



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 21-2007

Cloranfenicol 0.5% (solución oftálmica)

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: ¹	Sulfacetamida sódica 100mg/ml sol oft Sulfacetamida sódica 150mg/ml sol oft Ciprofloxacina 0.3% sol oft
ATC/DCI: ²	S01AA01 Chloramphenicol
DDD: ²	No se consigna
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Junio del 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Infecciones Oculares

INTRODUCCION

- Se estima que entre el 2% y el 5% de todas las consultas de la práctica general se relacionan con el ojo.⁴ 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.⁵ La infección de la conjuntiva produce varios síntomas locales que incluyen ojos enrojecidos, secreción y malestar.⁶
- La causa de la conjuntivitis viral es generalmente la infección por adenovirus. Es contagiosa y causa muchas de las enfermedades epidémicas que ocurren en los niños en edad escolar. La infección por adenovirus es autolimitante.
- La conjuntivitis bacteriana se debe frecuentemente a la infección por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*.^{7,8,9} También se le considera autolimitante.^{5,6,9} 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.¹⁰



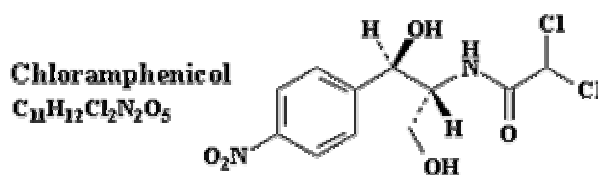
MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“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,⁷ 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.¹⁰
- En los últimos años hubo una significativa preocupación profesional y pública respecto al uso de gotas oftálmicas de cloranfenicol debido al riesgo asociado de aplasia medular.^{6,11} Esta duda produjo una considerable disminución de su uso en los Estados Unidos,⁹ y se propuso restringir su uso en el Reino Unido.¹² El uso generalizado de antibióticos de amplio espectro también produjo preocupación acerca de la posibilidad de que la resistencia a los antibióticos puede convertirse en un problema significativo.

FARMACOLOGIA

- El cloranfenicol se aisló por primera vez en 1947 a partir del *Streptomyces venezuelae*.¹¹ Actualmente se puede obtener en forma sintética así como sus derivados palmitato de cloranfenicol y succinato de sodio de cloranfenicol. Se comercializa en diferentes presentaciones (cápsulas, inyectables, solución y ungüento oftálmico, crema tópica, solución ótica) pero cada vez en menor medida, debido a su potencial toxicidad y la disponibilidad de antibióticos alternativos. Fue aprobado por Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en 1950.¹³
- En relación al mecanismo de acción, el cloranfenicol es bacteriostático pero puede ser bactericida en altas concentraciones, o contra organismos más susceptibles como *H. influenzae* y el *S. pneumoniae*. Su actividad antibiótica parece resultado de la inhibición de la síntesis de proteínas en la bacteria. El cloranfenicol se uniría a la subunidad 50S de los ribosomas lo que no permitiría la formación de péptidos. También actuaría a nivel de la subunidad 70S.^{11,13,14}
- Cloranfenicol presenta amplio espectro antibiótico, activo contra gram positivos y negativos, anaerobios, especies de clamydias y rickettsias. No presenta actividad antifúngica. *In vitro*, concentraciones de 0.1-20 mcg/mL son efectivas contra cepas susceptibles. Desde que se reportó la toxicidad hematológica por cloranfenicol no se recomienda llegar a concentraciones en sangre mayores de 25 mcg/mL.^{13,14}
- En relación a la farmacocinética, el cloranfenicol libre es rápidamente absorbido en el tracto digestivo. La dosis de 1gr vía oral produce una concentración plasmática pico de 11 mcg/mL luego de 1 a 3 horas. Presenta una distribución amplia con altas concentraciones en hígado y riñones. Aproximadamente el 60% se une a proteínas del plasma. Su bajo peso molecular y su ligera unión a proteínas permite buenas concentraciones en líquido cefalorraquídeo, especialmente en pacientes con meningitis.¹⁴





