

**Uso de insulina tópica en la reepitelización de úlceras corneales refractarias
en pacientes adultos atendidos en un centro oftalmológico**

Catalina Navarrete Ospina

Residente Especialización en Oftalmología
Fundación Universitaria Sanitas

Tutor temático

Holguín Romero Luis Daniel
Oftalmólogo
Fundación Universitaria Sanitas
Visionía

Tutor metodológico

Juliana Vanessa Rincón López
Johana Benavides Cruz
Unidad de Investigación
Fundación Universitaria Sanitas

Grupo de investigación: Visión Colombia
Línea de investigación: Segmento anterior y catarata
Bogotá, Colombia
Julio de 2026

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

La Fundación Universitaria Sanitas no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo.

Contenido

Resumen	5
1. Planteamiento del problema	6
1.1. Pregunta de investigación	7
2. Justificación	7
3. Marco teórico	9
4. Estado del arte	11
Síntesis narrativa de los estudios incluidos	11
5. Objetivo general	13
5.1. Objetivos específicos	13
6. Metodología	14
6.1. Tipo y diseño de estudio	14
6.2. Ubicación espacio-temporal	14
6.3. Población blanco	14
6.4. Población de estudio	14
6.5. Criterios de inclusión	14
6.6. Criterios de exclusión	14
6.7. Tamaño y selección de la muestra	15
6.8. Matriz de variables	15
6.9. Fuentes de información	17
6.10. Estandarización de mediciones	17
6.11. Sistematización de la información	18
6.12. Control de calidad de la información	18
6.13. Conducción del estudio	19
6.14. Análisis de la información	20
6.15. Control de sesgos	20
7. Cronograma de actividades	20
8. Consideraciones éticas	21

9.	Productos esperados	22
10.	Presupuesto	22
11.	Resultados	23
12.	Discusión	30
13.	Conclusión	32
14.	Referencias	34

Resumen

Introducción: Las úlceras corneales refractarias representaron un reto terapéutico debido a su resistencia al tratamiento convencional y el riesgo de complicaciones visuales. La insulina tópica ya había demostrado efectos promotores de cicatrización en otros tejidos, aunque su uso oftálmico era limitado

Objetivo: Describir la evolución clínica y la reepitelización corneal en pacientes adultos con úlceras corneales refractarias tratadas con insulina tópica en un centro oftalmológico en Bogotá, Colombia.

Métodos: Se realizó una serie retrospectiva de 10 pacientes ≥ 18 años con úlceras corneales refractarias, tratados con insulina tópica a 1 UI/mL cada 6 horas. Se evaluaron características clínicas, tiempo hasta la reepitelización y presencia de eventos adversos durante un seguimiento de hasta 90 días. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de la información.

Resultados: Siete pacientes (70%) lograron epitelización completa, con una mediana de tiempo de 33 días (RIC: 28–37.5). En los casos no epitelizados, se observó reducción parcial del tamaño del defecto. No se reportaron efectos adversos.

Conclusiones: La insulina tópica podría representar una opción terapéutica segura, económica y eficaz en el tratamiento de úlceras corneales refractarias. Se requieren estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos.

Palabras clave: Úlcera de la Córnea; Insulina; Preparaciones Oftálmicas; Regeneración Tisular; Cicatrización de Heridas.

1. Planteamiento del problema

Las úlceras corneales avanzadas son lesiones graves que se presentan en la superficie corneal y constituyen un desafío clínico debido a su pobre respuesta a los tratamientos convencionales disponibles y a sus consecuencias asociadas con un deterioro visual irreversible, como el *melting* y la perforación corneal (1). Los defectos persistentes del epitelio corneal se consideran cuando existe una alteración de la reepitelización después de 14 días de tratamiento médico de primera línea (2). La persistencia del defecto en las capas epiteliales y del estroma genera una mayor susceptibilidad a complicaciones como infecciones, perforación y pérdida de la visión (3).

Actualmente, las úlceras corneales se consideran una patología frecuente (3). A nivel mundial, se estima que ocurren entre 1,5 y 2 millones de casos de úlceras corneales infecciosas cada año (4,5). En Estados Unidos se presentan alrededor de 200 000 casos anuales de úlceras corneales refractarias al tratamiento (4). Estas úlceras representan una de las principales causas de ceguera monocular a nivel global, lo que genera una importante carga económica debido al manejo crónico de la enfermedad y a los costos derivados de la discapacidad visual. Además, el deterioro de la calidad de vida de los pacientes se asocia con un mayor riesgo de caídas y fracturas, así como con un mayor aislamiento social (6).

Este estudio tuvo como propósito contribuir a este vacío en el conocimiento, considerando que la evidencia disponible provenía principalmente de estudios internacionales y que no se disponía de investigaciones realizadas en población colombiana. Para ello, se describió la evolución clínica y la reepitelización corneal en pacientes con úlceras corneales refractarias tratados con insulina tópica.

1.1. Pregunta de investigación

¿Cuál es la evolución clínica y la reepitelización corneal de los pacientes con úlceras corneales refractarias tratados con insulina tópica en un centro oftalmológico de Bogotá, Colombia, durante el período 2023-2025?

2. Justificación

El manejo de las úlceras corneales se basa en tratamientos médicos y quirúrgicos (7). Dentro del manejo médico se dispone de lágrimas artificiales, antibióticos tópicos, antiinflamatorios, lentes de contacto terapéuticos, suero autólogo, plasma rico en plaquetas e inmunosupresores (7,8). El manejo quirúrgico incluye el uso de membrana amniótica, el desbridamiento y la queratoplastia (7). Dado que las úlceras corneales refractarias representan un desafío por su falta de respuesta al tratamiento de primera línea, es necesaria la búsqueda de alternativas terapéuticas que permitan disminuir las complicaciones asociadas con esta patología (1).

La insulina tópica es una hormona conocida por su papel en el metabolismo de la glucosa. Además de sus efectos metabólicos, se ha demostrado que posee propiedades promotoras de la cicatrización y de la proliferación celular (9). Aunque su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, se ha identificado la presencia de receptores de insulina en los queratocitos y en las células epiteliales corneales, los cuales desempeñan un papel importante en la diferenciación y proliferación de estas células (7).

