



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 035-2022

Cloranfenicol

0.5 % (0.5mg/mL)

gotas oftálmicas

PARA EL TRATAMIENTO DE CONJUNTIVITIS BACTERIANA

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de
Medicamentos Esenciales-PNUME)

Lima, mayo de 2022

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU***
*Unidad funcional de uso racional de medicamentos - **UFURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos – EETS y URM.

Equipo Técnico Decisor - PNUME: Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Cloranfenicol 0.5% (0.5 mg/mL) gotas oftálmicas, para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión Rápida N° 035-2022. Lima, Perú. Mayo 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|--|-----------|
| 1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA | 4 |
| 1.1. Descripción de la condición de salud de interés | 4 |
| 1.1.1. Descripción de la condición clínica | 4 |
| 1.1.2. Datos epidemiológicos | 5 |
| 1.1.3. Tratamiento | 5 |
| 1.2. Descripción de la tecnología de interés. | 6 |
| 1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada | 6 |
| 1.2.2. Farmacocinética | 7 |
| 1.2.3. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras. | 7 |
| 1.2.4. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS | 8 |
| 1.2.5. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) | 8 |
| 2. PREGUNTA CLINICA | 8 |
| 3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA) | 8 |
| 3.1. Estrategia de búsqueda | 8 |
| 3.2. Criterios de inclusión | 9 |
| 3.3. Criterios de exclusión | 9 |
| 3.4. Estudios identificados y seleccionados | 9 |
| 4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA | 10 |
| 4.1 SUMARIOS | 10 |
| 4.2 Guías de Práctica Clínica | 12 |
| 5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS | 13 |
| 6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD | 13 |
| 6.1 Revisiones Sistemáticas | 13 |
| 6.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados. | 13 |
| 7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD | 15 |
| 7.1 Revisiones sistemáticas. | 15 |
| 7.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados. | 15 |
| 7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) | 16 |
| 7.4 VigiAccess | 16 |
| 7.5 Eudrovigilancia | 17 |

| | |
|---|-----------|
| 8. DATOS DE CONSUMO | 18 |
| 9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS | 18 |
| 10. RESUMEN | 18 |
| 11. CONCLUSIONES | 20 |

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.

1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA

ANTECEDENTES

El Seguro Social de Salud – EsSalud, solicita la inclusión de Cloranfenicol 0.5 % (0.5mg/mL) gotas oftálmicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de la conjuntivitis. En la solicitud se precisa 23 139 casos al año.

| | | |
|--|--------------|---|
| Denominación Internacional: | Común | Cloranfenicol. |
| Formulación solicitada: | | Cloranfenicol 0.5 % (0.5mg/mL) gotas oftálmicas. |
| Registro Sanitario¹: | | 3 registros sanitarios. |
| Alternativas en el PNUME: | | Ciprofloxacino (Como Clorhidrato) 0.3 % x 5 mL gotas oftálmicas |

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó el primer Informe mundial sobre la Visión 1 en 2019. Resaltó la creciente necesidad y el papel del cuidado de los ojos para alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenible. El Informe recomendó una acción global coordinada y concertada para fortalecer la integración de la atención oftalmológica en los sistemas de salud² para abordar las desigualdades en el acceso y la provisión de servicios de atención oftalmológica en toda la población.²

La conjuntivitis es un diagnóstico común en pacientes que se quejan de un ojo rojo. Por lo general, es una afección benigna (generalmente tiene un curso de 10 a 14 días), que se trata fácilmente. La conjuntivitis infecciosa (inflamación de la conjuntiva debido a una infección viral o bacteriana) suele ser autolimitada, pero puede progresar y causar complicaciones oculares y extraoculares graves

Este escenario clínico, se puede clasificar por el tipo de infección. a) Conjuntivitis viral (causa más común de conjuntivitis infecciosa en general y en adultos): conjuntivitis adenoviral; conjuntivitis por el virus del herpes simple (VHS); conjuntivitis por el virus de la varicela (herpes) zoster (VZV); molusco contagioso. b) Conjuntivitis bacteriana (segunda causa más común de conjuntivitis infecciosa en general, causa más común en niños): no gonocócica y gonocócica; conjuntivitis por clamidia; conjuntivitis pseudomonal en informe de caso; conjuntivitis neonatal. Y otras clasificaciones de conjuntivitis: modo de aparición y gravedad de la respuesta clínica: agudo (comúnmente con una duración ≤ 3-4 semanas forma más común de conjuntivitis bacteriana vista por los médicos de atención primaria), hiperagudo, crónico y primario o secundario a condiciones sistémicas como gonorrea o clamidia.

Etiología, la conjuntivitis bacteriana por *Staphylococcus aureus* suele ser la causa en adultos; mientras, las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son causas comunes en los niños. Las condiciones bacterianas pueden estar

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Mayo 2022.

² Chan et al. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Infectious and Non-infectious Conjunctivitis. Ophthalmic Epidemiology. En: Latest Articles. [Fecha de consulta: Mayo 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09286586.2021.1971262>

más asociadas con secreción purulenta formación de costras en los párpados por la mañana sin antecedentes de conjuntivitis reciente o estacional otitis media aguda. Y los síntomas informados con conjuntivitis bacteriana aguda pueden ser secreción purulenta en 85%-90%, párpados pegajosos en 90%, picor y sensación de cuerpo extraño en el 90%, ardor y escozor en el 50%.³

Además, la conjuntivitis puede estar asociada con afecciones sistémicas, incluidas enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario [p. ej., Reiter, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y queratoconjuntivitis sicca en la artritis reumatoide], privación nutricional (deficiencia de vitamina A) y síndromes metabólicos congénitos (Richner - Síndrome de Hanhart y porfiria)

Es extremadamente importante diferenciar la conjuntivitis de otras causas de “ojo rojo” asociadas con consecuencias graves para la vista o la vida, como glaucoma de ángulo cerrado agudo, uveítis, endoftalmítis, fístula carótido-cavernosa, celulitis y tumores del segmento anterior.⁴

1.1.2. Datos epidemiológicos

La conjuntivitis comúnmente afecta a hombres, mujeres y niños de todas las edades. Por lo general, es tratado por médicos generales y se estima que representa casi el 1% de todas las consultas de atención primaria. Después de los virus, la conjuntivitis bacteriana aguda es la segunda causa más común en general, llegando a afectar a unos 6 millones de personas al año, esto representa el 30 %.

