

# Antibióticos intracamerulares como profilaxis de endoftalmitis en cirugía de catarata

GARCÍA MARÍA MARCELA, RAVAZZOLA MARÍA NATALIA

## Resumen

**Objetivo:** Revisar la literatura disponible acerca del uso de antibióticos intracamerulares en cirugía de catarata en la profilaxis de la endoftalmitis y evaluar críticamente la evidencia encontrada.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda con Pub Med. Se incorporaron los términos MESH "phacoemulsification" y "antibiotic prophylaxis". Se evaluó la tasa de endoftalmitis reportadas, así como la seguridad y biodisponibilidad de las drogas utilizadas. Como resultado de dicha búsqueda, fueron obtenidos 12 trabajos de los cuales se seleccionaron 5 trabajos, así como trabajos relacionados. De los cinco trabajos seleccionados, tres se utilizaron para el análisis de eficacia y dos para análisis de seguridad y biodisponibilidad. Se identificaron: dos ensayos clínicos controlados aleatorizados, un ensayo prospectivo controlado no aleatorizado, y dos ensayos retrospectivos controlados. Para la discusión, se obtuvo datos de una revisión no sistemática.

**Resultados:** Los estudios analizados muestran una menor tasa de endoftalmitis reportadas pos cirugía de catarata en los grupos en que se utilizó cefuroxima intracamerular al finalizar la cirugía de catarata, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Los ensayos sobre seguridad y biodisponibilidad postulan que esta vía no aumenta la toxicidad para los tejidos oculares ni resultó en efectos adversos no esperados, las concentraciones inhibitorias y bactericidas mínimas serían altas tras la aplicación.

**Conclusiones:** Si bien no es concluyente, existe evidencia que avala el uso de antibióticos como la cefuroxima o la moxifloxacina intracamerular con la intención de disminuir la tasa de endoftalmitis en estos casos. Deberán realizarse futuros de efectividad y seguridad de la administración intracamerular con respecto a las profilaxis en uso.

**Palabras claves:** antibiótico, intracamerular, endoftalmitis, phacoemulsificación.

## Intracamerular antibiotics as prophylaxis of endophthalmitis in cataract surgery

### Abstract

**Purpose:** To analyze the available literature about the use of intracamerular antibiotics in cataract surgery to prevent endophthalmitis, and critical evaluation of the evidence.

**Methods:** A search was done in Pubmed, using MESH terms "phacoemulsification" and "antibiotic prophylaxis". We evaluated reported endophthalmitis rate, safety and bioavailability of drugs. Twelve studies and some related studies resulted from mentioned search. Five were selected and used for evaluation. Data from a non systematic revision was used for discussion.

**Results:** The analyzed studies showed lower rates of reported endophthalmitis after cataract surgery in groups whom received intracamerular cefuroxime at the end of surgery, results that reached statistical significance. Safety and bioavailability studies provided data to support that intracamerular prophylaxis does not result in ocular tissue toxicity or adverse events, and minimum inhibitory and bactericidal concentrations would be high after intracamerular injection.

**Conclusion:** Even lacking robust data, there is evidence to support the use of intracamerular cefuroxime or moxifloxacin intracamerular to decrease endophthalmitis rates after cataract surgery. More research about effectiveness and safety should be performed to support the superiority of this type of administration over the prophylaxis regimens widely currently used.

**Key words:** antibiotic, intracamerular, endophthalmitis, phacoemulsification.

La endoftalmitis es una complicación temida de la cirugía de catarata. Afortunadamente la incidencia media de presuntas endoftalmitis infecciosas en cirugía de catarata a nivel mundial es de 0,13 %, con tasas reportadas de entre 0,05% a 0,36%.<sup>1</sup>

El uso de antibióticos profilácticos en cirugía de catarata es todavía controversial, y hay grandes diferencias en la práctica utilizada a nivel mundial. El antibiótico conceptualmente ideal en la profilaxis de una determinada patología

debe reunir características como ser eficaz en disminuir la contaminación de los patógenos involucrados en la patología a prevenir, tener una biodisponibilidad que le permita mantener una concentración y localización adecuadas en la biofase, ser seguro y que no resulte tóxico para los tejidos con los que toma contacto.

