

INFECCIONES POR ADENOVIRUS. OTRAS INFECCIONES VÍRICAS

Javier Celis Sánchez, Eva M. Avendaño Cantos, Edgar J. Infantes Molina,
Fernando González del Valle

INFECCIONES POR ADENOVIRUS

La infección por adenovirus se considera la más común de las infecciones oculares externas en el mundo. Es altamente contagiosa y cursa habitualmente con brotes epidémicos (1). Está causada con mayor frecuencia por los serotipos 8, 19 y 37. Afecta a la superficie ocular y se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas de duración variable. Se codifica en la ICD-10 con el código B30 («*keratoconjunctivitis due to adenovirus*»).

EL VIRUS

Los adenovirus humanos son virus de ADN bicatenario no encapsulados. Pertenecen al género *Mastadenovirus* de la familia *Adenoviridae*, y han sido clasificados en 70 especies (A-G). Se han aislado hasta 55 serotipos (2) con determinantes antigénicos únicos capaces de infectar al ser humano. Tienen especial predilección por las células epiteliales, afectan a casi todas las mucosas, y pueden causar una amplia variedad de enfermedades incluyendo conjuntivitis, gastroenteritis, cistitis hemorrágica, hepatitis, miocarditis e infección respiratoria (3). Fueron aislados por primera vez en 1953 por Rowe y colaboradores (4) en un cultivo celular de tejido linfóide procedente de adenoides humanas, y descritos como causantes de queratoconjuntivitis epidémica por Jawetz y colaboradores (5) en 1955.

Son virus muy resistentes a diferentes agentes físicos y químicos, y a condiciones de pH adverso. Pueden sobrevivir durante largos períodos de tiempo fuera del cuerpo y del agua. Incluso pueden mantenerse viables y en concentraciones infecciosas después de 28 días sobre una superficie metálica o plástica (6,7). El período de incubación es de 2 a 12 días. Se transmiten por contacto directo fecal-oral, contacto con secreciones oculares y por vía respiratoria.

La incidencia exacta de la infección ocular es desconocida, pero los casos son más frecuentes durante los meses cálidos (8). Pueden producir brotes epidémicos, tanto en la comunidad como en medios hospitalarios. La diseminación suele ocurrir por contacto con objetos contaminados como toallas e instrumental oftalmológico. La queratoconjuntivitis adenovírica (QCA) es la enfermedad oftalmológica nosocomial más frecuente (9) y es un riesgo ocupacional para el oftalmólogo (se considera una enfermedad profesional). Es muy importante tomar precauciones para evitar su transmisión tras explorar a pacientes en quienes se sospecha una infección por adenovirus. Se debe realizar un lavado y desinfección meticulosa de las manos, y del aparataje e instrumental oftalmológico empleados. Para esto último se recomienda el uso de alcohol etílico al 70% o lejía diluida (1:10) (10,11). En la comunidad, el riesgo de contagio desde el paciente a sus contactos domésticos es de alrededor del 10%, y aumenta en casos de enfermedad prolongada (12). Por ello es necesario instruir a los pacientes para que sigan unas estrictas normas de

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la infección ocular por adenovirus

	Serotipos adenovirus	Pacientes	Síntomas sistémicos	Queratitis	Adenopatía preauricular	Complicaciones
QCE	8, 19, 37	Adultos 20-40 años	Infección respiratoria alta	Frecuente	+	50% Infiltrados subepiteliales, membranas y pseudomembranas
FFC	3, 4, 7	Niños	Fiebre, infección respiratoria alta	30%, leve	+	+/-
Conjuntivitis folicular aislada	Cualquiera	Adultos y niños	-	Infrecuente y muy leve	+/-	-

higiene ya que la infección es contagiosa desde 3 días antes del inicio del cuadro clínico y sigue siendo contagiosa hasta 2 o 3 semanas después, aunque en menor medida después de la primera semana (13).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación más frecuente de la infección ocular por adenovirus es la queratoconjuntivitis epidémica (QCE), seguida de la fiebre faringoconjuntival (FFC). También puede producir conjuntivitis folicular aislada sin afectación corneal o sistémica, aunque es menos habitual (tabla 1).

Queratoconjuntivitis epidémica

Está causada con más frecuencia por los serotipos 8, 19 y 37. Es más común en adultos de entre 20 a 40 años aunque, debido a la baja inmunidad frente al adenovirus en la población (se hallan an-

ticuerpos frente al serotipo 8 en menos de un 5% de la población), casi cualquier individuo es susceptible de infectarse. Es predominantemente de inicio unilateral, aunque en un 70% de los casos se convierte en bilateral, si bien, el segundo ojo suele presentar una clínica menos florida. El cuadro inflamatorio dura entre 1 y 4 semanas, y puede ir precedido de una infección de vías respiratorias altas.

Los signos oculares son edema palpebral, hiperemia bulbar, reacción folicular, petequias, secreción pulverulenta, quemosis e incluso hemorragia subconjuntival y adenopatía preauricular ipsilateral (fig. 1 y 2). Los pacientes refieren sensación de cuerpo extraño, picor, lagrimeo, fotofobia, visión borrosa y ojo rojo. En casos severos, pueden aparecer pseudomembranas (fig. 3), membranas y simbléfaron, así como infiltrados corneales subepiteliales y multifocales.

La afectación corneal ocurre 2 o 3 días después del comienzo de los síntomas. Se debe a la replicación de los adenovirus dentro del epitelio corneal y aparece en forma de queratitis difusa, seguida de queratitis focal punctata (fig. 4) que puede dar

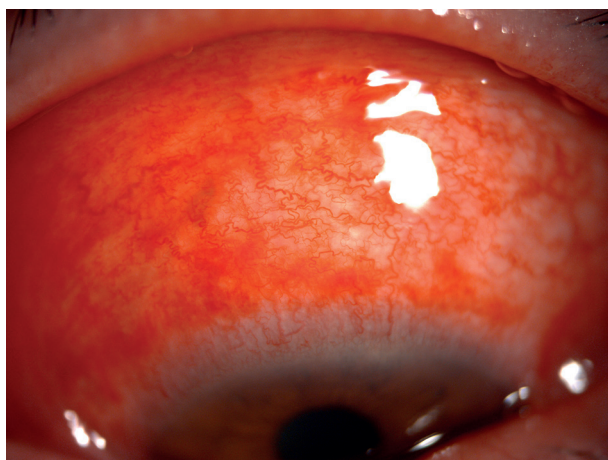


Figura 1. Imagen de la conjuntiva bulbar superior de un paciente con queratoconjuntivitis epidémica en la que se aprecia intensa hiperemia y hemorragias subconjuntivales.

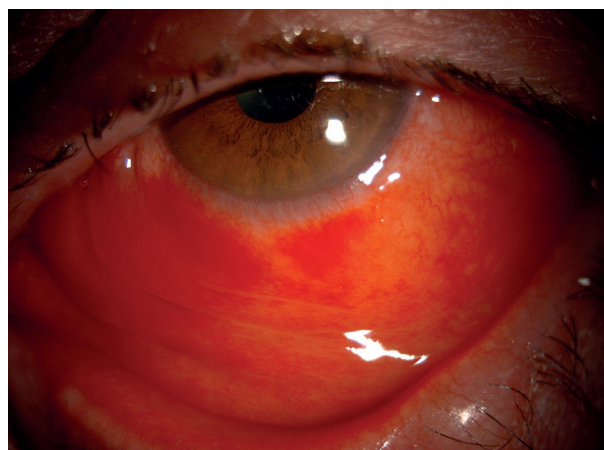


Figura 2. Imagen del mismo paciente de la figura anterior en la que apreciamos hiperemia bulbar, hemorragias subconjuntivales, quemosis e intensa secreción serosa.

lugar más tarde a infiltrados subepiteliales multifocales. Alrededor de la tercera semana tras el inicio del cuadro, los infiltrados subepiteliales (fig. 5) aparecen en el 50% de los casos a medida que se va resolviendo la queratoconjuntivitis, y más frecuentemente asociados a la infección por el serotipo 8 (14). Su presencia se debe, probablemente, a la respuesta inmunitaria celular frente a los antígenos del adenovirus que quedan depositados en los queratocitos del estroma corneal superficial (15). Histológicamente están compuestos por linfocitos, histiocitos y células de Langerhans presentadoras de antígenos (16). Pueden persistir meses o años, produciendo fotofobia y pérdida de agudeza visual si afectan al eje visual.

Las pseudomembranas son otra complicación frecuente y típica. Están formadas por fibrina y leucocitos. Pero en casos en los que existe gran inflamación se ha descrito también la aparición de membranas verdaderas (fig. 6), cuya persistencia puede producir fibrosis subepitelial y formación de simbléfaron (17). Otra complicación crónica de las membranas conjuntivales es el desarrollo de

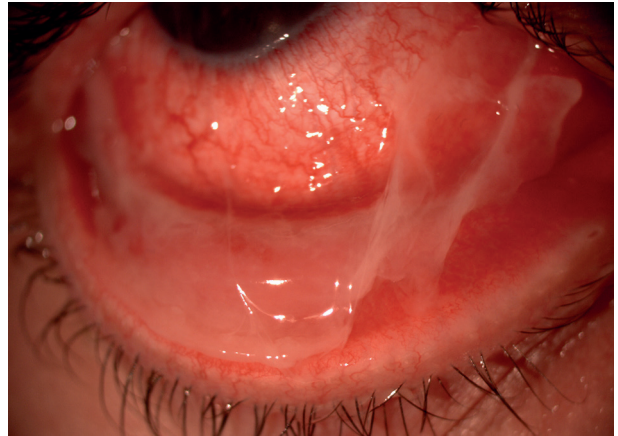


Figura 3. Pseudomembranas conjuntivales en un paciente con QCE.

un síndrome de ojo seco debido a las alteraciones dentro de las glándulas lagrimales o los conductos lagrimales. La sobreinfección bacteriana es rara, pero puede llegar a ser grave, sobre todo cuando ocurre en niños. Los patógenos causantes con más frecuencia son cocos gram positivos, como *Streptococcus pyogenes* (18).

