



INFORME TÉCNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Proceso de revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Cloranfenicol 0.5% ungüento oftálmico
Institución que lo solicita:	Instituto Regional de Oftalmología
Indicación solicitada:	Conjuntivitis bacteriana
Número de casos anuales:	2000
Motivo de la Solicitud:	<p>Criterios fundamentales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante <p>Criterios complementarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No específica

Medicamento solicitado:	Moxifloxacino 5 MG/ML solución oftálmica
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional de Oftalmología
Indicación solicitada:	Conjuntivitis bacteriana aguda
Número de casos anuales:	
Motivo de la Solicitud:	<p>Criterios fundamentales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante • Mayor eficacia y mayor seguridad que las alternativas del Petitorio Nacional • Especificar la(s) alternativa(s) del Petitorio Nacional Ciprofloxacino 0.3% sol. oft. x 5ml <p>Criterios complementarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conveniencia: Agente antibacteriano de la clase de las fluoroquinolonas, potente de amplio espectro y acción bactericida, tanto en la fase de crecimiento como en la estacionaria de las bacterias. Excelente biodisponibilidad y una penetración mejorada lo cual se traduce en una disminución del desarrollo de la resistencia bacteriana • Disponibilidad del producto en el mercado nacional Disponibilidad en el mercado nacional

Medicamento solicitado:	Neomicina + Polimixina B + Gramicidina 1700 UI+5000UI 25UI solución oftálmica
Institución que lo solicita:	Instituto Regional de Oftalmología
Indicación solicitada:	Conjuntivitis Aguda y Crónica
Número de casos anuales:	1500
Motivo de la Solicitud:	<p>Criterios fundamentales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante <p>Criterios complementarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No específica

Medicamento :	Sulfacetamida 10% solución oftálmica
Institución que lo solicita:	Instituto Regional de Oftalmología
Motivo de la Solicitud:	Exclusión



II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Cloranfenicol
Formulación propuesta para inclusión	Cloranfenicol 0.5% ungüento oftálmico
Verificación de Registro Sanitario¹:	5 Registros Sanitarios Vigentes
Alternativas en el PNUME²:	

Denominación Común Internacional:	Moxifloxacino
Formulación propuesta para inclusión	Moxifloxacino 5 MG/ML solución oftálmica
Verificación de Registro Sanitario³:	13 Registros Sanitarios Vigentes
Alternativas en el PNUME⁴:	Ciprofloxacino 0.3% solución oftálmica

Denominación Común Internacional:	Neomicina + Polimixina B + Gramicidina
Formulación propuesta para inclusión	Neomicina + Polimixina B + Gramicidina 1700 UI+5000UI 25UI solución oftálmica
Verificación de Registro Sanitario⁵:	2 Registros Sanitarios Vigentes
Alternativas en el PNUME⁶:	

III. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTAS CLÍNICAS

¿Cloranfenicol ungüento oftálmico es más eficaz y seguro que las alternativas consideradas en el PNUME para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana?

P	Pacientes con conjuntivitis bacteriana
I	Cloranfenicol 0.5% ungüento oftálmico
C	Ciprofloxacino solución oftálmica tópica
O	Erradicación bacteriana Reacciones adversas

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Abril 2018.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso febrero 2018.

³ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso febrero 2018.

⁴ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso febrero 2018.

⁵ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso febrero 2018.

⁶ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso febrero 2018.



¿Moxifloxacino solución oftálmica es más eficaz y seguro que las alternativas consideradas en el PNUME para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana aguda?

P	Pacientes con conjuntivitis bacteriana aguda
I	Moxifloxacino solución oftálmica tópica
C	Ciprofloxacino solución oftálmica tópica
O	Erradicación bacteriana Reacciones adversas

¿Neomicina + Polimixina B + Gramicidina solución oftálmica es más eficaz y seguro que las alternativas consideradas en el PNUME para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana aguda y crónica?

P	Pacientes con conjuntivitis bacteriana aguda y crónica
I	Neomicina + Polimixina B + Gramicidina solución oftálmica tópica
C	Ciprofloxacino solución oftálmica tópica
O	Erradicación bacteriana Reacciones adversas

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes⁷ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SIMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, Best practice

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta setiembre 2018

Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

⁷ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing pre appraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5.



CLORANFENICOL 0.5% UNGÜENTO OFTALMICO

Base de datos	Término de búsqueda	N° de artículos seleccionados
Pubmed	(("Conjunctivitis, Bacterial"[Mesh]) AND "Chloramphenicol"[Mesh]) AND "Ciprofloxacin"[Mesh] Search results Items: 2 Conjunctivitis, Bacterial AND Ciprofloxacin AND Chloramphenicol AND Topical antimicrobial therapy Filters activated: Randomized Controlled Trial, Humans. Clear all to show 4 items. Eur J Ophthalmol. 1993 Apr-Jun3 (2):77-82.	Power WJ 1993
Cochrane	Conjunctivitis Bacterial AND Ciprofloxacin AND Chloramphenicol There are 2 results from 1275166 records for your search on 'Conjunctivitis, Bacterial AND Ciprofloxacin AND Chloramphenicol in Title, Abstract, Keywords in Trials' All Results (2) Cochrane Reviews (0) All Review Protocol Other Reviews (0) Trials (2) Methods Studies (0) Technology Assessments (0) Economic Evaluations (0) Cochrane Groups (0)	Power WJ 1993
Tripdatabase	Conjunctivitis Bacterial AND Ciprofloxacin AND Chloramphenicol 31 results for Conjunctivitis Bacterial AND Ciprofloxacin AND Chloramphenicol by quality Systematic Reviews (0) Guidelines (0) Controlled trials (1)	Power WJ 1993

MOXIFLOXACINO 5 MG/ML

Base de datos	Término de búsqueda	N° de artículos seleccionados
Pubmed	(("Conjunctivitis, Bacterial"[Mesh]) AND "Ciprofloxacin"[Mesh]) AND "moxifloxacin"[Supplementary Concept] Items: 0 Filters activated: Clinical Trial, Humans. Clear all to show 2 items. Conjunctivitis AND Ciprofloxacin AND moxifloxacin ("conjunctivitis"[MeSH Terms] OR "conjunctivitis"[All Fields]) AND ("ciprofloxacin"[MeSH Terms] OR "ciprofloxacin"[All Fields]) AND ("moxifloxacin"[Supplementary Concept] OR "moxifloxacin"[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp] Search results Items: 0 Filters activated: Clinical Trial. Clear all to show 16 items.	
Cochrane	Conjunctivitis Bacterial AND Ciprofloxacin AND Moxifloxacin There are 7 results from 1275166 records for your search on 'Conjunctivitis Bacterial AND Ciprofloxacin AND Moxifloxacin in Title, Abstract, Keywords in Trials' All Results (7) Cochrane Reviews (0) All Review Protocol Other Reviews (0) Trials (7) Methods Studies (0) Technology Assessments (0) Economic Evaluations (0) Cochrane Groups (0)	
Tripdatabase	Conjunctivitis Bacterial AND Ciprofloxacin AND Moxifloxacin 4 results for Conjunctivitis Bacterial AND Ciprofloxacin AND Moxifloxacin by quality Systematic Reviews (0) Guidelines (0) Controlled trials (4)	



