

Tratamiento con insulina tópica en pacientes con defecto epitelial persistente posúlceras grave de la córnea

Topical Insulin Therapy in Patients with Persistent Epithelial Defect Post-severe Corneal Ulceration

Dailenys Peña Mollineda^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0509-0466>

Mildrey Elsa Moreno Ramírez² <https://orcid.org/0000-0002-6439-6732>

Yoandra María Castillo Borges² <https://orcid.org/0000-0003-4128-5703>

Lainet Lorelys Saavedra Rodríguez² <https://orcid.org/0000-0003-4048-9720>

Daniel Yulius Mayea Díaz² <https://orcid.org/0000-0003-2317-6888>

¹Hospital Provincial Arnaldo Milián Castro. Villa Clara, Cuba

²Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: dailenyspm@gmail.com.cu

RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto y seguridad del tratamiento con insulina tópica en los pacientes con defecto epitelial corneal persistente.

Métodos: Se realizó un estudio exploratorio, preexperimental de antes-después con pacientes con diagnóstico de defecto epitelial persistente posúlceras corneal atendidos en el servicio de Córnea del Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer de septiembre del 2023 a mayo del 2024.

Resultados: Predominaron los pacientes mayores de 69 años de edad (38,9 %), sexo masculino (55,6 %) y afectación del ojo izquierdo (66,7 %). Los defectos epiteliales de 3,1 a 5 mm y 7 mm representaron el 33,3 % con una media de $5,2 \pm 2,6$ mm. El 72,2 % desarrolló vascularización corneal. Igual porcentaje logró la cicatrización total con una media de $19,4 \pm 10,1$ días. El tiempo de cicatrización en DEP ≤ 3 mm fue de $14,8 \pm 5,7$ días y se incrementó con el aumento del tamaño del

defecto. La media del tiempo de cicatrización fue de $15,0 \pm 0,0$ días para pacientes con córneas avasculares y $20,2 \pm 10,9$ días en las córneas vascularizadas. La mejor agudeza visual corregida inicial fue de percepción de luz a cuenta dedos en el 72,2 % y disminuyó a 50,0 % al concluir el tratamiento. Ningún paciente reportó efectos adversos.

Conclusiones: La insulina en colirio posee un efecto estimulador sobre la cicatrización de los defectos epiteliales persistentes posúlceras corneales sin efectos adversos.

Palabras clave: defecto epitelial corneal persistente; defecto epitelial refractario; insulina colirio; úlcera corneal.

ABSTRACT

Objective: To determine the effect and safety of topical insulin treatment in patients with persistent corneal epithelial defect.

Methods: An exploratory, pre-experimental before-after study was carried out with patients diagnosed with persistent epithelial defect after corneal ulcer treated at the Cornea Service of the Cuban Institute of Ophthalmology Ramón Pando Ferrer from September 2023 to May 2024.

Results: Patients older than 69 years of age (38.9 %), male sex (55.6 %) and left eye involvement (66.7 %) predominated. Epithelial defects of 3.1 to 5 mm and 7 mm accounted for 33.3 % with a mean of 5.2 ± 2.6 mm. 72.2 % developed corneal vascularization. The same percentage achieved total healing with a mean of 19.4 ± 10.1 days. Healing time in PED ≤ 3 mm was 14.8 ± 5.7 days and increased with increasing defect size. The mean healing time was 15.0 ± 0.0 days for patients with avascular corneas and 20.2 ± 10.9 days in vascularized corneas. Initial best corrected visual acuity was finger-count light perception in 72.2 % and decreased to 50.0 % at the conclusion of treatment. No patients reported adverse effects.

Conclusions: Insulin eye drops have a stimulatory effect on the healing of persistent post corneal ulcer epithelial defects without adverse effects.

Keywords: persistent corneal epithelial defect; refractory epithelial defect; insulin eye drops; corneal ulcer.

