córnea plantea un reto muy grande tanto en términos de control del proceso infeccioso como en la disminución de las secuelas que de ella se derivan, como perforación, leucomas, neo-vascularización y astigmatismos altos, entre otras.

En muchos casos las úlceras de córnea terminan siendo remitidas a niveles terciarios y el efecto del tratamiento médico puede ser ineficaz en cerca del 40 % de los casos, según una amplia revisión de 1000 casos hecha en la India.¹

La córnea es la porción anterior, transparente de la cubierta externa del ojo, que se asemeja a un vidrio de reloj. Está formada por cinco capas: el epitelio, capa de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio.

El epitelio es escamoso estratificado plano no queratinizado, con una profundidad de 5 capas de células. Su función es actuar como barrera frente al movimiento de agua e iones en el estroma.²

El estroma constituye aproximadamente el 90 % de la córnea, consta fundamentalmente de fibras de colágeno, células del estroma y sustancia fundamental.

La úlcera corneal es una lesión de la córnea caracterizada por tres períodos en su evolución: infiltración inflamatoria (periodo de queratitis), supuración (pérdida de tejido por necrosis) y cicatrización; como secuela se produce una opacidad corneal. Las úlceras surgen generalmente por complicación infecciosa de lesiones previas del epitelio corneal, por ejemplo: traumáticas, por exposición, neurotróficas, y otras. Hay gérmenes que provocan úlceras corneales sin lesión previa del epitelio corneal.³

Son múltiples los factores endógenos que favorecen la aparición de las úlceras corneales, como son: los desórdenes palpebrales (entropión,

ectropión, blefaritis y lagofthalmos), los desórdenes lagrimales (hiposecreción lagrimal y dacriocistitis), conjuntivales (tracoma, penfigoideocular y síndrome de Stevens-Johnson) y los desórdenes corneales (queratopatía herpética, queratopatía neurotrófica por exposición, anestesia trigeminal, queratopatía ampollar), así como los factores sistémicos (alcoholismo, coma, diabetes mellitus, afecciones inmunes, desnutrición, entre otros).

Entre los exógenos se puede mencionar la administración de agentes inmunosupresores tópicos o sistémicos, y el uso de lentes de contactos, especialmente el uso prolongado de lentes blandas.⁴

El manejo de las úlceras debe ser inmediato e intensivo para evitar las complicaciones mencionadas por lo que requiere un abordaje preciso, tanto a la hora de la elección del agente antimicrobiano y antiinflamatorio como la elección de una ruta óptima y eficaz que permita el aporte de concentraciones rápidas y adecuadas.

Actualmente, en Cuba, la resolución de las úlceras corneales constituye un problema de salud a resolver, ya que los tratamientos convencionales no siempre garantizan una evolución favorable de los casos diagnosticados, razón por la cual surge la necesidad de buscar alternativas terapéuticas para tratar a estos pacientes.

Por tanto esta revisión bibliográfica tiene como objetivo proponer una nueva ruta de tratamiento intraestromal, la cual resulta ventajosa con respecto a las demás vías de administración medicamentosa, además de incentivar a todos los oftalmólogos a investigar acerca de la utilización de nuevas vías de tratamiento.

DESARROLLO

Se realizó una búsqueda bastante amplia en diversos artículos y libros publicados, con el objetivo de profundizar en la evolución del tratamiento de las úlceras corneales en diferentes periodos. Se utilizó la plataforma Infomed e Internet, la Biblioteca Virtual de Salud y Scielo Regional.

Para la administración de medicamentos de cuadros inflamatorios o infecciosos que comprometen la córnea o segmento anterior se cuenta actualmente con varias vías entre ellas la: administración tópica, ya sea a manera de colirios o ungüentos; administración subconjuntival, peribulbar, retrobulbar, sistémica u otra recientemente descrita la iontoforesis corneal y escleral.²

En todos los centros oftalmológicos del país se utilizan estas vías de tratamiento pero tienen sus inconvenientes, los cuales dificultan al paciente el cumplimiento de las indicaciones dadas por el médico.

Se necesita nueva ruta que resuelva el proceso infeccioso corneal en el menor tiempo posible, con menos molestias durante su realización y con menos recursos.