El uso de insulina tópica en oftalmología fue descrito por primera vez en 1945 por Aynsley, quien presentó un reporte de cinco casos en los que describió la efectividad de este tratamiento en pacientes con úlceras corneales refractarias (10). Desde entonces, se han realizado pocos estudios que evalúen su efectividad; sin embargo, la evidencia disponible sugiere que la insulina tópica constituye una

alternativa eficaz y relativamente económica en comparación con otros tratamientos médicos (1,9–11). En promedio, la preparación de la insulina puede costar alrededor de 20 dólares, mientras que alternativas como el suero autólogo pueden alcanzar un costo cercano a cuatro veces superior y, además, requieren dos extracciones de sangre para su elaboración. Por su parte, terapias más recientes como el cenegermin pueden tener un costo aproximado de 13 000 dólares (11).

A pesar de los avances clínicos y quirúrgicos, las opciones terapéuticas disponibles continúan siendo insuficientes para algunos pacientes, por lo que siguen siendo necesarias nuevas estrategias terapéuticas. Los hallazgos obtenidos aportaron evidencia sobre esta intervención con el fin de ampliar las opciones terapéuticas disponibles, mejorar los resultados de la reepitelización y prevenir la pérdida de la agudeza visual.

3. Marco teórico

La córnea es un tejido avascular que cumple importantes funciones de barrera y constituye el principal elemento refractivo del ojo. Está formada por cinco capas: tres capas celulares (epitelio, estroma y endotelio) y dos membranas (membrana de Bowman y membrana de Descemet) (12). Las úlceras corneales se presentan cuando existe una disrupción de las células de la capa epitelial de la córnea, la cual puede ser secundaria a traumatismos, lesiones químicas, procesos inflamatorios, alteraciones metabólicas, causas iatrogénicas o enfermedades autoinmunes. La cicatrización corneal es un proceso complejo que involucra múltiples etapas, entre ellas la migración, proliferación y diferenciación de las células epiteliales provenientes del limbo corneal. La reepitelización, en particular, es fundamental para restaurar la integridad de la superficie ocular y la función corneal. Diversos factores, como el estado de salud del paciente, la presencia de infección y la respuesta inflamatoria, pueden influir en este proceso (13). Entre las 24 y 30 horas posteriores a la lesión se inicia la mitosis, que restaura la población de células basales a partir de las células madre localizadas en el limbo. Por lo tanto, en pacientes sanos una lesión corneal suele repararse completamente entre los 7 y 14 días (7). Los defectos persistentes del epitelio corneal se consideran cuando existe una alteración de la reepitelización después de 14 días de tratamiento médico de primera línea (2). Este defecto puede generar una mayor susceptibilidad a complicaciones como infecciones, perforación y pérdida de la visión (4).

La insulina es una hormona conocida principalmente por su papel en la regulación de los niveles de glucosa. Actúa uniéndose a sus receptores en la membrana plasmática, activando la tirosina quinasa, lo que induce la translocación de los transportadores de glucosa desde el citoplasma hacia la superficie celular y facilita la entrada de glucosa a la célula, reduciendo así los niveles de glucosa en sangre (14). Se ha sugerido que la insulina puede estimular la proliferación celular,

favorecer la angiogénesis y modular la respuesta inflamatoria local, efectos que podrían ser beneficiosos en la cicatrización corneal (9). Aunque el mecanismo fisiopatológico mediante el cual participa en la curación de las úlceras corneales no se conoce completamente, se ha demostrado la presencia de receptores de insulina e IGF-1 en la membrana plasmática y el citoplasma de las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva (15). Asimismo, se ha demostrado que la exposición del epitelio corneal a la insulina favorece el cierre de las heridas mediante el aumento de la migración celular a través de las vías ERK1/2 y PI3-quinasa (16).

Actualmente, no existe consenso sobre la preparación y la concentración de la insulina tópica para uso oftalmológico. Los estudios describen concentraciones que varían entre 1 UI/mL y 100 UI/mL (1). Fai et al. (17) realizaron el único estudio que evaluó la efectividad de la insulina tópica según su concentración y demostraron que una concentración de 25 UI/mL fue superior, al lograr una tasa de reepitelización del 100 % a las 72 horas de tratamiento, en comparación con las concentraciones de 50 y 100 UI/mL. En cuanto a la preparación, se han utilizado diferentes tipos de insulina, como insulina regular, insulina glargina e insulina de acción rápida, todas diluidas en diferentes lubricantes oculares (1).

Los estudios de efectividad determinan los resultados que alcanzan las intervenciones cuando se implementan en los servicios o programas de salud. En consecuencia, evalúan los resultados obtenidos bajo condiciones habituales de atención (18,19). Uno de los desenlaces más importantes en este tipo de estudios es la accesibilidad para la población, la cual depende de factores como la distancia, el tiempo y los costos requeridos para recibir la intervención. La efectividad de una intervención o programa corresponde al producto de tres componentes: la calidad, la cobertura y la eficacia cuando se implementa en condiciones reales de práctica clínica (19,20). Los estudios dirigidos a evaluar la

efectividad suelen realizarse mediante diseños observacionales, ya que permiten valorar las intervenciones en condiciones cotidianas de atención (20).

4. Estado del arte

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Límites	Resultados	Seleccionados
Medline (Pubmed)	((("Corneal Ulcer"[Mesh]) OR (Epithelial corneal defect)) AND ("Insulin"[Mesh])	Texto completo Inglés, Español	21	3
Embase	'cornea ulcer'/exp AND ('insulin'/exp OR 'topical insulin')	Texto completo Inglés, Español	28	1
Total			49	4

Síntesis narrativa de los estudios incluidos

Una revisión sistemática sobre la efectividad de la insulina tópica en el tratamiento de patologías de la superficie corneal, realizada en 2022 por Castro Mora et al. (1) incluyeron nueve estudios con un total de 180 pacientes. Los autores concluyeron que la insulina tópica puede constituir una alternativa terapéutica para el tratamiento de las úlceras corneales persistentes. Asimismo, evidenciaron una mayor eficacia con concentraciones bajas de insulina tópica (1–25 UI/mL), el uso de insulinas de acción intermedia y una mejor respuesta en pacientes con úlceras

corneales refractarias de origen neurotrófico o secundarias a cirugía vitreorretiniana.