Recibido: 02/09/2024

Aceptado: 14/10/2024

Introducción

La *superficie ocular* (SO) es la unidad anatómica funcional que engloba diversas estructuras del ojo y sus anejos, y mantiene la adecuada transparencia corneal y protegen el ojo de la agresión externa. Bajo esta definición se incluye la conjuntiva, el limbo corneoescleral, la córnea y la película lagrimal, también se citan los párpados, las glándulas lagrimales y el sistema de drenaje lagrimal.⁽¹⁾

Tseng⁽²⁾ plantea cinco postulados esenciales respecto a la SO. En primer lugar, su salud depende de una estrecha relación entre ella y la película lagrimal y la estabilidad del filme lagrimal depende de los anejos externos y el mecanismo de protección de estos anejos se controla por una integración neuroanatómica eficaz. Las células madres del epitelio corneal se localizan en el limbo, y las células epiteliales necesitan del apoyo de los fibroblastos de estroma y de la matriz. Tal como se ve, para mantener el epitelio corneal íntegro es necesario un equilibrio anatómico y funcional entre todas las estructuras de la SO.⁽³⁾

La disrupción del entorno fisiológico demanda, entre otros factores, péptidos epiteliotróficos, vitaminas y neuropéptidos, que se suministran en condiciones normales por una película lagrimal íntegra.⁽²⁾ Cuando fracasa de la epitelización surgen los defectos epiteliales corneales persistentes (DECP), cuyo tratamiento constituye un desafío para el oftalmólogo.⁽³⁾

El *DECP* se define como un defecto epitelial de al menos dos semanas de duración, con mínimo dos milímetros de diámetro en su eje mayor, y sin mejoría a pesar del tratamiento convencional.⁽⁴⁾ La dificultad en la resolución del defecto puede responder a diversas causas como procesos traumáticos, infecciosos o degenerativos como la queratitis neurotrófica, aunque en ocasiones se origina por otras causas subyacentes como trastornos sistémicos como la diabetes, o elementos mecánicos como el uso de lentes de contacto.⁽⁵⁾

El tratamiento convencional de esta enfermedad estriba en el aporte de condiciones favorables para facilitar la cicatrización. Se usa por tanto lubricación intensiva,

retirada de tratamientos si se sospecha toxicidad epitelial, lentes de contacto de vendaje. Pero en los casos refractarios, se hace necesario encontrar sustitutos lagrimales que no solo humidifiquen la superficie ocular, sino que aporten factores de crecimiento deficitarios en estos pacientes.⁽⁶⁾ Es frecuente el fracaso de la epitelización, esto provoca que se mantenga el interés en la búsqueda de otras opciones que se centran cada vez más en el uso de tratamientos de acción múltiple, menos artificiales y sin potenciales alérgenos.⁽⁷⁾

En la actualidad, el colirio de insulina emerge como un fuerte aliado de los oftalmólogos para el tratamiento de problemas en relación con la superficie del ojo. Se ha utilizado con éxito para la resolución de defectos epiteliales por úlceras corneales de larga evolución, y en otras afecciones tales como el ojo seco.⁽³⁾ La escasez de datos homogéneos, el número limitado de estudios de la utilización insulina tópica en los defectos epiteliales persistentes, y el hecho de que en Cuba solo existe evidencia publicada sobre su uso en dos pacientes⁽⁸⁾ motivó conocer cuál será el efecto del tratamiento con insulina tópica en los pacientes con diagnóstico de defecto epitelial persistente posúlceras con el objetivo de determinar el efecto y seguridad del tratamiento con insulina tópica en los pacientes con defecto epitelial persistente posúlceras corneal.

Métodos

Se realizó un estudio exploratorio, preexperimental de tipo antes-después con pacientes con diagnóstico de defecto epitelial persistente (DEP) posúlceras corneal, que fueron atendidos en el servicio de Córnea del Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer en el período de septiembre del 2023 a mayo de 2024. La muestra quedó constituida por 18 pacientes, con más de 18 años de edad, de cualquier sexo, con diagnóstico previo de úlcera grave corneal, que dieron su consentimiento para participar en el estudio. Se excluyeron los pacientes con sepsis corneal activa, enfermedades sistémicas descompensadas, embarazo, parto y puerperio.

Las variables estudiadas fueron la edad, sexo, lateralidad, diagnóstico clínico, tamaño del defecto epitelial persistente, vascularización corneal, agudeza visual

mejor corregida, cicatrización, tiempo de cicatrización y presencia de efectos adversos.

A todos los pacientes se les realizó interrogatorio y examen físico oftalmológico exhaustivo, y se tomaron fotos con la cámara de teléfono inteligente para documentar el progreso del tratamiento. Las consultas de seguimiento se realizaron con una periodicidad semanal durante 60 días o hasta alcanzar la epitelización total. Cuando el paciente mostró signos de empeoramiento (aumento del tamaño del DEP, sepsis, adelgazamiento) o ausencia de cicatrización total en el período de estudio, se le indicó tratamiento convencional.

