

Guías de la ESCRS
para la prevención y el tratamiento
de la endoftalmitis después de
cirugía de cataratas:
datos, dilemas y conclusiones
2013

Peter Barry
Luis Cordovés
Susanne Gardner



Endoftalmitis
Prevención y tratamiento

Guías de la ESCRS para la prevención y el tratamiento de la endoftalmitis después de cirugía de cataratas: datos, dilemas y conclusiones

Peter Barry FRCS, FRCOphth, FRCSI,
Cirujano Oftálmico Consultor
Royal Victoria Eye and Ear y
St Vincent's University Hospital
Dublín, Irlanda

Luis Cordovés MD
Sección de Retina-Vítreo
Servicio de Oftalmología
Hospital Universitario de Canarias, España

Susanne Gardner D. Pharm.
Especialista en Farmacología
y Farmacocinética ocular
Atlanta, Georgia, EE.UU.

Esta traducción ha sido revisada por Luis Cordoves MD, Hospital Universitario de Canarias, Spain

Dedicamos estas guías a Per Montan y sus colaboradores del Hospital Oftalmológico St. Erik, Estocolmo, Suecia.
Son los héroes anónimos de la profilaxis antibiótica intracameral en la cirugía de cataratas.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	DEFINICIÓN DE ENDOFTALMITIS	1
3.	FISIOPATOLOGÍA DE LA ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA	2
4.	ESPECTRO MICROBIANO DE LA ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA	2
	Fuentes de infección comunes en la endoftalmitis postoperatoria	2
	Especies microbianas que suelen aislarse en la endoftalmitis postoperatoria	3
	Espectro microbiano de la endoftalmitis en el estudio de la ESCRS	3
	Espectro microbiano de la endoftalmitis: informes recientes	4
	<i>S. aureus</i> (SARM) y <i>S. epidermidis</i> (SERM) resistentes a meticilina y aumento de la resistencia a los antibióticos tópicos habituales	5
5.	INCIDENCIA DE ENDOFTALMITIS DESPUÉS DE CIRUGÍA DE CATARATAS	7
	Tasas históricas basales de endoftalmitis	8
	Reducción de las tasas de endoftalmitis después de iniciar profilaxis antibiótica intracameral	8
6.	EL ESTUDIO EVS (VITRECTOMIA EN ENDOFTALMITIS)	10
7.	EL ESTUDIO DE LA ESCRS SOBRE PROFILAXIS DE LA ENDOFTALMITIS DESPUÉS DE CIRUGÍA DE CATARATAS	10
8.	ADOPCIÓN DE CEFUROXIMA INTRACAMERAL COMO PROFILAXIS DE LA ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA	13
9.	FACTORES DE RIESGO DE ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA IDENTIFICADOS EN EL ESTUDIO DE LA ESCRS	15
10.	ANTISEPSIA PREOPERATORIA	16
11.	QUIRÓFANO	17
12.	DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENDOFTALMITIS AGUDA Y CRÓNICA	18
	Diagnóstico	18
	Pruebas microbiológicas	19
	PCR	20
	STSA (TASS) vs endoftalmitis infecciosa	20
	Tratamiento de la endoftalmitis postoperatoria aguda	21
	Endoftalmitis crónica sacular	24
13.	ANTIBIÓTICOS INTRAVÍTREOS	26
14.	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SISTÉMICO COMPLEMENTARIO	27
15.	DILEMAS EN LA PREVENCIÓN DE LA ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA	28
	Alergia a cefuroxima	28
	Elección de la pauta postoperatoria en gotas	29
	Elección de inyección intracameral, inyección subconjuntival o gotas tópicas	30
	ANEXO I PREPARACIÓN DE DOSIS INTRAVÍTREAS	31
	ANEXO II FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA (FC/FD): principios para comprender la acción de los antibióticos en el ojo	33
	REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA	39

1 INTRODUCCIÓN

La endoftalmitis es una complicación grave de la cirugía de cataratas que todos los cirujanos oculares y pacientes se esfuerzan por evitar. La pérdida visual que se produce en una gran proporción de endoftalmitis postoperatorias puede ser de carácter grave e irreversible. Las personas que tienen una mayor necesidad de la intervención suelen ser las que corren un mayor riesgo, como los ancianos. Sin saber exactamente cómo, cuándo o por qué intervenir con medidas profilácticas eficaces, en la actualidad prácticamente todos los cirujanos siguen un tratamiento de referencia que incluye antisepsia y antibióticos.

Aunque la cirugía de cataratas se sitúa entre las intervenciones quirúrgicas realizadas con mayor frecuencia en el mundo, ha sido prácticamente imposible recoger datos para definir las medidas profilácticas más eficaces, dadas las grandes cifras de pacientes necesarias para realizar ensayos clínicos. No obstante, la prevención y la eliminación de la endoftalmitis postoperatoria siguen siendo objetivos constantes de todos los cirujanos oftálmicos.

La práctica clínica de administrar una inyección intracameral directa de cefuroxima al finalizar la operación de cataratas para reducir las tasas de endoftalmitis fue implementada por vez primera por un grupo de cirujanos suecos, a los que dedicamos esta edición de las Guías. El beneficio clínico de esta intervención parecía evidente. Con objeto de probar la hipótesis desde el punto de vista científico, la Sociedad Europea de Cirujanos de Catarata y Refractiva emprendió un extenso ensayo clínico aleatorizado para evaluar la

inyección intracameral de modo prospectivo y aleatorizado en nueve países europeos. Los resultados publicados en 2007 demostraron claramente un beneficio clínico, con unas tasas de endoftalmitis postoperatoria cinco veces menores en los pacientes que recibieron una inyección intracameral de 1 mg de cefuroxima al término de la operación de cataratas¹.

A tenor de estos resultados, un número creciente de centros ha adoptado este método profiláctico y, en algunos casos, ha comunicado efectos incluso más sorprendentes que los del propio estudio de la ESCRS. En paralelo, se han analizado los principios científicos subyacentes a la erradicación microbiana en los espacios atípicos del ojo. Estos datos y principios científicos se presentan de un modo basado en la evidencia en esta publicación de las Guías de la ESCRS para la prevención y el tratamiento de la endoftalmitis después de cirugía de cataratas.

En los apartados 1 a 15 se abordan la etiología, la microbiología e informes de estudios recientes, y se presentan directrices para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la endoftalmitis postoperatoria. En el Anexo I se presentan instrucciones para preparar inyecciones intravítreas y en el Anexo II se ofrece una perspectiva general de la farmacocinética/farmacodinámica, los principios científicos que nos permiten comprender cómo podrían erradicarse las bacterias en los espacios atípicos del ojo. Estos principios fundamentales avalan la justificación de la inyección intracameral y permiten orientarse por la literatura sobre este tema esencial.

2 DEFINICIÓN DE ENDOFTALMITIS

La endoftalmitis postoperatoria es una afección inflamatoria del ojo, que se supone debida a un proceso infeccioso por bacterias, hongos o, en ocasiones aisladas, parásitos que penetran en el ojo durante el período perioperatorio. Otras formas de endoftalmitis podrían deberse a fuentes endógenas en las cuales la septicemia afecta al interior del ojo, o bien a lesiones perforantes en el ojo por objetos o materia orgánica, pero estas afecciones implican presentaciones clínicas y pautas de tratamiento considerablemente distintas de la endoftalmitis después de cirugía de cataratas. La endoftalmitis después de procedimientos filtrantes para el tratamiento del

glaucoma también incluye un espectro de bacterias y pautas de tratamiento que difieren de la endoftalmitis postoperatoria después de cirugía de cataratas.

La endoftalmitis exógena puede presentarse de forma aguda y virulenta o bien como una endoftalmitis más crónica y tardía. En estas Guías, nos centramos en la profilaxis y el tratamiento de la forma exógena de endoftalmitis que se produce después de cirugía de cataratas, y en la cual la infección bacteriana se origina por la contaminación de la incisión quirúrgica y el interior del globo en el período perioperatorio.

3 FISIOPATOLOGÍA DE LA ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA

La gravedad y la evolución clínica de la endoftalmitis postoperatoria están relacionadas con la virulencia y el inóculo de bacterias infecciosas, así como el tiempo hasta el diagnóstico y el estado inmunitario del paciente.

El proceso infeccioso pasa por una fase de incubación inicial que quizá no sea clínicamente aparente, de una duración mínima de 16-18 horas, durante las cuales una carga crítica de bacterias prolifera y rompe la barrera hemato-acuosa; a continuación se produce exudación de fibrina e infiltración celular de granulocitos neutrófilos. La fase de incubación varía dependiendo del tiempo de generación del microorganismo (p. ej., hasta 10 minutos para *S. aureus* y *Ps. aeruginosa*; más de 5 horas para *Propionibacterium spp*) junto con otros factores, como la producción de toxinas bacterianas. Con microorganismos habituales como *S. epidermidis* (ECN) podrían llegar a transcurrir 3 días antes de que la

infiltración alcance su valor máximo. Prosigue con una fase de aceleración y, finalmente, una fase destructiva de la infección.

La fase de aceleración se produce después de una infección primaria del segmento posterior y provoca inflamación de la cámara anterior y una respuesta inmunitaria con macrófagos y linfocitos que infiltran la cavidad vítrea en unos 7 días. A los 3 días de la infección intraocular es posible detectar anticuerpos específicos contra los patógenos, que contribuyen a eliminar los microbios por opsonización y fagocitosis en unos 10 días. Por consiguiente, los resultados analíticos podrían resultar negativos mientras se produce una inflamación grave en el ojo. Los mediadores inflamatorios, especialmente las citocinas, reclutan más leucocitos, que podrían contribuir a los efectos destructivos, la lesión retiniana y la proliferación vitreoretiniana.

4 ESPECTRO MICROBIANO DE LA ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA

Los microorganismos infecciosos en la endoftalmitis postoperatoria están influidos por factores ambientales, climáticos, quirúrgicos y específicos de los pacientes, entre otros. En estas Guías, nos centramos en la profilaxis de la endoftalmitis después de cirugía de cataratas, y los microorganismos que suelen estar más implicados en estas infecciones intraoculares.

FUENTES DE INFECCIÓN HABITUALES EN LA ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA

El origen de los microorganismos que infectan el ojo durante la cirugía de cataratas incluye los siguientes:

- La propia flora de la superficie ocular del paciente [Speaker 1991, Bannerman 1997]. Una gran parte de los contaminantes que aparecen durante la cirugía, e incluso después, está relacionada con la propia flora de la superficie ocular del paciente. La autoadministración de gotas antibióticas tópicas en el período postoperatorio inicial y los hábitos personales del paciente también entran en juego durante este período crítico de cicatrización de la herida.
- Infección por contaminación de instrumental quirúrgico, tubos o el campo quirúrgico, de la que tenemos que sospechar cuando nos encontremos con brotes epidémicos locales ocasionales [Pathengay 2012]. En este documento se describen las medidas necesarias para garantizar la esterilidad del área quirúrgica, el flujo de aire y el instrumental, pero son demasiado amplias para una revisión exhaustiva y se remite al lector a las directrices y normas prácticas apropiadas.

- Complicaciones quirúrgicas. Las complicaciones quirúrgicas son un factor de riesgo conocido de endoftalmitis, citándose mayores tasas de endoftalmitis cuando se producen complicaciones. Aunque en cierta medida el interior del ojo está protegido por barreras oculares que confieren un “privilegio inmunitario”, en caso de alterarse (p. ej., por una rotura capsular intraoperatoria con pérdida de humor vítreo), el riesgo de endoftalmitis podría aumentar hasta 10 veces o más.
- Retraso o deficiencia en la cicatrización de las heridas. Un retraso en la cicatrización de las heridas incrementa el riesgo de infección. En el período postoperatorio podría producirse una entrada de lágrimas de la superficie ocular, que permitiría el acceso de flora de la superficie al interior del ojo.
- Pacientes que en el período preoperatorio presenten blefaritis e inflamación o infección de los párpados. Cabe señalar que los pacientes atópicos y aquellos con rosácea presentan una alteración en la flora bacteriana de la conjuntiva y el párpado, con una mayor preponderancia de *Staphylococcus aureus*. Los pacientes con rosácea también presentan una mayor inmunidad sistémica celular frente a *S. aureus*, que podría contribuir a la blefaritis y queratitis observada [Miño de Kaspar 2003, Seal 1995]. Estos pacientes deberían recibir tratamiento antibiótico apropiado para la blefaritis antes de la cirugía de cataratas.

ESPECIES MICROBIANAS QUE SUELEN AISLARSE EN LA ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA

La mayoría de bacterias que provocan endoftalmitis después de cirugía de cataratas en los países occidentales son microbios grampositivos, descritos con una frecuencia variable en las diferentes series publicadas. Los resultados visuales podrían ser especialmente malos tras una infección por cepas virulentas de estreptococos que exudan exotoxinas y por microbios gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa*, aunque la prevalencia de estos últimos es mucho menor en los países occidentales.

La gravedad de la infección intraocular está relacionada con el tamaño del inóculo y la virulencia de las bacterias, las respuestas inmunitarias del huésped, las medidas perioperatorias adoptadas y el tiempo hasta la presentación de la infección. Puesto que ninguno de estos factores puede

cuantificarse o identificarse con precisión antes de la cirugía de cataratas, las medidas profilácticas deben depender de datos basados en la evidencia para obtener estrategias lógicas para la erradicación de bacterias y la prevención de infecciones.

En las Tablas 1 y 2 se indican las bacterias que suelen identificarse de forma más habitual en la endoftalmitis después de cirugía de cataratas en muchos países occidentales; podrían incluir SCN (*S. epidermidis*), *S. aureus* (como SARM), estreptococos β -hemolíticos, *E. faecalis* entre los microorganismos grampositivos; bacilos gramnegativos como *Haemophilus influenzae* y *Ps. aeruginosa* entre los microorganismos gramnegativos. El espectro varía en casos de endoftalmitis crónica, aislándose de forma más habitual *P. acnes*, difteroides, SCN (*S. epidermidis*) y hongos (Tabla 2). (La mayoría de endoftalmitis fúngicas exógenas después de cataratas se debe a hongos filamentosos, especialmente especies de *Aspergillus*). La etiología de la endoftalmitis postoperatoria puede variar según la región del mundo, como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 1. Microorganismos frecuentes en la endoftalmitis postoperatoria

Prevalencia (%)*	Especie bacteriana
33%-77%	SCN (estafilococos coagulasa-negativos)
10%-21%	<i>Staphylococcus aureus</i>
9%-19%	EBH (estreptococos beta-hemolíticos), <i>S. pneumoniae</i> , estreptococos gamma-hemolíticos como <i>S. mitis</i> y <i>S. salivarius</i>
6%-22%	Bacterias gramnegativas como <i>Ps. aeruginosa</i>
Hasta un 8%	Hongos (especies de <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i>)

* La prevalencia habitualmente citada podría variar según la región geográfica

Tabla 2. Microorganismos frecuentes en la endoftalmitis postoperatoria crónica o tardía (sacular)

<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Corynebacterium spp</i>
<i>S. epidermidis</i>
Hongos

ESPECTRO MICROBIANO DE LA ENDOFTALMITIS EN EL ESTUDIO DE LA ESCRS

En la Tabla 3 se indican los microorganismos identificados en los cuatro grupos del estudio de la ESCRS. Al igual que en otros estudios predominaban los microbios grampositivos, incluidas especies de estafilococos coagulasa-negativos (SCN), estreptococos y también otros estafilococos. Especialmente en el Grupo A, el grupo *sin* cefuroxima intracameral (que solo recibió la povidona yodada

preoperatoria habitual y gotas de levofloxacino postoperatorias desde el día siguiente a la intervención), se observa una incidencia relativamente alta de especies de *Streptococcus*. Estas cepas suelen ser virulentas, producen exotoxinas y se asocian a unos malos resultados visuales; representan un grupo importante de patógenos que deben tenerse en cuenta al seleccionar una pauta antibiótica profiláctica. (No se identificaron microorganismos gramnegativos en los casos de endoftalmitis de la ESCRS.)

Tabla 3. Cepas bacterianas en los grupos de estudio de la ESCRS¹

<p>Grupo A Colirio placebo x 5* Sin inyección intracameral</p> <p>2 <i>Streptococcus pneumoniae</i> 1 <i>Streptococcus salivarius</i> 1 <i>Streptococcus suis</i> 1 <i>Streptococcus mitis</i>, <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1 <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Propionibacterium acnes</i> 3 <i>Staphylococcus epidermidis</i>† 1 <i>Propionibacterium acnes</i> † Uno retirado del análisis PP</p>	<p>Grupo B Colirio placebo x 5* Inyección de cefuroxima intracameral</p> <p>2 <i>Staphylococcus epidermidis</i></p>
<p>Grupo C Levofloxacin colirio al 0,5% x 5* Sin inyección intracameral</p> <p>1 <i>Streptococcus salivarius</i> 1 <i>Streptococcus sanguinis</i> 1 <i>Streptococcus oralis</i> 1 <i>Staphylococcus aureus</i> 2 <i>Staphylococcus epidermidis</i> 1 <i>Staphylococcus hominis/haemolyticus</i></p>	<p>Grupo D Levofloxacin colirio al 0,5% x 5* Inyección de cefuroxima intracameral</p> <p>1 <i>Staphylococcus warneri</i></p>

* Una gota 1 hora antes de la cirugía, 1 gota media hora antes de la cirugía, 1 gota inmediatamente después de la operación, 1 gota 5 minutos después y 1 gota 5 minutos más tarde. Todos los grupos recibieron povidona yodada al 5% (Betadine) antes de la cirugía y se les administró levofloxacin al 0,5% en colirio entre los días 1 a 6 después de la cirugía, 4 veces al día.

ESPECTRO MICROBIANO DE LA ENDOFTALMITIS: INFORMES RECIENTES

Los microorganismos identificados con mayor frecuencia en la endoftalmitis postoperatoria varían en diferentes áreas geográficas, como se comenta en mayor detalle a continuación. No obstante, en un informe reciente del norte de California² se ofrece una interesante comparación con el estudio de la ESCRS realizado en Europa, en términos de etiología bacteriana y también de otros resultados. La Tabla 4 muestra la preponderancia de especies de *Staphylococcus* y de *Streptococcus*, con unas tasas de incidencia comparables en ambos estudios.

En Suecia, donde se ha utilizado ampliamente cefuroxima intracameral, el Registro Sueco de Cataratas efectúa un seguimiento rutinario de los microorganismos aislados en casos de endoftalmitis postoperatoria. El informe reciente de Friling y colaboradores³ presenta resultados de seis años, que se muestran en la Tabla 5.

En este caso, el uso rutinario de cefuroxima intracameral podría haber provocado un cambio en la preponderancia de especies aisladas en casos de endoftalmitis, como se ha descrito en la extensa serie sueca. Un cambio en la preponderancia podría alterar la presentación clínica y requerir ajustes en el tratamiento. Un análisis cuidadoso de estos datos muestra que es probable que la incidencia absoluta de infecciones enterocócicas no haya aumentado durante los años, sino que solo haya aumentado en proporción a las tasas relativamente menores de infección observadas ahora por SCN y otros microorganismos más habituales.

Tabla 4. Comparación de los microorganismos aislados en los estudios de la ESCRS y de Shorstein

	ESCRS ¹	SHORSTEIN et al. ²
Estafilococos		
Antibiótico IC	3/8.000	0/3.653
Ningún antibiótico IC	8/8.000	5/3.653
Estreptococos		
Antibiótico IC	0/8.000	0/3.653
Ningún antibiótico IC	8/8.000	5/3.653

Tabla 5. Microorganismos identificados en muestras de endoftalmitis, Estudio Nacional Sueco

Especie	(n)	(%)
Enterococos	42	31%
ECN	35	26%
Otros estreptococos	9	7%
Otros grampositivos	8	6%
<i>Pseudomonas</i>	10	7%
Enterobacterias	7	5%
Otros gramnegativos	2	1%
Cultivo +, sin informe de especie	2	1%
Ningún crecimiento	17	13%
Cultivo no realizado	3	2%
Total	135	100%

Adaptado de Friling et al. 2013

ESPECTRO MICROBIANO DE LA ENDOFTALMITIS EN VARIAS REGIONES

El espectro microbiológico de la endoftalmitis después de cataratas presenta amplias variaciones geográficas, como se observa en las series reflejadas en la Tabla 6. En países como la India y China, el porcentaje de casos fúngicos y

gramnegativos puede ser mucho mayor [Anand 2000] que en Europa y EE.UU., mientras que se informa de una tasa mayor de infecciones estreptocócicas en Europa que en EE.UU. (La menor tasa de infecciones estreptocócicas observada en el EVS podría deberse al hecho de que se excluyó la mayoría de los casos más graves; comentado con mayor detalle más adelante).

Tabla 6. Etiología (%) de la endoftalmitis postoperatoria en varias regiones

MICROBIOS	EVS ¹	GB ²	PAÍSES BAJOS ³	INDIA ⁴	INDIA ⁵	CHINA ⁶
GRAMPOSITIVOS		93,4			53,1	73,9
SCN	70	62,3	53,6	18,6	33,3	45,5
<i>S. AUREUS</i>	10	4,9	12	11,4		12,4
ESPECIES DE ESTREPTOCOCOS	9	19,6	19	2,9	10,3	6,2
ESPECIES DE ENTEROCOCOS	2	3,3	1,8	1,4		7,2
OTROS GRAMPOSITIVOS	3	3,3	5,2	10		2,6
GRAMNEGATIVOS	6	6,6	6	42	26,2	13,4
FÚNGICOS	-	-	-	7,1	16,7	12,7

Obsérvese que se obtuvieron cultivos polimicrobianos y que no se identifican por separado.

1 Adaptado de Han et al. 1996.

2 Adaptado de Mollan et al. 2007.

3 Adaptado de Pijl et al. 2010.

4 Adaptado de Jambulingam et al. 2010.

5 Adaptado de Kunimoto et al. 1999. "Grampositivos" incluye un 46,8% de cocos y un 6,3% de bacilos.

Los SCN se especifican como *S. epidermidis*. *Ps. aeruginosa* constituyó el 19,8% de los microbios "gramnegativos".

6 Adaptado de Sheng et al. 2011.

S. AUREUS (SARM) Y S. EPIDERMIDIS (SERM) RESISTENTES A METICILINA Y AUMENTO DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS TÓPICOS HABITUALES

Cada vez se está prestando una mayor atención al problema de una posible infección por SARM y SERM a medida que aparece un mayor número de estas cepas resistentes en cultivos de endoftalmitis de todo el mundo. En 2010, Major y colaboradores del Bascom Palmer Eye Institute, EE.UU., comunicaron que se detectó SARM en el 41% de 32 casos de endoftalmitis causados por *Staphylococcus aureus* (después de diferentes cirugías oculares) en una serie retrospectiva del 1 de enero de 1995 al 1 de enero de 2008. Cabe señalar que los aislados de SARM mostraron una tasa de resistencia del 62% a las fluoroquinolonas de cuarta generación moxifloxacino y gatifloxacino [según la Fig. 1, Major et al., AJO 2010]. En esta serie, al igual que en el informe Ocular TRUST, los SARM fueron altamente sensibles a trimetoprima, pero escasamente sensibles a fluoroquinolonas y otros fármacos. En el Ocular TRUST, solo el 15,2% de los SARM era sensible a las fluoroquinolonas estudiadas.

La incidencia notificada de SARM/SERM en infecciones oculares varía según la región del mundo, y varios informes recientes de Asia han hallado proporciones relativamente altas en muestras conjuntivales. Se anima al lector a estar atento a las tendencias locales de resistencia/sensibilidad bacteriana. El mapa siguiente muestra la proporción de aislados de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en los países participantes de Europa. (Obsérvese que las tasas de resistencia indicadas podrían haber variado, o haber sido mayores, durante el período del estudio de la ESCRS, en relación con las medidas de control de infecciones implementadas.)

No obstante, no se produjeron casos de endoftalmitis por SARM en el estudio de la ESCRS (se excluyó del estudio a pacientes de alto riesgo, como los que viven en residencias de ancianos)⁴. Cabe señalar que todos los estreptococos aislados eran resistentes a gentamicina, lo que se corresponde con la escasa actividad de este fármaco contra los mismos. En el estudio de Shorstein y colaboradores² solo se identificó un caso de SARM, que en 2008 afectó a un paciente que no había recibido ningún antibiótico intracamerar pero que sí recibió gotas de tobramicina postoperatorias.

5 INCIDENCIA DE ENDOFTALMITIS DESPUÉS DE CIRUGÍA DE CATARATAS

Las tasas actuales de endoftalmitis se han reducido considerablemente en los países en los cuales se adoptó la inyección intracameral como método profiláctico rutinario en la cirugía de cataratas. La mayoría de los centros utilizó cefuroxima intracameral tras la publicación de los resultados del estudio de la ESCRS en 2007 y los informes iniciales de Suecia.

La Tabla 7 muestra la extraordinaria reducción en los últimos años de las tasas descritas de endoftalmitis

postoperatoria, desde tasas próximas al 0,3%-1,2% antes del empleo de cefuroxima intracameral, hasta tasas de tan solo el 0,014%-0,08% después de la introducción de cefuroxima intracameral a la finalización de la cirugía; unas tasas de endoftalmitis postoperatoria aproximadamente 7 a 28 veces menores, en conjunto.

En la Tabla 8 también se muestran resultados de tres series en las cuales se inyectó cefazolina intracameral a la finalización de la cirugía de cataratas.

Tabla 7. Incidencia descrita (% , número de pacientes) de endoftalmitis postoperatoria con/sin uso de cefuroxima intracameral (IC)

CON CEFUROXIMA IC	SIN CEFUROXIMA IC	PAÍS	REFERENCIA (número de pacientes)
0,048	0,35 ^a	Suecia	Lundstrom, ⁵ 2007 - (225.000)
0,05	0,35	9 países ^b	Estudio de la ESCRS, ¹ 2007 - (16.000)
0,044 (2.289) ^c	1,238 (2.826) ^c	Francia	Barreau, ⁶ 2012 - (5.115 en total) ^c
0,08 (3.971) ^d	0,55 (4.219) ^d	Sudáfrica	Van der Merwe, ⁷ 2012 (8.190 en total) ^d
0,014 ^e	0,31 ^f	Estados Unidos	Shorstein, ² 2013 (16.264) ^{e,f}
0,043 (7.057) ^g	0,59 (6.595) ^g	España	García-Sáenz, ⁸ 2010 - (13.652 en total) ^g
0,039 (12.868) ^h	0,59 (6.595) ^h	España	Rodríguez-Caravaca, ⁹ 2013 (19.463) ^h
0,027 (455.054) ⁱ	0,39 ⁱ	Suecia	Friling, ³ 2013 (464.996)

a. En un subgrupo de 11.000 pacientes sin cefuroxima intracameral.

b. Los países incluían Alemania, Austria, Bélgica, España, Italia, Polonia, Portugal, Reino Unido y Turquía.

c. Después del uso de cefuroxima IC, 2006-2008 en 2.289 pacientes; antes del uso de cefuroxima IC, 2003-2006, en 2.826 pacientes.

d. Después del uso de cefuroxima IC, 2006-2009 en 3.971 pacientes; antes del uso de cefuroxima IC, 2003-2006, en 4.219 pacientes.

e. Tasas para el período en el cual se empleó cefuroxima IC en todos los pacientes a menos que se sospechara alergia cuando se sustituyó por moxifloxacino IC o vancomicina IC.

f. Tasas antes del uso de cefuroxima IC.

g. Después del uso de cefuroxima IC, 2005-2008 en 7.057 pacientes; antes del uso de cefuroxima IC, 1999-2005, en 6.595 pacientes.

h. Tasas para 1999-octubre de 2005, antes del uso de cefuroxima IC y para octubre de 2005-2012, después del inicio de cefuroxima IC. Esta serie amplía la base de pacientes de García Sáenz de 2010.

i. Cefuroxima 1 mg utilizada en 455.054 casos (0,026%); moxifloxacino 0,2 mg utilizado en 6.897 casos (0,029%); aproximadamente en el 4% de casos se combinó cefuroxima 1 mg y ampicilina 100 µg.