La conjuntivitis bacteriana es más común en niños (el 42% al 80% es bacteriana, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* son causas comunes) y la conjuntivitis viral es más común en adultos, es más prevalente en verano (13% al 70%, adenovirus, herpes, enterovirus, etc

Casi del 60% a 80% de todos los pacientes con conjuntivitis aguda reciben gotas antibióticas para los ojos. La conjuntivitis, concretamente en Inglaterra hay 13-14 casos en 1000 personas por año; mientras que éste incide en Noruega y los Estados Unidos el 1 % de todas las visitas de atención primaria.⁵

El Instituto Nacional de Oftalmología (INO) sostiene que, ésta infección, es infrecuente, representa menos del 5% de todas las conjuntivitis.⁶ Así mismo, el Seguro Social de Salud — EsSalud reporta 23 139 números de casos anuales.⁷

1.1.3. Tratamiento⁸

Para la conjuntivitis bacteriana aguda:

³ DynaMed. Infectious Conjunctivitis. [Internet]. [citado 18 May 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/infectious-conjunctivitis>

⁴ Azari et al. Conjunctivitis: A Systematic Review. [Fecha de consulta: May 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7431717/>

⁵ DynaMed. Infectious Conjunctivitis. [Internet]. [citado 18 May 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/infectious-conjunctivitis#GUID-8E05FC6E-BEFB-4C48-B493-767528445095>

⁶ Instituto Nacional de Oftalmología. Guía de Atención de Conjuntivitis Bacteriana Aguda. [Internet]. [citado 18 May 2022]. Disponible en: <https://www.ino.gob.pe/wp-content/uploads/2021/08/conjuntivitis.pdf>

⁷ Seguro Social de Salud. En repositorio. [Internet]. [citado 18 May 2022]. Disponible en: <https://www.essalud.gob.pe/>

⁸ DynaMed. Infectious Conjunctivitis. [Internet]. [citado 12 May 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/infectious-conjunctivitis#GUID-A778F285-864A-4EAE-A7A9-43D01644F142>

- Considere antibióticos oftálmicos tópicos para mejorar la tasa de remisión clínica temprana (recomendación débil), o antibióticos tardíos para permitir la resolución espontánea pero reducir las visitas repetidas a la clínica.
- Las opciones de antibióticos oftálmicos tópicos incluyen:
 - ciprofloxacina
 - Ungüento oftálmico al 0,3%: aplique una cinta de 1/2 pulgada en el saco conjuntival 3 veces al día durante 2 días, luego aplique una cinta de 1/2 pulgada 2 veces al día durante los próximos 5 días
 - Solución oftálmica al 0,3%: 1-2 gotas en el saco conjuntival cada 2 horas mientras está despierto durante 2 días, luego 1-2 gotas cada 4 horas mientras está despierto durante los próximos 5 días
 - solución oftálmica de ofloxacina al 0,3 % (Ocuflox): 1 a 2 gotas en los ojos afectados cada 2 a 4 horas los días 1 a 2, luego 1 a 2 gotas en los ojos afectados 4 veces al día los días 3 a 7
 - Pomada oftálmica de eritromicina al 0,5 %: aplique una cinta de 1 cm en la estructura infectada hasta 6 veces al día, según la gravedad de la infección
 - Ungüento oftálmico de sulfacetamida al 10 %: aplique una pequeña cantidad (una cinta de aproximadamente 1/2 pulgada) en los sacos conjuntivales de los ojos afectados cada 3 a 4 horas y al acostarse durante 7 a 10 días
 - Solución oftálmica de trimetoprima/polimixina B: 1 gota en los ojos afectados cada 3 horas (máximo 6 dosis/día) durante 7-10 días
 - Pomada oftálmica de bacitracina/polimixina B: aplique la pomada cada 3 o 4 horas durante 7 a 10 días, dependiendo de la gravedad de la infección.
- Para la conjuntivitis gonocócica :
 - Tratar con antibióticos sistémicos (como ceftriaxona 1 g intramuscular como dosis única en adultos, o 25-50 mg/kg [máximo 125 mg/dosis] IV o intramuscular en lactantes) (Recomendación fuerte).
 - Considerar seguimiento diario hasta resolución (Recomendación débil).
 - Ver también el tema Conjuntivitis neonatal
- Para la conjuntivitis por clamidia :
 - Tratar con antibióticos sistémicos (como azitromicina 1 g por vía oral en dosis única para pacientes ≥ 8 años o que pesan ≥ 45 kg [99 lbs], o un ciclo de 14 días de eritromicina en niños que pesan < 45 kg [99 lbs]) (Recomendación fuerte)
 - Reevaluar a los pacientes después del tratamiento (Recomendación fuerte).
 - Ver también el tema Conjuntivitis neonatal.
- Refiera a los pacientes a un oftalmólogo de inmediato si hay dolor, disminución de la agudeza visual o dentro de los 7 días si la conjuntivitis no responde a la terapia o si hay signos de una enfermedad más complicada (Recomendación fuerte).
- La exclusión de la participación en la escuela o la guardería suele estar determinada por las políticas locales.

1.2. Descripción de la tecnología de interés.

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada⁹

Cloranfenicol 0.5 % (0.5mg/mL) gotas oftálmicas.

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos

⁹ Dirección General de Medicamentos-Digemid. Ficha técnica.UNICLOR® 0.5% Solución oftálmica (Cloranfenicol) [Internet]. [actualizado May 2021, citado 05 May 2022]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTécnicas/ArchivosFichasTécnicas/2020/EN07954_FT_V01.pdf

Código ATC: S01AA01

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro con actividad bacteriostática y es eficaz contra una amplia gama de organismos gramnegativos y grampositivos, incluidos *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, especies de *Moraxella* y Enterobacterias, los principales patógenos responsables de la conjuntivitis bacteriana aguda. Cloranfenicol ejerce su efecto antibacteriano al unirse reversiblemente a los ribosomas bacterianos, inhibiendo así la síntesis de proteínas bacterianas.

1.2.2. Farmacocinética¹⁰

Absorción

Puede absorberse cloranfenicol en el humor acuoso después de la administración oftálmica, hasta llegar a la circulación sistémica. No están disponibles datos específicos sobre la absorción sistémica de este medicamento tras la administración oftálmica.

Distribución

No están disponibles datos específicos sobre la distribución de este medicamento tras la administración oftálmica.

Eliminación

No están disponibles datos específicos sobre la eliminación de este medicamento tras la administración oftálmica.