La dosis de insulina indicada fue de 1 gota cada 4 horas. El colirio fue preparado en el departamento de Farmacia hospitalaria del Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. El tiempo de duración de la formulación magistral fue de 30 días, conservado en refrigeración. Se mantuvo el tratamiento con antibiótico tópico profiláctico (moxifloxacino 1 gota cada 6 horas).

Formulación de la insulina colirio:

1. Tomar 0,1 mL del frasco de lágrima artificial con jeringa y aguja de insulina.
2. Inyectar 0,1 mL de Insulina rápida (100 UI por cada mL, se toma 10 UI).
3. Al final queda una concentración de 1 UI/mL.

La fuente primaria para la recolección de datos fue la historia clínica confeccionada a partir de los datos obtenidos por el interrogatorio y el examen físico. La información fue recogida en una planilla de recolección de datos en Microsoft Office Excel 2016 confeccionada para los efectos de la investigación. Para el tratamiento estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 27.0 para Windows.

Las medidas de resumen empleadas fueron la media y desviación estándar para las variables cuantitativas; frecuencias absolutas y relativas y porcentajes para las cualitativas. Para identificar la asociación de las variables se utilizó la prueba de la ji al cuadrado de independencia y los coeficientes de correlación (Pearson, Spearman) según correspondieron al tipo de variable, para estimar la intensidad de

la posible relación se utilizó la prueba t para comparación de medias en las variables cuantitativas.

En todos los casos se trabajó para un nivel de confianza del 95 %, prefijándose una zona crítica o de rechazo de 0,05, en relación con el valor de probabilidades p . La información luego de ser procesada se expresó en forma gráfica o tabular para su mejor comprensión. Finalmente, del análisis y contrastación de estos resultados emergieron las conclusiones del estudio, de las que se derivaron las respectivas recomendaciones.

Se cumplieron con las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki (https://web.archive.org/web/20180410194714id_/http://revistasar.org.ar/revistas/2009/numero_1/articulos/declaracion_helsinki.pdf), sobre las investigaciones con seres humanos. Se garantizó la total confidencialidad de los datos obtenidos. Se solicitó la firma del consentimiento informado a cada paciente.

Resultados

En la tabla 1 se presentan las características clínico-epidemiológicas de los pacientes estudiados. Se puede observar el predominio de los pacientes mayores de 69 años con 38,9 % seguido de las edades de 60 a 69 y de 40 a 49 años con 22,2 % cada uno. La media global de edad fue de $61,7 \pm 15,7$ años. El 55,6 % de la muestra correspondió al sexo masculino y el ojo más afectado fue el izquierdo con 66,7 %. En cuanto a las características clínicas (tabla 1), se evaluó el tamaño del defecto epitelial, la presencia de vascularización corneal, cicatrización y tiempo de cicatrización. El tamaño del DEP de 3,1 a 5 mm y mayor de 7 mm representaron el 33,3 % para cada grupo, y los defectos menores o iguales a 3 mm siguieron en orden de frecuencia (27,8 %). La media del tamaño fue de $5,2 \pm 2,6$ mm. El 72,2 % de los pacientes presentaron vascularización corneal e igual porcentaje alcanzó la cicatrización total. El tiempo medio de cicatrización fue de $19,4 \pm 10,1$ días y el 38,9 % requirió de 15 a 30 días para culminar este proceso.

Tabla 1 - Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con defecto epitelial persistente posúlceras corneal

Variables		N	%
Edad	30 – 39	1	5,6
	40 – 49	4	22,2
	50 – 59	2	11,1
	60 – 69	4	22,2
	>69	7	38,9
	Media ± DE	61,7 ± 15,7	
Sexo	Masculino	10	55,6
	Femenino	8	44,4
Lateralidad	Ojo derecho	6	33,3
	Ojo izquierdo	12	66,7
Tamaño del DEP (mm)	≤3	5	27,8
	3,1-5	6	33,3
	5,1-7	1	5,6
	>7	6	33,3
	Media ± DE	5,2 ± 2,6	
Vascularización corneal	Si	13	72,2
	No	5	27,8
Cicatrización	Sí	13	72,2
	No	5	27,8
Tiempo de cicatrización (días)	7-14	4	22,2
	15-30	7	38,9
	31-60	2	11,1
	Media ± DE	19,4 ± 10,1	