Tabla 8. Incidencia descrita (% , número de pacientes) de endoftalmitis postoperatoria con/sin uso de cefazolina intracameral

CON CEFAZOLINA IC	SIN CEFAZOLINA IC	PAÍS	REFERENCIA (número de pacientes)
0,01 (20.638) ^a	0,064 (29.539) ^a	Singapur	Tan, 2012 (50.177)
0,05 (13.305) ^b	0,63 (11.696) ^b	España	Romero-Aroca, 2012 (25.001)
0,047 (12.649) ^c	0,422 (5.930) ^c	España	Garat 2009 (18.579)

a. Entre julio de 1999 y junio de 2006, al final de la cirugía se administró cefazolina subconjuntival y otros fármacos. Entre julio de 2006 y el 30 de junio de 2010, cefazolina se cambió a inyección intracameral.

b. Entre enero de 1996 y diciembre de 2002, no se administró cefazolina intracameral. Entre enero de 2003 y diciembre de 2009, los pacientes recibieron 1 mg de cefazolina intracameral al final de la cirugía.

c. Entre enero de 2002 y diciembre de 2003, no se administró cefazolina intracameral. Entre enero de 2004 y diciembre de 2007, los pacientes recibieron 2,5 mg de cefazolina intracameral al final de la cirugía.

TASAS HISTÓRICAS BASALES DE ENDOFTALMITIS

Las tasas basales de endoftalmitis postoperatoria descritas han fluctuado en los últimos 50 años, en paralelo a los avances en las técnicas quirúrgicas, como EICC sin sutura, EICC con sutura, EECC con LIO y suturas, facoemulsificación, inicialmente con ampliación de la incisión para introducir LIO rígidas, y después facoemulsificación con LIO con pequeña incisión, entre otros factores. La utilización y la mejora de los microscopios quirúrgicos también han contribuido de forma sustancial a la calidad global de la intervención quirúrgica.

A principios del siglo XX, la incidencia de endoftalmitis después de cirugía de cataratas era bastante alta, aproximadamente del 10%. La aparición de la EECC (extracción extracapsular de la catarata) mediante una incisión escleral o limbal, junto con la mejora de la higiene, permitieron reducir esta tasa de infección (en torno a 1970-1990) hasta aproximadamente el 0,12% en Europa y el 0,072% en Estados Unidos. En la década de 1990 a 2000, las tasas notificadas de endoftalmitis variaron ampliamente, y en realidad aumentaron después de la introducción de la facoemulsificación y las incisiones en córnea clara (ICC), describiéndose en algunos estudios retrospectivos tasas entre el 0,3% y el 0,5%.

En los últimos años se ha producido cierta controversia en torno a las tasas de endoftalmitis en centros quirúrgicos de EE.UU. que afirmaban haber obtenido unas tasas tan bajas como las de los países europeos que utilizan inyección intracameral, presuntamente debido a su uso más intensivo de gotas antibióticas perioperatorias en lugar de inyección intracameral. No obstante, estos informes reflejaron series o centros individuales, eran retrospectivos y no de tipo

poblacional. Un análisis de endoftalmitis postoperatoria derivado de la base de datos Medicare de EE.UU. de 2003-2004 mostró que las tasas de endoftalmitis podían variar sustancialmente entre cada estado y con la frecuencia de intervenciones por cirujano [Keay 2012].

En un reciente informe de EE.UU.², la tasa “basal” en esa región del norte de California, antes de la implementación de antibióticos intracamerales, era muy similar a la tasa del Grupo A (control) del estudio de la ESCRS (cerca del 0,35%), lo que sugiere que esta cifra podría estar más próxima a una verdadera tasa “basal”. Estos dos estudios también se ajustan al informe sueco⁵, en el cual las tasas basales de endoftalmitis postoperatoria eran muy similares (0,31%, Shorstein; 0,35%, Grupo A del estudio de la ESCRS; 0,35%, subgrupo de Lundstrom sin cefuroxima IC). En las Tablas 7 y 8 se muestran diferentes tasas basales de endoftalmitis, todas por encima del 0,3%, prevalentes *antes de* la implementación de la inyección intracameral en la cirugía de cataratas.

Actualmente los resultados señalan que, en realidad, las tasas varían en diferentes regiones del mundo, centros quirúrgicos y poblaciones. Además, cada cirujano se enfrenta a la posibilidad de que existan factores de riesgo específicos que puedan afectar a cualquier paciente e incrementar el riesgo de infección.

Fuera de Europa y Norteamérica, es posible que la necesidad de abordar el problema de la endoftalmitis postoperatoria sea incluso más urgente, ya que las tasas de infección en países en vías de desarrollo suelen ser mayores y los microbios infecciosos son más difíciles de tratar.

REDUCCIÓN DE LAS TASAS DE ENDOFTALMITIS DESPUÉS DEL INICIO DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA INTRACAMERAL

Todavía más importante es el resultado universal de que, al iniciar la profilaxis con una inyección intracameral de 1 mg de cefuroxima a la finalización de la cirugía de cataratas, se obtiene un beneficio clínico en la reducción de las tasas de endoftalmitis postoperatoria de varios órdenes de magnitud. En las Tablas 7 y 8 se muestra la reducción radical de las tasas de infección después de que los antibióticos intracamerales se convirtieran en la intervención profiláctica de referencia.

El informe reciente de Rodríguez-Caravaca y colaboradores⁹ de España, que amplía el estudio de 2010 de García-Sáenz, muestra que las tasas de endoftalmitis se redujeron del 0,59% al 0,039% (5/12.868 casos) después de la adición de cefuroxima intracameral (Tabla 7). En 6.595 casos durante el período de 1999 a octubre de 2005, la tasa de endoftalmitis era del 0,59% (39/6.595 casos), cuando la pauta profiláctica incluía PVI (o clorhexidina), oxofloxacino postoperatorio al 0,3% y gotas de dexametasona al 0,1%, y gentamicina 20 mg subconjuntival en casos de anestesia retrobulbar. Durante el período de octubre de 2005 a diciembre de 2012, se añadió cefuroxima 1 mg intracameral (o vancomicina en pacientes alérgicos) a la pauta, con unas tasas subsiguientes de endoftalmitis aproximadamente 15 veces menores.

La actualización de 2013 del Registro Nacional Sueco de Cataratas³ comunica una incidencia del 0,029% en 464.996 operaciones de cataratas en un período de seis años, y también muestra que la adición de profilaxis con colirio antibiótico no aportó un beneficio clínico claro frente a la intervención antibiótica intracameral.

Informe de Shorstein y colaboradores (Estados Unidos) de 2013

Un reciente e interesante informe de Estados Unidos² presenta datos de un centro del norte de California que permiten efectuar una comparación con los resultados del estudio de la ESCRS en Europa.

El estudio de EE.UU. examinó las tasas de endoftalmitis en tres períodos de tiempo que reflejaban un incremento gradual del uso de cefuroxima IC (Tabla 9): antes de septiembre de 2007, sin inyección intracameral; entre septiembre de 2007 y diciembre de 2009, administración de 1 mg de cefuroxima, excepto en casos de ruptura de cápsula posterior o sospecha de alergia a penicilina/cefalosporina; entre enero de 2010 y diciembre de 2011, administración de antibióticos intracamerales en todos los ojos, incluidos aquellos con ruptura de cápsula posterior y sospecha de alergia a penicilina/cefalosporina (en esos casos de alergia se utilizó moxifloxacino o vancomicina).

Tabla 9. Reducción de las tasas de endoftalmitis con el aumento del uso de antibióticos intracamerales

Reducción de la tasa de endoftalmitis postoperatoria después de la introducción de antibióticos intracamerales en un Departamento de Oftalmología del norte de California.		
Tasas de endoftalmitis		
2007	Antes de cefuroxima IC	0,31%
2007-2009	Excluida alergia/PCR	0,143% 2,2x
2010-2011	Todos los pacientes	0,014% 10,2x

Adaptado de la referencia²

La reducción global de las tasas de endoftalmitis, entre el período anterior a la inyección IC y cuando todos los pacientes recibieron las inyecciones IC, pasó del 0,31% al 0,014%, 22 veces menor. (Este informe también subraya la eficacia de la cefuroxima intracameral en casos de ruptura de la cápsula posterior.) Estos datos avalan claramente los resultados del estudio de la ESCRS acerca de la inyección intracameral, especialmente porque el uso de gotas antibióticas tópicas no se restringió en el estudio de EE.UU.

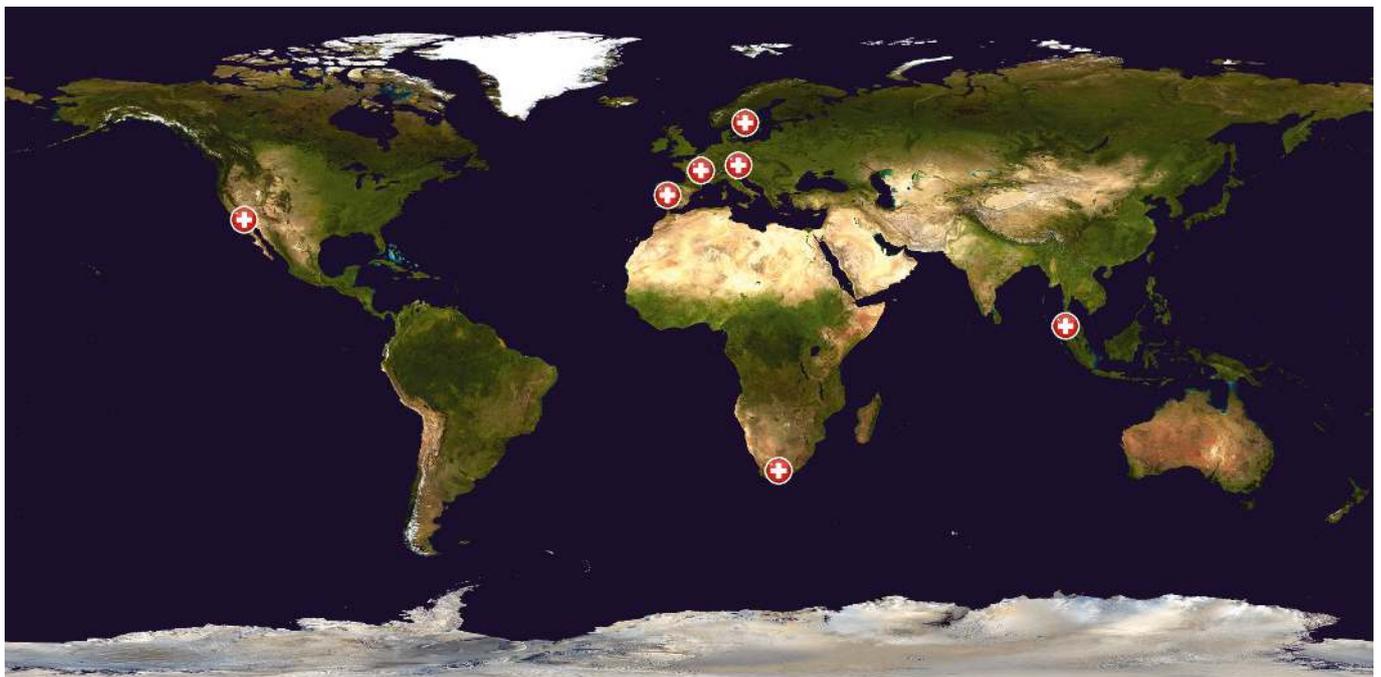
Un estudio reciente de Singapur también avala el uso de la inyección intracameral usando cefazolina en lugar de cefuroxima. Tan y colaboradores (2012) (Tabla 8) evaluaron

las tasas de endoftalmitis postoperatoria antes y después del inicio de cefazolina intracameral a la finalización de la cirugía. La profilaxis previamente incluía cefazolina subconjuntival, gentamicina y dexametasona; la cefazolina subconjuntival se cambió después a inyección de cefazolina intracameral, y el resto de las intervenciones siguió siendo similar. Las tasas de endoftalmitis antes de cefazolina IC eran del 0,064% (29.539 pacientes), pero se redujeron al 0,01% (20.638 pacientes) al añadir cefazolina intracameral a las pautas profilácticas, unas tasas de endoftalmitis unas 6 veces menores.

Romero-Aroca⁹ también describe resultados antes y después de la administración rutinaria de una inyección de cefazolina intracameral a la finalización de la cirugía de cataratas. Después del inicio de la inyección intracameral (previa al estudio de la ESCRS), las tasas de endoftalmitis postoperatoria fueron unas 12 veces menores (Tabla 8). Garat (2009) describió unas tasas de endoftalmitis postoperatoria casi 9 veces menores al iniciar la administración de cefazolina intracameral después de procedimientos de facoemulsificación.

Estas adiciones más recientes a la literatura, procedentes de todo el mundo (Figura 2), siguen avalando los resultados fundamentales del estudio de la ESCRS sobre la profilaxis de la endoftalmitis y el beneficio clínico de la inyección de cefuroxima intracameral.

Figura 2. Series de pacientes publicadas que utilizaron profilaxis antibiótica intracameral



6 EL ESTUDIO EVS (VITRECTOMIA EN ENDOFTALMITIS)

Un antecedente importante para el estudio de la ESCRS fue el Estudio de vitrectomía en endoftalmitis¹⁰ (EVS) realizado en Estados Unidos entre 1990 y 1995, dirigido por Bernard Doft, con el apoyo del Instituto Nacional de la Visión (NEI). Su propósito consistía en: investigar el papel de la vitrectomía vía *pars plana* inicial en el tratamiento de la endoftalmitis bacteriana postoperatoria, determinar el papel de los antibióticos intravenosos en el tratamiento y determinar qué factores, distintos del tratamiento, podrían predecir los resultados en la endoftalmitis bacteriana postoperatoria.

En el estudio se asignó aleatoriamente a los pacientes, que desarrollaron endoftalmitis aguda después de cirugía de cataratas, a antibióticos intravítreos y a uno de 4 grupos de tratamiento, en un diseño factorial 2 x 2, para evaluar el papel de la vitrectomía y antibióticos intravenosos, del modo siguiente:

- 1) Vitrectomía + antibiótico intravenoso
- 2) Vitrectomía, sin antibióticos intravenosos
- 3) Biopsia por punción + antibiótico intravenoso
- 4) Biopsia por punción, sin antibiótico intravenoso

Vitrectomía: los resultados de agudeza visual y transparencia de los medios oculares a los 9 meses de la vitrectomía fueron los siguientes:

- los pacientes que presentaban agudeza visual de movimiento de manos o mejor no se beneficiaron de una vitrectomía inmediata; sin embargo,
- los pacientes que presentaban AV con solo percepción luminosa (PL) se beneficiaron de forma sustancial de una vitrectomía inmediata, con:
 - una frecuencia 3 veces mayor de alcanzar una visión 20/40 o mejor

- el doble de la frecuencia de alcanzar una visión 20/100 o mejor
- reducción a la mitad de la frecuencia de pérdida visual grave hasta < 5/200.

Antibiótico intravenoso: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la agudeza visual final ni en la transparencia de los medios oculares entre pacientes que recibieron antibióticos sistémicos o no.

El estudio llegó a la conclusión de que los pacientes que presentaban visión de movimientos de la mano o mejor podían tratarse con punción o biopsia; los pacientes que presentaban visión de solo percepción luminosa debían considerarse para una VPP (vitrectomía vía *pars plana*) inmediata; los antibióticos intravenosos no tuvieron un beneficio probado. En el presente documento se presentan los resultados del estudio EVS para ofrecer una perspectiva histórica (aunque quizá no reflejen la práctica clínica actual).

En el estudio EVS se excluyeron los casos más graves (aquellos con una agudeza visual de no PL a la presentación, o una transparencia de los medios oculares que se consideró insuficiente para efectuar una vitrectomía segura). De los 855 pacientes con endoftalmitis dentro de las 6 semanas tras la cirugía de catarata, 510 cumplían los criterios de elegibilidad y finalmente se incluyó a 420. Esto podría haber inclinado los resultados hacia un desenlace más favorable.

Aunque estos fueron los resultados del estudio EVS, publicado en 1995, sus conclusiones no reflejan necesariamente las recomendaciones actuales de la ESCRS. Más adelante se abordan en mayor detalle aspectos de este estudio, y el posible papel de los antibióticos administrados a nivel sistémico.

7 EL ESTUDIO DE LA ESCRS SOBRE LA PROFILAXIS DE LA ENDOFTALMITIS DESPUÉS DE CIRUGÍA DE CATARATAS

La literatura médica ofrece datos limitados para que los clínicos puedan tomar decisiones racionales e informadas sobre las intervenciones profilácticas disponibles para la cirugía de cataratas. Dado que se requieren enormes cifras de pacientes para organizar ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados, no es probable que se realicen muchos de estos ensayos. Solo existe un estudio que se haya enfrentado a este reto y que haya producido resultados estadísticamente significativos que definen claramente el valor de una única intervención, la inyección intracameral.

El estudio de la ESCRS sobre profilaxis en la endoftalmitis postoperatoria después de cirugía de cataratas presentó sus resultados en 2007, describiendo las tasas de endoftalmitis en cuatro grupos de estudio para evaluar los efectos de cuatro pautas profilácticas perioperatorias¹. El estudio se diseñó principalmente para responder a una pregunta fundamental: ¿los antibióticos perioperatorios previenen la endoftalmitis y, en tal caso, cómo deberían administrarse (es decir, por vía intracameral o tópica)? Además, el estudio contribuyó a

determinar la tasa basal de endoftalmitis postoperatoria en los países europeos participantes.

DISEÑO DEL ESTUDIO DE LA ESCRS

El estudio de la ESCRS evaluó los efectos de una inyección intracameral de cefuroxima 1 mg a la finalización de la cirugía, y comparó las tasas de endoftalmitis postoperatoria con otros grupos de estudio, que incluyeron gotas antibióticas perioperatorias, y controles. Los grupos de estudio se muestran en la Tabla 10 de la página opuesta. El estudio de la ESCRS incluyó a más de 16.000 pacientes de 23 centros médicos de 9 países europeos, y pudo determinar el efecto profiláctico de cuatro intervenciones con un diseño factorial 2 x 2 de forma prospectiva y aleatorizada. Por motivos éticos, no se ofreció una inyección intracameral de placebo; no obstante, se enmascaró la administración de gotas antibióticas tópicas (levofloxacino).

Los 4 grupos del estudio recibieron PVI (povidona yodada) preoperatoria estándar, así como gotas de levofloxacino tópicos cuatro veces al día en el postoperatorio durante 6 días. El grupo (Grupo A) que recibió solamente estos tratamientos básicos se consideró el grupo “control”, ya que los principios éticos exigían que fuera un grupo de “tratamiento mínimo” en lugar de un control absoluto. Las variables eran: 1) la inyección intracameral de 1 mg de cefuroxima a la finalización de la cirugía y 2) la administración de una pauta intensiva de dosis pulsadas de 3 gotas de levofloxacino, administrándose cada gota con 5 minutos de diferencia, también a la finalización de la cirugía, junto con dos gotas administradas en el preoperatorio, con 30 minutos de diferencia (30 y 60 minutos antes de la cirugía). El diseño del estudio permitió efectuar comparaciones cruzadas de los 4 grupos.

El criterio de valoración del estudio fue la aparición de endoftalmitis infecciosa, ya fuera probada o supuesta. Se recogieron muestras para la realización de pruebas analíticas de la cámara anterior y la cavidad vítrea, para tinción de Gram, cultivo y PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Si cualquiera de las 3 pruebas analíticas era positiva, se consideraba que el paciente tenía una endoftalmitis infecciosa probada.

El estudio de la ESCRS añadió el uso de la PCR a los métodos analíticos tradicionales de tinción de Gram y cultivo microbiológico para identificar los microorganismos causantes en casos de endoftalmitis postoperatoria. Se enviaron muestras de 24 unidades de oftalmología a 9 laboratorios de microbiología y 2 laboratorios europeos de biología molecular (Regensburg, Alemania y Alicante, España). De los 29 casos de supuesta endoftalmitis en 16.603 pacientes, 20 casos presentaban endoftalmitis infecciosa probada mediante uno o más de los métodos analíticos. De estos, 14 de 20 tenían

Tabla 10. Diseño factorial 2 x 2 del estudio de la ESCRS



cultivos positivos y todos menos uno también resultaron positivos por PCR. Los 6 restantes de esos 20 resultaron positivos por PCR, pero negativos por tinción de Gram o cultivo. Nueve de 29 pacientes siguieron dando resultados negativos con cualquier método analítico.

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LA ESCRS

El estudio de la ESCRS determinó que el riesgo de contraer endoftalmitis postoperatoria se redujo de forma significativa, aproximadamente en un factor de 5, con una inyección intracameral de 1 mg de cefuroxima a la finalización de la cirugía ($p = 0,001$ para una endoftalmitis supuesta; $p = 0,005$ para una endoftalmitis probada). Entre los 4 grupos del estudio de la ESCRS se observó la menor incidencia en el Grupo D, en que se utilizó cefuroxima intracameral y levofloxacino tópico perioperatorio. Esta tasa era del 0,049% para una presunta endoftalmitis y del 0,025% para una endoftalmitis probada. Las tasas de endoftalmitis en los 4 grupos del estudio se presentan en la Tabla 11.

Se produjeron cinco casos de endoftalmitis en los grupos tratados con cefuroxima en el estudio de la ESCRS. Incluyeron 3 estafilococos coagulasa-negativos (SCN) clasificados como resistentes a cefuroxima (véase el apartado anterior sobre Microbiología). En el subanálisis, el beneficio de la cefuroxima fue mayor contra cepas de estreptococos que contra cepas de SCN, aunque podrían haberse producido algunos efectos aditivos entre las gotas de levofloxacino tópico y cefuroxima.

Aunque el estudio de la ESCRS se realizó en varios países europeos, no se detectaron casos de SARM ni endoftalmitis debidos a microorganismos gramnegativos, ni se produjeron casos de endoftalmitis por cepas estreptocócicas en los grupos tratados con cefuroxima.

Una observación importante en estos resultados fue la proporción de infecciones estreptocócicas, ya que las cepas virulentas de estos microorganismos que exudan exotoxinas, o derivados tóxicos, son especialmente destructivas para los tejidos oculares. Esto se aprecia claramente en la Tabla 12, en la cual se comparan los resultados visuales en casos de infección estafilocócica frente a estreptocócica. La infección por estreptococos se inició antes y conllevó unos resultados visuales peores¹¹.

Aparte de los resultados esenciales en torno al valor de la inyección intracameral, en el estudio también se evaluaron ciertos factores de riesgo. El uso de ICC frente a la técnica del túnel escleral se asoció a un riesgo de endoftalmitis postoperatoria 5,88 veces mayor; el material óptico de la LIO de silicona (frente a acrílicas), a un riesgo 3,13 veces mayor; y las complicaciones quirúrgicas, a un riesgo 4,95 veces mayor. Una mayor experiencia de los cirujanos y el género masculino de los pacientes también se asociaron a unas tasas más elevadas de endoftalmitis.

Las características de los casos de endoftalmitis se describieron en una publicación posterior¹¹. En la Tabla 13 se muestra el tiempo hasta la aparición de los signos y síntomas en los 29 casos de endoftalmitis que se produjeron en los 4 grupos del estudio. No se produjeron casos de endoftalmitis de inicio precoz (1-3 días) en los grupos del estudio de la ESCRS que recibieron cefuroxima intracameral. Entre los 7 casos que se produjeron entre los 4-7 días, 5 ocurrieron en

grupos del estudio que no recibieron cefuroxima intracamerar. Los casos que se presentaron a los 8-14 días incluyeron un caso probado de endoftalmitis en el Grupo B (*S. epidermidis* asociada a mala cicatrización de la herida); un caso no probado tratado con cefuroxima se asoció a una complicación quirúrgica. En el Grupo A de control se produjeron dos casos

probados de inicio tardío (> 14 días) y dos casos no probados que no recibieron cefuroxima intracamerar. En el siguiente apartado que trata el diagnóstico de la endoftalmitis aguda se incluye una comparación de los resultados de la ESCRS y del EVS a este respecto.

Tabla 11. Incidencia de endoftalmitis en los grupos del estudio de la ESCRS¹

<p>Grupo A</p> <p>Intención de tratar Número de pacientes 4.054</p> <p>Tasas de incidencia (%) Total: 0,345 (IC 95%, 0,119-0,579) Probada: 0,247 (IC 95%, 0,118-0,453)</p> <p>Por protocolo Número de pacientes 3.990</p> <p>Tasas de incidencia (%) Total: 0,326 (IC 95%, 0,174-0,557) Probada: 0,226 (IC 95%, 0,103-0,428)</p>	<p>Grupo B</p> <p>Intención de tratar Número de pacientes 4.056</p> <p>Tasas de incidencia (%) Total: 0,074 (IC 95%, 0,015-0,216) Probada: 0,049 (IC 95%, 0,006-0,178)</p> <p>Por protocolo Número de pacientes 3.997</p> <p>Tasas de incidencia (%) Total: 0,075 (IC 95%, 0,016-0,219) Probada: 0,050 (IC 95%, 0,006-0,181)</p>
<p>Grupo C</p> <p>Intención de tratar Número de pacientes 4.049</p> <p>Tasas de incidencia (%) Total: 0,247 (IC 95%, 0,119-0,454) Probada: 0,173 (IC 95%, 0,070-0,356)</p> <p>Por protocolo Número de pacientes 3.984</p> <p>Tasas de incidencia (%) Total: 0,251 (IC 95%, 0,120-0,461) Probada: 0,176 (IC 95%, 0,071-0,362)</p>	<p>Grupo D</p> <p>Intención de tratar Número de pacientes 4.052</p> <p>Tasas de incidencia (%) Total: 0,049 (IC 95%, 0,006-0,178) Probada: 0,025 (IC 95%, 0,001-0,137)</p> <p>Por protocolo Número de pacientes 4.000</p> <p>Tasas de incidencia (%) Total: 0,050 (IC 95%, 0,006-0,181) Probada: 0,025 (IC 95%, 0,001-0,139)</p>

Los tratamientos de los grupos del estudio se describen en la Tabla 3

Tabla 12. Resultados visuales relacionados con cepas bacterianas en el estudio de la ESCRS

<p>INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS</p> <p>Rango de AV final en 11 casos: 6/6-6/24 (20/20-20/80) No hubo casos de ceguera legal, es decir: 6/60 (20/200) o menos</p>
<p>INFECCIONES ESTREPTOCÓCICAS</p> <p>Rango de AV final en 8 casos: intervalo de 6/6 - sin percepción luminosa (NPL) 5 casos de ceguera legal Los 5 casos se debieron a estreptococos Ninguno de los 5 casos había recibido cefuroxima</p>

Tabla 13. Tiempo hasta la aparición de signos y síntomas en 29 casos de endoftalmitis (estudio de la ESCRS)

DÍAS HASTA EL INICIO	CASOS		
	Total	Probados	No probados
1-3	9	8	1
4-7	9	7	2
8-14	7	3	4
> 14	4	2	2

Adaptado de la referencia 11

8 ADOPCIÓN DE CEFUROXIMA INTRACAMERAL COMO PROFILAXIS DE LA ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA

La Figura 2 de la página 9 muestra el número de centros y países que han comunicado un beneficio de la cefuroxima intracameral como profilaxis rutinaria durante la cirugía de cataratas. Además, estos informes atestiguan la drástica reducción de las tasas de endoftalmitis después de que se iniciara la práctica. Aparte de los centros de los 9 países incluidos en el estudio de la ESCRS, Suecia, Francia, Sudáfrica, Singapur y una región de Estados Unidos describen el uso rutinario de cefuroxima intracameral u otro antibiótico al término de la cirugía de cataratas.

Debido a los resultados de Suecia, actualmente los cirujanos suecos administran rutinariamente una inyección intracameral de 1 mg de cefuroxima en 0,1 ml de solución salina al final de la cirugía por facoemulsificación. La técnica, desarrollada en Suecia^{12, 13}, ha generado datos de más de 1 millón de pacientes^{3, 5}, existiendo tanto estudios retrospectivos como prospectivos que avalan la eficacia de la inyección de cefuroxima intracameral.

En un informe reciente¹⁴ se analizó la tasa de adopción de la inyección de cefuroxima intracameral al final de cirugía de cataratas en Europa. En total, en la encuesta participaron 193 cirujanos oftálmicos; el 74% declaró que utiliza antibióticos

intracamerales siempre o de forma habitual en operaciones de cataratas. Esto refleja un incremento sustancial respecto a la tasa de uso de aproximadamente el 60% citada en la encuesta realizada entre los miembros de la ESCRS en 2010 [Leaming 2011], y un aumento respecto a la tasa de uso de cefuroxima del 55% citada entre cirujanos oftálmicos del Reino Unido en 2009 [Gore 2009]. La adopción de antibióticos intracamerales en Estados Unidos entre los miembros de la ASCRS, en la misma encuesta de Leaming de 2010, se mantuvo en un nivel más bajo, casi un 23%, y no había aumentado sustancialmente respecto a los datos de 2007 [Chang 2007]; no obstante, aproximadamente el 82% de los encuestados de la ASCRS indicó que probablemente utilizaría antibióticos intracamerales si estuvieran disponibles en el mercado. El motivo citado con mayor frecuencia para no utilizarlos fue simplemente la no disponibilidad en el mercado de un producto adecuado.