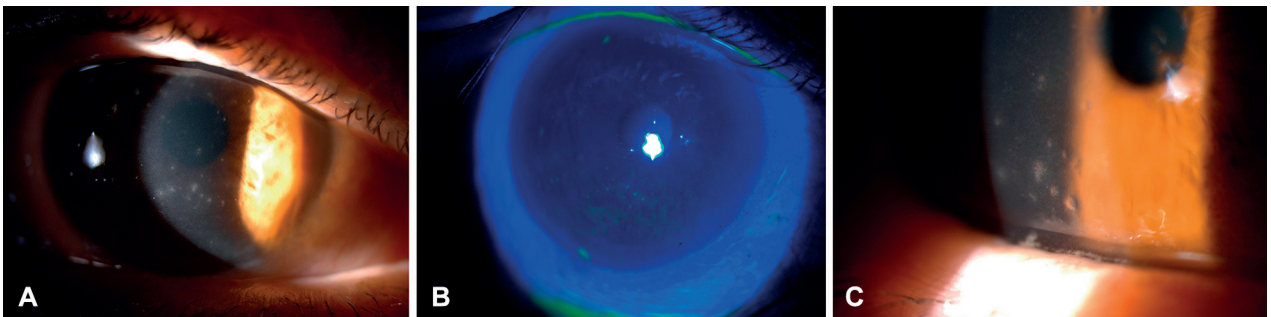


Figura 4. (A) Queratitis punctata difusa en un paciente con QCE. (B) Tinción con fluoresceína. (C) Detalle de la queratitis en la parte inferior de la córnea en la que se aprecia la incipiente formación de infiltrados.

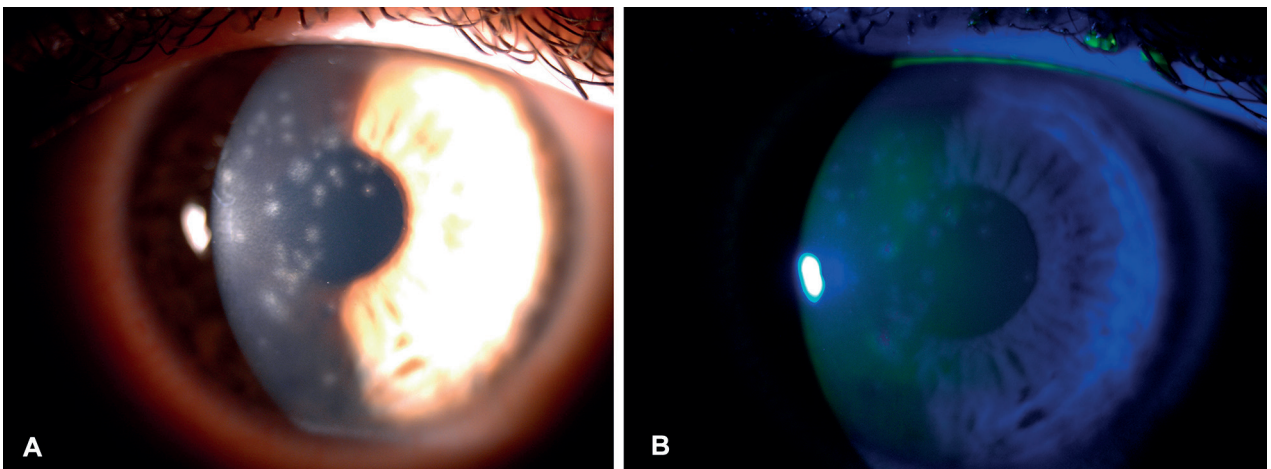


Figura 5. (A) Infiltrados subepiteliales difusos en un paciente con QCE que afectan la córnea central. (B) Algunos de ellos sobresalen sobre la superficie corneal y bloquean la fluoresceína.

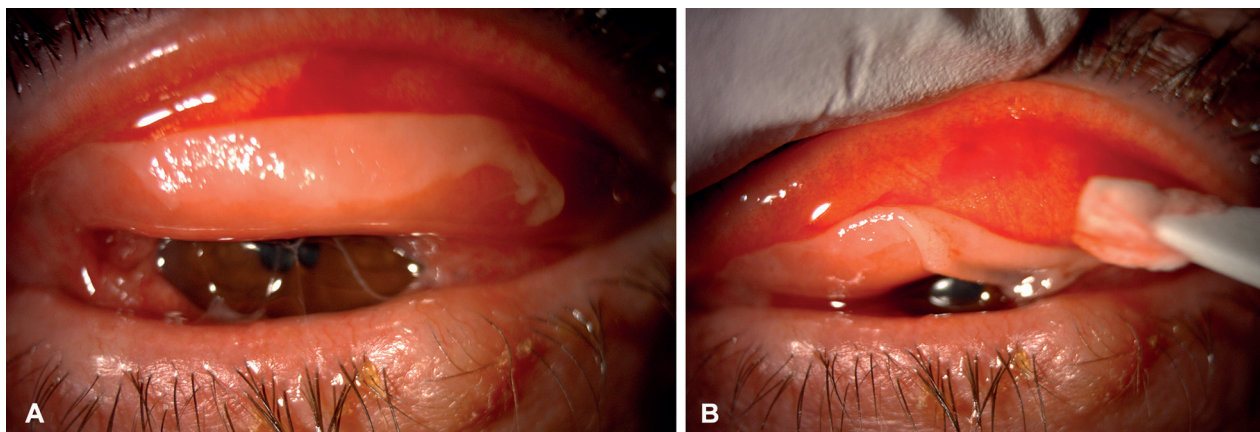


Figura 6. (A) Membranas conjuntivales en un paciente con QCE. (B) Se aprecia el sangrado que se produce al retirarlas, lo que las diferencia de las pseudomembranas.

Fiebre faringoconjuntival

Está causada habitualmente por los serotipos 3, 4 y 7. Ocurre típicamente en niños, colegios e instituciones cerradas en forma de epidemias. Se transmite por contacto personal, fómites o agua contaminada. Se presenta junto a una infección del tracto respiratorio superior. Se caracteriza por fiebre, faringitis, rinitis, conjuntivitis folicular aguda y adenopatía preauricular. Este cuadro sistémico, que dura entre 3 y 5 días, es la principal diferencia con la QCE. Los signos y síntomas oculares son similares a los de la QCE, pero existe afectación corneal sólo en un 30% de los casos y raramente es grave. Suele resolverse entre 7 y 14 días, cuando ya no se aísla el virus de la conjuntiva ni de la garganta, pero puede continuar la excreción fecal durante 30 días, de ahí la posibilidad de contagio en lugares como piscinas contaminadas.

Conjuntivitis folicular aislada

Es un proceso autolimitado causado por diferentes serotipos, 1-11 y 19, además de los que se asocian típicamente con la QCE y la FFC. La afectación de la conjuntiva es más leve, y en la mayoría de los casos no existe queratitis o es también muy leve. Los signos son hiperemia y reacción folicular leves (fig. 7), con edema palpebral muy discreto. Puede haber adenopatía preauricular. No se asocia con enfermedad sistémica y, a menudo, es tan transitoria que los pacientes no demandan atención médica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, basado en una buena anamnesis y en los hallazgos clínicos. El diagnóstico etiológico puede confirmarse mediante cultivos celulares o reacción en cadena

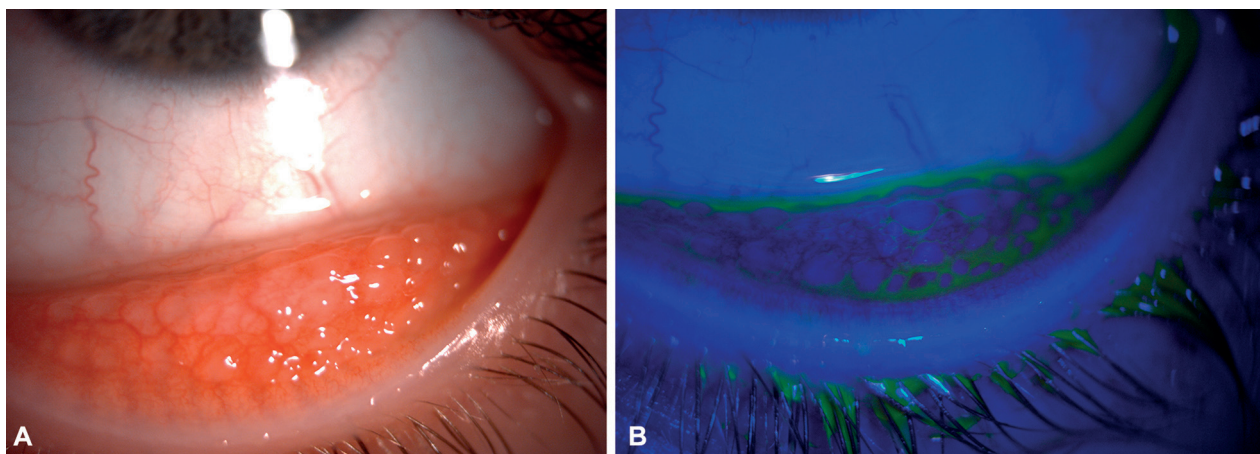


Figura 7. (A) Conjuntivitis folicular aislada por adenovirus. (B) Con fluoresceína se aprecian mejor los folículos.

de la polimerasa (PCR), ambas consideradas como pruebas de referencia. No se suelen realizar de rutina por su elevado coste y por la demora en la obtención de resultados. El cultivo celular permite confirmar la presencia de adenovirus mediante inmunofluorescencia, pero los resultados se obtienen al cabo de unas 3 semanas y requiere personal cualificado. La PCR es una técnica más compleja, capaz de amplificar pequeñas cantidades de ADN vírico con una gran sensibilidad y sin perder especificidad, pero es especialmente cara.

Actualmente existen test de inmunoanálisis que permiten confirmar la etiología adenovírica de la conjuntivitis en la consulta de oftalmología de forma rápida y precisa. En 2006, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso del RPS Adeno Detector (RPS AD1; Rapid Pathogen Screening Inc., Sarasota, FL, EE.UU.) (19). Es un test de inmunoanálisis basado en los principios de la inmunocromatografía de flujo lateral, que detecta la proteína hexón del adenovirus directamente de la secreción lagrimal (20). Actualmente está disponible la segunda generación de este dispositivo llamado AdenoPlus (RPS ADP; Rapid Pathogen Screening Inc.). Es capaz de detectar 55 serotipos (infecciosos y no infecciosos), y permite obtener resultados en 10 minutos (fig. 8). Está aprobado en la Unión Europea como *In vitro Diagnostic Medical Device* y disponible en España. Ha demostrado una sensibilidad variable (entre 39,5 y 90%) y una alta especificidad (entre 92 y 95,5%) frente a la PCR (21,22). Hay que tener en cuenta que la oxibuprocaina puede inducir falsos positivos por lo que se recomienda usar lidocaína tópica para hacer el test.