Cuando se analizó el tamaño del defecto epitelial persistente (tabla 2) se observó que en el grupo que logró la cicatrización total, el 27,8 % correspondía a tamaño igual o menor de 3 mm con una media de tiempo de cicatrización de $14,8 \pm 5,7$ días, seguido de los defectos mayores de 7 mm con 22,2 % y tiempo medio de cicatrización de $24,5 \pm 11,7$ días. El menor tiempo de cicatrización (6 días) se observó en un paciente con defecto epitelial de 5,1 a 7 mm. De los 5 casos clínicos en los que falló la cicatrización, tres (16,7 %) presentaban DEP con un tamaño de 3,1 a 5 mm y en dos (11,1 %) el defecto era mayor de 7 mm.

En cuanto a la vascularización, el 61,1 % de las córneas vascularizadas, cicatrizaron totalmente con una media de $20,2 \pm 10,9$ días y solo dos pacientes no lograron el cierre total. Cuando la córnea no presentaba vasos, dos pacientes (11,1 %) completaron la cicatrización en $15,0 \pm 0,0$ días y 3 (16,7 %) no lo lograron (tabla 2).

Tabla 2- Tamaño del defecto epitelial persistente y vascularización corneal según tiempo de cicatrización.

Variables		Tiempo de cicatrización				
		Cicatrización			No cicatrización	
		n	%	Media ± DE	n	%
Tamaño del DEP (mm)	≤3	5	27,8	14,8 ± 5,7	0	0,0
	3,1-5	3	16,7	21,7 ± 15,0	3	16,7
	5,1-7	1	5,6	6,0 ± 0,0	0	0,0
	>7	4	22,2	24,5 ± 11,7	2	11,1
Vascularización corneal	Sí	11	61,1	20,2 ± 10,9	2	11,1
	No	2	11,1	15,0 ± 0,0	3	16,7

Previo al inicio del tratamiento con colirio de insulina se realizó la evaluación de la agudeza visual mejor corregida, y se observó que el 72,2 % de los pacientes presentaban una visión entre percepción de luz y cuenta dedos y el 27,8 % se ubicaban entre 0,05 y 0,3 según la cartilla de Snellen. Al concluir el tratamiento, el 50,0 % de los pacientes poseían una agudeza visual mejor corregida de percepción de luz a cuenta dedos, seguido de 0,05 a 0,3 y de 0,4 a 0,6 con 22,2 % cada uno y un paciente (5,6 %) alcanzó una visión entre 0,7 y 1,0 de la cartilla de Snellen. De los 18 pacientes, 11 mejoraron visión y 7 mantuvieron la visión inicial (tabla 3).

Tabla 3 - Agudeza visual mejor corregida pre y postratamiento

Agudeza visual mejor corregida	Pretratamiento		Postratamiento	
	n	%	N	%
Percepción de luz-cuenta dedos	13	72,2	9	50,0
0,05-0,3	5	27,8	4	22,2
0,4-0,6	0	0,0	4	22,2
0,7-1,0	0	0,0	1	5,6
Min-Max	PL - 0,2		PL - 0,9	

En cuanto a la presencia de efectos adversos, el 100,0 % de los pacientes negó la presencia de molestias asociadas al uso del colirio de insulina.

Discusión

En la actual investigación la media de edad de los pacientes fue de 61,7 ± 15,7 años, la mayoría tenían más de 69 años, comportamiento similar a autores consultados como *Eleiwa*⁽⁹⁾ y *Balal*⁽¹⁰⁾ que en sus series de casos refieren una edad media 49,3 y 45,4 años, respectivamente. *Diaz* y otros⁽¹¹⁾ encontraron una edad media de 72,2

años. De forma general en cuanto al sexo predominaron los pacientes masculinos, lo que coincidió con *Quiroz*⁽¹²⁾ y *Seng*⁽¹³⁾. Así también en el estudio realizado por *Bastion* y otros,⁽¹⁴⁾ ocho pacientes eran masculinos. Contrario a los hallazgos anteriores, en el 2017 *Wang* y otros⁽¹⁵⁾ en una serie de seis casos con defectos epiteliales refractarios causados por úlceras neurotróficas, observaron que solo un caso era hombre. De esta manera también se comportaron los hallazgos de *Diaz* y otros,⁽¹¹⁾ pues de 21 ojos con afectación por diferentes enfermedades, 12 eran mujeres.