La inyección intracamerular de antibióticos está siendo estudiada con interés por el beneficio de lograr una alta concentración de antibiótico en la cámara anterior luego de la cirugía de

Recibido:  
12/10/08  
Aceptado:  
15/11/08

Los autores manifiestan no tener ningún interés comercial específico en las drogas mencionadas en el estudio.

Autor responsable:  
Dra. García, María Marcela  
Hospital Italiano de  
Buenos Aires. Servicio de  
Oftalmología.  
Ciudad de Buenos Aires,  
Argentina  
mariamarcela.garcia@  
hospitalitaliano.org.ar

catarata, debido a que la contaminación a partir de la flora conjuntival y las imperfecciones de la herida proveerían el inóculo origen de la endoftalmitis, que entraría al ojo al final o poco después de la cirugía.<sup>2</sup>

El objetivo de este trabajo fue revisar la literatura disponible acerca del uso de antibióticos intracamerulares en cirugía de catarata para la profilaxis de endoftalmitis y evaluar críticamente la evidencia encontrada.

## Material y Métodos

Se realizó una búsqueda con Pub Med. Se incorporaron los términos MESH "phacoemulsification" y "antibiotic prophylaxis". Se acotó la búsqueda incorporando como límites trabajos publicados en los últimos 10 años en humanos, incluyendo estudios randomizados controlados, ensayos clínicos, guías de práctica clínica, revisiones y metaanálisis. Se evaluó la tasa de endoftalmitis reportadas, seguridad y biodisponibilidad.

Como resultado de dicha búsqueda, fueron obtenidos 12 trabajos, de los cuales 2 de ellos se utilizaron para el análisis de eficacia, junto con un artículo relacionado y dos para análisis de seguridad y biodisponibilidad. Se analizaron dos ensayos clínicos controlados aleatorizados, que corresponden a evidencia de Nivel I, un ensayo prospectivo controlado no aleatorizado, correspondiente al Nivel II y dos ensayos retrospectivos controlados de Nivel III. Para la

discusión, se obtuvieron datos de una revisión, que por ser no sistemática, se considera como Nivel IV de evidencia.

Se analizaron los trabajos encontrados agrupando, en principio, los que evaluaron en sus resultados la tasa de endoftalmitis reportada en comparación con otro tipo de intervención, ya sea antibióticos de aplicación tópica o subconjuntival. Se obtuvieron los datos de texto y tablas y se unificaron las unidades en porcentajes. Asimismo, se evaluaron datos de seguridad y biodisponibilidad.

## Resultados

### Eficacia

El ensayo de Montan y col.,<sup>3</sup> estudio retrospectivo con amplia casuística, comparó la tasa de endoftalmitis reportadas en un grupo de 32.180 pacientes en los que se realizó profilaxis con gentamicina tópica perioperatoria y anti-sepsia con clorhexidina con un grupo de 34.102 pacientes a los que se administró en forma adicional 1 mg de Cefuroxima intracamerular. La tasa de endoftalmitis reportada para los grupos fue de 0,26% y 0,06% respectivamente ( $p < 0.001$ ).

