

11239

87



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL OFTALMOLOGICO DE "NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ"
DEPARTAMENTO DE CORNEA

[Handwritten signature]

TRATAMIENTO TOPICO DE LA QUERATITIS
HERPETICA EPITELIAL
GANCICLOVIR GEL VS. ACICLOVIR UNGÜENTO



[Handwritten scribble]

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DE POSTGRADO

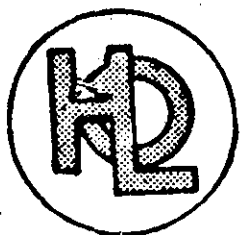
PARA OBTENER EL TITULO DE:

CIRUJANO OFTALMOLOGO

P R E S E N T A :

DR. JUAN BAUTISTA RAMIREZ GARCIA

ASESORES: DR. OSCAR BACA LOZADA
DRA. REGINA VELASCO RAMOS



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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 DIOS

POR BRINDARME UNA NUEVA OPORTUNIDAD

A MIS PADRES

POR SU EJEMPLO DE LUCHA Y SUPERACIÓN,
POR SU AMOR INFINITO,
POR SU EMPEÑO EN MI SUPERACIÓN PROFESIONAL Y PERSONAL,
POR SU APOYO Y CONSEJO EN LOS MOMENTOS DIFÍCILES,
POR ESTAR AL LADO DE MARIA LAURA EN MI AUSENCIA.

A YAMILET, MI ESPOSA

POR APOYARME, AMARME Y ESPERARME,
POR SU DESEO DE SUPERACIÓN A PESAR DE LAS DIFICULTADES,
POR SER TAN BUENA MADRE.

A MARIA LAURA, MI HIJA

TU HAS SIDO MI MAYOR MOTIVACIÓN, EN LOS MOMENTOS DIFÍCILES
PIENSO EN TI Y RECUPERO EL ENTUSIASMO PARA SEGUIR ADELANTE.

A LA FAMILIA ANGULO

POR SU APOYO INCONDICIONAL, USTEDES HAN SIDO UNOS SEGUNDOS
PADRES PARA MARIA LAURA, SIN USTEDES NO LO HUBIERAMOS LOGRADO.

A MIS HERMANOS

DE CADA UNO DE USTEDES, CON SU DIFERENTE PERSONALIDAD HE
APRENDIDO Y MADURADO A LO LARGO DE MI VIDA.

A MI AMIGO, ANGEL

ADEMÁS DE UN AMIGO SINCERO, HAS SIDO UN GRAN APOYO Y
MOTIVACIÓN DESDE QUE COMENZAMOS ESTA AVENTURA.

AL HOSPITAL

POR ABRIRME SUS PUERTAS Y DARMERESTA GRAN OPORTUNIDAD.

A TODOS MIS MAESTROS

POR HABERME ENSEÑADO Y BRINDADO EL FRUTO DE SU EXPERIENCIA Y
SABIDURIA.

A TODOS LOS RESIDENTES

POR SU AMISTAD Y COMPAÑERISMO

GRACIAS.

INDICE

	Páginas
INTRODUCCIÓN	1 - 4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
JUSTIFICACIÓN	5
OBJETIVOS	5
PACIENTES Y MÉTODOS	6 - 7
RESULTADOS	8 - 12
DISCUSIÓN	13 - 17
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFÍA	19 - 20

INTRODUCCIÓN

Los seres humanos constituyen el único reservorio natural del Virus del Herpes Simple (VHS) (1). El VHS tipo 1 es la principal causa de infecciosa de ceguera corneal en los países desarrollados. Se estima que en los Estados Unidos unas 400.000 personas cursan con infección ocular por este virus. Alrededor de 40.000 episodios de esta infección se presentan anualmente, de los cuales 20.000 corresponden a nueva infección y 28.000 a recurrencias. La mayoría de estos episodios afectan solo a la superficie ocular, pero una enfermedad severa que afecta el tejido conectivo corneal y que potencialmente puede llevar a ceguera ocurre en 6.000 pacientes por año. (2)