Un estudio prospectivo no aleatorizado realizado por Díaz et al. (7) en 2020 evaluó el uso de insulina tópica en 21 pacientes con defectos epiteliales corneales persistentes refractarios. Los pacientes recibieron insulina tópica a una concentración de 1 UI/mL, administrada cuatro veces al día. Los autores concluyeron que este tratamiento puede promover y acelerar la reepitelización corneal en pacientes con úlceras corneales refractarias, además de presentar una alta tolerabilidad y una buena relación costo-efectividad. Durante el seguimiento, 17 pacientes (81 %) lograron la reepitelización completa de la úlcera, mientras que el 19 % restante presentó persistencia del defecto epitelial, aunque con una reducción de hasta el 91 % del área inicial.

En 2017, Wang et al. (9) realizaron un estudio retrospectivo en seis pacientes con úlceras corneales neurotróficas refractarias tratados con insulina tópica. Los pacientes recibieron una concentración de 1 UI/ml administrado dos o tres veces al día. Los autores concluyeron que la insulina tópica constituye un tratamiento simple y eficaz para este tipo de lesiones, ya que todos los pacientes alcanzaron una reepitelización corneal completa entre los 7 y 25 días posteriores al inicio del tratamiento.

En un estudio retrospectivo de casos y controles publicado en 2022, Díaz et al. (18) revisaron las historias clínicas de 61 pacientes con defecto epitelial persistente tratados con insulina tópica y de 23 pacientes tratados con suero autólogo. Los autores concluyeron que la insulina tópica fue un tratamiento eficaz y seguro para favorecer la cicatrización del defecto epitelial corneal. La reepitelización completa se logró en el 84 % de los pacientes que recibieron insulina tópica, en comparación con el 48 % de aquellos tratados con suero autólogo. Además, el tiempo medio hasta la reepitelización fue de $32,6 \pm 28,3$ días

en el grupo tratado con insulina y de $82,6 \pm 82,4$ días en el grupo tratado con suero autólogo. Estos resultados mostraron un mejor desempeño de la insulina tópica en comparación con el suero autólogo, por lo que podría considerarse como tratamiento de primera línea.

5. Objetivo general

Describir la evolución clínica y la reepitelización corneal en pacientes adultos con úlceras corneales refractarias tratados con insulina tópica en un centro oftalmológico de Bogotá, Colombia.

5.1. Objetivos específicos

- Caracterizar clínica y socio demográficamente a los pacientes con úlceras corneales refractarias que requieren manejo con insulina tópica.
- Describir el tiempo requerido para la reepitelización de las úlceras corneales refractarias en los pacientes tratados con insulina tópica.
- Describir la mejor agudeza visual corregida previa al tratamiento y posterior al tratamiento.
- Describir la presencia de efectos adversos con el uso de insulina tópica.

6. Metodología

6.1. Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional tipo serie de casos.

6.2. Ubicación espacio-temporal

Oftalmosanitas entre 2023 –2025.

6.3. Población blanco

Pacientes adultos diagnosticados con úlcera corneal refractaria.

6.4. Población de estudio

Pacientes adultos que acuden a consulta por oftalmología en Oftalmosanitas entre 2023 –2025 a quienes se les diagnosticó úlcera corneal refractaria.

6.5. Criterios de inclusión

- Pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico de úlcera corneal refractaria (tras 72 horas de tratamiento estándar con lubricante plasma fresco congelado y/o suero autólogo).
- Úlceras corneales iguales o mayores a 2mm de diámetro independiente de su ubicación.
- Pacientes manejados con insulina tópica.

6.6. Criterios de exclusión

- Pacientes que recibieron intervención quirúrgica para el manejo de úlcera corneal (membrana amniótica, desbridamiento corneal o queratoplastia).
- Pacientes con antecedente de distrofia corneal.
- Pacientes con historia clínica incompleta.
- Pacientes que se trasladen a otra entidad promotora de salud previo a completar el seguimiento.

- Pacientes que fallezcan previo a completar el seguimiento.

6.7. Tamaño y selección de la muestra

Se incluyeron todos los casos de pacientes con úlcera corneal manejados con insulina durante el periodo del estudio por conveniencia.

6.8. Matriz de variables

Nombre	Definición operativa	Naturaleza	Escala o nivel de medición	Unidad de medición
Edad	Edad del paciente en años cumplidos	Cuantitativa nominal	Discreta	Años cumplidos según fecha de nacimiento
Sexo	Sexo del paciente según documento de identidad	Cualitativa	Nominal dicotómica	1= Masculino 2= Femenino
Comorbilidades sistémicas asociadas	Condición médica que causa, es causada o está relacionada con otra condición médica en el mismo sujeto	Cualitativa	Nominal policotómica	0= Ninguna 1= Cardiovascular 2= Respiratorio 3= Gastrointestinal 4= Musculo-esquelético 5= Inmunológico 6= Neurológico 7= Metabólica 8= Otra
Comorbilidades oftalmológicas asociadas	Condición médica que causa, es causada o está relacionada con otra condición médica en el mismo sujeto	Cualitativa	Nominal policotómica	0= Ninguna 1= Alteración en cristalino 2= Alteración en Conjuntiva 3= Alteración en