El ensayo del ESCRS (European Society of Cataract & Refractive Surgeons),<sup>4</sup> estudio multicéntrico randomizado controlado, contó con un total de 16.211 pacientes, los cuales se dividieron en 4 grupos, todos los grupos recibieron iodopovidona preoperatoria, levofloxacina 4 veces

Tabla 1. Resultados comparativos de tasas de endoftalmitis reportadas.

| Autor             | Diseño del estudio                          | Profilaxis |                               |  | Tasa endoftalmitis reportadas |       |
|-------------------|---|------------|-------------------------------|--|-------------------------------|-------|
|                   |   | N          | Preoperatorio                 | Perioperatorio                             |                               |       |
| Montan (2002)     | Retrospectivo<br>No controlado<br>Nivel III | A (32.180) | Gentamicina +<br>Clorhexidina | S/I  | Nada                          | 0,26% |
|                   |   | B (34.102) |                               | Cefuroxima IC                              |                               | 0,06% |
| ESCRS (2007)      | Randomizado,<br>controlado.<br>Nivel I      | A (4.054)  | Iodopovidona 5%               | S/I  | Levofloxacina tópica<br>0.5%  | 0,35% |
|                   |   | B (4.056)  |                               | Cefuroxima IC                              |                               | 0,07% |
|                   |   | C (4.049)  |                               | Levofloxacina<br>tópica                    |                               | 0,25% |
|                   |   | D (4.052)  |                               | Cefuroxima IC<br>+ Levofloxacina<br>tópica |                               | 0,05% |
| Yu-Wai-Man (2008) | Retrospectivo,<br>comparativo.<br>Nivel III | A (19.425) | Iodopovidona 5%               | Cefuroxima SC                              | Acetato de<br>Prednisolona 1% | 0,14% |
|                   |   | B (17.318) |                               | Cefuroxima IC                              |                               | 0,05% |

N: número de pacientes. S/I: sin intervención, IC: intracamerular, SC: subconjuntival

al día durante 6 días, desde día siguiente a la cirugía. El primer grupo recibió únicamente la intervención antedicha. Al segundo grupo se les administró cefuroxima intracamerular 1 mg/0,1 ml de solución salina; al tercer grupo, levofloxacin tópica una gota una hora antes de la cirugía, 30 minutos antes, y tres gotas después de la cirugía, con un intervalo de cinco minutos. El cuarto grupo recibió cefuroxima intracamerular asociado a levofloxacin tópica perioperatoria una gota una hora antes de la cirugía, 30 minutos antes, y tres gotas después de la cirugía, con un intervalo de cinco minutos. Los resultados mostraron la menor incidencia de endoftalmítis en los grupos que recibieron cefuroxima intracamerular sola (0,07%) o asociada a levofloxacin tópica perioperatoria (0,05%). Los restantes grupos, obtuvieron tasas mayores, en el grupo que recibiera levofloxacin perioperatoria (0,25%), y en el que sólo recibiera la profilaxis base, un 0,35%. En el reporte de resultados, se muestra una disminución en el riesgo de endoftalmítis es 4,92 (OR) veces menor en los grupos que recibieron la inyección intracamerular de cefuroxima en comparación con los que no lo hicieron ( $p < 0,001$ ), pero a esta evidencia le quita peso el amplio intervalo de confianza que fue de 1,87 a 12,9 (95% CI).

En el ensayo de Yu Wai Man (2008),<sup>1</sup> se realizó un estudio retrospectivo comparativo, en el cual se comparó la eficacia de cefuroxima intracamerular versus cefuroxima subconjuntival en la reducción de la tasa de endoftalmítis post cirugía de catarata. Se incluyeron 36.743 casos. Se analizaron los resultados por grupos. Todos los pacientes recibieron antisepsia con yodopovidona al 5% en fondo de saco conjuntival previo a la cirugía. El grupo A recibió cefuroxima subconjuntival al finalizar la cirugía y el grupo B cefuroxima intracamerular (1mg en 0,1ml de solución salina). La incidencia de endoftalmítis infecciosas fue menor en los pacientes que habían recibido cefuroxima intracamerular (0,046 %) que en los que recibieron cefuroxima subconjuntival (0,139%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,006$ ).

