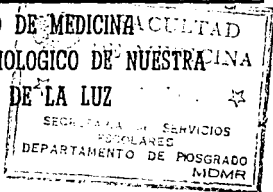


54
2eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL OFTALMOLOGICO DE NUESTRA
SEÑORA DE LA LUZ



[Firma]
EVALUACION DE LA RIBAVIRINA EN QUERATOCONJUNTIVITIS
HERPETICA POR VIA OFTALMICA

TESIS DE POSTGRADO

que para obtener el diploma en la
ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGIA

p r e s e n t a :

DRA PATRICIA POMBO COGOLLOS

Asesor: Dr. Oscar Baca Lozada

MEXICO, D. F.,

TESIS CON
FALLA DE ORIENTACION





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi madre
por su interés y ayuda
incondicional durante
mi formación.

A mi hijo Sergio
pues su presencia
ha sido el mejor
estímulo , para
seguir adelante.

A todas las personas
que contribuyeron
directa o indirecta-
mente en la realiza-
ción de este trabajo.

RECONOCIMIENTOS

Agradezco a los maestros y directivos de este hospital Dr. Enrique Graue y Díaz-Gonzalez, Dr. Carlos Baca Castañeda, Dr. Jaime Lozano Alcázar y Dra. Lulú Quintana Pali, por sus enseñanzas.

A la Dra. Elisa Palacios, por su valiosa colaboración en el desarrollo de este trabajo.

En forma muy especial agradezco al Dr. Oscar Baca Lozada, compañero y amigo, por su asesoramiento.

INDICE

| | |
|----------------------------|----|
| INTRODUCCION | 1 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 6 |
| JUSTIFICACION | 7 |
| OBJETIVOS | 7 |
| MATERIAL Y METODOS | 8 |
| RESULTADOS | 11 |
| DISCUSION | 20 |
| CONCLUSIONES | 23 |
| ANEXOS | 24 |
| BIBLIOGRAFIA | 26 |

INTRODUCCION:

La queratitis herpética es una entidad muy frecuente en nuestro medio, causada por el virus herpes simple tipo 1 (VHS), el cual se compone de un grupo central de ADN con una cápside proteica de nucleoproteínas formadas por 162 subunidades llamadas capsómeros, los cuales se encuentran rodeados de glucoproteínas y lipoproteínas. La replicación viral, se lleva a cabo en el núcleo de la célula invadida, ya que como es sabido carecen de los elementos bioquímicos necesarios para metabolizar proteínas y azúcares, así como también de las enzimas para la replicación de ácidos nucleicos, por lo tanto, dependen de la célula huésped para realizar estas funciones. (1,2).

La enfermedad puede ser aguda, recurrente, latente ó subclínica y es importante distinguir entre la infección primaria y la de tipo recurrente. La infección primaria, asienta en un individuo no inmunizado y la lesión más característica es la conjuntivitis folicular aguda con linfadenopatía y en ocasiones presencia de dendritas conjuntivales. Existe evidencia de que la conjuntivitis presenta lesiones asociadas como la queratitis dendrítica en un 50% de los casos, apareciendo eventualmente una blefaritis ulcerativa unilateral. (1). El virus se torna latente posteriormente en los ganglios trigeminales y ahí puede estar silente durante varios años, hasta que

es reactivado por estímulos endógenos o exógenos que trastornen el balance huésped-virus provocando la enfermedad herpética recurrente, que a diferencia de lo que ocurre en la infección primaria no hay manifestaciones sistémicas. (1,3,4,5). Clínicamente las lesiones se presentan como queratitis punteada superficial, ulceración dendrítica, ulceración geográfica, queratitis subepitelial, estromal, endotelitis, queratitis metaherpética y los ataques tienden a recurrir en la misma localización, un hecho de mucha importancia para el oftalmólogo debido a las secuelas cicatrizales que deja la enfermedad corneal recurrente. (6,7).