NEOMICINA + POLIMIXINA B + GRAMICIDINA 1700 UI+5000UI 25UI

Base de datos	Término de búsqueda	N° de artículos seleccionados
Pubmed	("conjunctivitis"[MeSH Terms] OR "conjunctivitis"[All Fields]) AND Neomycin-Polymyxin-Gramicidin[All Fields] AND ("ciprofloxacina"[MeSH Terms] OR "ciprofloxacina"[All Fields]) Search results Items: 0 No documents match your search terms	
Cochrane	Conjunctivitis Bacterial AND Neomycin-Polymyxin-Gramicidin Ophthalmic AND Ciprofloxacina All Results (0) Cochrane Reviews (0) All Review Protocol Other Reviews (0) Trials (0) Methods Studies (0) Technology Assessments (0) Economic Evaluations (0) Cochrane Groups (0)	
Tripdatabase	Conjunctivitis Bacterial AND Neomycin-Polymyxin-Gramicidin Ophthalmic AND Ciprofloxacina 9 results for Conjunctivitis Bacterial AND Neomycin-Polymyxin-Gramicidin Ophthalmic AND Ciprofloxacina by quality Systematic Reviews (0) Guidelines (0) Controlled trials (0) eTextbook (9)	

SULFACETAMIDA SODICA 10% SOLUCIÓN OFTALMICA

Base de datos	Término de búsqueda	N° de artículos seleccionados
Pubmed	((("Sulfacetamide"[Mesh]) AND "Conjunctivitis, Bacterial"[Mesh]) AND "Ciprofloxacina"[Mesh]) Search results Items: 0 No documents match your search terms ((("Sulfacetamide"[Mesh]) AND "Conjunctivitis, Bacterial"[Mesh]) Search results Items: 3	
Cochrane	Conjunctivitis Bacterial AND Sulfacetamide AND Ciprofloxacina There are 0 results from 0 records for your search on 'Conjunctivitis Bacterial AND Sulfacetamide AND Ciprofloxacina in Title, Abstract, Keywords ' All Results (0) Cochrane Reviews (0) All Review Protocol Other Reviews (0) Trials (0) Methods Studies (0) Technology Assessments (0) Economic Evaluations (0) Cochrane Groups (0)	
Tripdatabase	Conjunctivitis Bacterial AND Sulfacetamide AND Ciprofloxacina 5 results for Conjunctivitis Bacterial AND Sulfacetamide AND Ciprofloxacina by quality Systematic Reviews (0) Guidelines (0) Controlled trials (0) eTextbook (5)	



IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

CONJUNTIVITIS

La conjuntivitis es la inflamación del revestimiento de los párpados y del globo ocular causado por bacterias, virus, reacciones alérgicas o inmunológicas, irritación mecánica o medicamentos⁸.

PREVALENCIA⁹

La conjuntivitis es una condición clínica que abarca un grupo diverso de enfermedades que ocurren en todo el mundo y afectan a las personas de todas las edades, de todos los estratos sociales y de ambos géneros. Aunque no hay cifras confiables que documenten la incidencia o prevalencia de todas las formas de conjuntivitis, esta condición se ha citado como una de las causas más frecuentes de autorreferencia del paciente.

La conjuntivitis con poca frecuencia causa pérdida visual permanente o daño estructural, pero el impacto económico de la enfermedad en términos de pérdida de tiempo de trabajo, costo de visitas médicas, pruebas de diagnóstico y medicación es considerable.

Los factores de riesgo para desarrollar conjuntivitis dependen de la etiología.

CLASIFICACIÓN

Existen diversas clasificaciones en la siguiente tabla se muestra una clasificación específica de acuerdo a la etiología

<p>Allergic conjunctivitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atopic keratoconjunctivitis • Seasonal allergic conjunctivitis • Vernal conjunctivitis • Giant papillary conjunctivitis 	<p>Bacterial conjunctivitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gonococcal (hyperacute) bacterial conjunctivitis • Nongonococcal bacterial conjunctivitis • Chlamydial conjunctivitis
<p>Viral conjunctivitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenoviral conjunctivitis • Herpetic conjunctivitis • Other viruses 	<p>Less common forms of conjunctivitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mechanical/irritative/toxic conjunctivitis • Contact lens-related conjunctivitis • Toxic/chemical conjunctivitis • Medication-related conjunctivitis • Immune-mediated conjunctivitis • Ocular cicatricial pemphigoid • Graft-versus-host disease • Stevens-Johnson syndrome • Neoplastic

Una clasificación en forma general según su etiología considera dos grandes grupos¹⁰:

- Infecciosa
 - Bacteriana
 - Viral
- No infecciosa
 - Alérgica
 - No alérgica

La prevalencia de cada uno de los grupos es diferente en las poblaciones pediátrica y adulta. La conjuntivitis bacteriana es más común en niños que en adultos. La experiencia clínica sugiere que la conjuntivitis infecciosa es más viral tanto en adultos como en niños.

⁸ Best Practice

⁹ American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Conjunctivitis. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2013. Available at: www.aao.org/ppp.

¹⁰ Jacobs D, Trobe J, Sullivan D. Conjunctivitis. Uptodate Mar 2018

CONJUNTIVITIS BACTERIANA

La conjuntivitis bacteriana por lo general se puede diagnosticar en base a los síntomas así como los antecedentes del paciente. El proveedor de atención médica puede obtener una muestra de la secreción de la conjuntiva del ojo, aunque esto no se hace de manera rutinaria, para determinar mediante análisis de laboratorio el tipo de infección y el mejor tratamiento.¹¹

La conjuntivitis bacteriana es comúnmente causada por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. La infección por *S. aureus* es común en adultos; los otros patógenos son más comunes en niños. Se transmite por contacto directo con el paciente y sus secreciones o con objetos y superficies contaminados. Es muy contagiosa, se han descrito brotes causados por cepas atípicas no encapsuladas de *S. pneumoniae* en las cuales las tasas de ataque fueron tan altas como 14%. Los pacientes con conjuntivitis bacteriana generalmente presentan enrojecimiento y secreción en un ojo, aunque también puede ser bilateral. En el examen, los pacientes con conjuntivitis bacteriana generalmente tienen secreción purulenta en los bordes del párpado, en las esquinas del ojo y una descarga más purulenta aparece minutos después de limpiar los párpados. Esta característica permite diferenciarla de los pacientes con conjuntivitis viral o alérgica, en quienes los ojos se muestran acuosos y al inspeccionar de cerca la película lagrimal puede ser viscosa o si se tira hacia abajo el párpado inferior, no aparece la secreción purulenta de manera espontánea y continua en el margen del párpado y en las esquinas del ojo.¹²

La historia natural de la conjuntivitis bacteriana depende de su etiología como se muestra a continuación en el siguiente cuadro¹³

NATURAL HISTORY OF CONJUNCTIVITIS		
Type of Conjunctivitis	Natural History	Potential Sequelae
Bacterial		
Nongonococcal	Mild: self-limited in adults. May progress to complications in children.	Rare, but possibly corneal infection, preseptal cellulitis
	Severe: may persist without treatment, rarely hyperacute	Corneal infection; may be associated with pharyngitis, otitis media, meningitis
Gonococcal		
Neonate	Manifests within 1–7 days after birth, later if a topical antibiotic was used. Rapid evolution to severe, purulent conjunctivitis.	Corneal infection, corneal scarring, corneal perforation, septicemia with arthritis, meningitis
Adult	Rapid development of severe hyperpurulent conjunctivitis	Corneal infection, corneal scarring, corneal perforation, urethritis, pelvic inflammatory disease, septicemia, arthritis
Chlamydial		
Neonate	Manifests 5–19 days following birth, earlier if placental membranes have ruptured prior to delivery. Untreated cases may persist for 3–12 months.	Corneal scarring, conjunctival scarring; up to 50% have associated nasopharyngeal, genital, or pulmonary infection
Adult	May persist if untreated	Corneal scarring, neovascularization, conjunctival scarring, urethritis, salpingitis, endometritis, perihepatitis, follicular conjunctivitis