### Seguridad y biodisponibilidad

Con respecto al análisis de seguridad y biodisponibilidad, en el trabajo de Montan (2002),<sup>5</sup> estudio prospectivo, controlado, no randomizado, se estudiaron pacientes operados de catarata con incisión escleral. Todos los pacientes recibieron antisepsia con clorhexidina 0,05% cinco minutos antes de la cirugía y dos gotas de gentamicina 0,3% tópica previo a la cirugía. A 45 de los pacientes se les administró 1 mg de cefuroxima intracamerular como último paso de la cirugía, y 45 pacientes actuaron como control. Se midieron registros de concentración proteica en acuoso (flare) con fotómetro en preoperatorio, los días uno y tres postoperatorio, y tres meses después de la cirugía. Se reali-

zó conteo endotelial antes y tres meses después de la cirugía. Se registró la mejor agudeza visual corregida a los tres meses. A 10 pacientes se les extrajeron 0,1 ml de humor acuoso 30 segundos luego de la cirugía, y a 10 pacientes a los 60 minutos, a fin de evaluar biodisponibilidad de la droga. La administración de cefuroxima intracamerular no resultó en diferencias estadísticamente significativas en el flare inducido (día 1:  $p = 0,97$ ; día 3:  $p = 0,48$ ; a 3 meses:  $p = 0,26$ ). La disminución de células endoteliales fue menor en los pacientes tratados vía intracamerular, no resultando esta diferencia estadísticamente significativa. El 80 % de los tratados y el 84% de los controles obtuvieron una agudeza visual postoperatoria de 20/20 a los 3 meses ( $p = 0,6$ ); el 100% y el 98 % respectivamente, alcanzó una agudeza visual de 20/30 o mejor. En cuanto a la biodisponibilidad, se hallaron altas concentraciones del antibiótico en la cámara anterior una hora después de la cirugía. Asimismo, se estimó que los niveles de cefuroxima que exceden la concentración inhibitoria mínima para la mayoría de las especies causantes de endoftalmítis persistirían en humor acuoso por aproximadamente cuatro a cinco horas.

En un estudio prospectivo enmascarado, Espiritu et al.,<sup>6</sup> evaluaron la seguridad de la inyección intracamerular de moxifloxacin al 0,5% en 65 ojos con respecto a agudeza visual, reacción en cámara anterior, recuento endotelial y paquimetría corneal comparando el preoperatorio, postoperatorio inmediato y un mes después del procedimiento. Los autores no encontraron diferencias significativas (valor de  $p < 0,05$ ) en los parámetros evaluados, concluyendo que la moxifloxacin 0,5% no parecería ser tóxica con respecto a agudeza visual, reacción en cámara anterior, recuento endotelial y taquimetría.

El ensayo randomizado controlado de Lane (2008),<sup>2</sup> evaluó la seguridad en el segmento anterior y posterior de la inyección intracamerular de moxifloxacin al 0,5%. Los parámetros medidos en el preoperatorio, a un día, a 2-4 semanas y a tres meses postoperatorio fueron: agudeza visual, presión intraocular, conteo endotelial, paquimetría, edema corneal, celularidad en cámara anterior y flare. Uno de los grupos recibió inyección intracamerular de moxifloxacin al 0,5% y los pacientes en el grupo control una inyección de solución salina balanceada. Ambos grupos recibieron moxifloxacin tópica en el pre y postoperatorio así como antisepsia con iodopovidona previo a la cirugía. Como resultado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros mencionados entre los dos grupos y no ocurrieron eventos adversos relacionados con el estudio, concluyendo en que la inyección intracamerular de moxifloxacin sería segura en la profilaxis de endoftalmítis tras cirugía de catarata. En cuanto a la biodisponibilidad, se mencionó que las concentraciones alcanzadas del antibiótico en humor acuoso lograrían una acción bacteri-

cida en el período crítico con concentraciones bactericidas mínimas entre 50 a 100 veces mayores que la profilaxis tópica.