				Retina 4= Alteración en Úvea
Etiología de los defectos epiteliales persistentes	Forma y mecanismo en el que ocurre un defecto epitelial	Cualitativa	Nominal policotó-mi ca	1= Infecciosa 2= Neurotrófica 3= Trauma
Agudeza visual al momento del diagnóstico	Medida de la capacidad del sistema visual para detectar, reconocer o resolver detalles especiales en una prueba de alto contraste con buena iluminación	Cualitativa	Ordinal	20/20, 20/25, 20/30, 20/40, 20/50, 20/70, 20/100, 20/200, >20/400.
Agudeza visual en cada control	Medida de la capacidad del sistema visual para detectar, reconocer o resolver detalles especiales en una prueba de alto contraste con buena iluminación	Cualitativa	Ordinal	20/20, 20/25, 20/30, 20/40, 20/50, 20/70, 20/100, 20/200, >20/400
Tamaño de la úlcera corneal al momento del diagnóstico	Mayor longitud horizontal y vertical del defecto epitelial	Cuantitativa nominal	Continua	mm
Tamaño de la úlcera corneal en cada control	Mayor longitud horizontal y vertical del defecto epitelial	Cuantitativa nominal	Continua	mm
Tiempo desde el diagnóstico del defecto epitelial	Días desde que se realizó el diagnóstico de úlcera corneal	Cuantitativa nominal	Discreta	Días

Tratamientos para úlcera corneal	Tratamiento adicional	Cualitativa	Nominal policotómica	1= Lubricante 2= Suero autólogo 3= Antibiótico 4= Antifúngicos 5= Antivirales 6= Otro
Epitelización completa	¿Se logró epitelización completa del defecto?	Cualitativa	Nominal dicotómica	0= Sí 1= No
Tiempo para la epitelización corneal completa	Tiempo desde el inicio de tratamiento hasta evidenciar epitelización completa	Cuantitativa	Discreta	Días

6.9. Fuentes de información

Los datos para el estudio se recolectaron de las historias clínicas e imágenes tomadas en consulta en el servicio de oftalmología de oftalmosanitas.

6.10. Estandarización de mediciones

Con el fin de garantizar la uniformidad en la recolección de la información, se utilizaron definiciones operacionales previamente establecidas para las variables de interés. Las úlceras corneales refractarias se identificaron a partir de la valoración clínica realizada por el mismo especialista en córnea y de los registros consignados en la historia clínica. Se consideró como defecto epitelial persistente la ausencia de reepitelización completa después de al menos 14 días de tratamiento médico convencional, de acuerdo con la definición establecida en la literatura.

El tamaño del defecto epitelial se determinó mediante la medición del diámetro mayor y del diámetro perpendicular mayor de la lesión, registrados en

milímetros durante cada control oftalmológico por el mismo especialista en córnea. La reepitelización completa se definió como la ausencia de tinción con fluoresceína

sobre el defecto epitelial, criterio utilizado de manera uniforme durante el seguimiento clínico de todos los pacientes.

El tiempo hasta la reepitelización se estandarizó como el número de días transcurridos entre el inicio del tratamiento con insulina tópica y la primera consulta en la que se documentó la reepitelización completa, definida por la ausencia de tinción con fluoresceína. En los pacientes que no alcanzaron la reepitelización durante el período de seguimiento, se registró la persistencia del defecto epitelial o la suspensión del tratamiento, según correspondiera. Todas las variables fueron extraídas de las historias clínicas electrónicas utilizando un instrumento de recolección de datos previamente diseñado y estandarizado para todos los participantes.

6.11. Sistematización de la información

Los datos se recolectado en una base de datos elaborada en REDCap y posteriormente se procesaron y analizaron utilizando el paquete estadístico Stata.

6.12. Control de calidad de la información

Se aplicaron pruebas de consistencia para verificar que los datos fueran coherentes con otros datos relacionados. Se utilizaron pruebas de límites para comprobar si las medidas del diámetro de los defectos epiteliales corneales están dentro de límites ya que se establece en criterios de inclusión un límite mínimo para el tamaño de las úlceras y verificar si se cumplen. Se aplicaron además pruebas de consistencia de formatos verificando las fechas, las unidades de medida y otros aspectos de los datos sigan el formato preestablecido. Se aplicaron pruebas de cohesión de datos relacionados para verificar que la información de

pacientes y detalles de tratamiento, coincidan correctamente entre las tablas de recopilación de datos. Por último, se realizaron pruebas de duplicación para buscar y eliminar cualquier registro duplicado en la base de datos.

6.13. Conducción del estudio

El presente estudio se realizó entre los años 2023 y 2025. Se revisaron las historias clínicas para determinar el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la reepitelización completa de las úlceras corneales refractarias en los pacientes tratados con insulina tópica. Asimismo, se registraron los valores de la mejor agudeza visual corregida antes del inicio del tratamiento y durante el seguimiento. Adicionalmente, se realizó la caracterización clínica y sociodemográfica de los pacientes a partir de la información consignada en las historias clínicas.

Las variables demográficas recolectadas antes del inicio del tratamiento con insulina incluyeron la edad, el sexo, las comorbilidades sistémicas y las comorbilidades oftalmológicas. Para la caracterización de las úlceras corneales refractarias se registraron la etiología de la úlcera, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, el tamaño del defecto epitelial medido en milímetros, los tratamientos previos recibidos y la mejor agudeza visual corregida. En los controles oftalmológicos posteriores al inicio del tratamiento con insulina se registraron el área del defecto epitelial (mm), la mejor agudeza visual corregida y la presencia de complicaciones oftalmológicas.

Los principales desenlaces de eficacia fueron la tasa de reepitelización, el tiempo hasta la curación completa del defecto epitelial (definida como la ausencia de tinción con fluoresceína) y el porcentaje de pacientes que alcanzaron la reepitelización completa. En los casos de curación parcial también se analizó la reducción del área del defecto epitelial persistente durante el período de estudio.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de acuerdo con la naturaleza de cada variable. Para las variables categóricas se calcularon frecuencias absolutas y relativas, mientras que para las variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión.

6.14. Análisis de la información

En primer lugar, se calcularon frecuencias absolutas y relativas en conjunto con porcentajes para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas, según la normalidad de las variables, fue determinada a través de la prueba de Shapiro-Wilk, se utilizaron medidas de tendencia central como el promedio y la mediana. Por otro lado, para las medidas de dispersión se usó la desviación estándar y rango intercuartílico.