El gran desafío en el campo de la virología ha sido, la búsqueda de medicamentos antivirales que inhiban o causen la muerte del virus sin provocar daños a la célula huésped.

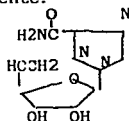
En la actualidad se encuentran aprobados tres fármacos para el tratamiento de las enfermedades herpéticas en los EE.UU. Estas tres drogas: 5 yodo 2 deoxiuridina (IDU), 5 trifluorometil 2 deoxiuridina (trifluorotimidina) y 9-B-D arabinofuranosiladenina (ara-A) fueron originalmente sintetizadas para utilizarse como agentes antineoplásicos, posteriormente se descubrió que también tenían la propiedad de inhibir la replicación del virus al interferir con la síntesis del ADN viral bloqueando de esta manera la enzima ADN polimerasa. Se ha descrito que la idoxiuridina (IDU) tiene una

eficacia limitada en el tratamiento del herpes a nivel estromal, debido a la mala penetración y a su incapacidad para llegar al lugar de la replicación del virus. Sin embargo, se ha demostrado que la Vidarabina (ara-A) y la trifluorotimidina tienen mejores resultados en el tratamiento del herpes estromal y en las formas uveales anteriores, quizá debido a su mejor penetrabilidad a nivel corneal. Esta primera generación de medicamentos antivirales se caracterizó por bajos índices terapéuticos, ya que ellos inhibían las funciones celulares tanto como las virales. (8,9,10).

Posteriormente aparece una segunda generación de antivirales entre los que se destaca: el 9 (2 hidroximetil) guanina (aciclovir), el cual ha sido desarrollado específicamente como un fármaco antiviral. Este medicamento es fosforilado por una timidina cinasa específica del virus y convertido en trifosfato de acicloguanitina, que inhibe a la polimerasa del ADN viral. El medicamento no es fosforilado por las cinasas celulares, por lo que no afecta a la célula huésped; la literatura ha reportado buena eficacia de este antiviral a nivel epitelial y estromal corneal. Sin embargo, se han encontrado cepas del VHS resistentes a este medicamento debido a las alteraciones en la timidina cinasa o en la ADN polimerasa viral, requiriendo altas concentraciones de esta droga para producir esta inhibición. (10,11,12).

Las limitaciones ya descritas en relación a los antivirales, han motivado la búsqueda exitosa

de otras alternativas farmacológicas y es así, como a partir de 1972, aparece un nucleósido análogo a la guanosina, conocido con el nombre de Ribavirina (Virazole, 1-B-D 1,2,4 Triazol-3-Carboxamida), es una sustancia incolora, insípida, inodora, soluble en agua y estable a temperatura ambiente. La Ribavirina ha demostrado actividad in vitro e in vivo de un amplio rango de virus ADN y ARN incluyendo mixovirus, paramixovirus, arenavirus, retrovirus, herpesvirus, adenovirus y poxvirus. Su fórmula estructural es la siguiente:



Aunque la Ribavirina tiene una estructura más parecida a la guanosina, también mimetiza a la adenosina en ciertas conformaciones. El fármaco es fosforilado primero a ribavirina 5' monofosfato (RMP) por la adenosinoquinasa. El RMP es un fuerte inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa; esto previene la conversión de inosina monofosfato a xantosina monofosfato y en última instancia, la síntesis de nucleótidos de guanina. De este modo disminuyen las concentraciones intracelulares de guanosin trifosfato (GTP). Después de la fosforilación a ribavirina 5' trifosfato (RTP), el fármaco inhibe la ARN polimerasa viral mediante la competición con GTP y adenosin trifosfato (ATP) por lugares de sustrato sobre la enzima. Es interesante ob-

servar que la RTP también inhibe las enzimas virales dependientes de GTP que son necesarias para la "coronación" del ARN mensajero viral. Por consiguiente, la ribavirina parece tener múltiples sitios de acción y algunos de estos efectos pueden potenciar otros, por lo tanto no se ha encontrado resistencia experimental o clínica a la ribavirina, tal vez por su multiplicidad de efectos anteriormente mencionados. (13,14).