¹¹ Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos CDC. Conjuntivitis. 20 de abril de 2016

¹² Jacobs D, Trobe J, Sullivan D. Conjuntivitis. Uptodate Mar 2018



CONJUNTIVITIS BACTERIAL AGUDA¹⁴

La conjuntivitis bacteriana aguda es la forma más común de conjuntivitis bacteriana en entornos de atención médica ambulatorios. Según la causa de la conjuntivitis bacteriana, algunos pacientes puede que tengan los siguientes síntomas o afecciones adicionales:

- Conjuntivitis bacteriana hiperaguda. Esta es una forma más grave de conjuntivitis que evoluciona rápidamente y va acompañada de mucha secreción amarillenta o verdosa, la cual vuelve a aparecer aun después de limpiarse los ojos. En los adultos sexualmente activos con más frecuencia su causa es la *Neisseria gonorrhoeae*. Esta infección puede causar pérdida de la visión si un oculista no la trata oportunamente.
- Conjuntivitis bacteriana crónica. Por lo general, aparece con otra afección inflamatoria (blefaritis) que fomenta el crecimiento de bacterias en el párpado; también puede ocasionar la presencia de partículas escamosas y sensación de calor en el párpado. Los síntomas duran por lo menos 4 semanas con episodios frecuentes. Las personas con esta afección deben consultar a un oculista.
- Conjuntivitis de inclusión (clamidial). Es más común en los recién nacidos; incluye enrojecimiento de uno o los dos ojos; inflamación de los párpados y secreción con pus. Por lo general, se manifiesta entre los 5 y 12 días después del nacimiento.
- Conjuntivitis gonocócica. Se presenta con más frecuencia en los recién nacidos; incluye enrojecimiento en los ojos; pus espeso en los ojos e inflamación de los párpados. Por lo general aparece entre los 2 y 4 días después del nacimiento.
- Tracoma. Es la conjuntivitis folicular crónica que provoca la aparición de tejido cicatricial en la conjuntiva y la córnea; en niños menores de 10 años se presentan infecciones repetidas y es común en los países en vías de desarrollo.

MANEJO DE LA CONJUNTIVITIS INFECCIOSA

La conjuntivitis infecciosa aguda es un problema común en el entorno de atención primaria.¹⁵

En el Reino Unido representa hasta el 1% de las consultas de medicina general y el tratamiento estándar para la conjuntivitis infecciosa aguda ha sido tradicionalmente con antibióticos tópicos. Hasta 2005 existió poca evidencia en la que se basaban las decisiones de tratamiento en la atención primaria, hasta la publicación de tres estudios realizados en esta población que confirmaron una alta tasa de resolución en los casos no tratados y un efecto limitado de los antibióticos en este entorno. Posteriormente, se actualizaron las guías clínicas para limitar el uso de antibióticos. Además, la diferenciación entre una causa viral y una bacteriana es difícil determinar por motivos clínicos, y en general no es práctico solicitar y esperar los resultados de la microbiología antes de iniciar el tratamiento. Desde el 2005, los médicos generales han respondido a la evidencia reduciendo las tasas de prescripción de antibióticos para conjuntivitis infecciosa aguda, pero la disponibilidad de cloranfenicol en el Reino Unido ha aumentado el 48% el uso de cloranfenicol tópico.¹⁶

La identificación confiable de los subgrupos que se beneficiarán de los antibióticos es importante para guiar la práctica de prescripción. Los estudios previos no han sido lo suficientemente grandes como para un análisis confiable de subgrupos.

Se ha demostrado que el metaanálisis individual de datos de pacientes es un método eficiente para el análisis de subgrupos cuando solo hay un número limitado de ensayos disponibles.

Jefferis and et al, (2011) realizaron un metaanálisis con datos de pacientes individuales, con el objetivo de evaluar el beneficio general de los antibióticos así como el beneficio en diferentes subgrupos de pacientes con conjuntivitis infecciosa aguda en un entorno de atención primaria y concluyeron que la conjuntivitis aguda que se observa en la atención

¹⁴ Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos CDC. Conjuntivitis. 20 de abril de 2016.

¹⁵ Jefferis J, Perera R, Everitt H, Henk van Remco Rietveld W, Glasziou P and Rose P. Acute infective conjunctivitis in primary care: who needs antibiotics? An individual patient data meta-analysis. British Journal of General Practice, September 2011

¹⁶ Jefferis J, Perera R, Everitt H, Henk van Remco Rietveld W, Glasziou P and Rose P. Acute infective conjunctivitis in primary care: who needs antibiotics? An individual patient data meta-analysis. British Journal of General Practice, September 2011

primaria puede considerarse una condición autolimitada, con la mayoría de los pacientes mejorando independientemente de la terapia con antibióticos. Los pacientes con secreción purulenta o una leve gravedad del ojo rojo pueden tener un pequeño beneficio de los antibióticos. Las prácticas de prescripción deben actualizarse teniendo en cuenta estos resultados. Los investigadores también establecieron las siguientes implicancias para la práctica:

- Este metaanálisis de datos de pacientes individuales demuestra que los antibióticos tópicos tienen un beneficio limitado en la conjuntivitis infecciosa aguda y que la mayoría de los pacientes mejorarán sin ellos.
- Existe un grupo limitado de pacientes que pueden beneficiarse de los antibióticos, incluidos los pacientes con secreción purulenta y los pacientes con gravedad leve del ojo rojo. Sin embargo, incluso en estos grupos, el beneficio de los antibióticos es limitado.
- El uso juicioso de antibióticos es importante para reducir los riesgos de resistencia a los antibióticos en la población. Las prácticas de prescripción y las políticas de venta libre se deben actualizar para reflejar estos hallazgos.
- Además, las expectativas del paciente sobre el uso de antibióticos deben abordarse, ya que es probable que sean fuertes.
- Por otra parte, las expectativas del paciente del uso de antibióticos es necesario tenerlo en cuenta ya que es probablemente una fuerza impulsora detrás de las decisiones de prescripción.

Una revisión sistemática realizada por Cochrane en el 2012,¹⁷ establece que a la conjuntivitis bacteriana aguda es una afección infecciosa que normalmente no es grave y en la mayoría de los casos se resuelve espontáneamente. Las personas con conjuntivitis aguda a menudo reciben antibióticos, por lo general en forma de colirios o ungüentos, para acelerar la recuperación. Los beneficios de los antibióticos para el que sufre de conjuntivitis han sido cuestionados. Se encontraron 11 ensayos controlados aleatorios (ECA) de diferentes partes del mundo que reclutaron un total de 3673 participantes, dos de los ensayos eran de alta calidad y el resto de mala calidad. Esta revisión actualizada proporciona evidencia más clara de que el uso de gotas antibióticas para los ojos puede acelerar la resolución de los síntomas y la infección, y que es poco probable que se asocien con efectos secundarios graves.