La administración tópica aunque fácil de usar, ha demostrado una baja penetración a nivel de los tejidos intraoculares dado a su breve tiempo de contacto con la superficie ocular y principalmente por la barrera que representan las características moleculares de lipo/hidrofilidad de la córnea,^{2,5} además de las posibles reacciones tóxicas que pudieran producir los medicamentos por esta vía, por ejemplo la presencia de conservantes en los colirios como el timerosal o cloruro de benzalconio desencadenan una conjuntivitis alérgica, reacción tóxica folicular o una queratitis epitelial.

Otros medicamentos pueden dar respuestas foliculares, queratopatía en banda, cicatrización conjuntival o pigmentación de la conjuntiva o de la córnea.²

La vía subconjuntival es una polémica. Puede producir unos niveles elevados del medicamento en la córnea, pero de corta duración, alcanzándose niveles subterapéuticos en 9 horas.

El tratamiento antibiótico subconjuntival presenta ciertas desventajas: el temor del paciente, una mayor inflamación ocular, más dolor que con el tratamiento tópico y un riesgo de administración intraocular (aunque raro, importante). Se recomienda su administración en casos individualizados.²

La peribulbar y sistémica conllevan a su vez una distribución del agente farmacológico de tipo sistémico, al ser absorbido por vía venosa, con el inconveniente de posibles efectos adversos sistémicos y la necesidad de dosis mayores de los medicamentos.^{6,7} Además, al ser la córnea avascular, impide que las sustancias administradas por estas vías lleguen fácilmente al estroma corneal.⁵

Otros autores coinciden con la utilización del aire intraestromal para facilitar la disección en la queratoplastia lamelar, se realizó un estudio experimental en conejos demostrando que los corticoides de depósito a nivel corneal eran fácilmente absorbidos y tenían gran efectividad en el manejo de necrosis química inducida con la inyección intraestromal de

aceite de clavo. Seguros de su inocuidad se inició desde hace 10 años el uso de corticoides de depósito en el tratamiento de rechazos corneales después de queratoplastia y se publicaron los primeros resultados en el año 2004 con alta efectividad y sin necesidad de adicionar otro tipo de medicamentos.^{8,9}

La ruta de administración intraestromal ha sido también contemplada como una vía alterna para la administración de diferentes sustancias y elementos como albúmina bovina para la creación de un modelo angiogénico, inmunoglobulinas para el manejo de úlceras corneales en medicina veterinaria.¹⁰ Además plantea una interesante vía de administración de medicamentos pues permite la aplicación de forma directa cerca del área afectada, con mínima absorción sistémica, un manejo de dosis bajas, y la certeza de que visualmente se puede observar el momento exacto en el que el medicamento desaparece de la córnea, que puede variar entre 10 y 15 días.¹

En los hospitales es muy poco aplicado este método para lograr la recuperación del paciente con mayor efectividad debido a la poca información que se tiene acerca del tema. A través de mi búsqueda me percaté que pudiera ser posible su aplicación.

Un estudio experimental que se realizó *in vivo* con el fin de valorar la efectividad terapéutica de la administración intraestromal en dosis única diaria de gentamicina, tobramicina, gentamicina, ofloxacina y ciprofloxacina para el tratamiento de las úlceras corneales por pseudomonas aeruginosas a doce conejas de Nueva Zelanda, en México se demostró una buena respuesta terapéutica por esta vía.⁵

En la queratitis fúngica ha tenido mucha efectividad la administración de fluconazol 0.2 % intraestromal sin ninguna complicación.¹¹

También se ha demostrado eficacia en el uso de esta vía con otros antifúngicos en el tratamiento de la infección corneal de causa micótica.¹²⁻¹⁷

En Nueva Zelanda se comprobó la eficacia del tratamiento combinado de inyección intraestromal y tópica con natamicina 5 % en conejos experimentales tras la inoculación intraestromal de cepas de fusarium solani demostrándose regresión del cuadro infeccioso en menos tiempo con respecto a la monoterapia tópica del mismo medicamento.¹⁸

En seis casos de animales equinos con abscesos en el estroma corneal de causa micótica se le administró intraestromalmente voriconazol 5 %, el cual contribuyó la rápida resolución del absceso sin complicaciones significativas.