Las guías de práctica clínica (Preferred Practice Patterns) publicadas por la Academia Americana de Oftalmología en 2011 indican que “solo los antibióticos intracamerales administrados al final del caso garantizan niveles antibióticos por encima de los umbrales durante un período de tiempo prolongado” (AAO).

CEFUROXIMA

La cefuroxima pertenece a la clase de antibióticos betalactámicos con una fuerte actividad contra bacterias grampositivas normalmente implicadas en la endoftalmitis postoperatoria como especies de *Streptococcus* y de *Staphylococcus* (excepto SARM, SERM y *Enterococcus faecalis*). Actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse a sitios de PBP (proteína de unión a penicilina), lo que provoca la lisis de dichas células. Muchas bacterias gramnegativas son sensibles (excepto *Pseudomonas aeruginosa*).

Aprokam® (Prokam® en España) fue autorizado recientemente en Europa por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), el equivalente europeo de la FDA, y está disponible como un producto comercial que contiene cefuroxima 50 mg en polvo para solución y para inyección intracameral al final de la cirugía de cataratas. El producto fue comercializado en 2012 con una indicación para la profilaxis antibiótica de la endoftalmitis postoperatoria después de cirugía de cataratas, y en el momento de redactar este documento estaba disponible en 16 países europeos con planes de ampliación a otros 5 países en 2014. El vial se destina a un solo uso de una dosis inyectada de 1 mg de cefuroxima en 0,1 ml de volumen.

La circular del producto describe los siguientes valores críticos como valores de corte epidemiológicos (ECOFF) para cefuroxima:

- *Staphylococcus aureus*, $\leq 4 \mu\text{g/ml}$
- *Streptococcus pneumoniae*, $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$
- *Escherichia coli*, $\leq 8 \mu\text{g/ml}$

- *Proteus mirabilis*, $\leq 4 \mu\text{g/ml}$
- *Haemophilus influenzae*, $\leq 2 \mu\text{g/ml}$

Se recomienda el uso de un fármaco alternativo en pacientes con riesgo de infección por cepas resistentes como SARM. La circular de Aprokam® (www.medicines.co.uk) también cita unos niveles medios de cefuroxima intracameral de 2.614 +/- 209 mg/l (10 pacientes) a los 30 segundos y de 1.027 +/- 43 mg/l (9 pacientes) a los 60 minutos de la administración del fármaco¹² (obsérvese que mg/l es equivalente a $\mu\text{g/ml}$).

Cuando inicialmente se eligió cefuroxima hace años como profilaxis intracameral, varias características la distinguieron de las cefalosporinas de “primera generación” como cefazolina. Como cefalosporina de “segunda generación”, su espectro de actividad antibiótica se extendió a varios microbios gramnegativos en que la actividad era superior a las cefalosporinas de primera generación.

Cefuroxima ejerce una acción bactericida, con efectos antibióticos relacionados con el período de tiempo durante el cual los niveles de cefuroxima superan las CMI microbianas. Los efectos máximos de destrucción con cefalosporinas ocurren a 4-5 veces la CMI, por lo que las cefalosporinas también pueden considerarse fármacos “dependientes de la concentración” así como antibióticos “dependientes del tiempo”. Ni cefuroxima ni cefazolina están indicadas contra SARM/SERM o *Enterococcus faecalis*. El uso en pacientes alérgicos a la penicilina se comenta en el apartado 15 de estas Guías. El uso de cefuroxima, que no tiene cadenas laterales

similares a la penicilina, es más seguro en pacientes alérgicos a la penicilina que otras cefalosporinas como cefazolina (en mayor detalle en el apartado 15 de estas Guías).

En caso de que no sea posible adquirir la presentación para uso intraocular de cefuroxima, y si se requiere la elaboración de compuestos extemporáneos, pueden consultarse las instrucciones de preparación más adelante y en el Anexo I. Debe usarse cefuroxima para administración parenteral, diluida a una concentración de 10 mg/ml con solución salina estéril al 0,9% (para obtener la dosis de 1 mg/0,1 ml para inyección intracameral).

Después de garantizar que la incisión sea estanca, se inyecta cefuroxima al final de la cirugía.

Nota: Es posible que la aplicación intracameral de antibióticos, como cefuroxima, vancomicina, aminoglucósidos u otros, no haya sido autorizada por las autoridades sanitarias, por lo que deberá administrarse a criterio del cirujano. Los clínicos deben ser conscientes de las implicaciones específicas de cada país en cuanto a responsabilidad, seguro médico y reembolso.

Otros antibióticos utilizados por vía intracameral

El uso de otros antibióticos por inyección intracameral también se describe en la literatura, aunque para varios de ellos existen ciertos inconvenientes. La vancomicina es muy eficaz contra bacterias grampositivas, pero en general es ineficaz contra las gramnegativas. Este importante antibiótico debe reservarse para casos de cepas grampositivas resistentes, como SARM, y no debe utilizarse de forma casual o para una profilaxis generalizada, aunque el uso intracameral es razonable en portadores de SARM que requieren cirugía de cataratas. La gentamicina muestra actividad contra muchas cepas gramnegativas, en particular *Ps. aeruginosa*, y también contra algunos estafilococos, pero ejerce escasa actividad contra *P. acnes* y estreptococos (estos últimos son cepas importantes, virulentas y productoras de toxinas en casos de endoftalmitis). Ocasionalmente, se recurre a un tratamiento combinado cuando se requiere específicamente y en el Anexo I se recogen las instrucciones de preparación de muchos fármacos.

La encuesta de la ESCRS publicada en 2011 [Leaming] mostró que el 66,3% de los encuestados utilizaba antibióticos intracamerales. De estos, el 80,3% utilizaba cefuroxima; el 12,9%, vancomicina y el 6,8%, moxifloxacino.

9 FACTORES DE RIESGO DE ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA IDENTIFICADOS EN EL ESTUDIO DE LA ESCRS

Existen ciertos factores de riesgo que incrementan las tasas de endoftalmitis postoperatoria después de cirugía de cataratas, aunque también son difíciles de cuantificar y varían entre las series publicadas. En la Tabla 14 se indican los factores de riesgo identificados en el estudio de la ESCRS y sus cocientes de posibilidades (Odds Ratios).

Tabla 14. Factores de riesgo identificados en el estudio de la ESCRS

Factor de riesgo	Cociente de posibilidades
Inyección intracameral de cefuroxima: administrada o no	4,92
Incisión en córnea clara (y posición) frente a túnel escleral	5,88
Tipo de cierre de herida: con o sin sutura	No se hallaron pruebas
Inserción de LIO: inyector o pinzas	No mantenido como un factor de riesgo
Tipo de material de la LIO	3,13
Diabético o no diabético	No se hallaron pruebas
Inmunosupresión o no	No se hallaron pruebas
Esterilización del equipo: desechable frente a reutilizable	No se hallaron pruebas
Complicaciones de la cirugía	4,95

A) INCISIÓN EN CÓRNEA CLARA Y ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA

Tradicionalmente, se ha creído que la técnica de incisión en córnea clara (ICC) contribuía a una mayor incidencia de endoftalmitis después de cirugía por facoemulsificación, debido a los cambios postoperatorios en la PIO que podrían crear succión y la entrada de partículas y líquido extraocular en la cámara anterior. En un extenso metaanálisis, Taban y colaboradores [Taban 2005] identificaron la ICC en la facoemulsificación como un factor de riesgo durante el período de 1992 a 2003, en que se observaron unas mayores tasas de endoftalmitis del 0,189%, frente a unas tasas del 0,074% después de incisiones esclerales tunelizadas.

Este factor de riesgo (ICC) se evaluó prospectivamente en el estudio de la ESCRS, con resultados similares. Los pacientes sometidos al procedimiento de ICC tenían una probabilidad 5,88 veces mayor de contraer endoftalmitis que los pacientes sometidos a la técnica del túnel escleral. Sin embargo estos resultados deben interpretarse con precaución, ya que solo dos de los 24 centros participantes empleaban incisiones esclerales tunelizadas de forma habitual, y todos los demás las utilizaban solo de forma ocasional.

Un factor importante parece ser la construcción del túnel. Con una ICS (incisión corneoescleral) el túnel es más cuadrático, mientras que con la ICC las proporciones suelen ser del doble de anchura en comparación con el radio, por lo que la propensión a la apertura es mayor. Por lo tanto, el mayor riesgo asociado a la ICC puede reducirse suturando la incisión corneal [Masket 2005]. No obstante, existen trabajos experimentales recientes que ponen en entredicho esta creencia, indicando que una incisión biselada no suturada y bien construida limita más el flujo de entrada que una suturada [May 2013] pero, una vez más, también podría cuestionarse la calidad de la sutura.

En una extensa revisión de 2006, Lündstrom señaló que no existen pruebas concluyentes de la relación entre la incisión en córnea clara y la endoftalmitis [Lündstrom 2006]. Los datos del Registro Nacional Sueco de Cataratas que incluyó 225.471 cirugías de cataratas entre enero de 2002 y diciembre de 2004 solo mostraron una tendencia hacia un mayor riesgo

de endoftalmitis con ICC⁵. Una publicación más reciente del Registro Nacional Sueco de Cataratas³ no menciona la ICC como un factor de riesgo para la endoftalmitis. La mejora en la técnica de incisión y el uso de cefuroxima intracameral profiláctica podrían contribuir a la reducción de este riesgo.

B) ELECCIÓN DE LENTE INTRAOCULAR

En una serie de casos suecos entre los años 1994 y 2000, Wejde y colaboradores observaron que las LIO de silicona se asociaban a una mayor tasa de endoftalmitis postoperatoria que las LIO de PMMA y superficie modificada con heparina [Wejde 2005]. El estudio de la ESCRS obtuvo un resultado similar. Los pacientes que recibieron una LIO de silicona tenían una probabilidad 3,13 veces mayor de contraer endoftalmitis postoperatoria que los pacientes que recibieron una LIO acrílica (o de otro material). Tanto la naturaleza hidrófoba de la silicona como las biopelículas superficiales sobre la LIO podrían estar relacionadas con este resultado, y la formación de biopelículas y la persistencia microbiana son un tema de interés en la actualidad. Contrariamente, se han realizado estudios que no han demostrado un aumento de la tasa de endoftalmitis al comparar LIO acrílicas y de silicona [Nagaki 2003].

C) COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

Al igual que en otros estudios, las complicaciones quirúrgicas se asociaron a una mayor tasa de endoftalmitis postoperatoria en el estudio de la ESCRS, con un riesgo 4,95 veces mayor. Aunque pueden ser difíciles de cuantificar, el reciente informe sueco³ determinó que la comunicación con el humor vítreo era un factor de riesgo asociado a unas tasas de endoftalmitis postoperatoria 3,65 veces mayores.

En informes anteriores, una rotura capsular intraoperatoria con pérdida de humor vítreo se asoció a un riesgo 14 a 17 veces mayor de endoftalmitis [Menikoff 1991, Wallin 2005].

10 ANTISEPSIA PREOPERATORIA

A) POVIDONA YODADA (PVI)

Más que para cualquier otra forma de antisepsia preoperatoria, la literatura avala el papel esencial de la PVI en la preparación de la superficie ocular antes de cirugía de cataratas. La PVI tópica como una forma de profilaxis para la cirugía de cataratas se ha convertido en una norma imprescindible (Tabla 15).

Un paso obligatorio para reducir las bacterias en la zona de la herida consiste en aplicar povidona yodada al 5%-10% en la córnea, el saco conjuntival y la piel periocular como mínimo durante tres minutos antes de la cirugía. En los casos en los que la povidona esté contraindicada (una verdadera alergia es infrecuente y el hipertiroidismo solo es una contraindicación relativa a este uso singular), podría utilizarse clorhexidina acuosa al 0,05%.

Los primeros datos mostraron que casi el 90% de la flora de la superficie ocular se redujo al utilizar PVI [Apt 1984], y la literatura sigue avalando su empleo como la principal intervención preoperatoria basada en la evidencia para reducir las tasas de endoftalmitis postoperatoria [Speaker 1991, Cuilla 2002, Wu 2006, Carrim 2009, Quiroga 2010, Ferguson 2013].

Los investigadores han analizado el uso de varias concentraciones de PVI con distintos resultados. Podría existir un mayor interés por el perfil de tiempo/erradicación de PVI contra las cepas microbianas que se aíslan actualmente en casos de endoftalmitis, pero este tipo de datos es escaso [Hosseini 2012]. Debido al interés actual por las variaciones en el uso de PVI, la bibliografía de estas Guías incluye varias referencias de la literatura sobre este tema.

Sin embargo, no cabe esperar una esterilización completa de la superficie ocular con PVI en monoterapia o con la adición de gotas antibióticas tópicas (que se comenta más adelante), y se ha descrito contaminación bacteriana del humor acuoso en un rango del 2% al > 40% en series extensas de pacientes en la literatura, a pesar de la adopción de medidas preoperatorias.

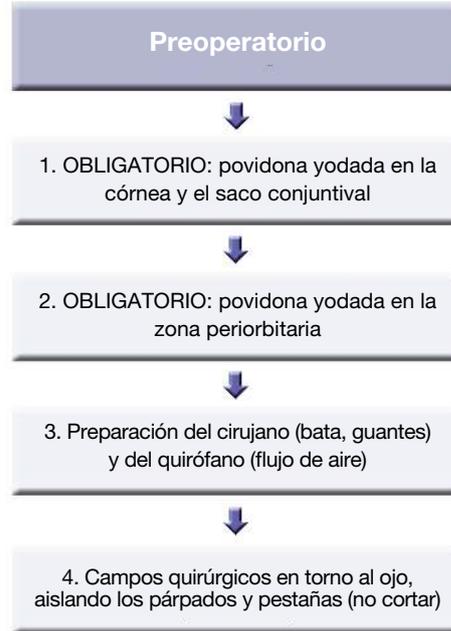
Cabe señalar que la PVI no debe utilizarse ni inyectarse dentro del ojo debido a la toxicidad para las células endoteliales corneales.

B) COLIRIOS ANTIBIÓTICOS PREOPERATORIOS COMBINADOS CON PVI

A pesar del uso generalizado de gotas antibióticas tópicas antes de la cirugía, algunos clínicos optan por no utilizarlas en absoluto, mientras que otros creen que tienen cierta utilidad.

El reciente informe sueco de Friling y colaboradores³ analizó el valor de los antibióticos tópicos complementarios en un subgrupo de pacientes, y llegó a la conclusión de que el uso pre- y/o postoperatorio de colirios no confería ningún beneficio probado frente a clorhexidina al 0,05% (PVI solo en un centro) preoperatoriamente junto con la inyección de cefuroxima intracamerar/antibiótico al final de la cirugía. En el 85% de los pacientes que solo recibieron cefuroxima (sin antibióticos complementarios), la tasa de endoftalmitis postoperatoria fue del 0,025%. Se administraron antibióticos complementarios

Tabla 15. Resumen de los principales pasos preoperatorios de antisepsia



de forma inmediata (en una hora) en el pre- o postoperatorio en forma de instilaciones únicas o repetidas. En el 10% de los casos en los que solo se añadieron antibióticos preoperatorios, la tasa de endoftalmitis fue del 0,017%. En el grupo tratado con antibióticos postoperatorios complementarios, la tasa fue del 0,019%; en el grupo tratado con gotas complementarias en el pre- y postoperatorio, la tasa fue mayor, de un 0,041% (y mayor que en el grupo tratado con antibiótico intracamerar sin colirio complementario). Ninguna de estas tasas difirió de forma estadísticamente significativa del grupo de inyección intracamerar (y sin gotas antibióticas).

El incremento de la frecuencia o la duración de las gotas antibióticas preoperatorias fue investigado por He y colaboradores (2009), quienes no observaron una mayor reducción de la flora conjuntival al administrar una gota de fluoroquinolona de cuarta generación cuatro veces al día durante 3 días frente a 1 día. Moss y colaboradores (2009) tampoco observaron ninguna diferencia en la reducción de la flora conjuntival después de administrar PVI al añadir una fluoroquinolona de cuarta generación cuatro veces al día durante 3 días; el 4% (ojos tratados con PVI) y el 8% (ojos tratados con gatifloxacino + PVI) de los cultivos conjuntivales siguieron siendo positivos. Estos informes subrayan que no solo no se ha demostrado un beneficio claro de la administración de gotas antibióticas en el preoperatorio, sino que además podría inducirse resistencia bacteriana y no se consigue una erradicación bacteriana completa en la superficie ocular.

No obstante, es obligatorio realizar antisepsia con PVI o clorhexidina para reducir los recuentos de colonias en la superficie ocular en el mayor grado posible antes de cirugía de cataratas.

11 QUIRÓFANO

El quirófano debe estar equipado con sistemas de control de calidad estandarizados, con circuitos limpio-sucio independientes para todo el personal y equipo o materiales. Debe garantizarse la calidad del flujo de aire y de las superficies de forma periódica.

DISEÑO DEL FLUJO DE AIRE

Los sistemas de flujo de aire deben estar equipados con los filtros apropiados (HEPA) y someterse a mantenimiento habitual. Los quirófanos deben estar sometidos a presión positiva, y las puertas deben mantenerse cerradas excepto en caso de traslados. Actualmente no existen directrices o datos que describan sistemas de flujo de aire que permitan prevenir de forma óptima la endoftalmítis postoperatoria después de facoemulsificación. No obstante, al comparar los perfiles de ADN de bacterias de muestras de humor vítreo con los obtenidos de la flora de la piel y los párpados del paciente, los antecedentes muestran que, en caso de procedimientos de EECC, el 85% de los casos de endoftalmítis estaba relacionado con el propio paciente [Speaker 1991].

Además, existe un riesgo adicional de infección ocular por la flora bacteriana del equipo quirúrgico, que se transmite por vía aérea. Los datos establecidos de aerobiología sugieren que un quirófano de un hospital debería someterse como mínimo a 20 renovaciones de aire por hora para reducir los recuentos de bacterias que se propagan por el aire; sin embargo, esta cifra es algo arbitraria porque todas las bacterias transportadas por el aire, adheridas a escamas de piel, caerán al suelo a los 30 minutos si el aire está en calma. La investigación sobre aire ultralimpio para cirugía de cadera muestra que un flujo laminar rápido de aire en el quirófano puede eliminar las bacterias del aire en segundos, en lugar de los minutos necesarios con sistemas de flujo de aire tradicionales que efectúan 20 renovaciones de aire por hora. Sin embargo, no está claro si este grado de aire ultralimpio sería necesario para cirugía por facoemulsificación a través de una incisión muy pequeña.

Esta cuestión se abordó en el estudio multicéntrico de la ESCRS de endoftalmítis después de cirugía por facoemulsificación, ya que algunos centros operaban con un flujo de aire mínimo, otros con 20 renovaciones de aire por minuto y otros con sistemas de aire ultralimpio que utilizaban flujos laminares horizontales o verticales. No obstante, los resultados no fueron concluyentes y la relación entre las renovaciones de aire por hora y la incidencia de endoftalmítis postoperatoria todavía no se ha determinado.

EQUIPO – ESTERILIZACIÓN Y UN SOLO USO

Todo el instrumental quirúrgico debe ser estéril. La limitación a un solo uso es incluso más importante porque se han producido incidentes cuando el instrumental no se ha lavado adecuadamente antes de la esterilización, que también podría haber tenido defectos. Se requiere actuar con suma precaución en el lavado y la esterilización en autoclave del instrumental, ya que este último proceso nunca es absoluto ni una ciencia exacta. Ambos procedimientos deben examinarse atentamente en cualquier “epidemia” en curso de endoftalmítis postoperatoria en que se identifican cepas de bacterias cutáneas, a saber, estafilococos coagulasa-negativos, en la unidad quirúrgica sin un motivo aparente. Es necesario instaurar y observar atentamente un protocolo de limpieza y esterilización similar al propuesto por la ASCRS [Hellinger 2007].

Siempre es preferible efectuar un solo uso de los tubos y otros equipos que se humedezcan durante la intervención quirúrgica, si el coste lo permite. Los tubos no pueden esterilizarse fácilmente de una forma eficaz a menos que se disponga de un esterilizador de gas óxido de etileno. Los frascos de solución, como los de BSS (solución salina balanceada), nunca deben conservarse o utilizarse en más de una sesión quirúrgica. Cualquier abertura de ventilación practicada en estos frascos debe protegerse con un filtro bacteriano. Recordar que las zonas húmedas se contaminan fácilmente con *Pseudomonas aeruginosa*, un microorganismo que puede provocar una endoftalmítis devastadora.

Brotos de endoftalmítis: en una revisión de la literatura, Pathengay y colaboradores (2012) observaron que la causa más frecuente de los brotes de endoftalmítis eran soluciones contaminadas (37%) y equipos de facoemulsificación contaminados (22,2%), seguido de sistemas de ventilación (11,1%), defectos de esterilización (11,1%) y otros factores. Las bacterias gramnegativas superaron ampliamente a las grampositivas como patógenos en estos casos de fuentes de contaminación externa, y *Ps. aeruginosa* constituyó el 51,8% de los gérmenes gramnegativos. En esta revisión, la fuente más habitual de los brotes fueron las soluciones de irrigación utilizadas en la cirugía.

Los resultados después de una endoftalmítis por *Ps. aeruginosa* son especialmente malos. Este microorganismo se identificó en un brote en la India; se halló en los tubos internos del facoemulsificador, la solución de PVI y el sistema de aire acondicionado del quirófano. Las cepas aisladas presentaban multiresistencia a cefazolina, cloranfenicol, tetraciclina, aminoglucósidos y fluoroquinolonas (pero la mayoría era sensible a polimixina B). La PCR permitió identificar un grupo con una similitud del 94%, y otras muestras compartían una similitud del 88%, respecto al germen aislado del aire acondicionado. Diez de los 20 pacientes afectados sufrieron enucleación o *ptisis bulbi* del ojo infectado [Pinna 2009].

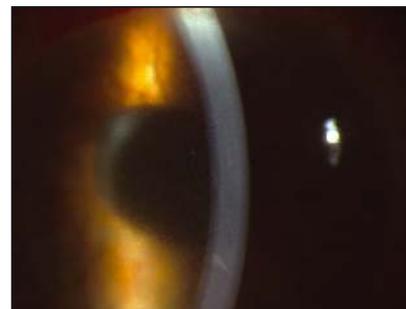
12 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENDOFTALMITIS AGUDA Y CRÓNICA



Endoftalmitis aguda con hipopión



Endoftalmitis sacular crónica
(obsérvese la placa blanquecina)
Cortesía del Dr. Augusto Abreu



STSA

A) DIAGNÓSTICO

La endoftalmitis postoperatoria suele clasificarse como aguda (en las 6 semanas posteriores a la cirugía de cataratas) o crónica (después de ese período de tiempo).

La mayoría de los pacientes con endoftalmitis postoperatoria aguda se presenta en la 1.^a - 2.^a semana después de la cirugía, con signos y síntomas de inflamación intraocular rápidamente progresiva. El tiempo hasta la presentación y las características clínicas, según los estudios EVS¹⁰ y de la ESCRS¹, se describen en las Tablas 16 y 17, respectivamente.

Dos series extensas recientes de casos de endoftalmitis aguda después de cirugía de cataratas describen tiempos medios hasta la presentación sustancialmente distintos —5 días [Pijl 2010] frente a 13 días [Lalwani 2008]— y es posible que esta última cifra refleje una alteración del mecanismo de inicio asociado a cirugía en córnea clara.

En el estudio de endoftalmitis de la ESCRS, la presentación de los casos probados de endoftalmitis se produjo en un período de tiempo menor y la mayoría tuvo lugar en grupos del estudio que no recibieron cefuroxima; en el estudio EVS, el 50% de los casos debidos a otros microbios (distintos de SCN) grampositivos y gramnegativos apareció en los dos primeros días del postoperatorio.

El dolor, la hinchazón de los párpados y la turbidez de los medios oculares se asociaron a casos probados en el estudio de la ESCRS. En el estudio EVS, cuando a la presentación podían verse vasos retinianos, 2/3 de los casos presentaron cultivos negativos o dudosos, sin detectarse gérmenes gramnegativos. Los ojos del estudio EVS que presentaban solo una AV de percepción luminosa, anomalías de la herida corneal y falta de reflejo rojo tenían una mayor probabilidad de albergar microorganismos gramnegativos u otros grampositivos [Wisniewski 2000].

La endoftalmitis postoperatoria infecciosa aguda es inicialmente un diagnóstico clínico, supuesta hasta que se prueba mediante una tinción de gram, cultivo o PCR positivos. Si un paciente refiere una reducción súbita de la agudeza visual poco después de cirugía de cataratas, frecuentemente con dolor y signos de inflamación intraocular difusa (infiltración del humor vítreo, hipopion, enrojecimiento ocular), debe sospecharse una endoftalmitis postoperatoria (véase el apartado D - STSA frente a endoftalmitis infecciosa).

Tabla 16. Tiempo hasta la presentación de endoftalmitis postoperatoria

DÍAS HASTA EL INICIO	EVS	ESCRS
1-3	24%	31%
4-7	37%	31%
8-14	17%	24%
> 14	22%	14%

Adaptado de la referencia 11 y Wisniewski 2000.

Tabla 17. Características clínicas de la presentación de endoftalmitis postoperatoria

	EVS	ESCRS
VISIÓN BORROSA	94%	92,9%
DOLOR	74%	79%
HINCHAZÓN PALPEBRAL	34%	46,25%
HIPOPIÓN	75%-85%*	72%
ENROJECIMIENTO OCULAR	82%	**
TURBIDEZ DE MEDIOS OCULARES	79%	63%

**75% en 854 pacientes seleccionados con diagnóstico clínico de endoftalmitis; 85% en pacientes elegibles. Otras características siguieron siendo similares para ambas categorías de pacientes. ** No evaluado como enrojecimiento ocular. Adaptado de la referencia 11 y Wisniewski 2000*

La ecografía puede ser un complemento útil para confirmar la afectación vítrea y descartar complicaciones como desprendimiento de retina, especialmente en un ojo con medios opacos.

Aunque la endoftalmitis debe confirmarse con pruebas microbiológicas, una vez se realiza el diagnóstico clínico de endoftalmitis no hay tiempo que perder. El clínico debe proceder inmediatamente a la recogida de una muestra intraocular y

administrar tratamiento antibiótico empírico por inyección intraocular. Una supuesta endoftalmitis debe considerarse una urgencia médica porque las bacterias se están replicando de manera exponencial y sus derivados tóxicos, con la inflamación asociada, están destruyendo el potencial visual. Hay que tener cuidado con retrasar el diagnóstico probando un tratamiento con corticoides tópicos a menos que exista una fuerte sospecha de un origen estéril (STSA).

Debe efectuarse una paracentesis de cámara anterior para obtener una muestra de humor acuoso, y una punción-aspiración con aguja, una biopsia de humor vítreo o una vitrectomía vía *pars plana* para obtener la muestra vítrea. Según las recomendaciones del EVS, debe efectuarse una vitrectomía vía *pars plana* en casos que presenten agudeza visual de solo percepción luminosa, pero también recomendamos esta técnica en casos agudos que presenten una mejor visión ya que permite obtener una muestra más grande, elimina gran parte de la carga bacteriana en el humor vítreo (la fuente principal de efecto inflamatorio agudo) y reduce la necesidad de reoperación. (En el 65% de los ojos sometidos a punción/biopsia en el EVS, la muestra se obtuvo con un vitreotomo en lugar de una aguja; una vez la sonda está dentro del ojo, una vitrectomía central es sólo un paso más).

En casos severos, la intervención debe realizarse en el período de una hora; no obstante, es posible que no se disponga de un quirófano en este período de tiempo. En la consulta recomendamos que se disponga de un vitreotomo portátil, porque la punción-aspiración con aguja a menudo no permite obtener la muestra adecuada y el aspirar material de la cavidad vítrea en un ojo gravemente inflamado puede provocar complicaciones. (En el estudio EVS, no se observó una mayor tasa de desprendimiento de retina en el grupo de biopsia por punción; no obstante, como se ha indicado anteriormente, la mayoría de estas muestras se obtuvieron con un vitreotomo).

B) PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS

Las muestras de humor acuoso y vítreo se envían al microbiólogo, que ya ha sido avisado, para realizar una tinción de Gram, cultivo y antibiograma, con instrucciones para congelar una parte de la muestra para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) si no está disponible inmediatamente. Las muestras pueden enviarse en la jeringa original o en tubos Eppendorf estériles. Si la tinción de Gram y el cultivo resultan negativos después de 24 a 48 horas, la muestra reservada para el análisis por PCR puede enviarse al laboratorio correspondiente.

Tinción de Gram

Las tinciones de Gram para bacterias y otras como calcoflúor cuando se sospechan hongos u otros patógenos, son útiles porque pueden ofrecer una confirmación inmediata de la naturaleza infecciosa de esta inflamación postoperatoria. En el estudio EVS, la tinción de Gram fue positiva en el 43% de las muestras de humor vítreo y en el 19% de las de humor acuoso; en el estudio de la ESCRS, la tinción de Gram permitió detectar 5 de 8 infecciones estreptocócicas.

Microbiología, cultivos

Idealmente, las muestras deben sembrarse directamente en placas con medios de cultivo pero, si no es posible, los frascos de hemocultivo (especialmente los pediátricos) son una opción útil [Joondeph 1989, Kratz 2006]. En el estudio EVS, se utilizaron dos medios sólidos (agar chocolate y agar Sabouraud dextrosa) y un caldo (tioglicolato enriquecido). Había criterios estrictos para definir un “cultivo positivo confirmado” (CPC) y una “infección confirmada en laboratorio” (ICL), obteniéndose una tasa de positividad global del 69% y siendo el humor vítreo no diluido la mejor fuente de muestras (Tablas 18 y 19). En el estudio de la ESCRS se utilizaron medios de cultivo similares, con una tasa de positividad del 48%, que aumentó hasta el 69% cuando se tuvo en cuenta la PCR. Téngase en cuenta que los cultivos deben conservarse al menos durante 15 días para detectar cualquier microorganismo de crecimiento lento. Pueden realizarse antibiogramas (que requieren 24-48 horas) con aislados de los cultivos iniciales, o directamente empleando el método RAST [Miño de Kaspar 2002] (que requiere 6-10 horas).

Tabla 18. Cultivos positivos en el estudio EVS¹⁰ (Barza 1997)

EVS	
CRECIMIENTO CONFIRMADO EN LABORATORIO	69%
CRECIMIENTO DUDOSO	13%
NINGÚN CRECIMIENTO	18%

Tabla 19. Tasa de cultivos positivos en muestras del EVS¹⁰ (Barza 1997)

EVS	CPC	ICL	ÚNICA FUENTE
HUMOR ACUOSO	22,5%	26,9%	4,2%
HUMOR VÍTREO NO DILUIDO	54,9%	58,9%	21%
LÍQUIDO DE VITRECTOMÍA			8,9%

C) PCR

La PCR, con cebadores universales dirigidos a regiones altamente conservadas del ADNr 16S eubacteriano (ADNr 18S para hongos), puede detectar y amplificar cantidades mínimas de ADN bacteriano que posteriormente se secuencian e identifican. Ofrece una detección de patógenos muy superior, especialmente en caso de endoftalmitis crónica con recuentos bajos de microorganismos [Hykin 1994, Lohmann 1998]. En el estudio de la ESCRS, se efectuaron pruebas de PCR en un centro de referencia y se duplicaron de forma independiente en dos centros, detectando 6 casos probados adicionales que fueron negativos por tinción de Gram o cultivo.

No obstante, el mayor riesgo de contaminación debido a la alta sensibilidad del método, junto con la ausencia de antibiogramas y la relativa falta de normas de control de calidad en los laboratorios de diagnóstico habituales, han limitado su uso rutinario hasta la fecha.

Algunos centros tienen acceso directo a la PCR; alternativamente, las muestras pueden ultracongelarse para identificar los microorganismos en el futuro (es decir, si los cultivos resultan negativos pero se sospecha un origen infeccioso). En este caso, las muestras pueden enviarse para efectuar un análisis por PCR en una fecha posterior.

D) STSA FRENTE A ENDOFTALMITIS INFECCIOSA

Síndrome tóxico del segmento anterior (STSA)

El síndrome tóxico del segmento anterior (STSA) es una reacción inflamatoria postoperatoria estéril provocada por una sustancia no infecciosa que penetra en el segmento anterior y provoca daños tóxicos en los tejidos intraoculares [Mamalis 2006].

El STSA puede ocurrir después de cirugía del segmento anterior sin complicaciones, en forma de casos aislados o en grupo. Suele confundirse con la endoftalmitis por tener un cuadro clínico similar (visión deficiente, hipopion, fibrina). No obstante, hay algunas características distintivas que permiten diferenciar entre un origen tóxico y otro infeccioso, y que permiten la selección del tratamiento apropiado: corticoesteroides para el STSA y antibióticos para la endoftalmitis. Las características distintivas del STSA incluyen:

- Inicio temprano (12-24 horas después de la operación).
- Edema corneal de limbo a limbo, secundario a daños generalizados en la capa celular endotelial.
- Daño en el iris (pupila fija, dilatada o irregular, defectos de transiluminación del iris).
- PIO (presión intraocular) elevada, debido a daños en la malla trabecular.
- Ausencia de vitritis (la característica más importante del STSA porque implica sobre todo inflamación del segmento anterior, mientras que la endoftalmitis afecta al segmento posterior).
- Suele mejorar con el tratamiento con corticoesteroides.

Deben colocarse una gota de humor acuoso y otra de humor vítreo en tubos Eppendorf de plástico estériles distintos y almacenarse a +4 °C hasta 24 horas, o congelarse a -20 °C para mayores períodos de tiempo, y después enviarlos por mensajería con entrega al día siguiente al laboratorio. Pueden solicitarse pruebas de PCR expertas para bacterias y hongos al Dr. Udo Reischl, Institute for Medical Microbiology and Hygiene, University Hospital, 93053 Regensburg, Alemania (udo.reischl@klinik.uni-regensburg.de; tel.: +49-941-944-6450).

Recientemente, para la endoftalmitis postoperatoria se ha recurrido al uso de la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qPCR), en la cual se producen simultáneamente la amplificación y detección de ADN de la secuencia objetivo, lo que reduce la manipulación de los productos de PCR y los riesgos de contaminación [Goldschmidt 2009, Bispo 2011]. Se realiza con sondas fluorescentes, obteniéndose un nivel de fluorescencia proporcional al grado de acumulación de producto de PCR de doble cadena, y con una determinación cuantitativa de la carga microbiana disponible en 90 minutos. En la actualidad las aplicaciones clínicas son limitadas, pero en el futuro podrían ser una opción a tener más en cuenta con la introducción de kits comerciales para una confirmación rápida de la naturaleza infecciosa o estéril de la inflamación postoperatoria.

Las tres causas principales del STSA pueden clasificarse de la manera siguiente:

- Sustancias extraoculares que penetran de forma inadvertida en la cámara anterior (CA) durante la cirugía o después (p. ej., povidona yodada tópica).
- Productos introducidos en la CA como parte de una intervención quirúrgica, como solución salina balanceada (BSS) con errores relativos a pH u osmolalidad en un lote de fabricación determinado (o con fármacos añadidos en el quirófano) o anestésicos (solo es segura la lidocaína al 1% sin conservantes). Todos los medicamentos inyectados en el ojo deben estar libres de conservantes y utilizarse a la concentración adecuada para evitar reacciones tóxicas.
- Irritantes en instrumental que se han acumulado debido a una limpieza y/o esterilización inadecuada (p. ej., viscoelásticos desnaturalizados que quedan retenidos en instrumental reutilizable, endotoxinas termoestables, impurezas por sulfatos debidas a esterilización en autoclave). Los problemas con el proceso de limpieza del instrumental, especialmente un lavado inadecuado de piezas de mano e instrumental oftálmico, los detergentes enzimáticos y los baños de ultrasonidos siguen siendo los factores más habituales asociados al STSA [Bodnar 2012].

El tratamiento del STSA implica el uso intensivo de corticoesteroides tópicos (y a veces orales). Es necesario controlar la PIO y el recuento de células endoteliales. Se debe realizar una gonioscopia. El lavado inmediato de la cámara anterior es controvertido y normalmente no se realiza.

Existen tres complicaciones con riesgo visual en el STSA:

- Descompensación corneal permanente
- Glaucoma no tratable
- Edema macular cistoide

Un brote de STSA es un desafío de control tóxico y ambiental que requiere un análisis completo de todos los medicamentos y líquidos utilizados durante la cirugía, así como una revisión completa de los protocolos de esterilización y el quirófano. El primer brote registrado de STSA se produjo en Massachusetts en 2005; la investigación demostró que los pacientes habían recibido una solución salina balanceada (BSS) que se había contaminado con niveles elevados de una endotoxina estéril. Debido a este brote, se constituyó el grupo de trabajo sobre STSA de la ASCRS, que creó un cuestionario de STSA para registrar detalles de las intervenciones quirúrgicas, a efectos de determinar las causas de los brotes o casos de STSA. Este cuestionario está disponible en <http://tassregistry.org/tass-combined-survey.cfm>

E) TRATAMIENTO DE LA ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA AGUDA

El diagnóstico de la endoftalmitis postoperatoria se considera una emergencia médica, que requiere investigación y tratamiento en la hora siguiente a la presentación, sobre todo en casos graves.

Como se describe en el apartado sobre diagnóstico, existe un debate continuo sobre si debe realizarse una punción intravítrea (con un vitreotomo o una aguja) o bien una vitrectomía. Como ya se ha señalado, preferimos realizar una vitrectomía diagnóstica y terapéutica (nuestra “técnica de referencia”) en la mayoría de casos.

El EVS recomendó la realización de una vitrectomía solo en casos que presentaran agudeza visual de solo percepción luminosa (PL). No obstante, gracias a los avances técnicos realizados en la vitrectomía, en series retrospectivas más recientes se han demostrado unos mejores resultados visuales con el uso más amplio de una vitrectomía completa en casos de endoftalmitis postoperatoria, incluidos aquellos que presentaban una agudeza visual superior a PL (más recientemente, 91% \geq AV final de 20/40, frente al 53% en el EVS) [Kuhn 2005, 2006].

Algunos clínicos prefieren realizar solamente una punción intravítrea, lo que evita tener que disponer de un quirófano y equipo más sofisticado, a efectos de administrar una inyección antibiótica intravítrea inmediata; no obstante, los resultados visuales respectivos comunicados en esta serie son similares a los del estudio EVS (51,6% \geq AV final de 20/40) [Pijl 2010]. Debe tenerse en cuenta que no pueden efectuarse comparaciones directas entre estos estudios debido a diferencias en su diseño, los criterios de inclusión/exclusión y el espectro microbiano notificado.

En un mundo ideal podría disponerse inmediatamente de un cirujano vitreoretiniano y de un quirófano con el personal necesario, pero este no suele ser el caso. Por lo tanto, la realidad requiere llegar a un compromiso entre el tiempo y la exhaustividad.

Si se dispone de un cirujano vitreoretiniano y un quirófano equipado, entonces se realiza una vitrectomía formal por tres vías, central o completa, según el principio “Ubi pus ibi evacuat” (donde hay pus, hay que drenarlo). Una

Como se ha comentado, encontrar la causa del STSA requiere el escrutinio de todo el proceso quirúrgico. Podrían requerirse los pasos siguientes:

- Cambios múltiples en los procedimientos quirúrgicos o quizá sea necesario suspender toda la cirugía.
- Un mayor uso de instrumental desechable.
- Podrían requerirse protocolos adecuados de esterilización y limpieza del instrumental (p. ej., un paso importante incluye el lavado de todas las cánulas reutilizables inmediatamente después de la cirugía). Es importante observar recomendaciones como las especificadas por el grupo de trabajo sobre STSA de la ASCRS [Hellinger 2007].

Para proteger nuestras prácticas del STSA, se requiere una vigilancia constante de todos los procedimientos quirúrgicos junto con una respuesta inmediata en caso de que se produzca este problema.

vitrectomía central deja restos en la base del vítreo, mientras que una vitrectomía más completa conlleva el riesgo de desprendimiento de retina yatrogénico que es potencialmente desastroso. Esta elección se deja a discreción del cirujano vitreoretiniano. Los corticoesteroides y los antibióticos intravítreos se inyectan lentamente al final de la cirugía.

La mejor técnica para obtener una muestra de humor vítreo adecuada, después de una paracentesis de humor acuoso y posible limpieza de la CA, es:

- 1) Se introduce el puerto de infusión a través de la *pars plana* a 3-3,5 mm del limbo (ojo pseudofáquico), pero no se conecta.
- 2) Se introduce el vitreotomo a través de otra esclerotomía a 3-3,5 mm del limbo y se visualiza directamente a través de la pupila.
- 3) Se conecta una jeringa manual a la línea de aspiración y el ayudante aspira lentamente mientras el cirujano activa el corte hasta que se obtiene una muestra adecuada (por lo menos de 0,5 ml; el globo ocular se ablanda y el vitreotomo desaparece de la vista).
- 4) Después de comprobar que la cánula de infusión está colocada correctamente dentro de la cavidad vítreo, se conecta la infusión para reformar el globo y se retira el vitreotomo.
- 5) La jeringa contiene 0,5-2 ml de humor vítreo infectado, pero sin diluir, que se envía inmediatamente al laboratorio.

Procedimiento de vitrectomía central o completa:

- 6) Se conecta el vitreotomo a la línea de aspiración del equipo y se inserta la fibra óptica de iluminación a través de la *pars plana*. Una vez hecho esto, solo se requiere un poco más de tiempo para realizar una vitrectomía estándar a tres vías dentro de los límites de visualización, y sin llegar más allá, para evitar los riesgos de roturas en estas retinas edematosas. (Algunos autores aconsejan realizar una vitrectomía total con inducción de desprendimiento de vítreo posterior [DVP] si no existe; no obstante, creemos que, en estos casos de endoftalmitis aguda, esta intervención debe reservarse a cirujanos vitreoretinianos expertos).
- 7) Es útil realizar una capsulotomía posterior con el vitreotomo para mejorar la visualización y permitir el flujo por todo el ojo, lo que facilita la recuperación.

Una vez se ha completado la vitrectomía en el mayor grado posible, se inyectan los antibióticos intravítreos a través de la esclerotomía con una aguja 25-30 G. Podría plantearse reducir la dosis un 50% si se ha realizado una vitrectomía completa. Esta inyección tiene que administrarse lentamente, en 1-2 minutos, en la parte central del humor vítreo con el bisel de la aguja orientado hacia arriba, en dirección opuesta a la mácula. Se utilizan agujas y jeringas distintas, para evitar que se produzca floculación, a través de uno de los puertos de entrada previos. A continuación se inyecta dexametasona (sin conservantes) por vía intravítrea.

Es obligatorio tener a mano los fármacos y las instrucciones para su dilución en los quirófanos y servicios de urgencias utilizados a tal fin (véase la guía de preparación).

Alertar a los microbiólogos de que va a llegar una muestra, y también avisar al farmacólogo de que es necesario preparar el fármaco con la dilución apropiada para inyección intravítrea, es útil durante la jornada laboral normal, pero raramente es factible después del horario de trabajo.

El procedimiento suele realizarse con anestesia peribulbar, retrobulbar o general, pero no tópica porque el paciente suele sentir demasiado dolor y no coopera.

Cuando no es posible realizar esta técnica “de referencia” debido a la no disponibilidad de un cirujano y un quirófano vitreoretinianos, y para evitar demoras, una opción apropiada consiste en efectuar una biopsia vítrea con inyección de antibióticos intravítreos sin una vitrectomía terapéutica adicional (nuestra “segunda opción”). Puesto que una simple aspiración con aguja no suele funcionar, puede efectuarse con un vitreotomo portátil (p. ej., Intrector, comercializado por Insight Instruments, Inc., Stuart, Florida). (Actualmente existen algunos equipos de vitrectomía compactos que son lo bastante pequeños para transportarlos y montarlos, y que pueden utilizarse en cualquier área quirúrgica.) Después de obtener las muestras se inyectan los antibióticos y corticosteroides a través de la esclerotomía, como se ha comentado. Gracias a las actuales sondas transconjuntivales de pequeño calibre, con frecuencia ya no es necesario suturar la incisión. Todos los cirujanos de cataratas y residentes de guardia deben poseer los conocimientos necesarios para realizar inyecciones intravítreas y biopsias.

Después de la cirugía, también es importante estar pendientes de los resultados del laboratorio (cultivo y antibiograma) y no esperar a la comunicación rutinaria.

Tras la punción/administración de antibióticos en urgencias, el paciente debe someterse a una revisión clínica a las seis horas. Los pacientes suelen empeorar antes de mejorar, ¡pero siempre empeoran antes de mejorar! Tras una vitrectomía central o completa, debe realizarse una revisión a las 12 horas.

Después de la cirugía se inicia la administración de antibióticos tópicos (fortificados), corticosteroides y midriáticos (atropina). Es crucial dilatar la pupila al final de la cirugía para evitar sinequias permanentes; debe utilizarse atropina porque el ciclopentolato en monoterapia es inadecuado (es muy frustrante ver una pupila permanentemente adherida en la primera revisión).

Una vez se han administrado antibióticos intravítreos se plantean dudas sobre el papel de los antibióticos tópicos, pero podrían ser especialmente útiles en casos con problemas de superficie.

Es probable que los antibióticos subconjuntivales no confieran un beneficio adicional y en muchos casos no se emplean.

Guía de preparación

Se inyecta por vía intravítrea y por separado una combinación de dos antibióticos y se repite si es necesario, según la respuesta clínica, a intervalos de 48 a 72 horas según la persistencia del fármaco después de la inyección. En la mayoría de los casos los antibióticos intravítreos sólo es necesario administrarlos una vez para controlar la infección (el 7% de los pacientes del EVS recibió una inyección intravítrea de antibiótico repetida entre las 36 y las 60 horas). Se ha descrito que las inyecciones repetidas incrementan la toxicidad retiniana de los antibióticos intravítreos [Oum 1992].

Las dosis de antibióticos intravítreos tienen que ser muy precisas debido al estrecho margen de error entre efectividad y toxicidad, especialmente para los aminoglucósidos (200 µg de gentamicina son eficaces, pero 400 µg podrían ser tóxicos y provocar un infarto macular). Puesto que el tratamiento inicial debe cubrir tanto microorganismos grampositivos como gramnegativos, las combinaciones de fármacos más habituales son las siguientes:

Primera elección: vancomicina (1 mg) más ceftazidima (2 mg).

Segunda elección: vancomicina (1 mg) más amikacina (0,4 mg), específicamente en pacientes sensibles a betalactámicos (véase el comentario sobre alergia en la parte sobre profilaxis y en el apartado 15 de estas Guías). A pesar de la sinergia entre vancomicina y amikacina frente a microbios grampositivos, muchos cirujanos están abandonando el uso de aminoglucósidos para el tratamiento de bacterias gramnegativas debido al riesgo de toxicidad retiniana.

En la Tabla 20 de la página opuesta se muestran los antibióticos que se han utilizado de forma relativamente segura en la inyección intravítrea. La tabla indica dosis no tóxicas de antibióticos; no obstante, podría plantearse una reducción de la dosis (algunos sugerirían un 50%) si se ha realizado una vitrectomía completa, ya que el humor vítreo frena la rápida llegada de los antibióticos a la retina. Además, los ojos que contienen gas y aceite de silicona requieren una reducción sustancial de la dosis (se ha sugerido un 1/4-1/10 de la dosis estándar) por la disminución del volumen de distribución de líquido acuoso que queda en el ojo [Hegazy 1999].

Los antibióticos para inyección intravítrea deben ser suministrados recién diluidos por la farmacia del hospital. No obstante, para casos de urgencia, en el Anexo I se indica un método para diluir los fármacos en el quirófano.

Dada la posibilidad de problemas de incompatibilidad física o química de los antibióticos, es importante utilizar jeringas y agujas distintas para cada fármaco a inyectar (antibióticos y corticosteroides) y no mezclar los fármacos en la misma jeringa. Las incompatibilidades son, en su mayoría, de naturaleza física, es decir, que producen un precipitado (en contraste con la degradación o la inactivación química invisible) y, cuanto más concentradas son las soluciones, más probable es que produzcan un precipitado al mezclarlas.

Hay que tener en cuenta que pueden perderse hasta 0,1 ml de solución en el conector de la jeringa y la aguja cuando se preparan o diluyen fármacos para su inyección en el ojo.

Siempre hay que extraer un volumen suficiente de fármaco para llenar aproximadamente la mitad de una jeringa de 1 ml (p. ej., 0,4-0,5 ml). Seguidamente colocar la aguja que se utilizará para la inyección en la cavidad vítrea (30 G) en la jeringa. Debe evitarse que quede aire en la jeringa y en la luz de la aguja, y desechar el exceso de fármaco de modo que tan solo queden 0,1 ml para la inyección.

De esta manera, el cirujano inyectará solamente lo que contenga la jeringa y no tendrá que mirar continuamente el cilindro para garantizar que solo se inyectan los 0,1 ml necesarios.

Suele administrarse dexametasona (sin conservantes) intravítrea (dosis = 400 µg en 0,1 ml de volumen, empleando el preparado comercial que contiene 4 mg/ml), pero no debe mezclarse con antibióticos en la misma jeringa. Junto con el tratamiento antibiótico, produce una reducción más rápida de la inflamación intraocular; no obstante, existen pruebas contradictorias sobre su efecto en el resultado visual, ya que los datos de varios estudios describen un abanico de resultados que van de un efecto negativo [Shah 2000] a ningún efecto [Das 1999] o un efecto beneficioso [Gan 2005, Albrecht 2011].

El uso de dexametasona intravítrea podría reducir la necesidad de corticoesteroides sistémicos (orales) en pacientes ancianos, lo que evitaría los efectos secundarios de estos fármacos sistémicos. El tratamiento con dexametasona intravítrea suele complementarse con corticoesteroides tópicos y con frecuencia perioculares inyectados.

Antibióticos sistémicos complementarios

La inyección intravítrea del antibiótico proporciona la mayor concentración posible del fármaco “en el sitio diana”, pero los niveles se mantienen solamente durante un período de tiempo

limitado. Por este motivo, creemos que en la endoftalmitis purulenta aguda grave debe emplearse tratamiento antibiótico sistémico adicional con los mismos fármacos que los utilizados en el tratamiento intravítrea. Esta pauta complementaria contribuirá a mantener niveles intravítreaos significativos durante un mayor período de tiempo al contrarrestar la difusión de fármaco inyectado fuera del ojo. También aumentará la penetración en el ojo desde la circulación sistémica, facilitada por las membranas oculares inflamadas. Las dosis altas administradas sistemáticamente son óptimas, pero es necesario actuar con precaución respecto a los riesgos de toxicidad sistémica. Es necesario monitorizar los niveles de vancomicina sistémica en caso de administración por vía intravenosa.

El tratamiento antibiótico podría modificarse después de 24 a 48 horas según la respuesta clínica y el perfil del antibiograma del microorganismo cultivado. No obstante, la inflamación ocular suele agravarse antes de mejorar, incluso con la pauta antibiótica adecuada. Hay que plantearse la derivación a un cirujano vitreoretiniano para conocer su opinión sobre una vitrectomía completa si la respuesta es mala después de una vitrectomía parcial/central mínima/"de segunda opción"; entonces, se repetiría la inyección intravítrea de antibióticos. Si se administró tratamiento antibiótico sistémico es posible que no se requieran más inyecciones intravítreaas de antibióticos, lo que evitaría la posible toxicidad de inyecciones intravítreaas repetidas.

En la Tabla 21 se resumen los pasos anteriormente descritos para el diagnóstico clínico, y el control perioperatorio y postoperatorio de la endoftalmitis aguda después de cirugía de cataratas.

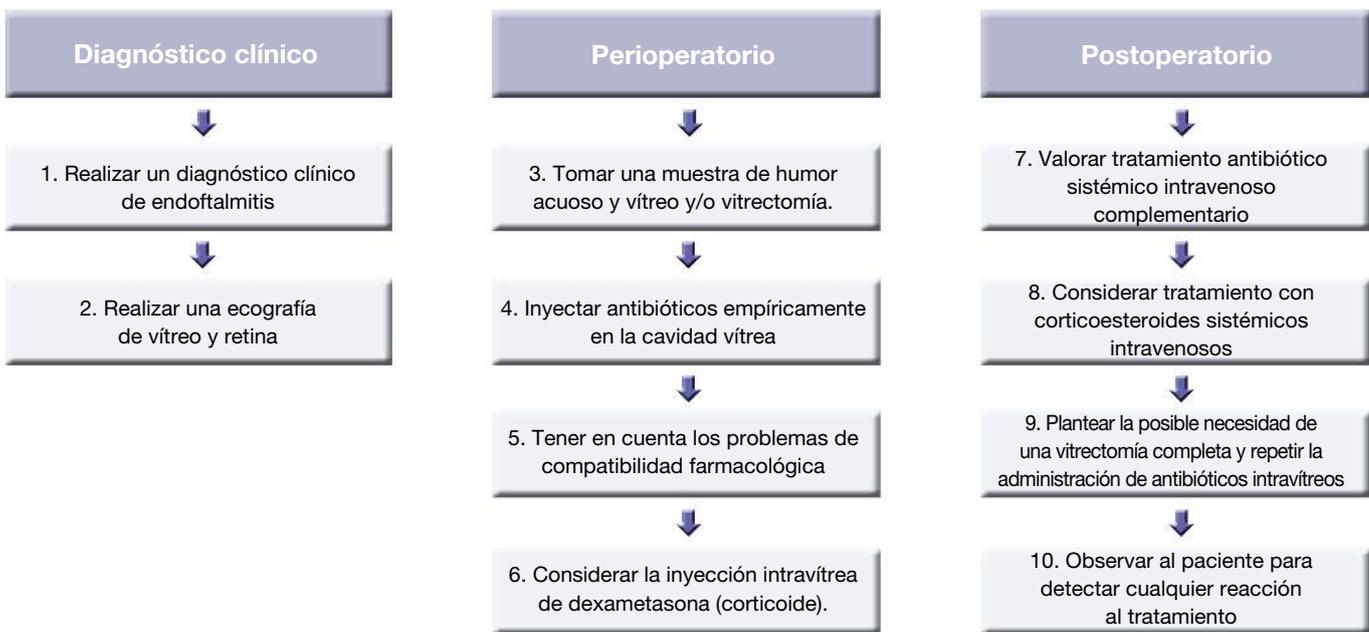
Tabla 20. Dosis habituales para la inyección intravítrea de antibióticos

Antibiótico	Dosis intravítrea* (µg)	Duración (h)**	Semivida vítrea (h)
Amikacina	400	24-48	24
Ampicilina	2.000 (2 mg)	24	6
Anfotericina	5 o 10	24-48	6,9-15,1
Cefazolina	2.000 (2 mg)	16	7
Ceftazidima	2.000 (2 mg)	16-24	16
Cefuroxima	2.000 (2 mg)	16-24	
Clindamicina	1.000 (1 mg)	16-24	
Eritromicina	500	24	
Gentamicina	200	48	12-35
Meticilina	2.000 (2 mg)	16-24	3-5
Miconazol	5 o 10	24-48	2
Moxifloxacino	50-160		1,72
Oxacilina	500	24	
Vancomicina	1.000 (1 mg)	48-72	30
Voriconazol	100		2,5

Adaptado de referencias seleccionadas que incluyen Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009; 29: 875-912. **

Duración de niveles significativos tal como se describe en artículos de la literatura.

Tabla 21. Tratamiento de la endoftalmitis postoperatoria aguda



F) ENDOFTALMITIS SACULAR CRÓNICA

Esta forma crónica o tardía de endoftalmitis después de cirugía de cataratas puede aparecer semanas, meses o incluso años después de la misma, lo que complica el diagnóstico. A nivel clínico, se presenta como una iridociclitis granulomatosa crónica, insidiosa y recurrente que inicialmente responde a esteroides tópicos, pero que recidiva cuando se reduce su dosis. Algunos de los signos clínicos incluyen:

- Precipitados corneales grandes
- Hipopion limitado
- Vitritis anterior moderada (característica de *S. epidermidis*)
- Placa blanquecina (colonias bacterianas y material residual del cristalino) dentro del saco capsular (característica de *P. acnes*). La endoftalmitis tardía crónica suele denominarse endoftalmitis sacular crónica, porque el microorganismo se encuentra acantonado dentro del saco capsular.

