



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año de las Cumbres Mundiales en el Perú"

INFORME TECNICO Nº 16 - 2008

Gatifloxacino 0.3% Solución Oftálmica

I. EVALUACION DE LA SOLICITUD

Alternativas del PNME: ¹	Ciprofloxacino 0.3%
ATC/DCI: ²	S01AX21 / Gatifloxacino 0.3%
DDD: ²	1 a 2 gotas cada 2 h el 1er y 2do día 1 a 2 gotas cada 6 h del 3er al 5to día
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Mayo 2008
Condición(es) clínicas evaluadas:	Conjuntivitis infecciosa, blefaritis

INTRODUCCIÓN

- La conjuntivitis es una enfermedad común del ojo. Representa el 3% de todas las consultas en el servicio de emergencia y es responsable del 30% de las consultas en oftalmología. Aproximadamente el 15% de la población puede tener un episodio de conjuntivitis alérgica en algún momento.¹⁷
- El término Conjuntivitis se describe como cualquier proceso inflamatorio que involucra la conjuntiva. Sin embargo para la mayoría de pacientes es a menudo denominado ojo rojo, La mayoría de las causas de conjuntivitis son benignas y el papel del médico consiste en separar a las pocas condiciones que requieren tratamiento más enérgico de la mayoría que puede ser manejado de manera satisfactoria en la consulta médica.^{17,18,19}
- La conjuntiva es una membrana mucosa que reviste el segmento anterior del globo ocular. Está formada por una porción bulbar que cubre la parte anterior del globo, excepto la córnea, y dos porciones palpebrales que cubren las caras posteriores de los párpados superior e inferior. Las conjuntivas bulbar y palpebral se continúan a través de los fórnic es superior e inferior.²⁰



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

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

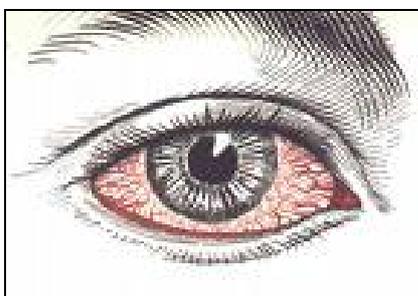
- Como toda membrana mucosa consta de un epitelio cilíndrico, estratificado, no queratinizado y un corión subyacente. Entre las células del epitelio, se encuentran las células calciformes conjuntivales que son glándulas mucosas secretoras que pueden aparecer aisladas o agrupadas en acinis. A nivel del tejido conjuntivo subepitelial o corión, existe una capa constituida por un fino entramado de tejido conectivo infiltrada por linfocitos, mastocitos e histiocitos, la cual se espesa a nivel del fórnix formado unos nódulos redondeados. A nivel más profundo, existe una capa formada por fibras colágenas entremezcladas con fibras elásticas. Incluidas entre el corion existen una serie de glándulas serosas, que constituyen las glándulas lagrimales accesorias. Estas juegan un papel importante en la lubricación de la conjuntiva y en la formación y mantenimiento funcional de la película precorneal. Constituyendo su secreción la denominada secreción lagrimal basal. ²⁰
- La conjuntivitis puede ser clasificado en infeccioso (Bacterial o viral) y no infeccioso (Alérgico y no alérgico). La prevalencia de cada tipo de conjuntivitis es diferente en la población pediátrica y adulta. La conjuntivitis bacteriana es más común en niños que en adultos. La experiencia clínica sugiere que la mayoría de casos de conjuntivitis tanto en niños como en adultos es del tipo viral. La conjuntivitis vírica se presenta con mayor frecuencia en el verano, y la conjuntivitis bacteriana se produce con más frecuencia en el invierno y la primavera. ^{17,18,19}
- La conjuntivitis bacteriana es causada por patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Moraxella catarrhalis*. El agente infeccioso más frecuente es el *S. aureus* en adultos, los otros patógenos son más comunes en niños. El cuadro clínico que presenta el paciente es de aparición más o menos brusca, con sensación de cuerpo extraño y secreción mucopurulenta, de inicio unilateral, pero que en el transcurso de 1 o 2 días se hace bilateral ^{17,18,19}
- Para el tratamiento farmacológico puede utilizarse antibióticos de amplio espectro sobre la base de un diagnóstico clínico de conjuntivitis bacteriana. La polimixina B/ bacitracina ungüento es un fármaco de elección para el tratamiento empírico cuando se sospecha de conjuntivitis bacteriana. Trimetoprim es eficaz frente a *Pseudomonas* y otros bacilos Gram-negativos y está disponible en una forma oftálmica en combinación con polimixina B. Sulfacetamida gotas (10%, 15% y 30 %) o pomada oftálmica (10%) son una alternativa a la polimixina para el tratamiento empírico y son efectivos contra una amplia variedad de organismos incluyendo *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, y *Moraxella*. La Pomada oftálmica de eritromicina es eficaz frente a todos los Gram-positivos y algunos organismos Gram-negativos incluida la *Neisseria*, *Haemophilus*, y *Corynebacterium*. Pacientes que usan lentes de contacto requieren de antibióticos como la ciprofloxacina para infecciones por *Pseudomonas*. ²¹
- A diferencia del manejo racional de las infecciones sistémicas, en la mayoría de casos de infecciones oculares el uso de antibióticos tópicos es bastante empírico. Sobre todo en lo referente a muchas formas de conjuntivitis bacterianas y blefaritis. En las úlceras