Subsecuentes investigaciones clínicas han demostrado que la Ribavirina ha sido utilizada con éxito en el tratamiento de las siguientes afecciones virales: en el sarampión se demostró que esta droga disminuye la evolución de la sintomatología y frecuencia de complicaciones. (15). Se ha conseguido buenos resultados en pacientes con herpes zoster al reducir el dolor y evitar la neuralgia postherpética. En la fiebre de Lassa ha sido usada por vía oral o endovenosa, obteniéndose resultados excelentes, al disminuir la mortalidad en un 50%. (16,17). Se ha administrado en forma oral en VHS 1 y 2, Hepatitis A y actualmente se están realizando investigaciones clínicas para el tratamiento del Sida, la epidemia microbiana más importante de la década y tal vez del siglo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El desarrollo de compuestos útiles para el tratamiento de la queratoconjuntivitis herpética, ha sido más difícil que la investigación de drogas efectivas para trastornos causados por otros tipos de microorganismos. Esto es así porque en contraste con la mayoría de otros agentes infecciosos, la replicación viral depende principalmente de los procesos metabólicos de la célula invadida, por lo tanto, es muy probable que los agentes que pueden inhibir o causar la muerte de los virus también lesionen las células del huésped que los alberga.

A pesar de muchos esfuerzos, el gran desafío ha sido descubrir fármacos que inhiban procesos específicos de un virus dado como son la unión virus-célula, la pérdida de su cubierta, la replicación o la síntesis macromolecular dirigida por el virus.

Al igual que con otro tratamiento antimicrobiano, la resistencia viral a los agentes quimioterápicos es un creciente problema clínico y desafortunadamente, se han encontrado cepas del virus herpes simple resistentes a los antivirales, requiriendo concentraciones mayores del medicamento para inhibirlas, lo que produce como consecuencia grandes efectos tóxicos en córnea, conjuntiva y párpados. Por otro lado existe la posibilidad de fracaso terapéutico, que trae como consecuencia daños oculares permanentes.

JUSTIFICACION:

Ya que en la actualidad, las infecciones oculares por virus herpes simple constituyen una de las causas mas importantes de enfermedad corneal, nos hemos visto en la necesidad de buscar otras alternativas farmacológicas que sean más efectivas para el manejo de esta patología.

OBJETIVOS:

Valorar la utilidad de la Ribavirina por vía oftálmica en el tratamiento de la queratoconjuntivitis herpética.

MATERIALES Y METODOS:

El presente estudio, consiste en un análisis prospectivo, longitudinal, de causa-efecto, doble ciego, al azar comparando Ribavirina contra placebo de pacientes que presentaron queratoconjuntivitis herpética que voluntariamente acudieron al Hospital Oftalmológico de Nuestra Señora de la Luz en el periodo comprendido entre el 1ro de Marzo y 1ro de Diciembre de 1991 y quienes después de haberseles explicado las ventajas y desventajas del estudio, solicitaron ser incluidos.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Pacientes de ambos sexos.
2. Edad: entre 18 y 60 años.
3. Pacientes con queratoconjuntivitis herpética, que presentaran úlcera dendrítica o geográfica, diagnosticada por tinción con fluoresceína.
4. Diagnóstico de infección por virus herpes simple tipo 1 por inmunofluorescencia.
5. Menos de dos semanas de inicio de la sintomatología.
6. Que no hayan recibido tratamiento para el padecimiento actual con corticoides o antivirales tópicos o sistémicos durante por lo menos, 2 meses previos al inicio del cuadro clínico.
7. Que firmen la hoja de información y consentimiento.