En una revisión narrativa realizada por Karpecki and et al, (2010) se ha establecido lo siguiente:

- Se han usado diversas clases de fármacos antibacterianos tópicos en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana. Estos incluyen:
 - Aminoglucósidos,
 - Combinaciones de polimixina B (por ejemplo, polimixina B / trimetoprima, polimixina B / bacitracina y polimixina B / bacitracina / neomicina),
 - Macrólidos y
 - Fluoroquinolonas.
- Algunos antibióticos utilizados tradicionalmente para tratar la conjuntivitis bacteriana ya no se prescriben ampliamente.
 - El uso de cloranfenicol generalmente se restringe en los Estados Unidos debido a problemas de seguridad después de casos raros de toxicidad en la médula ósea y anemia aplásica irreversible. También se han informado tasas de resistencia bacteriana de 10 a 14%.
 - La sulfacetamida tiene una eficacia disminuida, con una gran resistencia exhibida por muchas especies de *Staphylococcus* y por *H. influenzae*, y puede ser irritante para el ojo.

¹⁷ Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck CP, McLean S, Nurmatov U. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD001211. DOI: 10.1002/14651858.CD001211.pub3.



En una revisión narrativa realizada por Karpecki and et al¹⁸, dos estudios aleatorizados de doble ciego que compararon diferentes combinaciones de polimixina B (polimixina B / trimetoprima / sulfacetamida frente a polimixina B / neomicina / gramicidina y polimixina B / trimetoprima / sulfacetamida frente a polimixina B / trimetoprima) durante 10 días en pacientes con conjuntivitis o blefaritis no reportaron diferencias significativas entre los regímenes en las tasas de curación bacteriológica (77 a 90%). Aunque estos estudios demuestran la efectividad de las formulaciones basadas en polimixina B en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana, un estudio reciente sugirió que estas formulaciones pueden ser más lentas en la resolución de la conjuntivitis bacteriana que los nuevos antibacterianos.

VI. DESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS A EVALUAR

CLORANFENICOL¹⁹

Pertenece al grupo farmacológico de las sulfonamidas. Es un Antibiótico de amplio espectro con actividad bacteriostática y es efectivo frente a una variedad de bacterias gram negativas y gram positivas.

Ejerce su efecto principal en células bacterianas por inhibición de la síntesis proteica mediante la unión a la subunidad 50S ribosomal impidiendo la adición de aminoácidos durante el ensamblaje de la cadena de peptídica

MOXIFLOXACINO²⁰

Es una Fluoroquinolona de cuarta generación Inhibe la ADN girasa y la topoisomerasa IV necesarias para la replicación, reparación y recombinación del ADN bacteriano

NEOMICINA + POLIMIXINA B + GRAMICIDINA²¹

Es una combinación de 3 ATB: 1 Aminoglucosido: Neomicina y 2 polipeptidos: Polimixina y Gramicidina

La neomicina es activo frente a microorganismos patógenos gram negativos y gram positivos. Actúa principalmente sobre las células bacterianas por inhibición de la síntesis proteica, uniéndose de forma irreversible a la subunidad 30S del ribosoma, bloqueando la incorporación de nuevos aminoácidos, o provocando la lectura errónea del código genético.

La polimixina B es activo frente a microorganismos patógenos gram negativos. Actúa aumentando la permeabilidad de la membrana celular de las bacterias, al interactuar con los componentes fosfolipídicos de la membrana.

La gramicidina es frente a microorganismos patógenos gram positivos.

Actúa aumentando la permeabilidad de la membrana celular bacteriana a los cationes inorgánicos al formar una red de canales a través de la bicapa lipídica normal de la membrana.

SULFACETAMIDA²²

Las sulfonamidas son agentes bacteriostáticos y el espectro de actividad es similar para todas. Las sulfonamidas inhiben la síntesis bacteriana del ácido dihidrofólico al prevenir la condensación de la pteridina con ácido aminobenzoico a través de la inhibición competitiva de la enzima dihidropteroato sintetasa. Las cepas resistentes tienen una dihidropteroato sintetasa alterada con una afinidad reducida por las sulfonamidas o producen cantidades

¹⁸ Karpecki P, Paterno M, and Comstock. Limitations of Current Antibiotics for the Treatment of Bacterial Conjunctivitis. Optometry and Vision Science, Vol. 87, No. 11, November 2010

¹⁹

²⁰

²¹

²² Food and Drug Administration. Sulfacetamide Sodium. 2014

mayores de ácido aminobenzoico. Las sulfonamidas de aplicación tópica se consideran activas contra las cepas susceptibles de los siguientes patógenos bacterianos comunes del ojo: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, especies de *Klebsiella* y especies de *Enterobacter*.

Las sulfonamidas de aplicación tópica no proporcionan una cobertura adecuada contra las especies de *Neisseria*, *Serratia marcescens* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Un porcentaje significativo de aislamientos de estafilococos son completamente resistentes a los medicamentos sulfa.

La FDA ha aprobado las siguientes indicaciones:

Moxifloxacino²³

Tratamiento de la conjuntivitis bacteriana causada por cepas susceptibles

Polimixina/Neomicina/Gramicina, solución oftálmica²⁴

Para el tratamiento tópico de infecciones superficiales del ojo externo y sus anexos causados por bacterias susceptibles. Tales infecciones abarcan conjuntivitis, queratitis y queratoconjuntivitis, blefaritis y blefaroconjuntivitis.

Sulfacetamida²⁵

Para el tratamiento de la conjuntivitis y otras infecciones oculares superficiales debido a microorganismos susceptibles y como un complemento en la terapia sistémica con sulfonamida del tracoma: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* (grupo viridans), *Haemophilus influenzae*, especies de *Klebsiella* y especies de *Enterobacter*.

Las sulfonamidas aplicadas tópicamente no proporcionan una cobertura adecuada contra las especies de *Neisseria*, *Serratia marcescens* y *Pseudomonas aeruginosa*. Un porcentaje significativo de aislados estafilocócicos son completamente resistentes a las sulfonamidas.

Espectro bacteriano

Cloranfenicol ungüento oftálmico²⁶	Moxifloxacino solución oftálmica²⁷	Neomicina Polimixina Gramicidina²⁸
Microorganismos Gram (+) aerobios <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina – MSSA) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (sensible a meticilina – MSSE) <i>Staphylococcus</i> , otra spp. coagulasa-negativa (sensible a meticilina – CONS) <i>Streptococcus pneumoniae</i> Microorganismos Gram (-) aerobios <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i>	Microorganismos Gram (+) aerobios: <i>Corynebacterium</i> spp. incluyendo <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a meticilina) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus</i> grupo viridans Microorganismos Gram negativos aerobios: <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Serratia marcescens</i> Microorganismos anaerobios: <i>Propionibacterium acnes</i> Otros microorganismos: <i>Chlamydia trachomatis</i>	Aerobios gram (+) <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina) Aerobios gram(-) <i>Citrobacter freundii</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
Microorganismos Gram (+) aerobios <i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a meticilina – MRSA)	Microorganismos Gram (+) aerobios: <i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a meticilina) <i>Staphylococcus</i> especies	Aerobios gram (+) <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>

²³

²⁴

²⁵

²⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Cloranfenicol. Ficha Técnica. Noviembre 2016

²⁷ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Moxifloxacino. Ficha Técnica. Agosto 2014

²⁸ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Neomicina/ Polimixina /Gramicidina. Ficha Técnica. 2013



