



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Evaluación del grosor macular tras cirugía de cataratas no traumática asociada a la inyección en cámara anterior de Cefuroxima de preparación hospitalaria vs Prokam.

Tesis doctoral presentada por
ALEJANDRA HERRANZ CABARCOS

Directora
ANA ROSA MARTÍNEZ PALMER

Tutor
MIGUEL CASTILLA CÉSPEDES

Programa de doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas 2021
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA



*Para mis padres, por apoyarme incondicionalmente.
Para María y Sara, por ser mis modelos a seguir.*

Agradecimientos

La realización de este proyecto no habría sido posible sin el apoyo de los miembros del Servicio de Oftalmología y del Área Quirúrgica del Hospital de la Esperanza.

A Olga Salas y Zaida Vega, por estar siempre pendientes de ayudarme en la realización de pruebas, la recogida de datos, la captación de pacientes y la organización de los diferentes circuitos que implicaba la realización de este ensayo clínico.

A Rosa Pifarré, por preocuparse de gestionar la parte quirúrgica de este trabajo y hacerlo con toda la dedicación y la rigurosidad posible. A Pere Ortiz, por guiarme en las dudas metodológicas que surgieron durante el camino y por la ayuda inestimable en la coordinación del Departamento de Farmacia.

A la Dra. Ana Martínez Palmer, en primer lugar por desarrollar la idea fundamental sobre la que se basó el presente trabajo y por velar por la correcta evolución de esta tesis doctoral en todos los aspectos.

A mis padres, por haberme dado prácticamente todas las oportunidades que me han permitido llegar a este punto de mi carrera profesional y por su apoyo incondicional.

A todas las mujeres de mi familia, por ser un modelo a seguir. En especial a Sara y María, que son cada día una fuente de inspiración.

A todos los que no nombro pero que habéis contribuido a realizar este trabajo y que lo habéis hecho de forma notoria y desinteresada.

Muchas gracias a todos.

Abreviaturas

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

ASCRS: Society of Cataract and Refractive Surgery

API: Agua Para inyección

AV: Agudeza visual

CEIm: Comité Ético de Investigación con medicamentos

DE: Desviación Estándar.

DLP: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus

DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad

EM: Edema macular

EMP: Edema Macular Pseudofáquico

ESCRS: European Society of Cataract and Refractive Surgery

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FDA: Food and Drug Administration

HbA1c: Hemoglobina glicada

HBP: Hipertrofia Benigna de Próstata

HTA: Hipertensión arterial

IFIS: Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio

LIO: Lente Intraocular

LOCS III: Lens Opacity Classification System

logMAR: Logaritmo del Mínimo Ángulo de Resolución

MER: Membrana Epirretiniana

mOCT: Tomografía de Coherencia óptica Macular

PIO: Presión intraocular

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

RCP: Rotura de Cápsula Posterior

RD: Retinopatía Diabética

RDNP: Retinopatía Diabética No Proliferativa

SISA: Simple interactive statistical analysis

VRHO: vasculitis retiniana hemorrágica oclusiva

Índice:

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	14
INTRODUCCIÓN.....	16
• ENDOFTALMITIS.....	16
○ Definición.....	16
○ Epidemiología.....	16
○ Clínica.....	17
○ Etiología.....	17
○ Tratamiento.....	17
○ Endoftalmitis crónicas.....	18
• PROFILAXIS DE LA ENDOFTALMITIS.....	18
• ANTIBIÓTICOS INTRACAMERULARES.....	19
○ Cefuroxima.....	19
○ Vancomicina.....	21
○ Moxifloxacino.....	21
• EDEMA MACULAR PSEUDOFÁQUICO.....	22
○ Edema macular y Diabetes Mellitus.....	23
○ Otras causas de edema macular.....	24
• SÍNDROME DE IRIS FLÁCIDO INTRAOPERATORIO: IFIS.....	25
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	27
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	28
• Objetivo principal.....	28
• Objetivos secundarios.....	28

