



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”

INFORME TECNICO Nº 38 - 2007

Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 3,5mg/1000UI/1mg
(Solución oftálmica)

Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 35000UI/600000UI/100 g
(Ungüento oftálmico)

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: ¹	Sulfacetamida sódica 150mg/ml sol oft Ciprofloxacina 0.3% sol oft
ATC/DCI: ²	S01CA01 Dexamethasone and antiinfectives
DDD: ²	No se consigna
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Agosto 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Infecciones oculares. Conjuntivitis bacteriana.

INTRODUCCION

- Se estima que entre el 2% y el 5% de todas las consultas de la práctica general se relacionan con el ojo⁴ y de éstas la mayoría se relaciona con infecciones.⁵ Aunque las infecciones oculares pueden ser leves y autolimitadas, otras necesitan una intervención agresiva para preservar la visión. Uno de los trastornos oculares observados con mayor frecuencia en la atención primaria es la conjuntivitis infecciosa aguda, que tiene generalmente una etiología viral o bacteriana.⁶
- La conjuntivitis bacteriana se debe frecuentemente a la infección por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*.^{7,8,9} Al igual que la conjuntivitis viral, también se le considera autolimitante.^{6,8,10} Sin embargo, en la práctica clínica los antibióticos se consideran aconsejables ya que parecen acelerar la recuperación, reducir la recaída y pueden prevenir las complicaciones importantes que ponen riesgo la visión como la celulitis orbitaria, la queratitis y la panoftalmitis.¹¹



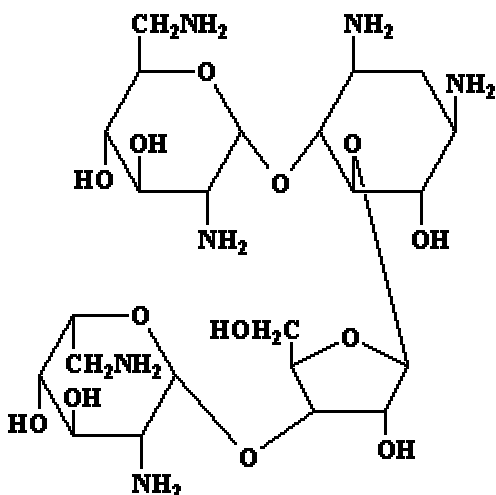
MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”

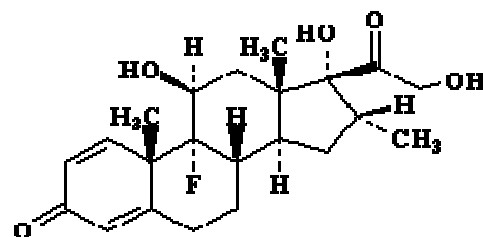
- Como suele ser difícil de diferenciar clínicamente la conjuntivitis bacteriana de la viral,⁹ a la par que los hisopados del ojo pueden no considerarse prácticos, muchos médicos tratan todos los casos presuntivos de conjuntivitis infecciosa con un antibiótico de amplio espectro. Los tratamientos con antibióticos tópicos se usan con más frecuencia, incluso algunos asociando un esteroide.¹¹
- La elección del antibiótico y la ruta de administración depende de la severidad y localización de la infección. La concentración local es importante para asegurar un adecuado tratamiento.¹² La administración tópica es la ruta más frecuentemente usada para tratar las infecciones oculares. Actualmente se dispone de antimicrobianos en soluciones y pomadas.⁷
- Existen numerosas presentaciones comerciales que contienen combinaciones de corticosteroides con uno o más antibióticos. Usados por oftalmólogos cuando ambos principios son necesarios (queratitis marginal por infección estafilocócica con reacción alérgica, queratoconjuntivitis flictenular, etc.) y también en el post-operatorio.^{13,14}
- Estas combinaciones no deben ser usadas para tratar conjuntivitis o blefaritis "idiopáticas". La combinación puede causar las mismas complicaciones como si se utilizara la preparación corticosteroide sola. Gran número de las afecciones oculares no necesita tratamiento con esteroides tópicos.^{6,14}