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

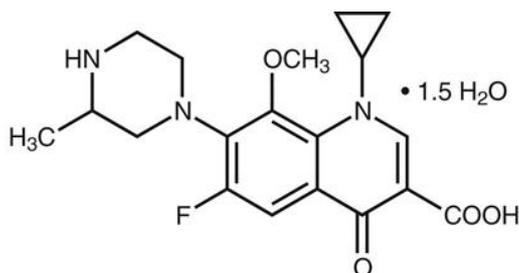
"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año de las Cumbres Mundiales en el Perú"

corneales bacterianas y en las endoftalmitis, suele intentarse, aunque no siempre, la identificación del germen a través de coloraciones Gram, Giemsa o cultivos. Debemos tener en cuenta que la información sobre la sensibilidad antibiótica de ciertos gérmenes se ha obtenido de evaluaciones realizadas en infecciones en otras partes del cuerpo o de exámenes in vitro. La localización superficial de las infecciones oculares externas permite concentraciones de antibióticos, en el lugar de la infección, mucho más altas que en otras partes de la economía. Por lo tanto debemos ser cautelosos al extrapolar las sensibilidades antibióticas a las infecciones oculares.²²



FARMACOLOGÍA

Estructura de Gatifloxacino



$C_{19}H_{22}FN_3O_4 \cdot 1.5 H_2O$

Mol Wt 402.42

Nombre Químico: (±)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolinecarboxílico sesquihidratado.

- El Gatifloxacino para uso oftálmico, es una quinolona fluorada con una amplia y potente actividad antibacteriana, fundamentada por la presencia de valores más bajos de concentraciones mínimas inhibitorias alcanzadas in Vitro en cepas susceptibles.^{2,11}