Consideramos que la superioridad de los DECP en pacientes mayores de 69 años, así como en aquellos del sexo masculino en el presente estudio, pudiera deberse a las comorbilidades presentes en las personas de estas edades, como la catarata que dificulta la visión y por consiguiente la realización de labores que pueden favorecer la ocurrencia de úlceras corneales, y como se sabe, los hombres son los que suelen llevar a cabo tareas que predisponen más a este tipo de situaciones.

En relación con la lateralidad, se observó que el ojo izquierdo fue el más afectado. Entre las investigaciones consultadas, solo un artículo⁽¹⁶⁾ presenta un caso clínico en el que el DECP era bilateral debido a una queratitis neurotrófica.

Se consideró de suma importancia identificar el tamaño del DECP en cada paciente previo al inicio del tratamiento, para de esta forma también evaluar el efecto del colirio de insulina. *Galvis*⁽¹⁷⁾ y *Balal*⁽¹⁰⁾ muestran en sus reportes una media de 6,4 mm. Similar al anterior resultado, *Giannaccare* y otros⁽¹⁸⁾ publicaron un paciente con queratitis neurotrófica con un defecto de 7 mm. En el 2020, *Tong* y otros⁽¹⁶⁾ notificaron un caso con afectación bilateral, el ojo derecho con un diámetro de 7,5 mm, y el izquierdo de 5 mm. Estos resultados son superiores a de la presente investigación en la cual se observó una media de $5,2 \pm 2,6$ mm.

Una de las principales razones que intervienen en la claridad óptica de la córnea es la ausencia de vasos sanguíneos, debido a la existencia de un número de factores que previenen su entrada, lo que se conoce como *privilegio angiogénico*. La presencia de vascularización corneal se asocia a procesos como infección, inflamación, hipoxia, trauma, degeneración corneal y trasplante corneal que rompen este privilegio creando un círculo vicioso. El calibre y la profundidad que pueden

alcanzar los vasos sanguíneos en la córnea depende del grado de actividad del proceso que lo generó y el tiempo de evolución.⁽¹⁹⁾

En la presente investigación, más de la mitad de los pacientes presentaban vascularización corneal. Consideramos que el defecto epitelial apareció luego de lograrse el control de la infección por lo que la presencia de vasos podría estar asociada al diagnóstico inicial y no al propio defecto epitelial, lo que a su vez justificaría el escaso número de investigaciones que reportan la presencia de vasos sanguíneos en defectos epiteliales persistentes. *Tong* y otros⁽¹⁶⁾ publicaron un caso clínico con queratitis neurotrófica bilateral que presentó vasos de neoformación en ambos ojos. *Giannaccare* y otros⁽¹⁸⁾ también citaron este dato en su estudio de un paciente cuyo defecto epitelial tenía vasos profundos.

De los factores vitales para determinar el efecto del tratamiento con insulina tópica, el número de casos que logró la cicatrización del DECP y el tiempo en que se logró fueron evaluados en la actual investigación. Aunque la mayoría de los pacientes lograron la epitelización total, en cinco casos clínicos este proceso falló. Se debe señalar que, a pesar de esto, en todos los casos, el defecto sí disminuyó su tamaño con respecto a la medida al inicio del tratamiento.

En cuanto al grupo de pacientes en los que no se completó la cicatrización, se comportó de forma semejante a estudios como el de *Díaz* y otros,⁽¹¹⁾ en el que el 19,0 % no llegó a cicatrizar del todo, pero sí presentaron disminución del tamaño. También ocurrió así en los reportes de *Eleiwa* y otros,⁽⁹⁾ pues el 20,0 % no logró la epitelización y estuvieron representados por portadores de queratitis neurotrófica estadio 3. En concordancia, *Balal* y otros⁽¹⁰⁾ refirieron que dos de los 11 ojos en estudio, uno logró reducción del tamaño, y el otro tuvo poca respuesta.

En el presente estudio, la media del tiempo de cicatrización fue de $19,4 \pm 10,1$ días, inferior al reportado por *Díaz* y otros⁽¹¹⁾ que muestran un 81,0 % de cicatrización total en un tiempo medio de 28,3 días. El caso clínico de *López* y otros⁽²⁰⁾ alcanzaron el cierre completo del defecto epitelial a los 32 días del inicio del tratamiento con insulina tópica. *Giannaccare* y otros⁽¹⁸⁾ presentaron un paciente con curación completa a los 20 días. En el estudio sobre DECP por queratitis neurotrófica de *Soares* y otros,⁽²¹⁾ el 90,0 % logró la completa reepitelización corneal, que fue menor

en el estadio 2 con una media de 18 días respecto al estadio 3 con un tiempo medio de 29 días.