1.2.3. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

| AGENCIAS REGULADORAS | INDICACIONES APROBADAS |
|----------------------|--|
| FDA ¹¹ | Producto discontinuado. |
| AEMPS ¹² | <ul style="list-style-type: none"> Infecciones del polo anterior del ojo (conjuntiva y/o córnea) causadas por microorganismos sensibles al cloranfenicol. |
| EMA ¹³ | Sin registro alguno. |

En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó tres registros sanitarios vigentes de Cloranfenicol 0.5% Solución oftálmica.¹⁴

¹⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS. Ficha técnica. OFTALMOLOSA CUSÍ CLORAMFENICOL pomada oftálmica [Internet]. [actualizado Nov 2016., citado 13 May 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/19495/FT_19495.html

¹¹ Food and Drug Administration-FDA. En: Drug Databases-Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [Internet]. [citado 13 May 2022]. Disponible en <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>

¹² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Internet]. [actualizado Nov 2016, citado 13 May 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/19495/FT_19495.html

¹³ European Medicines Agency (EMA). Femara. [Internet]. [actualizado 12 Jun 2012, citado 12 May 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human

¹⁴ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Mayo 2022

1.2.4. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Cloranfenicol no se encuentra incluida en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.¹⁵

1.2.5. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Cloranfenicol 0.5 % (0.5mg/mL) solución oftálmica no se encuentra incluido en el PNUME para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana.¹⁶

2. PREGUNTA CLINICA

¿En pacientes con conjuntivitis bacteriana, el uso de Cloranfenicol en comparación con Ciprofloxacino, es más eficaz y seguro?

Formulación PICO:

| | |
|----------------------------|---|
| Población | Pacientes con diagnóstico de conjuntivitis bacteriana. |
| Intervención | Cloranfenicol 0.5 % (0.5mg/mL) solución oftálmica. |
| Comparador | Ciprofloxacino 0.3% solución Oftálmica. |
| Outcome (Desenlace) | Eventos adversos. Respuesta clínica. Calidad de vida. |

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. 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 Haynes¹⁷ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- 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 ni del idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre

Bases de datos: The Cochrane Library, TripDataBase, Pubmed, The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), Medline, Scopus, Dialnet, BMJ Evidence-Based Medicine, CP Journal Club, Lexicomp - Comparación de medicamentos, Organización Mundial de la Salud (OMS), Guía clínica, The National

¹⁵ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd List. 2021. [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345533/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02-eng.pdf>

¹⁶ Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). 2018. Ministerio de Salud – Perú.

¹⁷ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

Institute for Health and Care Excellence (NICE), British Medical Journal (BMJ), UpToDate, Association des infirmières et infirmiers autorisés de l'Ontari (RNAO), The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), American College of Physicians, Medical Association Canadienne (AMC), Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (REDETS), Instituto de investigación de tecnología en salud e investigación (IETSI), Health Technology Assessment International (HTAi), Emergency Care Research Institute (ECRI), The New England Journal of Medicine, INAHTA: The International Network of Agencies for Health Technology Assessment, Red Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (EUnetHTA), Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS), Red de Evaluación De Tecnologías en Salud de las Américas (RedETSA), Red Andina De Evaluación De Tecnologías Sanitarias (Raets), Centro Nacional De Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

- 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, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

- UPTODATE. Conjuntivitis.

Guías de práctica clínica (GPC)

Se encontraron 2 guías de práctica clínica:

- United Kingdom - The college of optometrists

- Perú-Ministerio de Salud (MINSA)

Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

No se encontró ETS.

Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

No se encontró Revisiones Sistemáticas que compararon la eficacia y seguridad del Cloranfenicol 5% (5 mg/ml) solución oftálmica con el Ciprofloxacino 0.3% solución oftálmica.

Estudios comparativos de eficacia y seguridad

01 ECA que compara directamente la eficacia y seguridad del Cloranfenicol 5% (5 mg/ml) solución oftálmica frente a Ciprofloxacino 0.3% solución oftálmica.

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

Los sumarios como DYNAMED¹⁸ y BEST PRACTICE¹⁹ entre sus recomendaciones No refieren del uso explícito de Cloranfenicol como tratamiento en conjuntivitis bacteriana. UPTODATE recomienda el uso de éste fármaco, sin embargo hace hincapié que el Cloranfenicol está asociado a complicaciones muy raras pero catastróficas de hipoplasia de la médula ósea, anemia aplásica y muerte (motivo por el cual, no se comercializa ni se usa en los Estados Unidos para el tratamiento de infecciones oculares). Así, tenemos las siguientes sugerencias:

UPTODATE²⁰

Las opciones de tratamiento para la conjuntivitis bacteriana aguda se presentan continuación:

| Enfoque específico | |
|--|--|
| Conjuntivitis bacteriana* | |
| Ungüento oftálmico de eritromicina 5 mg/gramo | 1,25 cm (0,5 pulgadas) 4 veces al día durante 5 a 7 días |
| ○ | |
| Trimetoprim-polimixina B 0.1%-10,000 unidades/mL gotas oftálmicas | 1 a 2 gotas 4 veces al día durante 5 a 7 días |
| ○ | |
| Bacitracina-polimixina B 500 unidades-10,000 unidades/gramo pomada oftálmica | 0,5 pulgadas (1,25 cm) 4 a 6 veces al día durante 5 a 7 días |
| ○ | |

¹⁸ DynaMed. Infectious Conjunctivitis. [Internet]. [citado 13 May 2022]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/infectious-conjunctivitis>

¹⁹BMJ Best Practice. Acute conjunctivitis. [Internet]. [actualizado el 18 de Agosto de 2021, citado 16 May 2022]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/68/treatment-algorithm>

²⁰ UpToDate. Conjunctivitis. [Internet]. [actualizado el 02 de octubre de 2020, citado 17 May 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/conjunctivitis?search=BACTERIAL%20conjunctivitis&source=search_result&selectedTitle=1~18&usage_type=default&display_rank=1#H5

| | |
|---|--|
| Pomada oftálmica de bacitracina 500 unidades/gramo | 0,5 pulgadas (1,25 cm) 4 a 6 veces al día durante 5 a 7 días |
| ○ | |
| Oftoxacino al 0,3% (agente preferido en usuarios de lentes de contacto) | 1 a 2 gotas 4 veces al día durante 5 a 7 días |
| ○ | |
| Gotas oftálmicas de ciprofloxacina al 0,3% (agente preferido en usuarios de lentes de contacto) | 1 a 2 gotas 4 veces al día durante 5 a 7 días |
| ○ | |
| Gotas oftálmicas de azitromicina al 1% | 1 gota dos veces al día durante 2 días; luego 1 gota al día durante 5 días |

Las opciones preferidas incluyen eritromicina ungüento oftálmico o trimetoprim-polimixina B gotas. La dosificación es de 1.25 cm (0,5 pulgadas) de pomada de eritromicina depositada dentro del párpado inferior, o de una a dos gotas de trimetoprim-polimixina B, cuatro veces al día durante cinco a siete días en el ojo afectado. Se prefieren estos agentes porque son baratos, están ampliamente disponibles y no son tóxicos, y tienen tasas bajas de hipersensibilidad. Las terapias alternativas comunes incluyen bacitracina ungüento (limitado por el costo) y bacitracinopolimixina B ungüento (limitado por el costo y la sensibilidad del paciente).