La naturaleza infecciosa de esta inflamación postoperatoria tardía fue descrita inicialmente por Meisler y colaboradores (1986), quienes presentaron una descripción exhaustiva de esta forma de endoftalmitis.

Al enfrentarnos a una inflamación postoperatoria insidiosa, es importante distinguir entre causas infecciosas y estériles, tales como uveítis inducida por el cristalino o inflamación relacionada con la LIO, a efectos de implementar el tratamiento apropiado [Ozidal 2003, LeBoyer 2005].

La endoftalmitis sacular crónica suele deberse a microorganismos de escasa virulencia de la propia flora saprófita normal del paciente. Aproximadamente dos tercios de los casos se deben a *Propionibacterium acnes*, pero también están implicados, entre otros, *Staphylococcus epidermidis* (SCN), especies de *Corynebacterium* y hongos.

Los cultivos deben mantenerse durante al menos 15 días porque son microorganismos de crecimiento lento.

Debido a la naturaleza localizada de esta infección en el saco capsular, con muy pocas bacterias libres que puedan detectarse apropiadamente por cultivo, la PCR se ha convertido en una prueba de gran utilidad porque puede detectar cantidades mínimas de ADN bacteriano. En un estudio de Lohmann y colaboradores (2000), en casos de endoftalmitis crónica diagnosticada a nivel clínico se identificó el patógeno causal en el humor acuoso en el 84% de los ojos por PCR frente a un 0% por cultivo. En las muestras de humor vítreo, el patógeno se identificó en el 92% de los ojos por PCR frente al 24% por cultivo.

Si se toma la decisión de operar a estos pacientes, es necesario recoger fragmentos capsulares para realizar estudios de histopatología y microscopía electrónica que puedan revelar la presencia de bacterias intracelulares grampositivas en los macrófagos que recubren la cápsula. Este hecho, ya descrito en el artículo inicial de Meisler y colaboradores (1986), ha dado lugar a propuestas de nuevas alternativas terapéuticas (comentadas en mayor detalle en la página opuesta). A diferencia de la endoftalmitis postoperatoria aguda, que constituye una urgencia médica, ante un posible caso de endoftalmitis postoperatoria crónica se dispone de más tiempo para realizar un diagnóstico adecuado y elegir opciones terapéuticas. Es necesario tener en cuenta algunos hechos:

En la endoftalmitis sacular crónica, los microorganismos se aíslan en el saco capsular y están protegidos por una biopelícula; también pueden estar en el interior de los macrófagos, fuera del alcance de los antibióticos habituales utilizados para tratar la endoftalmitis aguda. No obstante, algunos antibióticos, como la claritromicina, se absorben adecuadamente por vía oral, penetran bien en el ojo, tienen propiedades antipelícula y se concentran dentro de PMN

y macrófagos, donde pueden erradicar mejor las bacterias grampositivas intracelulares. En algunos estudios [Warheker 1998, Karia 2001] se ha constatado la eficacia del uso de claritromicina, y se recomienda una dosis de 500 mg dos veces al día durante 2-4 semanas. La adición de irrigación con vancomicina del saco capsular ha mejorado la tasa de respuesta en casos de infección por *Propionibacterium* [Pellegrino 2005].

Se dispone de varias opciones quirúrgicas para el tratamiento de la endoftalmitis crónica, en caso de que se requiera una estrategia más invasiva:

- Irrigación antibiótica del saco capsular, en la paracentesis inicial de la CA o en una intervención subsiguiente en casos con cultivos positivos
- Inyección de antibióticos intravítreos (ABIO)
- Vitrectomía vía *pars plana* (VPP) con ABIO
- VPP con capsulectomía parcial (CP) y ABIO
- VPP con capsulectomía total (CT), ABIO, explante o recambio de LIO (LIOx)

En la Tabla 22 se muestran las tasas de recidiva de endoftalmitis crónica después de cada tipo de tratamiento (Deramo 2001, Aldave 1999, Clark 1999). Muestra que, cuanto más intensivo es el tratamiento, menor es la tasa de recidiva. No obstante, demorar el tratamiento más intensivo no parece tener un efecto negativo sobre el resultado visual final, de modo que inicialmente pueden probarse tratamientos más conservadores.

Tabla 22. Recidiva de endoftalmitis crónica después del tratamiento

Tratamiento	Clark (n = 36)	Aldave (n = 25)	Global (n = 61)
ABIO	12/12	1/2	13/14 93%
VPP	5/10	5/10	10/20 50%
VPP + CP	2/14	4/9	6/23 26%
VPP + CT + LIOx	0/12	0/13	0/25 0%

Adaptado de Deramo et al. 2001.

A tenor de estos datos, la estrategia que sugerimos es la siguiente:

- Determinar la fuente microbiana, efectuar una paracentesis en la CA y extraer 0,1 ml para cultivo y PCR. Considerar la irrigación con vancomicina (30 µg/ml) del saco capsular, intentando alcanzar la zona de la placa capsular si existe. No suele realizarse una punción intravítrea al principio (la punción de la CA puede realizarse en la consulta ambulatoria), pero si es necesario puede realizarse quirúrgicamente más tarde.

- Iniciar el tratamiento con claritromicina 500 mg por vía oral dos veces al día durante 2-4 semanas. Considerar la adición de moxifloxacino oral (400 mg diarios durante una semana), ya que también tiene una buena penetración intraocular y un amplio espectro de actividad antimicrobiana.
- Cuando se disponga de los resultados de cultivo y PCR (de 2 días a varias semanas, en función de la disponibilidad de laboratorios) podrían darse distintas situaciones:
 - PCR negativa y cultivo negativo: probablemente es una inflamación postoperatoria tardía no infecciosa; el caso debe reevaluarse para determinar el posible origen (inducida por cristalino o LIO).
 - PCR negativa y cultivo positivo: probablemente una contaminación porque es infrecuente obtener resultados falsos negativos por PCR; no obstante, se aconseja precaución. Si el tratamiento inicial fracasa, tratar según el cultivo/antibiograma.
 - PCR positiva y cultivo positivo: suponiendo que ambas pruebas sean coherentes, se identifica el microorganismo junto con su sensibilidad a los antibióticos. Si ha fracasado el tratamiento inicial con claritromicina (y una posible irrigación con vancomicina), es posible implementar un tratamiento adicional antibiótico (intraocular/sistémico) según el antibiograma. De no resolverse, deben tenerse en cuenta las opciones quirúrgicas.
 - PCR positiva y cultivo negativo: en este caso se ha identificado un microorganismo, con ciertas ideas sobre su patrón de sensibilidad, pero sin un antibiograma específico para esta cepa. Podemos proceder de un modo similar como en los casos con PCR y cultivo positivos.

Si se requieren opciones quirúrgicas, es probable que se empiece por una VPP con capsulectomía parcial, intentando eliminar la mayor parte posible de la placa blanquecina, sin comprometer la estabilidad de la LIO. Se debe intentar recoger muestras de fragmentos capsulares para exámenes histológicos, microscopía electrónica y microbiología. Deben administrarse antibióticos intravítreos adicionales (vancomicina, cefuroxima, cefazolina, en función del antibiograma) y tratamiento sistémico (claritromicina, moxifloxacino) durante una semana más. No se recomiendan los antibióticos intravítreos ni la vitrectomía vía *pars plana* sola debido a las elevadas tasas de recidiva.

Si fracasa esta cirugía inicial, será necesario extraer la LIO, recoger muestras de fragmentos capsulares y realizar una vitrectomía vía *pars plana* completa por tres puertos. (Esta situación no es una endoftalmitis aguda con una retina frágil y edematosa asociada, sino una de tipo crónico.) Puede sopesarse una LIO secundaria anclada al sulcus o al iris. Se administran antibióticos adicionales.

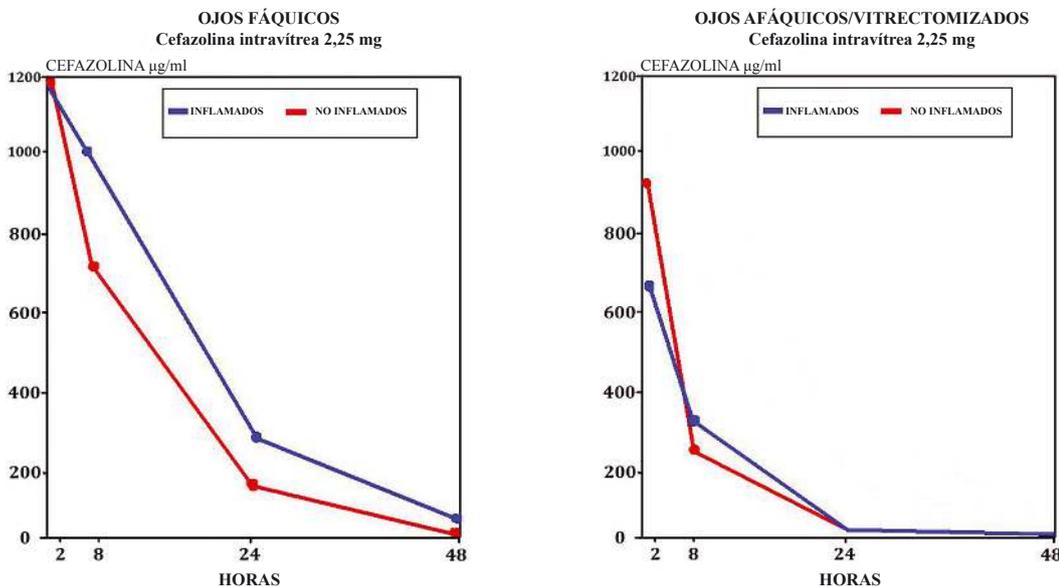
13 ANTIBIÓTICOS INTRAVÍTREOS

La inyección intravítrea se considera un tratamiento imprescindible para el control de la endoftalmitis postoperatoria. Es el único medio que permite administrar altos niveles de antibiótico en la cavidad vítrea. Puesto que se prefiere una única inyección intravítrea, se eligen las dosis más altas que puedan inyectarse con seguridad para mantener los niveles de antibiótico por encima de las CMI bacterianas todo el tiempo posible. Un tratamiento lo más precoz posible también es muy importante, ya que con el tiempo las bacterias se replican, podrían exudar toxinas y se producen cambios en el microentorno avascular del humor vítreo, como el pH, que podrían afectar a la eficacia de los antibióticos.

Una inyección intravítrea proporciona la mayor concentración no tóxica posible, pero después los niveles de antibiótico se reducen lentamente con el tiempo en la cavidad vítrea; esta velocidad de eliminación se ve afectada por el estado quirúrgico del ojo, el grado de inflamación y el antibiótico específico utilizado.

La Figura 3 muestra que la velocidad de eliminación del antibiótico del humor vítreo, en un modelo animal, era más rápida en ojos sometidos a vitrectomía y afáquicos.

Figura 3. Velocidades de eliminación de fármaco en el humor vítreo



Adaptado de Ficker et al. 1990.

MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LA INYECCIÓN INTRAVÍTREA

En el Anexo I de estas Guías se facilitan instrucciones para la correcta dilución del antibiótico con las presentaciones disponibles en el mercado para obtener una dosis intravítrea adecuada. Cada producto comercial incluye instrucciones de dilución específicas, que deben leerse antes de continuar con las instrucciones del Anexo I. Cabe señalar que las instrucciones de los fabricantes suelen indicar que la dilución inicial del vial se efectúe con agua estéril (no con solución salina normal). Esta dilución inicial con agua es apropiada para la mayor concentración reconstituida que se obtiene dentro de ese vial, porque estos productos están destinados a uso parenteral y el propio soluto contribuye a la tonicidad de la solución reconstituida.

En estas Guías, se cita la dilución con solución salina en todos los procedimientos de dilución (no con agua estéril inicialmente). Esto se recomienda para simplificar el uso de agua estéril frente a solución salina y evitar confusiones con dos diluyentes distintos. Obsérvese que cuando se ha diluido varias veces el producto disponible en el mercado, con solución salina, hasta una concentración mucho menor que la destinada a inyección sistémica, se eliminan las diferencias de tonicidad. No obstante, el clínico debe ser consciente de los motivos detrás de las instrucciones de diluir inicialmente con agua y no solución salina, y examinar los productos a utilizar en consecuencia. En caso de duda, consultar a una farmacia hospitalaria acostumbrada a tales procedimientos. (No se recomienda diluir con solución salina balanceada (BSS) debido a los solutos añadidos ya presentes en ese producto.)

Elección de productos antibióticos

Algunos antibióticos comercializados contienen conservantes, como alcohol bencílico, que no son adecuados para efectuar inyecciones intravítreas y debe evitarse su uso durante la preparación extemporánea de inyecciones intravítreas. Los productos inyectables disponibles en el mercado para inyección intratecal no suelen contener conservantes perjudiciales. Se recomiendan siempre que sea posible para la inyección intravítrea, pero hay que prestar mucha atención a las diferencias de concentración entre productos destinados a inyección parenteral frente a intratecal.

Algunas precauciones a tener en cuenta

No existen métodos rápidos para efectuar una correcta dilución, selección y separación de antibióticos para inyección intravítrea. La literatura describe el intento de emplear una sola jeringa de 1 cc para extraer pequeñas cantidades de varios fármacos para inyección intravítrea, todo en la misma jeringa. Esta práctica es inadecuada porque los productos comerciales quedan sin diluir, junto con los conservantes y otros componentes. Aparte de los posibles problemas de incompatibilidad farmacológica, es más probable que el contacto directo de estas soluciones concentradas con partes internas del ojo provoque efectos tóxicos.

Dentro del ojo solo deben utilizarse dosis y fármacos que hayan demostrado su seguridad a nivel intraocular (como se ha determinado en modelos animales previos) y que cuenten con

el aval del uso clínico. Aquí no hay lugar para ninguna clase de “experimentación”, ni para la transferencia de dosis que se supone que son correctas porque se han utilizado compuestos “similares” a una dosis concreta.

Dado que todos los fármacos preparados extemporáneamente para la inyección en el ojo deben cumplir las normas para fármacos “inyectables”, se aconseja al clínico tener un acceso adecuado a profesionales que estén acostumbrados a manejar y preparar estos fármacos. Algunos lugares clave como las farmacias de los hospitales cuentan con manuales con datos exhaustivos sobre la compatibilidad y seguridad de los fármacos destinados a inyección parenteral, y constituyen el punto de partida para analizar el modo de adaptar estos fármacos al ojo. Estos centros están encantados de ofrecer orientación profesional, y son el punto de referencia para consultas sobre la seguridad de cualquier dosis inyectable propuesta que no se haya definido claramente en la literatura oftálmica.

Las farmacias hospitalarias cuentan con manuales de referencia que detallan la compatibilidad o incompatibilidad de mezclas de inyectables a varias concentraciones. Por ejemplo, se sabe que una mezcla de ceftazidima 1 mg/ml y vancomicina 20 mg/ml es compatible (suponiendo vehículos conocidos) mientras que, si se incrementara la concentración de ceftazidima hasta 10, 50 o 200 mg/ml, podría ocurrir una incompatibilidad física que produciría un precipitado. La comprensión de estos principios y limitaciones ayuda al cirujano a orientarse por los pasos necesarios para preparar inyectables para administración intraocular.

14 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SISTÉMICO COMPLEMENTARIO

La inyección de antibiótico directamente en el vítreo (inyección intravítrea) es el tratamiento principal de la endoftalmitis postoperatoria. Una vez se estableció esta intervención como el tratamiento de referencia de la endoftalmitis, pasó a cuestionarse el valor de los antibióticos sistémicos complementarios, ya que los experimentos en animales mostraron que poco o ningún antibiótico penetraba en el espacio vítreo desde la circulación sistémica.

Con frecuencia, estos experimentos en animales no podían reproducir las condiciones que se producen dentro del ojo después de cirugía de cataratas, es decir, inflamación, afaquia y vitrectomía. Normalmente tampoco pudieron determinar los niveles en humor vítreo después de varias dosis o varios días de tratamiento intravenoso en los modelos animales utilizados; por lo general, los niveles de antibiótico en el humor vítreo se determinaron después de tan solo una única dosis intravenosa.

No obstante, cuando de hecho se repitieron las condiciones clínicas en modelos animales, los resultados mostraron un incremento sustancial de las concentraciones de antibióticos intravítreos en el ojo afáquico y vitrectomizado después de varias dosis de antibióticos sistémicos. Como se observa en las Figuras 4A y B, los niveles vítreos de antibiótico pueden aumentar en uno o dos días, y pueden alcanzar niveles significativos entre 24 y 48 horas después, justo cuando los niveles de antibiótico en el humor vítreo de la inyección intravítrea empiezan a reducirse.

La administración de antibiótico en el humor vítreo por inyección intravítrea directa suele ser suficiente para tratar la mayoría de endoftalmitis infecciosas. Sin embargo, si la infección es grave, el cirujano puede, a su criterio, añadir antibióticos sistémicos, de amplio espectro inicialmente, y posteriormente según la sensibilidad bacteriana y la seguridad del paciente. El uso de antibióticos sistémicos complementarios se ha comentado previamente en el apartado 12, sugiriendo su uso en casos de endoftalmitis purulenta aguda grave, empleando tratamiento sistémico con los mismos antibióticos del tratamiento intravítreo (véase el apartado 12, “Tratamiento antimicrobiano”).

Según el estudio aleatorizado y multicéntrico “Estudio de vitrectomía en endoftalmitis” (EVS)¹⁰, los antibióticos sistémicos no parecieron ejercer ningún efecto sobre la evolución y el resultado de la endoftalmitis después de cirugía de cataratas. No obstante, el diseño del estudio empleó fármacos a nivel sistémico (amikacina y ceftazidima) distintos a los utilizados por vía intravítrea (vancomicina y ceftazidima), lo que no contribuye a mantener niveles de antibiótico eficaces en el ojo. En un 38% de los ojos con endoftalmitis se encontraron cocos grampositivos, contra los que ceftazidima tiene una actividad limitada, mientras que vancomicina podría haber sido más eficaz. De este modo, para el tratamiento de la endoftalmitis bacteriana virulenta aguda se recomienda un tratamiento antibiótico

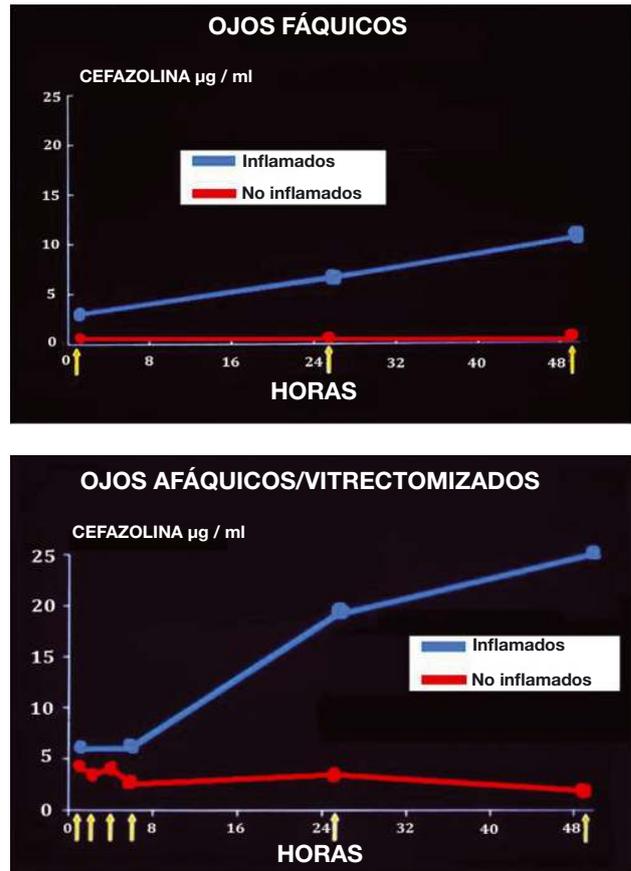
sistémico complementario con los mismos antibióticos que se administran por vía intravítrea.

Para las infecciones fúngicas, anfotericina (5-10 µg) o voriconazol (100 µg) intravítreos suelen asociarse a la administración del mismo fármaco por vía sistémica. La endoftalmitis fúngica es especialmente difícil de tratar y suele requerir vitrectomía con extracción de la LIO y el saco capsular, junto con quimioterapia combinada empleando antifúngicos alternativos.

Inyección intramuscular frente a intravenosa de antibióticos

Una dosis intravenosa de antibiótico produce niveles instantáneos en sangre mucho mayores que una inyección intramuscular. Este mayor gradiente de concentración contribuye a la llegada de los antibióticos a tejidos o espacios como el humor vítreo. Por lo tanto, la inyección intramuscular no se aconseja si la administración intravenosa intermitente es viable.

Figura 4A, 4B



La Figura A muestra una mala penetración vítrea en ojos no inflamados, pero un incremento gradual en presencia de inflamación. No obstante, la afaquia y la vitrectomía (Figura B) incrementan la penetración incluso de forma más sustancial. Adaptado de Martin et al. 1990.

15 DILEMAS EN LA PREVENCIÓN DE LA ENDOFTALMITIS POSTOPERATORIA

A) ALERGIA A CEFUROXIMA

La prevalencia de la alergia a la penicilina se ha calculado de diversas formas, pero estos cálculos solían incluir informes de pacientes que podrían exagerar la naturaleza y la incidencia de una verdadera reacción alérgica. La incidencia de la verdadera alergia a la penicilina, confirmada por pruebas cutáneas, en pacientes que afirman que la presentan es solo del 10%-20% [Salkind 2001]. Algunas manifestaciones alérgicas podrían ser leves, pero una alergia a la penicilina verdadera y grave implica respuestas inmunitarias mediadas por la IgE que podrían provocar anafilaxia. Se calcula que la incidencia de anafilaxia por penicilina es del 0,015%-0,004% [Idsoe 1968].

No obstante, existe interés en la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas y, en concreto, el riesgo de posible alergenicidad cruzada con cefuroxima. La verdadera alergenicidad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas es menor que la sugerida en informes iniciales, y es inferior para las cefalosporinas de segunda a cuarta generación que para las de primera. La verdadera reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas actualmente está vinculada a la configuración molecular de los compuestos específicos en cuestión. Cuando

las cefalosporinas presentan cadenas laterales (cadenas laterales R1) distintas de la penicilina, las probabilidades de reactividad cruzada son de escasas a insignificantes.

Diversas cefalosporinas, especialmente las de primera generación debido a sus cadenas laterales similares, podrían mostrar sensibilidad cruzada con la penicilina. Incluyen fármacos conocidos como: cefalotina, **cefazolina**, cefaclor, cefalexina y cefaloridina, entre otros. Todos aumentan el riesgo de reacción alérgica en pacientes con una verdadera alergia a la penicilina.

Sin embargo, el grupo de cefalosporinas que no tiene la cadena lateral similar a la penicilina no comparte este mayor riesgo de reacción alérgica o alergenicidad cruzada. Incluyen cefprozil, **cefuroxima**, **ceftazidima** y ceftriaxona, entre otras [Campagna 2012, Pichichero 2005, 2007].

En Suecia, todos los pacientes sometidos a cirugía de cataratas reciben cefuroxima intracameral, a menos que presenten una clara alergia a cefalosporinas, de modo que la principal preocupación es la alergia a cefalosporinas, no a la penicilina.

Tabla 23. Tasas de endoftalmitis con/sin colirios antibióticos complementarios

Endoftalmitis postop	Solo antibióticos intracamerales	+ antibióticos tópicos preop*	+ antibióticos tópicos postop†	+ antibióticos preop y postop‡
Casos/porcentaje total	98/396.894 0,025%	8/47.574 0,017%§	2/10.382 0,019%¶	3/7.307 0,041%

* Incluyó uno de los siguientes fármacos: levofloxacino, gentamicina, cloranfenicol, ácido fusídico
† Incluyó uno de los siguientes fármacos: levofloxacino, ácido fusídico, cloranfenicol
‡ Incluyó cloranfenicol antes y después de la intervención o cloranfenicol antes y ácido fusídico después
§ Valor de $p = 0,29$ frente al grupo intracameral
¶ Valor de $p = 0,73$ frente al grupo intracameral
|| Valor de $p = 0,38$ frente al grupo intracameral
Adaptado de Frilling et al. 2013, referencia 3.

Las pruebas cutáneas en el contexto de la cirugía de cataratas no son prácticas. Si se sospecha de alergia a la penicilina o existen pruebas al respecto, puede administrarse cefuroxima intracameral. En casos de sospecha/evidencia de alergia a cefalosporinas, no debe utilizarse cefuroxima; en este caso vancomicina o moxifloxacino intracameral constituyen un opción justificable.

Se han descrito dos casos de anafilaxia después del uso de cefuroxima intracameral. Un paciente, con antecedentes de alergia a amoxicilina, presentó hipotensión y diaforesis, y se recuperó después del tratamiento para la anafilaxia (Villada 2005). Otro paciente, que comunicó alergia a la penicilina, mostró eritema y prurito en los brazos mientras estaba en la sala de recuperación después de cirugía por facoemulsificación, en la que se había administrado 1 mg de cefuroxima. Los síntomas progresaron hasta una caída de la presión arterial y dificultad respiratoria; los síntomas se resolvieron después del tratamiento [Moisseiev 2013].

B) ELECCIÓN DE LA PAUTA POSTOPERATORIA TÓPICA

Existen pocos datos que permitan definir las mejores opciones para la administración de colirios antibióticos en el postoperatorio, aunque es un área legítima de interés. Especialmente cuando se hayan producido complicaciones quirúrgicas, en las cuales la cicatrización de la herida podría ser deficiente o el paciente presente riesgo de infección nosocomial en el postoperatorio, podría existir una justificación para la cobertura antibiótica en el período postoperatorio inicial.

Informes recientes sugieren que las gotas antibióticas tópicas en el postoperatorio no confieren ningún beneficio añadido respecto a la inyección intracameral de cefuroxima en la reducción de la endoftalmitis postoperatoria (Tabla 23). El informe de 2013 del Registro Sueco de Cataratas³ muestra que no se obtuvo ningún beneficio estadístico por la adición de antibióticos tópicos, en el pre- y/o postoperatorio, al utilizar también antibióticos intracamerales.

Otros informes no muestran tampoco ningún incremento en las tasas de endoftalmitis observadas después de no utilizar gotas en el postoperatorio [Raen 2013]. En el estudio de la ESCRS, la pauta de gotas antibióticas sucesivas al final de la cirugía (Grupo C) no mostró ningún efecto estadísticamente significativo respecto a los controles (Grupo A) y no aportó

beneficios añadidos significativos a la inyección intracameral (Grupo D), aunque se apreció una ligera tendencia. Más adelante, un estudio que simuló la pauta posológica de gotas pulsadas del estudio de la ESCRS [Sundelin 2009] registró los mayores niveles en el HA observados hasta la fecha (4,4 µg/ml). (En el Anexo II de estas Guías se incluye una comparación de los niveles en el HA después de administrar gotas tópicas frente a inyección intracameral.)

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. Algunos cirujanos prescriben antibióticos postoperatorios frecuentes cuando se producen complicaciones o se prevén problemas con la cicatrización de las heridas. Obsérvese que no se recomienda el uso de PVI tópica después de la cirugía y antes de que la cicatrización de la herida sea completa, debido al riesgo de toxicidad intraocular en caso de que penetre PVI por la herida.

Actualmente, la elección de la antisepsia postoperatoria se deja a criterio del cirujano, que tiene la capacidad de evaluar mejor el contexto postoperatorio, si se produjeron complicaciones y otros factores de riesgo relacionados con el paciente o la intervención. A menudo, 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, descritos en el Anexo II de estas Directrices, 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.

Moxifloxacino frente a cefuroxima

Elección del antibiótico intracameral: ¿cefuroxima o fluoroquinolona?

En la literatura (Espíritu 2007, Arbisser 2008, Lane 2008) se describe el uso de moxifloxacino intracameral (fluoroquinolona 4.ª generación), en lugar de cefuroxima, justificándolo por tener un espectro de actividad más amplio especialmente contra bacterias gramnegativas y por el riesgo de alergia a las

cefalosporinas. El problema de la alergia a las cefalosporinas se ha comentado anteriormente, demostrándose que la reactividad cruzada con penicilina no constituye un problema con cefuroxima. También se han descrito casos de reacción anafiláctica a moxifloxacin, aunque no específicamente después de una inyección intracameral (el uso de FQ intracamerales sigue siendo bajo en comparación con cefuroxima en la actualidad).