Aquellos pacientes que tuvieron ojo único, que

recibieron menos del 90% del tratamiento o que se aplicaron otro medicamento diferente a la Ribavirina durante el período del estudio fueron excluidos.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les proporcionó tratamiento con Ribavirina o placebo, cuya dosis fué de 2 gotas cada dos horas en el ojo afectado, durante 10 días y fueron revisados el día de su ingreso y a los días 2,4,6,8,10,15,20 y 30 posterior al inicio del tratamiento, siendo valorados de acuerdo a los siguientes parámetros:

Iniciales: sensación arenosa, dolor, fotofobia, lagrimeo y tinción de la lesión con fluoresceína: ausente o presente.

Tipo de lesión: úlcera dendrítica o geográfica.

Agudeza visual: valorada con la escala de Snellen.

Tamaño de la lesión: mm².

Seguimiento: se evaluaron los parámetros anteriormente descritos también valorandose la cicatrización (ausencia de tinción con fluoresceína) y complicaciones. Se tomó como criterio de curación, la desaparición de la úlcera al no tefirse con fluoresceína. Posteriormente firmaron un documento de consentimiento, el cual se presenta a continuación. (Ver hoja de información y consentimiento).

INFORMACION Y CONSENTIMIENTO.

INFORMACION.

Usted padece de una enfermedad ocasionada por un virus, llamada queratoconjuntivitis herpética, que es un infección producida por el virus herpes simple tipo 1. Se presenta con formación de vesículas en los márgenes palpebrales y en la piel de los párpados, acompañadas de dolor, fotofobia y lagrimeo excesivo.

Actualmente existe en el mercado un medicamento que acorta el período de evolución de la enfermedad y elimina el dolor al detener la infección viral.

El estudio al que se le está invitando consiste en administrarle este medicamento por vía oftálmica (gotas), o una sustancia sin actividad (placebo).

1. Antes de que usted ingrese al estudio y/o durante el tratamiento, se le aclarará cualquier duda que usted tenga.
2. Usted podrá retirarse voluntariamente de la investigación sin que ésto pueda perjudicar los cuidados médicos que necesite posteriormente.

CONSENTIMIENTO.

Con mi firma doy mi consentimiento para ingresar al estudio y me doy por enterado de todo lo anterior.
Nombre y firma del paciente: -----

RESULTADOS

De los 15 casos incluidos en este estudio, 8 (53.3%) recibieron tratamiento con Ribavirina y a los 7 casos (46.7%) restantes se les aplicó placebo. (gráfica 1).

Así mismo, 11 casos (73.3%) correspondieron al sexo masculino y 4 (26.7%) al sexo femenino.

La distribución etárea fué hecha en base a décadas; el rango de edad estuvo comprendido entre 18 y 60 años, con una media de 39 años y con una edad promedio global de 35.4 años. Encontrándose que 7 (46.6%) casos, fueron localizados entre la segunda y tercera década.

Con respecto al antecedente de infección herpética previa la encontramos en 4 casos (26.6%), de los cuales 3 (20%) fueron oftálmicas y 1 (6.6%) caso fué labial. (gráfica 2).

La sintomatología inicial se distribuyó de la siguiente manera: fotofobia en 15 casos (100%), sensación arenosa en 14 casos (93.3%), dolor en 12 casos (60%) y el lagrimeo se presentó en 13 casos (86.6%). (gráfica 3).

Once casos (73.4%) se presentaron a consulta entre el cuarto y décimo día de evolución del padecimiento con un rango de 4 días y una media de 7 días. (gráfica 4).

Se observó mejoría sintomática 4 días después del inicio del tratamiento en todos los casos tratados

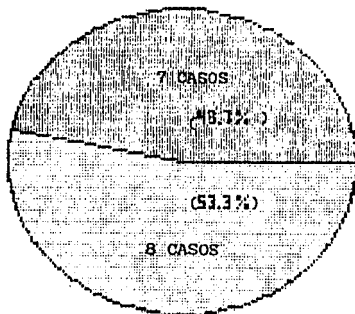
con Ribavirina; en cambio los casos a los que se les administró placebo continuaron con los síntomas hasta 10 días después de iniciada la terapéutica. (gráficas 5 y 6 respectivamente).