Staphylococcus epidermidis (resistente a meticilina - MRSE) Staphylococcus, otra spp. coagulasa-negativa (resistente a meticilina -CONS) Enterococcus faecalis Streptococcus sanguinis Serratia marcescens	coagulasa-negativa (resistente a meticilina) Microorganismos Gram(-) aerobios: Neisseria gonorrhoeae Otros microorganismos: Ninguno	
Microorganismos Gram (-) aerobios Acinetobacter especies Pseudomonas aeruginosa Stenotrophomonas maltophilia	Microorganismos Gram(-) aerobios: Pseudomonas aeruginosa Otros microorganismos: Ninguno	Aerobios gram (+) Staphylococcus aureus (resistente a la meticilina) Streptococcus pneumoniae

V. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

Best practice²⁹

- Conjuntivitis bacteriana de leve a moderada
 - Requiere tratamiento con antibióticos de amplio espectro, como ungüento de eritromicina, azitromicina o gotas de polimixina / trimetoprima como tratamiento de primera línea. Grado de evidencia 1 [B]
 - Otras alternativas incluye bacitracina o polymyxina / bacitracina. Grado de evidencia 2 [C]
 - La conjuntivitis bacteriana suele ser autolimitante y puede requerir tratamiento con antibióticos. Sin embargo, los antibióticos pueden tener un papel en la resolución de los síntomas, particularmente durante los primeros 2 a 5 días después de la presentación.
 - Los aminoglucósidos como la gentamicina y la tobramicina no son tratamientos recomendados, ya que se sabe que causan dolor intenso y causan hiperemia.
- Conjuntivitis bacteriana, moderada a severa
 - Las formas graves de conjuntivitis bacteriana se asocian con síntomas más pronunciados, como mayor descarga, mayor inflamación y mayor duración que las formas más leves de la enfermedad.
 - Las fluoroquinolonas tópicas, como la besifloxacin, son efectivas y bien toleradas, y son el tratamiento de elección para el tratamiento de infecciones oculares bacterianas más graves. También se pueden usar si se conoce la resistencia bacteriana a otros antibacterianos. Debido a esto, las fluoroquinolonas tópicas se usan cada vez más como terapia de primera línea. Todos los usuarios de lentes de contacto o pacientes inmunosuprimidos deben comenzar con una fluoroquinolona como terapia de primera línea.
- Conjuntivitis Bacteriana, hiperaguda (gonorreal)
 - La conjuntivitis bacteriana hiperaguda requiere tratamiento sistémico con ceftriaxona y tratamiento simultáneo para la coinfección por clamidia con doxiciclina oral o eritromicina. Grado de evidencia 3 [C].
 - La bacitracina tópica o la ciprofloxacina se deben usar junto con la terapia oral. Grado de Evidencia 4 [C]

UpToDate³⁰

- Sobre el tratamiento de conjuntivitis bacteriana establece que es una condición clínica autolimitada en la mayoría de los casos, sin embargo las gotas oculares antibióticas tópicas pueden acortar el curso clínico si se administran antes del día seis
- Para el manejo empírico recomienda el uso de los siguientes fármacos:

²⁹ Best Practice

³⁰ Jacobs D, Trobe J, Sullivan D. Conjunctivitis. Uptodate Mar 2018

- Eritromicina 5 mg / gramo de pomada oftálmica
- Trimethoprim-polymyxin B 0.1% -10,000 unidades / mL gotas oftálmicas
- Oftalquina 0,3% gotas oftálmicas (agente preferido en el uso de lentes de contacto)
- Gotas oftálmicas de ciprofloxacina al 0.3% (agente preferido en el uso de lentes de contacto)
- Para un manejo específico recomienda el uso de
 - Eritromicina 5 mg / gramo de pomada oftálmica
 - Trimetoprim-polimixina B 0.1% -10,000 unidades / mL gotas oftálmicas
 - Bacitracina-polimixina B 500 unidades-10,000 unidades / gramo de ungüento oftálmico
 - Bacitracina 500 unidades / gramo de ungüento oftálmico
 - Ofloxacina 0.3% (agente preferido en usuarios de lentes de contacto)
 - Gotas oftálmicas de ciprofloxacina al 0.3% (agente preferido en el uso de lentes de contacto)
 - Azitromicina 1% gotas oftálmicas
- La elección de antibióticos puede depender de ciertas consideraciones: La azitromicina está aprobada en los Estados Unidos como una solución oftálmica para la conjuntivitis bacteriana en pacientes de un año de edad y más. Se dosifica con menos frecuencia que otras soluciones oftálmicas (1 gota dos veces al día para dos días, luego una gota diaria durante cinco días), pero es considerablemente más costoso que la eritromicina o sulfacetamida, y su disponibilidad plantea una preocupación sobre la promoción de la aparición de organismos resistentes a azitromicina.
- Las gotas oftálmicas de sulfacetamida también están disponibles, pero no son una opción de primera línea debido a la posibilidad de eventos alérgicos raros pero serios.

Dynamed³¹

- Para la mayoría de los adultos con conjuntivitis infecciosa, no se necesitan antibióticos tópicos
 - La conjuntivitis bacteriana leve suele ser autolimitada y se resuelve espontáneamente sin tratamiento específico en adultos inmunocompetentes (recomendación fuerte de la AAO, evidencia de buena calidad)
 - Evitar el uso indiscriminado de antibióticos tópicos, ya que los antibióticos pueden inducir toxicidad (recomendación fuerte de la AAO, evidencia de buena calidad)
- Antibióticos tópicos para la conjuntivitis bacteriana aguda
 - Mejoran la tasa de remisión clínica temprana en pacientes con conjuntivitis bacteriana aguda (evidencia de nivel 1 [probablemente confiable])
 - La elección del antibiótico tópico suele ser empírica (recomendación discrecional AAO, evidencia de calidad insuficiente);
 - Las opciones incluyen:
 - Gentamicina en solución 1-2 gotas 4 veces al día durante 1 semana
 - Ciprofloxacina en pomada 3 veces al día durante 1 semana
 - Ciprofloxacina en solución 1-2 gotas 4 veces al día durante 1 semana
 - Azitromicina dos veces al día durante 2 días, luego 1 gota diaria durante 5 días
 - Eritromicina 4 veces al día durante 1 semana
 - Sulfacetamida pomada 4 veces al día y a la hora de acostarse durante 1 semana
 - Trimetoprim / polimixina B 1-2 gotas 4 veces al día durante 1 semana

Medscape³²

En relación a la terapia con antibióticos tópicos este resumen sostiene lo siguiente:

Los patrones de práctica para prescribir antibióticos tópicos varían. La mayoría de los médicos prescriben un agente de amplio espectro de forma empírica sin cultivo para los casos leves y rutinarios de conjuntivitis bacteriana.

Para la conjuntivitis bacteriana leve y no amenazante de la visión, se deben usar antibióticos de primera generación. Los antibióticos de última generación y las últimas fluoroquinolonas deben reservarse para infecciones más serias a fin de minimizar la resistencia bacteriana.

Los siguientes son antibióticos tópicos antiguos que siguen siendo eficaces:

- Trimetoprim con polimixina B
- Azitromicina
- Gentamicina
- Tobramicina
- Neomicina
- Ciprofloxacina
- Ofloxacina
- Gatifloxacina
- Eritromicina
- Bacitracina

Para la conjuntivitis bacteriana moderada y severa las fluoroquinolonas más recientes, que incluyen moxifloxacina, besifloxacina y levofloxacina, generalmente son efectivas. Las infecciones raras severas también pueden requerir la hospitalización del paciente para asegurar la administración consistente de terapia combinada de

- Aminoglucósido-cefalosporina fortificada,
- Vancomicina tópica fortificada o
- Tratamiento con monoterapia con fluoroquinolona tópica cada 15 minutos a cada hora.
- Todos son tratamientos efectivos, aunque los antibióticos fortificados deben prepararse sin conservantes en las farmacias y deben permanecer refrigerados debido a su vida útil más corta.