La lesión corneal más temprana ocasionada por este virus es la aparición de pequeñas vesículas en el epitelio las cuales han sido descritas como queratopatía epitelial punteada. Estas lesiones son pequeñas, elevadas, claras y corresponden a la erupción vesicular vista en la piel. En 24 horas las vesículas coalescen para formar una lesión dendrítica elevada la cual no tiñe con fluoresceína. Esta lesión progresa hacia una úlcera dendrítica con aspecto lineal, ramificada, con bulbos terminales y bordes epiteliales abultados que contienen virus vivos la cual se extiende a través de la membrana basal. Esta úlcera tiñe con fluoresceína a lo largo de la longitud de su base y sus bordes con células epiteliales desvitalizadas tiñen con rojo de bengala.

La úlcera geográfica es una úlcera dendrítica ensanchada debido a la liberación de virus por parte de las células epiteliales infectadas. Esta se extiende a través de la membrana basal y tiene bordes abultados y festoneados con virus vivos. Las úlceras

geográficas constituyen el 22% de todos los casos de queratitis epitelial y usualmente están asociadas con un curso largo de la enfermedad o un tiempo de curación prolongado. También se pueden asociar con el uso previo de corticoides. Otros han reportado una incidencia de sólo 4% y sin asociación al uso de corticoides. (9)

Cuando la lesión dendrítica se resuelve tiende a producir una dendrita fragmentada, algo como un patrón de “código Morse”. Este es un signo de resolución de la infección epitelial. Puede haber resolución completa de la enfermedad epitelial sin evidencia de infección previa. Sin embargo problemas en la reparación del epitelio (QPS, erosiones recurrentes) por daño de la membrana basal son bastante comunes y pueden ser confundidos con infección activa llevando a prolongación innecesaria de la terapia antiviral. Es común la cicatrización del estroma superficial por debajo de la lesión epitelial que produce una opacidad subepitelial gris blanca débil con forma de “huella” marcando la configuración de la ulceración dendrítica o geográfica previa lo cual representa una respuesta inmune a la enfermedad epitelial y puede variar en severidad. Este signo nos debe hacer pensar en infección epitelial previa por el VHS.

Las drogas antivirales han sido utilizadas para el tratamiento de la infección ocular por el VHS desde 1962. La creación de la fórmula oftálmica de aciclovir en 1983, y de la trifluorotimidina en 1984 fue un gran avance en el tratamiento del herpes ocular, llevando a una disminución del número de queratoplastías para el tratamiento de las lesiones corneales herpéticas.

La Trifluorotimidina (TFT) es un análogo de la timidina, su actividad antiviral depende de la triple fosforilación de la molécula original por la timidina quinasa viral y celular. El trifosfato de trifluorotimidina es incorporado dentro del ADN celular y viral, sin embargo este es más efectivamente utilizado por la ADN polimerasa viral causando fallo en la transcripción del ARN mensajero con la producción de proteínas virales anormales lo cual lleva a la inhibición de la replicación viral. Su uso está limitado al tratamiento tópico de la queratoconjuntivitis primaria y recurrente por los virus del herpes simple tipo 1 y 2, siendo la droga de elección para este fin en los Estados Unidos. Sin embargo esta droga tiene algunas desventajas: requiere una administración tópica de 5 a 9 veces al día, puede ocasionar reacciones adversas (especialmente después de 2 semanas de uso) como QPS, queratopatía filamentosa, edema estromal o epitelial, estrechamiento del punto lagrimal y blefarodermatitis por contacto (4).