MÉTODOS.....	29
• Diseño del estudio.....	29
• Aspectos éticos.....	29
• Criterios de inclusión y exclusión.....	29
○ Criterios de inclusión.....	29
○ Criterios de exclusión.....	30
■ Preoperatorios.....	30
■ Intraoperatorios.....	30
■ Postoperatorios.....	30
• Protocolo de estudio.....	30
○ Exploración inicial.....	30
○ Visitas de seguimiento.....	30
• Tratamiento de los sujetos.....	31
• Variables.....	33
○ Variable principal.....	33
○ Variables secundarias.....	33
• Análisis estadístico.....	33
RESULTADOS.....	34
• Caracterización de la muestra.....	34
○ Variables demográficas preoperatorias.....	34
○ Distribución de pacientes diabéticos.....	35
○ Variables intraoperatorias.....	36
■ Tiempo quirúrgico.....	37
■ IFIS.....	37
■ Complicaciones intraoperatorias.....	37
○ Variables postoperatorias.....	38
■ Complicaciones postoperatorias.....	38
■ Grosor foveal.....	38
○ OCT macular preoperatorio.....	41
■ Caracterización de la muestra.....	41
■ Análisis de las imágenes obtenidas.....	42
■ Correlación entre observadores.....	43
■ Impacto en decisiones terapéuticas.....	44
DISCUSIÓN.....	46
• Cefuroxima intracamerular y grosor foveal.....	46
• Edema macular pseudofáquico y Diabetes Mellitus.....	47
• OCT macular preoperatorio.....	48
• IFIS y cirugía de cataratas.....	49
CONCLUSIONES.....	52
ANEXO 1: Comunicado de aprobación por parte de la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad, Gobierno de España.....	54
ANEXO 2: Clasificación LOCS III.....	56
ANEXO 3: Consentimiento informado y Hoja de información al paciente.....	58

ANEXO 4: Plantilla de recogida de datos quirúrgicos.....	68
ANEXO 5: Ficha técnica Cefuroxima Normon 750mg ®.....	70
ANEXO 6: : Ficha técnica Cefuroxima Prokam ®.....	84
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	90

Justificación del estudio

Cada año se llevan a cabo aproximadamente 10 millones de cirugías de cataratas a nivel global ¹ y, con el envejecimiento de la población, se espera que este número se incremente progresivamente en los próximos años. En el momento actual, este procedimiento constituye la cirugía ambulatoria llevada a cabo con más frecuencia en todo el mundo ². La popularización de la cirugía de cataratas va unida a la implementación y desarrollo de la técnica quirúrgica a través de la facoemulsificación intracapsular, desarrollada en los años 70 e implementada de forma sistemática entre la década de 1980 y 1990 ⁴. Desde entonces, no sólo se ha observado que el número de procedimientos por año aumentaba progresivamente sino también que la cirugía de cataratas es el procedimiento quirúrgico asociado a más quejas por insatisfacción por parte de los pacientes en muchos países, incluido España ³.

Ambos factores han llevado a que la optimización de los resultados obtenidos con la cirugía de catarata sea un tema recurrente en la comunidad oftalmológica, tanto en lo respectivo a ajustar las expectativas postoperatorias del paciente como en lo referente a un correcto estudio preoperatorio, a la buena planificación intraoperatoria y a la prevención de potenciales complicaciones postoperatorias.

De entre las complicaciones asociadas a la cirugía de cataratas, existe una que, a pesar de su baja incidencia, presenta efectos devastadores sobre la función visual final de los pacientes afectados: la endoftalmitis.

Las endoftalmitis o infecciones intraoculares postoperatorias tienen una incidencia tras cirugía de cataratas de entre 0.04% y 0.2% de casos ⁵. Sin embargo, estos pacientes presentan, tras la completa resolución del proceso, una agudeza visual final de 20/200 o peor en la escala logMar en un 15 a 30% de los casos e inferior o igual a un 5/200 en cerca de un 15% ⁶. La profilaxis de las endoftalmitis se realiza mediante la administración de povidona yodada sobre la superficie ocular y mediante la utilización de antibióticos subconjuntivales o intracamerulares ⁷. La mayor parte de los antibióticos que se usan a nivel intracamerular no presentan una indicación específica para este uso en su ficha técnica, por lo que este tipo de administración está catalogada como *off-label* e implica la dilución de la presentación parenteral del fármaco para lograr una concentración adecuada para su uso intraocular. Incluso cuando dicha dilución se realiza siguiendo un protocolo estricto, es difícil que no se produzcan variaciones en la concentración, el pH o la osmolaridad del producto final con respecto al objetivo. Por ejemplo, precisamente aplicando el protocolo de dilución de la Cefuroxima para uso intraocular

sobre Cloruro Potásico, que presenta características físicas similares, se observó que la concentración final observada variaba entre 0.62 a 7.25mg/mL ⁷, incluso teniendo en cuenta el sesgo por observación sobre las personas realizando la dilución.