## Discusión

Hasta el momento, el único método probado en la profilaxis de la endoftalmitis post cirugía de catarata es la administración de iodopovidona preoperatorio.<sup>5</sup> A lo largo de los años se han utilizado diferentes vías de administración de esquemas antibióticos con dicha finalidad.

Montan y colaboradores,<sup>3</sup> postulan a la cefuroxima intracamerular en bolo al final de la cirugía de catarata como un antibiótico altamente efectivo por la cobertura de la mayoría de los gérmenes causantes de endoftalmitis y por su satisfactorio perfil de seguridad. En consonancia con esto, el estudio multicéntrico del ESCRS,<sup>4</sup> reportó una disminución estadísticamente significativa (de casi cinco veces) la incidencia de endoftalmitis reportadas en aquellos pacientes que recibieran cefuroxima intracamerular, y mostró a la endoftalmitis como una complicación de origen multifactorial, en la cual influyeron también en forma estadísticamente significativa el tipo de incisión, las complicaciones intraoperatorias y el material del lente intraocular (aumento de incidencia con incisión corneal, complicaciones como ruptura capsular posterior, lente de silicona). Cabría mencionar que la incidencia total de endoftalmitis en los pacientes que no recibieron cefuroxima intracamerular fue una incidencia mucho mayor que las registradas anteriormente, y que no se comparó con la incidencia con cefuroxima vía subconjuntival. En el estudio retrospectivo de Yu-Wai-Man,<sup>1</sup> encontramos que la introducción de la inyección intracameral de cefuroxima resultó en una reducción de tres veces la tasa de presuntas endoftalmitis infecciosas en comparación con la introducción de la misma droga vía subconjuntival, y sugiere que serían una alternativa segura, que lograría menores tasas de endoftalmitis post cirugía de catarata.

En cuanto a seguridad y biodisponibilidad, para Montan,<sup>5</sup> la cefuroxima intracamerular resulta segura en cuanto a que no generó reacciones de hipersensibilidad en el ensayo, ni aumento de flare, o de la pérdida de células endoteliales ni edema macular cistoideo en mayor medida que los que no la recibieron. No debe ignorarse, de todas formas el potencial pasaje al vítreo en el caso de ruptura capsular, el cual deberá ser estudiado. Acerca de la biodisponibilidad, según el mismo estudio se alcanzan concentraciones altas del antibiótico en acuoso en el postoperatorio inmediato. Los niveles de cefuroxima que exceden la concentración inhibitoria mínima para las especies relevantes persistirían por cuatro a cinco horas aproximadamente. De todas formas, al ser la acción de éste antibiótico tiempo dependiente, deberá evaluarse si esto es suficiente para erradicar los

gérmenes "target." Para Lane,<sup>2</sup> tras su ensayo randomizado controlado, la moxifloxacina intracameral aparece como una opción segura, efectiva y atractiva por su acción bactericida en el período crítico (concentraciones bactericidas mínimas entre 50 a 100 veces mayores que la profilaxis tópica) y su amplio espectro de acción contra patógenos oculares. Por otra parte menciona que se deberán realizar estudios para definir las dosis óptimas, y evaluar posibilidades de combinar antibióticos para lograr cubrir todos los gérmenes implicados en la contaminación.

Una revisión no sistemática publicada por Liesegang en el año 2008,<sup>7</sup> que incluye varios de los estudios aquí analizados en términos generales, postula que dada la evidencia a la fecha, los antibióticos tópicos preoperatorios son efectivos en limitar el número de bacterias en superficie ocular, los de administración tópica postoperatoria resultan efectivos en limitar inoculación hasta cierre de herida, y los antibióticos de aplicación intracamerular limitarían la inoculación de bacterias en el tiempo restante de la cirugía. Se hace mención a la práctica preferida por algunas sociedades de cirugía: los suecos sostienen que la inyección de antibióticos intracamerulares más la antisepsia con clorhexidina disminuye la incidencia de endoftalmitis postoperatoria y representa un esquema no tóxico con niveles de concentración aceptables en humor acuoso. La European Society of Cataract and Refractive Surgery, a través del estudio del ESCRS, sostiene que la cefuroxima intracamerular disminuye aproximadamente 5 veces el riesgo de endoftalmitis postoperatoria.<sup>8</sup>