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

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

- El cloranfenicol aplicado en forma tópica es absorbido rápidamente hacia el humor acuoso así como a la circulación sistémica a partir de la membrana conjuntival o desde el drenaje a lo largo del conducto lacrimal.¹⁵
- La vida media del cloranfenicol en plasma es de 1.5 - 4.1 horas en adultos que presenten función renal y hepática normal. El cloranfenicol es inactivado en el hígado y excretado por la orina vía la filtración glomerular y secreción tubular. Los prematuros y recién nacidos con sistemas inmaduros no son capaces de excretar el cloranfenicol en forma adecuada.¹³
- Según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA),¹⁴ el cloranfenicol está indicado para el tratamiento de Meningitis bacteriana, Fibrosis quística, Fiebre tifoidea, Infecciones por Salmonella, H. influenza y Rickettsias. No presenta indicación para infecciones oculares.
- Cloranfenicol no debería ser usado si existen otras alternativas menos peligrosas y efectivas.¹⁶ No debe ser usado en el tratamiento de infecciones triviales o cuando no está indicado como en los casos de resfríos, infecciones de garganta o como profiláctico de infecciones bacterianas.¹⁴
- La dosis sugerida para el tratamiento de infecciones oculares (conjuntivitis bacteriana, keratitis, keratoconjuntivitis, blefaritis, blefaroconjuntivitis) es de 2 gotas de solución oftálmica cada hora en el ojo afectado, o instilar 4 veces al día dependiendo de la severidad de la infección.¹³
- Existe escasa información sobre la administración de cloranfenicol en gestantes. Su uso durante el embarazo no ha sido asociado con defectos congénitos. El cloranfenicol sí cruza la placenta pudiendo llegar a elevados niveles en sangre umbilical. La administración a la madre en fecha cercana al parto podría producir el síndrome de niño gris y posiblemente muerte neonatal por colapso cardiovascular. No se puede descartar reacciones importantes por su uso en lactantes.¹⁴
- Cloranfenicol 0.5% colirio es un medicamento no considerado 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 Junio del 2007, el principio activo: Cloranfenicol 0.5% colirio para administración oftálmica cuenta con tres (3) registros sanitarios vigentes.¹⁷

EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional se encontró escasa información sobre la eficacia del medicamento: cloranfenicol 0,5% solución para administración oftálmica. Sí se encontró literatura internacional al respecto.



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

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

- La publicación "Antibióticos versus placebo para la conjuntivitis bacteriana aguda"¹⁰ 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.
- La revisión incluyó 5 ensayos que asignaron al azar un total de 1034 participantes. Tres de los ensayos se realizaron en una población de pacientes de atención por especialistas seleccionada y los dos ensayos más recientes en un contexto de atención comunitaria. Sin embargo, 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.
- Asimismo 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) Norfloxacina, iv) Ácido fusídico y v) Cloranfenicol.
- Al analizar en forma individual y detallada el único ensayo, incluido en el Meta-análisis, que consideró el tratamiento con cloranfenicol, presentación colirio: "Tratamiento con cloranfenicol para la conjuntivitis infecciosa aguda en niños: ensayo randomizado, doble ciego, placebo-control"¹⁸; se encuentra que la conclusión de la investigación fue que la mayoría de niños que presentan conjuntivitis infecciosa aguda mejorarán por sí mismo y no necesitan tratamiento antibiótico.
- Dicha investigación incluyó 326 pacientes, de los cuales 307 completaron el tratamiento. La edad de los pacientes osciló entre 6 meses y 12 años de edad y el diagnóstico se basó en el análisis microbiológico. No se encontró diferencias significativas en la cura clínica (? cloranfenicol-placebo: 7.4% 95%IC:-0.9%-15.6%) ni microbiológica (? cloranfenicol-placebo: 9.6% 95%IC:-2.5%-21.7%) a los 7 días de tratamiento.
- Según el "Estudio randomizado-controlado sobre estrategias de manejo para conjuntivitis infecciosa en la práctica médica general"¹⁹, publicado en el 2006, se llegó a la conclusión que la postergación en la prescripción de antibióticos 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. Se utilizó cloranfenicol en colirio. La referencia a la postergación en el uso de antibióticos se refirió al inicio de éstos luego de 3 días del diagnóstico. A la fecha, junio del 2007, es el ensayo más reciente.