El aciclovir (ACV) es un análogo sintético del nucleósido purina. Actúa bloqueando la replicación viral mediante la inhibición de la síntesis de ADN. Para inhibir la síntesis del ADN, el aciclovir debe ser fosforilado primero por la timidina quinasa viral. La afinidad del aciclovir por la timidina quinasa codificada por el virus del herpes es 200 veces mayor que por la enzima de los mamíferos, esto le permite ejercer una actividad selectiva en contra de las células infectadas por virus. Después de la síntesis de aciclovir monofosfato en las células virales infectadas, las enzimas celulares normales catalizan la síntesis del aciclovir trifosfato el cual inhibe la ADN polimerasa viral por competición con la desoxiguanosina trifosfato viral y en menor grado, con las polimerasas celulares. Además se incorpora en el ADN viral en elongación, produciendo la finalización de la biosíntesis de la rama de ADN viral. La actividad antiviral de este medicamento está esencialmente confinada a los herpes

virus; tiene particular actividad contra el herpes simple tipo 1 y 2. Es tan efectivo como la TFT en el tratamiento tópico de la queratitis epitelial por el VHS. Tiene la mejor penetración de todos los antivirales tópicos, sin embargo esto no previene el desarrollo de la enfermedad estromal. Está formulado como un ungüento de base oleosa al 3%, amerita ser administrado 5 veces al día, ocasiona visión borrosa, malestar (ardor, prurito), queratitis punteada superficial, irritación e inflamación local (blefaritis y conjuntivitis) y adhesión de los párpados (3) lo cuál puede llevar a el abandono del tratamiento por parte del paciente traduciéndose en disminución de la eficacia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años ha surgido la necesidad de tener un medicamento antiviral con similar eficacia a la del aciclovir pero sin sus efectos irritativos locales en razón de los reportes del surgimiento de resistencia tanto en vivo como en vitro del VHS a este medicamento.

JUSTIFICACIÓN

Un medicamento eficaz, con ausencia o mínimos efectos adversos se traduce en cumplimiento adecuado del tratamiento con el consiguiente acortamiento del curso clínico de la enfermedad epitelial y por tanto menor riesgo de recurrencias estromales.

OBJETIVO

Establecer la eficacia terapéutica y la tolerancia local del ganciclovir gel oftálmico al 0.15 % versus aciclovir ungüento oftálmico al 3 % en el tratamiento de la QHE.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años ha surgido la necesidad de tener un medicamento antiviral con similar eficacia a la del aciclovir pero sin sus efectos irritativos locales en razón de los reportes del surgimiento de resistencia tanto en vivo como en vitro del VHS a este medicamento.

JUSTIFICACIÓN

Un medicamento eficaz, con ausencia o mínimos efectos adversos se traduce en cumplimiento adecuado del tratamiento con el consiguiente acortamiento del curso clínico de la enfermedad epitelial y por tanto menor riesgo de recurrencias estromales.

OBJETIVO

Establecer la eficacia terapéutica y la tolerancia local del ganciclovir gel oftálmico al 0.15 % versus aciclovir ungüento oftálmico al 3 % en el tratamiento de la QHE.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años ha surgido la necesidad de tener un medicamento antiviral con similar eficacia a la del aciclovir pero sin sus efectos irritativos locales en razón de los reportes del surgimiento de resistencia tanto en vivo como en vitro del VHS a este medicamento.

JUSTIFICACIÓN

Un medicamento eficaz, con ausencia o mínimos efectos adversos se traduce en cumplimiento adecuado del tratamiento con el consiguiente acortamiento del curso clínico de la enfermedad epitelial y por tanto menor riesgo de recurrencias estromales.

OBJETIVO

Establecer la eficacia terapéutica y la tolerancia local del ganciclovir gel oftálmico al 0.15 % versus aciclovir ungüento oftálmico al 3 % en el tratamiento de la QHE.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y observacional en el que se incluyeron a pacientes con diagnóstico clínico de queratitis herpética epitelial aguda (úlceras dendríticas o geográficas) sin compromiso estromal con evolución del cuadro clínico menor de 8 días, mayores de 15 años, que acudieron a la consulta general de la FHNSL de Mayo a Octubre del 2001.

No se incluyeron en el estudio a los pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir o ganciclovir, embarazo, lactancia o terapia antiviral durante los 14 días anteriores a la inclusión en el estudio. Fueron excluidos todos aquellos pacientes que presentaron involucro severo del estroma corneal, queratouveítis o úlcera metaherpética.