De los 8 casos (53.3%) que recibieron tratamiento con Ribavirina, 5 (33.3%) lograron una cicatrización total de las lesiones en los primeros cuatro días y los tres casos restantes la alcanzaron a los 6 días. (gráfica 7).

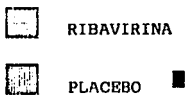
No se observaron efectos tóxicos de la Ribavirina en este estudio.

Los casos del grupo placebo presentaron una Agudeza visual inicial que osciló entre 20/200 a 20/25 y de 20/50 a 20/25 a los 10 días postratamiento, aumentando 4 líneas en la escala de Snellen 1 caso, 2 líneas 2 casos, se mantuvo igual en 4 y 1 disminuyó 1 línea. Con respecto a la Agudeza visual inicial y final de los casos del grupo placebo osciló entre 20/200 y 20/30, no observandose ninguna modificación.

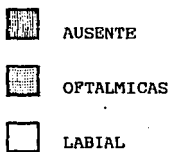
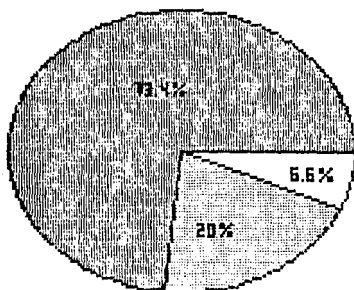
ESTUDIO DOBLE CIEGO
RIBAVIRINA Vs PLACEBO



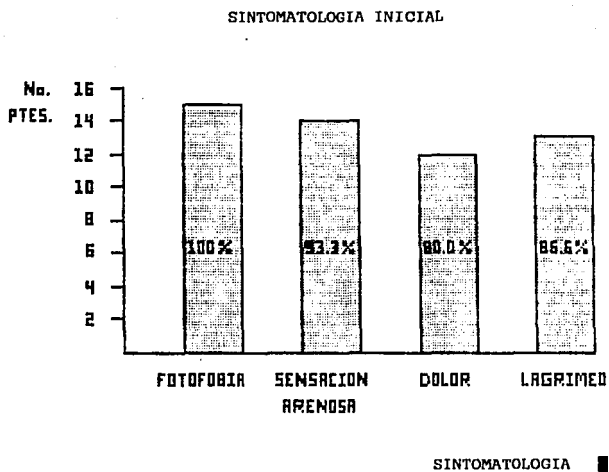
Gráfica 1.



INFECCIONES HERPETICAS PREVIAS

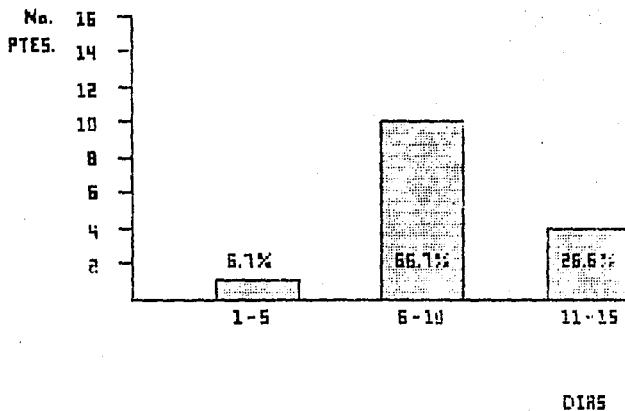


Gráfica 2



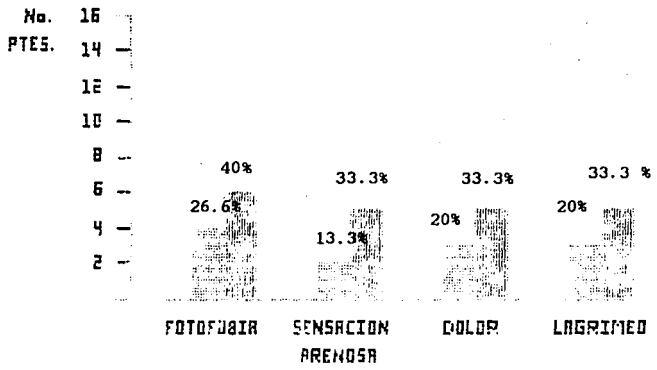
Gráfica 3.