Se realizó un análisis entre el tiempo de cicatrización y las variables tamaño del DEP y presencia de vascularización con el objetivo de identificar posibles factores que favorecen o retrasan la cicatrización. En relación con el tamaño, la media de cicatrización en los defectos más pequeños (menores o igual a 3 mm) fue de $14,8 \pm 5,7$ días y este se incrementó hasta los $24,5 \pm 11,7$ días en aquellos mayores de 7 mm. El menor tiempo de cicatrización (6 días) se observó en un paciente con defecto epitelial de 5,1 a 7 mm. En cuanto a la vascularización corneal, a pesar de que predominaron los pacientes con presencia de vasos y que la mayoría de ellos, lograron la cicatrización total, la media de días para lograrlo fue menor entre los pacientes sin vascularización con 15 días frente a $20,2 \pm 10,9$ días para los que había desarrollado neovasos. A pesar de estos resultados, no se puede llegar a conclusiones robustas debido al tamaño de la muestra del estudio realizado.

Se conoce que, en ciertas situaciones que afectan la córnea, al estar privada del aporte de suficiente oxígeno, crecen vasos que sobrepasan el limbo para así ayudar a resolver la situación existente.⁽¹⁹⁾ *Tong*⁽¹⁶⁾ y *Giannaccare* y otros⁽¹⁸⁾ mencionan neovasos en asociación a las lesiones de sus pacientes, y ambos estudios refieren que se logró la cicatrización en 7 y 20 días, respectivamente.

El objetivo fundamental del tratamiento del DEP es lograr la rápida reepitelización y minimizar las temidas complicaciones secundarias como la infección, perforación y cicatrización corneal. En resumen, el tratamiento va dirigido a recuperar la homeostasia de la superficie ocular y por ende la agudeza visual. La discapacidad visual que puede generar un defecto epitelial no tratado adecuadamente tiene un elevado impacto sobre el individuo ya que afecta su capacidad de interactuar con otras personas y su independencia, en otras palabras, su calidad de vida.

Al inicio del tratamiento la mayoría de los pacientes poseían una agudeza visual mejor corregida de percepción de luz y cuenta dedos que se mantuvo en la mitad de los casos clínicos al concluir el tratamiento con insulina. En general, se produjo mejoría de la visión en 11 pacientes, siete mantuvieron la visión inicial y no se observó empeoramiento de la visión en ningún caso. Se debe tener en cuenta que se trata de un grupo de pacientes con antecedentes recientes de úlcera corneal y

defecto epitelial activo, por lo que el proceso de cicatrización que ocurre a nivel corneal aún no ha concluido, y por ende la agudeza visual obtenida puede mejorar aún más. La agudeza visual final en pacientes con úlceras corneales está condicionada por la localización del proceso infeccioso (central o periférica) y del defecto epitelial, por la densidad de la opacidad residual al lograrse el cierre del DECP (mácula, nebécula, leucoma), además del estado del limbo corneal que puede dañarse en mayor o menor medida por el proceso infeccioso-inflamatorio desencadenado por la úlcera corneal y por el efecto del tratamiento intensivo que requieren los pacientes con esta afección. Por otro lado, el objetivo del tratamiento con insulina colirio no es directamente la recuperación de la agudeza visual, sin embargo, los resultados observados en la presente investigación son alentadores y ameritan un seguimiento a largo plazo.

Entre la literatura consultada, únicamente *Tong* y otros⁽¹⁶⁾ hacen referencia a la agudeza visual en un caso clínico con queratitis neurotrófica bilateral, cuya agudeza visual en el ojo derecho mejoró con el uso de insulina, de 20/150 inicial a 20/70 final. El ojo izquierdo tenía 20/200 y se mantuvo así.