No obstante, la cuestión del espectro de actividad invita al debate sobre los perfiles de tiempo/erradicación para estos distintos fármacos en comparación con las dosis que se administran de forma segura por inyección intracameral. El aumento en la tasa de resistencia a las fluoroquinolonas es un factor adicional, como se ha indicado anteriormente.

La elección de moxifloxacin (o cualquier otro antibiótico propuesto) frente a cefuroxima para la inyección intracameral como profilaxis al final de la cirugía de cataratas debería tener en cuenta una lista de comprobación que incluya lo siguiente:

Prueba de eficacia en ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos

En la actualidad, solo se ha demostrado que cefuroxima produce una reducción estadísticamente significativa de las tasas de endoftalmitis postoperatoria¹. Los informes de la literatura citan la eficacia de moxifloxacin en series seleccionadas, pero no se han publicado comparaciones con cefuroxima, y no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran el uso de moxifloxacin intracameral. Un creciente número de series publicadas avala la eficacia de la cefuroxima intracameral en la reducción de las tasas de endoftalmitis postoperatoria, como se ha mostrado anteriormente en estas Guías.

Espectro de actividad

La crítica surge porque antibióticos como el moxifloxacin tienen un espectro de actividad más amplio que la cefuroxima, especialmente contra microbios gramnegativos. También se cita la incidencia de SARM/SERM en muestras de endoftalmitis, así como *E. faecalis*.

A efectos prácticos, puede empezarse por considerar si los microorganismos fuera del espectro habitual de cefuroxima, como cepas gramnegativas, especialmente *Ps. aeruginosa*, cepas resistentes a metilina o *E. faecalis* (descrito más recientemente) se controlan con la aplicación preoperatoria de PVI, ya sean probablemente contaminantes intraoperatorios o postoperatorios. Los microorganismos que causan endoftalmitis en el período postoperatorio podrían variar entre regiones del mundo, y se aconseja al cirujano que sea consciente de estas tendencias.

Al administrarlos intracameralmente, solo son candidatos los fármacos sin cloruro de benzalconio (BAK), porque el BAK es tóxico para el endotelio corneal. Por lo tanto sólo analizamos la posible eficacia del moxifloxacin en inyección intracameral, que se prepara del colirio sin conservantes. En el Anexo II se describen los tiempos de erradicación bacteriana de fluoroquinolonas, con y sin BAK. En este apartado se muestra que podrían requerirse tiempos de exposición prolongados para el moxifloxacin (sin BAK) para erradicar los microbios

que suelen provocar endoftalmitis. Incluso una concentración de 5.000 µg/ml (= 5 mg/ml) requirió un período de tiempo relativamente prolongado para erradicar ciertas cepas de bacterias, como cepas resistentes a metilina. En la actualidad no existen pruebas de que dosis intracamerales de 100-500 µg de moxifloxacin sean más eficaces que cefuroxima para erradicar los microorganismos que suelen estar presentes en la endoftalmitis postoperatoria. En cuanto a otros microbios como posibles patógenos, no existen datos que demuestren que dosis de 100-500 µg de moxifloxacin sean eficaces contra ellos, después de una única inyección intracameral.

Actualmente, las dosis intracamerales descritas para moxifloxacin oscilan entre aproximadamente 100 y 500 µg; en comparación, la dosis de cefuroxima intracameral que se ha demostrado que es segura y eficaz es de 1 mg, al menos dos veces mayor que moxifloxacin.

Aunque no existen datos que describan los perfiles de tiempo/erradicación de moxifloxacin o cefuroxima en las dosis o períodos de tiempo utilizados para la inyección intracameral, los resultados del estudio de la ESCRS confirman la eficacia clínica de la cefuroxima intracameral contra las cepas bacterianas más habituales en la endoftalmitis postoperatoria.

Disponibilidad comercial y control de calidad de la producción

La cefuroxima intracameral se ha comercializado recientemente en Europa como Aprokam® (Prokam® en España), indicado para la profilaxis de la endoftalmitis después de cirugía de cataratas. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha autorizado este producto para inyección intracameral. Por otro lado, no existe ninguna presentación autorizada de moxifloxacin intracameral. En los casos en que moxifloxacin se ha utilizado intracameralmente, se ha descrito que los clínicos utilizaron el colirio disponible en el mercado (a una concentración del 0,5%) y retiraron una pequeña dosis del envase para la inyección intraocular. Aunque estos colirios se fabrican de modo que sean estériles antes de su apertura, no se requieren otras especificaciones para inyectables. Por lo tanto, en la actualidad solo está disponible cefuroxima intracameral como producto autorizado, fabricado específicamente para la inyección intracameral. Este es un factor a tener en cuenta si se plantean cuestiones médico-legales.

ELECCIÓN DE INYECCIÓN INTRACAMERAL, INYECCIÓN SUBCONJUNTIVAL O GOTAS TÓPICAS

El Anexo II incluye comparaciones de niveles de antibióticos en las lágrimas y el humor acuoso en un ojo normal, después de administrar colirios, inyección intracameral e inyección subconjuntival. En resumen, la inyección intracameral administra el antibiótico directamente en el humor acuoso a concentraciones muy superiores a las alcanzadas después de administrar gotas tópicas o inyección subconjuntival. El tratamiento complementario con colirios o inyección subconjuntival corre a discreción del cirujano, pero conocer los niveles de fármaco comparativos alcanzados y la farmacocinética comparativa facilitará el proceso de toma de decisiones.

ANEXO I PREPARACIÓN DE DOSIS INTRAVÍTREAS

Todos los antibióticos deben ser preparados por la farmacia del hospital, con protocolos para los fármacos utilizados en el departamento de Oftalmología y en los quirófanos en los que se realicen cirugías oculares. Es necesario asegurarse de que reflejen las especialidades farmacéuticas disponibles en su país, ya que los productos disponibles en el mercado para la administración parenteral podrían variar entre países.

No obstante, en casos de urgencia se adjuntan al presente documento instrucciones para la dilución de antibióticos en el quirófano.

Todo el material debe ser estéril y los procedimientos deben efectuarse sobre una superficie estéril. Los fármacos deben mezclarse invirtiendo o haciendo girar el frasco 25 veces para evitar la formación de espuma.

Las cosas importantes que hay que hacer y evitar incluyen:

- Nunca reintroducir fármacos diluidos al mismo vial o al vial original para una dilución posterior.
- Nunca diluir en una proporción superior a 1:10.
- Utilizar solución salina sin conservantes para la dilución.
- No utilizar las jeringas más de una vez.
- No reutilizar los frascos.
- No utilizar especialidades farmacéuticas que contengan conservantes, si es posible.
- No cambiar las agujas después de que se haya desechado toda la dosis excepto 0,1 ml de la jeringa. (Recordar que puede producirse cierta retención en el conector de la aguja; el “espacio muerto” que podría ser distinto en cada jeringa.) Cargar siempre al menos 0,5 ml de solución en una jeringa de 1 ml, y enrasar la jeringa a los 0,1 ml una vez que se ha colocado la aguja con la que vamos a inyectar, para administrar con seguridad la dosis adecuada.
- No orientar la aguja hacia la retina sino hacia delante, inyectando muy lentamente en el espacio vítreo central.
- Inyectar los fármacos lentamente durante 1 a 2 minutos.

Antes de preparar la dilución es obligatorio comprobar la cantidad de antibiótico en el vial porque es posible que el mismo antibiótico se venda en distintas concentraciones en cada país de la UE.

NOTAS GENERALES PARA LOS PROCEDIMIENTOS

DE DILUCIÓN: en la tabla que figura al dorso de la página se presentan los procedimientos de dilución y las concentraciones respectivas, con la dosis intravítrea definitiva. Para evitar repeticiones, las jeringas, viales y equipo a utilizar se muestran a modo de ejemplo en estas instrucciones de dilución de vancomicina:

Vancomicina: dosis intravítrea = 1.000 µg. Reconstituir un vial de 250 mg de vancomicina añadiendo solución salina estéril para inyectables (al 0,9%) hasta un volumen de 10 ml en un

frasco estéril con tapa. Mezclar bien. Retirar con precisión 2 ml y añadir a 3 ml de solución salina estéril en un frasco estéril con tapa. Mezclar bien (la concentración es ahora = 10 mg/ml). Utilizar 0,1 ml = 1.000 µg de dosis intravítrea.

Anfotericina B: requiere agua estéril y tres series de diluciones del modo siguiente:

- 1) Utilizar un vial de 50 mg/ml. Reconstituir con 10 ml de agua estéril para inyectables. (Produce una concentración de 5 mg/ml.)
- 2) Tomar 1 ml de esta dilución, añadir a 9 ml de agua estéril para inyectables. (Produce una concentración de 500 µg/ml.)
- 3) Tomar 1 ml de esta segunda dilución, añadir a 9 ml de glucosa al 5%/agua. (Produce una concentración de 50 µg/ml.)

La dosis de 5 µg está contenida en 0,1 ml de la última dilución. Obsérvese que algunos clínicos utilizan una dosis de 10 µg.

Si se dispone de frascos de 50 ml de solución salina, puede emplearse el método siguiente [Cordovés 2001]:

Vancomicina: mezclar un vial de 500 mg con 5 ml de solución salina retirados de un frasco de 50 ml, agitar bien y devolver al frasco de 50 ml. La dilución permite obtener 10 mg/ml (una dosis de 0,1 ml contiene 1 mg).

Ceftazidima: mezclar un vial de 1 g (1.000 mg) con 5 ml de solución salina retirados de un frasco de 50 ml, agitar bien y devolver al frasco de 50 ml. La dilución permite obtener 20 mg/ml (una dosis de 0,1 ml contiene 2 mg).

Amikacina: un vial de 500 mg/2 ml. Tomar 0,8 ml (= 200 mg) e inyectar en un frasco de 50 ml (deben retirarse 0,8 ml de solución salina de antemano para obtener una concentración precisa), agitar bien. La dilución permite obtener 4 mg/ml (una dosis de 0,1 ml contiene 400 µg).

Notas adicionales sobre dosis intravítreas:

La anfotericina B (5-7,5 µg), un antibiótico fungicida disponible para inyección intravítrea, ha sido el antifúngico recomendado en el contexto de la endoftalmítis fúngica, pero su espectro no cubre todos los hongos. El voriconazol, un triazol con un espectro más amplio de actividad antifúngica, buena biodisponibilidad oral y penetración intraocular, y cuya seguridad se ha confirmado para la inyección intravítrea (100 µg), se está utilizando actualmente de forma habitual como tratamiento antifúngico de primera elección. Cada vez existe una mayor preocupación por la resistencia a los antifúngicos.

La endoftalmítis fúngica suele tratarse con distintos antifúngicos y los tratamientos combinados son habituales. Aunque suelen necesitarse inyecciones intravítreas repetidas, el número y el intervalo no están estandarizados, sino que están relacionados con la respuesta clínica. También se requiere tratamiento antifúngico sistémico, y suelen recomendarse de 6 a 12 semanas de tratamiento. Es necesario identificar el origen de la infección y adoptar medidas apropiadas.

PREPARACIÓN DE INYECCIONES DE ANTIBIÓTICOS INTRAVÍTEOS

Antibiótico	Tamaño del vial	Cantidad de diluyente inicial, hasta/con volumen	Concentración inicial	Alícuota	Añadido a volumen Solución salina	→ Concentración final	Dosis solicitada
AMIKACINA	500 mg	hasta 10 ml (SS)	50 mg/ml	0,8 ml	9,2 ml	4 mg/ml	400 µg de AMIKACINA
MÉTODO 2	500 mg	Con frasco de 50 ml (ver al dorso)					
ANFOTERICINA^a	Ver el método especial al dorso						5 µg de ANFOTERICINA
CEFTAZIDIMA	500 mg	hasta 10 ml (SS)	50 mg/ml	2 ml	3 ml	20 mg/ml	2.000 µg de CEFTAZIDIMA
MÉTODO 2	1 gramo (= 1.000 mg)	5 ml (SS)/frasco de 50 ml (ver al dorso)					
CLINDAMICINA	300 mg/2 ml	+ 1 ml SS hasta volumen de 3 ml	100 mg/ml	1 ml	9 ml	10 mg/ml	1.000 µg de CLINDAMICINA
GENTAMICINA							
MÉTODO 1	3.000 µg/ml mínimo, usar 2 ml	+ 1 ml SS hasta volumen de 3 ml	2.000 µg/ml	0,1 ml	-----	[2.000 µg/ml]	200 µg de GENTAMICINA
MÉTODO 2	40 mg/ml (sin conservantes)	-----	-----	0,5 ml	9,5 ml	2 mg/ml	200 µg de GENTAMICINA
MICONAZOL	10 mg/ml ampolla -1 ml	+ 9 ml (SS)	1 mg/ml	1 ml	9 ml	100 µg/ml	10 µg de MICONAZOL
VANCOMICINA	250 mg	10 ml (SS)	25 mg/ml	2 ml	3 ml	10 mg/ml	1.000 µg
MÉTODO 2	500 mg	5 ml (SS)/frasco de 50 ml (ver al dorso)					

(Nota: si se dispone de productos inyectables INTRATECALES, no suelen contener conservantes y son preferibles a los productos que los contienen. Obsérvese que las concentraciones de estos productos podrían ser distintas de los productos para inyección parenteral.)

ANEXO II FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA (FC/FD): principios para comprender la acción de los antibióticos en el ojo

PRÓLOGO

La ciencia de la farmacocinética/farmacodinámica sigue siendo una herramienta relativamente mal comprendida, y muy infrautilizada, en nuestro empeño por administrar pautas posológicas eficaces en el ojo, ya sea para el tratamiento o para la prevención de infecciones.

En los anteriores apartados de estas Guías, se pone de manifiesto el claro efecto de la inyección intracameral a través de datos y de los crecientes testimonios de que el inicio de una inyección intracameral, o su adición a otras pautas, provoca reducciones bastante drásticas en las tasas de endoftalmitis postoperatoria.

En muchos aspectos, dado que las autoridades sanitarias necesitan resultados de ensayos clínicos extensos para que se refrende un tratamiento clínico, muchas veces es necesario empezar la casa por el tejado. Sin embargo, los principios científicos subyacentes, de lógica fundamental, dictan cómo interaccionarán los fármacos con órganos diana como

el ojo. El análisis de estos principios puede ahorrar grandes cantidades de tiempo y dinero, y allanar el camino para obtener más datos que puedan ayudar a nuestra causa y que aportan la justificación científica.

Este campo está completamente abierto y está pidiendo a gritos esta clase de investigación en oftalmología. Nos enfrentamos a un tiempo en que proporciones cada vez mayores de la población mundial necesitarán cirugía de cataratas, y con retos regionales probablemente distintos de los nuestros. Para anticiparnos a esta dinámica de cambio constante, nuestro razonamiento debe basarse en la investigación básica.

En este Anexo se analizan algunos conceptos simples de FC/FD que esperamos que estimulen el interés, y la confianza, en nuestra capacidad de dilucidar realidades científicas y adaptarlas a nuestras necesidades a medida que definimos mejor pautas profilácticas que eviten la endoftalmitis postoperatoria.

Incluimos este apartado sobre aspectos de FC/FD porque este tema sigue siendo un área poco comprendida, y poco explorada, de la profilaxis antibiótica del ojo. Los principios científicos fundamentales que describen cómo se libera el antibiótico en los tejidos o espacios del ojo, y cómo afectan los niveles de antibiótico a la erradicación microbiana, son esenciales para el diseño de cualquier pauta profiláctica para la cirugía de cataratas.

Cabe decir que prácticamente no existen estudios que hayan intentado repetir en un laboratorio las circunstancias clínicas reales en torno a la contaminación bacteriana del ojo durante la cirugía de cataratas y cuantificar los elementos necesarios en cuanto a la administración de antibióticos en este contexto. Es decir, no se ha definido la FC/FD de la profilaxis antibiótica. Sin duda, existen muchas variables y, en este vacío, el cirujano oftálmico debe especular, o suponer, que es probable que las pautas antibióticas elegidas empíricamente funcionen. En este Anexo, ofrecemos al estudiante de este importante tema las herramientas básicas para interpretar la literatura y orientarse por la investigación realizada.

Un error de concepto fundamental en los últimos años ha sido la suposición de que simplemente alcanzar una CMI microbiana específica en el humor acuoso, por ejemplo, era el objetivo final, y que después vendría la erradicación bacteriana. Esta suposición subyacente hizo que en muchas investigaciones se determinaran los niveles “pico” de antibióticos después de una incontable variedad de pautas de gotas antibióticas preoperatorias. Estos fueron unos primeros pasos importantes para poner los cimientos de la comprensión de las limitaciones de varias formas de administración de antibióticos en el ojo. Afortunadamente, en los últimos años la investigación se ha aventurado más allá al describir los perfiles de tiempo/erradicación bacterianos y reconocer que el *tiempo* era con frecuencia un factor tan importante como la concentración de antibiótico para la erradicación bacteriana en el ojo.

La farmacocinética (FC) es la ciencia que describe la distribución matemática de fármacos en el organismo; los parámetros incluyen velocidades de absorción, distribución tisular, niveles máximos y velocidades de eliminación. La “farmacodinámica” (FD) describe el efecto farmacológico de estos niveles de fármaco sobre una diana prevista. En el caso de profilaxis de infecciones oculares, la FC/FD describe qué niveles de fármaco se alcanzan y qué efecto es probable que ejerzan sobre bacterias y otros microbios. Un motivo para la limitada cantidad de datos en esta área es que el ojo no se presta a múltiples muestreos y es difícil establecer modelos animales precisos.

Por consiguiente, los informes que presentan la “farmacocinética” ocular de los antibióticos en la literatura suelen limitarse a los conceptos simples de niveles máximos de antibióticos, determinados a intervalos factibles. Estos resultados se combinan con una comprensión colectiva de las definiciones estándares de laboratorio de “sensibilidad” o “resistencia” microbiana, aunque estos estándares de laboratorio todavía no se han adaptado a las condiciones en torno al ojo. Por lo tanto, sigue habiendo muchas conjeturas sobre lo que ocurre realmente en el ojo cuando se administran antibióticos de forma tradicional.

En estas Directrices, abordamos los conceptos básicos de FC/FD en la medida en que podrían estar relacionados con combatir las bacterias que contaminan el ojo durante la cirugía de cataratas. Gracias a una mejor comprensión de estos principios básicos, y al uso de información sobre los mecanismos de acción de los antibióticos, obtenida incluso de fuentes no oftálmicas, estamos más preparados para definir estrategias y expectativas más lógicas en relación con la profilaxis de la endoftalmitis postoperatoria. Un revisión básica de este material pondrá de manifiesto por qué es probable que la inyección de antibiótico intracameral sea actualmente la vía recomendada de administración, y por qué las reducciones sustanciales de las tasas de endoftalmitis postoperatoria descritas en estas Guías están avaladas en gran parte por los principios de la farmacocinética y la farmacodinámica.

ERRADICACIÓN MICROBIANA CON COLIRIOS ANTIBIÓTICOS: COMPARACIÓN ENTRE INYECCIÓN INTRACAMERAL Y GOTAS TÓPICAS PREOPERATORIAS, ASPECTOS FC/FD

Puesto que no es factible obtener múltiples muestras del ojo humano y los modelos experimentales no satisfacen nuestras necesidades, recurrimos a los pocos datos clínicos existentes junto con informes anecdóticos en la literatura médica. Hasta la fecha, el estudio de la ESCRS sobre profilaxis de la endoftalmitis sigue siendo el único ensayo clínico que analizó el valor de la inyección intracameral para la profilaxis de la endoftalmitis después de cirugía de cataratas, e incluyó grupos de estudio que recibieron una pauta pulsada perioperatoria de gotas antibióticas, además de inyección intracameral.

Los resultados del estudio de la ESCRS ofrecieron una comparación del efecto relativo de la inyección intracameral frente a una pauta de gotas tópicas; un estudio posterior de Sundelin y colaboradores (2009), que repitió la pauta de gotas antibióticas pulsadas del estudio de la ESCRS (Grupo C), ofreció una perspectiva sobre los niveles en el humor acuoso que podrían haberse alcanzado. El Grupo C del estudio de la ESCRS resultó inferior a la inyección intracameral, y el estudio de Sundelin indicó que es probable que se hubieran administrado los mayores niveles de gotas de levofloxacino en el humor acuoso descritos hasta la fecha, pero que fueron mucho menos eficaces que la inyección intracameral. Los comentarios siguientes permitirán aclarar los principios que avalan los resultados de ambos estudios.

La acción antibacteriana en el ojo está relacionada con los niveles de antibiótico que se alcanzan en el sitio diana, así como la duración de niveles eficaces durante un período de tiempo. Otros factores como el tamaño del inóculo, la virulencia del microbio, la respuesta inmunitaria del huésped y la cicatrización de las heridas también tienen un papel, pero nos centraremos en la liberación y los efectos previstos de los antibióticos administrados para prevenir infecciones después de la cirugía de cataratas.

Colirios antibióticos

Las gotas antibióticas preoperatorias profilácticas se instilan en la película lagrimal con dos objetivos básicos: a) reducir la flora microbiana en la película lagrimal precorneal antes de la cirugía y b) permitir la difusión del antibiótico aplicado por vía tópica hacia la cámara anterior con la intención de combatir las bacterias presentes.

Pueden describirse tres períodos de tiempo diferenciados en la profilaxis antibiótica de la cirugía de cataratas: 1) período preoperatorio (en el cual los colirios antibióticos tienen el objetivo de reducir o eliminar las bacterias en la superficie ocular); 2) período intraoperatorio (en el cual puede producirse contaminación durante la propia intervención quirúrgica) y 3) el período postoperatorio precoz en el cual la cicatrización de las heridas, la antisepsia de la superficie y factores ambientales aún podrían inducir infección.

a) Período preoperatorio

Las gotas antibióticas tópicas se instilan a concentraciones muy superiores a las utilizadas en procedimientos de laboratorio estándares que definen la resistencia o la sensibilidad bacteriana. No obstante, después de la instilación en el ojo, estas concentraciones se diluyen inmediatamente en la película lagrimal y sufren una rápida eliminación por drenaje nasolagrimal.

Puesto que estas concentraciones de antibiótico instilado son muy altas en comparación con las CMI de bacterias habituales, se supone que las bacterias son destruidas en la superficie ocular después de la administración de las gotas antibióticas tópicas. No obstante, esta suposición pasa por alto el importante elemento del tiempo, ya que los efectos bactericidas no suelen ser instantáneos, sino que requieren un período de contacto entre el microorganismo y el fármaco para producir un efecto bactericida.

Existen estudios que demuestran que podría ser necesario un período de “tiempo de contacto” sorprendentemente mayor para erradicar incluso las cepas comunes de bacterias implicadas en la endoftalmitis postoperatoria.

Las Figuras 1A y B muestran que, incluso con la exposición *in vitro* a gotas antibióticas a concentración plena disponibles en el mercado, se requirieron períodos de una hora o más para erradicar los microbios [Callegan 2009, Hyon 2009]. El producto que contenía cloruro de benzalconio (BAK) al 0,005% produjo una erradicación bacteriana más rápida que el producto que no lo contenía. (Obsérvese que las altas concentraciones analizadas eran en realidad mayores de lo que sería posible en las lágrimas debido a que se produce una dilución inmediata al instilar las gotas).

Estos estudios resaltaron un dato bastante sorprendente en ese momento, que el tiempo de contacto era un elemento crucial para la erradicación bacteriana, incluso para concentraciones tan altas de antibióticos que se consideraban fármacos “concentración-dependientes”. Estos resultados sugirieron que la erradicación bacteriana en la superficie ocular no era un *hecho consumado*, incluso con los colirios de fluoroquinolonas recientemente comercializadas.

Teniendo en cuenta que estas gotas representan concentraciones de antibiótico (0,3% = 3.000 µg/ml; 0,5% = 5.000 µg/ml) extraordinariamente mayores que las CMI de cepas microbianas oculares comunes (con frecuencia cerca de 1-2 µg/ml), la capacidad de estos fármacos de “esterilizar” la superficie ocular parece ahora menos cierta, y su capacidad de erradicar bacterias dentro del ojo (donde las concentraciones de antibiótico son mucho menores que en las lágrimas) es incluso menos probable.

De hecho, en varios estudios se ha demostrado que, a pesar de pautas posológicas intensivas de gotas antibióticas, la superficie ocular no se “esteriliza” inmediatamente después de usar gotas antibióticas tópicas. La povidona yodada, como se ha comentado, sigue siendo la forma más fiable y probada de desinfección de la superficie ocular en el preoperatorio (pero no debe utilizarse en el interior del ojo por su toxicidad).

Figura 1A

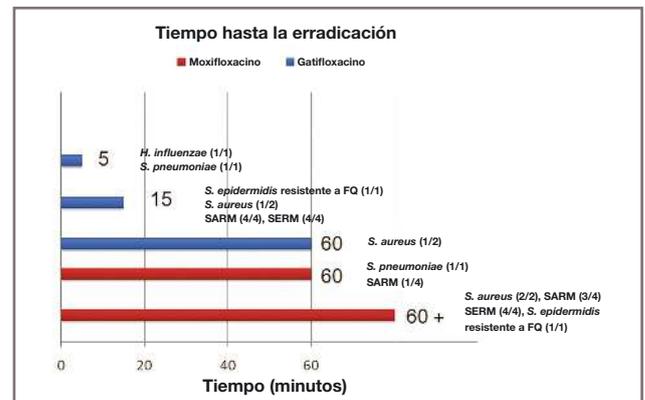


Figura 1B

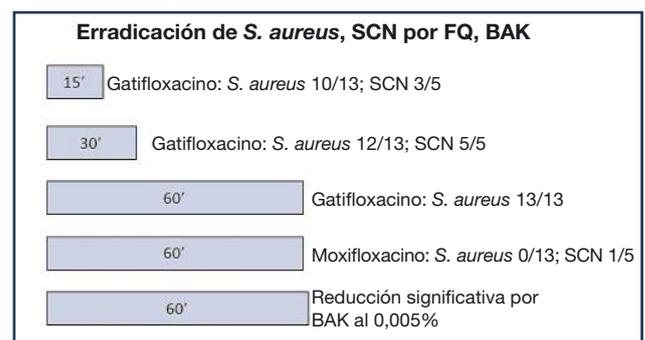


Fig. 1A: adaptado de Callegan et al. *Adv Ther* 2009;26:447. Las bacterias se expusieron *in vitro* a gotas de gatifloxacino al 0,3% o moxifloxacino al 0,5% disponibles en el mercado.

Fig. 1B: adaptado de Callegan et al. *J Cat Refract Surg* 2009;35:1609.

Tabla 1. Variabilidad entre pacientes después de administrar colirios antibióticos

Gran variabilidad entre pacientes después de administrar gotas: máximo \pm DE, intervalo ($\mu\text{g/ml}$, g)			
LÁGRIMAS			
Raizman et al, 2002	levofloxacino	221,06	\pm 256,68
Akkan et al. 1997	ciprofloxacino	11,28	\pm 6,98
	norfloxacino	13,28	\pm 8,78
Granvil et al. 2008	besifloxacino	610	\pm 540
HUMOR ACUOSO			
Sundelin et al, 2009	levofloxacino	4,4	2,56-7,46
Koch et al. 2006	levofloxacino	1,14	\pm 0,72
McCulley et al. 2006	gatifloxacino	0,94	\pm 0,72
	moxifloxacino	1,86	\pm 1,06
Lai et al. 2007	moxifloxacino	1,58	\pm 0,75
<i>Las concentraciones reflejan determinaciones efectuadas en distintos intervalos de tiempo</i>			

Niveles en lágrima después de administrar colirios antibióticos

A pesar de administrar concentraciones de antibióticos muy altas en las lágrimas por medio de gotas antibióticas tópicas, existen varios factores que limitan la consecución de niveles intraoculares de antibiótico significativos después de administrarlas.

Variabilidad entre pacientes: el primero de estos factores es una alta variabilidad entre pacientes en el porcentaje de una gota administrada que se retiene en el fondo de saco conjuntival. Solo puede añadirse y conservarse un volumen muy pequeño de líquido en el fondo de saco. Dado que el volumen de gotas comerciales es mucho mayor que este pequeño volumen, una gran parte de la gota administrada se sale del fondo de saco conjuntival y se pierde. Un factor añadido es la imperfección en la autoadministración de las gotas por parte de los pacientes, lo que hace que las gotas tópicas sean un sistema de administración poco eficiente y fiable. En la Tabla 1 se muestra la variabilidad entre pacientes en los niveles lagrimales de antibiótico después de la administración tópica, donde la variabilidad (DE, intervalo) es casi del 100% de los niveles obtenidos. Por lo tanto, el clínico no puede tener la garantía de que vaya a administrarse la dosis prevista de antibióticos en gotas tópicas.