FARMACOLOGIA

Polymyxin Sulfate
 $C_{23}H_{46}N_6O_{13}$



Dexamethasone
 $C_{22}H_{29}FO_5$



R 1 DAB 1 Thr 1 DAB 1 DAB
1-Thr-1-DAB-1-DAB

Polymyxin B₁: R-(+)-6-Methylactamoyl

Polymyxin B₂: R-6-Methylcaproyl

DAB = α,γ -Diaminobutyric Acid

- La dexametasona y sus derivados (fosfato sódico de dexametasona y acetato de dexametasona) son glucocorticoides sintéticos usados como anti-inflamatorios o agentes inmunosupresores. Dexametasona presenta escasa actividad mineralocorticoide. Por su efecto glucocorticoide es 20-30 veces más potente que la hidrocortisona y 57 veces más que la prednisona. Fue aprobado por FDA en 1958; actualmente se encuentra disponible para su administración por vía oral, parenteral, tópica y oftálmica.^{15,16}



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”

- En relación al mecanismo de acción, la dexametasona cruza la membrana celular para unirse a receptores específicos citoplasmáticos. Esta unión induce cambios en la transcripción y síntesis de proteínas. Asimismo inhibe la infiltración de leucocitos en el lugar de inflamación, interfiere en las funciones de mediadores de la respuesta inflamatoria y suprime la respuesta inmune humoral. Aparentemente se inhiben las lipocortinas, enzimas que controlan la formación de prostaglandinas y leucotrienos ya que no se permite la liberación del ácido araquidónico que es el precursor de ambas.^{15,16}
- Con respecto a la farmacocinética, la dexametasona se absorbe rápidamente a partir de la vía oral. El efecto pico, luego de la administración oral, se logra en una o dos horas. La biodisponibilidad sistémica posterior a la aplicación tópica va a depender del estado de la piel en el lugar de aplicación. La absorción estará aumentada en regiones donde la piel se encuentra dañada o inflamada; así también donde ésta es más delgada (parpados, genitales y cara). Luego de la administración oftálmica, la dexametasona se absorbe a través del humor acuoso, con mínima absorción sistémica. La distribución y metabolismo de la dexametasona por la aplicación oftálmica se produce a nivel local.^{15,16}
- Según la FDA, la dexametasona en enfermedades de los ojos está indicado para casos alérgicos e inflamatorios, ya sean agudos o crónicos como: conjuntivitis alérgica, úlcera corneal marginal, inflamación del segmento anterior, corioretinitis, uveítis posterior difusa, coroiditis, iritis, iridociclitis, queratitis, neuritis óptica y oftalmía simpática.^{15,16}
- La dosis recomendada para las diferentes indicaciones terapéuticas es variable. Se sugiere instilar 1 a 2 gotas de dexametasona (solución oftálmica) cada hora durante el día y cada 2 horas por la noche reduciendo la frecuencia de aplicación a 4 veces al día luego de producirse una respuesta favorable.¹⁵
- Polimixina B es un antibiótico polipéptido derivado de *Bacillus polymyxa* con acción contra bacterias gram-negativas (*Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*).¹⁷ No es efectivo para gram-positivas u hongos. Rara vez es utilizado en forma sistémica ya que presenta nefro y neurotoxicidad. Aprobado por la FDA en 1951.¹⁵
- Se une a los fosfolípidos de las membranas de bacterias gram-negativas aumentando su permeabilidad y ocasionando la pérdida de metabolitos esenciales para la bacteria.¹⁸ Su acción contra *Pseudomona aeruginosa* es limitada ya que la bacteria presenta cationes divalentes que interfieren con la unión del medicamento.¹⁹
- Polimixina B se administra tópicamente. No penetra líquido cefalorraquídeo, humor acuoso del ojo ni atraviesa placenta. Se dispone escasa información acerca de su metabolismo. Para el tratamiento de infecciones oftálmicas se sugiere utilizar 1-3 gotas de una solución conteniendo 10000-20000 UI de polimixina B cada hora hasta que se evidencie mejoría.^{15,16}