El desarrollo de estos test rápidos proporciona un diagnóstico etiológico, que nos permite disminuir el uso innecesario de antibióticos o evitar el

uso de corticoides e informar correctamente al paciente para evitar la propagación de la infección, reduciendo así el coste sanitario que se deriva de un diagnóstico erróneo en estos casos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe incluir:

- Otras conjuntivitis víricas: entre ellas las más comunes son las causadas por herpes simple y herpes zóster. En estos pacientes la afectación suele ser unilateral y refieren dolor con frecuencia. Se pueden observar las vesículas características en la piel de los párpados. En el caso de infección por herpes zóster además puede haber fiebre y síntomas constitucionales.

- Conjuntivitis alérgica: suele tener afectación bilateral, simétrica, y presentan reacción papilar. El picor es el síntoma más característico, mientras que en la infección adenovírica suele ser la sensación de cuerpo extraño.

- Conjuntivitis de inclusión por *Chlamydia*: sobre todo con la conjuntivitis folicular aislada. Se pueden observar folículos de mayor tamaño, sobre todo en el fondo de saco inferior y suele ir acompañada de secreción mucopurulenta. Los pacientes pueden referir antecedentes de infecciones genitourinarias en ellos mismos o en sus parejas sexuales (23). Existen técnicas de diagnóstico rápido de *Chlamydia*s mediante PCR.

TRATAMIENTO

Es primordial insistir en la prevención del contagio y la diseminación. El tratamiento tiene como

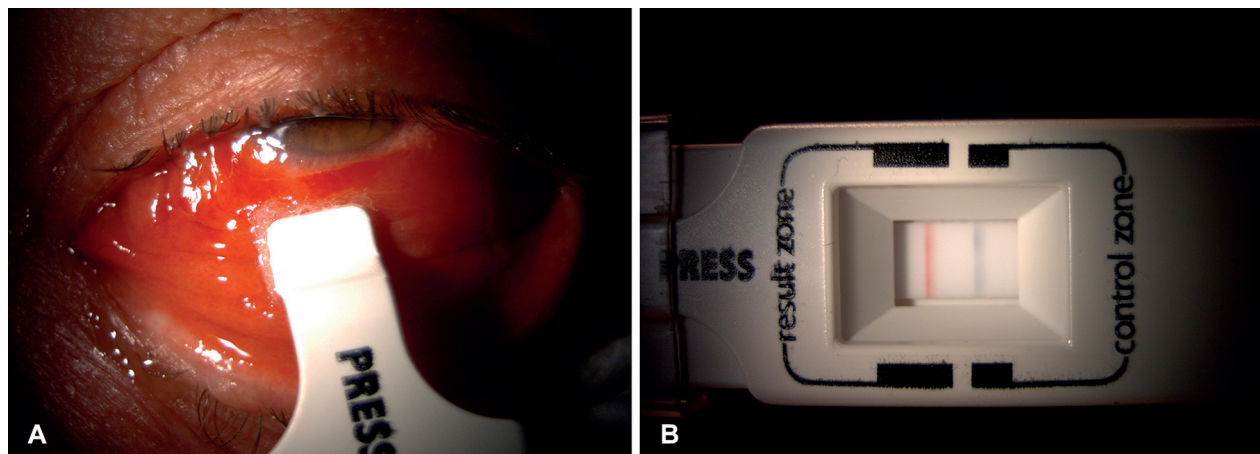


Figura 8. (A) Toma de muestra en conjuntiva bulbar inferior mediante el AdenoPlus. (B) Resultado positivo del test (línea azul control, línea roja resultado positivo).

objetivo aliviar la sintomatología y evitar la aparición de complicaciones, pues la infección adenovírica es un proceso autolimitado que suele resolverse al cabo de unas tres semanas. Se dispone actualmente de las siguientes opciones:

Medidas de soporte. Se recomienda el uso de compresas frías para disminuir la inflamación palpebral y de lágrimas artificiales para aliviar las molestias.

Antiinflamatorios no esteroideos tópicos. Son útiles para tratar los síntomas y no aumentan la replicación viral (24), aunque su efectividad no ha demostrado ser superior a la de las lágrimas artificiales (25).

Antibióticos. No suelen ser necesarios, pero se recomienda su uso en niños, en pacientes con defectos epiteliales grandes y tras la retirada de pseudomembranas o membranas, para evitar una sobreinfección bacteriana.

Antivirales. No existe actualmente ningún antiviral específicamente indicado y efectivo en queratoconjuntivitis por adenovirus (QCA). La ribavirina se ha descartado por su actividad *in vitro* restringida y su falta de eficacia contra los tres serotipos de adenovirus predominantemente implicados (serotipos 8, 19 y 37) (26,27). Aunque los estudios iniciales con cidofovir eran prometedores (28), su desarrollo se paralizó en Estados Unidos debido a su toxicidad local y a la aparición de resistencias (29). El ganciclovir tópico, disponible comercialmente en forma de gel al 0,15% e indicado en queratitis epitelial herpética (30), está recomendado para su uso «off-label» en QCA. Varios estudios han demostrado que es capaz de disminuir la carga de los adenovirus 3, 4, 5, 8, 19 y 37 *in vitro* (31,32). Un estudio (33) comparó los efectos del ganciclovir 0,15% gel oftálmico con las lágrimas artificiales sin conservantes en 18 pacientes con queratoconjuntivitis por adenovirus. En el grupo de ganciclovir la resolución de la conjuntivitis se produjo en 7,7 días, y en el grupo de pacientes con lágrimas artificiales a los 18,5 días. Además, solo dos de los casos tratados con ganciclovir desarrollaron opacidades subepiteliales, mientras que en el grupo tratado con lágrimas artificiales se detectaron siete casos. Los autores concluyeron que el gel oftálmico de ganciclovir al 0,15% es seguro y eficaz para el tratamiento de la QCA y acorta la duración del proceso infeccioso *in vivo* (34). Estos resultados no han sido confirmados por otros autores, y se necesitarían estudios más amplios que confirmen su efectividad.

Corticoides. Su uso es controvertido ya que pueden prolongar la duración de la infección al favorecer el aumento de la replicación y diseminación

viral (35,36). Usados de forma precoz pueden favorecer la aparición de infiltrados y su duración (37), aunque esto está sin confirmar, ya que hay estudios recientes de que su uso precoz en combinación con povidona yodada acorta la enfermedad como veremos posteriormente. Por eso deberían estar restringidos a casos complicados con pseudomembranas, membranas o infiltrados subepiteliales, ya que en la fase en que estos aparecen no hay replicación viral. Debe combinarse el tratamiento corticoideo con la extracción manual de las membranas mediante pinzas o hemostetas cada 2-3 días. De esta manera se acelera la resolución del cuadro y se evita la cicatrización conjuntival (38). Favorecen la resolución de los infiltrados subepiteliales, mejorando la visión y reduciendo la fotofobia, pero si se interrumpe el tratamiento puede haber recurrencias. Por ello, y por sus efectos adversos cuando deben usarse de forma prolongada (catarata, glaucoma, infecciones corneales), se recomienda el empleo a largo plazo de otras alternativas terapéuticas como ciclosporina o tacrolimus.

Povidona yodada. Es un antiséptico ampliamente utilizado en el pre y postoperatorio de la cirugía ocular como profilaxis antiinfecciosa. Tiene un alto espectro antimicrobiano *in vitro* siendo capaz de eliminar bacterias, virus, hongos y protozoos (39,40). En 2012, Trinavarat y colaboradores (41) realizaron un estudio prospectivo no controlado, para probar la eficacia de povidona yodada al 2% en la QCE. La tasa de recuperación tras una semana de seguimiento fue del 77% y el tratamiento fue bien tolerado. Existen varios estudios en los que se ha demostrado la eficacia de combinar povidona yodada a diferentes concentraciones con dexametasona al 0,1% en el tratamiento de la QCA (42,43). En el estudio más reciente (44), prospectivo a doble ciego, se comparó el efecto de la povidona yodada al 1% en combinación con dexametasona al 0,1% (grupo estudio), con dexametasona al 0,1% (grupo control 1) y con lágrimas artificiales (grupo control 2). Los autores concluyeron que existía una mejoría más rápida de síntomas y signos en el grupo de estudio comparado con los dos grupos control, puesto que el 34% de los ojos mostraron una recuperación casi completa al quinto día de seguimiento. Estos hallazgos se correlacionaron con una reducción rápida del título viral por PCR (92% reducción al quinto día). Se constató la presencia de infiltrados subepiteliales en ambos grupos control (44% en el grupo control 1 frente a un 20% en el grupo control 2), mientras que ningún paciente del grupo estudio presentó infiltrados. No obstante, este estudio tiene muchas limitaciones,

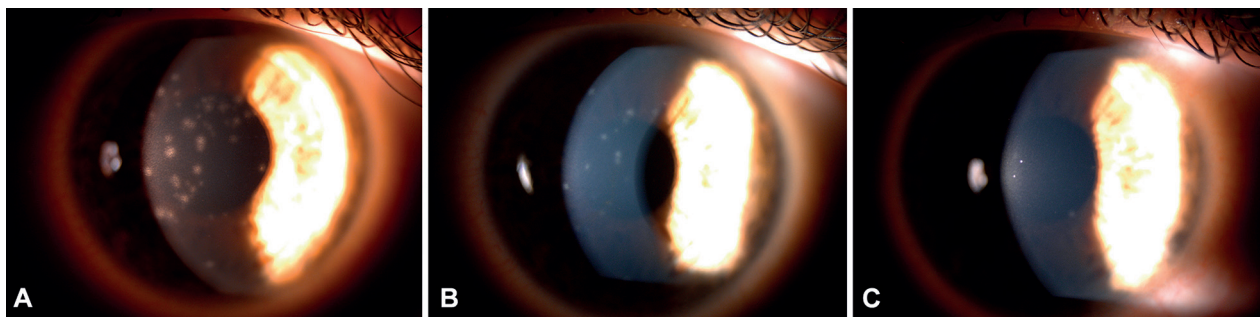


Figura 9. Infiltrados subepiteliales del paciente de la figura 5, tras tres (A), cinco (B) y diez meses (C) de tratamiento con colirio de ciclosporina al 0,05%.

entre ellas el tiempo de seguimiento que fue tan sólo de siete días, cuando los infiltrados subepiteliales suelen aparecer más tarde. El estudio de Isenberg y colaboradores (40), doble ciego, controlado y prospectivo, donde se utilizó povidona yodada 1,25% en el tratamiento de conjuntivitis agudas en niños, demostró que la povidona era útil en conjuntivitis bacterianas pero ineficaz en conjuntivitis víricas. Por tanto, parece que se necesitan estudios futuros para determinar la concentración adecuada de povidona yodada, su eficacia definitiva y su seguridad.