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

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

- Químicamente es una 8-metoxifluoroquinolona con una actividad antibacteriana que cubre un amplio rango de microorganismos gramnegativos (*Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*) y grampositivos (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*. Puede incluirse *Streptococcus mitis* y *Corynebacterium propinquum*.^{2,11}
- El mecanismo de acción antibacteriano del Gatifloxacino es producto de la inhibición intracelular de la ADN girasa (topoisomerasa II) y topoisomerasa IV. La ADN girasa es una enzima esencial que está involucrada en la réplica, transcripción y reparación del ADN bacteriano y la topoisomerasa IV es una enzima conocida que desempeña un papel clave en el reparto del ADN cromosómico bacteriano durante la división celular.^{2,11}
- Las fluoroquinolonas bloquean a la ADN girasa y topoisomerasa IV, durante el momento en que estas enzimas se unen funcionalmente al filamento de ADN, dando como resultado complejos de farmacoenzimas-ADN, el bloqueo a éste nivel, provoca la acumulación de roturas de doble cadena de ADN, lo que conduce a la muerte de la bacteria.^{2,11}
- Farmacocinética : En sujetos voluntarios de origen Japonés, después de una dosificación máxima de 8 veces al día con solución oftálmica de Gatifloxacino al 0.3% y 0.5%, los niveles séricos encontrados estuvieron en el límite inferior de cuantificación posible en todos los individuos incluidos en el ensayo, dato que fue indicativo de que las concentraciones séricas de Gatifloxacino eran uniformemente bajas después del tratamiento local, lo que significa, que estos niveles tendrían poco o ningún efecto en el perfil de seguridad a nivel sistémico.^{2,11}
- Razón por la que no figuran los parámetros farmacocinéticas correspondientes, subsecuentes a la dosificación oftálmica. Sin embargo, se describen a continuación los resultados encontrados con la administración sistémica de la fluoquinolona.^{2,11}
- Distribución: El volumen de distribución en estado de equilibrio (Vss) de Gatifloxacino varía de 1.5 a 2.1 L/Kg. que excede al del agua corporal total, sugiriendo que el Gatifloxacino se distribuye intracelularmente en forma importante en humano. Este gran volumen de distribución concuerda con el valor de unión a proteínas plasmáticas alcanzada que está en el orden del 20% de la dosis administrada.^{2,11}
- La eliminación ocurre por vía renal, en un 75% de la dosis administrada en forma inalterada. La depuración renal se comporta como dosis independiente con valores promedio de 124 a 166 ml/min., lo que sugiere que el Gatifloxacino se elimina tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. Además se elimina por vía biliar e intestinal.^{2,11}
- A partir de resultados obtenidos en el campo experimental, se reporta que el Gatifloxacino se absorbe rápidamente en ojos de conejos holandeses, después de la aplicación de una dosis única, de una solución al 0.5% (0.5mg). Las concentraciones máximas de



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

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

radiactividad en conjuntiva, ocurrieron a los 0.5 horas después de la administración y la vida media fue de 5.6 horas.^{2,11}

- La distribución fué homogénea en todo el ojo, alcanzando altas concentraciones en la córnea y conjuntiva, comparada con otras estructuras oculares como, el cristalino, humor vítreo y retina. El Gatifloxacino se unió en forma reversible y dependiente de su concentración en altas concentraciones en los tejidos oculares que contienen melanina.^{2,11}
- La dosis de Gatifloxacino oftálmico en Conjuntivitis bacteriana es: Días 1 y 2; Instilar una o dos gotas cada 2 horas, Días 3 al 5; Instilar de una a dos gotas 4 veces al día.^{2,11}
- En el Perú, Gatifloxacino 0.3% se comercializa bajo la forma farmacéutica de solución oftálmica x 5ml.³ Gatifloxacino 0.3% no está incluida en el Petitorio Nacional de Medicamentos esenciales (PNME),¹ ni en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.⁽⁴⁾
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Gatifloxacino 0.3% ,se encuentra aprobada para la indicación de la conjuntivitis bacteriana.⁵
- La agencia Europea para la evaluación de productos médicos (EMA) no registra el principio activo Gatifloxacino.⁸ El Formulario Nacional Británico (BNF) 54, actualizado a Marzo 2008, tampoco registra el principio activo Gatifloxacino.⁷
- En el Perú, a mayo del 2008, el principio activo Gatifloxacino 0.3% solución oftálmica cuenta con 3 registros sanitarios vigente.³

EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (SciELO, Pubmed, Tripdatabase, Ovid, Cochrane, etc.) se encontró la siguiente información sobre la eficacia de Gatifloxacino solución oftálmica al 0.3%.
- Aparna, et al. 2007. Realizaron un estudio para determinar la actividad bacteriana de nuevas fluoroquinolonas y comparar su actividad entre ciprofloxacino sensible y resistente a bacterias aisladas de pacientes con queratitis y endoftalmitis. La concentración mínima inhibitoria (MIC) de ciprofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino se determinó de 123 aislamientos bacterianos, por medio del E-Test. Entre los 123 aislamientos, 68 fueron gram-positivos (Staphylococcus spp, Streptococcus spp, Corynebacterium spp, Bacillus spp.) y 55 fueron gram-negativos (Pseudomonas aeruginosa). Las cepas aisladas fueron divididas en tres grupos: sensibles/intermedias/resistentes a ciprofloxacino. Los valores del MIC de diversas fluoroquinolonas fueron comparadas entre los tres grupos y entre las bacterias gram-positivas y gram-