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

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

SEGURIDAD

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional se encontró escasa información sobre la seguridad del principio activo: cloranfenicol 0,5% solución para administración oftálmica. Sí se encontró literatura internacional al respecto.
- Se ha descrito que la administración de cloranfenicol puede producir serias, incluso fatales, discrasias sanguíneas¹¹ (anemia aplasia, anemia hipoplásica, trombocitopenia y granulocitopenia). Así también, se han reportado casos de anemia aplásica atribuida a cloranfenicol que terminaron en leucemia. Las discrasias sanguíneas han ocurrido después de tratamientos cortos y largos con cloranfenicol.¹⁵
- Según la base inglesa de registros computarizados de las consultas médicas que recibieron cloranfenicol en colirio como tratamiento, se reporta 3 casos de toxicidad hematológica de un total de 442543 pacientes ó 674148 consultas médicas comprendidas entre 1988 y 1995.²⁰
- Para mediados de 1998, Donna et al.¹⁶ reporta 23 pacientes en Estados Unidos que presentaron efectos adversos por el uso oftálmico de cloranfenicol y cuestiona su uso cuando existen medicamentos más seguros.
- Según la publicación "Antibióticos versus placebo para la conjuntivitis bacteriana aguda",¹⁰ revisión sistemática (Meta-análisis) más reciente publicada por la base de datos Cochrane, señala que no se informaron resultados adversos en el brazo activo o en el brazo placebo de los ensayos incluidos, lo que indicaría que las complicaciones importantes son de aparición poco frecuente en pacientes con conjuntivitis bacteriana aguda.
- Al analizar el ensayo "Tratamiento con cloranfenicol para la conjuntivitis infecciosa aguda en niños: ensayo randomizado, doble ciego, placebo-control",¹⁸ el cual está incluido en el Meta-análisis ya señalado y que es el único que consideró el tratamiento con cloranfenicol, presentación colirio, se encuentra que hubieron 3 efectos adversos en el brazo que recibió cloranfenicol: edema facial y de párpado, bronquiolitis y keratitis. No reporta eventos hematológicos aunque el tiempo de seguimiento fue de sólo 6 semanas.
- En el "Estudio randomizado-controlado sobre estrategias de manejo para conjuntivitis infecciosa en la práctica médica general",¹⁹ publicado en el 2006, sólo se reporta el caso de un paciente que desarrolló celulitis orbitaria tras la administración de cloranfenicol. No se evidencia el reporte de los eventos adversos ocurridos durante el presente estudio.

COSTOS

- Según los medicamentos utilizados en el tratamiento para infecciones oculares se obtiene el siguiente análisis de costos:



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

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

Medicamento	Costo/frasco
Cloranfenicol 0.5% colirio . (10mL)	19.50
Sulfacetamida sódica 100mg/ml sol oft ²¹ (12mL)	5.00
Sulfacetamida sódica 150mg/ml sol oft ²¹ (15mL)	4.80
Ciprofloxacina 0.3% sol oft ²¹ (5mL)	10.00

- Asumiendo que 20 gotas equivalen a un 1ml de solución, se obtiene la siguiente comparación con medicamentos incluidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) del Ministerio de Salud:

Tratamiento	Dosificación		Duración Total ⁽¹⁾	Número total de gotas ⁽²⁾	Frascos necesarios ⁽³⁾
	Fase 1	Fase 2			
Cloranfenicol 0,5% colirio	2 gts c/2-3 h (2d)	2 gts c/6 h (3d)	5 días ^(a)	72	1
Cloranfenicol 0,5% colirio	2 gts c/2-3 h (2d)	2 gts c/6 h (13d)	15 días ^(b)	152	1
Sulfacetamida sódica 100mg/ml sol oft ²²	2 gts c/6 h		7 días	56	1
Sulfacetamida sódica 150mg/ml sol oft	2 gts c/6 h		7 días	56	1
Ciprofloxacina 0.3% sol oft ²³	1-2 gts c/2 h (2d)	2 gts c/4 h (2d)	4 días	72	1

(1) Duración total del tratamiento

(2) Número de gotas aproximado que se utilizaría para completar el tratamiento propuesto.

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

(a) Considerando el menor número de días de tratamiento según la propuesta.

(b) Considerando el mayor número de días de tratamiento según la propuesta.

- De acuerdo a este análisis, se observa que el tratamiento para conjuntivitis (infección ocular más frecuente) se completa utilizando un único frasco de medicamento, cualquiera fuese el tratamiento seguido.
- Al comparar los precios de cada medicamento, se evidencia que el tratamiento con cloranfenicol 0.5% colirio excede en costos a todas las alternativas contempladas en el PNME: 4 veces el precio de sulfacetamida sódica y aproximadamente 2 veces el precio de la ciprofloxacina.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

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

II. CONCLUSIONES

- Se estima que entre el 2% y el 5% de todas las consultas de la práctica general se relacionan con el ojo. 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.
- El cloranfenicol es bacteriostático pero puede ser bactericida en altas concentraciones, o contra organismos susceptibles. Presenta amplio espectro antibiótico, activo contra gram positivos y negativos, anaerobios, especies de clamydias y rickettsias. No presenta actividad antifúngica. Su actividad antibiótica parece resultado de la inhibición de la síntesis de proteínas en la bacteria.
- El principio activo cloranfenicol 0.5% colirio no presenta indicación para infecciones oculares según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). La dosis sugerida para el tratamiento de infecciones oculares es de 2 gotas de solución oftálmica cada hora en el ojo afectado, o instilar 4 veces al día dependiendo de la severidad de la infección.
- Cloranfenicol 0.5% colirio es un medicamento no considerado en la 15^o 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 Junio del 2007, el principio activo cuenta con tres (3) registros sanitarios vigentes.
- Al momento de realizar el presente informe técnico, no existe evidencia científica suficiente para considerar que el principio activo Cloranfenicol 0,5% (colirio) sea eficaz y seguro para el tratamiento de Infecciones Oculares.
- En el análisis para determinar si el beneficio terapéutico justifica el costo adicional en el uso del cloranfenicol 0,5% (colirio), se observa que 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 Cloranfenicol 0,5% colirio, aplicación oftálmica, **no se encuentra justificada** para el tratamiento de infecciones oculares, ya que existen otras alternativas más costo efectivas consideradas en el PNME.