6.15. Control de sesgos

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, en el que se incluyeron todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y no cumplieron los criterios de exclusión durante el período de recolección previamente determinado. De acuerdo con lo anterior, se seleccionaron todos los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad hasta completar el tamaño de muestra calculado. El sesgo de selección se controló mediante la aplicación de los criterios de elegibilidad. Con respecto al sesgo de medición, se verificó que las historias clínicas contaran con los elementos requeridos, como la medición del defecto epitelial y la agudeza visual inicial y en cada control, y que, además, los pacientes hubieran asistido a los controles según lo establecido.

7. Cronograma de actividades

Actividad / Tiempo	Mes 1-6	Mes 7 – 9	Mes 10–15	Mes 16-19	Mes 20-22	Mes 23	Mes 24
Realización del protocolo							
Comunicación del protocolo y socialización en comité de ética							

Extracción de datos y creación de base							
Análisis de datos							
Escritura de manuscrito							
Revisión de manuscrito							
Divulgación del estudio							

8. Consideraciones éticas

Considerando lo estipulado en la Declaración de Helsinki, el Informe Belmont sobre las consideraciones éticas para la investigación en seres humanos y lo dispuesto en la Resolución 8430 de 1993, esta investigación se consideró una investigación sin riesgo.

Los procedimientos evaluados en este proyecto de investigación se encontraban incluidos dentro del Plan de Beneficios en Salud (PBS) del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), por lo cual todos los pacientes con diagnóstico de defecto epitelial persistente y con indicación de tratamiento con insulina tópica pudieron acceder a dichos procedimientos sin incurrir en gastos adicionales a los correspondientes al copago.

No existió compensación de ningún tipo por participar en el estudio, excepto el potencial aporte al fortalecimiento de la evidencia científica en esta área. En concordancia con lo anterior, este protocolo (035-24 UNV) fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas el día 23/04/2024, en la sesión registrada en el acta No. 015-24.

Asimismo, los profesionales de la salud que hicieron parte del proyecto declararon no tener conflictos de interés. Los datos fueron manejados únicamente por el investigador principal y los coinvestigadores, y fueron resguardados en una base de datos elaborada en REDCap. Antes de su descarga para el análisis, los datos fueron anonimizados. En los casos en que se presentaron resultados parciales del

estudio en pósters o ponencias, no se permitió la identificación individual de los pacientes en ningún momento y se salvaguardó durante todo el desarrollo de la investigación el carácter anónimo de la información relacionada con su identificación.

9. Productos esperados

Resultado / Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Generación de nuevo conocimiento	Publicación de artículo científico	Comunidad médico-científica (residentes de oftalmología, oftalmólogos), pacientes
Apropiación social de conocimiento	Presentación de trabajo en poster / participación en congresos	Unisanitas, grupo de investigación Visión Colombia, Programa de Oftalmología de Unisanitas

10. Presupuesto

Concepto	Costo (COP)	Cantidad	Subtotal (COP)
Personal			
Recurso humano residente (horas)	\$ 35.000	120	\$ 4.200.000
Asesoría Académica (horas)	\$ 75.000	80	\$ 6.000.000
Consultoría estadística (horas)	\$ 75.000	80	\$ 6.000.000
Equipos y gastos académicos.			
Bibliografía	\$ 250.000	1	\$ 250.000
Publicaciones	\$ 4.000.000	1	\$ 4.000.000

Gastos de operación			
Papelería	\$ 100.000	1	\$ 100.000
Total	\$ 4.535.000	219	\$ 20.550.000

11. Resultados

Durante el año 2023-2024 se identificaron 10 casos de pacientes con úlcera corneal refractaria que fueron manejados con insulina tópica. Ocho pacientes eran mujeres y dos hombres, con edades entre 30 y 91 años. En siete casos (70%) se logró epitelización completa del defecto corneal. La mediana de tiempo hasta la epitelización fue de 33 días (RIC: 28-37.5). En tres pacientes, el defecto epitelial persistió o se agravó, motivo por el cual se suspendió el tratamiento en dos de ellos y se indicó intervención quirúrgica en uno. Ningún paciente presentó efectos adversos asociados al uso de insulina tópica. La Tabla 1 resume las características clínicas de los pacientes. A continuación, se describen los casos individualmente.

Caso 1.

Hombre de 30 años con antecedente de laceración corneal de espesor parcial en ojo izquierdo, sutura y lavado de cámara. Presentó una úlcera corneal neurotrófica de 3 x 3 mm refractaria a lubricantes, antibiótico y corticoide tópicos. Se logró epitelización completa a los 62 días de seguimiento.

Caso 2.

Mujer de 38 años con úlcera infecciosa por *Acanthamoeba spp.* asociada al uso de lentes de contacto. Tenía dos lesiones corneales (1 × 2 mm y 2 × 3 mm), refractarias al manejo con lubricantes, antibióticos y corticoides tópicos. Se documentó epitelización completa a los 41 días.

Caso 3.

Mujer de 91 años con antecedente de queratitis herpética, quien desarrolló úlcera neurotrófica de 3 × 2.5 mm refractaria a manejo con lubricantes y antibióticos tópicos. Logró epitelización completa a los 34 días.

Caso 4.

Mujer de 47 años con antecedente de úlcera corneal herpética tratada 14 meses antes, presentó úlcera neurotrófica de 3 × 5 mm refractaria al manejo con lubricantes y antivirales profilácticos vía oral. Se logró epitelización completa a los 33 días.

Caso 5.

Mujer de 54 años con antecedente de trasplante de córnea penetrante y facoemulsificación. Presentó úlcera corneal derecha de 4 × 4 mm en ojo derecho, refractaria a lubricantes, solución hipertónica y antibióticos. No se logró epitelización y se suspendió el tratamiento a los 90 días.

Caso 6.

Mujer de 79 años con antecedente de neuropatía óptica compresiva secundaria a meningioma frontal. Presentó úlcera corneal de 2 × 3 mm en ojo izquierdo, refractaria al uso de lubricantes. Se logró epitelización completa a los 12 días.

Caso 7.

