INFORME TECNICO Nº 003 - 2017 DIGEMID-DFAU-UFURM/MINSA

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Ciprofloxacino 3mg/mL + dexametasona 1mg/mL solución oftálmica
Indicación específica:	Cirugía de catarata para la reducción de complicaciones
Institución que lo solicita:	ESNSOPC

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Ciprofloxacino + Dexametasona
Formulación propuesta para inclusión:	Ciprofloxacino 3mg/mL + dexametasona 1mg/mL solución oftálmica
Verificación de Registro Sanitario[1]:	Cuenta con 05 Registros Sanitarios vigentes (como suspensión oftálmica)
Alternativas en el PNUME[2]:	Ciprofloxacino (como clorhidrato) 0.3% solución oftálmica Prednisolona acetato 1% suspensión oftálmica

III. Estrategia de búsqueda de información

- **Pregunta clínica**

  ¿Es más eficaz y seguro el uso de ciprofloxacino + dexametasona solución oftálmica en combinación a dosis fija en comparación a ciprofloxacino y prednisolona en solución oftálmica usados individualmente para prevenir complicaciones de infección y/o inflamación post-cirugía de catarata?

- **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 Haynes[3] 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

[1] SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Setiembre 2015.
[2] Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Setiembre 2015.
[3] Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.

Av. Parque de las Leyendas N° 240
Torre B – Urb. Pando
San Miguel, Lima 32, Perú
T (511) 631-4300

- 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 SISMED, 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, BestPractice, Micromedex, Newport, Veritrade, Uppsala Monitoring.

IV. Información que soporte la relevancia para la salud pública

La catarata es una opacidad del cristalino que causa ceguera parcial o total. Se estima que el 50% de ceguera a nivel mundial es causada por cataratas. El tratamiento es mediante cirugía y consiste en retirar el cristalino opacificado y reemplazarlo por un lente para restaurar la transparencia del eje visual del ojo. Esta técnica quirúrgica moderna es segura con pocas complicaciones importantes, y el lente intraocular implantado permite la rehabilitación del ojo ya que es compatible con la visión del ojo con el lente natural.[4] En los últimos años los métodos empleados para la cirugía de catarata han mejorado significativamente reduciendo el riesgo de complicaciones y elevando las expectativas de los cirujanos de lograr resultados visuales exitosos para los pacientes. Una expectativa realista de resultado visual en los pacientes sin otras enfermedades de los ojos, es 20/20.[5] El riesgo de las complicaciones graves como resultado de la cirugía de catarata es muy bajo. Las complicaciones más frecuentes son tratables y no tienen un impacto a largo plazo en la visión. Se presenta mayormente en personas con otras enfermedades oculares, como uveítis, miopía severa (miopía) o retinopatía diabética. También puede ocurrir en las personas con problemas para respirar, o que se encuentran bajo tratamiento con comprimidos para los problemas de próstata[6].

- Clasificación de las complicaciones:

  Existen muchas clasificaciones sobre las complicaciones asociadas a la cirugía de catarata, entre ellas la del Instituto Nacional de Salud de Reino Unido (INS UK)[7] que las divide en dos grupos:
  - Complicaciones principales: entre las cuales considera principalmente a la visión borrosa que ocurre después de la cirugía de catarata. Esta condición llamada opacificación de la cápsula posterior (PCO) se caracteriza por un crecimiento de piel o membrana sobre la parte posterior del lente artificial que generalmente se presenta después de dos años de la cirugía de catarata y en menos del 10% de las personas que se someten a esta cirugía.
  - Otras complicaciones: en las que se incluyen las complicaciones menos comunes, las mismas que se enumeran a continuación:

[4] Jacobs D, Trobe J, Wilterdink J. Cataract in adults. Uptodate Apr 2016
[5] Kessel L, Tendal B, Juhl K, Erngaard D, Flesner P and et al. Post-cataract Prevention of Inflammation and Macular Edema by Steroid and Nonsteroidal Anti-inflammatory Eye Drops. A Systematic Review. Ophthalmology 2014;121:1915-1924
[6] National Institute of Health in UK (NHS-UK). Cataract surgery – Risks. Page last reviewed: 21/02/2016. http://www.nhs.uk/Conditions/Cataract-surgery/Pages/Risks.aspx
[7] National Institute of Health in UK (NHS-UK). Cataract surgery – Risks. Page last reviewed: 21/02/2016. http://www.nhs.uk/Conditions/Cataract-surgery/Pages/Risks.aspx

Durante la operación

- Incapacidad para eliminar toda la catarata
- Desgarro de la cápsula que contiene el lente
- Sangrado dentro del ojo
- Residuos de catarata que cae en la parte posterior del ojo
- Daños a otras partes del ojo, tales como la cornea

Después de la operación

- Edema e inflamación en el ojo
- Inflamación de la retina (edema macular cistoide)
- Edema de la córnea por acumulación del líquido
- Desprendimiento de retina (complicación rara)
- Infección en el ojo, tal como la endoftalmitis (una infección bacteriana rara)

Las complicaciones asociadas a la cirugía de cataratas, que resultan en pérdida permanente de la visión son raras. Las mayores complicaciones que amenazan potencialmente la pérdida de la visión incluyen endoftalmitis infecciosa, síndrome tóxico del segmento anterior (TASS), hemorragia supracoroidal intraoperatoria, edema macular cistoide (EMC), desprendimiento de retina, edema corneal persistente, dislocación de la lente intraocluar (LIO), ptosis, descompensación corneal, diplopía y ceguera.[8]

La incidencia de las complicaciones de la cirugía de catarata fue investigada en diferentes estudios. El estudio PORT Cataract revisó la incidencia de estas complicaciones a partir de los estudios publicados antes de 1992. Los resultados de los diferentes estudios realizados sobre la incidencia se resumen en la siguiente tabla.[9]