Eliminación rápida: el segundo factor que afecta a los niveles lagrimales después de la administración de gotas tópicas es la eliminación rápida de gotas instiladas en las lágrimas, debido al tiempo de renovación lagrimal y la rápida reducción asociada de los niveles lagrimales de antibiótico. Freidlander y colaboradores (2006) determinaron la reducción de los niveles lagrimales de BAK después de administrar una gota de antibiótico que contenía un 0,005% de BAK (equivalente a 50 $\mu\text{g/ml}$ de BAK). A partir de una concentración instilada de 50 $\mu\text{g/ml}$, solo quedaban 6,4 $\mu\text{g/ml}$ de BAK en las lágrimas a los 30 segundos de la instilación; al cabo de 1 minuto, los niveles se habían reducido hasta 3,2 $\mu\text{g/ml}$. Así, partiendo de una "concentración" instilada de 50 $\mu\text{g/ml}$, solamente se observaba un 6% en las lágrimas después de tan solo 1 minuto de renovación lagrimal normal. Aunque es posible que el BAK no represente la reducción lagrimal propia de cada fármaco administrado (algunos podrían secuestrarse en tejidos adyacentes), este estudio pone de manifiesto la enorme pérdida lagrimal para cualquier fármaco administrado en forma de gotas tópicas.

B) Período intraoperatorio

Niveles de antibiótico en el humor acuoso (HA) después de la administración de gotas tópicas

Después de la administración tópica, se supone que el antibiótico penetra por difusión simple desde la película lagrimal precorneal, a través de las capas corneales, hacia la cámara anterior (CA). Los niveles en el HA se han descrito después de una gran variedad de pautas posológicas tópicas, con muestreo de HA justo antes de la incisión durante cirugía de cataratas y después de seguir una pauta posológica preoperatoria específica. De esta forma se evaluó el valor de incrementar o variar las pautas posológicas preoperatorias, con el objetivo de obtener los máximos niveles antibióticos posibles en el HA.

Siempre que estos niveles medidos en el HA superaban las CMI bacterianas habituales, se suponía "eficacia" contra los microorganismos. Sin embargo, esta suposición podría ser prematura por los siguientes motivos:

- Los niveles de antibiótico en el HA raramente excedieron 1-4 $\mu\text{g/ml}$, independientemente de la intensidad de la pauta posológica preoperatoria (Tabla 2) [Holland 2008, Ong-tone 2007, Katz 2005, Price 2005, McCulley 2006, Solomon 2005, Kim 2005, Hariprasad 2005, Sundelin 2009 y otros]. No obstante, estos bajos niveles se reducirán todavía más, en paralelo a la velocidad de renovación del HA (aproximadamente 2 horas), de modo que los niveles de antibiótico, así como el tiempo de contacto entre el fármaco y el microorganismo, son limitados, lo que sugiere que en estas circunstancias quizá no se produzcan efectos bactericidas.
- Los niveles de antibiótico sistemáticamente bajos determinados en el HA después de administrar gotas tópicas también muestran un alto grado de variabilidad entre pacientes; naturalmente, ello sigue la elevada variabilidad a nivel lagrimal entre pacientes. El proceso de difusión hacia el HA estabiliza esta variabilidad en cierto grado, pero en la Tabla 1 sigue apreciándose la variabilidad en el rango de aproximadamente el 50% en los niveles máximos del HA. Una vez más, el clínico no puede tener la certeza de que se alcancen niveles de antibióticos específicos en el HA después de la administración de gotas antibióticas tópicas.
- Por último, e igualmente importante, la realidad es que, independientemente de los niveles de antibiótico obtenidos en el HA por la administración preoperatoria de gotas, estos niveles se reducen en el momento de realizar la incisión quirúrgica, por lo que durante la cirugía dichos niveles, obtenidos a partir de las gotas preoperatorias, son esencialmente nulos. (La contribución de cualquier secuestro de antibiótico en los tejidos oculares es de mínima a insignificante y no contribuiría a mantener niveles significativos en el humor acuoso.)

En resumen, los niveles notificados en el HA después de pautas de gotas tópicas son extremadamente bajos en comparación con los niveles lagrimales; también muestran una alta variabilidad entre pacientes, y se pierde su potencial antibiótico porque se drenan en el momento de la incisión quirúrgica.

Tabla 2. Niveles medios ($\mu\text{g/ml}$) de fluoroquinolonas en el HA después de administrar gotas tópicas

Moxifloxacino 0,5%	Gatifloxacino 0,3%	Levofloxacino		
		0,5%	1,5%	
		4,430		Sundelin 2009
		1,619		Bucci 2004
	0,0523		0,976	Holland 2007
1,31	0,63			Solomon 2005
1,18	0,48			Kim 2005
1,74				Katz 2005
	1,26			Price 2005
2,28				Hariprasad 2005
1,86				McCulley 2006
2,16	0,82			Ong-Tone 2007
0,9	0,3			Holland 2008

C) Período postoperatorio precoz

Existen pocos datos que se centren específicamente en este período de tiempo o en la mejor opción de medidas profilácticas para este período de tiempo. Algunos clínicos administran gotas antibióticas de forma intensiva en el período postoperatorio inmediato, mientras que otros no. Anteriormente, en estas Guías se han presentado resultados clínicos relacionados con las tasas de endoftalmitis postoperatoria y la administración de gotas antibióticas perioperatorias.

Después de una inyección intracameral, los niveles intraoculares de antibiótico persisten en el humor acuoso durante cierto tiempo. Un estudio de Sundelin y colaboradores (2009) reprodujo la pauta intensiva de gotas pulsadas utilizada en el Grupo C del estudio de la ESCRS, donde (además de dos gotas preoperatorias) se administraron tres gotas pulsadas de fluoroquinolona, con 5 minutos de diferencia, al final de la cirugía. Esta pauta produjo los mayores niveles de fluoroquinolona en el HA registrados hasta la fecha, aunque el grupo que recibió la pauta idéntica en el estudio de la ESCRS (Grupo C) mostró tasas de endoftalmitis postoperatoria mayores que el grupo que recibió cefuroxima intracameral (Grupo B). No se observó ninguna diferencia estadística entre el grupo que solo recibió gotas tópicas (Grupo C) y el control (Grupo A), aunque se observó cierto efecto aditivo en el Grupo D (en el cual se administraron inyección intracameral y gotas tópicas). En el informe reciente de Suecia⁹ no se observó ningún beneficio adicional de las gotas perioperatorias añadidas a cefuroxima intracameral. Esto ya se ha comentado en detalle en estas Guías (Tabla 23).

No obstante, los riesgos asociados a la cirugía de cataratas implican que la propia superficie ocular podría ser un elemento de atención en el período postoperatorio inmediato. Los clínicos deben determinar si los tratamientos dirigidos a la superficie ocular están justificados, como se ha comentado anteriormente.

Implicaciones FC/FD de los niveles de antibiótico descritos en el HA después de administrar gotas tópicas

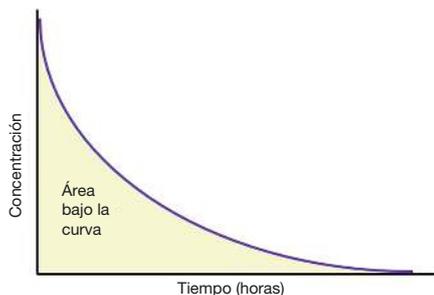
Dado que no existen estándares de laboratorio que reproduzcan las condiciones que se dan en la administración de gotas antibióticas en el ojo, es difícil determinar con precisión los efectos sobre las bacterias de las intervenciones antibióticas que se utilizan actualmente. Debemos centrarnos en encajar los datos científicos que conocemos y comprendemos, procedentes de varias fuentes, para efectuar predicciones lógicas de los efectos a nivel ocular. Estas fuentes son las siguientes:

- Definiciones estándares de laboratorio: las definiciones estándares de laboratorio de sensibilidad (susceptibilidad) o resistencia bacteriana están disponibles en la mayoría de las regiones del mundo. No solo reflejan datos actualizados sobre la sensibilidad bacteriana local, sino las tendencias cambiantes en la etiología de las infecciones oculares.
 - Datos de estudios de vigilancia como el Ocular TRUST (Tracking Resistance in U.S. Today) proporcionan información sobre la sensibilidad bacteriana *in vitro* (CMI) de aislados oculares y tendencias de la resistencia bacteriana a los antibióticos. Se alienta al clínico a mantenerse informado sobre informes similares en su región. En Europa, la EARS-Net (Red Europea de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana), financiada por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades, mantiene una base de datos de tendencias regionales globales en resistencia microbiana.
- Sin embargo, en general estos informes utilizan las definiciones estándares de laboratorio de sensibilidad o resistencia bacteriana, en las que los tiempos de exposición en el laboratorio entre microorganismo y antibiótico son mayores que los períodos de tiempo propios de situaciones clínicas en oftalmología.
- Datos FC de la literatura: parámetros FC que describen perfiles bacterianos de tiempo/erradicación.

- AUC:** la literatura ofrece datos sobre la relación entre la erradicación microbiana y la duración de la exposición al antibiótico, por medio de parámetros farmacocinéticos como el AUC (área bajo la curva; también AUIC, entre otras denominaciones posibles). El AUC mide los niveles de antibiótico en el tiempo (de forma muy similar a las "horas de trabajo por operario") (Figura 2) y ha mostrado una relación con la erradicación bacteriana y/o el éxito clínico en especialidades distintas de la oftalmología. Aunque los datos publicados proceden principalmente de observaciones después de la administración sistémica de antibióticos, ofrecen valiosas perspectivas al oftalmólogo.

Al analizar los efectos de antibióticos modernos como las fluoroquinolonas (utilizadas ampliamente en el tratamiento de infecciones respiratorias) en términos de AUC y erradicación bacteriana, quedó claro que la relación AUC/CMI (relación entre el AUC y la CMI microbiana) era un determinante importante para obtener unos resultados satisfactorios [Wispelway 2005, Zelenitsky 2003]. En varios estudios se confirmó que se necesitaba una relación AUC/CMI por encima de aproximadamente 30 (para muchas cepas grampositivas) y por encima de 100 (para las gramnegativas) para erradicar las bacterias, y que cocientes AUC/CMI incluso mayores se asociaban a unos mejores resultados.

Figura 2. Representación del “área bajo la curva”



(Unidades utilizadas: $mg \cdot h/l = \mu g \cdot h/ml$)

- **C_{máx}/CMI:** este parámetro describe la actividad antimicrobiana en cuanto a la relación entre la máxima concentración de antibiótico alcanzada (C_{máx}) y la CMI microbiana (C_{máx}/CMI) y es especialmente aplicable a antibióticos que se consideran concentración-dependientes (p. ej., fluoroquinolonas, aminoglucósidos).

Unas relaciones C_{máx}/CMI ≥ 10 se citan como valores deseables en el caso de las fluoroquinolonas [Odenholt, Cars], con una mejor erradicación bacteriana. No obstante, esta relación no debe interpretarse independientemente de la relación AUC/CMI que se asocia de forma fiable a la erradicación de bacterias por fluoroquinolonas.

- **T_{>CMI}:** este parámetro FC describe el período de tiempo (en el intervalo de administración) durante el cual los niveles de antibiótico permanecen por encima de la CMI microbiana; se asocia a antibióticos que se consideran “tiempo-dependientes” (p. ej., cefalosporinas, macrólidos). Para estos antibióticos, los estudios indican que un período de tiempo de aproximadamente el 50% del intervalo de administración, en que los niveles de antibiótico se mantienen por encima de la CMI microbiana, produce unos efectos óptimos.

Estas Guías no tienen el objetivo de entrar en una discusión más detallada de estos parámetros, ya que existen más factores como la respuesta inmunitaria del huésped, el inóculo microbiano, la cepa bacteriana, la unión a proteínas y otros (por no mencionar los efectos de una sola dosis frente a múltiples dosis de antibiótico) que tienen un papel en la determinación de la respuesta antibiótica. Debemos tener en cuenta que no se ha establecido la relación entre estos parámetros FC y unos buenos resultados en la prevención (o el tratamiento) de las infecciones oculares porque es difícil elaborar modelos de estudio. No obstante, el conocimiento de estos principios básicos de FC/FD ayudará al clínico a efectuar comparaciones generales entre colirios e inyección intracameral u otras vías de administración en contextos clínicos reales.

Puesto que administrar múltiples inyecciones de antibióticos en el ojo no es una opción, y puesto que las tasas de renovación lagrimal y del HA eliminan el antibiótico de estas localizaciones, la mejor opción consiste en maximizar la llegada de los antibióticos, siempre que sea posible, para erradicar las bacterias en la cámara anterior del ojo.

- d) Coordinación de los conocimientos sobre FC/FD antimicrobiana y el ojo

AUC y niveles de antibiótico en el HA: en la Tabla 3 se muestran los escasos trabajos que determinaron las AUC de fluoroquinolonas habituales en el HA después de administrar gotas preoperatorias. Aunque el AUC se ha descrito solamente para las primeras horas posteriores a la administración, queda claro que las elevadas relaciones AUC/CMI objetivo citadas en la literatura (al menos de 50-100), asociadas a unos buenos resultados clínicos después de la administración sistémica de antibióticos, no pueden alcanzarse realmente en el HA después de la administración de gotas tópicas.

La Figura 3 muestra una comparación del AUC en el HA después de administrar gotas tópicas frente a inyección intracameral; el AUC después de la inyección intracameral es aproximadamente 1.000 veces mayor que después de administrar gotas tópicas.

En la Tabla 4 se resumen las comparaciones de varios parámetros FC en el humor acuoso después de administrar gotas tópicas frente a inyección intracameral.

Tabla 3. AUC observada en el HA después de administrar gotas tópicas

AUC ($\mu g/ml$) en el HA después de administrar gotas tópicas de FQ		
Levofloxacin 0-90 min	4,05	Sundelin et al. Acta Ophthalmologica 2009
Moxifloxacin 0-3 h	4,41	Katz et al. Cornea 2005
Moxifloxacin Gatifloxacin 0-2 h	1,2 0,4	Holland et al. Cornea 2008

Figura 3. Comparación del AUC relativa después de administración IC, gotas

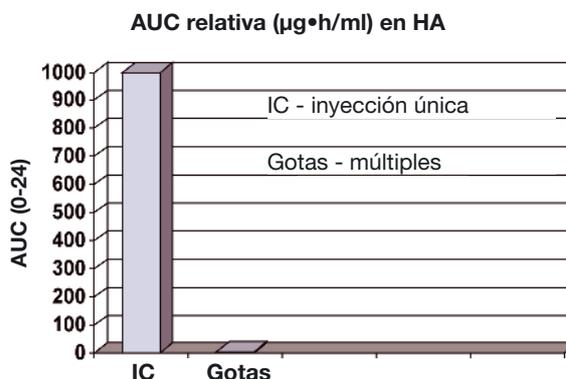


Tabla 4. Resumen de comparaciones FC en el HA entre gotas e inyección intracameral

Niveles comparativos en HA		
	Gotas (levofloxacino)	Intracameral (cefuroxima)
Pico en HA (C _{máx})	4,4 µg/ml Posología de la ESCRS ^a	4.000 µg/ml Estudio de la ESCRS ^b
Cociente C _{máx} /CMI	35,2-0,73 (Intervalo de CMI: 0,125-6 µg/ml) ^c	125.000-1.333 (Intervalo de CMI: 0,032-3 µg/ml) ^c
AUC	4 mg·h/l ^a (t _{0-1,5 h})	4.125 mg·hr/l (t estimado _{0-1,5 h}) ^d
Cociente AUC/CMI	32-0,6 ^a	688-33.000 (t estimado _{0-1,5 h}) ^d

a. Datos de Sundelin et al. 2009, Acta Ophthalmologica 87:160, que duplica la posología del Grupo C del estudio de la ESCRS.
b. Extrapolado del estudio de la ESCRS de 2007, J Cat Refract Surg 33:978, con una dosis de cefuroxima de 1 mg y un volumen de HA de 0,25 ml.
c. Valores de CMI obtenidos de datos del estudio de la ESCRS y Seal D et al. J Cat Refract Surg 2008; 34:1439-50.
d. Utilizando el AUC estimada y calculada, 0-1,5 h a partir de datos disponibles.

Los resultados del estudio de la ESCRS confirmaron que las tasas de endoftalmitis postoperatoria en el grupo de estudio tratado con la inyección intracameral (Grupo B) eran menores que en el grupo tratado con colirio antibiótico (Grupo C). Este resultado es incluso más significativo si se tiene en cuenta que, en el estudio de la ESCRS, el Grupo C recibió una pauta de gotas en dosis pulsadas de una fluoroquinolona al final de la cirugía (por contraste con gotas preoperatorias en monoterapia), lo que permite efectuar una comparación más directa entre colirio e inyección intracameral.

Inyección intracameral frente a subconjuntival

Se prevé que la inyección subconjuntival aporte niveles de antibiótico menores a la cámara anterior (CA) que la inyección intracameral, porque la subconjuntival requiere la difusión del fármaco hacia la CA. Jenkins y colaboradores (1996) determinaron los niveles de cefuroxima después de la inyección subconjuntival de 125 mg de cefuroxima; los niveles máximos medios en el HA (de 12 a 24 minutos después de la dosis) eran de 20,33 µg/ml. Por comparación, cabría esperar que una inyección intracameral de 1 mg de cefuroxima aportara aproximadamente 3.300 µg/ml de cefuroxima a la cámara anterior (suponiendo un volumen de 0,3 ml de la CA), un valor por lo menos 100 veces mayor.

En un centro se describieron unas tasas de endoftalmitis postoperatoria tres veces menores después de suspender la inyección de 50 mg de cefuroxima subconjuntival y sustituirla por una inyección intracameral de 1 mg de cefuroxima al final de la cirugía de cataratas [Yu-Wai-Man 2008]. La incomodidad del paciente asociada es otro inconveniente de la inyección subconjuntival.

Aun así muchos centros utilizan inyecciones subconjuntivales, ya que pueden liberar niveles de antibiótico más altos en la

CA que las gotas. Jenkins y colaboradores informaron que las gotas tópicas de cefuroxima 50 mg/ml produjeron unos niveles en el HA de 0,18-2,16 µg/ml; por contraste, la inyección subconjuntival de 25 mg de cefuroxima produjo unos niveles máximos en el HA de 2,31-5,65 µg/ml.

Soluciones de irrigación

Las soluciones de irrigación permiten administrar un flujo de antibiótico a una concentración constante. Sin embargo, estas concentraciones de antibiótico son considerablemente menores que las concentraciones administradas por inyección intracameral; tampoco existe un medio para cuantificar la exposición total al antibiótico después de la irrigación. El factor adicional del tiempo de exposición al antibiótico también limita la utilidad de estas soluciones de irrigación. La actividad antimicrobiana *in vitro* de la vancomicina se observa después de aproximadamente 3-4 horas y es completa en unas 24 horas [Kowalski 1998, Caillon 1989, Gritz 1996, Keverline 2002].

En un estudio se determinó una tasa de contaminación de la CA del 5% en pacientes tratados con una solución de irrigación que contenía vancomicina y gentamicina, frente a una tasa del 12% en el grupo tratado con placebo [Ferro 1997], lo que sugiere que la contaminación de la CA podría persistir a pesar de usar soluciones de irrigación con antibióticos. En algunos informes se ha descrito una reducción de las tasas de contaminación después de administrar solución de irrigación [Mendivil 2001, Beigi 1998], pero también se ha descrito la incapacidad de detectar una diferencia en las tasas de contaminación después de usar una solución de irrigación de vancomicina [Feys 1997]. En un estudio se describe que el 90% (9/10) de los gérmenes grampositivos en casos de endoftalmitis en una extensa serie retrospectiva era sensible a cefuroxima, mientras que todos (10/10) eran resistentes a gentamicina y el 50% (4/8) era resistente a las fluoroquinolonas analizadas. Todos (3/3) los aislados gramnegativos eran sensibles a cefuroxima, gentamicina y fluoroquinolonas [Ness 2011]. Durante el período del estudio, se utilizó irrigación con gentamicina, pero no antibióticos intracamerales.

Los principios fundamentales siguen siendo que: a) las concentraciones de antibiótico utilizadas en las soluciones de irrigación son mucho menores que en la inyección intracameral y b) esencialmente no existe un tiempo de contacto continuo entre el fármaco y el microorganismo con el uso de soluciones de irrigación, exceptuando la baja concentración de la solución que permanece en el ojo.

Tampoco debemos ignorar el problema de una posible toxicidad retiniana con la irrigación profusa con ciertos antibióticos (especialmente aminoglucósidos), así como el riesgo de promover la resistencia bacteriana por la exposición abierta al antibiótico en el campo quirúrgico. No parece existir una ventaja real en el uso de soluciones de irrigación frente al uso de una inyección intracameral.

En concreto, el uso de antibióticos en soluciones de irrigación es una práctica que no recomiendan organizaciones como los Centros para el Control de Enfermedades (1995), la Academia Americana de Oftalmología (AAO-CDC 1999) y también muchos autores (May 2000). Por estos distintos motivos y porque no se ha demostrado la utilidad de los antibióticos en soluciones de irrigación, en estas Guías no se recomienda este medio de profilaxis.

REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA

PRINCIPALES REFERENCIAS

1. Endophthalmitis Study Group, European Society of Cataract & Refractive Surgeons. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 978-88
2. Shorstein NH, Winthrop KL, Herrinton LJ. Decreased postoperative endophthalmitis rate after institution of intracameral antibiotics in a Northern California eye department. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39:8-14
3. Friling E, Lundström M, Stenevi U, Montan P. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. *J Cataract Refract Surg* 2013; 39: 15-21
4. Seal D, Reischl U, Behr A et al; ESCRS Endophthalmitis Study Group. Laboratory diagnosis of endophthalmitis: comparison of microbiology and molecular methods in the European Society of Cataract & Refractive Surgeons multicenter study and susceptibility testing. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 1439-1450
5. Lundström M, Wejde G, Stenevi U, et al. Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. *Ophthalmology* 2007;114:866-70
6. Barreau G, Mounier M, Marin B, Adenis JP, Robert PY. Intracameral cefuroxime injection at the end of cataract surgery to reduce the incidence of endophthalmitis: French study. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1370-5
7. Van der Merwe J, Mustak H, Cook C. Endophthalmitis prophylaxis with intracameral cefuroxime in South Africa. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 2054
8. García-Saenz MC, Arias-Puente A, Rodríguez-Caravaca G, et al. Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery: Ten year comparative study. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:203-207
9. Rodríguez-Caravaca G, García-Saenz MC, Villar-del-Campo MA, et al. Incidence of endophthalmitis and impact of prophylaxis with cefuroxime on cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:1399 - 1403
10. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1479-1496
11. Barry P, Gardner S, Seal D et al; ESCRS Endophthalmitis Study Group. Clinical observations associated with proven and unproven cases in the ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1523-31
12. Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. Prophylactic intracameral cefuroxime: Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28: 977-981
13. Montan PG, Wejde G, Setterquist H, et al. Prophylactic intracameral cefuroxime; evaluation of safety and kinetics in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:982-987
14. Barry P. Adoption of intracameral antibiotic prophylaxis of endophthalmitis following cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, in press.

BIBLIOGRAFÍA

- AAO-CDC Task Force: The prophylactic use of vancomycin for intraocular surgery. Quality of Care Publications, Number 515, American Academy of Ophthalmology, San Francisco, CA, October 1999
- Aguilar HE, Meredith TA, Drews C, Grossniklaus H, Sawant AD, Gardner S. Comparative treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 1996;121:310-7
- Albrecht E, Richards JC, Pollock T et al. Adjunctive use of intravitreal dexamethasone in presumed bacterial endophthalmitis: a randomised trial. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1385-8
- Alcon Laboratories. Product Information 5.1 Warnings and Precautions. Available at: http://ecatalog.alcon.com/PI/Vigamox_us_en.pdf. Accessed August 12, 2013
- Aldave AJ, Stein JD, Deramo VA et al. Treatment strategies for postoperative *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 2395-401
- Alemán AM, Quirce S, Cuesta J, Novalbos A, Sastre J. Anaphylactoid reaction caused by moxifloxacin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12:67-8
- American Academy of Ophthalmology. Cataract in the Adult Eye; Preferred Practice Patterns. San Francisco, CA, American Academy of Ophthalmology, 2011. Available at: http://one.aaao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content. Accessed August 12, 2013
- Anand AR, Therese KL, Madhavan HN. Spectrum of aetiological agents of postoperative endophthalmitis and antibiotic susceptibility of bacterial isolates. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48: 123-8.
- Anderson RL, Vess RW, Carr JH, et al. Investigations of intrinsic *Pseudomonas cepacia* contamination in commercially manufactured povidone-iodine. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991 May;12(5):297-302 www.medicines.org.uk/emc/printfriendlydocument.
- Apt L, Isenberg S, Yoshimori R, et al. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. III: effect of povidone-iodine on the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1984;102:728-729
- Arbisser LB. Safety of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Jul;34(7):1114-20.
- Baillif S, Roure-Sobas C, Le-Duff F, Kodjikian L. Aqueous humor contamination during phacoemulsification in a university teaching hospital. *J Fr Ophtalmol*. 2012 Mar;35(3):153-6.
- Bannerman TL, Rhoden DL, McAllister SK, et al. The source of coagulase-negative staphylococci in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A comparison of eyelid and intraocular isolates using pulsed-field gel electrophoresis. *Arch Ophthalmol* 1997;115:357-61
- Barry P, Behrens-Baumann W, Pleyer U, Seal D, 2007 2nd Edition ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of post-operative endophthalmitis. www.es CRS.org
- Barry P., Seal D. V., Gettinby, G., Lees, F., Peterson, M., Revie, C. W.: ESCRS study of prophylaxis of post-operative endophthalmitis after cataract surgery: Preliminary report of principal results from a European multi-centre study. *J Cataract Refract Surg*. 32, 2006, 407 – 410
- Barza M, Pavan PR, Doft BH et al. Evaluation of microbiological diagnostic techniques in postoperative endophthalmitis in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1142-1150
- Behndig A, Cochener B, Güell JL, et al. Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: Overview of current practice patterns in 9 European countries. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Sep;39(9):1421-1431.
- Behndig A, Montan P, Stenevi U et al. One million cataract surgeries: Swedish Cataract Registry 1992-2009. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1539-45.