La ausencia de toxicidad de la insulina sobre la superficie ocular en humanos se reporta desde los estudios de *Bartlett* y otros.⁽²²⁾ En esta investigación no se reportó efecto adverso. La literatura consultada registra la ausencia de efectos adversos como indicador importante del efecto del colirio de insulina. Tal es el caso de *Quiroz* y otros,⁽¹²⁾ quienes no reportaron efectos adversos. *Seng* y otros⁽¹³⁾ también los niegan en sus pacientes con DECP poscirugía vítreo retiniana. *Díaz* y otros⁽¹¹⁾ documentaron que la insulina fue bien tolerada por todos los participantes. En la serie de 19 pacientes de *Eleiwa* y otros⁽⁹⁾ no hubo efectos adversos en ninguno de ellos. Los casos que trataron *Soares* y otros⁽²¹⁾ cursaron sin alteraciones durante el seguimiento. En el 2017, *Wang* y otros⁽¹⁵⁾ señalaron que uno de sus seis pacientes desarrolló queratopatía cristalina, probablemente causada por el uso crónico de esteroide tópico y no se observaron otros efectos colaterales sistémicos o locales. Podemos concluir que el tratamiento con insulina tópica promueve la reducción del tamaño del defecto epitelial persistente posúlceras corneal y facilita la epitelización corneal en un promedio de 15 a 30 días en la mayoría de los pacientes con estabilidad de la agudeza visual y sin reporte de reacciones adversas.

La limitación del estudio radica en el pequeño tamaño muestral. La literatura disponible en su mayoría se limita a la presentación de casos clínicos aislados. Se sugiere realizar estudios con diseños más robustos.

Referencias bibliográficas

1. Fine BS, Yanoff M. Ocular Histology. 2a ed. Hagerstown: Harper and Row; 1979 [acceso 06/07/2023]. Disponible en: <https://archive.org/details/ocularhistologyt0000fine/page/370/mode/2up>
2. Tseng SC, Tsubota K. Important concepts for treating ocular surface and tear disorders. Am J Ophthalmol. 1997 [acceso 06/07/2023];124:825-35. DOI: [10.1016/s0002-9394\(14\)71700-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)71700-3)
3. Stuard WL, Titone R, Robertson DM. The IGF/Insulin-IGFBP Axis in Corneal Development, Wound Healing, and Disease. Front Endocrinol. 2020;11:24. DOI: [10.1080/13543784.2019.1677605](https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1677605)
4. Vaidyanathan U, Hopping GC, Liu HY, Somani AN, Ronquillo YC, Hoopes PC, et al. Persistent Corneal Epithelial Defects: A Review Article. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2019 [acceso 06/07/2023];8(3):163-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31598519/>
5. De la Sen Corcuera B. Optimización de formulaciones de plasma rico en factores de crecimiento para su uso oftalmológico [tesis de Doctorado]. [España]: Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). 2022 [acceso 04/08/2023]. Disponible en: <https://produccioncientifica.usal.es/investigadores/818918/tesis>
6. Tarvestad-Laise KE, Ceresa BP. Modulación de la señalización del receptor del factor de crecimiento para promover la homeostasis epitelial corneal. Celdas, 2023;12(23):2730. DOI: [10.3390/cells12232730](https://doi.org/10.3390/cells12232730)
7. NaPier E, Camacho M, McDevitt TF, Sweeney AR. Neurotrophic keratopathy: current challenges and future prospects. Ann Med. 2022;54(1):666-73. DOI: [10.1080/07853890.2022.2045035](https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2045035)
8. Pérez Parra Z, Moreno Ramírez M, Campos Basterrechea N, León Rodríguez Y, Hernández Fernández Y. Insulina tópica en el tratamiento del defecto epitelial