TABLE 2 Complication Rates from Selected Studies of Cataract Surgery

	Cataract PORT, 1994[639]	Schein et al, 1994[106]	NEON, 2000[621]	Zaidi et al, 2007[642]	Jaycock et al, 2009[622]	Greenberg et al, 2011[640]	Clark et al, 2011[644]
Number of cases	*	717	2603	1000	55,567	45,082	65,060
Percent phacoemulsification	65	65	92	100	99.7	95 (approx)†	100
Intraoperative (%)							
Posterior capsular or zonular rupture	3.1	1.95	1.6	1.5	1.92‡	3.5§	NA
Vitreous loss/ anterior vitrectomy or aspiration	0.8	1.39	1.1	1.1	NA	NA	NA
Iris/ciliary body injury	0.7	0.84	0	1.2	0.55	0.1	NA
Loss of nuclear material into vitreous	NA	0.28	<1	0.1	0.18	0.2	0.16
Suprachoroidal hemorrhage	NA	0.14	0	0	0.07	0	NA
Retrobulbar hemorrhage	NA	0	0	0.1	NA	0	NA
Postoperative (%)					(n=16,731)‖		
CME	3.5	3.21	NA	1.2	1.62	3.3	NA
Iris abnormalities	1.3	2.51	NA	NA	0.16	NA	NA
Corneal edema	NA	1.95	<1	0.7	5.18	NA	0.03
Wound leak or rupture	NA	0.84	<1	1.1	0.14	NA	0.06
IOL dislocation, removal, or exchange	1.1	0.28	<1	NA	0.22	0.9	0.19
Endophthalmitis	0.13	0.14	<1	0.1	NA	0.2	0.17
Retinal tear, break, or detachment	0.7	0.14	<1	0.2	NA	0.9	0.37
Visually significant CME	NA	NA	<1	NA	NA	NA	NA
Persistent iritis	NA	NA	1.1	1.1	NA	NA	NA

CME = cystoid macular edema; IOL = intraocular lens; NA = not available; NEON = National Eyecare Outcomes Network; PORT = Cataract Patient Outcomes Research Team

* Number of cases varies depending on the studies included for each complication.

† The study used Current Procedural Terminology codes to identify cases, which do not specify whether cataract surgeries are performed by phacoemulsification or manual extracapsular cataract extraction. A survey[645] of Veterans Health Administration facilities found that phacoemulsification was performed in approximately 95% of extracapsular cataract surgeries.

‡ This is a composite figure that includes posterior capsule rupture without vitreous loss, posterior capsule rupture with vitreous loss, and zonule rupture with vitreous loss.

§ This is a composite figure that includes diagnostic codes for posterior capsule tear and procedural codes for anterior vitrectomy.

‖ Postoperative information was not available for all study patients.

[8] American Academy of Ophthalmology Cataract and Anterior Segment Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Cataract in the Adult Eye. San Francisco, CA: American Academy Ophthalmology; 2016

[9] American Academy of Ophthalmology Cataract and Anterior Segment Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Cataract in the Adult Eye. San Francisco, CA: American Academy Ophthalmology; 2016

Manejo profiláctico de las complicaciones de post-cirugía de catarata

Entre las complicaciones que afectan gravemente la visión y que están relacionadas con procesos infecciosos y antiinflamatorios se encuentran la endoftalmitis bacteriana y el edema macular cístico.

Para el manejo profiláctico perioperatorio (pre, intra y post-operatorio) de complicaciones de la cirugía de catarata, relacionadas con infección e inflamación, existe una amplia variedad de medidas como consecuencia del avance en la instrumentación y técnicas quirúrgicas en la cirugía de cataratas; sin embargo, las opiniones divergen con respecto a la opción más óptima, debido generalmente a la baja frecuencia de estas complicaciones y el inadecuado poder de los diversos estudios que se encuentran disponibles,[10] los mismos que no permiten establecer recomendaciones basadas en evidencia y solo se emiten sugerencias guiadas principalmente por el ritual empírico de los especialistas en cirugía de cataratas.[11]

- Profilaxis de infección:

  Se han investigado extensamente diferentes factores que intervienen en la cirugía de cataratas por su papel como factor de riesgo de endoftalmitis.[12] Uno de estos factores es el ingreso de microorganismos procedente de la conjuntiva y parpados en la cámara ocular anterior que puede ocurrir a través de la incisión quirúrgica. El uso de antibióticos y sustancias antiséptica perioperatoria se considera una ayuda a la función inmunitaria intrínseca para disminuir esta contaminación microbiana.[13]

  La profilaxis antimicrobiana puede realizarse bajo dos enfoques: reducir el número de microorganismos en la superficie ocular mediante el uso de antisepsia y/o antibióticos de aplicación tópica y la difusión de los antibióticos en los tejidos oculares por vía tópica, subconjuntival, sistémica, o intracameral.[14]

  Los antibióticos tópicos penetran en el humor acuoso para ejercer su acción antibacteriana través de la superficie ocular. Algunos antibióticos por vía oral y de administración sistémica alcanzan concentraciones intraoculares, mientras que otros no lo hacen de manera efectiva. La inyección intracameral de antibióticos es la vía de administración más directa al sitio de infección potencial.[15]

  Los fármacos bactericidas son más comúnmente utilizados en la cirugía ocular, y los de uso más frecuente incluyen fluoroquinolonas, vancomicina, aminoglicósidos y cefalosporinas.[16]

  Los antimicrobianos y las vías de administración empleadas en cada una de las etapas que comprende la profilaxis perioperatoria se mencionan a continuación:

[10] Char Francis and Afshari Natalie. Preoperative antibiotics and anti-inflammatory agents in cataract surgery. Curr Opin Ophthalmol 19-22- 2008.
[11] Liesegang T. Use of antimicrobials to prevent postoperative infection in patients with cataracts. Current Opinion in Ophthalmology 2001, 12:68–74
[12] Elsie Chan E, Mahroo O, Spalton D. Complications of cataract surgery. Clin Exp Optom 2010; 93: 6: 379–389
[13] Gower EW, Lindsley K, Nanji AA, Leyngold I, McDonnell PJ. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013,
[14]Liesegang T. Use of antimicrobials to prevent postoperative infection in patients with cataracts. Current Opinion in Ophthalmology 2001, 12:68–74
[15] Gower EW, Lindsley K, Nanji AA, Leyngold I, McDonnell PJ. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013,
[16] Gower EW, Lindsley K, Nanji AA, Leyngold I, McDonnell PJ. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013,

Fármacos empleados en la fase pre-operatoria.- Generalmente se emplean povidona yodada y antibióticos tópicos.