La administración de dosis o volúmenes excesivamente elevados de antibiótico se ha asociado a efectos adversos como el síndrome tóxico de segmento anterior o TASS, el edema macular o incluso el infarto macular ⁹. Precisamente, el impacto de los antibióticos intracamerulares sobre el grosor foveal ha sido objeto de estudio en numerosos artículos publicados, desde reportes de casos aislados hasta ensayos clínicos, pasando por estudios retrospectivos.

De los medicamentos utilizados para prevenir las endoftalmitis postoperatorias, la Cefuroxima es el antibiótico con mayor volumen de literatura publicada apoyando la seguridad de su administración intraocular ⁹. Existe una presentación de Cefuroxima específicamente para administración intraocular, denominada Prokam/ Aproz/ Aprozam ® (laboratorios Thea). La ventaja de esta presentación radica en que únicamente es necesaria una simple reconstitución antes de su uso, minimizando los riesgos asociados

a la manipulación. Únicamente se encuentra aprobada para su comercialización por las agencias reguladoras de medicamentos en parte del continente europeo.

Con el fin de valorar de forma objetiva si existen diferencias significativas entre la utilización *off label* de la Cefuroxima parenteral en comparación con la Cefuroxima Prokam® desarrollamos en el ensayo clínico PROCEF/EYE, que presentamos a continuación. El parámetro elegido para diferenciar el impacto de ambas presentaciones es el grosor foveal y el desarrollo de edema macular, de forma similar a otros ensayos clínicos análogos a éste ^{10, 11}, publicados hasta el momento tanto por su importancia clínica como por la evaluación técnicamente sencilla e inocua para el paciente mediante OCT.

En la mayoría de estudios análogos a éste en cuanto al objeto de estudio, se excluye la participación de pacientes diabéticos, puesto que la incidencia de edema macular es de base más alta en estos pacientes tras cirugía de cataratas. Sin embargo, nosotros hemos considerado que la exclusión de este tipo de pacientes restaba al estudio similitudes con la práctica clínica habitual.

Introducción

Endoftalmitis:

Definición

Incluso en las condiciones de asepsia más elevadas, existe durante la cirugía de cataratas riesgo de que algún microorganismo alcance el interior del globo ocular. Si el inóculo es suficientemente grande o la virulencia del germen es suficiente, se pueden sobrepasar los mecanismos de defensa del paciente dando lugar a una infección intraocular o endoftalmitis. En estas circunstancias, se va a producir un crecimiento bacteriano exponencial con liberación de toxinas y enzimas líticas ⁴.

Las endoftalmitis se clasifican en agudas y crónicas según su curso clínico. Teniendo en cuenta que las endoftalmitis agudas son las más frecuentes y las que se asocian a peor pronóstico visual, nos centraremos en hablar de ellas haciendo una referencia a las endoftalmitis crónicas al final de este apartado.

Epidemiología

La incidencia de las endoftalmitis agudas es difícil de cuantificar puesto que los datos publicados en la literatura son muy variables en función de la fuente consultada. La menor

tasa de incidencia suele ser reportada por clínicas especializadas en segmento anterior en las que realiza las intervenciones un pequeño número de profesionales. En el año 2005, Taban *et al* publican un metaanálisis basado en 215 estudios previos publicados entre 1963 y 2003. En él se observa que la incidencia de endoftalmitis disminuye de forma continuada desde la fecha del primer trabajo hasta la década de los noventa en la que se sitúa en un 0.087%. Así mismo, se observa un repunte de la incidencia entre los años 2000 y 2003, ascendiendo a 0.265%, el cual se asocia a la realización de incisiones en córnea clara sin sutura como forma de abordaje habitual ¹².