Se seleccionaron dos grupos de tratamiento: al grupo 1 o grupo problema se le asignó tratamiento con ganciclovir gel al 0.15% y al grupo 2 o grupo control con aciclovir ungüento al 3%. La distribución del tratamiento se realizó al azar.

El tratamiento se administró tópicamente: una gota de ganciclovir gel o una tira de 5 mm de aciclovir ungüento aplicada en el saco conjuntival inferior del ojo afectado 5 veces al día (cada 4 horas) hasta la curación de la úlcera corneal, posteriormente la frecuencia del tratamiento se reduce a 3 aplicaciones diarias por una semana más, siendo el tiempo máximo de tratamiento de 3 semanas para las úlceras dendríticas y de 5 semanas para las geográficas. Los pacientes que previamente recibieron tratamiento con corticoides

tópicos se incluyeron en el estudio si cumplían con los criterios de inclusión. Fue permitido el uso concomitante de agentes ciclopléjicos.

Los pacientes fueron evaluados a los 3, 7 y 14 días de tratamiento (+/- 2 días) en el caso de las úlceras dendríticas y adicionalmente a los 21 y 28 días en las úlceras geográficas. Todas las valoraciones fueron realizadas por un mismo observador.

Se obtuvo consentimiento por escrito de todos los participantes en el estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 27 pacientes: 14 en el grupo de ganciclovir y 13 en el grupo de aciclovir. El número de úlceras dendríticas fue de 10 para cada grupo y de úlceras geográficas 4 y 3 respectivamente. Fueron excluidos un total de 8 pacientes: 4 pacientes de cada grupo. En el grupo de ganciclovir: 2 pacientes con úlcera dendrítica por queratitis disciforme y 2 con úlcera geográfica por queratouveítis. En el grupo de aciclovir: 4 pacientes con úlcera dendrítica; 2 de ellos a causa de queratouveítis y los 2 restantes abandonaron el estudio (Tabla 1). El grupo de ganciclovir fue notablemente mas joven. No hubo diferencia significativa en términos de sexo y características de la enfermedad entre ambos grupos.

El porcentaje de pacientes que curaron fue de 71% en el grupo de ganciclovir y de 69.2% en el grupo de aciclovir ($p=0.99$). El tiempo de curación promedio fue de 9 y 10 días respectivamente ($p=0.477$) (Tabla 1). No hubo diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto al número de pacientes en quienes se suspendió el tratamiento por empeoramiento, complicaciones o abandono del estudio ($p=1$) (Tabla 1).

Tabla 1. ANÁLISIS DE LA EFICACIA.

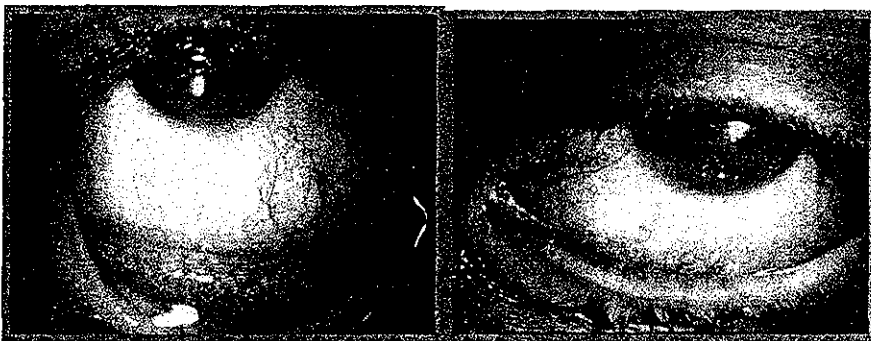
Pacientes que curaron n (%)	10 (71)	9 (69,2)	p= 0.99
Tiempo de curación (días)	9	10	p= 0.477
Suspensión prematura del estudio			
Total n (%)	4(29)	4(30,8)	
Incremento del tamaño	0	0	
Compromiso estromal severo	2	0	
Uveítis	2	2	p= 1
No curación a los 14 días	0	0	
Efectos adversos inesperados	0	0	
Recurrencia	0	0	
Abandono del estudio	0	2	