La mayoría de los casos de conjuntivitis bacteriana de rutina responden a la combinación comercialmente disponible de antibióticos, lágrimas artificiales, exfoliantes, analgésicos orales y, a menudo, un antihistamínico tópico para aliviar la picazón y la incomodidad.

- Fluoroquinolonas o sulfonamidas.
Las fluoroquinolonas inhiben la ADN girasa bacteriana y la topoisomerasa IV. Ofrecen cobertura de amplio espectro para la conjuntivitis bacteriana; sin embargo, debido al uso excesivo y al uso indebido de antibióticos, la resistencia bacteriana está aumentando para esta clase de antibióticos, especialmente entre las fluoroquinolonas de la primera generación. Las fluoroquinolonas de última generación deben reservarse para los casos graves de conjuntivitis. Las fluoroquinolonas de la primera generación son efectivas para infecciones más leves.
- Neomicina / polimixina B / gramicidina oftálmico
La neomicina es un antibiótico aminoglucósido utilizado para el tratamiento de infecciones menores; inhibe la síntesis y el crecimiento de proteínas bacterianas. La polimixina B interrumpe la membrana citoplásmica bacteriana, permitiendo la fuga de constituyentes intracelulares y causando la inhibición del crecimiento bacteriano.

³² Andrew A Dahl and et al. Bacterial Conjunctivitis (Pink Eye) Treatment & Management. Medscape. Updated: Oct 05, 2017

b. Guías de Práctica Clínica

En la Guía de la Academia de Oftalmología de Estados Unidos/Guías Patrón de Uso preferidas³³, sobre el tratamiento de conjuntivitis bacteriana se establece lo siguiente:

- Conjuntivitis bacteriana leve
 - Suele ser autolimitada y, por lo general, se resuelve espontáneamente sin tratamiento específico en adultos inmunocompetentes.
 - El uso de terapia antibacteriana tópica se asocia con una remisión clínica y microbiológica más temprana en comparación con el placebo en los días 2 a 5 del tratamiento. Estas ventajas persisten durante los días 6 a 10, pero la extensión del beneficio sobre el placebo disminuye con el tiempo
 - La elección del antibiótico suele ser empírica. Debido a que un curso de 5 a 7 días de un antibiótico tópico de amplio espectro suele ser efectivo, se puede seleccionar la opción más conveniente o menos costosa; no hay evidencia clínica que sugiera la superioridad de ningún antibiótico particular.
- Conjuntivitis bacteriana severa
 - De existir la posibilidad de infección gonocócica deben obtenerse cultivos conjuntivales y portaobjetos con muestras para la tinción de Gram. En estos casos, la elección del antibiótico se guía por los resultados de las pruebas de laboratorio.
 - Se ha aislado con mayor frecuencia en pacientes con conjuntivitis bacteriana *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. El *S. aureus* resistente a la meticilina es resistente a muchos antibióticos tópicos disponibles comercialmente.
 - La antibioticoterapia sistémica es necesaria para tratar la conjuntivitis causada por *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. La terapia tópica, aunque no es necesaria, generalmente también se usa. El lavado con solución salina puede promover la comodidad y una resolución más rápida de la inflamación en la conjuntivitis gonocócica. Si hay afección de la córnea, el paciente también debe recibir tratamiento tópico.

c. OTRAS RECOMENDACIONES

Guías para el tratamiento de la conjuntivitis infecciosa Oxfordshire- NSH (2017)³⁴

- Recomendaciones de autocuidado
 - La conjuntivitis infecciosa es una enfermedad autolimitada que, en la mayoría de las personas, se resuelve sin tratamiento dentro de 1-2 semanas. Si los síntomas persisten durante más de 2 semanas, deben volver a consultar para investigación de la causa.
 - Se debe buscar atención médica de urgencia si desarrollan un marcado dolor ocular o fotofobia, pérdida de agudeza visual o enrojecimiento marcado del ojo.
 - Si se usan los lentes de contacto, retirarlos hasta que todos los síntomas y signos de infección se hayan resuelto completamente y cualquier tratamiento ha sido cumplido por 24 horas.
 - Para reducir la incomodidad del ojo puede usarse gotas lubricantes oftálmicas.
 - Limpiar las secreciones infectadas de los párpados y las pestañas con algodón humedecido en agua.
 - Lavarse las manos con regularidad, especialmente después de tocar las secreciones infectadas, y evitar compartir almohadas y toallas para evitar la propagación de infecciones.

³³ American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Conjunctivitis. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2013. Available at: www.aao.org/ppp.

³⁴ Oxfordshire- NSH 2017

- Consideraciones para el uso de antibióticos oculares
 - En caso de conjuntivitis infecciosa grave o si existe probabilidad que se vuelva grave, ya que se puede descartar con seguridad la posibilidad de que se produzca un ojo rojo.
 - En el caso de prescribir un antibiótico ocular tópico debido a la preferencia de la persona por el tratamiento, considere aconsejarle que retrase el inicio del tratamiento durante 7 días para ver si la afección se resuelve espontáneamente.
- Consideraciones importantes

El uso de un antibiótico ocular tópico en la mayoría de las personas hace poca diferencia en la recuperación de la conjuntivitis infecciosa
Hasta el 10% de las personas tratadas con antibióticos oculares tópicos se quejan de reacciones adversas al tratamiento.
El riesgo de una complicación grave de la conjuntivitis infecciosa no tratada es bajo. No hay definiciones establecidas de conjuntivitis leve, moderada o grave. Parecería razonable considerar que la conjuntivitis infecciosa es grave cuando la persona considera que los síntomas son angustiantes o que los signos se consideran severos a partir de la experiencia clínica.
- Elección del antibiótico ocular tópico
 - Prescribir cloranfenicol de primera línea para el tratamiento empírico de la conjuntivitis infecciosa cuando el antibiótico ocular tópico se considera necesario.
 - El ácido fusídico es un tratamiento empírico alternativo. Es preferido para personas que:
 - Están embarazadas
 - Tienen antecedentes personales o familiares de discrasias sanguíneas, como anemia aplásica.
 - Son intolerantes al cloranfenicol.
 - Prefiere un tratamiento dos veces al día para la conjuntivitis infecciosa.

Centro de control y prevención de enfermedades de Estados Unidos (2014)³⁵

- Sobre el tratamiento de conjuntivitis bacteriana establece lo siguiente:
- Los antibióticos pueden ayudar a reducir la duración de la enfermedad y a disminuir la propagación de la infección a otras personas.
- Muchos antibióticos tópicos (en gotas o pomada) son eficaces para tratar la conjuntivitis bacteriana la infección debería desaparecer en un lapso de varios días.
- Las lágrimas artificiales y las compresas frías se pueden usar para aliviar un poco la sequedad y la inflamación.
- La conjuntivitis bacteriana leve puede mejorarse sin la necesidad de un tratamiento con antibióticos y sin que se presente alguna complicación grave.
- El uso de antibióticos está asociado al aumento de la resistencia a los antibióticos y al aumento de costos, por lo tanto debe ser una decisión que se tome en forma conjunta entre el médico y el paciente.