- Povidona yodada tópica.- se ha convertido en el estándar de la práctica asistencial de la cirugía de cataratas, y es recomendado por las guías para la profilaxis de la infección de la Academia Americana de Oftalmología. No existe consenso en cuanto a la concentración de povidona yodada. En un estudio prospectivo aleatorizado se demostró que no existe diferencia en cultivos conjuntivales con el uso de cualquiera de las soluciones al 5% o 10%.[17]
- Antibioticos tópicos.- Esta elección se basa en el argumento que los niveles de antibióticos superiores a la concentración mínima inhibitoria de bacterias en el humor acuoso podrían prevenir la infección[18]. El uso está generalizado, sobre todo en los EE.UU, constituye un patrón de práctica bien arraigada[19] y las fluoroquinolonas son antibióticos más usados especialmente las de cuarta generación. En Europa sin embargo las fluoroquinolonas son una de las pocas opciones de uso común[20]. Los estudios retrospectivos sugieren que las tasas de endoftalmitis son más bajos con el uso postoperatorio de las fluoroquinolonas de cuarta generación que con el uso de controles históricos. La eficacia de esta vía de administración no está probada en un estudio prospectivo controlado con placebo.[21]

Fármacos empleados en la fase intra-operatoria.- Generalmente se usan antibióticos bajo la administración en soluciones de irrigación y por vía intracameral.

- Antibióticos en soluciones de irrigación.- Los antibióticos que se usan por esta vía de administración son gentamicina y vancomicina, sin embargo los antibióticos dentro de la solución de irrigación proporcionan una dosis relativamente baja durante un corto período de tiempo, lo que no permitiría la eliminación de las bacterias durante la cirugía de cataratas. También existe una preocupación acerca de la posibilidad de toxicidad del uso intraocular de gentamicina. Además, de la infradosificación tiene el potencial de causar la inflamación postoperatoria o síndrome tóxico del segmento anterior (TASS); por lo tanto, no se recomiendan los antibióticos dentro de la solución de irrigación durante la cirugía de cataratas.
- Antibióticos intracameral.- Otra forma de alcanzar una alta dosis de antibióticos es el uso de antibióticos intracameral[22]. El estudio de la Sociedad Europea de Catarata y Cirugía Refractiva (ESCRS) demostró que una dosis única de 1mg en 0,1mL de cefuroxima intracameral al término de la cirugía reduce el riesgo de endoftalmitis por un factor de casi cinco veces.[23] En los países donde la cefuroxima no está disponible, como en Australia, se ha utilizado cefazolina intracameral como una alternativa.[24] En un estudio retrospectivo pequeño de serie de datos en España se mostró que la tasa de endoftalmitis fue más bajo para el

[17] Vazirani J and Basu S. Role of topical, subconjunctival, intracameral, and irrigative antibiotics in cataract surgery. Curr Opin Ophthalmol 2013, 24:60–65
[18] Char Francis and Afshari Natalie. Preoperative antibiotics and anti-inflammatory agents in cataract surgery. Curr Opin Ophthalmol 19-22- 2008
[19] Vazirani J and Basu S. Role of topical, subconjunctival, intracameral, and irrigative antibiotics in cataract surgery. Curr Opin Ophthalmol 2013, 24:60–65
[20] Char Francis and Afshari Natalie. Preoperative antibiotics and anti-inflammatory agents in cataract surgery. Curr Opin Ophthalmol 19-22- 2008
[21] Vazirani J and Basu S. Role of topical, subconjunctival, intracameral, and irrigative antibiotics in cataract surgery. Curr Opin Ophthalmol 2013, 24:60–65
[22] Mamalis N. Preventing Postoperative Infection and Inflammation- Achieving Excellence in Cataract Surgery. Edited by D.Michael Colvard. 2009
[23] Elsie Chan E, Mahroo O, Spalton D. Complications of cataract surgery. Clin Exp Optom 2010; 93: 6: 379–389
[24] Elsie Chan E, Mahroo O, Spalton D. Complications of cataract surgery. Clin Exp Optom 2010; 93: 6: 379–389

Av. Parque de las Leyendas N° 240
Torre B – Urb. Pando
San Miguel, Lima 32, Perú
T (511) 631-4300

grupo que recibió cefazolina intracameral (0,055%) que para el grupo que no recibió inyección intracameral (0,63%)[25].

Fármacos empleados en la fase post-operatoria.- El uso de antibióticos postoperatorios para la prevención de infeciones después de la cirugía de cataratas se ha convertido en rutina. Sin embargo, sobre su eficacia existe limitada evidencia y con frecuencia es indirecta. El enorme número de pacientes necesarios para llevar a cabo un estudio, así como las cuestiones éticas asociadas con el uso de un placebo hacen que los estudios aleatorizados, controlados, prospectivos, sean muy difíciles de realizar para confirmar la eficacia de los antibióticos postoperatorios en la prevención de endoftalmitis.