Ciclosporina A. Es un inmunosupresor que inhibe la transcripción de interleucina-2 y conduce a la reducción de la actividad de los linfocitos T. Se ha usado de forma tópica en Oftalmología desde principios de los años ochenta con un excelente perfil de seguridad (45). Numerosos estudios han demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento de los infiltrados subepiteliales a diferentes concentraciones (2%, 1% y 0,05%) (46-48), consiguiendo un alivio de la sintomatología y una reducción en el número de infiltrados y densidad de los mismos a largo plazo (fig. 9). Aunque también existen evidencias *in vitro* de que, al igual que los corticoides, promueve la replicación viral (49). Por eso no se aconseja su uso en las fases iniciales de la enfermedad cuando aún puede haber replicación del virus.

Tacrolimus. Su mecanismo de acción es similar al de la ciclosporina, pero su actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora ha demostrado ser cien veces superior a ella (50). Se ha empleado con éxito como tratamiento tópico «off-label» en diferentes patologías como queratoconjuntivitis atópica y vernal, conjuntivitis papilar gigante, úlcera de Mooren, trasplantes corneales de alto riesgo, uveítis, penfigoide y enfermedad de injerto contra huésped (51-53). Existen varios estudios sobre el tratamiento de los infiltrados subepiteliales con tacrolimus. En uno de ellos (54) se utilizó tacrolimus ungüento al 0,03% (Protopic®; Fujisawa Healthcare

Inc., Teva, Deerfield, IL, USA) y en otro (55) tacrolimus colirio al 0,03% (diluido en aceite de oliva estéril), para tratar pequeñas muestras de pacientes con buenos resultados. En un estudio más reciente (56) se trataron 85 ojos de 55 pacientes con colirio tacrolimus al 0,03% (54 ojos) o tacrolimus ungüento al 0,02% (31 ojos). El colirio fue preparado utilizando Liquifilm® (Allergan, Madrid, Spain) como vehículo y el ungüento con parafina. Ambas formulaciones fueron igualmente efectivas en el tratamiento de los infiltrados, siendo mejor tolerado el colirio. Debido a su excelente seguridad, al igual que la ciclosporina, se puede utilizar durante meses o años.

Queratectomía fototerapéutica (PTK) mediante láser excímer. Se ha empleado desde hace décadas para tratar las opacidades corneales que sólo comprometen el estroma superficial (57,58). Está indicada en pacientes con alteraciones visuales debidas a infiltrados adenovíricos crónicos y refractarios al tratamiento tópico, recomendándose al menos un período de inactividad previo de seis meses. Produce una mejoría de la fotofobia, agudeza visual y de la sensibilidad al contraste (59). Es frecuente el uso de mitomicina C para prevenir el *haze* postquirúrgico. Como la ablación superficial mediante láser Excimer induce mayor o menor grado de hipermetropía dependiendo de la profundidad, se ha utilizado como tratamiento combinado de miopía e infiltrados adenovíricos (60). En algunos estudios se han publicado casos de recurrencia, aunque en bajo porcentaje (61).

CONJUNTIVITIS HEMORRÁGICA AGUDA

Está causada por dos tipos de virus de la familia *Picornaviridae* (tabla 2): Enterovirus 70 y Coxsackievirus A24 (62). Ambos virus no están antigénicamente relacionados, por lo que no hay inmunoprotección cruzada y el cuadro clínico que ocasionan

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la infección ocular por ARN virus

ARN virus	Familia	Afectación segmento anterior
Enterovirus 70 y Coxsackievirus A24	<i>Picornaviridae</i>	Conjuntivitis hemorrágica aguda (conjuntivitis folicular, petequias o hemorragias subconjuntivales, queratitis e infiltrados).
Virus de la enfermedad de Newcastle	<i>Paramyxoviridae</i>	Conjuntivitis folicular, raramente queratitis e infiltrados.
Rubéola	<i>Togaviridae</i>	Conjuntivitis folicular, queratitis punctata, filamentos, lesiones redondas y nucleadas. *Congénita: microftalmía, catarata, leucomas corneales.
Sarampión	<i>Paramyxoviridae</i>	Conjuntivitis folicular, manchas de Koplik, queratitis punctata, infiltrados.
Parotiditis	<i>Paramyxoviridae</i>	Conjuntivitis folicular, raramente queratitis intersticial o endotelitis. Dacrioadenitis.



Figura 10. Paciente con conjuntivitis hemorrágica aguda.

es indistinguible (tabla 2). Tras una incubación de menos de 24 horas, producen una conjuntivitis folicular que se caracteriza por la aparición de múltiples petequias en la conjuntiva bulbar y tarsal que confluyen, dando lugar a extensas hemorragias subconjuntivales, lo que hace que sea un cuadro

muy llamativo (fig. 10). Puede asociar edema palpebral, adenopatía preauricular, quemosis y queratitis epitelial puntiforme. Pueden aparecer infiltrados subepiteliales predominantemente en la mitad inferior de la córnea (63). Es muy contagiosa y cursa con brotes epidémicos con una rápida diseminación, pero es autolimitada remitiendo en 7-10 días. Se han descrito secuelas neurológicas asociadas, entre ellas radiculomielitis, síndrome de Guillain-Barré y parálisis de Bell (64). El tratamiento es sintomático.

VIRUS DE EPSTEIN-BARR (VEB)

Es un herpesvirus (tabla 3), de la subfamilia gamma, que infecta a la mayoría de las personas en algún momento de su vida. Un 90% de la población de 30 años tiene anticuerpos anti-VEB positivos. Se transmite a través de la saliva. La primoinfección es, en general, asintomática. Si ocurre en la primera década de la vida da lugar a una infección subclíni-

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la infección ocular por ADN virus

ADN virus	Familia	Afectación segmento anterior
Adenovirus	<i>Adenoviridae</i>	QCE, FFC, conjuntivitis folicular aislada.
Virus Epstein-Barr	<i>Herpesviridae</i>	Conjuntivitis folicular, queratitis, infiltrados. Dacrioadenitis.
Citomegalovirus	<i>Herpesviridae</i>	Uveítis anterior con PKs estrellados, endotelitis con PKs en moneda, hipertensión ocular. *Congénita: catarata, anomalía de Peters, microftalmía y anoftalmía.
Variola virus	<i>Poxviridae</i>	Pústulas cicatrizantes en párpados, conjuntiva y esclera. Conjuntivitis catarral o purulenta. Úlceras corneales, queratitis disciforme.
Vaccinia virus	<i>Poxviridae</i>	Pústulas y edema palpebral, queratitis punctata, queratitis estromal, leucomas corneales.
Molluscum contagiosum	<i>Poxviridae</i>	Nódulos umbilicados palpebrales, conjuntivitis folicular, queratitis punctata.
Virus papiloma humano	<i>Papovaviridae</i>	Papilomas palpebrales y conjuntivales, neoplasia intraepitelial corneconjuntival, carcinoma escamoso.

ca con una sintomatología muy leve, pero si se adquiere más adelante puede producir mononucleosis infecciosa. Esta última suele afectar sobre todo a adolescentes y se trata de un cuadro autolimitado caracterizado por fiebre, linfocitosis, linfadenopatía diseminada, faringitis, esplenomegalia y, a veces, conjuntivitis. La manifestación ocular más frecuente es una conjuntivitis folicular monocular aguda. Puede producir también queratitis, uni o bilateral. Clásicamente se han descrito tres tipos de queratitis: 1) infiltrados subepiteliales multifocales muy parecidos a los asociados a una queratitis adenovírica; 2) infiltrados pleomorfos moteados (forma activa) u opacidades granulares en anillo (forma inactiva) en el estroma anterior o medio; y 3) infiltrados periféricos profundos o de espesor completo, que pueden asociar vascularización y que se asemejan a la queratitis intersticial por sífilis (65).

Otras manifestaciones oculares son dacrioadenitis aguda (el virus Epstein-Barr es el principal agente etiológico), nódulos conjuntivales, episcleritis, uveítis, coroiditis, retinitis similar a la necrosis externa progresiva y síndrome oculoglandular de Parinaud (66-69). También se ha sugerido que puede ser un factor de riesgo en la patogénesis de la afectación de la glándula lagrimal en el síndrome de Sjögren (70).

Además, se ha implicado en la patogenia del síndrome iridocorneoendotelial (71), en determinados tipos de linfoma de Hodgking, en el carcinoma nasofaríngeo indiferenciado y en el linfoma de Burkitt endémico.

CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Es un herpesvirus (tabla 3), de la subfamilia beta, con seropositividad en un 50%-85% de la población adulta (72). Se transmite a través de la saliva, la sangre, la leche materna y el contacto con las membranas mucosas. Después de la primoinfección, el virus se establece de forma latente en las células mieloides progenitoras y se reactiva de forma intermitente a partir de macrófagos activados o células dendríticas controladas por linfocitos CD4 y CD8 específicos.