El Bascom Palmer Eye Institute ha publicado de forma cíclica los datos que han recogido sobre infección nosocomial en el centro. Así, entre 1990 y 1994, la incidencia era de 0.092%¹³, en los años 1995-2001 de 0.04% ¹⁴ y en la última revisión publicada en 2020 no se han demostrado cambios significativos ¹⁵. En este centro no se utiliza profilaxis antibiótica.

El primer ensayo clínico estudiando el efecto de aplicar antibióticos a nivel intracamerular para prevenir endoftalmitis, es el estudio multicéntrico llevado a cabo en Suecia en el que se analizó la incidencia de endoftalmitis en un estudio multicéntrico llevado a cabo durante 6 años. Se reportan 57 infecciones en 22091 intervenciones (tasa de incidencia:

0.26%) en esta fase inicial del estudio. Con el fin de optimizar estos resultados, se instaura la pauta de profilaxis antibiótica con cefuroxima intracamerular al finalizar la cirugía con lo que se consigue una reducción de la incidencia a 0.06%, o lo que es lo mismo 20 casos de infección en 32180 intervenciones ¹⁶.

En el año 2007, la ESCRS presentó los resultados de un estudio multicéntrico en el que observaban una incidencia 5 veces menor de endoftalmitis en aquellos pacientes que recibían tratamiento con Cefuroxima intraocular acompañada de una pauta tópica postoperatoria de Moxifloxacino durante una semana en comparación con aquellos pacientes que recibían únicamente la profilaxis tradicional con povidona diluida ¹⁸.

Clínica

Las endoftalmitis agudas se inician en las 6 semanas posteriores a la cirugía, normalmente entre el segundo y el décimo día de postoperatorio.

El cuadro clínico cursa con pérdida de agudeza visual, que supone el principal factor pronóstico; ojo rojo y edema de partes blandas (Imagen 1). Sólo el 25% de los pacientes presentan dolor ocular. Los hallazgos durante la exploración oftalmológica son muy llamativos y comprenden una importante inflamación ciliar, con una gran reacción inflamatoria a nivel de la cámara anterior, exudados fibrinosos que suelen recubrir iris y lente intraocular; además de respuesta inflamatoria en vítreo y cierto grado de periflebitis retiniana.

Existen una serie de factores clínicos relacionados con el pronóstico del paciente afectado:

1. Historia de diabetes.
2. Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la cirugía.
3. Edema palpebral.
4. Agudeza visual.
5. Presencia de defecto pupilar aferente.
6. Presencia de infiltrados corneales
7. Anomalías en la herida quirúrgica
8. Altura del hipopion

9. posibilidad de valorar los vasos retinianos con el oftalmoscopio indirecto.
10. Persistencia del reflejo rojo.
11. Leucocitosis ⁴.

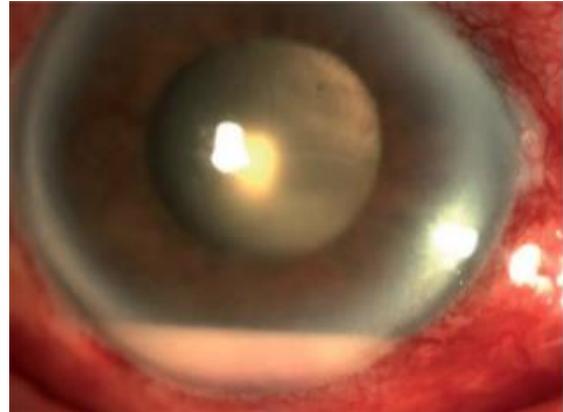


Imagen 1 - Endoftalmitis aguda: ojo rojo con importante inflamación ciliar, gran reacción inflamatoria en cámara anterior, hipopion.
(Imagen de archivo)

Etiología

Según los resultados publicados por el *Endophthalmitis Vitrectomy Study*, en el 94.2% de los casos de endoftalmitis con cultivos positivos se observó la presencia de Gram positivos, de los cuales el 70% eran *S. epidermidis*, 9.9% *S. aureus*, 9.0% *Streptococcus*, 2.2% *Enterococos* y 3.0% otros gram positivos. Se aislaron bacterias Gram negativas en un 5.9%. Los estafilococos coagulasa negativos son los patógenos aislados más frecuentemente con diferencia ⁶.