En la década pasada se ha observado un marcado incremento en la resistencia a las fluoroquinolonas de segunda generación. El rápido aumento de la resistencia de estas fluoroquinolonas ha dado lugar que estos fármacos sean menos útiles en la profilaxis de endoftalmitis postoperatoria. La disponibilidad de las fluoroquinolonas de cuarta generación (gatifloxacino y moxifloxacino) ha llevado a su uso generalizado para la profilaxis post-operatorio de endoftalmitis. La incidencia de la resistencia a estas nuevas fluoroquinolonas es muy baja en comparación con las generaciones antiguas. Sin embargo, está siendo reportada la resistencia a las fluoroquinolonas incluso a los de cuarta generación.

En los EE.UU., la mayoría de los cirujanos usan fluoroquinolonas de cuarta generación (gatifloxacino o moxifloxacino) uno a tres días antes de la cirugía en lugar de antibióticos intracameral, debido a las preocupaciones de la mayoría de los cirujanos sobre la falta de antibióticos para uso intracameral disponibles comercialmente.

- Profilaxis de la inflamación

La prevención de la inflamación postoperatoria se inicia en el período pre-operatorio y se extiende a través de la cirugía hasta el período post-operatorio.

Fármacos empleados en la fase pre-operatoria.- En los pacientes con una historia de uveítis, se recomienda administrar antiinflamatorios en gotas de acetato de prednisolona, así como un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) al menos 1 semana antes de la cirugía. En pacientes con antecedentes de uveítis grave, se puede iniciar prednisona oral en una dosis moderada de 40 a 50mg por día también durante este período de tiempo.

En pacientes con catarata sin una historia preexistente de uveítis, no está claro el inicio de profilaxis preoperatoria con un AINE. El principio de las ventajas de la terapia con un AINE antes de la cirugía es el bloqueo de las prostaglandinas que se liberan en el momento de la cirugía. Regímenes preoperatorios de AINEs para el tratamiento de la inflamación del segmento anterior varían en relación al inicio del tiempo de tratamiento de 1 a 3 días antes de la cirugía.

Algunos especialistas en cirugía de catarata argumentan que el tratamiento preoperatorio con un AINE seguido de la terapia de combinación de corticosteroides con un AINE después de la cirugía se ha convertido en el estándar de la atención en la cirugía de cataratas[26].

Fármacos empleados en la fase post-operatoria.- El régimen post-operatorio más común para el tratamiento de inflamación en un paciente de catarata es el uso de

[25] Char Francis and Afshari Natalie. Preoperative antibiotics and anti-inflammatory agents in cataract surgery. Curr Opin Ophthalmol 19-22- 2008

[26] Mamalis N. Preventing Postoperative Infection and Inflammation- Achieving Excellence in Cataract Surgery. Edited by D.Michael Colvard. 2009

acetato de prednisolona 1% cuatro veces por día durante 2 semanas con la reducción gradual dependiendo de la condición del paciente y de cualquier condición preexistente que podría causar una ruptura de la barrera hemato-acuosa después de la operación. Esto puede complementarse con tratamientos con AINEs. Existen disponibles diferentes AINEs para la prevención de la inflamación postoperatoria, así como para ayudar a minimizar el dolor en el postoperatorio. Estos AINEs incluyen ketorolaco trometamina y diclofenaco de sodio al 0,1%. Además, hay algunos AINEs recientemente disponibles como Nepafenaco suspensión oftálmica al 0,1%, bromfenaco en solución oftálmica al 0,09%[27].

Históricamente, los regímenes de medicación post-operatorio después de una cirugía de cataratas han incluido una gota de antibiótico y un esteroide tópico para controlar la inflamación. Los esteroides, sin embargo, están asociados con ciertos efectos secundarios, incluyendo el retraso en la cicatrización de la herida, la susceptibilidad a la infección, y una elevación de la presión intraocular (PIO) que pueden conducir a daño irreversible del nervio óptico.[28]

Recientes avances respecto al manejo de la endoftalmitis[29] señalan que la resistencia a los antibióticos es un tema de creciente importancia sobre todo porque existe evidencia de un equilibrio potencial entre el deseo de evitar la endoftalmitis y la capacidad de tratar con eficacia. El estudio de la ESCRS no pudo demostrar ningún beneficio claro para el uso de antibióticos tópicos en el pre-operatorio o post-operatorio y las guías de la ESCRS del 2013 establecen que no se consigue en ningún caso una erradicación bacteriana completa en la superficie ocular y que se puede inducir a la resistencia bacteriana. Asimismo, la introducción de las nuevas fluoroquinolonas en el arsenal antimicrobiano ha proporcionado la oportunidad para modificar la terapia sistémica adyuvante. El estudio endoftalmitis vitrectomía (SVE) concluyó que amikacina y ceftazidima intravenosa no cambia la agudeza visual final. Sin embargo, estos fármacos son conocidos por tener escasa penetración ocular en comparación con las fluoroquinolonas, por lo que en muchas unidades se ha utilizado como adyuvante ciprofloxacino 750mg bd por vía oral por 10 días. Un estudio más reciente ha sugerido una superioridad clínica de moxifloxacino 400mg una vez al día por vía oral durante 10 días sobre ciprofloxacino, con una resolución más rápida de hipopion, menor necesidad de repetición de la inyección intravítrea y más posibilidades de un buen resultado clínico, incluso cuando se ajusta para la resistencia al ciprofloxacino (la tasa de los cuales se encontró que se incrementa durante el curso del estudio). Sin embargo, las quinolonas se excretan en el sudor, y se han encontrado que incrementan la colonización con MRSA, por lo que en algunas unidades el uso de estos medicamentos no se recomienda. Sigue existiendo una base de evidencia débil del uso de esteroides en el manejo de endoftalmitis. Algunos estudios sugieren peores resultados si los esteroides se dan al mismo tiempo que antibióticos intravítreos, mientras que otros recomiendan el uso intravítreo de dexametasona 4mg/0,1mL sin conservantes. Los esteroides por vía oral 1mg/kg una vez al día, 24 horas después de los antibióticos intravítreos, pueden ser útiles si no está contraindicado por factores inherentes del paciente o sospecha de infección por hongos.