TIEMPO DE EVOLUCION



Gráfica 4

SINTOMATOLOGIA AL 4 DIA CON TRATAMIENTO

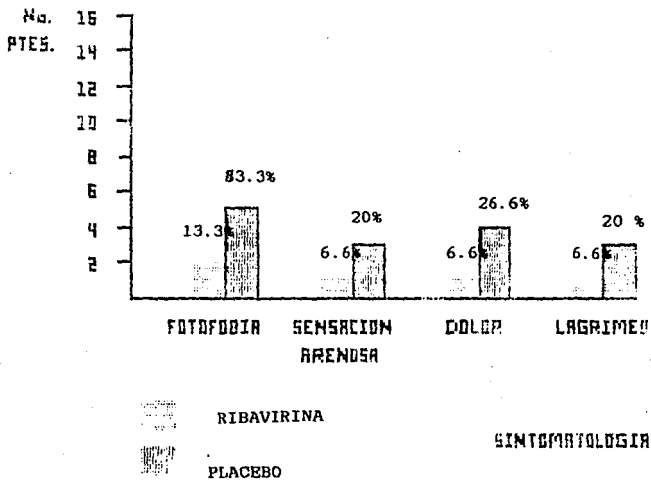


RIBAVIRINA
PLACEBO

SINTOMATOLOGIA

Gráfica 5

SINTOMATOLOGIA AL 10 DIA CON TRATAMIENTO

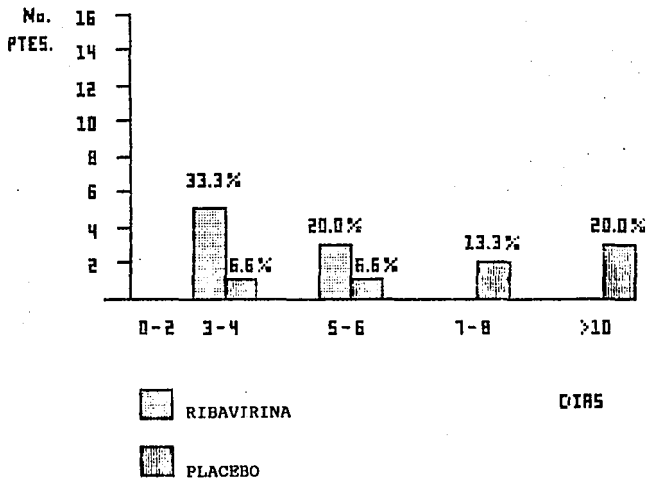


Gráfica 6

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

(19)

TIEMPO DE RECUPERACION



Gráfica 7

DISCUSION

Robert Sidwell y colaboradores en el Instituto de Investigaciones de Acidos Nucleicos, en California realizaron estudios previos con Ribavirina in vitro e in vivo, demostrando que este medicamento tiene un significativo efecto inhibitorio de la queratoconjuntivitis herpética producida por el virus herpes simple tipo 1, en las corneas de conejos. (18,19).

La eficacia terapéutica de la Ribavirina en queratoconjuntivitis herpética se demuestra en nuestro estudio, donde los resultados obtenidos concuerdan con los observados por estos investigadores; los casos del grupo Ribavirina experimentaron una rápida mejoría en la severidad de los síntomas en comparación con los casos del grupo placebo. El IDU, la ara-A, el aciclovir y la trifluorotimidina presentan una rápida mejoría en la sintomatología en un tiempo semejante al alcanzado por la Ribavirina. (20).

Se ha demostrado en estudios experimentales in vivo que la Ribavirina a concentraciones de 0.01%, 0.1% y 1% no logran la cicatrización completa de la úlcera dendrítica, sino al contrario aumenta o cambia a un patrón geográfico. A concentraciones del 10% se observó cicatrización de la úlcera al 7 día. (18).