El autor de este estudio presenta esta técnica como alternativa en el tratamiento de las úlceras corneales, pues resulta más económica con una corta duración en la resolución del cuadro.¹⁹

Estos estudios experimentales en animales pudieran ser aplicables en humanos, pero debería revisarse más acerca del mismo y llevarse a un proceso de experimentación minucioso con el fin de lograr que esta ruta de tratamiento sea efectiva en los pacientes con úlceras corneales infecciosas, aunque ya se han aplicado con algunos antibióticos. A continuación, se refiere:

- La inyección intraestromal es el método novedoso en el tratamiento con antibióticos en el sitio de la queratitis. Aunque el agente antifúngico intraestromal haya sido usado en el manejo de las queratitis fúngicas refractarias.
- La experiencia acerca de antibióticos intraestromales es limitada. Se reportó un caso de queratitis bacteriana refractaria tratada con inyección intraestromal de antibióticos y se discutió acerca de su beneficio y su uso.²⁰⁻²²
- La técnica utilizada para la colocación de los medicamentos a nivel intraestromal se hizo a través de una inyección inmediatamente por debajo de la capa de Bowman por medio de una aguja número 30 con un doblado de 30 °, la cara del bisel mirando hacia al cirujano.

Es importante el uso de una jeringa de tuberculina con la aguja calibre 30 soldada, para que soporte la presión que debe hacerse para lograr la penetración intraestromal.

La inyección se hace perilesional o cerca del limbo en córnea transparente cuando hay demasiada necrosis. Una vez desaparece el bisel de la aguja en el estroma se inyecta el contenido hasta que queda una zona blanquecina de aproximadamente 0.2 mm² de diámetro que representa una dosis aproximada de 0.01cc. Dicho depósito desaparece aproximadamente entre 10 y 15 días.¹

Es así como la vía intraestromal debería ser tomada como una vía eficiente de administración medicamentosa, permitiendo el fácil abordaje terapéutico de entidades de complejo manejo; al igual que provee una forma segura a largo plazo de terapéutica dado por su bajo índice de complicaciones.

En algunos casos se requiere un alto número de inyecciones para conseguir la mejoría clínica de la entidad sobre todo cuando se trata de lesiones crónicas o asociadas a trasplantes corneanos de mal pronóstico.¹

CONSIDERACIONES FINALES

La vía intraestromal de aplicación de medicamentos para infecciones de la córnea y del segmento anterior, debería ser incorporado en oftalmología como una vía preferencial en el manejo de este tipo de enfermedad, ya que su efectividad, bajo costo y bajo número de complicaciones son una mejor alternativa que las vías tradicionales hasta el momento utilizadas; aunque debe hacerse necesaria la continua evaluación de su efectividad en diferentes entidades y sus efectos adversos a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arenas E, Torres LC. Una nueva vía para el tratamiento de úlceras corneanas. Rev Soc Colombiana oftalmol. 2008; 41(2):574-575.
2. Robert C. Anatomía. En: Robert C. Enfermedades de la córnea. 4 ed. Madrid: Harcourt Brace; 1999. p .6-7.
3. Río Torres M, Capote Cabrera A, Hernández Silva JR, Eguías Martínez F, Padilla González CM. Oftalmología. Criterios y tendencias actuales. La Habana: Ciencias médicas; 2009.
4. Duperet Carvajal D, López Hernández S, Pérez Parra, Guerra Almaguer M, Turiño Peña H, Carballo Wong C. Úlceras corneales bacterianas: actualización terapéutica. Rev Cubana Oftalmol [Internet]. 2016 [citado 3 jul 2016]; 29(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en:
<http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/408/html> 197
5. Stangogiannis-Druya E, Stangogiannis-Druya C, Naranjo-Tackman R, Vanzzini V, Villar-Kurí J. Úlcera corneal bacteriana tratada con antibióticos intraestromal. Modelo experimental in vivo. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2009 Mar [citado 20 Feb 2016];84(3): [aprox. 10 p.]. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912009000300004&lang=pt
6. Hyndiuk RA. Radioactive depot corticosteroid penetration into monkey ocular tissue. II subconjunctival administration. Arch Ophthalmol [Internet]. 1969 Ago [citado 27 Feb 2016]; 82(2): [aprox. 4 p.]. Disponible en:
<http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=629622#References>
7. Bodker FS, Ticho BH, Feist RM, Lam TT. Intraocular dexamethasone penetration via subconjunctival or retrobulbar injections in rabbits. Ophthalmic Surg [Internet]. 1993 [citado 3 Feb 2016]; 24(7):