Se prefiere el ungüento a las gotas para los niños, los que no cumplen bien el tratamiento o aquellos en quienes es difícil administrar medicamentos para los ojos.

Los pacientes deben responder al tratamiento dentro de uno o dos días mostrando una disminución de la secreción, enrojecimiento e irritación. En este punto, es razonable reducir la dosis de cuatro veces al día a dos veces al día. Los pacientes que no respondan deben ser derivados a un oftalmólogo.

Algunas opciones de tratamiento alternativas tienen limitaciones específicas:

- Azitromicina está aprobado en los Estados Unidos como una solución oftálmica para la conjuntivitis bacteriana en pacientes de un año de edad y mayores. Se dosifica con menos frecuencia que otras soluciones oftálmicas (una gota dos veces al día durante dos días, luego una gota al día durante cinco días), pero es considerablemente más costosa que la eritromicina o sulfacetamida, y su disponibilidad plantea una preocupación sobre la promoción de la aparición de organismos resistentes a la azitromicina, lo que podría limitar su uso para otras infecciones.
- Sulfacetamida las gotas oftálmicas también están disponibles, pero no son una opción de primera línea debido al potencial de eventos alérgicos raros pero graves.
- Las gotas y los ungüentos de aminoglucósidos son malas opciones, ya que son tóxicos para el epitelio corneal y pueden causar una queratoconjuntivitis reactiva después de varios días de tratamiento.
- Las gotas de Cloranfenicol son una opción generalmente económica y bien tolerada que se usa ampliamente en todo el mundo para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana. Sin embargo, **el uso tópico de cloranfenicol se ha asociado con complicaciones muy raras pero catastróficas de hipoplasia de la médula ósea, anemia aplásica y muerte, y no se comercializa ni se usa en los Estados Unidos para el tratamiento de infecciones oculares.**

- Las fluoroquinolonas no son la terapia de primera línea para los casos de rutina de conjuntivitis bacteriana debido a las preocupaciones sobre la resistencia emergente y el costo. La excepción es la conjuntivitis en un usuario de lentes de contacto debido a la alta incidencia de infección por *Pseudomonas*.

Conjuntivitis común en usuarios de lentes de contacto: para todos los usuarios de lentes de contacto con conjuntivitis bacteriana, sugerimos un tratamiento con antibióticos debido al mayor riesgo de queratitis y/o infección con organismos gramnegativos. Las fluoroquinolonas son el agente preferido para tratar la conjuntivitis bacteriana en usuarios de lentes de contacto debido a la alta incidencia de Infección por *Pseudomonas*. Los pacientes deben dejar de usar lentes de contacto. Si existe alguna opacidad corneal o sospecha de queratitis, el paciente debe ser evaluado por un oftalmólogo. La queratitis microbiana es más probable si hay sensación de cuerpo extraño o visión reducida. La conjuntivitis crónica en un usuario de lentes de contacto es mejor tratada por un optometrista u oftalmólogo experimentado.

Si el diagnóstico es conjuntivitis bacteriana, el uso de lentes de contacto puede reanudarse cuando el ojo esté blanco y no haya secreción durante 24 horas después de completar la terapia con antibióticos. El estuche de las lentes debe desecharse y los lentes deben someterse a desinfección durante la noche o reemplazarse si son desechables.

Tratamiento de la conjuntivitis de inclusión del adulto — Tratamiento antibiótico para la inclusión del adulto la conjuntivitis requiere terapia sistémica (típicamente con doxiciclina, tetraciclina, eritromicina, o azitromicina para erradicar la infección por *C. trachomatis*).

Tratamiento de la conjuntivitis bacteriana hiperaguda — Conjuntivitis bacteriana hiperaguda debido a *Neisseria* generalmente requiere terapia sistémica.

4.2 Guías de Práctica Clínica

Las guías de práctica Clínica (GPC) de Reino Unido y del Ministerio de Salud del Perú, entre sus recomendaciones indican el uso del Cloranfenicol 0.5 % gotas oftálmicas en el tratamiento de conjuntivitis bacteriana. No obstante las GPC de Canadá²¹ y EE.UU²², no señalan el uso del Cloranfenicol 0.5 % gotas oftálmicas e indican otros tipos de antibióticos para intervenciones farmacológicas en conjuntivitis bacteriana. Así, tenemos las siguientes sugerencias:

REINO UNIDO (2020)²³.

El Colegio de Optometristas del Reino Unido, en su guía de práctica clínica “Conjuntivitis (bacteriana)”, para el manejo de éste señala que a menudo se resuelve en 5 a 7 días sin tratamiento.

²¹ Canada.ca. Clinical Practice Guidelines for Nurses in Primary Care. Conjunctivitis. [Internet]. [citado 16 May 2022]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/indigenous-services-canada/services/first-nations-inuit-health/health-care-services/nursing/clinical-practice-guidelines-nurses-primary-care/adult-care/chapter-1-eyes.html#b5>

²² The American Academy of Ophthalmology-AAO PPP Cornea. External Disease Committee, Hoskins Center for Quality Eye Care. [Internet]. [citado 16 May 2022]. Disponible en: <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/conjunctivitis-ppp-2018>

²³ The College- Of Optometrists. Conjunctivitis (bacterial). Clinical Management Guidelines Conjunctivitis (bacterial). [Internet]. [Fecha de consulta: May 2022]. Disponible en: https://www.college-optometrists.org/clinical-guidance/clinical-management-guidelines/conjunctivitis_bacterial

Sin embargo, el tratamiento con antibióticos tópicos puede mejorar modestamente los resultados a corto plazo y hacer que el paciente sea menos infeccioso para los demás; sin embargo, el beneficio potencial de los antibióticos debe sopesarse frente al riesgo de resistencia a los antibióticos. Los antibióticos tópicos (sin evidencia de superioridad de antibióticos particulares) pueden incluir: colirio de cloranfenicol al 0,5 %, pomada de cloranfenicol al 1 %, colirio de azitromicina al 1,5 %, colirio viscoso de ácido fusídico al 1 % (NB: alto costo y espectro de actividad más estrecho que el cloranfenicol).