En nuestro estudio se observó que la duración de la enfermedad fué significativamente más corta, ya que se logró una cicatrización total de las lesiones

entre el 4 y 6 día en el grupo Ribavirina a concentraciones del 1%, en cambio algunos casos del grupo placebo experimentaron molestias y persistencia de la lesión epitelial aún hacia el día 10 (último día de tratamiento). El promedio del tiempo en que se logró la cicatrización total de las lesiones epiteliales, se encontró similar a las reportadas en estudios in vivo donde se utilizó aciclovir tópico (21).

Estudios realizados in vivo con idoxiuridina (IDU), reportan recurrencias de la queratitis herpética, cuando el tratamiento es aplicado 2 días después de la inoculación del virus en las corneas de los conejos. Esto hace énfasis en la necesidad de continuar con la terapéutica del IDU 10 días después de que los signos de lesión epitelial han desaparecido, para reducir la incidencia de la recurrencia. (22,23). Lo anterior difiere con nuestro estudio de Ribavirina donde se observó que el tiempo de evolución de la queratitis herpética no se encuentra en relación con el tiempo de recuperación de la misma, puesto que casos que tuvieron diferentes tiempos de evolución del padecimiento, presentaron el mismo tiempo de recuperación de la lesión.

Algunos antivirales como la ara-A y la trifluorotimidina en estudios clínicos y experimentales han reportado efectos tóxicos como: hiperemia conjuntival, queratitis punteada superficial, edema epitelial con microquistes, oclusión de puntos lagrimales

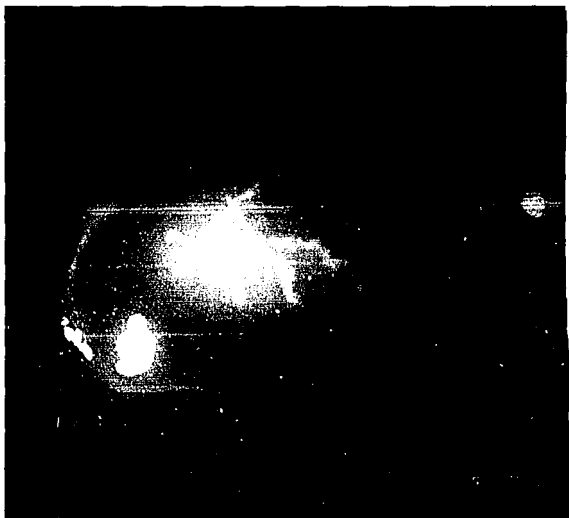
y dermatitis por contacto. En cambio la Ribavirina en nuestro estudio no mostró efectos tóxicos durante el período de seguimiento. (20).

Con respecto a la Agudeza Visual se observó que en el 50% y en el 37.5% de los casos con Ribavirina se mantuvo igual ó mejoró respectivamente, a diferencia de los casos del grupo placebo donde no se observó modificación, esto nos habla que a pesar de que la queratoconjuntivitis herpética es una enfermedad autolimitante, sino se proporciona tratamiento oportuno con un antiviral efectivo , es capaz de dejar como secuela una opacidad corneal de grado variable dependiendo también del tiempo de evolución del padecimiento en el momento de iniciar la terapéutica.

CONCLUSIONES:

1. La Ribavirina demostró mejoría de los síntomas a semejanza con otros tipos de antivirales.
2. A concentración del 1% se corroboró que la cicatrización se alcanzó al 5 día postratamiento.
3. No se demostraron efectos tóxicos.
4. En este estudio, el uso de la Ribavirina fué prometedor, aunque estos datos deberían de ser intrerpretados con precaución por el número pequeño de casos incluidos, requiriendo nuevas investigaciones que confirmen los resultados obtenidos en nuestro estudio.

ANEXOS



Fotografía de una úlcera dendrítica típica.