No se observó efectos adversos inesperados posteriores a la aplicación del medicamento en ninguno de los dos grupos. Sin embargo un gran número de pacientes presentaron molestias (visión borrosa, ardor o prurito) luego de la aplicación de aciclovir ungüento al 3% (n = 17) en comparación con los que recibieron ganciclovir gel 0.15% (n = 3). De la misma manera un gran número de pacientes del grupo aciclovir (n = 10) presentaron irritación local (queratitis punteada superficial y reacción conjuntival) en comparación con el grupo de ganciclovir en donde ningún paciente curso con signos de irritación local (Tabla 2).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. SÍNTOMAS.

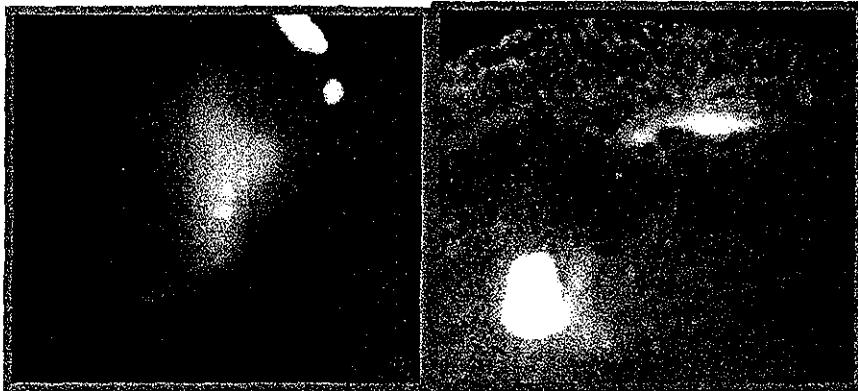
Queratitis punteada superficial		
Ocurre durante la enfermedad	0	6
Presente antes del tratamiento y empeora	0	2
Reacción conjuntival	0	2
Efectos adversos posteriores a la aplicación del tratamiento		
Visión borrosa	2	8
Visión borrosa > 2 min.	0	2
Ardor o prurito	1	7

GANCICLOVIR GEL**ACICLOVIR UNGUENTO**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GANCICLOVIR GEL

ACICLOVIR UNGUENTO

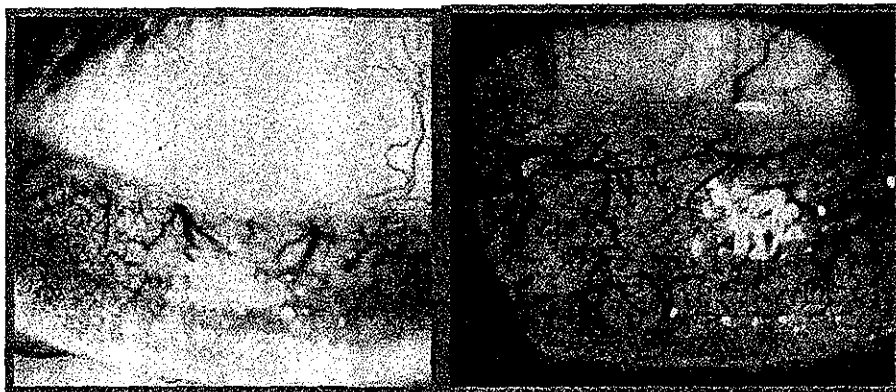


Sin queratitis punteada superficial

Con queratitis punteada superficial

GANCICLOVIR GEL

ACICLOVIR UNGUENTO



Sin reacción papilar conjuntival

Con reacción papilar conjuntival

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La eficacia de los 3 medicamentos antivirales tópicos disponibles actualmente para el tratamiento de la QHE es similar sin embargo existen diferencias significativas en cuanto a la tolerancia local (Tabla 3).