Hombre de 76 años con antecedente de queratitis herpética en ojo derecho, quien desarrolló úlcera corneal de 4 × 4 mm, sin respuesta a lubricantes ni antivirales.

Se obtuvo epitelización completa a los 27 días. La Figura 1 muestra la evolución clínica de úlcera corneal refractaria de este caso con respuesta favorable al tratamiento con insulina tópica.

Caso 8

Mujer de 43 años con antecedente de rosácea ocular. Presentó úlcera corneal de 1 × 1 mm refractaria al manejo con lubricantes tópicos (colirio y en gel). La lesión medía al momento de la evaluación inicial. Se logró epitelización completa a los 29 días.

Caso 9

Mujer de 68 años con antecedente de queratoplastia penetrante y úlcera infecciosa en el botón corneal. Tenía lesión de 2 × 2 mm refractaria a lubricantes y antibióticos tópicos. No se logró epitelización; al día 90 persistía un defecto de 2 × 1 mm.

Caso 10

Mujer de 40 años con queratoplastia lamelar anterior profunda previa y úlcera infecciosa refractaria. La lesión inicial era de 4 × 2 mm; a los dos meses se redujo a 2 × 1 mm, pero posteriormente aumentó a 2 × 2 mm. Se suspendió el tratamiento y se indicó recubrimiento con membrana amniótica.

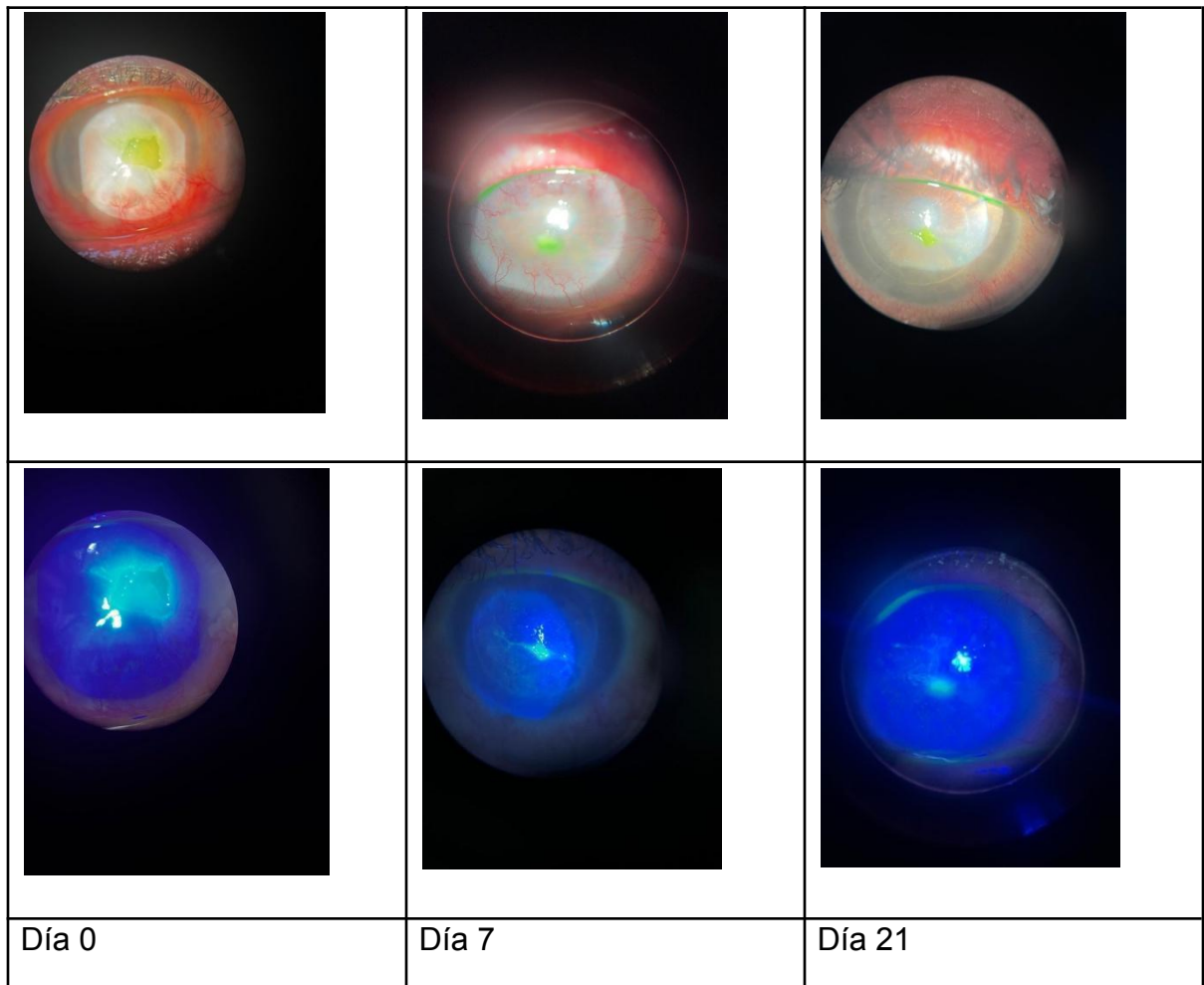


Figura 1: (A-B) Fotografías a color y con luz azul cobalto previa instilación de fluoresceína, en el periodo previo al inicio de manejo de insulina en donde se evidencia una lesión de 3x3mm de bordes irregulares paracentral sin presencia de infiltrados. (C-D) Fotografías a color y con luz azul cobalto previa instilación de fluoresceína, posterior a 7 días de uso de insulina tópica en donde se evidencia una lesión de 2x1mm de bordes regulares paracentral inferior sin presencia de infiltrados. (E-F) Fotografías a color y con luz azul cobalto previa instilación de fluoresceína, posterior a 21 días de uso de insulina tópica en donde se evidencia

una lesión de 0.5x0.5 mm de bordes difusos paracentral inferotemporal sin presencia de infiltrados.