Los usuarios de lentes de contacto con un diagnóstico de conjuntivitis bacteriana deben ser tratados con un antibiótico tópico eficaz contra los organismos Gram-ve, como un aminoglucósido (gentamicina, etc.) o una quinolona (p. ej., levofloxacina o moxifloxacina). No se deben usar lentes de contacto durante el período de tratamiento.

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Se realizó búsqueda de informes y evidencias científica sistemáticas disponibles en las diferentes bases de datos de Evoluciones de Tecnología Sanitaria (ETS), con el objeto de suministrar información y soporte que respalden la toma de decisión en la práctica clínica sobre el uso de cloranfenicol 0.5 % (0.5mg/mL) gotas oftálmicas para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana. No obstante, no se encontró información alguna que respondan a la pregunta clínica.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas

Se realizó búsquedas de informe y evidencia científica disponible en las diferentes bases de datos, con el objeto de responder la pregunta clínica. No se encontró revisiones sistemáticas; sólo se encontró evidencia comparativa directa de una ECA sobre la eficacia/efectividad clínica del Cloranfenicol 0.5 % (0.5 mg/mL) gotas oftálmicas frente a Ciprofloxacino 0.3% solución oftálmica para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana.

6.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados.

Power WJD. Et al (1993)²⁴, realizaron un estudio clínico controlado aleatorizado multicentrico aleatorizado, doble enmascaramiento que compararon una solución oftálmica de ciprofloxacina al 0.3% con solución oftálmica de cloranfenicol 0.5 % a fin de determinar la eficacia clínica, control bacteriano y seguridad en el tratamiento de pacientes con conjuntivitis bacteriana aguda.

Se seleccionaron los pacientes en los que se encontró clínicamente que tenían conjuntivitis aguda; con un período de seguimiento de seis (6) días de estudio. Se excluyeron a aquellos pacientes uniloculares, tratamiento con un agente antimicrobiano o esteroide en las últimas 48 horas, embarazo, antecedentes de alergia a los componentes del medicamento utilizado y negativa a suspender el uso de lentes de contacto durante el período de estudio. También se excluyeron los pacientes con enfermedad de Meibomio, así como los pacientes con ulceración marginal franca o

²⁴ Power WJD. Et al. Evaluation of efficacy and safety of ciprofloxacin ophthalmic solution versus chloramphenicol. Cochrane Database of Systematic Reviews. Eur J Ophthalmol. Apr-Jun 1993; 3(2):77-82. DOI: 10.1177/112067219300300205. [Internet]. [Fecha de consulta: May 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8353434/#:~:text=Abstract.and%20blepharitis%20of%20bacterial%20aetiology>

conjuntivitis pseudomembranosa grave. De 125 participantes, fueron seleccionados 57 pacientes (31 Ciprofloxacino y 26 Cloranfenicol). La edad media para el grupo de ciprofloxacino fue de 52 años y para el de cloranfenicol de 57 años. Hubo una preponderancia de pacientes de sexo femenino en ambos grupos (56%).

En relación a la eficacia clínica, para comparar el efecto antibacteriano sobre los organismos infecciosos conjuntivales de los dos tratamientos de estudio se utilizó el ojo con peor resultado microbiológico. Así el Ciprofloxacino erradicó o redujo la bacteria en 28 de los 31 pacientes (90.3%) y cloranfenicol en 24 de 26 pacientes (92.3%). Las diferencias entre los grupos no fueron significativas.

TREATMENT EFFICACIES ON CONJUNCTIVAL INFECTIVE ORGANISMS

| | Total | Eradiation | Reduction | Persistence | Proliferation |
|-----------------|-------|------------|-----------|-------------|---------------|
| Ciprofloxacín | 31 | 20 (64.5%) | 8 (25.8%) | 3 (9.7%) | 0 |
| Chloramphenicol | 26 | 17 (65.4%) | 7 (26.9%) | 1 (3.8%) | 1 (3.8%) |

Así mismo, evaluaron los efectos de los agentes antibacterianos sobre especies bacterianas individuales.

TREATMENT EFFICACY OF CIPROFLOXACIN AND CHLORAMPHENICOL AGAINST CONJUNCTIVAL INFECTIVE ORGANISMS, BY ORGANISM

| Organism | Treatment | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---------------|---|----|---|----|-----------------|---|----|---|----|
| | Ciprofloxacín | | | | | Chloramphenicol | | | | |
| | E | R | NC | P | n | E | R | NC | P | n |
| <i>Gram + ve organisms</i> | | | | | | | | | | |
| Staphylococcus Aureus | 15 | 3 | - | - | 18 | 10 | - | - | - | 10 |
| Staphylococcus epidermidis | 3 | 5 | 1 | - | 9 | 2 | 4 | - | - | 6 |
| Staphylococcus coag. neg. | 1 | - | - | - | 1 | 0 | - | - | - | 0 |
| Micrococcus | 2 | - | - | - | 2 | 1 | - | - | - | 1 |
| Streptococcus pneumoniae | 4 | - | - | - | 4 | 3 | - | - | - | 3 |
| Streptococcus, viridans group | 1 | - | 1 | - | 2 | 3 | 1 | - | - | 4 |
| Corynebacterium spp. | 4 | - | - | - | 4 | 5 | 1 | - | - | 6 |
| <i>Gram -ve organisms</i> | | | | | | | | | | |
| Haemophilus spp. | 1 | - | - | - | 1 | 1 | - | - | - | 1 |
| Pseudomonas aeruginosa | 1 | - | - | - | 1 | 1 | - | - | - | 1 |
| Pseudomonas, other | 1 | - | - | - | 1 | 0 | - | - | - | 0 |
| Klebsiella spp. | 1 | - | - | - | 1 | 0 | - | - | - | 0 |
| Moraxella catarrhalis | 0 | - | - | - | 0 | 1 | - | - | - | 1 |
| Acinetobacter | 0 | - | - | - | 0 | 1 | - | - | - | 1 |
| Neisseria sp. | 1 | - | - | - | 1 | 0 | - | - | - | 0 |





E = eradication; R = reduction; NC = persistence; P = proliferation; n = total no. of organisms per treatment group

En cuanto a la evaluación médica al paciente post tratamiento, como criterio clínico se evaluó al paciente como: curado, mejor, sin cambios o peor al día 7. Ambos fármacos mejoraron el estado clínico del paciente. El 93,5% de los pacientes se curaron o

mejoraron con ciprofloxacino y el 84,6% con cloranfenicol. Clínicamente dos pacientes (6,5 %) no cambiaron con ciprofloxacino, mientras que 3 pacientes no cambiaron (11,6 %) y 1 (3,8 %) su estado clínico fue peor con cloranfenicol.