Tratamiento

Existe unanimidad en la comunidad científica en considerar que el empleo de antibióticos intravítreos es el pilar fundamental en la estrategia terapéutica de la endoftalmitis ⁴. Independientemente del tratamiento, la precocidad al administrar el mismo, la eficacia, la seguridad y la vida media del antibiótico elegido son fundamentales.

En el momento actual, el protocolo de tratamiento de endoftalmitis recomendado por la Sociedad Española de Retina y Vítreo se basa en la agudeza visual del paciente.

Con agudezas visuales superiores o iguales a 0.1 (logMAR 20/ 200), se recomienda la administración de Fluoroquinolonas por vía oral, la administración intravítrea de Cefuroxima 0.1ml y Vancomicina 0.1ml y el tratamiento con corticoides tópicos u orales en función de la evolución ¹⁷. En caso de mala evolución, es decir, empeoramiento o falta de mejoría clínica, se recomienda la realización de una vitrectomía.

Si la agudeza visual inicial del paciente es inferior a 0.1, se recomienda iniciar el tratamiento directamente con una vitrectomía ¹⁷.

A pesar de realizar un tratamiento adecuado, la agudeza visual final de los pacientes afectados por endoftalmitis no supera el 5/200 en un 15% de los casos y un 20/200 entre un 15 - 30% de los pacientes afectados.

Endoftalmitis crónicas⁴

Las endoftalmitis crónicas se presentan como cuadros larvados de inflamación intraocular de presentación tardía con respecto a la cirugía, normalmente a partir del segundo mes de postoperatorio.

Se trata de una patología extremadamente infrecuente y cuya incidencia es difícil de calcular; oscilando entre el 0.02 y el 0.6 por mil .

Está producida por *Propionibacterium Acnes* principalmente, aunque también se asocia a infecciones fúngicas.

El diagnóstico es eminentemente clínico, aunque puede recurrirse a pruebas como la reacción en cadena de la polimerasa para identificar al germen causante.

El tratamiento, a diferencia de las endoftalmitis agudas, no es urgente y se recomienda individualizar el abordaje según el paciente .

Profilaxis de las endoftalmitis

Históricamente, la profilaxis de la endoftalmitis se ha basado en la utilización de antibióticos tópicos o subconjuntivales y en la instilación de povidona diluída sobre la superficie ocular.

Como ya hemos dicho, en la última década y sobre todo después de la publicación del estudio llevado a cabo por la ESCRS ¹⁸, se ha popularizado la administración de antibióticos a nivel de la cámara anterior del ojo como paso final de la cirugía de cataratas, tras la hidratación de ambas incisiones, para disminuir el riesgo de endoftalmitis postoperatoria.

Entre enero de 2010 y julio de 2015, el estándar global de prevención de endoftalmitis pasó a ser la administración de Cefuroxima 1 mg/ 0.1ml. La Vancomicina en dosis de 1 mg /0.1 ml constituía la alternativa en aquellos pacientes con antecedentes de alergia a betalactámicos, hasta el aviso de contraindicación por parte de la FDA tras asociarse a vasculitis retinal oclusiva hemorrágica en el año 2018 ¹⁹.

Ese mismo año, una encuesta realizada por la ASCRS demostró que el 50% de los oftalmólogos que respondieron a la misma utilizaban Moxifloxacino intracamerular como profilaxis de endoftalmitis postoperatorias ⁸.

En resumen, existen varias opciones de pauta antibiótica profiláctica. El tratamiento debe seleccionarse en base a las alergias del paciente, la disponibilidad de los diferentes fármacos y el perfil de seguridad de los distintos antibióticos.

La falta de aprobación de muchos antibióticos para su uso intraocular, es decir, la ausencia de esta indicación en la ficha técnica del medicamento; implica que debe realizarse un proceso de dilución del de presentaciones no específicas para prepararlo para su uso intraocular. Esto se denomina aplicación *off-label* y se asocia con un incremento del riesgo de contaminación microbiológica del medicamento y con posibles errores de dilución.

Antibióticos intracamerulares

Cefuroxima

La Cefuroxima es una cefalosporina de segunda generación con actividad bactericida dependiente de la concentración, lo cual quiere decir que, para ser efectiva, su concentración debe ser 4 o 5 veces superior a la Concentración Mínima Inhibitoria.