Tabla 3. EFICACIA DE LOS AGENTES ANTIVIRALES EN EL TRATAMIENTO DE LA QUERATITIS EPITELIAL HERPETICA

Medicamento	Exposición	Exposición	Exposición	Exposición	Exposición
Exposición	Exposición	Exposición	Exposición	Exposición	Exposición
GV/ACV	9/10	0	71/69.2	2/0	Estudio
ACV/TFT	6.7/5.9	0	92/96	0	16

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

En pacientes con un sistema inmune intacto la blefaritis, conjuntivitis y queratitis epitelial herpética tienen un curso autolimitado. Las lesiones epiteliales dendríticas de la cornea usualmente tienen un curso de 7 a 14 días, pero las geográficas pueden persistir *mucho mas tiempo*.

El tratamiento antiviral tópico tiene dos usos: *terapéutico y profiláctico*. El tratamiento terapéutico es efectivo en acortar la duración de la queratitis dendrítica y geográfica, pero no tiene efecto en el curso de la blefaritis, conjuntivitis, queratitis estromal e iritis herpética. El tratamiento profiláctico es usado para prevenir el involucro corneal en pacientes con blefaritis y conjuntivitis o en pacientes que reciben esteroides tópicos para el tratamiento de la queratitis estromal o iridociclitis. Aunque las dosis terapéuticas de los antivirales tópicos están bien establecidas, las dosis profilácticas no han sido bien determinadas. (2)

El aciclovir en ungüento al 3% se mantiene como la droga de elección en el tratamiento de la queratitis herpética epitelial en la mayor parte del mundo debido a sus bajos niveles de toxicidad, así como por su eficacia y perfil de seguridad ya establecidos (13) por lo que se escogió como el medicamento de referencia.

El ganciclovir es un nucleósido acíclico análogo de la desoxiguanosina que difiere del ACV solo por la adición de un grupo hidroximetilo terminal. Es 10 a 25 veces más activo que el ACV contra el citomegalovirus (CMV) y tan activo como el ACV contra el

VHS tipo 1 y 2. Como el ACV, la inhibición de la replicación viral es producida solo por la forma trifosfato de la droga. Actúa mediante dos mecanismos: inhibición competitiva de la ADN polimerasa viral y mediante incorporación directa dentro del ADN viral inhibiendo su síntesis (3). Su concentración intracelular es superior a la del ACV y declina con mayor lentitud (8). Es actualmente utilizado en el tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes inmunocomprometidos. Su presentación oftálmica es como un ungüento de base acuosa (hidrogel) en una concentración al 0.15% contenido en un tubo de 5gr que contiene: ganciclovir 0.150gr, carbomero 934P 0.420gr, manitol 5.00gr, cloruro de benzalconio 0.0075gr, NaOH 1N qs, ph 7.4, agua purificada qs 100 gr.

Pouliquen y colaboradores (5) han demostrado:

- La eficacia del ganciclovir sobre el virus del Herpes simple in vitro,
- Su efecto terapéutico favorable sobre queratitis herpética experimental en conejos, incluso en VHS resistentes al aciclovir.
- Buena penetración de la droga en las diferentes estructuras oculares después de la administración tópica, con o sin epitelio corneal.
- Buena tolerancia local del producto luego de su administración cinco veces al día por seis semanas.

Hos y colaboradores en 1996 (6) realizaron un estudio en el que se evaluó la seguridad y farmacocinética local del ganciclovir gel al 0.15% en voluntarios sanos.

Los resultados de este estudio demostraron:

- En condiciones normales de uso en individuos sanos la seguridad ocular es buena,

- La concentración media de ganciclovir en la lágrima corresponde a los niveles terapéuticos efectivos.