V. Información del medicamento a evaluar

Ciprofloxacino + Dexametasona en solución oftálmica, es una formulación a dosis fija de una fluoroquinolona de segunda generación y un corticosteroide.

[27] Mamalis N. Preventing Postoperative Infection and Inflammation- Achieving Excellence in Cataract Surgery. Edited by D.Michael Colvard. 2009

[28] Keith W, Amy J, Watson S and Ellingboe M. Management of Ocular Inflammation following Routine Cataract Surgery Topical Corticosteroid (Prednisolone) versus Topical Non-steroidal (Bromfenac).US Ophthalmic Review, 2011;4(2):97–100

[29] Wakely l, Sheard R. Recent advances in Endophthalmitis Management. An occasional update commissioned by the College. The Royal College Of Ophthalmologists. 2014.

La Food and Drug Administration (FDA), agencia reguladora de los Estados Unidos así como otras agencias de alta vigilancia sanitaria no han autorizado la combinación a dosis fija de ciprofloxacino + dexametasona para uso oftalmológico[30].

La política de la FDA[31] con respecto a los fármacos en combinación a dosis fija para humanos es la siguiente:
Se pueden combinar dos o más fármacos en una forma de dosificación única cuando cada componente hace una contribución al efecto y la dosificación de cada componente (cantidad, frecuencia, duración) es tal que la combinación es segura y eficaz para un efecto significativo para los pacientes que requieren tal terapia concurrente como se define en el etiquetado para el fármaco.

En el Perú la Resolución Ministerial 697-2016/MINSA, se señalan los criterios para la evaluación de la eficacia y seguridad de los medicamentos que se encuentran en la categoría 3 (aquellos que no se encuentran autorizados por las Agencias Reguladoras de medicamentos de Alta Vigilancia Sanitaria o en el Petitorio Único de Medicamentos Esenciales [PNUME]). En estos criterios para los medicamentos en CDF se establece que la CDF debe demostrar mediante evidencia científica de eficacia y seguridad ventaja terapéutica en relación a cada componente activo[32]

VI. Tratamiento

Las recomendaciones para el tratamiento profiláctico de las complicaciones post-cirugía de catarata con antibióticos o antiinflamatorios en Sumarios y Guías de Práctica Clínica (GPC) se describen a continuación:

Sumarios

En Uptodate[33] y Best Practice[34] no se ha encontrado recomendaciones sobre la profilaxis de infección e inflamación post-cirugía de catarata.

Dynamed[35]
Este sumario en lo que respecta a los medicamentos para prevención de la infección postoperatoria de cirugía de catarata sostiene que varias terapias profilácticas intraoculares parecen tener eficacia, pero existe insuficiente evidencia de ensayos aleatorios para determinar el régimen óptimo. Las recomendaciones que establece este sumario son las siguientes:

- Considerar la dosificación óptima y la vía de administración de los antibióticos para lograr una alta concentración intraocular de antibióticos en el postoperatorio (AAO moderada evidencia).
- En el manejo se debe tener en cuenta los patrones de resistencia a los antibióticos (AAO fuerte recomendación, evidencia moderada)
- Los antibióticos deben iniciarse en el día de la cirugía en lugar que el primer día del postoperatorio

[30] Food and Drug Administration (FDA). Ciprofloxacin and dexamethasone otic suspensión. Revised 12/2015
[31] Food and Drug Administration (FDA). Title 21--Food and drugs. Chapter I-Food and Drug Administration- Department of Health and Human Services. Sub Chapter D--Drugs for human use. [Code of Federal Regulations] [Title 21, Volume 5] [Revised as of April 1, 2016][CITE: 21CFR300.50]
[32] Resolución Ministerial 697/2016.Criterios y Acciones para la Evaluación y Cumplimiento de la Eficacia y Seguridad de las Especialidades Farmacéuticas comprendidas en la Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013
[33] Jacobs D. Trobe J. Libman H. UpToDate, last updated: Jun 28, 2017
[34] BestPractice. Cataracts. Last updated: Aug 19, 2016
[35] DynaMed. Cataracts in adults. Updated 2017 Jun 14

- Los medicamentos profilácticos para ayudar a prevenir las infecciones postoperatorias (endoftalmitis) incluyen:
  - Aplicación de gotas antibióticas tópicas antes y/o después de la cirugía,
  - Aplicación de povidona yodada al 5% en el saco conjuntival,
  - Preparar la piel periocular con povidona yodada al 10%,
  - Añadir antibióticos a la solución de irrigación,
  - Instilar antibióticos intracameral al final de la cirugía,
  - Inyectar de antibióticos subconjuntivales.
  - Los antibióticos sistémicos rara vez se utilizan, pero algunos antibióticos fluoroquinolonas orales pueden ser beneficiosos.
- A menudo se adiciona antibióticos a la solución de irrigación pero no se han realizado estudios evaluando este método.
- Los antibióticos sistémicos raramente son utilizados, sin embargo algunos antibióticos orales de fluoroquinolona atraviesa la barrera sanguínea / barrera ocular y pueden ser beneficiosos.

Respecto a los medicamentos para la prevención de la inflamación postoperatoria este sumario establece lo siguiente:

- La solución oftálmica de ketorolaco trometamina al 0,5% puede mejorar la agudeza visual y reducir el edema macular cístico crónico después de la cirugía de catarata (nivel 2 [nivel medio])
- La adición de AINEs tópicos a esteroides tópicos puede reducir el riesgo a corto plazo de edema macular y de pobre visión debido al edema macular en adultos que tienen cirugía de catarata (nivel 2 [nivel medio] de evidencia)
- Los AINE tópicos pueden reducir el riesgo a corto plazo de edema macular en comparación a los esteroides tópicos en adultos con cirugía de catarata (nivel 3 [sin pruebas directas)
- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos tópicos pueden reducir la incidencia de edema macular cistoide pseudofáquico de manera más efectiva que los esteroides tópicos después de la cirugía de cataratas en adultos (nivel 3 [falta de evidencia directa])
- Diclofenaco libre de preservantes (tópicos) 0,1% colirio, se asocia con una mejor tolerabilidad postoperatoria en comparación con ketorolaco o gotas oftálmicas de diclofenaco con conservantes (nivel de evidencia 2 [nivel medio]).