³⁵ Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos CDC. Conjuntivitis. 20 de abril de 2016. 9 de enero de 2014



VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

CLORANFENICOL

Ensayo Clínico Aleatorizado (Abstrac)

- Power WJ and et al, (1993)³⁶ realizaron un ensayo clínico aleatorizado que mostraron los siguientes resultados
 - En el grupo que recibió ciprofloxacina, el 93,5% de los pacientes se consideraron clínicamente curados o mejorados frente al 84,6% de cloranfenicol después de 1 semana de tratamiento.
 - Ambos agentes Ciprofloxacina y Cloranfenicol oftálmicos lograron tasas de mejora microbiológica superiores al 90% después del tratamiento de 1 semana.
 - Los investigadores del estudio sostienen Ciprofloxacina parece ser un agente apropiado para uso general como una formulación oftálmica tópica.
La solución oftálmica de ciprofloxacina al 0.3% es tan segura y efectiva como la solución oftálmica de cloranfenicol al 0.5% en el tratamiento de conjuntivitis y blefaritis de etiología bacteriana.
Este estudio no se encuentra disponible por lo que no se tiene mayor información sobre la calidad científica.

MOXIFLOXACINO

No se han encontrado revisiones sistemáticas, ensayos clínicos que respondan la pregunta de investigación

NEOMICINA + POLIMIXINA B + GRAMICIDINA

No se han encontrado revisiones sistemáticas, ensayos clínicos que respondan la pregunta de investigación

SULFACETAMIDA

No se han encontrado revisiones sistemáticas, ensayos clínicos que respondan la pregunta de investigación

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

En DynaMed³⁷ sobre la seguridad de uso de antibióticos tópico en se encuentra la siguiente información:

- Los antibióticos tópicos pueden inducir toxicidad (recomendación fuerte de AAO, evidencia de buena calidad)
- En una serie de casos de 27 pacientes con conjuntivitis prolongada o crónica se han reportado reacciones alérgicas a algunos antibióticos tópicos entre el 7-19% de pacientes (evidencia de nivel 3 [sin evidencia directa])
 - 18.5% presentaron reacciones alérgicas a la neomicina tópica
 - El estudio incluye a cloranfenicol, gramicidina, neomicina, polimixina y sulfacetamida

³⁶ Power WJ, Collum LM, Easty DL, Bloom PA, Laidlaw DA. Evaluation of efficacy and safety of ciprofloxacin ophthalmic solution versus chloramphenicol. Eur J Ophthalmol. 1993 Apr-Jun;3(2):77-82.

³⁷ Dynamed. Infectious conjunctivitis.2016



CLORANFENICOL

- En el estudio clínico aleatorizado controlado Power and et al (1993)³⁸ reportaron la siguiente información sobre la seguridad de Ciprofloxacino y cloranfenicol oftálmico en el tratamiento de conjuntivitis bacteriana:
 - No se observaron efectos adversos serios. Un paciente en cada grupo de tratamiento sufrió efectos secundarios asociado al medicamento (quemosis, eritema).
 - La ciprofloxacina no está asociada con el raro, pero serio, efecto secundario de anemia aplásica que está asociada con el uso de cloranfenicol.

- Fraunfelder and Fraunfelder (2013)³⁹ realizaron una revisión de estudios epidemiológicos con la final de responder a la pregunta si cloranfenicol oftálmico tópico está asociado con Discrasia o anemia aplásica. En el momento de plantear la revisión existía una estimación basada en estudios de población publicados desde la serie de casos de 1993. Para efectos de esta revisión los investigadores recopilaron todos los informes de casos de la literatura y de las bases de datos de informes espontáneos desde 1993-2013. Las bases de datos investigadas incluyeron el Sistema de Informes Espontáneos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), la Base de Datos de Informes espontáneos de la OMS y el Registro Nacional del Casey Eye Institute. Los estudios epidemiológicos incluidos en la revisión fueron de publicaciones realizadas en todo el mundo entre ellos: Canadá, España, Bahréin, Israel, Alemania, Bulgaria, Suecia y Reino Unido. Los resultados fueron los siguientes:
 - Se encontraron 45 nuevos informes de casos de la revisión de la literatura y de las bases de datos de informes espontáneos desde 1993.
 - Se obtuvieron catorce informes de casos que provenían de los sistemas de notificación espontánea y 31 informes de casos de la literatura. Se reportaron 7 muertes en los 14 informes de casos espontáneos, y ningún sujeto estaba tomando medicamentos asociados con anemia aplásica.
 - La información de la literatura fue incompleta y a menudo en idiomas extranjero. Los datos sobre la edad, la duración, otros medicamentos, el retiro, la reexposición, el sexo y los resultados estuvieron consistentemente ausentes.
 - El estudio más detallado sobre la incidencia de la anemia aplásica fue realizado por Laporte y sus colaboradores, quienes realizaron un estudio de caso control de anemia aplásica en una comunidad de 4,2 millones de habitantes (Barcelona, España) desde 1980- 1995 (67,2 millones de personas-año). En este estudio caso control tres casos y 5 controles se habían expuesto al cloranfenicol ocular durante el período de estudio y la odds ratio ajustado fue de 3,77 (intervalo de confianza del 95%). Dos casos fueron expuestos a otros medicamentos asociados con la anemia aplásica. La incidencia de anemia aplásica entre los usuarios de cloranfenicol ocular fue de 0,36 casos por millón de semanas de tratamiento. La incidencia entre los no usuarios fue de 0.04. La extrapolación de estos datos permitió la estimación de la incidencia de menos de 1 por millón de cursos de tratamiento.
 - Otros estudios indicaron el número de informes de casos en su país y ese número es el número de exposiciones. Un estudio multicéntrico incluyendo pacientes de Suecia, Estados Unidos, Tailandia, e Israel no encontraron casos de anemia aplásica o discrasia sanguínea en sujetos que representan a 185 millones de años-persona que habían recibido gotas oftálmicas de cloranfenicol.
 - En todos los estudios, los autores concluyeron que los datos no implican a las gotas oftálmicas de cloranfenicol.
 - Los investigadores de esta revisión establecieron lo siguiente: La discrasia sanguínea asociada a Cloranfenicol es una reacción extremadamente rara, la

³⁸ Power WJ, Collum LM, Easty DL, Bloom PA, Laidlaw DA. Evaluation of efficacy and safety of ciprofloxacin ophthalmic solution versus chloramphenicol. Eur J Ophthalmol. 1993 Apr-Jun;3(2):77-82.

³⁹ Fraunfelder W and Fraunfelder F. Restricting Topical Ocular Chloramphenicol Eye Drop Use in the United States. Did We Overreact? American journal of ophthalmology 156:3 2013 Sep pg 420-2 2013

toxicidad de la anemia aplásica por cloranfenicol es impredecible, la mortalidad es alta y no es posible realizar estudios de médula para toxicidad celular, excepto en la recuperación y la recuperación también puede ocurrir a través de la evolución del desarrollo de un clon resistente a cloranfenicol de la célula hematopoyética por lo tanto los estudios de casos serían engañosos en estos temas. Además, hay un retraso entre la exposición a las gotas oftalmológicas del cloranfenicol y la aparición de anemia aplásica inducida por fármacos, con casi el 80% de los sujetos que presentan síntomas y signos durante los cuales ya no reciben el medicamento. Por último, hay muchos otros medicamentos implicados en la anemia aplásica, incluyendo las sulfamidas y fenotiazinas, confundiendo la asociación con gotas oftálmicas de cloranfenicol en alguna instancia.