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Neomicina es un antibiótico aminoglicósido derivado de cultivos de *Streptomyces sp.* Se administra vía oral en casos de coma hepático o encefalopatía porto-sistémica a pesar que su biodisponibilidad es pobre. Usado frecuentemente como antibiótico tópico. No se recomienda su uso parenteral ni en infecciones sistémicas por el alto riesgo de ototoxicidad. Fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en 1952.^{15,16}
- Presenta acción bactericida inhibiendo la síntesis de proteínas por unión irreversible a la subunidad ribosomal 30S de las bacterias susceptibles. Según la FDA, no presenta indicación aprobada para el uso oftálmico.^{15,16}
- Neomicina/Polimixina B/Dexametasona es una combinación de principios activos no considerada en la 15^o lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,³ ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente.¹
- En el Perú, a Agosto del 2007, la combinación de principios activos: Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 3,5mg/1000UI/1mg (Solución oftálmica) y Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 35000UI/600000UI/100 g (Ungüento oftálmico) cuenta cada uno con un (1) registro sanitario vigente respectivamente.²⁰

EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases se encontró escasa información sobre la eficacia de la combinación a dosis fija de Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 3,5mg/1000UI/1mg (Solución oftálmica) y Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 35000UI/600000UI/100 g (Ungüento oftálmico).
- Con respecto al uso de esteroides en el tratamiento de infecciones oculares la información disponible es desactualizada y no disponible. Wilhelmus²¹ afirma que estudios observacionales de queratitis bacteriana en humanos no han mostrado un efecto benéfico real de la aplicación tópica de corticosteroides.
- Se dispone de investigaciones experimentales de queratitis bacteriana en animales.^{22,23,24} No se evidenció beneficio con las combinaciones dexametasona/gentamicina, dexametasona/tobramicina, dexametasona/ciprofloxacina. No se utilizó la combinación con neomicina ni con polimixina B.²¹
- Se dispone de escasa información en relación al uso de polimixina B en infecciones oculares. Se han probado algunas combinaciones con antibióticos en forma de gel²⁵ o en gotas²⁶, los cuales sugieren que se realicen mejores y mayores investigaciones al respecto.²⁷ No se ha demostrado la eficacia de la combinación de polimixina B con neomicina y dexametasona.
- En relación al uso de antibióticos en infecciones oculares como la conjuntivitis, la publicación "Antibióticos versus placebo para la conjuntivitis bacteriana aguda"¹¹ es la revisión sistemática (Meta-análisis) más reciente, publicada en el 2006 por la base de datos Cochrane, en la cual se concluye que la conjuntivitis bacteriana aguda es con frecuencia una enfermedad autolimitante, pero el uso de antibióticos está asociado significativamente con mejores tasas de remisión clínica y microbiológica.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- En esta revisión se incluyeron 5 estudios logrando reunir un total de 1034 participantes. Los tres ensayos más antiguos se realizaron con pacientes atendidos por especialistas mientras que los dos más recientes fueron en atención comunitaria. Se identificó cierta inadecuación metodológica en cuatro de ellos, ya sea por falta de información sobre el tamaño de la muestra o el tiempo excesivo (38 meses) en el reclutamiento de pacientes. Ninguno describió los métodos de asignación al azar.
- Los cinco ensayos incluidos en el Meta-análisis usaron diferentes antibióticos tópicos de amplio espectro, los cuales fueron: i) Polimixina más bacitracina, ii) Ciprofloxacina, iii) Norfloxacin, iv) Ácido fusídico y v) Cloranfenicol. En ninguno de ellos se utilizó neomicina ni se combinaron con esteroides.
- Según el "Estudio randomizado-controlado sobre estrategias de manejo para conjuntivitis infecciosa en la práctica médica general"²⁸, publicado en el 2006, se llegó a la conclusión que la postergación en 3 días en la prescripción de antibióticos luego de realizar el diagnóstico es la mejor estrategia para el manejo de conjuntivitis infecciosa en la práctica médica general ya que su uso no disminuye la duración, severidad o reconsulta de los pacientes.
- Esta investigación se realizó en el sur de Inglaterra, comprendió 307 pacientes mayores de 1 año de edad y el diagnóstico se basó en la apreciación clínica y el análisis microbiológico. No se utilizó neomicina ni polimixina B, sino cloranfenicol en colirio. A la fecha, agosto del 2007, es el ensayo más reciente.