Guías de Práctica Clínica

En las Guías de la Sociedad Europea de Cirujanos de Catarata y Cirugía Refractiva (ESCRS) para la prevención y el tratamiento de la endoftalmitis después de cirugía de cataratas (2013)[36] se sostiene lo siguiente:

- Existen pocos datos que permitan definir las mejores opciones para la administración de colirios antibióticos en el postoperatorio. Podría existir una justificación para la cobertura antibiótica en el período postoperatorio inicial especialmente cuando se hayan producido complicaciones quirúrgicas, en las cuales la cicatrización de la herida fue deficiente o el paciente presente riesgo de infección nosocomial en el postoperatorio.
- Si se administran colirios antibióticos en el postoperatorio inmediato, muchos clínicos prefieren una pauta intensiva al inicio, durante cierto período de tiempo, evitando cualquier reducción de la dosis para impedir el desarrollo de resistencias. No se recomienda el uso de povidona yodada (PVI) tópica después de la cirugía y antes que

[36] Sociedad Europea de Cirujanos de Catarata y Cirugía Refractiva (ESCRS). Guías para la prevención y el tratamiento de la endoftalmitis después de cirugía de cataratas: datos, dilemas y conclusiones.2013

la cicatrización de la herida sea completa, debido al riesgo de toxicidad intraocular en caso que penetre la PVI por la herida.

- Las fluoroquinolonas son los fármacos recomendados por su espectro relativamente amplio, su capacidad de penetrar en el epitelio corneal en cierto grado y su disponibilidad en el mercado. No obstante, la tasa de resistencia a estos fármacos está aumentando de forma paulatina, y los perfiles de tiempo/erradicación, indican que la administración de antibióticos tópicos en la película lagrimal presenta una ineficiencia inherente y que podría ser inadecuada para erradicar bacterias, sobre todo en la cámara anterior.

En la Guía de "Catarata en el adulto" del grupo del segmento anterior y catarata de la Academia Americana de Oftalmología (2016)[37] sobre las complicaciones de la cirugía de catarata se establece lo siguiente respecto a:

- Profilaxis de la infección
  - La prevención de la infección es de gran importancia debido a las potenciales consecuencias severas de desarrollar endoftalmitis. Sin embargo, es difícil realizar estudios controlados debido a su baja incidencia, variados patrones de práctica, inconsistentes definiciones y rápida evolución de las técnicas quirúrgicas. Surge dos preocupaciones, una de ellas es el incremento de la resistencia de diferentes especies de Staphylococcus (agente causal más común de endoftalmitis) a antibióticos de amplio espectro incluyendo las fluorquinolonas de última generación, y la segunda preocupación es el incremento en la incidencia de endoftalmitis aguda a más de una semana después de la cirugía.
  - Aunque un grupo muy ocasional de infecciones tal vez sean inducidas por material quirúrgico contaminado, gotas tópicas o ambiente de la sala de operaciones contaminado, la flora periocular de los pacientes es la principal fuente de microorganismos responsables de muchos casos de infección postoperatoria esporádica.
  - Comúnmente se usan estrategias profilácticas tales como aplicación de antibióticos tópicos en gotas oftálmicas antes de la cirugía, aplicación de povidona yodada al 5% en el saco conjuntival, preparación de la piel periocular con povidona yodada al 10%, mayor cuidado al cubrir los márgenes de los párpados y pestañas con material estéril, adicionándose antibióticos en la solución de irrigación, instilando antibióticos intracameral al término de la cirugía, inyección subconjuntival de antibióticos y aplicando antibióticos tópicos en gotas oftálmicas después de la cirugía. Los antibióticos sistémicos se utilizan raramente; sin embargo, ciertos antibióticos orales de fluoroquinolona penetran adecuadamente en la barrera hematoencefálica para alcanzar niveles por encima de las concentraciones inhibitorias mínimas para muchos organismos dentro del ojo y los antibióticos orales que penetran bien en el ojo puede ser utilizado selectivamente.
  - Limitada evidencia con estudios retrospectivos sugiere que la profilaxis antibiótica tópica puede ser eficaz, sin embargo, aumenta la resistencia a los antibióticos. Los datos de la encuesta realizada por Sociedad Americana para Cataratas y Cirugía Refractiva (ASCRS) en el 2014 (1147 encuestados, tasa de respuesta del 15%) reportó que la profilaxis antibiótica tópica fue utilizado por el 85% de los encuestados en el preoperatorio y por el 97% en el posto-peratorio, y además se observó una tendencia a un incremento en el uso de antibióticos intracamerales (50% en la encuesta de 2014 versus un 30% en 2007). Otros estudios apoyan la práctica de iniciar antibióticos tópicos inmediatamente después de la cirugía en lugar de esperar hasta el primer día del post-operatorio.