- Los investigadores concluyeron en lo siguiente:
Cloranfenicol oftálmico tópico "posiblemente" puede causar discrasia sanguínea y anemia aplásica, y este último a menudo es fatal. Esto es diferente de la designación previa como "probable" utilizando los criterios de la OMS en publicaciones anteriores.

No es posible cuantificar el riesgo, aunque parece ser muy raro. La incidencia citada es 1 en 1 000 000; Sin embargo, estos datos se basan en un número muy pequeño de informes de casos.

Es probable que haya individuos genéticamente susceptibles a esta reacción idiosincrásica, y no es posible identificar quiénes son.

Si la medicina estadounidense continúa disminuyendo, puede considerarse como una opción de tratamiento viable.

El riesgo médico-legal de prescribir cloranfenicol ocular tópico existe porque un paciente podría desarrollar una discrasia sanguínea. La opinión de los autores es que esta asociación no puede demostrarse más allá de que es "posible", y no hay forma de hacerlo. Es deber del médico actuar en su mejor interés y juicio personal, la mejor evidencia disponible, y la siguiente es la "buena práctica médica" en perspectiva.

MOXIFLOXACINO

En la Ficha Técnica de Moxifloxacino al 0.5% solución oftálmica la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha reportado la siguiente información sobre la seguridad de Moxifloxacino⁴⁰:

En ensayos clínicos realizados en 2.252 pacientes se administró de Moxifloxacino al 0.5% solución oftálmica hasta 8 veces al día, con más de 1.900 de estos pacientes tratados 3 veces al día. La totalidad de pacientes que recibió este medicamento fue de 1.389 pacientes de Estados Unidos y Canadá, 586 pacientes de Japón y 277 pacientes de la India. No se notificaron reacciones adversas graves oftálmicas o sistémicas relacionadas con este medicamento en ninguno de los estudios clínicos.

Las reacciones adversas relacionadas con este medicamento notificado con más frecuencia fueron irritación y dolor ocular, produciéndose con una incidencia total del 1 al 2%. Estas reacciones fueron leves en el 96% de los pacientes que las experimentaron, con la interrupción del tratamiento en sólo 1 paciente.

NEOMICINA + POLIMIXINA B + GRAMICIDINA

En la Ficha Técnica de Neomicina + Polimixina B + Gramicidina solución oftálmica la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha reportado la siguiente información sobre la seguridad⁴¹

La incidencia de hipersensibilidad alérgica al sulfato de neomicina en la población general es baja, pero puede existir sensibilización tras su uso.

⁴⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Moxifloxacino. Ficha Técnica. Agosto 2014



Son raras las reacciones de hipersensibilidad alérgica tras la aplicación tópica de sulfato de polimixina B y gramicidina.

Pueden aparecer las reacciones adversas locales siguientes: ardor, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis, erupciones y estrías. Estos síntomas desaparecen al suspender su aplicación.

SULFACETAMIDA⁴²

En la ficha técnica de autorización de comercialización del producto por FDA se ha encontrado la siguiente advertencia

Sólo para uso tópico oftálmico no para inyección. Se han reportado fatalidades, aunque raramente, por reacciones a las sulfonamidas, incluyendo síndrome de stevens-johnson, necrosis epidermal toxica necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplasica, y otras discrasias sanguíneas

Las sensibilizaciones pueden repetirse cuando una sulfonamida se vuelve a administrar, independientemente de la ruta de administración. Se han notificado reacciones de sensibilidad en individuos sin antecedentes previos de hipersensibilidad a las sulfonamidas. Al primer signo de hipersensibilidad, erupción cutánea u otra reacción grave, discontinuar el uso de esta preparación.

Reacciones adversas⁴³

Se han desarrollado úlceras corneales bacterianas y fúngicas durante el tratamiento con preparaciones oftálmicas de sulfonamida. Las reacciones más frecuentes son irritación local, escozor y ardor. Las reacciones notificadas con menos frecuencia incluyen conjuntivitis inespecífica, hiperemia conjuntival, infecciones secundarias y reacciones alérgicas. Han ocurrido muertes, aunque en raras ocasiones, debido a reacciones graves a las sulfonamidas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, **necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia plástica y otras discrasias sanguíneas (ver ADVERTENCIAS).**

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Precios

Medicamentos solicitados

Cloranfenicol ungüento oftálmico	S/. 15.00 nuevos soles ⁴⁴
Moxifloxacino 0.5% solución oftálmica	S/. 9.70 nuevos soles ⁴⁵
Neomicina+Polimixina+Gramicidina solución oftálmica	S/. 12.80 nuevos soles ⁴⁶
Sulfacetamida 10% solución oftálmica:	S/. 12.90 nuevos soles ⁴⁷

Medicamento PNUME

Ciprofloxacino solución oftálmica	S/ 3.00 nuevos soles ⁴⁸
-----------------------------------	------------------------------------

⁴² Food and Drug Administration. Sulfacetamide Sodium.2014

⁴³ Food and Drug Administration. Sulfacetamide Sodium.2014

⁴⁴ Solicitud para la inclusión/exclusión de medicamento en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. Instituto Regional de Oftalmología.

⁴⁵ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. DIGEMID-MINSA. Observatorio de Disponibilidad de medicamentos. Precios promedio Lima – Junio 2018

⁴⁶ Solicitud para la inclusión/exclusión de medicamento en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. Instituto Regional de Oftalmología.

⁴⁷ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. DIGEMID-MINSA. Observatorio de Disponibilidad de medicamentos. Precios promedio Lima – Junio 2018

⁴⁸ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. DIGEMID-MINSA. Observatorio de Disponibilidad de medicamentos. Precios promedio Lima – Mayo 2018



IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios⁴⁹

- Cloranfenicol ungüento oftálmico, Moxifloxacino solución oftálmica Polimixina/Neomicina/Gramicina, solución oftálmica cuentan con autorización de comercialización por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, para el tratamiento de infecciones de la conjuntiva (cloranfenicol) y conjuntivitis bacterial purulenta.
- Sulfacetamida solución oftálmica no cuenta con autorización de comercialización por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios,

Food and Drug Administration (FDA)⁵⁰

- Polimixina/Neomicina/Gramicina, solución oftálmica
- Sulfacetamida solución oftálmica

Cuenta con autorización de comercialización de la FDA para el tratamiento de conjuntivitis

LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la 20ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (2017)⁵¹, no se encuentran considerados Cloranfenicol ungüento oftálmico, Moxifloxacino solución oftálmica Polimixina/Neomicina/Gramicina, solución oftálmica y Sulfacetamida sódica solución oftálmica.

X. CONCLUSIONES

En la revisión de sumarios, guías de práctica clínica se establece que la conjuntivitis bacteriana leve suele ser autolimitada y se resuelve espontáneamente sin tratamiento específico en adultos inmunocompetentes y se debe evitar el uso indiscriminado de antibióticos tópicos que pueden inducir toxicidad.

En el PNUME se encuentra incluido una alternativa para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana.

Por tanto el Equipo Técnico acuerda no incluir los medicamentos Moxifloxacino solución oftálmica, Cloranfenicol ungüento oftálmico y Neomicina + Polimixina B + Gramicidina solución oftálmica para el tratamiento de Conjuntivitis bacteriana.

Se excluye sulfacetamida 10% solución oftálmica por presentar más reacciones adversas que la alternativa de PNUME.

49

50

⁵¹ World Health Organization 2017. Who Essential Drug List N°20th. Medicamentos esenciales 20 th edición (March 2017).