Finalmente, los cambios sobre los signos y síntomas oculares. Los antimicrobianos fueron equivalentes en la resolución de los signos y síntomas asociados con la conjuntivitis.

**MEAN SCORE FOR AVERAGE OF SYMPTOMS AND SIGNS
(PUNTUACIÓN MEDIA DEL PROMEDIO DE SÍNTOMAS Y SIGNOS)**

| | Day 0 (mean ± SEM) | | Day 7 (mean ± SEM) | |
|-----------------|--------------------|---|--------------------|---------------------------|
| Symptoms | | | | |
| Ciprofloxacino | 0.90 ± 0.06 |  | 0.22 ± 0.04 | (p < 0.05 day 0 vs day 7) |
| Chloramphenicol | 0.86 ± 0.07 |  | 0.20 ± 0.04 | (p < 0.05 day 0 vs day 7) |
| Signs | | | | |
| Ciprofloxacino | 0.67 ± 0.04 |  | 0.23 ± 0.02 | (p < 0.05 day 0 vs day 7) |
| Chloramphenicol | 0.64 ± 0.04 |  | 0.19 ± 0.02 | (p < 0.05 day 0 vs day 7) |

Finalmente, los resultados de este estudio muestra que no hay diferencia significativa entre ambos brazos para el tratamiento de pacientes con conjuntivitis bacteriana aguda tanto por criterios clínicos como bacteriológicos. Los espectros de actividad de la ciprofloxacina y el cloranfenicol son, en la mayoría de los aspectos, similares en la eficacia de estos agentes en el tratamiento de enfermedades oculares. Así mismo, subrayan que la ciprofloxacina tiene ciertas ventajas. En particular, *pseudomonas aeruginosa*, un patógeno ocular potencialmente devastador, es especialmente sensible a la ciprofloxacina, mientras que se considera insensible al tratamiento con cloranfenicol. La resistencia al cloranfenicol está ocurriendo en muchas especies patógenas, incluidas *Haemophilus influenza* y *Strep. pneumoniae*. Se han informado incidencias de resistencia que oscilan entre el 30 y el 58 % de los aislamientos.

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Revisiones sistemáticas.

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

7.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados.

Power WJD. Et al (1993)²⁵ realizaron un estudio clínico controlado aleatorizado multicéntrico aleatorizado, doble enmascaramiento que compararon una solución de ciprofloxacina al 0,3% con solución oftálmica de cloranfenicol a fin de determinar la seguridad en el tratamiento de pacientes con conjuntivitis bacteriana aguda.

Aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis de medicamento, fueron evaluables para la seguridad. Los pacientes se incluyeron en la evaluación de seguridad incluso si

²⁵ Power WJD. Et al. Evaluation of efficacy and safety of ciprofloxacin ophthalmic solution versus chloramphenicol. Cochrane Database of Systematic Reviews. Eur J Ophthalmol. Apr-Jun 1993;3(2):77-82. DOI: 10.1177/112067219300300205. [Internet]. [Fecha de consulta: May 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8353434/#:~:text=Abstract.and%20blepharitis%20of%20bacterial%20aetiology>

recibieron solo una dosis del medicamento debido a los estrictos requisitos para informar las reacciones adversas de las nuevas formulaciones oftálmicas.

La seguridad se determinó evaluando la incidencia y la gravedad de los eventos médicos adversos y otros signos o síntomas inusuales. Así, un paciente en cada grupo de tratamiento sufría de quemosis relacionada con el fármaco (ciprofloxacino) y quemosis y edema (cloranfenicol). En ambos casos, los síntomas se resolvieron al suspender el tratamiento.

El cloranfenicol puede causar discrasias sanguíneas raras, pero potencialmente graves, y se produce anemia aplásica mortal en aproximadamente 1:40 000 ciclos de tratamiento sistémico con cloranfenicol. El uso tópico de cloranfenicol también ha provocado discrasias sanguíneas y muertes por anemia aplásica, una reacción idiosincrásica que es independiente de la dosis.

Considerando, la limitada información sistemática respecto a la seguridad de Cloranfenicol y Ciprofloxacino (comparador), se apeló a la ficha técnica de cada una de las mismas.

7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)²⁶

El CENAFyT al 18 de mayo de 2022 tiene 24 registros de reporte de reacción adversa asociada al principio activo Cloranfenicol 0.5% gotas oftálmicas en la base de datos nacional de farmacovigilancia.

7.4 VigiAccess²⁷

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1968 hasta el 2022 se recuperaron un total de 6928 registros que reportaron 10274 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento Cloranfenicol divididos de la siguiente forma:

| Nº | WHO-ART TERMINOLOGY | TOTAL |
|----|--|-------|
| 1 | Blood and lymphatic system disorders | 565 |
| 2 | Cardiac disorders | 148 |
| 3 | Congenital familial and genetic disorders | 8 |
| 4 | Ear and labyrinth disorders | 147 |
| 5 | Endocrine disorders | 5 |
| 6 | Eye disorders | 1449 |
| 7 | Gastrointestinal disorders | 645 |
| 8 | General disorders and administration site conditions | 1268 |
| 9 | Hepatobiliary disorders | 69 |
| 10 | Immune system disorders | 407 |
| 11 | Infections and infestations | 462 |
| 12 | Injury, poisoning and procedural complications | 109 |
| 13 | Investigations | 186 |
| 14 | Metabolism and nutrition disorders | 62 |

²⁶ Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [Internet]. [Fecha de consulta: May 2022]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