- [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/8351091>
8. Archila EA, Girard LJ. Deep lamellar keratoplasty dissection of host tissue with intrastromal air injection. *Cornea* [Internet]. 1984 Sep [citado 3 Feb 2016]; 3(3): [aprox. 1 p.]. Disponible en: http://journals.lww.com/corneajrnl/Citation/1984/03000/Deep_Lamellar_Keratoplasty_Dissection_of_Host.11.aspx
 9. Arenas E, Navarro M, Mieth MA. Aplicación de corticoesteroides intracorneanos de depósito en el tratamiento de rechazo de queratoplastia. *Arch Soc Esp Oftalmol* [Internet]. Feb 2004 [citado 30 Mar 2016]; 79(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0365-66912004000200007&script=sci_arttext&tIng=e
 10. Damms T, Ross JR, Duplessie MD, Klintworth GK. Intracorneal bovine albumin: an immunologic model of corneal angiogenesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 1997 Oct [citado 13 Abr 2016]; 235(10): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00946944#page-1>
 11. Kaevalin Lekhanont. Treatment with Intraestromal and Intracameral Voriconazole in 2 Eyes with Lasiodiplodia theobromae Keratitis. *Medicine* [Internet]. 2015 feb [citado 13 Feb 2016]; 94 (6):e541. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602755/>
 12. Tu EY, Hou J. Intrastromal antifungal injection with secondary lamellar interface infusion for late-onset infectious keratitis after DSAEK. *Cornea* [Internet]. 2014 Sep [Citado 9 Sept 2016]; 33(9):909-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25055150>
 13. Park CH; Lee HS, Chung SK. Toxicity of intrastromal voriconazole injection on corneal endothelium in rabbits. *Cornea* [Internet]. 2014 Sep [citado 9 Sep 2016]; 33(9): 928-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25014144>
 14. Masanori Niki, Hiroshi E, Yuki H, Tatsuro M, Fumika H, Yoshinori M. Ineffectiveness of intrastromal voriconazole for filamentous fungal keratitis. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2014 jun [citado 5 Jul 2014]; 8: [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4051793/>
 15. Qu L, Liangmao L, Hanping X. Toxicity and pharmacokinetics of intrastromal injection of amphotericin B in a rabbit model. *Current Eye Research* [Internet]. 2014 [citado 11 Nov 2015]; 39(4):340-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215098>
 16. Sharma N, Chacko J, Velpandian T, Titiyal JS, Sinha R, Satpathy G, et. al. Comparative evaluation of topical versus intrastromal voriconazole as an adjunct to natamycin in recalcitrant fungal keratitis. *Ophthalmology* [Internet]. 2013 Apr [citado 2 Nov 2016]; 120(4):677-81. Disponible en: <https://f1000.com/prime/717969655>

17. Mimouni M, Tam G, Paitan Y, Kidron D, Segev F. Safety and efficacy of intrastromal injection of 5 % natamycin in experimental fusarium keratitis. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* [Internet]. 2014 Sep [citado 2 Nov 2016]; 30(7): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jop.2014.0004>
18. Smith K, Pucket JD, Gilmour MA. Treatment of six cases of equine corneal stromal abscessation with intracorneal injection of 5% voriconazole solution. *Veterinary Ophthalmol* [Internet]. 2014 Jul [citado 6 Dic 2014]; 17 (Suppl 1): 179-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24387183>
19. Liang SY, Lee GA. Intrastromal injection of antibiotic agent in the management of recalcitrant bacterial keratitis. *J Cataract Refr Sur* [Internet]. 2011 May [citado 5 May 2016]; 37 (5):960-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21511159>
20. Cavallini GM, Ducange P, Volante V, Benatti C. Successful treatment of Fusarium keratitis after photo refractive keratectomy. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2013 Nov [citado 5 May 2016]; 61(11): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959087/>
21. Sekeroglu TH, Erdem E, Yagmur M, Gumral R, Ersoz R, Ilkit M. Successful medical management of recalcitrant Fusarium solani keratitis: molecular identification and susceptibility patterns. *Mycopathol* [Internet]. 2012 Sep [citado 15 Abr 2016]; 174(3): 233-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22528742>
22. Haddad RS, El-Mollayess GM. Combination of Intracameral and Intrastromal Voriconazole in the Treatment of Recalcitrant Acremonium Fungal Keratitis. *MEAJO* [Internet]. 2012 [citado 15 Jun 2016]; 19(2): 265-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22623874>

Recibido: 6 de enero de 2017

Aprobado: 18 de enero de 2017

Dr. Yoelvis Velázquez Romero. Hospital General Docente "Octavio de la Concepción y de la Pedraja". Baracoa. Guantánamo. **Email:** yoelvis.gtm@infomed.sld.cu