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

negativas. Para bacterias gram positivos sensibles a Ciprofloxacino, la mediana de la CMI de fluoroquinolonas de cuarta generación (gatifloxacino y moxifloxacino = 0.094mg/ml) fueron inferiores a las de segunda generación. Para bacterias gram negativas sensibles a Ciprofloxacino la mediana de la CMI de Ciprofloxacino (0.19mg/ml) fue significativamente más baja que ofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino (1.5, 0.5, 0.5 y 2 mg/ml respectivamente). En bacterias gram positivas resistentes a ciprofloxacino mostraron mayor CMI levofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino, aunque sigue siendo sensibles a ellos. Ninguna de la fluoroquinolonas son eficaces contra bacterias gram negativas resistentes a Ciprofloxacino. Los autores concluyen que levofloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino son estadísticamente más eficaces contra microorganismos Gram positivos, estos dos últimos son igualmente eficaces y que Ciprofloxacina sigue siendo la fluoroquinolona más eficaz contra bacterias gram-negativas.¹⁰

- La Guía Clínica para el tratamiento y manejo de la conjuntivitis bacteriana en niños y adultos nos indica que las fluoroquinolonas de cuarta generación (Moxifloxacino y Gatifloxacino) han demostrado a través de un estudio in Vitro superar la resistencia a *Staphylococcus spp* que muestran las fluoroquinolonas de segunda y tercera generación, es decir ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacino. (Marlin, 2003) (Fuerza de recomendación: A; Calidad de la evidencia II-2).¹²
- Parmar P. et al. En un estudio clínico aleatorizado, prospectivo, cuyo objetivo fue comparar la eficacia clínica y bacteriológica de Gatifloxacino 0.3% y Ciprofloxacino 0.3% para el tratamiento de queratitis bacteriana. Se asignaron 104 pacientes aleatoriamente a tratamiento con Gatifloxacino 0.3% (grupo GAT, 50 ojos) y Ciprofloxacino 0.3% (grupo CIP, 54 ojos). Los pacientes y el tratamiento médico fueron enmascarados a los antibióticos utilizados. La principal medida estudiada fue la curación de la úlcera. Una proporción significativamente mayor de úlceras en el grupo expuesto por GAT completaron la curación (95,1%) en comparación con los del grupo CIP (80,9%). Dado los resultados Gatifloxacino ha demostrado una acción significativamente mejor que el Ciprofloxacino contra cocos Gram-positivos in Vitro ($p < 0.001$), y el porcentaje de úlceras causadas por estos patógenos que se curaron en el grupo GAT fue significativamente mejor que en el grupo CIP ($p=0.009$). La media de tiempo necesario para la curación de la úlcera y la eficacia contra bacterias Gram negativas no difieren significativamente entre ambos grupos.¹⁴
- Yee R. et al, 2005, Realizaron un estudio clínico randomizado en 104 pacientes diagnosticados con conjuntivitis bacteriana (basado en signos y síntomas) para determinar la eficacia y seguridad de Gatifloxacino 0.3% administrado 2 veces al día versus 4 veces al día. Los pacientes recibieron Gatifloxacino cada 2 veces al día o 4 veces al día durante 5 días, los cultivos fueron tomados antes de la administración, al 3er día y al 5to día. La tasa de curación clínica al 5to día con el análisis de intención a tratar (ITT) fue 86.5% (45/52) en el grupo de Gatifloxacino con 2 dosis al día y 71.2% (37/52) en el grupo de Gatifloxacino 4 dosis al día. En ambos grupos 9.6% (5/52) pacientes reportaron eventos adversos. En este estudio Gatifloxacino 0.3% administrado 2 veces al día fué tan eficaz y



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año de las Cumbres Mundiales en el Perú"

tan seguro como Gatifloxacino 0.3% administrado 4 veces al día durante 5 días para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana.¹⁵