SEGURIDAD

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases se encontró escasa información sobre la seguridad de la combinación a dosis fija de Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 3,5mg/1000UI/1mg (Solución oftálmica) y Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 35000UI/600000UI/100 g (Ungüento oftálmico)
- Los corticosteroides tópicos, usados sin antibiótico, generalmente presentan efectos deletéreos en los modelos experimentales de queratitis bacteriana, ya que pueden potenciar el crecimiento bacteriano. En una serie retrospectiva de casos se presentó queratitis ulcerativa en el 5% de 918 pacientes. El uso tópico de corticosteroide incrementó significativamente el riesgo de infección. (OR, 2.63;95% IC:1.41-4.91)²⁹
- Los potenciales efectos adversos de los corticosteroides incluyen glaucoma, formación de cataratas, inhibición de la cicatrización a nivel de la córnea y sobrecrecimiento bacteriano. Se incrementa la posibilidad de infección ocular por alteraciones en la superficie corneal, probablemente inhibiendo las defensas del epitelio de la córnea.^{30,31}
- Según la FDA, la dexametasona es clasificación C para su uso durante el embarazo. Se han reportado casos de fisura palatina, nacimientos prematuros y abortos por el uso sistémico de corticosteroides. Se recomienda que los corticosteroides tópicos no deberían ser usados en altas dosis, en áreas extensas ni en largos periodos de tiempo en gestantes.¹⁶



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Los corticosteroides aplicados en forma sistémica se distribuyen en leche materna por lo que se sugiere no dar de lactar si se está en tratamiento con ellos. Se desconoce si la aplicación tópica de dexametasona produce niveles suficientes para que sean detectados en leche materna.¹⁵
- Se dispone de escasa información en relación al uso de polimixina B en infecciones oculares. Debido al alto riesgo de nefrotoxicidad, la administración intratecal o intravenosa se evita a menos que el paciente se encuentre bajo una monitorización estricta. No se recomienda la vía intramuscular ya que genera intenso dolor. Ya que se cuenta con alternativas menos tóxicas, rara vez se utiliza en forma parenteral, más bien suele usarse en forma tópica en combinación con otros agentes.^{15,16}
- Polimixina B tópica es considerada por la FDA como medicamento de riesgo B durante el embarazo. No se tiene reportes que el uso tópico de polimixina B cause defectos congénitos. No habría inconvenientes en utilizarlo durante el periodo de lactancia.^{15,16}
- En relación al uso de neomicina, la FDA refiere que su uso concurrente o secuencial con medicamentos nefro y neurotóxicos como la polimixina B debe evitarse ya que la toxicidad podría ser aditiva. Es clasificación C para su uso durante el embarazo y debería ser usado siempre y cuando los beneficios sean mayores que los riesgos. No se dispone de mayor información sobre su aplicación en oftalmología ya que no presenta aprobación por la FDA para tal indicación.^{15,16}

COSTOS

- Según los medicamentos incluidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) utilizados en el tratamiento para infecciones oculares solicitadas se obtiene el siguiente análisis de costos:

Medicamento	Costo
Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 3,5mg/1000UI/1mg (Solución oftálmica) ^a	27,50
Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 35000UI/600000UI/100 g (Ungüento oftálmico) ^a	36,50
Sulfacetamida sódica 100mg/ml sol oft ³² (frasco 12mL)	5,00
Sulfacetamida sódica 150mg/ml sol oft ³² (frasco 15mL)	4,80
Ciprofloxacina 0.3% sol oft ³² (frasco 5mL)	10,00

a Propuesta formulada. No se encuentra evidencia actual que indique sea el tratamiento para las indicaciones solicitadas.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”

- Asumiendo que 20 gotas equivalen a un 1ml de solución, se obtiene la siguiente comparación:

Tratamiento	Dosificación		Duración Total ⁽¹⁾	Frascos o tubos necesarios ⁽²⁾	Costo total S/. ⁽³⁾
	Fase 1	Fase 2			
Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 3,5mg/1000UI/1mg (Solución oftálmica)	1 gt c/4 h		10 días ⁽⁴⁾	1	27,50
Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 35000UI/600000UI/100 g (Ungüento oftálmico)	c/6 h		10 días ⁽⁴⁾	1	36,50
Sulfacetamida sódica 100mg/ml sol oft ²²	2 gts c/6 h		7 días	1	5,00
Sulfacetamida sódica 150mg/ml sol oft	2 gts c/6 h		7 días	1	4,80
Ciprofloxacina 0.3% sol oft ²³	1-2 gts c/2 h (2d)	2 gts c/4 h (2d)	4 días	1	10,00

(1) Duración total del tratamiento

(2) En base a la presentación de cada medicamento.