[37] American Academy of Ophthalmology Cataract and Anterior Segment Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Cataract in the Adult Eye. San Francisco, CA: American Academy Ophthalmology; 2016

- Las fluoroquinolonas tópicas de cuarta generación tienen ventajas teóricas de espectro amplio, actividad bactericida y penetración intraocular mejorada; y fueron los antibióticos profilácticos tópicos más frecuentemente utilizados según la encuesta de la ASCRS del 2014. El alto costo de estos medicamentos debe ser considerado a la luz de la ausencia de alguna fuerte evidencia de superioridad sobre los antibióticos tópicos o intracamerales menos costosos. Además, un estudio muy amplio basado en 315 246 cirugías no mostró diferencias en eficacia entre gatifloxacino tópico, ofloxacino, o polimixina/trimetoprim. Sin embargo, el uso de aminoglucósidos tópicos se asoció con el doble de la tasa de endoftalmitis post-operatoria, lo que sugiere que no son una buena opción para la profilaxis. Este estudio también encontró que aunque los antibióticos tópicos no aumentaban la eficacia de los antibióticos intracamerales, la falta de antibióticos en conjunto tenía el doble de incidencia de endoftalmitis postoperatoria en comparación con los antibióticos tópicos solos y el no usar antibióticos tenía cuatro veces la incidencia en comparación con el uso de antibióticos intracamerales.
- Los antibióticos tópicos usados en el preoperatorio disminuyen la carga bacteriana en la superficie ocular, asimismo, en un estudio aleatorizado un día con antibióticos fue tan efectivo como 3 días, y en otro estudio la povidona yodada tópica sola, fue tan eficaz como povidona yodada combinada con antibióticos tópicos. Por lo tanto, es poco probable que los antibióticos tópicos preoperatorios adicionen algo al efecto de la povidona al 5% utilizada adecuadamente antes de la cirugía.
- Con respecto a la evidencia que sustenta el uso de las diferentes estrategias de profilaxis esta guía afirma:
  - Existe buena evidencia para el uso de una solución al 5% de povidona yodada en el saco conjuntival para prevenir la infección (II-, calidad moderada, recomendación fuerte).
  - Existe una creciente evidencia que inyectar antibióticos intracamerales como un bolo al final de la cirugía, es un método eficaz para la profilaxis de endoftalmitis.
  - La evidencia que apoya la profilaxis antibiótica subconjuntival es relativamente débil.
- Debido a la falta de ensayos clínicos prospectivos suficientemente grandes, y la impracticabilidad de pruebas, no hay estudios suficientes para recomendar un antibiótico específico o método de administración para la profilaxis de endoftalmitis. Sin embargo, la creciente evidencia apoya el papel del uso antibiótico intracameral.
- El cirujano debe asegurarse de la antisepsia de la superficie periocular con povidona yodada, y que todas las incisiones están cerradas herméticamente al final del procedimiento. (II-, calidad moderada, recomendación fuerte). Parecería que el uso de antibióticos en el día de la cirugía es importante en lugar de esperar hasta el próximo. Actualmente las estrategias profilácticas específicas con antibióticos en el período perioperatorio carecen de suficiente evidencia científica para hacer una recomendación.

- <u>Inflamación</u>

  Debido a que el edema macular cistoide (EMC) se asocia generalmente con la inflamación post-quirúrgica, los medicamentos antiinflamatorios tópicos se usan para prevenirlo así como para tratarlo. Hay evidencia que los AINEs, solos o en combinación con corticosteroides tópicos, disminuyen la probabilidad de EMC postoperatorio.

  En la actualidad, no se cuenta con un protocolo firmemente establecido para prevenir el EMC post-quirúrgico; sin embargo, el uso profiláctico perioperatorio de AINEs para la prevención del EMC se ha soportado para ojos de alto riesgo en base a una serie de estudios. La administración de AINEs antes e inmediatamente después de la cirugía puede acelerar la recuperación de la visión en las primeras semanas después de la cirugía. Sin embargo, no existe evidencia de nivel I que señale que el resultado visual

sea mejorado por el uso rutinario de AINEs profilácticos a los 3 meses o más después de la cirugía de cataratas (II+, calidad moderada, recomendación fuerte) Los factores de crecimiento endotelial anti-vascular y los corticosteroides intravítreos pueden ser útiles, especialmente en los diabéticos, cuando los medicamentos tópicos fallan o producen resultados limitados.

En la Guía del Instituto Mexicano del Seguro Social (2010) para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la endoftalmitis post-quirúrgica[38], se establece lo siguiente:

- Se recomienda realizar profilaxis con cefuroxima intracameral 1mg en 0,1mL de suero salino en cámara anterior al finalizar la cirugía de catarata para reducir el riesgo de endoftalmitis, principalmente en los casos con factores de riesgo como enfermedades sistémicas, ruptura de capsula posterior, incisión en cornea clara y vitrectomia.
- Se analizaron los resultados microbiológicos y la resistencia a antibióticos en cultivos de vítreo de sospechosos de endoftalmitis secundaria a cirugía de catarata. Se encontró:
  - Incidencia de bacterias gram-positivas (92% -97%)
  - Resistencia a ciprofloxacino de todas las bacterias aisladas
  - Aumento de la resistencia de los estafilococos coagulasa negativos a ciprofloxacino (20%-38%) y cefazolina (19%-40%)
  - Resistencia a la bacitracina, trimetoprima-sulfametoxazol
  - Vancomicina mantiene eficacia in vitro contra más del 99% de bacterias gram
  - Ceftazidima 100% eficaz contra de bacterias gram-negativas

VII. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Meta-análisis y/o Revisiones Sistemáticas

No se encontraron meta-análisis y revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta clínica.

Ensayos clínicos

No se encontraron ensayos clínicos que respondan a la pregunta clínica.

Estudios Observacionales

Behndig A, et al, (2015)[39] realizaron un estudio respecto a los cambios en las prácticas quirúrgicas, uso de antisépticos y antibióticos por los cirujanos de cataratas europeos, en el cual no refiere el uso de la combinación a dosis fija de ciprofloxacino+dexametasona en gotas oftálmicas como parte de los regímenes de antibióticos usados en los diferentes países en este estudio.

VIII. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Meta-análisis y/o Revisiones Sistemáticas de estudios observacionales

No se encontraron meta-análisis y revisiones sistemáticas de estudios observacionales que respondan a la pregunta clínica.