- Dias, et al (2007) Realizaron una investigación experimental para evaluar la sensibilidad de las fluoroquinolonas en aislado ocular de Staphylococcus coagulasa-negativo. La concentración mínima inhibitoria (CMI) de 21 cepas de Staphylococcus coagulasa-negativo meticilin-resistentes y 22 cepas de Staphylococcus coagulasa-negativo meticilin-sensibles para Ciprofloxacino, Ofloxacino, Gatifloxacino y Moxifloxacino fueron determinados por el método estandarizado E-Test. Los resultados de la CMI para las fluoroquinolonas de segunda generación fue superior que de la cuarta generación en aislados de Staphylococcus coagulasa-negativo meticilin resistente , no hubo diferencia significativa entre Ciprofloxacino y Gatifloxacino en la CMI de aislados de Staphylococcus coagulasa-negativo meticilin sensibles .¹⁶

	n	Potency	MIC ⁵⁰			
			Cipro	Oflox	Gati	Moxi
MRCoNS	21	gati > moxi > cipro = oflox	32	32	2	3
MSCoNS	22	moxi > gati > cipro > oflox	0.25	1.0	0.125	0.125

MIC= minimum inhibitory concentrations; Cipro= ciprofloxacino; Oflox= ofloxacino; Gati= gatifloxacino; Moxi= moxifloxacino; MR CoNS= Methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus*; MS CoNS= Methicillin-susceptible coagulase-negative *Staphylococcus*

SEGURIDAD

- Luego de una Búsqueda en la literatura científica nacional e internacional de diferentes bases de datos (SciELO, Pubmed, Tripdatabase, Hinari, Cochrane, etc.), se encontró escasa información sobre seguridad de Gatifloxacino solución oftálmica al 0.3%.
- Las reacciones adversas reportadas frecuentemente con el uso oftálmico del Gatifloxacino al 0.3% son: Irritación conjuntival, conjuntivitis papilar, queratitis punteada superficial, en aproximadamente 5-10% de pacientes. Otras reacciones reportadas en 1-4% de pacientes fueron quemosis , hemorragia conjuntival, ojo seco, secreción , irritación, dolor ocular, dolor de párpado, dolor de cabeza, ojo rojo.^{2,11}
- El uso prolongado de Gatifloxacino puede dar lugar a superinfección de bacterias y hongos.^{2,11}
- La seguridad y eficacia en pediatría de Gatifloxacino no está establecida en niños < de 1 año de edad. Su uso durante el embarazo tiene factor de riesgo C y la excreción a través de la leche materna no es conocida.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”

COSTOS

- No se ha publicado estudios de coste – efectividad, pero si comparamos directamente solo coste, obtenemos la siguiente información en el cuadro adjunto.

Medicamento	Precios
Gatifloxacino 0.3% x 5ml	S/ 75.99*
Ciprofloxacino 0.3% x 5 ml	S/ 12.00 **

* Precio obtenido de Kairos Perú en Junio 2008 con el nombre de Zymarán

** Precio informado por el Observatorio de Precios de la adquisición en enero 2008 por DISA La libertad y el Instituto Regional Oftalmológico La Libertad.

II. CONCLUSIONES

- La conjuntivitis es una enfermedad común del ojo. Representa el 3% de todas las consultas en el servicio de emergencia y es responsable del 30% de las consultas en oftalmología. Se describe como cualquier proceso inflamatorio que involucra la conjuntiva. La infección de la conjuntiva tiene generalmente una etiología viral o bacteriana. La infección de la conjuntiva produce varios síntomas locales que incluyen ojos enrojecidos, secreción y malestar.
- El Gatifloxacino para uso oftálmico, es una quinolona fluorada con una amplia y potente actividad antibacteriana, fundamentada por la presencia de valores muy bajos de concentraciones mínimas inhibitorias alcanzadas in Vitro en cepas susceptibles, su mecanismo de acción es la inhibición intracelular de la ADN girasa y la Topoisomerasa IV durante el momento en que estas enzimas se unen funcionalmente al filamento de ADN, el bloqueo a éste nivel, provoca la acumulación de roturas de doble cadena de ADN, lo que conduce a la muerte de la bacteria. Tras la instilación de gotas de Gatifloxacino su distribución es homogénea y alcanza altas concentraciones en córnea y conjuntiva.
- Existe escasa información sobre los estudios de eficacia *in vivo* de Gatiflofloxacino. oftálmico, así como estudios clínicos controlados aleatorizados que comparen Gatifloxacino con Ciprofloxacino que prueben una mayor eficacia clínica. Sin embargo los estudios *in vitro* muestran que son más activos frente a patógenos oculares más comunes que las fluoroquinolonas de segunda y tercera generación.
- En casos de conjuntivitis bacterianas agudas, exceptuando las oftalmías neonatales, el tratamiento con antibióticos tópicos se realiza en forma empírica, sin recurrir a cultivos. Por lo tanto, el uso de fluoroquinolonas deben reservarse para infecciones recurrentes y queratitis bacteriana. La fluoroquinolona de primera elección es el Ciprofloxacino.