(3) Se toma en consideración el precio total del tubo o frasco ya que no se pueden adquirir por porciones.

(4) Según información de la solicitud cursada

- De acuerdo a este análisis, se observa que el tratamiento para infecciones oculares con medicamentos incluidos en el PNME se completa utilizando un único frasco o tubo de medicamento, cualquiera fuese el tratamiento seguido.
- Al comparar los precios de cada medicamento, se evidencia que el tratamiento con Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 3,5mg/1000UI/1mg (Solución oftálmica) y Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 35000UI/600000UI/100 g (Ungüento oftálmico) exceden en costos a las alternativas contempladas en el PNME: aproximadamente cinco veces el precio de sulfacetamida sódica y más de dos veces el precio de la ciprofloxacina.

III. CONCLUSIONES

- Se estima que entre el 2% y el 5% de todas las consultas de la práctica general se relacionan con el ojo y de éstas la mayoría se relaciona con infecciones. Aunque las infecciones oculares pueden ser leves y autolimitadas, otras necesitan una intervención agresiva para preservar la visión. Entre las más frecuentes se encuentran: conjuntivitis, blefaritis, queratitis, orzuelo y celulitis.
- Neomicina es un antibiótico aminoglicósido con acción bactericida inhibiendo la síntesis de proteínas por unión irreversible a la subunidad ribosomal 30S de las bacterias susceptibles. Aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en 1952 no presenta indicación aprobada para el uso oftálmico.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Polimixina B es un antibiótico polipéptido con acción contra bacterias gram-negativas. No es efectivo para gram-positivas u hongos. Se dispone escasa información acerca de su metabolismo. Para el tratamiento de infecciones oftálmicas se sugiere utilizarlo 1-3 gotas conteniendo 10000-20000 UI de polimixina B. No se dispone información sobre la presentación en ungüento.
- La dexametasona es un glucocorticoide sintético usado como anti-inflamatorio o inmunosupresor ya que interfiere en la síntesis de proteínas de la cascada inflamatoria. Según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), la dexametasona en solución está indicado para casos alérgicos e inflamatorios que afectan a los ojos.
- Las combinaciones de principios activos Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 3,5mg/1000UI/1mg (Solución oftálmica) y Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 35000UI/600000UI/100 g (Ungüento oftálmico) no se encuentran consideradas en la 15ª lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente. En el Perú, a Agosto del 2007, esta combinaciones cuentan con un (1) registro sanitario vigente cada una.
- Al momento de realizar el presente informe técnico, no existe evidencia científica suficiente para considerar que la combinación de principios activos Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 3,5mg/1000UI/1mg (Solución oftálmica) y Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 35000UI/600000UI/100 g (Ungüento oftálmico) sea eficaz y segura para el tratamiento de las Infecciones Oculares.
- En el análisis para determinar si el beneficio terapéutico justifica el costo adicional en el uso de la combinación Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 3,5mg/1000UI/1mg (Solución oftálmica) y Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 35000UI/600000UI/100 g (Ungüento oftálmico), se observa que el costo de dicho tratamiento sería notablemente superior a los tratamientos alternativos incluidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Ministerio de Salud.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 3,5mg/1000UI/1mg (Solución oftálmica) y Neomicina/Polimixina B/Dexametasona 35000UI/600000UI/100 g (Ungüento oftálmico), aplicación oftálmica, **no se encuentra justificada** para el tratamiento de infecciones oculares, ya que existen otras alternativas más costo efectivas consideradas en el PNME.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. 2005