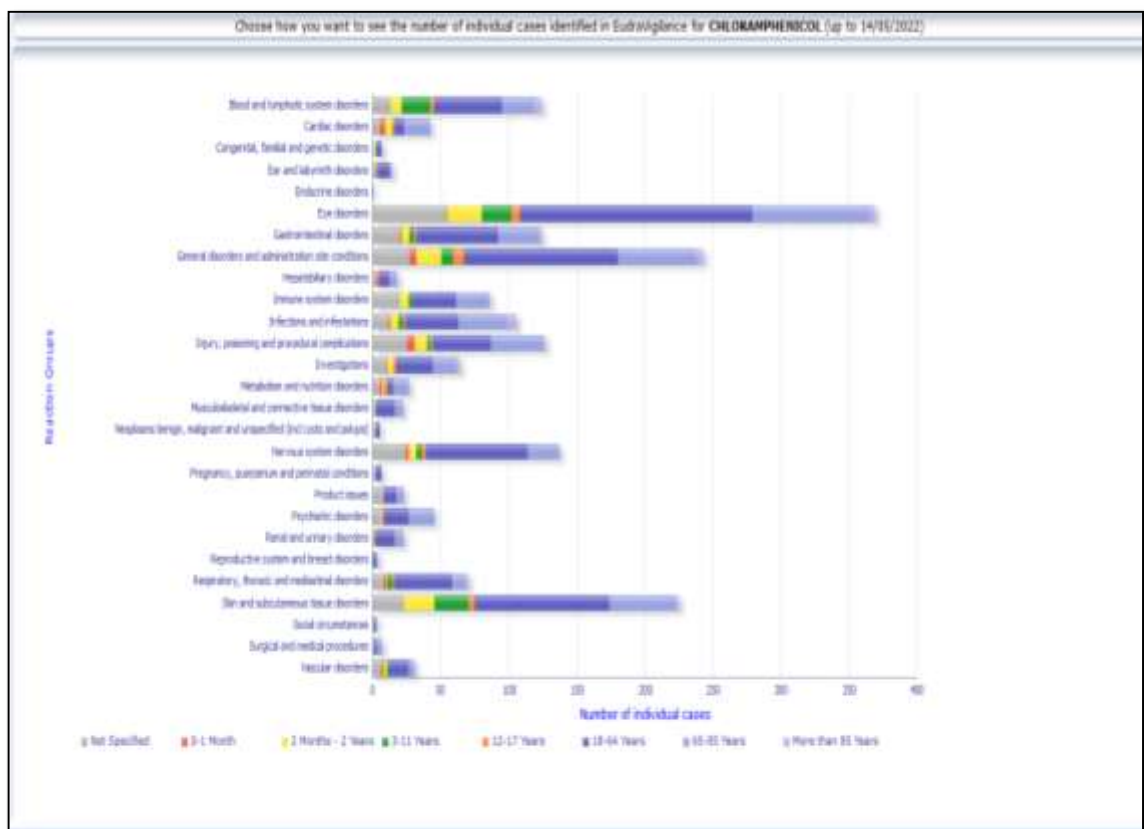
²⁷ WHO. Uppsala Monitoring Centre. Cloranfenicol. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 18 May 2022]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

| | | |
|----|---|------|
| 15 | Musculoskeletal and connective tissue disorders | 84 |
| 16 | Neoplasms benign, malignant and unspecified | 22 |
| 17 | Nervous system disorders | 576 |
| 18 | Prenancy, puerperium and perinatal condtions | 12 |
| 19 | Product issues | 41 |
| 20 | Psychiatric disorders | 107 |
| 21 | Renal and urinary disorders | 50 |
| 22 | Reproductive system and breast disorders | 20 |
| 23 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 347 |
| 24 | Skin and subcutaneous tissue disorders | 3141 |
| 25 | Social circumstances | 2 |
| 26 | Surgical and medical procedures | 23 |
| 27 | Vascular disorders | 211 |

Así mismo, en cuanto a las reacciones adversas relacionadas con trastornos oculares, tenemos entre los más destacados: edema periorbitario, hiperemia ocular, dolor de ojo, edema palpebral con 311, 232, 206 y 164 respectivamente.

7.5 Eudrovigilancia²⁸

En la base de datos EudroVigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta 14 de mayo del 2022 se reportaron 1009 casos de sospecha de reacciones adversas para Cloranfenicol 0.5 % (0.5 mg/mL) divididos de la siguiente forma:



²⁸ EMA. EudroVigilance. Chloranfenicol. En: Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. [Internet]. [Fecha de consulta: 18 May 2022]. Disponible en: <https://www.adrreports.eu>

8. DATOS DE CONSUMO²⁹

El consumo de Cloranfenicol 0.5 % (0.5 mg/mL) gotas oftálmicas reportado por los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud entre los años 2017 y 2021 fue 76484 unidades, se desconoce la indicación médica del consumo de este medicamento en los establecimientos de salud.

Los consumos comparados de Cloranfenicol 0.5 % (0.5 mg/mL) gotas oftálmicas en los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud son:

| IPRESS | CODIGO | PRODUCTO FARMACEUTICO | UNIDAD DE MANEJO | UNIDADES CONSUMIDAS | | | | |
|----------------------|-----------|-------------------------------|------------------------|---------------------|--------|--------|--------|--------|
| | | | | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
| EsSalud | 010900009 | Cloranfenicol 0.5 % ó 5mg /mL | Gotas Oftálmicas 10 mL | 31,362 | 28,476 | 23,139 | 11,739 | 13,130 |
| CONSUMO TOTAL | | | | 107 846 Unidades. | | | | |

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS³⁰

Para el análisis se consideró los costos comparados del Cloranfenicol 0.5 % (0.5mg/mL) gotas oftálmicas, reportados por el ESSALUD a DIGEMID.

Reporte de Precio de Medicamento

| CÓDIGO SAP | PRODUCTO FARMACÉUTICO | UNIDAD DE MANEJO | Precio promedio por unidad (S/) | | | |
|------------|-------------------------------------|------------------|---------------------------------|------|------|------|
| | | | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
| 010900009 | Cloranfenicol 0.5 % ó 5mg /mL 10 mL | gotas oftálmicas | 3.07 | 2.78 | 2.75 | 2.75 |

Costo tratamiento por paciente al año

| MEDICAMENTO | DOSIS | COSTO DIARIO S/ | CANTIDAD POR MES S/ | COSTO TRATAMIENTO PACIENTE S/ | COSTO TRATAMIENTO/ AÑO/ PACIENTE S/ |
|-------------------------------------|--------------------------|-----------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Cloranfenicol 0.5 % ó 5mg /mL 10 mL | 2 gotas c/3 horas a más. | 0.4 | Depende de cada paciente. | 2.8 (5-7 días) | Depende de cada paciente. |

10. RESUMEN

²⁹ Sistema Integrado de Suministro de Productos Farmacéuticos, Dispositivos médicos y Productos Sanitarios. En: Acceso a la información. [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2022]. Disponible en: <https://appsalud.minsa.gob.pe/>

³⁰ MINSA. SISMED. Cloranfenicol. En: Disponibilidad de productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de actualización: 17 May 2022; Fecha de consulta: 19 May 2022]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

El Seguro Social de Salud – EsSalud, solicita la inclusión de Cloranfenicol 0.5 % (0.5mg/mL) gotas oftálmicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de la conjuntivitis. En la solicitud se precisa 23 139 casos al año.

La conjuntivitis infecciosa (inflamación de la conjuntiva debido a una infección viral o bacteriana) suele ser autolimitada, pero puede progresar y causar complicaciones oculares y extraoculares graves. Se estima que éste cuadro representa casi el 1% de todas las consultas de atención primaria. Después de los virus, la conjuntivitis bacteriana aguda es la segunda causa más común en general, llegando a afectar a unos 6 millones de personas al año.