- persistente posúlceras corneal grave. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2023 [acceso 06/07/2023];36(4):e1833. Disponible en: <https://revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/1833>
9. Eleiwa TK, Khater AA, Elhusseiny AM. Topical insulin in neurotrophic keratopathy after diabetic vitrectomy. *Sci Rep*. Mayo 2024. DOI: [10.1038/s41598-024-60699-y](https://doi.org/10.1038/s41598-024-60699-y)
10. Balal S, Din N, Ashton C, Ahmad S. Healing of Chemical Injury-Related Persistent Corneal Epithelial Defects with Topical Insulin. *Cornea*. 2023;42(8):1000-4. DOI: [10.1097/ICO.0000000000003145](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000003145)
11. Diaz-Valle D, Burgos-Blasco B, Gegundez-Fernandez JA, Garcia-Caride S, Puebla-Garcia V, Peña-Urbina P, *et al*. Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(5):2280-6. DOI: [10.1177/1120672120958307](https://doi.org/10.1177/1120672120958307)
12. Quiroz-Mendoza JL, García-Roa M, Romero-Morales V, Valera-Cornejo D, Vázquez-Membrillo M, Ramírez-Neria P, *et al*. Ensayo clínico de insulina tópica y hialuronato sódico en el tratamiento del defecto epitelial producido por el desbridamiento corneal transquirúrgico durante la vitrectomía vía pars plana en diabéticos. *Rev Mex Oftalmol*. 2021;95(2):63-70. DOI: [10.24875/RMO.M20000146](https://doi.org/10.24875/RMO.M20000146)
13. Seng F, Amin A, Mushawiathi M, Umi Kalthum N, Mae-Lynn CB. Randomized Controlled Trial of Topical Insulin for Healing Corneal Epithelial Defects Induced During Vitreoretinal Surgery in Diabetics. *Asia Pac J Ophthalmology (Phila)*. 2017;6(5):418-24. DOI: [10.22608/APO.201780](https://doi.org/10.22608/APO.201780)
14. Bastion ML, Ling KP. Topical insulin for healing of diabetic epithelial defects?: A retrospective review of corneal debridement during vitreoretinal surgery in Malaysian patients. *Med J Malaysia*. 2013 [acceso 21/07/2023];68(3):208-16. Disponible en: <https://www.e-mjm.org/2013/v68n3/topical-insulin.pdf>
15. Wang AL, Weinlander E, Metcalf BM, Barney NP, Gamm DM, Nehls SM, *et al*. The use of topical insulin to treat refractory neurotrophic corneal ulcers. *Cornea*. 2017;36(11):1426-8. DOI: [10.1097/ICO.0000000000001297](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001297)
16. Tong CM, Lovieno A, Yeung SN. Topical insulin for neurotrophic corneal ulcers. *Can J Ophthalmol*. 2020;55(5):e170-2. DOI: [10.1016/j.jcjo.2020.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2020.04.001)

17. Galvis V, Niño CA, Tello A, Grice JM, Gómez MA. Topical insulin in neurotrophic keratopathy after resection of acoustic neuroma. Arch Soc Esp Oftalmol. 2019;94(2):100-4. DOI: [10.1016/j.ofal.2018.06.003](https://doi.org/10.1016/j.ofal.2018.06.003)
18. Giannaccare G, Coco G, Rossi C, Borselli M, Lucisano A, Vaccaro S, et al. Combined Use of Therapeutic Hyper-CL Soft Contact Lens and Insulin Eye Drops for the Treatment of Recalcitrant Neurotrophic Keratopathy. Cornea. 2024;43(1):120-124. DOI: [10.1097/ICO.0000000000003361](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000003361)
19. Rivera A. Neovascularización corneal: complicación por lentes de contacto. Clínica de ojos Roatán. 2022 [acceso 06/07/2023]. Disponible en: <https://drreichmann.com/neovascularizacion-corneal-complicacion-por-lente-de-contacto/>
20. López Sangros I, Karlsruher Riegel G, Pérez Rivasés G, Izquierdo Maza J, Cortés Rodríguez FJ, Rivas Estepa MM, et al. Resolución de un defecto epitelial persistente mediante aplicación de insulina tópica en un paciente con queratopatía neurotrófica, a propósito de un caso clínico. Revista electrónica de PortalesMedicos.com. 2022. [acceso 06/07/2023]. Disponible en: <https://n9.cl/dkv0o>
21. Soares RJDSM, Arêde C, Sousa Neves F, da Silva Fernandes J, Cunha Ferreira C, Sequeira J, et al. Topical insulin-utility and results in refractory neurotrophic keratopathy in stages 2 and 3. Cornea. 2022;41(8):990-994. DOI: [10.1097/ICO.0000000000002858](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002858)
22. Bartlett JD, Turner-Hensen A, Atchinson JA, Woolley TW, Pillion DJ. Toxicity of insulin administered chronically to human eye in vivo. J Ocul Pharmacol Th. 1994;10(1):101-7. DOI: [10.1089/jop.1994.10.101](https://doi.org/10.1089/jop.1994.10.101)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Dailenys Peña Mollineda.

Análisis formal: Mildrey Elsa Moreno Ramírez.

Investigación: Yoandra María Castillo Borges.

Metodología: Lainet Lorelys Saavedra Rodríguez.

Administración del proyecto: Daniel Yulius Mayea Díaz.

Supervisión: Dailenys Peña Mollineda.

Validación: Mildrey Elsa Moreno Ramírez.

Redacción-borrador-original: Yoandra María Castillo Borges.

Redacción, revisión y edición: Dailenys Peña Mollineda.