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

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

- Si bien, con su uso oftálmico, las concentraciones de Gatifloxacino en sangre son bajas o indetectables, no se recomienda su uso en niños menores de un año, ni en mujeres embarazadas.
- En cuanto al análisis de costo de acuerdo a la adquisición informada en el observatorio de precios actualizada a enero del 2008 y la revista Kairos se observa que Gatifloxacino 0.3% representa un gasto mayor en comparación con Ciprofloxacino 0.3% medicamento incluido en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.
- El principio activo Gatifloxacino al 0.3% no está incluida en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME), ni en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Gatifloxacino 0.3% se encuentra aprobada en Conjuntivitis bacteriana. La Agencia Europea para la Evaluación de productos Médicos (EMEA) y el Formulario Nacional Británico (BNF) 54, no consideran a este principio activo.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Gatifloxacino 0.3% Sol. Oftálmica, **No se encuentra justificada**, para el tratamiento de conjuntivitis, ya que existe otra alternativa más costo-efectiva considerada en el PNME.

III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. 2005.
2. DRUGDEX – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>. Accesado en Mayo 2008.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS
4. World Health Organization 2007. Who Essential Drug List Nª 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007).
5. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>
6. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios de Medicamentos. Actualizado al 31 de Enero 2008.
7. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Farmaceutical society of Great Britain.
8. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). <http://www.emea.europa.eu/>
9. WHO collaborating centre for Drug Static Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2008. 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 de las Cumbres Mundiales en el Perú"

10. Aparna Duggirala, MSc, et al. Activity of newer fluoroquinolones against gram-positive and gram-negative bacteria isolated from ocular infections :An in Vitro comparison. Indian J. Ophthalmology. 2007; 55:15-9.
11. Product Information: Zymar, gatifloxacin. Allergan Inc, Irving, CA, 2003.
12. The national Guideline Clearinghouse. Guidelines for the treatment and management of acute bacterial conjunctivitis in children and adults 2008. Accesado <http://www.guideline.gov/about/inclusion.aspx>.
13. John Epling. Bacterial conjunctivitis. Eye disorders . BMJ Clin Evid 2007;10:704
14. Parmar P. Salman A. Comparison of topical gatifloxacin 0.3% and ciprofloxacin 0.3% for the treatment of bacterial keratitis. Am J Ophthalmol. 2006 Feb; 141 (2) : 282-286.
15. Yee R, Jensen H.A. Comparison of the efficacy and safety of gatifloxacin 0.3% administered BID or QID for the treatment of acute bacterial conjunctivitis. Current Medical Research an Opinion, Volume 21, Number 3, March 2005, pp. 425-432(8).
16. Dias A, Hofling A. Fluoroquinolone susceptibilities to methicillin-resistant and susceptible coagulase-negative Staphylococcus isolated from eye infection. Arq Bras Oftalmol. 2007; 70(2): 286-9
17. Silverman Michael A. Conjunctivitis. Emergency Medicine Accesado por <http://www.emedicine.com/emerg/>. May 8, 2007.
18. American Academy of Ophthalmology. Conjunctivitis, Preferred Practice Pattern: Conjunctivitis. San Francisco. 2003, available at: www.aao.org/ppp.
19. Jacobs D. Conjunctivitis. Literature review. 2008. Accesado: www.uptodate.com
20. Lopez Portillo A. Oftalmología en atención primaria. Capítulo VII Párpados y Conjuntiva. Pág 135-153.
21. DRUGDEX- Micromedex. Diseasedex TM General Medicine Clinical Review. Bacterial Conjunctivitis- Acute. Accessed April 2008.
22. Fernando Mendiola. Antibióticos tópicos en oftalmología : Aspectos prácticos. Oct 2001 . Volumen 4, N° 2. Págs 22-26.

Lima 30 de Junio 2008

SAM/JGM/jgm