III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. 2005
2. WHO collaborating Centre for Drug Static Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>



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

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

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. Wood M. Conjunctivitis: Diagnosis and Management. Community Eye Health 1999;12(30):19-20.
6. Chung C. Eye disorders: bacterial conjunctivitis. Clinical Evidence 2000;3:305-310.
7. Hara J. The Red Eye: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 1996;54(8):2423-30
8. Snyder R, Glasser D. Antibiotic Therapy for Ocular infection. Conferences and Reviews. West J Med 1994;161:579-584.
9. Diamant J, Hwang D. Therapy for bacterial conjunctivitis. Ophthalm Clin North Am. 1999;12(1) 15-20.
10. 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.
11. Mah FS. New antibiotics for bacterial infections. Ophthalmol Clin North Am. 2003;16(1):11-27.
12. Doona M, Walsh JB. Use of chloramphenicol as topical eye medication: time to cry halt? BMJ 1995;310:1217-18
13. Gold Estándar Inc 2007. www.clinicalpharmacology.com. Mdconsult
14. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero del 2007.
15. Al Khaja J, Sequeira R, Mathur V. Trends in ophthalmic antimicrobial utilization pattern in Bahrain between 1993 and 2000: a resurgence of chloramphenicol? Int J Clin Pharmacol Ther. 2003;41(1):36-41.
16. Donna M, Walsh J. Topical chloramphenicol is an outmoded treatment. BMJ 1998;316:1903
17. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
18. Rose P et al. Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet 2005;336:37-43.
19. 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
20. Lancaster T, Swart AM, Jick H. Risk of serious haematological toxicity with use of chloramphenicol eye drops in a British general practice database. BMJ 1998;316:667
21. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Actualizado al 31 de enero del 2007.
22. Dynamed. Conjunctivitis. Updated 2007 Am Fam Physician Apr 1.
23. Leibowitz HM. Antibacterial effectiveness of ciprofloxacin 0.3 percent ophthalmic solution in the treatment of bacterial conjunctivitis. Am J Ophthalmol 1991;112(suppl 4):29S-33S.
24. Garcia-Ferrer F, Schwab I, Shetlar D. Chapter 5: Conjunctiva Vaughan & Asbury's General Ophthalmology. Sixteenth Edition. McGraw-Hill Companies, Inc 2004.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

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

25. Schiebel N. Use of antibiotics in patients with acute bacterial conjunctivitis. *Ann Emerg Med.* 2003;41:407-409.
26. Denton P, Barequet I, O'Brien t. Ocular infections: Update on therapy. *Ophthalm Clin North Am.* 1999;12(1) 9-14.
27. Mulla R, Barnes E, Rogers T. Is it time to stop using chloramphenicol on the eye? *BMJ* 1995;311:450
28. Wiholm et al. Relation of aplastic anaemia to use of chloramphenicol eye drops in two international case-control studies. *BMJ* 1998;316:666
29. Wirbelauer C. Management of the Red Eye for the Primary Care Physician. *Am J Med.* 2006;119(4):302-6.
30. Morrow G, Abbott R. Conjunctivitis. *Am Fam Physician.* 1998;57(4):735-46.
31. Thielen TL, Castle SS, Terry JE. Anterior ocular infections: an overview of pathophysiology and treatment. *Ann Pharmacother.* 2000;34(2):235-46.
32. Wilhelmus KR. Indecision about corticosteroids for bacterial keratitis: an evidence-based update. *Ophthalmology.* 2002;109(5):835-42;
33. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Scientific challenges in postmarketing surveillance of ocular adverse drug reactions. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(1):145-149.
34. Normann EK, Bakken O, Peltola J, Andreasson B, Buhl S, Sigg P, Nielsen K. Treatment of acute neonatal bacterial conjunctivitis: a comparison of fucidic acid to chloramphenicol eye drops. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80(2):183-7.
35. Normann EK. Conjunctivitis in children. *Lancet* 2005;366:6-7
36. Barclay L, Nghiem H. Children May Not Need Antibiotics for Acute Infective Conjunctivitis. *Medscape Medical News.* June 24, 2005.
37. Green AD. Neonatal conjunctivitis. *Letters. J Royal Coll Gen Pract* June 1987, 274.
38. Whitcher J. Ocular Infections - A Rational Approach to Antibiotic Therapy. *WJM* 1994;161(6):615-17.

Lima, 26 de Junio del 2007

SVL/PCJ/pcj