Meta-análisis y/o Revisiones Sistemáticas de estudios clínicos

[38] Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Endoftalmitis Post Quirúrgicas. Mexico 2010
[39] Behndig A, Cochener-LamardB, Guell G, Kodjikian L, Mencucci R. Surgical, antiseptic, and antibiotic practice in cataract surgery: Results from the European Observatory in 2013. J Cataract Refract Surg 2015; 41:2635–2643

No se encontraron meta-análisis y revisiones sistemáticas de estudios clínicos que respondan a la pregunta clínica.

Ensayos clínicos

No se encontraron ensayos clínicos que respondan a la pregunta clínica.

Estudios Observacionales

No se encontraron estudios observacionales que respondan a la pregunta clínica.

IX. Resumen de la evidencia comparativa en costo

En la búsqueda de la evidencia científica no se ha encontrado estudios farmacoeconómicos que evalúen la combinación a dosis fija (CDF).

A fin de determinar el gasto de este medicamento en relación a los monofármacos incluidos en el PNUME se ha considerado los precios de costo de los frascos goteros de la CDF (ciprofloxacino+dexametasona) (S/ 25.00)[40], y de los medicamentos ciprofloxacino frasco gotero (S/ 4.00)[41] y prednisolona frasco gotero (S/ 3.90)[42].

La comparación del gasto que representa el uso de la CDF con respecto al uso de los dos monofármacos alternativos, permite observar que emplear la CDF representaría un incremento de S/ 17.10, por cada frasco de la CDF, tal como se señala en la siguiente tabla:

	Ciprofloxacino 0.3% sol oft 5mL	Prednisolona 1% sus oft 5mL	Ciprofloxacino 3mg + dexametasona 1mg sus oft 5mL	Diferencia
Precio (S/)	4.00[43]	3.90[44]	25.00[45]	17.10

X. Resumen del estatus regulatorio

- No cuenta con autorización de comercialización de la FDA, EMA, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Agencia Francesa, Agencia Canadiense, entre otras; para indicaciones oftalmológicas.
- No se encuentra considerada en la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (2017)[46].

XI. Conclusiones

- El riesgo de complicaciones graves como resultado de la cirugía de catarata es muy bajo, se presenta mayormente en personas con otras enfermedades oculares, como

[40] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. DIGEMID-MINSA. Observatorio de Disponibilidad de medicamentos. Precios promedio Lima – Julio 2017

[41] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. DIGEMID-MINSA. Observatorio de Disponibilidad de medicamentos. Precios promedio Lima – Julio 2017

[42] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. DIGEMID-MINSA. Observatorio de Disponibilidad de medicamentos. Precios promedio Lima – Julio 2017

[43] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. DIGEMID-MINSA. Observatorio de Disponibilidad de medicamentos. Precios promedio Lima – Julio 2017

[44] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. DIGEMID-MINSA. Observatorio de Disponibilidad de medicamentos. Precios promedio Lima - Julio 2017

[45] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. DIGEMID-MINSA. Observatorio de Disponibilidad de medicamentos. Precios promedio Lima - Julio 2017

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

uveítis, miopía severa (miopía) o retinopatía diabética. Entre las complicaciones que resultan en la pérdida permanente de la visión se incluyen a endoftalmitis infecciosa y edema macular cístico (EMC), siendo el manejo profiláctico de estas complicaciones el uso de fármacos para evitar la infección o inflamación respectivamente o ambos.

- Ciprofloxacino+dexametasona en solución oftálmica, como combinación a dosis fija (CDF) no está aprobado por la Agencias Reguladoras de Medicamentos de Alta vigilancia Sanitaria para el uso oftálmico.
- Para la evaluación de la eficacia y la seguridad de ciprofloxacino + dexametasona en solución oftálmica como CDF, se ha realizado una búsqueda de información científica evidenciándose lo siguiente:
  - La evidencia científica disponible no reporta meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos o estudios observacionales que hayan evaluado la eficacia y seguridad en forma comparativa de la CDF con los fármacos Ciprofloxacino y dexametasona por separado.
  - La evidencia científica disponible no reporta meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos o estudios observacionales que hayan evaluado la eficacia y seguridad en forma comparativa de la CDF con los mono fármacos alternativos que se encuentran en el PNUME (Ciprofloxacino y Prednisolona).
  - La falta de evidencia comparativa no permite evidenciar el beneficio de la relevancia clínica de la CDF en relación a los medicamentos que los componen así como con los medicamentos mono fármacos alternativos que se encuentran en el PNUME.
  - Las recomendaciones en los sumarios y las guías de práctica clínica no establecen el uso del ciprofloxacino + dexametasona en combinación a dosis fija en la profilaxis perioperatoria de complicaciones de la cirugía de cataratas.
  - En encuestas realizadas para evaluar las prácticas quirúrgicas y uso de antisépticos y antibióticos por los cirujanos, no se reporta el uso de la combinación a dosis fija de ciprofloxacino+dexametasona.
  - La búsqueda permitió evidenciar que existen además otros factores de riesgo que deben controlarse para evitar las complicaciones de la cirugía de catarata.

- Respecto al gasto que representaría utilizar ciprofloxacino + dexametasona en combinación a dosis fija (CDF) en comparación con las alternativas del PNUME (dexametasona y prednisolona, como monofármacos), se incrementaría en S/ 17.10 nuevos soles por cada frasco que se use de la CDF en lugar de usar 1 frasco de cada uno de los monofármacos.

- Por lo anteriormente mencionado, no se justifica la utilización de la combinación a dosis fija de ciprofloxacino + dexametasona en solución oftálmica para evitar complicaciones post-cirugía de catarata hasta que se disponga de evidencia de buena calidad científica que permita demostrar que su uso ofrece mayores beneficios sobre los medicamentos como mono fármacos (ciprofloxacino, prednisolona y diclofenaco) que se encuentran incluidos en el PNUME.

EZA/HMP/hmp