Tabla 1. Características clínicas de los casos

Caso	Edad (años)	Sexo	Etiología úlcera	Ojo afectado	Tratamiento oftalmológico o previo	Antecedente oftalmológico	Otros antecedentes	Tamaño úlcera	Agudeza visual inicial	Agudeza visual final	Tiempo de epitelización (días)	Epitelización
1	30	Hombre	Traumática	Izquierdo	Lubricante, antibiótico y corticoide en gotas	Sutura de córnea y lavado de cámara anterior en ojo izquierdo por laceración corneal de espesor parcial.	Hipertensión arterial	Lesión de 3 x 3 mm	20/800	20/80	62	Si
2	38	Mujer	Infecciosa	Izquierdo	Lubricante, corticoides y solución salina hipertónica	Úlcera infecciosa por <i>Acanthamoeba spp.</i> por uso de lentes de contactos.	Ninguno	Una lesión de 1 x 2 mm con cierre parcial intermedio y otra de 2 x 3 mm	20/200	20/200	41	Si
3	91	Mujer	Neurotrófica	Izquierdo	Lubricante y Antibiótico	Ninguno.	Síndrome de Sjögren	Lesión de 3 x 2.5 mm	20/400	20/80	34	Si
4	47	Mujer	Neurotrófica	Derecho	Lubricante y aciclovir profiláctico vía oral	Úlcera corneal herpética.	Ninguno	Lesión de 3 x 5mm	Cuenta dedos	20/200	33	Si
5	54	Mujer	Neurotrófica	Izquierdo	Lubricante, antibiótico y solución salina hipertónica	Trasplante de córnea penetrante y facoemulsificación con lente intraocular en ojo derecho.	Ninguno	Lesión de 4 x 4 mm	Movimiento de manos	Movimiento de manos	No aplica	No

6	79	Mujer	Neurotrófica	Derecho	Lubricante en gotas	Neuropatía compresiva ojo izquierdo.	Meningioma frontal izquierdo	Lesión de 2 x 3 mm	No percepción de luz	No percepción de luz	12	Si
7	76	Hombre	Infecciosa	Derecho	Lubricante en gotas y antiviral (aciclovir) vía oral	Queratitis herpética bilateral.	Diabetes mellitus tipo 2, Enfermedad renal crónica estadio 3a y Gota	Lesión de 4 x 4 mm	20/200	20/200	27	Si
8	43	Mujer	Neurotrófica	Derecho	Lubricante en gotas y en gel	Rosácea ocular.	Hipertrigliceridemia, rosácea	Lesión de 1 x 1 mm	20/30	20/30	29	Si
9	68	Mujer	Neurotrófica	Derecho	Lubricante, antibiótico	Úlcera infecciosa en botón QPP.	Niega	Lesión de 4x2mm	20/200	20/200	No aplica	No
10	40	Mujer	Infecciosa	Izquierdo	Lubricante, antibiótico y antiviral	Úlcera infecciosa en botón DALK.	Niega	4x2mm	20/400	20/200	No aplica	No

QPP= Queratoplastia penetrante; DALK= Queratoplastia anterior lamelar profunda

12. Discusión

En esta serie de casos, el tratamiento con insulina tópica resultó con una tasa de epitelización completa del 70% en pacientes con úlceras corneales refractarias al manejo médico convencional, sin efectos adversos reportados. Estos hallazgos concuerdan con evidencia clínica previa que sugiere un rol potencial de la insulina como agente epitelizante en la superficie ocular.

El uso de insulina tópica en oftalmología fue descrito por primera vez en 1945 por Aynsley, quien documentó una mejoría significativa en cinco pacientes con úlceras corneales de diversas etiologías. Se propusieron tres posibles mecanismos para explicar el efecto de la insulina en la reepitelización corneal: la optimización del estado nutricional del paciente, la eliminación de factores necesarios para el metabolismo de los microorganismos, y el estímulo directo sobre la proliferación del epitelio corneal (10). Desde entonces, varios estudios han explorado su aplicación clínica, especialmente en defectos epiteliales persistentes y queratopatía neurotrófica. En una serie publicada por Díaz-Valle et al. (7), se observó una tasa de epitelización del 81% en pacientes con úlceras refractarias tratados con insulina tópica y un tiempo medio hasta la epitelización de 34.8 ± 29.9 días, con una excelente tolerancia al tratamiento. De forma similar, Tong et al. (19) reportaron la resolución completa de úlceras neurotróficas tras la administración de insulina en colirio, sin eventos adversos.

Más recientemente, Abdi et al. publicaron un estudio prospectivo multicéntrico con 43 pacientes con defectos epiteliales corneales refractarios tratados con insulina tópica a 1

UI/mL (20). El 88.4% de los pacientes logró epitelización completa, con un tiempo promedio de cicatrización de 21.5 días. En todos los casos se observó una reducción significativa del área del defecto epitelial, y más de la mitad de los pacientes mostró mejoría funcional en la agudeza visual. No se reportaron efectos adversos durante el seguimiento, lo que refuerza el perfil de seguridad y tolerabilidad de esta intervención. Otro estudio evaluó el uso de insulina tópica en estadios 2 y 3 de queratopatía neurotrófica, observando que el 90% de los pacientes lograron la reepitalización completa, mejoría significativa en el área epitelial y reducción del dolor ocular, con un seguimiento a 50 días (11), lo cual refuerza la utilidad de la insulina tópica en escenarios clínicos complejos. Los hallazgos de estos dos estudios fortalecen la evidencia clínica existente y son consistentes con los resultados de la presente serie de casos, en la cual la mayoría de los pacientes con etiología neurotrófica mostraron una evolución favorable.

El mecanismo por el cual la insulina tópica podría facilitar la cicatrización corneal se ha estudiado tanto en humanos como en modelos experimentales. Rocha et al. (15) identificaron la presencia de insulina en la película lagrimal humana, así como receptores de insulina e IGF-1 en las células del epitelio corneal y conjuntival. Estos hallazgos sustentan la hipótesis de que la insulina actúa de forma local sobre la superficie ocular. Shanley et al. (16) demostraron que la insulina promueve la migración celular in vitro en epitelio corneal humano al incrementar la actividad de vías intracelulares como ERK1/2 y PI3K, favoreciendo el cierre epitelial, proceso clave en la cicatrización de heridas. Adicionalmente, Zagon et al. (21) observaron que el uso de

insulina tópica en modelos animales diabéticos normaliza la velocidad de cierre epitelial, lo que sugiere una acción directa sobre vías regulatorias de proliferación y diferenciación.