BIBLIOGRAFIA

1. Grayson M., Enfermedades de la Córnea. 2ª ed. Editorial Panamericana. Junin 831. Buenos Aires 1985. Cap. 8: 144-167.
2. Duane T.D., Jaeger E.A., Clinical Ophthalmology. Harper and Row, Publishers. Vol.4. Cap 19: 1987.
3. Kansky J., Oftalmología Clínica. 1ª ed. Butterworth & Co, Publishers. Cap.5: 1989.
4. Hynduk R.A., Glasser D.B., Herpes Simplex Keratitis. En Tabbara K.F., (ed). "Infection of the Eye". Little Brown and Company, Boston Toronto. Cap.20:343-368.
5. Millin J.A., Opremcak E.M., et al. "Ganglionic Permissivity to HSV-1 Replication and Acyclovir-Induced latency: An In vitro model. " Ives Ophth & Vis Sci. Vol.29 February 1988 pp. 232-238.
6. Collum L., Logan P., et al., Aciclovir en la Queratitis herpética. Am. J. Ophth. Dec.1982 Vol. 73: 290-293.
7. Pavan-Langston D., et al. Ganglionic herpes simplex and acyclovir. Arch. Ophthalmol. Vol:99, pp.1417-1419.
8. O'Brien W.J., Antiviral Agents. En Tabbara K.F., (ed) "Infection of the Eye". Little Brown and Company. Boston. Toronto. Cap 15.257-274.

9. Ellis, P.P., Farmacoterapia en Oftalmología 7ª ed. Editorial El Manual Moderno. Mexico 1985. Cap 11: 174-175.
10. Goodman R., et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pergamon Press. Publishers 1988. Cap 51:1184-1187.
11. Hermans P., Cockerill F., Antiviral Agents. Mayo Clin. Proc. Vol.58. April 1983 pp. 217-222.
12. Elion GB., Furman PA, et al., Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. Proc. Natl Acad. Sci USA. 1977; 74:5716-20.
13. Smith R., Ribavirin: The mechanism of action. Pharmac. Ther. Vol 6 1985. 123-146.
14. Douglas RG., Drug evaluations. 6ª ed. W.B. Saunders Company. Publishers. Cap 79. 1623-1626.
15. Vilhena E. et.al., Avaliaco de Atividade de Uma Nova Droga Antiviral 1-B-D-Ribofuranozyl 1,2,4-Triazole,3-Carboxamide, em pacientes portadores de Sarampo. Rev. Bras. Clin. Terap. Vol. 7 Nº1.
16. Minkoff D., Connor J., Clinical Use of Ribavirin and Treatment of Herpes Zoster in otherwise Normal Adults. Ribavirin A Broad Spectrum Antiviral Agent 1980 p.185.
17. Cormick et al. , Lassa Immune Plasma and Ribavirin in the Ribavirin of Acute Lassa Fever. Ribavirin a Broad Spectrum Antiviral Agent. 1980- p.213.

18. Sidwell R., Allen LB., et al., Effect of Ribavirin on Herpes and Vaccinia Keratitis and Encephalitis in Laboratory Animals. (1973). Antimicrob. Agents Chemoter. 3:242-246.
19. Huffman J., et al., In Vitro Effect of the Ribavirin on Deoxyribunucleic Acid and Ribonucleic Acid Viruses. 1973. Antimicrob. Agents Chemoter. 3:235-241.
20. Lozano-Alcazar J., Herpes simple ocular. Bol Hosp Oftalmol Ntra Sra Luz 1982 abr-jun; 34(115) pp. 33-48.
21. Collum L., McGettrick P., et al., Aciclovir en queratitis herpética. Br. J. Ophthalmol 1986, 70, 435-438.
22. Burns R., A Double-Blind Study of IDU in Human Herpes Simplex Keratitis. Arch. Ophthalmol 1963. Vol. 70. pp.381-384.
23. Laibson P., Sery T., et al ., The Treatment of Herpetic Keratitis with IDU. Arch. Ophthalmol. July 1963. Vol 70. pp. 52-7.