- Beigi, B., Westlake, W., Chang, B., Marsh, C., Jacob, J., Riordan, T.: The effect of intracameral, per-operative antibiotics on microbial contamination of anterior chamber aspirates during phacoemulsification. *Eye* 12, 1998, 390 - 394
- Behrens-Baumann, W.: *Mycosis of the Eye and its Adnexa*. In: *Developments in Ophthalmology* 32, S. Karger AG, Basel 1999 (with a contribution by R. Rütchel)
- Bispo PJ, de Melo GB, Hofling-Lima AL, Pignatari AC. Detection and gram discrimination of bacterial pathogens from aqueous and vitreous humor using real-time PCR assays. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 873– 881
- Bodnar Z, Clouser S, Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome: Update on the most common causes. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1902-10
- Bucci FA Jr, Amico LM, Evans RE. Antimicrobial efficacy of prophylactic gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% in patients undergoing phacoemulsification surgery. *Eye Contact Lens* 2008;34:39-42
- Caillon, J., Juvin, M. E., Pirault, J. L., Drugeon, H. B.: Activité bactéricide de la Daptomycine (LY 146032) comparée à celle de la Vancomycine et de la Teicoplanine sur les bactéries à gram positif. *Path Biol* 37, 1989, 540 - 548
- Cakir M, Imamoglu S, Cekic O, et al. An outbreak of early-onset endophthalmitis caused by *Fusarium* species following cataract surgery. *Curr Eye Res* 2009;34:988-95
- Callegan MC, Novosad BD, Ramadan RT, et al. Rate of bacterial eradication by ophthalmic solutions of fourth-generation fluoroquinolones. *Adv Ther* 2009;26:447-454.
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, et al. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med* 2012;45: 612-620
- Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med*. 2012 May;42(5):612-20
- Carrim ZI, Mackie G, Gallacher G, Wykes WN. The efficacy of 5% povidone-iodine for 3 minutes prior to cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Jul-Aug;19(4):560-4.
- Centers for Disease Control. Persons with Meningitis Linked to Epidural Steroid Injections by State. Available at: <http://www.cdc.gov/hai/outbreaks/meningitis-map.html>. Accessed August 12, 2013
- Center for Disease Control: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Morb Mort Wkly Rep* 44 (RR-12), 1995, 1 - 13
- Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, et al. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery; results of the 2007 ASCRS member survey; the ASCRS Cataract Clinical Committee. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33:1801–1805
- Chang B, Knowles SR, Weber E. Immediate hypersensitivity to moxifloxacin with tolerance to ciprofloxacin: report of three cases and review of the literature. *Ann Pharmacother* 2010;44:740-5
- Ciulla TA, Starr MB, Masket S. Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update. *Ophthalmology* 109, 2002, 13 - 24
- Clark WL, Kaiser PK, Flynn HW Jr et al. Treatment strategies and visual acuity outcomes in chronic postoperative *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 1665-70.
- Cordoves, L., Abreu, A., Seal, D., Barry, P.: Intravitreal antibiotics: The emergency kit. *J Cataract Refract Surg* 27, 2001, 971 - 972
- Das T, Jalali S, Gothwal VK, Sharma S, Naduvilath TJ. Intravitreal dexamethasone in exogenous bacterial endophthalmitis: results of a prospective randomised study. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1050 -1055
- Deramo VA, Lai JC, Fastenberg DM, Udell IJ. Acute endophthalmitis in eyes treated prophylactically with gatifloxacin and moxifloxacin. *Am J Ophthalmol* 2006;142: 721-5.
- Deramo VA, Ting TD. Treatment of *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Cur Opin Ophthalmol* 2001;12: 225-9
- Derek Y. Kunimoto, DY, Das T, Sharma S, et al. Microbiologic Spectrum and Susceptibility of Isolates: Part I. Postoperative Endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 240-2
- Dubey R, Brettell DJ, Montfort J, et al. Obviating endophthalmitis after cataract surgery: excellent wound closure is the key. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1504-5
- Doft BM, Kelsey SF, Wisniewski SR. Retinal detachment in the endophthalmitis vitrectomy study. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:1661-1665
- Duerden B. MRSA: why have we got it and can we do anything about it? *Eye* 2012;26; 218-221
- Espirito CR, Caparas VL, Bolinao JG. Safety of prophylactic intracameral moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution in cataract surgery patients. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Jan;33(1):63-8.
- Ferguson AW, Scott JA, McGavigan J, et al. Comparison of 5% povidone-iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomised double blind study. *Br J Ophthalmol*. 2003 Feb;87(2):163-7
- Ferro JF, de-Pablos M, Logrono MJ et al. Postoperative contamination after using vancomycin and gentamicin during phacoemulsification. *Arch Ophthalmol* 1997;155:165-70
- Feys, J., Salvanet-Bouccara, A., Emond, J. Ph., Dublanquet, A.: Vancomycin prophylaxis and intraocular contamination during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 23, 1997, 894 - 897
- Ficker LA, Meredith TA, Gardner SK, Wilson LA. Cefazolin levels after intravitreal injection: Effects of inflammation and surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31:502-505
- Freidlander MH, Breshears D, Amoozgar B et al. The dilution of benzalkonium chloride (BAK) in the tear film. *Advances in Therapy* 2006;23:835-841
- Gan IM, Ugahary LC, van Dissel JT, et al. Intravitreal dexamethasone as adjuvant in the treatment of postoperative endophthalmitis: a prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1200 –1205
- Garat M, Moser CL, Martín-Baranera M, Alonso-Tarrés C, Alvarez-Rubio L. Prophylactic intracameral cefazolin after cataract surgery: endophthalmitis risk reduction and safety results in a 6-year study. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 637-42.
- Garat M, Moser CL, Alonso-Tarrés C, Martín-Baranera M, Alberdi A. Intracameral cefazolin to prevent endophthalmitis in cataract surgery: 3-year retrospective study. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 2230-4.
- Gardner SK. Ocular Drug Penetration and Pharmacokinetic Principles. In: Lamberts DW, Potter DE, eds. *Clinical Ophthalmic Pharmacology*. Boston: Little Brown & Co; 51987:1-52.
- Glasser DB, Gardner SK, Ellis JG, Pettit TH. Loading doses and extended dosing intervals in topical gentamicin therapy. *Am J Ophthalmol*. 1985;99:329-332
- Goel S, Kolli LR, Desai SP, et al. Povidone iodine causes opacification of silicone intraocular lens implants. *Acta Ophthalmol*. 2008 Nov;86:773-7
- Goldberg RA, Flynn HW Jr, Isom RF, et al. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol*. 2012 153(2):204-208
- Goldschmidt P, Degorge S, Benallaoua D et al. New test for the diagnosis of bacterial endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1089-1095
- Gore DM, Angunawada RE, Little BC, United Kingdom survey of antibiotic prophylaxis practice after publication of the ESCRS Endophthalmitis Study. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:770-773
- Gower EW, Lindsley K, Nanji AA, et al. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 15;7
- Gritz, D. C., Cevallos, A. V., Smolin, G., Whitcher, J. P. Jr.: Antibiotic supplementation of intraocular irrigating solutions. *Ophthalmology* 103, 1996, 1204 - 1209
- Gualino V, San S, Guillot E, et al. Intracameral cefuroxime injections in prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: implementation and results. *J Fr Ophtalmol* 2010;33:551-5
- Halachmi-Eyal O, Lang Y, Keness Y, Miron D. Preoperative topical moxifloxacin 0.5% and povidone-iodine 5.0% versus povidone-iodine 5.0% alone to reduce bacterial colonization in the conjunctival sac. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Dec;35(12):2109-14

- Hall EF, Scott GR, Musch DC, Zacks DN. Adjunctive intravitreal dexamethasone in the treatment of acute endophthalmitis following cataract surgery. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2: 139-45
- Han DP, Wisniewski SR, Kelsey SF et al. Microbiologic yields and complication rates of vitreous needle aspiration versus mechanized vitreous biopsy in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Retina* 1999; 19:98-102
- Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 1-17
- He L, Ta CN, Hu N, et al. Prospective randomized comparison of 1-day and 3-day application of topical 0.5% moxifloxacin in eliminating preoperative conjunctival bacteria. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:373-8
- Healy, D. P., Holland, E. J., Nordlund, M. L., Dunn, S., Chow, C., Lindstrom, R. L., Hardten, D., Davis, E.: Concentrations of levofloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration. *Cornea* 23, 2004, 255 – 263
- Hegazy HM, Kivilcim M, Peyman GA et al. Evaluation of toxicity of intravitreal ceftazidime, vancomycin, and ganciclovir in a silicone oil-filled eye. *Retina*. 1999; 19: 553-7.
- Hellinger WC, Bacalis LP, Edelhauser HF et al; ASCRS Ad Hoc Task Force on Cleaning and Sterilization of Intraocular Instruments. Recommended practices for cleaning and sterilizing intraocular surgical instruments. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33: 1095-100
- Hosseini H, Ashraf MJ, Saleh M, et al. Effect of povidone-iodine concentration and exposure time on bacteria isolated from endophthalmitis cases. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:92-6
- Hsiao CH, Chuang CC, Tan HY, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ocular infection: a 10-year hospital-based study. *Ophthalmology*. 2012;119:522-7
- Hsu HY, Lind JT, Tseng L, Miller D. Ocular flora and their antibiotic resistance patterns in the midwest: a prospective study of patients undergoing cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:36-44
- Hykin PG, Tobal K, McIntyre G, Matheson MM, Towler HM, Lightman SL. The diagnosis of delayed post-operative endophthalmitis by polymerase chain reaction of bacterial DNA in vitreous samples. *J Med Microbiol* 1994;40(6):408-415
- Hyon JU, Eser I, O'Brien TP. Kill rates of preserved and preservative-free topical 8-methoxy fluoroquinolones against various strains of *Staphylococcus*. *J Cat Refract Surg* 2009;35:1609-1613
- Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, deWeck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968;38:159-88
- Jambulingam M, Parameswaran SK, Lysa S, et al. A study on the incidence, microbiological analysis and investigations on the source of infection of postoperative infectious endophthalmitis in a tertiary care ophthalmic hospital: an 8-year study. *Indian J Ophthalmol* 2010; 58: 297-302
- Jenkins CDG, Tuft SJ, Sheridah G, et al. Comparative intraocular penetration of topical and injected cefuroxime. *Br J Ophthalmol* 1996;80:685-688
- Jensen, MK, Fiscella, RG, Crandall, AS, et al. A retrospective study of endophthalmitis rates comparing quinolone antibiotics. *Am J Ophthalmol* 139, 2005, 141 – 148
- Johnson MW, Doft BH, Kelsey SF. The Endophthalmitis Vitrectomy Study. Relationship between clinical presentation and microbiologic spectrum. *Ophthalmology* 1997; 104: 261-272
- Joondeph BC, Flynn HW Jr, Miller D, Joondeph HC. A new culture method for infectious endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1334-7
- Karacnji T, Dubey R, Yassine Z, et al. Bacterial-sized particle ingress promoted by suturing: is this true in the real world? *J Cataract Refract Surg* 2011 Dec;37:2235-6; author reply 2236-2237
- Karia N, Aylward GW. Postoperative propionibacterium acnes endophthalmitis. *Ophthalmology* 2001;108:634-5
- Kaynak S, Oner FH, Koçak N, Cingil G. Surgical management of postoperative endophthalmitis: comparison of 2 techniques. *J Cataract Refract Surg* 2003;29: 966-9
- Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-9
- Keverline, M. R., Kowalski, R. P., Dhaliwal, D. K.: in vitro comparison of ciprofloxacin, ofloxacin, and povidone-iodine for surgical prophylaxis. *J Cataract Refract Surg* 28, 2002, 915 - 916
- Kowalski, R. P., Karenchak, L. M., Warren, B. B., Eller, A. W.: Time-kill profiles of *Enterococcus* to antibiotics used for intravitreal therapy. *Ophthalmic Surg Lasers* 29, 1998, 295 - 299
- Kratz A, Levy J, Belfair N et al. Broth Culture Yield vs Traditional Approach in the Work-up of Endophthalmitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 141:1022-1026
- Kuhn F, Gini G. Vitrectomy for endophthalmitis. *Ophthalmology* 2006; 113: 714
- Kuhn F, Gini G. Ten years after... are findings of the Endophthalmitis Vitrectomy Study still relevant today? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 1197-9
- Kunimoto DY, Das T, Sharma S et al. Microbiologic spectrum and susceptibility of isolates: part I. Postoperative endophthalmitis. Endophthalmitis Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 240-2.
- Lalwani GA, Flynn HW Jr, Scott IU et al. Acute-onset endophthalmitis after clear corneal cataract surgery (1996-2005). Clinical features, causative organisms, and visual acuity outcomes. *Ophthalmology* 2008; 115: 473-476
- Lane SS, Osher RH, Masket S, Belani S. Evaluation of the safety of prophylactic intracameral moxifloxacin in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Sep;34(9):1451-9.
- LeBoyer RM, Werner L, Snyder ME, Mamalis N, Riemann CD, Augsberger JJ. Acute haptic-induced ciliary sulcus irritation associated with single-piece AcrySof intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2005; 31: 1421-7
- Learning D. Comparisons of 2010 ESCRS and ASCRS practice style survey of members. Presented at XXIX Congress of ESCRS. www.es CRS.org
- Li B, Nentwich MM, Hoffmann LE, Haritoglou C, et al. Comparison of the efficacy of povidone-iodine 1.0%, 5.0%, and 10.0% irrigation combined with topical levofloxacin 0.3% as preoperative prophylaxis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:994-1001
- Lobera T, Audicana MT, Alarcón E, et al. Allergy to quinolones: Low cross-reactivity to levofloxacin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010;20:607-611
- Lohmann CP, Heeb M, Linde HJ, Gabel VP, Reischl U. Diagnosis of infectious endophthalmitis after cataract surgery by polymerase chain reaction. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 821– 826
- Lohmann CP, Linde HJ, Reischl U. Improved detection of microorganisms by polymerase chain reaction in delayed endophthalmitis after cataract surgery. *Ophthalmology*. 2000; 107: 1047-51
- Lundström M. Endophthalmitis and incision construction. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 68-71
- Major JC, Engelbert M, Flynn HW Jr, et al. *Staphylococcus aureus* endophthalmitis: antibiotic susceptibilities, methicillin resistance, and clinical outcomes. *Am J Ophthalmol* 2010;149:278-283
- Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG et al. Toxic anterior segment syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 324-33
- Martin DF, Ficker LA, Aguilar HA, Gardner SK, et al. Vitreous cefazolin levels after intravenous injection: Effects of inflammation, repeated antibiotic doses, and surgery. *Arch Ophthalmol* 1990;108:411-414
- Masket, S.: Is there a relationship between clear corneal cataract incisions and endophthalmitis? *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 643 – 645
- May WN, Castro-Combs J, Kashiwabuchi RT et al. Sutured clear corneal incision: wound apposition and permeability to bacterial-sized particles. *Cornea*. 2013; 32: 319-25
- May, L., Navarro, V. B., Gottsch, J. D.: First do no harm: Routine use of aminoglycosides in the operating room. *Insight* 25, 2000, 77 - 80
- Meisler DM, Palestine AG, Vastine DW et al. Chronic *Propionibacterium* endophthalmitis after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol*. 1986; 102: 733-9

- Mendivil Soto, A., Mendivil, M. P.: The effect of topical povidone-iodine, intraocular vancomycin, or both on aqueous humor cultures at the time of cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 131, 2001, 293 - 300
- Menikoff, J A, Speaker M G, Marmor M, Raskin E M: A case-control study of risk factors for post-operative endophthalmitis. *Ophthalmology* 98; 1991: 1761 - 1768
- Miller D, Flynn PM, Scott IU, et al. In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:479-483
- Mino de Kaspar H, Chang RT, Singh K, et al. Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5% povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. *Arch Ophthalmol* 2005;123:161-5
- Miño de Kaspar H, Chang RT, Singh, et al. Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5 % povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. *Arch Ophthalmol* 123, 2005, 161 - 165
- Miño de Kaspar H, Shriver EM, Nguyen EV et al. Risk factors for antibiotic-resistant conjunctival bacterial flora in patients undergoing intraocular surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241: 730-3
- Miño de Kaspar H, Neubauer AS, Molnar A et al. Rapid direct antibiotic susceptibility testing in endophthalmitis. *Ophthalmology* 2002; 109: 687 – 693
- Moisseiev E, Levinger E. Anaphylactic reaction following intracameral cefuroxime injection during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2013; 39:1432-1434
- Mollan SP, Gao A, Lockwood A, Durrani OM, Butler L. Postcataract endophthalmitis: incidence and microbial isolates in a United Kingdom region from 1996 through 2004. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 265-8.
- Montan, P. G., Setterquist, H., Marcusson, E., et al.: Pre-operative gentamicin eye drops and chlorhexidine solution in cataract surgery. Experimental and clinical results. *Eur J Ophthalmol* 10, 2000, 286 - 292
- Morrissey I, Burnett R, Viljoen L, et al. Surveillance of the susceptibility of ocular bacterial pathogens to the fluoroquinolone gatifloxacin and other antimicrobials in Europe during 2001/2002. *J Infect* 2004;49: 109-14
- Moss JM, Sanislo SR, Ta CN. A prospective randomized evaluation of topical gatifloxacin on conjunctival flora in patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology* 2009; 116: 1498-501
- Nagaki Y, Hayasaka S, Kodoi C, et al. Bacterial endophthalmitis after small-incision cataract surgery: effect of incision placement and intraocular lens type. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29:20-26
- Nentwich MM, Rajab M, Ta CN, et al. Application of 10% povidone iodine reduces conjunctival bacterial contamination rate in patients undergoing cataract surgery. *Eur J Ophthalmol.* 2012 Jul-Aug;22(4):541-6.
- Ness T, Kern WV, Frank U, Reinhard T. Postoperative nosocomial endophthalmitis: is perioperative antibiotic prophylaxis advisable? A single centre's experience. *J Hosp Infect* 2011;78:138-142
- Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, et al. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy* 2001;31:438-43.
- Novosad BD, Callegan MC. Severe bacterial endophthalmitis: towards improving clinical outcomes. *Expert Rev Ophthalmol* 2010;5: 689-698
- O'Brien TP, Arshinoff SA, Mah FS. Perspectives on antibiotics for postoperative endophthalmitis prophylaxis: potential role of moxifloxacin. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Oct;33(10):1790-800.
- Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro kinetic model. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 960-5
- Ogawa M, Sugita S, Shimizu N et al. Broad-range real-time PCR assay for detection of bacterial DNA in ocular samples from infectious endophthalmitis. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56: 529-35
- Olavi P. Ocular toxicity in cataract surgery because of inaccurate preparation and erroneous use of 50 mg/mL intramural cefuroxime. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90(2):e153-154
- Oum BS, D'Amico DJ, Kwak HW et al. Intravitreal antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycoside: examination of the retinal toxicity of repetitive injections after vitreous and lens surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1992; 230: 56-61
- Ozdam PC, Mansour M, Deschênes J. Ultrasound biomicroscopy of pseudophakic eyes with chronic postoperative inflammation. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29: 1185-91
- Park I, Lee SJ. Factors affecting precipitation of vancomycin and ceftazidime on intravitreal injection. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 23-6.
- Pathengay A, Flynn HW Jr, Isom RF et al. Endophthalmitis outbreaks following cataract surgery: causative organisms, etiologies, and visual acuity outcomes. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 1278-82.
- Pellegrino FA, Wainberg P, Schlaen A et al. Oral clarithromycin as a treatment option in chronic post-operative endophthalmitis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80: 339-44.
- Perraut, L. E. Jr., Perraut, L. E., Bleiman, B. et al.: Successful treatment of *Candida albicans* endophthalmitis with intravitreal amphotericin B. *Arch Ophthalmol* 99, 1981, 1565 - 1567
- Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009; 29: 875-912.
- Peyman, G., Lee, P., Seal, D.V. Endophthalmitis – diagnosis and management. Taylor & Francis, London: 2004, pp 1 - 270
- Peyman GA, Sathar ML, May DR. Intraocular gentamicin as intraoperative prophylaxis in South India eye camps. *Br J Ophthalmol.* 1977; 61: 260-2.
- Pflugfelder, St. C., Flynn, H. W. Jr., Zwickey, T. A., Forster, R. K., Tsiligianni, A., Culbertson, W. W., Mandelbaum, S.: Exogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmology* 95, 1988, 19 - 30
- Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007 Mar;57(3 Suppl):13S-18S. Review.
- Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Mar;136(3):340-7
- Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048
- Pichichero ME. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. *J Fam Pract* 2006; 55: 106-12.
- Pijl BJ, Theelen T, Tilanus MA et al. Acute endophthalmitis after cataract surgery: 250 consecutive cases treated at a tertiary referral center in the Netherlands. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 482-487
- Pinna A, Usal D, Sechi LA, et al. An outbreak of post-cataract surgery endophthalmitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Ophthalmology* 2009;116:2321-6
- Quiroga LP, Lansingh V, Laspina F, et al. A prospective study demonstrating the effect of 5% povidone-iodine application for anterior segment intraocular surgery in Paraguay. *Arq Bras Oftalmol.* 2010 Mar-Apr;73(2):125-8.
- Råen M, Sandvik GF, Drolsum L. Endophthalmitis following cataract surgery: the role of prophylactic postoperative chloramphenicol eye drops. *Acta Ophthalmol* 2013: 91:118-22
- Rathod D, Lugmani N, Webber SK, et al. Survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* policies in UK eye departments. *J Hosp Infect* 2009; 72:314-8
- Romero-Aroca P, Méndez-Marin I, Salvat-Serra M, et al. Results at seven years after the use of intracameral cefazolin as an endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery. *BMC Ophthalmology* 2012;12:2.
- Romero P, Méndez I, Salvat M, et al. Intracameral cefazolin as prophylaxis against endophthalmitis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 438-41.

- Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 2001;285: 2498-505
- Seal, D. V., Barry, P., Gettinby, G. et al.: ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Case for a European multi-centre study. *J Cataract Refract Surg.* 32, 2006, 396 – 406
- Seal, D., Wright, P., Ficker, L., et al.: Placebo-controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 42 – 45
- Shah GK, Stein JD, Sharma S, et al. Visual outcomes following the use of intravitreal steroids in the treatment of postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 2000;107: 486 – 489.
- Sheng Y, Sun W, Gu Y, Lou J, Liu W. Endophthalmitis after cataract surgery in China, 1995-2009. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 1715-22.
- Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology.* 1991; 98: 1769-75.
- Speaker MG, Milch FA, Shah MK, et al. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute post-operative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991; 98: 639 – 649.
- Smiddy WE, Smiddy RJ, Ba'Arath B et al. Subconjunctival antibiotics in the treatment of endophthalmitis managed without vitrectomy. *Retina* 2005; 25: 751-8.
- Ta CN, Lin RC, Singh G, et al. Prospective study demonstrating the efficacy of combined preoperative three-day application of antibiotics and povidone-iodine irrigation. *Ann Ophthalmol* 2007;39:313-7
- Ta CN, Singh K, Egbert PR, de Kaspar HM. Prospective comparative evaluation of povidone-iodine (10% for 5 minutes versus 5% for 1 minute) as prophylaxis for ophthalmic surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jan;34(1):171-2
- Taban M, Behrens A, Newcomb RL et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123: 613-20.
- Tan CS, Wong HK, Yang FP. Epidemiology of postoperative endophthalmitis in an Asian population: 11-year incidence and effect of intracameral antibiotic agents. *J Cataract Refract Surg.* 2012; 38: 425-30.
- Villada JR, Vicente U, Javaloy J, et al. Severe anaphylactic reaction after intracameral antibiotic administration during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 620-1.
- Wallin T, Parker J, Jin Y, et al. Cohort study of 27 cases of endophthalmitis at a single institution. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:735-41.
- Warheker PT, Gupta SR, Mansfield DC, et al. Successful treatment of saccular endophthalmitis with clarithromycin. *Eye* 1998; 12: 1017-9.
- Wejde G, Kugelberg M, Zetterström C. Posterior capsule opacification: comparison of 3 intraocular lenses of different materials and design. *J Cataract Refract Surg.* 2003 Aug;29(8):1556-9.
- Wejde, G., Samolov, B., Seregard, S., et al.: Risk factors for endophthalmitis following cataract surgery: a retrospective case-control study. *J Hosp Infect* 61, 2005, 251 - 256.
- Wisniewski SR, Capone A, Kelsey SF et al. Characteristics after cataract extraction or secondary lens implantation among patients screened for the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1274-1282.
- Wispelway B. Clinical implications of pharmacokinetic and pharmacodynamic of fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005; Suppl 2: S127-35
- Wu PC, Li M, Chang SJ, et al. Risk of endophthalmitis after cataract surgery using different protocols for povidone- iodine preoperative disinfection. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006 Feb;22(1):54-61
- Wykoff CC, Parrott MB, Flynn HW Jr et al. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis at a university teaching hospital (2002-2009). *Am J Ophthalmol.* 2010; 150: 392-398.
- Yu CQ, Ta CN. Prevention of postcataract endophthalmitis: evidence-based medicine. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012 Jan;23(1):19-25
- Yu-Wai-Man P, Morgan SJ, Hildreth AJ, et al. Efficacy of intracameral and subconjunctival cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:447-451
- Zelenitsky SA, Ariano RE, Iacovides H, et al. AUC 0-t/MIC is a continuous index of fluoroquinolone exposure and predictive of antibacterial response for *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro infection model. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:905-911

Bibliografia adicional sobre FC/FD

Akkan AG, Mutlu I, Ozyazgan S, et al. Comparative tear concentrations of topically applied ciprofloxacin, ofloxacin, and norfloxacin in human eyes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997 May;35(5):214-7.

Akkan AG, Mutlu I, Ozyazgan S, et al. Penetration of topically applied ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin into the aqueous humor of the uninflamed human eye. *J Chemother.* 1997 Aug;9(4):257-62.

Arnold DR, Granvil CP, Ward KW, Proksch JW. Quantitative determination of besifloxacin, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent, in human tears by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008 May 1;867(1):105-10.

Asbell PA, Colby KA, Deng S, et al. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:951-958.

Bucci FA. An in vivo study comparing the ocular absorption of levofloxacin and ciprofloxacin prior to phacoemulsification. *Am J Ophthalmol.* 2004 Feb;137(2):308-12.

Granvil CP, Siou-Mermet R, Comstock T, et al. Ocular pharmacokinetics of besifloxacin, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent for topical ophthalmic use, in healthy volunteers. Poster presentation, ARVO 2008.

Hariprasad SM, Blinder KJ, Shah GK et al. Penetration pharmacokinetics of topically administered 0.5% moxifloxacin ophthalmic solution in human aqueous and vitreous. *Arch Ophthalmol.* 2005 Jan;123(1):39-44.

Holland EJ, McCarthy M, Holland S. The ocular penetration of levofloxacin 1.5% and gatifloxacin 0.3% ophthalmic solutions in subjects undergoing corneal transplant surgery. *Curr Med Res Opin.* 2007 Dec; 23(12):2955-60.

Holland EJ, Lane SS, Kim T, et al. Ocular penetration and pharmacokinetics of topical gatifloxacin 0.3% and moxifloxacin 0.5% ophthalmic solutions after keratoplasty. *Cornea.* 2008 Apr;27(3):314-9.

Katz HR, Masket S, Lane SS, et al. Absorption of topical moxifloxacin ophthalmic solution into human aqueous humor. *Cornea* 2005; 24:955-958

Kim DH, Stark WJ, O'Brien TP, et al. Aqueous penetration and biological activity of moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution and gatifloxacin 0.3% solution in cataract surgery patients. *Ophthalmology.* 2005 Nov; 112(11):1992-6.

Koch HR, Kulus SC, Roessler M, Ropo A, Geldsetzer K (2005): Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humour concentrations after topical application of levofloxacin 0.5% and ofloxacin 0.3% eyedrops. *J Cataract Refract Surg.* 31:1377-85.

Lai WW, Chu KO, Chan KP, et al. Differential aqueous and vitreous concentrations of moxifloxacin and ofloxacin after topical administration one hour before vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:315-8.

McCulley JP, Caudle D, Aronowicz JD, et al. Fourth generation fluoroquinolone penetration into the aqueous humor in humans. *Ophthalmology.* 2006 Jun;113(6):955-9.

Ong-Tone L. Aqueous humor penetration of gatifloxacin and moxifloxacin eyedrops given by different methods before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Jan; 33(1):59-62.

Price MO, Quillin C, Price FW Jr. Effect of gatifloxacin ophthalmic solution 0.3% on human corneal endothelial cell density and aqueous humor gatifloxacin concentration. *Curr Eye Res.* 2005 Jul; 30(7):563-7.

Raizman MB, Rubin JM, Graves AI, et al. Tear concentrations of levofloxacin following topical administration of a single dose of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution in healthy volunteers. *Clin Ther.* 2002 Sep;24(9):1439- 50.

Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD, et al. Penetration of topically applied gatifloxacin 0.3%, moxifloxacin 0.5%, and ciprofloxacin 0.3% into the aqueous humor. *Ophthalmology.* 2005 Mar;112(3):466-9.

Pautas de la ESCRS para la Prevención y Tratamiento de la Endoftalmitis tras Cirugía de Catarata

SECCION 10. Antisepsia preoperatoria

Povidona Yodada

Ha habido algunos estudios publicados sobre endoftalmitis postoperatorias debida a frascos de povidona yodada contaminados. Estos estudios sugieren que las preparaciones de un solo uso pueden evitar ese riesgo (3,4,5). Además, como las soluciones alcohólicas son potencialmente tóxicas para la superficie ocular, con toxicidad asociada sobre la capa lipídica y sensación de cuerpo extraño postoperatoria, también es mejor considerar el uso de soluciones sin alcohol, alguna de las cuales contienen ácido hialurónico para protección extra (6)

Investigadores han examinado el uso de diferentes concentraciones de povidona yodada con resultados variables, pero es evidente que hay más yodo libre en la solución de povidona yodada al 5% comparada con la solución al 10% (1,2). Al mismo tiempo, se ha demostrado la elevada eficacia de la solución de Povidona yodada al 0.5-1 % sin conservantes, tal vez convirtiéndose en el tratamiento profiláctico ideal los días previos a la cirugía o, en algunos casos, como tratamiento principal de infecciones oculares causadas por algunos microorganismos (7,8,9)

Referencias