Colin y colaboradores en 1997 (3) desarrollaron un estudio piloto para comparar la eficacia y tolerancia del aciclovir en ungüento oftálmico al 3% con ganciclovir en gel oftálmico al 0.05 % y 0.15 % . Los resultados de este estudio demostraron:

- Una actividad y tolerancia local superior del ganciclovir sobre el aciclovir en el tratamiento de la queratitis epitelial herpética.
- Mejor eficacia del ganciclovir gel al 0.15% comparada con ganciclovir al 0.05%.

Los ungüentos pueden tener una base oleosa o acuosa. *Los ungüentos oftálmicos de base oleosa* comúnmente contienen petrolato y aceite mineral. Este último es agregado para promover que el ungüento se disuelva y fluya a la temperatura corporal. Las moléculas de la droga en la superficie de un ungüento están inmediatamente accesibles al fluido lagrimal y pueden entrar fácilmente en solución, sin embargo el mayor volumen de la droga está atrapado dentro del ungüento. Se ha observado que la solubilidad de la mayoría de las drogas con base de petrolato es baja. Como resultado de esto, la mayoría del medicamento esta presente como pequeños microcristales sólidos dentro de estos ungüentos. Para escapar, la droga tiene que difundir a través del petrolato, lo cual es un proceso muy lento. En consecuencia, durante largos periodos de tiempo como durante el sueño la mayor cantidad de la droga puede ser liberada a la película lagrimal como si fuera una gota pero existe la duda sobre si la cantidad de la droga liberada alcanza niveles terapéuticos (10,11). Finalmente la biodisponibilidad de la droga puede variar dependiendo del número y tamaño

de las partículas de la droga en la superficie del ungüento, del número y tamaño de las partículas de la droga dentro del ungüento y de la composición del ungüento.

Los ungüentos oftálmicos con base acuosa son llamados hidrogel. Usualmente estos están hechos de polímeros que se inflan en el agua. La adición de pequeñas cantidades de estos polímeros en una solución incrementa su viscosidad. La adición de grandes cantidades de estos polímeros en una solución resulta en la formación de un gel. **Existen dos tipos de hidrogel manufacturados para uso clínico.** *Uno es preformado y envasado en tubos.* El polímero utilizado en estos casos puede ser carbomero, ácido hialurónico, alcohol polivinílico o celulosa. *El otro tipo esta formulado como un liquido y es aplicado como una gota;* condiciones fisiológicas dentro de la lagrima convierten el polímero en un gel. Este tipo tardío de gel formado in situ tiene la ventaja de que puede ser aplicado en dosis más precisas que los geles preformados. Se emplea para su manufactura una goma de gellan, poloxamer o nanopartículas dispersas de acetato de celulosa. (12)

El carbomero empleado en la manufactura del ganciclovir gel (934P) es un polímero de ácido acrílico, sintético, hidrofílico de alto peso molecular, que ha demostrado ser seguro cuando se usa en preparaciones tópicas. Aumenta el tiempo de contacto del medicamento con la superficie corneal lo cual se traduce en una adecuada penetración del mismo con la ventaja adicional de que provoca menos visión borrosa y mayor comodidad para el paciente.

El cumplimiento de un tratamiento se define como el convenio de buena voluntad y la habilidad del paciente para cumplir con el tratamiento prescrito. Este depende de varios factores como son la extensión y duración de la enfermedad, la severidad de los síntomas, los efectos adversos de la terapia, frecuencia de dosificación y la comprensión por parte del paciente de la necesidad de cumplir con el tratamiento (14). Por tanto un medicamento oftálmico de uso tópico que no ocasione efectos tóxicos sobre la superficie ocular y por consiguiente no provoque molestia alguna para el paciente va a favorecer el cumplimiento del tratamiento.

CONCLUSIONES

En este estudio se puede observar que el ganciclovir gel al 0.15% cura las úlceras corneales dendríticas y geográficas tan rápido como el aciclovir ungüento al 3% por lo tanto el ganciclovir es tan eficaz como el aciclovir en el tratamiento de la queratitis herpética epitelial.