Este estudio presenta limitaciones propias de su diseño, como el pequeño tamaño muestral, la ausencia de grupo control y el seguimiento variable. Por tratarse de una serie de casos retrospectiva, los resultados no pueden generalizarse a otras poblaciones ni utilizarse para establecer la efectividad de la insulina tópica. No obstante, los hallazgos observados en este estudio deben evaluarse en futuros estudios prospectivos, controlados y con mayor número de participantes sobre la eficacia, seguridad y perfil farmacodinámico de la insulina tópica en distintas etiologías de úlcera corneal.

13. Conclusión

La insulina tópica resultó en una evolución clínica favorable. Este estudio permitió concluir que la insulina tópica a una concentración de 1 UI/mL representó una alternativa terapéutica eficaz para el manejo de úlceras corneales refractarias, logrando una tasa de reepitelización completa en el 70% de los pacientes analizados en esta serie. La ausencia total de eventos adversos locales o sistémicos durante el periodo de seguimiento confirmó que el tratamiento fue seguro y altamente tolerable para los sujetos del estudio.

Su uso podría considerarse como una alternativa coadyuvante en el manejo de defectos epiteliales persistentes, particularmente en escenarios donde el acceso a

terapias más complejas es limitado. Por lo tanto, la insulina tópica puede ser una opción terapéutica económica, segura y eficaz para el tratamiento de defectos epiteliales refractarios.

Finalmente, aunque los resultados obtenidos fueron favorables, se reconoció que las limitaciones intrínsecas del diseño como el tamaño reducido de la muestra y el carácter retrospectivo de la serie impidieron la generalización de los datos. Por consiguiente, se considera necesario proponer futuros estudios prospectivos y controlados con mayor número de participantes para validar la eficacia y el perfil farmacodinámico de esta terapia en la superficie ocular.

14. Referencias

1. Castro Mora MP, Palacio Varona J, Pérez Riaño B, Laverde Cubides C, Rey-Rodríguez DV. Efectividad de la insulina Tópica en el tratamiento de patologías de la superficie corneal. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2023;98(4):220–32.
2. Vaidyanathan U. Persistent Corneal Epithelial Defects: A Review Article. Medical Hypothesis, Discovery & Innovation Ophthalmology Journal. 2019.
3. Katzman LR, Jeng BH. Management strategies for persistent epithelial defects of the cornea. Saudi Journal of Ophthalmology. 2014;28(3):168–72.
4. Ku Lozano J, Samudio M, Penniecook-Sawyers JA, Abente S, Duré C. Características Clínico-Epidemiológicas y evolución del tratamiento en pacientes con úlceras corneales. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. 2019;17(1):16–24.
5. Lagos-Bulnes LA, Zúñiga S. Úlcera Corneal: Etiología y Terapéutica. Rev Med de los Postgrados 2006; 9(2):249
6. Ceguera y Discapacidad Visual [Internet]. World Health Organization; [cited 2023 Sept 11]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-im-pairment>
7. 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. European Journal of Ophthalmology. 2020;31(5):2280–6.

8. López-Plandolit S, Morales M-C, Freire V, Etxebarria J, Durán JA. Plasma rich in growth factors as a therapeutic agent for persistent corneal epithelial defects. *Cornea*. 2010;29(8):843–8.
9. Wang AL, Weinlander E, Metcalf BM, Barney NP, Gamm DM, Nehls SM, et al. Use of topical insulin to treat refractory neurotrophic corneal ulcers. *Cornea*. 2017;36(11):1426–8.
10. Aynsley TR. The use of insulin in the treatment of corneal ulcers. *British Journal of Ophthalmology*. 1945;29(7):361–3. doi:10.1136/bjo.29.7.361
11. Soares RJ, Arêde C, Sousa Neves F, da Silva Fernandes J, Cunha Ferreira C, Sequeira J. Topical insulin—utility and results in refractory neurotrophic keratopathy in stages 2 and 3. *Cornea*. 2021;41(8):990–4.
12. Derek W. DeMonte MTKM. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011.
13. Allen O. Eghrari SARJDG. Overview of the Cornea Structure, Function, and Development. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2011; 134.
14. Díaz Hernández DP, Burgos Herrera LC. ¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular? *Iatreia*. 2002 Mar 9;
15. Rocha EM. Identification of Insulin in the Tear Film and Insulin Receptor and IGF-I Receptor on the Human Ocular Surface. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2002.
16. Shanley LJ. Insulin, Not Leptin, Promotes In Vitro Cell Migration to Heal Monolayer Wounds in Human Corneal Epithelium. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004.

17. Fai S, Ahem A, Bastion M-LC. Randomized controlled trial of topical insulin for healing corneal epithelial defects induced during vitreoretinal surgery in diabetics. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2017 Sept.
18. Diaz-Valle D, Burgos-Blasco B, Rego-Lorca D, Puebla-Garcia V, Perez-Garcia P, Benitez-del-Castillo JM, et al. Comparison of the efficacy of topical insulin with autologous serum eye drops in persistent epithelial defects of the cornea. *Acta Ophthalmologica*. 2021;100(4).
19. Tong CM, Iovieno A, Yeung SN. Topical insulin for neurotrophic corneal ulcers. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2020;55(5).
20. Abdi P, Ghaffari R, Azad N, Alshaheeb A, Latifi G, Soltani Shahgoli S, Fakhredin H. Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. *Sci Rep*. 2024 May 30;14(1):12459. doi: 10.1038/s41598-024-63091
21. Zagon IS. Use of topical insulin to normalize corneal epithelial healing in diabetes mellitus. *Archives of Ophthalmology*. 2007;125(8):1082.