En inmunocompetentes, la primoinfección suele ser asintomática u ocasionar un síndrome «*mononucleosis-like*» autolimitado. A nivel ocular, la primoinfección también puede ser asintomática o producir en algunos casos una conjuntivitis folicular transitoria. El virus se mantiene latente de por vida en individuos infectados y su reactivación puede producir episodios recurrentes de uveítis anterior y/o endotelitis corneal (fig. 11) asociados a hipertensión ocular



Figuras 11. Paciente con una crisis glaucomatociclítica (síndrome de Posner-Schlossman). El paciente presenta una hipertensión ocular (45 mmHg) y escasos precipitados retroqueráticos centrales. Los estudios mediante PCR de humor acuoso fueron negativos.

(73). La uveítis es unilateral, crónica o recurrente, y puede asociar grados variables de atrofia sectorial del iris (74). Son típicos los precipitados retroqueráticos estrellados, e infrecuentes las sinequias posteriores. En las endotelitis suelen observarse con frecuencia precipitados retroqueráticos en forma de moneda, o con patrón circular o anular (75).

Desde hace tiempo se ha supuesto la implicación del CMV en un cuadro específico de uveítis anterior con hipertensión que es conocido como síndrome Posner-Schlossman (76). El análisis del humor acuoso mediante PCR es imprescindible para poder diferenciar estos cuadros de los producidos por los virus del herpes simple o herpes zóster (77) y la cantidad de ADN detectado podría correlacionarse con la gravedad de la inflamación del segmento anterior (78). Se recomienda el tratamiento con antivirales como ganciclovir, valaciclovir (79) o valganciclovir, además de corticoides tópicos y antiglaucomatosos.

En pacientes inmunocomprometidos, la retinitis por citomegalovirus es la forma más frecuente de infección oportunista. En la infección congénita además de una coriorretinitis se ha descrito la presencia de coloboma e hipoplasia del nervio óptico, atrofia del nervio óptico, catarata, anomalía de Peters, microftalmía y anoftalmía.

VIRUS DE LA ENFERMEDAD DE NEWCASTLE

Pertenece a la familia *Paramixoviridae* (tabla 2) y causa una enfermedad respiratoria altamente contagiosa y, con frecuencia, severa en aves. Tanto el virus como la vacuna, por inoculación directa, pueden causar una conjuntivitis folicular muy leve y au-

tolimitada en humanos. El primer caso de infección humana en forma de conjuntivitis fue descrito en 1943 (80). Chang (81) realizó en 1981 una revisión detallada sobre esta zoonosis que afecta típicamente a trabajadores de granjas y laboratorios, o veterinarios. No ha habido informes de propagación de humano a humano, aunque la propagación por contacto es teóricamente posible.

La conjuntivitis folicular suele ser unilateral, y acompañarse de adenopatía preauricular y hemorragia subconjuntival. Aunque es rara, puede haber afectación corneal en forma de queratitis punctata superficial e infiltrados subepiteliales. El cuadro remite en 7-10 días y el tratamiento es sintomático (82). Las infecciones generalizadas son raras, y se acompañan de escalofríos, dolores de cabeza y fiebre, con o sin conjuntivitis (83).

OTRAS INFECCIONES VIRALES

Son cuadros oculares que suelen acompañar a distintas enfermedades, la mayoría de ellas exantemáticas.

RUBÉOLA

Está causada por el virus de la rubéola, un virus de ARN perteneciente al género *Rubivirus* de la familia *Togaviridae* (tabla 2). Se transmite vía aérea o por contacto con secreciones respiratorias. La infección adquirida afecta a niños y jóvenes no vacunados, y se caracteriza por una erupción exantemática y fiebre. Puede aparecer conjuntivitis folicular leve y queratitis epitelial (84).

Pavlopoulos y colaboradores (85) realizaron en 2008 un estudio fotográfico de las lesiones corneales. Describieron 4 tipos de lesiones: 1) queratitis epitelial punctata que sólo teñía con rosa bengala; 2) pequeños defectos epiteliales; 3) filamentos mucoides; y 4) pequeñas lesiones grisáceas redondeadas con una zona central redondeada densa, que sin tinción se asemejaban a la imagen de una célula con su núcleo. Si estas últimas eran teñidas con rosa bengala quedaban marcados solo el borde y la zona central redondeada, y la fluoresceína teñía el resto de la lesión. Los autores llamaban la atención sobre la ausencia de este cuarto tipo de queratitis en las publicaciones previas, por lo que se planteaban que pudieran ser patognomónicas. Las lesiones corneales se suelen resolver sin ninguna complicación y el tratamiento con corticoides tópicos parece no influir en su evolución.

Otro cuadro distinto es el que produce la rubéola congénita (transmisión materno fetal del virus) con microftalmía, cataratas, leucomas corneales, iridociclitis, retinopatía pigmentaria en sal y pimienta, estrabismo y nistagmus.

Cada vez hay una mayor evidencia de la relación entre este virus y la ciclitis heterocrómica de Fuchs, por lo que la vacuna podría proteger frente a la aparición de este tipo de uveítis (86-88).

SARAMPIÓN

Es una enfermedad exantemática altamente contagiosa, causada por un virus de la familia *Paramixoviridae* (tabla 2), del género *Mobilivirus*. Afecta principalmente a niños, pero sin una inmunización adecuada los adultos también pueden ser infectados. Los principales síntomas de la enfermedad son fiebre alta y la erupción cutánea, que comienza varios días después. La conjuntivitis es la manifestación oftalmológica más común y, a menudo, es asintomática. Pueden aparecer manchas pálidas avasculares en la carúncula o conjuntiva, similares a las manchas de Koplik de la mucosa bucal (rojas con el centro blanco). Puede haber queratitis punctata superficial e infiltrados subepiteliales (89). Sin embargo, en los países en desarrollo la queratitis es la manifestación más preocupante, pues en el contexto de un cuadro de malnutrición, déficit de vitamina A, o sobreinfección bacteriana o herpética, puede conducir a ulceración corneal y perforación.

PAROTIDITIS

La parotiditis epidémica (paperas) está causada por un virus ARN, el *Mixovirus parotiditis* de la familia *Paramixoviridae* (tabla 2). Es una enfermedad contagiosa aguda caracterizada por inflamación de una o ambas glándulas parótidas, aunque también pueden afectarse otros órganos. La infección es más severa en adultos que en niños, con riesgo de complicaciones como la inflamación testicular o de los ovarios, meningitis y pancreatitis.

La manifestación ocular más común es la dacrioadenitis, que puede ocurrir antes o durante la inflamación de las parótidas. El cuadro suele resolverse sin tratamiento en varios días, y no suele dejar secuelas. Puede producirse una conjuntivitis folicular autolimitada. La afectación corneal es rara, pero se han descrito casos de queratitis intersticial con infiltrados estromales (90) y varios casos de endotelitis (91-93). No se sabe si la afectación

corneal es debida a la invasión celular del virus, ya que en algunos casos el cuadro se resuelve sin producir cicatrización ni neovascularización corneal, o a la respuesta inmune contra las células afectadas por el virus, ya que la endotelitis ocurre en la fase de remisión de la parotiditis y los corticoides han demostrado ser efectivos. Otras manifestaciones oculares son escleritis, uveítis, trabeculitis, neuritis óptica, parálisis de músculos extraoculares y oclusión de vena central de la retina (94).

VIRUELA

Es una enfermedad infectocontagiosa grave, que está causada por el *Variola virus* de la familia *Poxviridae* (tabla 3). Fue declarada como erradicada por la OMS en 1980. Se transmite por la inhalación de secreciones aerotransportadas. Se caracteriza por un rash maculopapular que se transforma en vesículas y después en pústulas. La curación de estas últimas deja cicatrices despigmentadas.

Las vesículas pueden afectar a los párpados causando edema severo, y la cicatrización de las pústulas en el borde palpebral puede causar entropión, triquiasis, madarosis y estenosis del punto lagrimal. En casos severos hay conjuntivitis catarral o purulenta. En menos del 1% de los casos, se forman pústulas dolorosas sobre la conjuntiva que rápidamente progresan a la formación de membranas y que pueden extenderse también a la esclera. La afectación corneal ocurre por diseminación a partir de una pústula limbar. Puede aparecer queratitis disciforme, intersticial o úlceras corneales, que pueden conducir a leucomas corneales o perforación. No se dispone de tratamiento específico (95).

VACUNA DE LA VIRUELA

El virus que se emplea en la vacuna de la viruela es el *Vaccinia virus* (virus vacuna). Se considera que este y el *Variola virus* proceden de un virus ancestral común. Ambos pertenecen al género *Orthopoxvirus* de la familia *Poxviridae* (tabla 3). Hoy en día, la vacuna sólo se administra a investigadores que tienen un alto riesgo de contraer la viruela y al personal militar de los Estados Unidos. Debido a la actual amenaza de la viruela relacionada con el bioterrorismo, cabe la posibilidad de que la vacuna pueda tener que ser administrada ampliamente a la población en un futuro.

La autoinoculación desde el lugar de la vacunación por contacto mano-ojo puede desencadenar lesiones oculares similares a las anteriormente descritas por el *Variola virus*. El tratamiento incluye inmunoglobulina intramuscular frente a la vacuna, junto con trifluridina tópica (96,97).