Los efectos adversos locales como la QPS, reacción conjuntival, ardor y visión borrosa fueron claramente predominantes en el grupo de aciclovir por lo tanto el efecto antiviral del ganciclovir gel al 0.15% es comparable al del aciclovir ungüento al 3% pero sin los efectos tóxicos locales de este último.

Los factores que determinan el cumplimiento de un tratamiento son entre otros la presencia de efectos adversos de la terapia y la frecuencia de dosificación. El ganciclovir gel al 0.15% nos asegura una terapia eficaz, con ausencia o mínimas molestias para el paciente, sin irritación local y una cómoda posología, lo cual se traduce en cumplimiento adecuado del tratamiento con el consiguiente acortamiento del curso de la enfermedad epitelial y por tanto menor riesgo de recurrencias estromales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedades Víricas. En: Arffa R.; ed. Enfermedades de la Cornea. U.S.A. Mosby Year Book, 1997. p. 238-294.
2. Dawson, Ch.: Management of Herpes Simplex Eye Diseases. En: Sacas, S.;ed. Clinical Management of Herpes Viruses. Tokyo, Ohmsha, 1995. p 127-136.
3. Colin, Joseph.; Bing, Hoh.; Easty, David.; et al. Ganciclovir Ophthalmic Gel (Virgan 0.15%) in the Treatment of Herpes Simplex Keratitis. *Cornea* 1997; 16: 393-399.
4. Castela, N.; Vermerie, N.; Goldschmidt, P.: Ganciclovir ophthalmic gel in herpes simples virus rabbit keratitis: Intraocular penetration and efficacy. *Journal of Ocular Pharmacology* 1994; 10: 439-451.
5. Pouliquen, P.; Elena, P.; Goldschmidt, P.: Assessment of the safety and local pharmacokinetics of a 0.15% gel of ganciclovir (Virgan) in healthy volunteers. *ARVO 1996. Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: S313.
6. Hos, HB.; Hurley, C.; Claoue, C.: Randomized trial of ganciclovir and acyclovir in the treatment of herpes simplex dendritic keratitis: a multicentre study. *Britt in Journal of Ophthalmology* 1996; 80: 140.143.
7. Hovding, G. A comparison between acyclovir and trifluorothymidine in the treatment of epithelial dendritic keratitis: a double-blind randomized parallel group trial. *Acta Ophthalmol* 1989; 67: 51-4.
8. Gordon, Douglas.: Agentes antivirales. En: Goodman Gilman, A.; *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. México, Editorial Panamericana, 1991. p. 1144-1162.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

9. Liesegang, T.J.: Epidemiology of ocular herpes simplex. Natural History in Rochester, Minn, 1950 through 1982. Arch Ophthalmology 1989; 107: 1160-1165.
10. Zimmer A, Kreuter J: Microspheres and nanoparticles used in ocular delivery systems. Adv Drug Del Rev 16:61, 1995
11. Riegelman S: Pharmacokinetic factors affecting epidermal penetration and percutaneous absorption. Clin Pharmacol Ther 16:873, 1974
12. Zignani M, Tabatabay C, Gurny R: Topical semi-solid drug delivery: Kinetics and tolerance of ophthalmic hydrogels. Adv Drug Del Rev 16:51, 1995
13. La Lau, C.; Oosterhuis, JA.; Versteeg, J.; et al. Aciclovir and Trifluorothymidine in Herpetic Keratitis a multicenter trial. Br J Ophthalmol 1982; 66: 506-508.
14. Haynes RB, Sackett DL, Taylor DW et al: Commentary: Manipulation of the therapeutic regimen to improve compliance: Conceptions and misconceptions. Clin Pharmacol Ther 1970; 22: 125.
15. Wilson FM II: Adverse external ocular effects of topical ocular medications. Surv Ophthalmol 1997; 24: 57.
16. Hovding, G. A comparison between acyclovir and trifluorothymidine ophthalmic ointment in the treatment of epithelial dendritic keratitis: a double-blind, randomized parallel group trial. Acta ophthalmol 1989; 67: 51-54.