A su vez, la American Society of Cataract and Refractive Surgery (ASCRS), mediante una encuesta on line a sus miembros tras publicarse los resultados del estudio ESCRS, encontró que el 77% de los cirujanos no planean usarla como profilaxis y que el 82% lo considerarían, de existir un antibiótico aprobado y disponible comercialmente para dicho uso.<sup>9</sup>

## Conclusiones

Los antibióticos de administración intracamerular están siendo estudiados con interés en su eficacia en la profilaxis de la endoftalmitis post cirugía de catarata. Existen trabajos publicados que los muestran como seguros y con adecuada biodisponibilidad. Si bien no es concluyente, existe evidencia que avala el uso de antibióticos como la cefuroxima o la moxifloxacina intracamerular con la intención de disminuir la tasa de endoftalmitis en estos casos. Deberán realizarse futuros estudios que demuestren la superioridad en cuanto a efectividad y seguridad de la administración intracamerular con respecto a las profilaxis ampliamente utilizadas actualmente en los millones de personas expuestas a cirugía de catarata a nivel mundial.

## Referencias

1. Yu-Wai-Man P, Morgan SJ, Hildreth AJ, Steel DH, Allen D: Efficacy of intracameral and subconjunctival cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:447-51.
2. Lane SS, Osher RH, Masket S, Belani S: Evaluation of the safety of prophylactic intracameral moxifloxacin in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:1451-9.
3. Montan P, Wedje G, Koranyi W, Rylander M, MDet. AI: Prophylactic intracameral cefuroxime. Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:977-81.
4. ESCRS 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.
5. Montan PG, Wedje G, Setterquist H, Rylander M, Zetterström C: Prophylactic intracameral cefuroxime. Evaluation of safety and kinetics in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:982-7.
6. Espiritu CR, Caparas VL, Bolinao JG: Safety of prophylactic intracameral moxifloxacin 0.5% ophthalmic solution in cataract surgery patients. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:63-8.
7. Liesegang Thomas J.: Intracameral antibiotics: Questions for the United States based on prospective studies. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:505-9.
8. Barry P, Seal DV, Gettinby G, et al: ESCRS 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* 2006;32:407-10.
9. Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, Masket S, Miller KM, Nichamin LD, Packard RB, Packer M: ASCRS Cataract Clinical Committee. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: results of the 2007 ASCRS member survey. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1801-5.

**Nota del Editor:** Luego de ser aceptado el manuscrito de las Dras. García y Ravazzola, fue publicado el trabajo *Pleyer U, Geldsetzer K. Will intracameral cefuroxime become the new standard in endophthalmitis prevention? Klin Monatsbl Augenheilkd. 2008;225:934-40*“ Los autores a través de la ESCRS, realizaron un trabajo randomizado, parcialmente enmascarado y controlado (placebo) de 16.211 pacientes de 25 unidades oftalmológicas en 9 países, sujetos a facoemulsificación, divididos en 4 grupos, incluyendo cefuroxima 1 mg/0,1 ml en solución salina isotónica (NaCl) intracameral (2 grupos), y con el agregado de levofloxacina tópica 0,5% (2 grupos). Veintinueve pacientes desarrollaron endoftalmitis (20 comprobados con microbiología). La ausencia de tratamiento intracameral con cefuroxima fue asociado con un aumento de 4,92 veces de riesgo de endoftalmitis. Otros riesgos relacionados fueron el uso de incisiones en cornea clara, LIO con ópticas de silicon, y ocurrencia de complicaciones intraoperatorias. La conclusión fue que el uso intracameral de cefuroxima disminuye el riesgo de endoftalmitis en pacientes operados de catarata con facoemulsificación.