Cloranfenicol inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al unirse reversiblemente a los ribosomas bacterianos. Se absorbe en el humor acuoso después de la administración oftálmica, hasta llegar a la circulación sistémica. No están disponibles datos específicos sobre la absorción sistémica, biodisponibilidad, metabolismo, eliminación del cloranfenicol tras la administración oftálmica.

Cloranfenicol 0.5 % (0.5mg/mL) gotas oftálmicas no se encuentra incluida en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS como alternativa terapéutica de ciprofloxacino 0.3% gotas oftálmicas. No se encuentra incluido en el PNUME para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana ni alguna otra indicación.

Los sumarios como DYNAMED y BEST PRACTICE entre sus recomendaciones no refieren del uso explícito de Cloranfenicol. Mientras que, UPTODATE recomienda el uso de éste fármaco, sin embargo hace hincapié que el Cloranfenicol está asociado a complicaciones muy raras pero catastróficas de hipoplasia de la médula ósea, anemia aplásica y muerte (motivo por el cual, no se comercializa ni se usa en los Estados Unidos para el tratamiento de infecciones oculares).

No se encontró revisiones sistemáticas. Sólo se encontró una ECA de Power WJD. Y col. (1993) en el que se comparó una solución oftálmica de ciprofloxacina al 0,3% con solución oftálmica de cloranfenicol 0.5 % a fin de determinar la eficacia clínica, control bacteriano y seguridad en el tratamiento de pacientes con conjuntivitis bacteriana aguda. Obteniendo como resultado en relación a la eficacia clínica, el Ciprofloxacino erradicó o redujo la bacteria en 28 de los 31 pacientes (90,3%) y cloranfenicol en 24 de 26 pacientes (92,3%). Las diferencias entre los grupos no fueron significativas.

También, tanto el Cloranfenicol como el Ciprofloxacino fueron equivalentes en la resolución de los signos y síntomas asociados con la conjuntivitis. Finalmente, con respecto a la seguridad, se determinó evaluando la incidencia y la gravedad de los eventos médicos adversos y otros signos o síntomas inusuales; así, un paciente en cada grupo de tratamiento de quemosis relacionada con el fármaco (ciprofloxacino) y quemosis y edema (cloranfenicol). En ambos casos, los síntomas se resolvieron al suspender el tratamiento.

El cloranfenicol puede causar discrasias sanguíneas raras, pero potencialmente graves, y se produce anemia aplásica mortal en aproximadamente 1:40 000 ciclos de tratamiento sistémico con cloranfenicol. El uso tópico de cloranfenicol también ha provocado discrasias sanguíneas y muertes por anemia aplásica, una reacción idiosincrásica que es independiente de la dosis.

A la fecha, el CENAFyT tiene 24 registros de reporte de reacción adversa asociada al principio activo Cloranfenicol en la base de datos nacional de farmacovigilancia.

El consumo de Cloranfenicol 0.5 % (0.5 mg/mL) gotas oftálmicas reportado por los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud entre los años 2017 y 2021 fue 107 846 unidades.

11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Cloranfenicol 0.5 % (0.5mg/mL) gotas oftálmica para el tratamiento de la enfermedad de conjuntivitis bacteriana, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO N° 01: Estrategia de búsqueda de la información.

| Base de datos | Estrategia/Término de búsqueda | Resultado respuesta pregunta clínica |
|---|---|---|
| MEDLINE PUBMED | <p>Árbol de búsqueda</p> <p>Resultados</p> <ul style="list-style-type: none"> • (chloranphenicol[MeSH] OR anti-bacterial agents [MeSH] OR Chloromycetin[tw] OR anti-bacterial agent[tw]) AND (conjunctivitis[tw]) AND drops[tw] OR drop[tw] OR eye drops[tw] OR eye drop[tw] OR ((acquired immun*) OR bacterial conjunctivitis [tw] "efficacy and safety"[All Fields] AND "conjunctivitis"[All Fields] AND "anti-bacterial agents"[All Fields]) • "anti-bacterial agents"[All Fields] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR "Anti-Bacterial Agents" [Text Word] AND "conjunctivitis"[All Fields] and "eye drops"[All Fields] • "chloramphenicol"[All Fields] AND "conjunctivitis"[All Fields] AND "drops"[All Fields] • "Meta-analysis"[All Fields] AND "conjunctivitis"[All Fields] AND "drops"[All Fields] • "anti-bacterial agents"[All Fields] AND ("drops"[All Fields]) AND ("conjunctivitis"[All Fields]) • "chloranphenicol"[All fields] AND "Meta-analysis"[All fields] AND "eye drops"[All fields] • (chloranphenicol[MeSH] OR anti-bacterial agents [MeSH] OR Chloromycetin[tw] OR anti-bacterial agent[tw]) AND (conjunctivitis[tw]) OR (conjunctivitz[tw]) OR conjuntivítis [tw]) OR conjuntivítis [tw])drops[tw] OR drop[tw] OR eye drops[tw] OR eye drop[tw] • ciprofloxacina [MeSH] OR agentes antibacterianos [MeSH] AND (conjuntivitis[tw]) OR (conjuntivitis [tw]) OR conjuntivitis [tw]) OR drops[tw] OR drop[tw] O colirio[tw] O colirio[tw] • "conjunctivitis"[All Fields] AND "eye drops"[All Fields] AND "efficacy and safety"[All Fields] <p>Fecha de búsqueda: Sin restricciones Resultados: 134 Meta-Analysis, Systematic Review: Sin registro Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: Un registro</p> | <p>0 M.A</p> <p>1 ECA</p> |
| DYNAMED | <p>Infectious Conjunctivitis</p> <p>Resultado: 00</p> | -- |
| BEST PRACTICE | <p>Bacterial conjunctivitis</p> <p>Resultado: 00</p> | 0 |
| UPTODATE | <p>Conjunctivitis</p> <p>Resultado: 01</p> | 01 |
| THE COLLEGE-OF OPTOMETRISTS | <p>Conjunctivitis (bacterial)</p> <p>Resultado: 01</p> | 1 GPC |
| Ministerio de Salud (MINSA) del Perú | <p>Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades externas del párpado y conjuntiva en el primer nivel de atención.</p> <p>Resultado: 01</p> | 1 GPC |
| CANADA-CLINICAL PRACTICE GUIDELINES | <p>Conjunctivitis</p> <p>Resultado: 01</p> | 0 GPC |

| | | |
|--|-------------------------------------|--------------|
| FOR NURSES IN PRIMARY CARE | | |
| AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY | Conjunctivitis PPP Resultado: 01 | 0 GPC |