OTROS VIRUS

Molluscum contagiosum. Es un virus de la familia *Poxviridae* (tabla 3) que produce lesiones características en la piel. Se disemina por contacto directo y afecta típicamente a niños, adolescentes y adultos jóvenes. En pacientes inmunodeprimidos y con dermatitis atópica puede ocurrir una infección diseminada y atípica. La infección produce uno o más nódulos lisos con un núcleo central umbilicado en la piel y en el borde del párpado (fig. 12). Por la diseminación de las partículas del virus a la película lagrimal, puede asociar conjuntivitis folicular crónica ipsilateral a la lesión palpebral y una queratitis

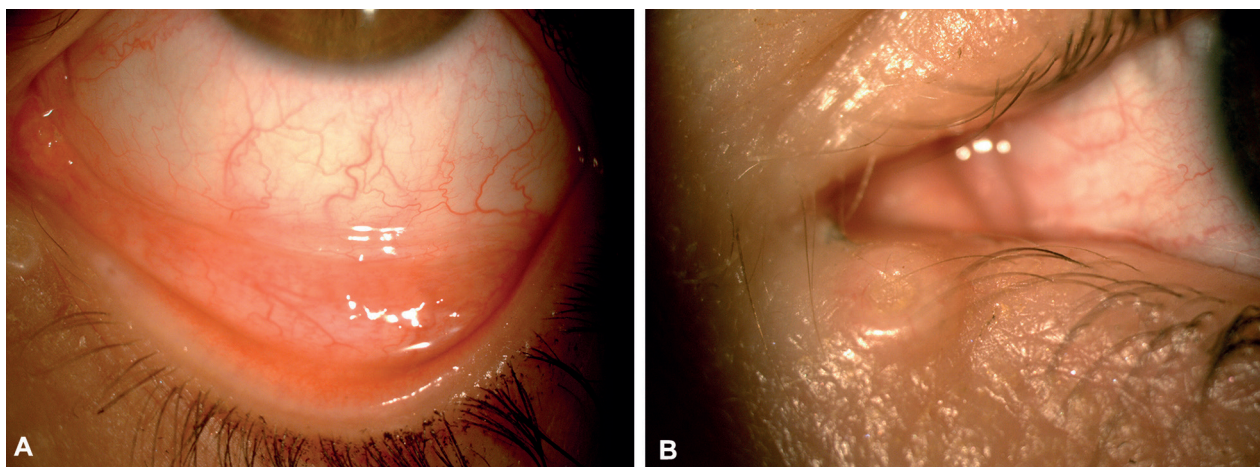


Figura 12. (A) Paciente con una conjuntivitis folicular crónica en su ojo izquierdo. Se aprecian escasos folículos en el fórnix inferior. En el margen medial del párpado inferior se observa una lesión umbilicada. (B) Lesión palpebral a mayor aumento: nódulo con núcleo central umbilicado típico de una lesión por *molluscum contagiosum*.

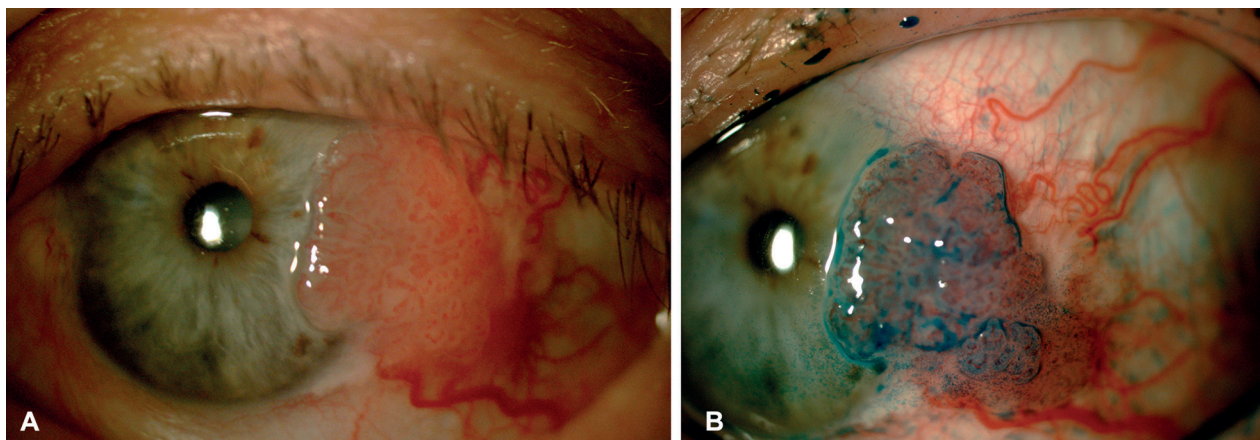


Figura 13. (A) Imagen de una lesión excrecente en la conjuntiva bulbar temporal, sésil, de consistencia blanda y superficie multilobulada con vasos en «sacacorcho» (aspecto de frambuesa) en el ojo izquierdo de un varón de 78 años. El diagnóstico fue confirmado por el estudio patológico. (B) La tinción con verde lisamina nos ayuda a delimitar el tumor y la zona de epitelio conjuntival displásico de cara a su extirpación.

epitelial punctata en los casos de larga duración, que puede progresar a la formación de pannus corneal si no se trata. El tratamiento consiste en eliminar la lesión palpebral mediante exéresis o crioterapia. La conjuntivitis folicular se resuelve lentamente tras tratar las lesiones palpebrales.

Virus del papiloma humano. Pertenece a la familia *Papovaviridae* (tabla 3) y causa característicamente papilomas palpebrales y conjuntivales (fig. 13). Se ha relacionado con la patogenia de la neoplasia intraepitelial corneconjuntival y el carcinoma de células escamosas de la conjuntiva. Puede producir conjuntivitis papilar (raramente folicular) y queratitis punctata leve (98).

Virus herpes 6. Pertenece a la familia *Herpesviridae*. Hay dos subtipos (6 A o linfotrópico y 6 B roseola infantil). La primoinfección por este microorganismo ocurre en la infancia (*exantema subitum*). Es un virus prácticamente ubicuo (infección latente) y en el 1% de la población puede ser heredado (se integra en los cromosomas, por lo que podemos detectarlo con PCR sin que haya infección). Es una infección rara y con frecuencia asintomática pero puede producir cuadros severos en inmunocomprometidos (99).

A nivel ocular puede producir queratitis dendrítica y estromal, y también panuveítis, necrosis retiniana aguda y neuritis. Con frecuencia se asocia a VHS y CMV en las infecciones oculares, por lo que su rol como virus defectivo está por determinar. Su tratamiento se debe hacer con ganciclovir, foscarnet o cidofovir, aunque existe un caso de afectación corneal con respuesta a valaciclovir (100).

HTLV-1. Es un retrovirus linfotrópico (infecta las células CD 4 humanas), causante de la leucemia-linfoma de células T del adulto y la paraparesia es-

pástica tropical. Es endémico en varias regiones del Caribe, Sudamérica, Centroamérica, África y Japón.

Se han descrito casos de conjuntivitis, uveítis y, sobre todo, queratitis intersticial (101). Ésta aparece en aproximadamente el 10% de los enfermos (15% en el caso de paraparesia espástica). Una infiltración linfoplasmocitaria produce lesiones grisáceas redondeadas o en forma de nube en la periferia corneal. Suelen respetar el eje visual, y presenta mala respuesta a corticoides tópicos.

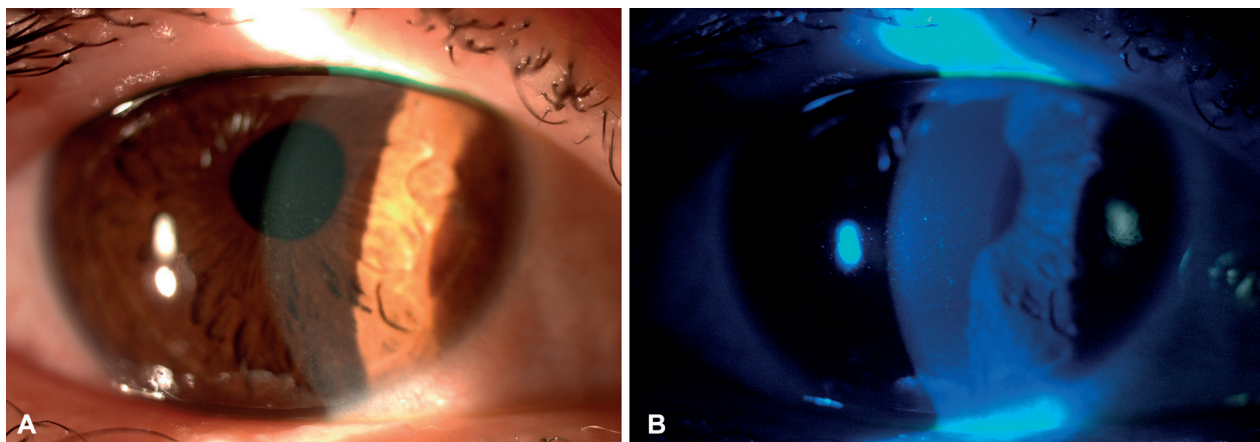
Virus de la hepatitis B y C. Estos virus hepatotrópicos pertenecientes a la familia *Hepadnaviridae* (hepatitis B) y *Flaviviridae* (hepatitis C) respectivamente, han sido relacionados con cuadros de queratitis ulcerativa periférica y escleritis (102,103).

Ébola. Este virus ARN pertenece a la familia *Filoviridae*. Produce fiebre hemorrágica con una alta tasa de mortalidad (que puede llegar al 90%), especialmente desde el brote africano de 2014-2016. Los supervivientes pueden sufrir un cuadro «post-Ébola» con deterioro general de la salud: artralgias y polimialgias, deterioro auditivo con *tinnitus*, deterioro neurocognitivo y alteraciones oculares. Las alteraciones oculares han sido descritas en estudios recientes, siendo la más frecuente la uveítis (104). También se han descrito epiescleritis, queratitis intersticial, cataratas, cicatrices retinianas, neuropatía óptica, hipotonía y *ptisis bulbi* (105).

ENFERMEDADES CON POSIBLE ORIGEN VIRAL

QUERATITIS NUMULAR DE DIMMER

Se trata de una queratitis unilateral, benigna, de desarrollo lento, descrita en agricultores y traba-



Figuras 14. Queratitis punteada de Thygeson: lesiones epiteliales puntiformes blanco-grisáceas (A) con tinción positiva con fluoresceína (B).

jadores de campos de arroz. Se caracteriza por la aparición de infiltrados en forma de disco en el estroma superficial sin apenas asociar inyección conjuntival. Los pacientes aquejan sensación de cuerpo extraño, fotofobia, lagrimeo y visión borrosa. Casi todos refieren traumatismo previo o exposición a agua de regadío, y el inicio de los síntomas ocurre entre 1 y 35 días después. Durante las primeras semanas, los infiltrados subepiteliales tienen una opacificación tenue y un halo edematoso. Luego se delimitan con más claridad. Al cabo de 2 o 3 meses, algunas lesiones desarrollan núcleos centrales densos que posteriormente pueden reabsorberse dando lugar a lesiones anulares con centros más claros. Los infiltrados periféricos pueden desarrollar vascularización superficial. Las lesiones se atenúan progresivamente, aunque pueden persistir indefinidamente con una ligera cicatrización. Se sospecha que tienen origen viral (106). Se pueden utilizar corticoides tópicos para aliviar la clínica, aunque parece que no afectan a la evolución.