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

2. WHO collaborating Centre for Drug Static Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2007. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>
3. World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15th edición. (marzo 2007)
4. David S. Should We Prescribe Antibiotics for Acute Conjunctivitis? *Am Fam Phys.* 2002;66(9)
5. Thielen TL, Castle SS, Terry JE. Anterior ocular infections: an overview of pathophysiology and treatment. *Ann Pharmacother.* 2000;34(2):235-46.
6. Wood M. Conjunctivitis: Diagnosis and Management. *Community Eye Health* 1999;12(30):19-20.
7. Snyder R, Glasser D. Antibiotic Therapy for Ocular infection. *Conferences and Reviews. West J Med* 1994;161:579-584.
8. Diamant J, Hwang D. Therapy for bacterial conjunctivitis. *Ophthalm Clin North Am.* 1999;12(1) 15-20.
9. Hara J. The Red Eye: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 1996;54(8):2423-30
10. Chung C. Eye disorders: bacterial conjunctivitis. *Clinical Evidence* 2000;3:305-310.
11. Sheikh A, Hurwitz B Antibióticos versus placebo para la conjuntivitis bacteriana aguda. (Revisión Cochrane traducida). En: la Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. Fecha de la modificación significativa más reciente: 23 de enero del 2006.
12. Levinson B, Rutzen A. New Antimicrobials in Ophthalmology. *Ophthalmol Clin N Am* 2005;18:493-509
13. Rowson N. Topical steroids for ocular disease. *BMJ* 1994;310:740
14. Bradshaw S, Shankar P, Maini R. Topical steroid and antibiotic combination therapy in red eye conditions. *Reportage. Brit J Gen Pract* 2006:304
15. Gold Estándar Inc 2007. www.clinicalpharmacology.com. Access Medicine
16. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero del 2007
17. Falagas ME, Michalopoulos A. Polymyxins: old antibiotics are back. *Lancet.* 2006 Feb 25;367(9511):633-4.
18. Arnold TM, Forrest GN, Messmer KJ. Polymyxin antibiotics for gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Apr 15;64(8):819-26.
19. Hermsen ED, Sullivan CJ, Rotschafer JC. Polymyxins: pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical applications. *Infect Dis Clin North Am.* 2003 Sep;17(3):545-62.
20. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
21. Wilhelmus KR. Indecision about corticosteroids for bacterial keratitis: an evidence-based update. *Ophthalmology.* 2002;109(5):835-42
22. Leibowitz H, Kupferman A. Topically administered corticosteroids: effect on antibiotic-treated bacterial keratitis. *Arch Ophthalmol* 1980;98(7):1287-90



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

23. Badenoch P, Hay G, McDonald P, Coster D. A rat model of bacterial keratitis. Effect of antibiotics and corticosteroid. Arch Ophthalmol 1985;103(5):718-22.
24. Gritz D, Lee T, Kwitko S, McDonnell P. Topical anti-inflammatory agents in an animal model of microbial keratitis. Arch Ophthalmol. 1990;108(7):1001-5.
25. Langford JH, Benrimoj S. Clinical investigation of topical antimicrobials in healthy volunteers. Ann Pharmacother. 1997 Jan;31(1):34-8.
26. Bosscha MI, van Dissel JT, Kuijper EJ, Swart W, Jager MJ. The efficacy and safety of topical polymyxin B, neomycin and gramicidin for treatment of presumed bacterial corneal ulceration. Br J Ophthalmol. 2004 Jan;88(1):25-8
27. Davis SD. Activity of gentamicin, tobramycin, polymyxin B, and colistimethate in mouse protection tests with Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother. 1975 Jul;8(1):50-3.
28. Everitt H, Little P, Smith P. A randomised controlled trial of management strategies for acute infective conjunctivitis in general practice. BMJ 2006;333:321-4
29. Wilhelmus KR. Indecision about corticosteroids for bacterial keratitis: an evidence-based update. Ophthalmology. 2002;109(5):835-42;
30. Butcher J, Austin M, McGalliard J, Bourke R. Lesson of the Week: Bilateral cataracts and glaucoma induced by long term use of steroid eye drops. BMJ 1994;309:43
31. Denton P, Barequet I, O'Brien t. Ocular infections: Update oh therapy. Ophthalm Clin North Am. 1999;12(1) 9-14.
32. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Actualizado al 31 de enero del 2007.
33. Mah FS. New antibiotics for bacterial infections. Ophthalmol Clin North Am. 2003;16(1):11-27.

Lima, 22 de Agosto del 2007

SVL/PCJ/pcj