QUERATITIS PUNTEADA DE THYGESON

Su etiología es desconocida. Aunque las lesiones epiteliales se asemejan a las producidas por otros virus, los intentos para confirmar la presencia de partículas víricas mediante microscopio electrónico o el cultivo no han tenido éxito (107). Existe una predisposición genética asociada a HLA-DR3 y tiene cierta predilección por el sexo femenino. Fue descrita por primera vez por Thygeson en 1950.

Se presenta como episodios recurrentes de lagrimeo, fotofobia, sensación de cuerpo extraño y disminución de visión. Suele ser bilateral, aunque puede existir importante asimetría. Durante la en-

fermedad activa sintomática aparecen múltiples lesiones epiteliales corneales puntiformes, granulares, blanco-grisáceas (desde 1 hasta 50) y ligeramente elevadas. Se localizan típicamente en la córnea central y tiñen con fluoresceína (fig. 14). Se acompañan de una inyección conjuntival leve. En los periodos de inactividad, las lesiones pueden desaparecer o quedar como pequeñas manchas planas o estrelladas, intraepiteliales, que no tiñen. Se han descrito algunos casos de cicatrización corneal importante y degeneración nodular de Salzmann secundaria (108,109). El diagnóstico no es difícil, ya que las manifestaciones clínicas son muy características. El tratamiento es sintomático, con lágrimas artificiales, lentes de contacto terapéuticas y, sobre todo, corticoides tópicos. Es un cuadro muy corticoide-dependiente, debiendo disminuir lentamente la posología para evitar recidivas. La ciclosporina y el tacrolimus tópicos también pueden ser útiles como tratamiento a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meyer-Rüsenberg B, Loderstädt U, Richard G, et al. Epidemic keratoconjunctivitis: the current situation and recommendations for prevention and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 475-480.
2. Kaneko H, Iida T, Ishiko H, et al. Analysis of the complete genome sequence of epidemic keratoconjunctivitis-related human adenovirus type 8, 19, 37 and a novel serotype. *J Gen Virol* 2009; 90: 1471-1476.
3. Shenk T. Adenoviridae: the viruses and their replication. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Monath TO, Melnick JL, Roizman B, Straus SE, eds, *Fields Virology*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996; 2111-2148.
4. Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK, et al. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 84: 570-573.

5. Jawetz E, Kimura S, Nicholas AN, et al. New type of APC virus from epidemic keratoconjunctivitis. *Science* 1955; 122: 1190-1191.
6. Gordon YJ, Gordon RY, Romanowski E, Araullo-Cruz TP. Prolonged recovery of desiccated adenoviral serotypes 5, 8 and 19 from plastic and metal surfaces in vitro. *Ophthalmology* 1993; 100: 1835-9, discussion 1839-1840.
7. Nauheim RC, Romanowski EG, Araullo-Cruz T, et al. Prolonged recoverability of desiccated adenovirus type 19 from various surfaces. *Ophthalmology* 1990; 97: 1450-1453.
8. Ghebremedhin B. Human adenovirus: viral pathogen with increasing importance. *Eur J Microbiol Immunol* 2014; 4: 26-33.
9. Dart JKG, El-Amir AN, Maddison T, et al. Identification and control of nosocomial adenovirus keratoconjunctivitis in an ophthalmic department. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 18-20.
10. Junk AK, Chen PP, Lin SC, et al. Disinfection of tonometers: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2017; 124: 1867-1875.
11. Rutala WA, Peacock JE, Gergen MF, et al. Efficacy of hospital germicides against adenovirus 8, a common cause of epidemic keratoconjunctivitis in health care facilities. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1419-1424.
12. Guyer B, O'Day DM, Hierholzer JC, Schaffner W. Epidemic keratoconjunctivitis: a community outbreak of mixed adenovirus type 8 and type 19 infection. *J Infect Dis* 1975; 132: 142-150.
13. Kaufman HE. Adenovirus advances: new diagnostic and therapeutic options. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 290-293.
14. Tabbara KF, Omar N, Hammouda E, et al. Molecular epidemiology of adenoviral keratoconjunctivitis in Saudi Arabia. *Mol Vis* 2010; 16: 2132-2136.
15. Jones BR. The clinical features of viral keratitis and a concept of their pathogenesis. *Proc Royal Soc Med* 1958; 51: 13-20.
16. Lund OE, Stefani FH. Corneal histology after epidemic keratoconjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 2085-2088.
17. Chintakuntlawar AV, Chodosh J. Cellular and tissue architecture of conjunctival membranes in epidemic keratoconjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2010; 18: 341-345.
18. Kuo SC, Shen SC, Chang SW, et al. Corneal superinfection in acute viral conjunctivitis in young children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008; 45: 374-376.
19. Sambursky R, Tauber S, Schirra F, et al. The RPS adeno detector for diagnosing adenoviral conjunctivitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 1758-1764.
20. Leen AM, Sili U, Vanin EF, et al. Conserved CTL epitopes on the adenovirus hexon protein expand subgroup cross-reactive and subgroup-specific CD8+ T cells. *Blood* 2004; 104: 2432-2440.
21. Holtz KK, Townsend KR, Furst JW, et al. An assessment of the AdenoPlus point-of-care test for diagnosing adenoviral conjunctivitis and its effect on antibiotic stewardship. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out* 2017; 1: 170-175.
22. Kam KY, Ong HS, Bunce C, et al. Sensitivity and specificity of the AdenoPlus point-of-care system in detecting adenovirus in conjunctivitis patients at an ophthalmic emergency department: a diagnostic accuracy study. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 1186-1189.
23. González-López JJ, Morcillo-Laiz R, Muñoz-Negrete FJ. Adenoviral keratoconjunctivitis: an update. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2013; 88: 108-115.
24. Gordon YJ, Araullo-Cruz T, Romanowski EG. The effects of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs on adenoviral replication. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 900-905.
25. Shiuuey Y, Ambati BK, Adamis AP. A randomized, double-masked trial of topical ketorolac versus artificial tears for treatment of viral conjunctivitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 1512-1517.
26. Lenaerts L, Naesens L. Antiviral therapy for adenovirus infections. *Antiviral Res* 2006; 71: 172-180.
27. Romanowski EG, Yates KA, Heiry M, et al. Beyond cidofovir: the in vitro evaluation of newer potential antiviral agents against ocular isolates of adenovirus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42, Suppl. S579.
28. Hillenkamp J, Reinhard T, Ross RS. The effects of cidofovir 1% with and without cyclosporin A 1% as a topical treatment of acute adenoviral keratoconjunctivitis: a controlled clinical pilot study. *Ophthalmology* 2002; 109: 845-850.
29. Kinchington PR, Romanowski EG, Jerold Gordon Y. Prospects for adenoviral antivirals. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 424-429.
30. Tabbara KF, Al Balushi N. Topical ganciclovir in the treatment of acute herpetic keratitis. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 905-912.
31. Trousdale MD, Goldschmidt PL, Nóbrega R. Activity of ganciclovir against human adenovirus type-5 infection in cell culture and cotton rat eyes. *Cornea* 1994; 13: 435-439.
32. Huang J, Kadonosono K, Uchio E. Antiadenoviral effects of ganciclovir in types inducing keratoconjunctivitis by quantitative polymerase chain reaction methods. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 315-320.
33. Tabbara KF, Jarade EF. Ganciclovir effects in adenoviral keratoconjunctivitis [abstract 3111-B253] *ARVO* 2001; 42: S579.
34. Kaufman H. Ganciclovir: a promising topical antiviral gel for herpetic keratitis. *Expert Rev Ophthalmol* 2009; 4: 367-375.
35. Romanowski EG, Yates KA, Gordon YJ. Topical corticosteroids of limited potency promote adenovirus replication in the Ad5/NZW rabbit ocular model. *Cornea* 2002; 21: 289-291.
36. Romanowski EG, Yates KA, Gordon YJ. Short-term treatment with a potent topical corticosteroid of an acute ocular adenoviral infection in the New Zealand white rabbit. *Cornea* 2001; 20: 657-660.
37. Butt AL, Chodosh J. Adenoviral keratoconjunctivitis in a tertiary care eye clinic. *Cornea* 2006; 25: 199-202.
38. Laibson PR, Green WR. Conjunctival membranes in epidemic keratoconjunctivitis. *Arch Ophthalmol* 1970; 83: 100-102.
39. Isenberg SJ, Apt L, Campeas D. Ocular applications of povidone-iodine. *Dermatology* 2002; 204: 92-95.
40. Isenberg SJ, Apt L, Valenton M, et al. A controlled trial of povidone-iodine to treat infectious conjunctivitis in children. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 681-688.
41. Trinavarat A, Atchaneeyasakul LO. Treatment of epidemic keratoconjunctivitis with 2% povidone-iodine: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012; 28: 53-58.
42. Pelletier JS, Stewart K, Trattler W, et al. A combination povidone-iodine 0.4%/ dexamethasone 0.1% ophthalmic suspension in the treatment of adenoviral conjunctivitis. *Adv Ther* 2009; 26: 776-783.
43. Clement C, Capriotti JA, Kumar M, et al. Clinical and antiviral efficacy of an ophthalmic formulation of dexamethasone povidone-iodine in a rabbit model of adenoviral keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 339-344.
44. Kovalyuk N, Kaiserman I, Mimouni M, et al. Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops:

- a clinical prospective controlled randomized study. *Acta Ophthalmol* 2017; 95: 686-692.
45. Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol* 1986; 31: 159-169.
 46. Reinhard T, Godehardt E, Phahl HG, et al. Local cyclosporin A in nummuli after keratoconjunctivitis epidemica. A pilot study. *Ophthalmologie* 2000; 97: 764-768.
 47. Jeng BH, Holsclaw DS. Cyclosporine A 1% eye drops for the treatment of subepithelial infiltrates after adenoviral keratoconjunctivitis. *Cornea* 2011; 30: 958-961.
 48. Muftuoglu IK, Akova YA, Gungor SG. Effect of 0.05% topical cyclosporine for the treatment of symptomatic subepithelial infiltrates due to adenoviral keratoconjunctivitis. *Int J Ophthalmol* 2016; 9: 634-635.
 49. Romanowski EG, Pless P, Yates KA, et al. Topical cyclosporine A inhibits subepithelial immune infiltrates but also promotes viral shedding in experimental adenovirus models. *Cornea* 2005; 24: 86-91.
 50. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J. Antibiot* 1987; 40: 1249-1255.
 51. Fukushima A, Ohashi Y, Ebihara N, et al. Therapeutic effects of 0,1% tacrolimus eye drops for refractory allergic ocular diseases with proliferative lesion or corneal involvement. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1023-1027.
 52. Dhaliwal JS, Mason BF, Kaufman SC. Long-term use of topical tacrolimus (FK506) in high-risk penetrating keratoplasty. *Cornea* 2008; 27: 488-493.
 53. Reinhard T, Reis A, Mayweg S, et al. Topical Fk506 in inflammatory corneal and conjunctival diseases. A pilot study. *Klin Monbl Augenheilkd* 2002; 219: 125-131.
 54. Levinger E, Trivizki O, Shachar Y, et al. Topical 0,03% tacrolimus for subepithelial infiltrates secondary to adenoviral keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 811-816.
 55. Ghanem RC, Vargas JF, Ghanem VC. Tacrolimus for the treatment of subepithelial infiltrates resistant to topical steroids after adenoviral keratoconjunctivitis. *Cornea* 2014; 33: 1210-1213.
 56. Berisa Prado S, Riestra Ayora AC, Lisa Fernández L, et al. Topical tacrolimus for corneal subepithelial infiltrates secondary to adenoviral keratoconjunctivitis. *Cornea* 2017; 36: 1102-1105.
 57. Campos M, Nielsen S, Szerenyi K, et al. Clinical follow-up of phototherapeutic keratectomy for treatment of corneal opacities. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 433-440.
 58. Fagerholm P. Phototherapeutic keratectomy: 12 years of experience. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 19-32.
 59. Yamazaki ES, Ferraz CA, Hazarbassanov RM, et al. Phototherapeutic keratectomy for the treatment of corneal opacities after epidemic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 35-43.
 60. Alevi D, Barsam A, Kruh J, et al. Photorefractive keratectomy with mitomycin-C for the combined treatment of myopia and subepithelial infiltrates after epidemic keratoconjunctivitis. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1028-1033.
 61. Quentin CD, Tondrow M, Vogel M. Phototherapeutic keratectomy (PTK) after epidemic keratoconjunctivitis. *Ophthalmologie* 1999; 96: 92-96.
 62. Wolken SH. Acute hemorrhagic conjunctivitis. *Surv Ophthalmol* 1974; 19: 71-84.
 63. Yin-Murphy M. Acute hemorrhagic conjunctivitis. *Prog Med Virol* 1984; 29: 23-44.
 64. Sklar VE, Patriarca PA, Onorato IM et al. Clinical findings and results of treatment in an outbreak of acute hemorrhagic conjunctivitis in southern Florida. *Am J Ophthalmol* 1983; 95: 45-54.
 65. Matoba AY, Wilhelmus KR, Jones DB. Epstein-Barr viral stromal keratitis. *Ophthalmology* 1986; 93: 746-751.
 66. Wong KW, D'Amico DJ, Hedges TR, et al. Ocular involvement associated with chronic Epstein-Barr virus disease. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 788-792.
 67. Meisler DM, Bosworth DE, Krachmer JH. Ocular infectious mononucleosis manifested as Parinaud's oculo-glandular syndrome. *Am J Ophthalmol* 1981; 92: 722-726.
 68. Tiedeman JS. Epstein-Barr viral antibodies in multifocal chorioiditis and panuveitis. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 659-663.
 69. Raymond LA, Wilson CA, Linnemann CC Jr, et al. Punctate outer retinitis in acute Epstein-Barr virus infection. *Am J Ophthalmol* 1987; 104: 424-426.
 70. Tsubota K, Fujishima H, Toda I, et al. Increased levels of Epstein-Barr virus DNA in lacrimal glands of Sjögren's syndrome patients. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73: 425-430.
 71. Tsai CS, Ritch R, Straus SE, et al. Antibodies to Epstein-Barr virus in iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1572-1576.
 72. Pass RF. Epidemiology and transmission of cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1985; 152: 243-248.
 73. Kim EC, Margolis TP. Hypertensive iridocyclitis. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 812-813.
 74. Markomichelakis NN, Canakis C, Zafirakis P, et al. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis with sectoral iris atrophy. *Ophthalmology* 2002; 109: 879-882.
 75. Koizumi N, Suzuki T, Uno T et al. Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. *Ophthalmology* 2008; 115: 292-297.
 76. Wang XL, Wang ZJ, Tang L, et al. Determination of cytomegalovirus IgG synthesis by the albumin correction in the aqueous humor of posner-scholssmann syndrome. *Chin J Ophthalmol* 2017; 53: 104-108.
 77. Koizumi N, Yamasaki K, Kawasaki S, et al. Cytomegalovirus in aqueous humor from an eye with corneal endotheliitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 564-565.
 78. Kandori N, Miyazaki D, Yakura K, et al. Relationship between the number of cytomegalovirus in anterior chamber and severity of anterior segment inflammation. *Jpn J Ophthalmol* 2013; 57: 497-502.
 79. Sira M, Murray PI. Treatment of cytomegalovirus anterior uveitis with oral valganciclovir. *Ocul Immunol Inflamm* 2007; 15: 31-32.
 80. Burnet FM. Human infection with the virus of Newcastle disease of fowls. *Med J Australia* 1943; 2: 313-314.
 81. Chang PW. Newcastle disease. En: Beran GW, eds, *Series in Zoonoses. Section B: Viral Zoonoses. Volume II*. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1981; 261-274.
 82. Hales RH, Ostler HB. Newcastle disease conjunctivitis with subepithelial infiltrates. *Br Ophthalmol* 1973; 57: 694-697.
 83. Capua I, Alexander DJ. Human health implications of avian influenza viruses and paramyxoviruses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 1-6.
 84. Deckard PS, Bergstrom TJ. Rubeola keratitis. *Ophthalmology* 1981; 88: 810-813.
 85. Pavlopoulos GP, Giannakos GI, Theodosiadis PG, et al. Rubeola keratitis: a photographic study of corneal lesions. *Cornea* 2008; 27: 411-416.
 86. de Groot-Mijnes JD, de Visser L, Rothova A, et al. Rubella virus is associated with Fuchs heterochromic iridocyclitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 212-214.

87. Suzuki J, Goto H, Komase K, et al. Rubella virus as a possible etiological agent of Fuchs heterochromic iridocyclitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1487-1491.
88. Stunf S, Petrovec M, Zigon N, et al. High concordance of intraocular antibody synthesis against the rubella virus and Fuchs heterochromic uveitis syndrome in Slovenia. *Mol Vis* 2012; 18: 2909-2914.
89. Shinoda K, Kobayashi A, Higashide T, et al. Detection of measles virus genomic RNA in tear samples from a patient with measles keratitis. *Cornea* 2002; 21: 610-612.
90. Onal S, Toker E. A rare ocular complication of mumps: kerato-uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13: 395-397.
91. Shibata T, Takahashi Y, Okamoto A, Sasaki H, Kitagawa K. An adult case of fulminant mumps keratitis with positive viral RNA in aqueous humor detected by RT-PCR. *Cornea* 2016; 35: 569-571.
92. Ando K, Ishihara M, Kusumoto Y, et al. A case of corneal endotheliitis with mumps virus RNA in aqueous humor detected by RT-PCR. *Ocul Immunol Inflamm* 2013; 21: 150-152.
93. Singh K, Sodhi PK. Mumps-induced corneal endotheliitis. *Cornea* 2004; 23: 400-402.
94. Riffenburgh RS. Ocular manifestations of mumps. *Arch Ophthalmol* 1961; 66: 739-743.
95. Semba RD. The ocular complications of smallpox and smallpox immunization. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 715-719.
96. Neff JM, Lane JM, Fulginiti VA, et al. Contact vaccination transmission of vaccinia from smallpox vaccination. *JAMA* 2002; 288: 1901-1905.
97. Fillmore GL, Ward TP, Bower KS, et al. Ocular complications in the Department of Defense Smallpox Vaccination Program. *Ophthalmology* 2004; 111: 2086-2093.
98. Dawson RD, Sheppard JD. Follicular conjunctivitis. En: Tasman W, Jaeger EA, eds, *Duane's Clinical Ophthalmology*. Hagerstown, Lippincot-Raven, 1998; Vol 4, Chapter 7.
99. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28: 313-335.
100. Okuno T, Hooper LC, Ursea R, et al. Role of human herpesvirus 6 in corneal inflammation alone or with human herpesviruses. *Cornea* 2011; 30: 204-207.
101. Merle H, Cabre P, Merle S, et al. A description of human T-lymphotropic virus type I-related chronic interstitial keratitis in 20 patients. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 305-308.
102. Wei DW, Pagnoux C, Chan CC. Peripheral ulcerative keratitis secondary to chronic hepatitis B infection. *Cornea* 2017; 36: 515-517.
103. Kedhar SR, Belair ML, Jun AS, Sulkowski M, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia. *Ach Ophthalmol* 2007; 125: 852-853.
104. Shantha JG, Crozier I, Yeh S. An update on ocular complications of Ebola virus disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28: 600-606.
105. Hereth-Hebert E, Bah MO, Etard JF, et al. Postebogui Study Group. Ocular complications in survivors of the Ebola outbreak in Guinea. *Am J Ophthalmol* 2017; 175: 114-121.
106. Arffa RC. Viral diseases. En: Arffa RC, eds, *Grayson's Diseases of the Cornea*. St Louis, CV, Mosby, 1999; 283-337.
107. Tabery HM. Corneal surface changes in Thygeson's superficial punctate keratitis: a clinical and noncontact photomicrographic in vivo study in the human cornea. *Eur J Ophthalmol* 2004; 14: 85-93.
108. Abbot RL, Forster RK. Superficial punctate keratitis of Thygeson associated with scarring and Salzmann's nodular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1979; 87: 296-298.
109. Fintelmann RE, Vastine DW, Bloomer MM, et al. Thygeson superficial punctate keratitis and scarring. *Cornea* 2012; 31: 1446-1448.