Se define la CMI como la concentración más baja de un antimicrobiano que inhibe el crecimiento de un microorganismo después de su incubación²⁰.

Mecanismo de acción:

Como todos los betalactámicos, actúa inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana uniéndose a las Proteínas de Unión a Penicilinas que la conforman. Estas proteínas varían ligeramente entre unas bacterias y otras y de esta variación depende el espectro de acción antimicrobiana de cada betalactámico²⁰.

Espectro antimicrobiano:

Su espectro de actuación cubre a los gram positivos y gram negativos asociados más frecuentemente con el desarrollo de endoftalmitis, excepto el *Staphylococcus Aureus* Meticilin Resistente y el *Enterococcus*. Concretamente, el espectro antimicrobiano de este fármaco incluye *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella Catarrhalis*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Neisseria Gonorrhoeae* y algunas enterobacterias como *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter* y *Enterobacter*. También presenta actividad frente a *Borrellia Burgdorferi* y anaerobios como *Peptococcus*⁸.

Además de la evidencia publicada sobre la efectividad de la Cefuroxima para prevenir las endoftalmitis postoperatorias, existen publicaciones basadas en respaldar la seguridad del uso intraocular de este medicamento.

En base a que se trata del antibiótico con más evidencia científica que lo respalda para uso intraocular, en algunos países europeos, la

Cefuroxima es el único antibiótico con una presentación específica para su administración intraocular, llamada Prokam/Aprok/Aprokam (Laboratorios Thea, Clermont Ferrand, France).

Las publicaciones que estudian el efecto de la Cefuroxima se basan en parámetros que afectan al endotelio corneal y a la función y estructura de la retina:

Estudios sobre seguridad de la administración intraocular:

Efecto sobre el endotelio corneal:

En estudio publicado por Yoeruek *et al* en el año 2008, se estudió la viabilidad *in vitro* del endotelio corneal tras su exposición a diferentes concentraciones de Cefuroxima y observando la concentración de marcadores de apoptosis como la Anexina V, una proteína de membrana cuya externalización sucede en fases tempranas de la apoptosis, o el marcaje PI, que precede a la desintegración de la membrana celular.

Se observó que la viabilidad del endotelio corneal disminuye a partir de la exposición a concentraciones de Cefuroxima superiores a 2.75 mg/ml, A esta concentración se produce una reducción del número de células viables de un 4.91% con respecto al control.

A concentraciones de 5.0 mg/ml la proporción de células viables se reduce a un 46.7% con respecto al grupo control, con un P<0.001.

Estos marcadores aumentan de forma proporcional a partir de estas concentraciones hasta encontrar predominancia de células apoptóticas y necróticas a concentraciones de 15 mg/ml.

A concentraciones similares a las utilizadas en la práctica clínica, no se observaron efectos citotóxicos o apoptóticos²¹.

En el estudio realizado por Haruki *et al*, se observó un daño leve sobre la membrana celular al cabo de 6 horas de exposición a concentraciones superiores a 500 microgramos/ml²².

Efecto sobre las células retinianas:

A nivel experimental, se ha observado que dosis terapéuticas de Cefuroxima provocan una reducción de la actividad retiniana registrada mediante electrorretinograma inmediatamente después de su administración. La función retiniana se restaura por completo como máximo al cabo de 4 semanas ²³. También a dosis terapéuticas, existe un caso descrito en la literatura de toxicidad retiniana en forma de edema macular quístico. La explicación propuesta por los autores se basa en un error de exactitud volumétrica de aproximadamente 0.1ml en las jeringas de 1ml con las que se administra el antibiótico ²⁴, lo cual parece indicar que la toxicidad del antibiótico es directamente proporcional a un exceso de dosis, tanto en lo referente a concentración del medicamento como a volumen administrado.

A partir de dosis de 2 mg /0.1ml, encontramos en la literatura reportes de casos clínicos en los que se ha objetivado una toxicidad más severa y con repercusiones a largo plazo a nivel retiniano. A esta dosis, Buyukyildiz *et al* observaron un caso de desprendimiento de retina seroso con afectación de la agudeza visual y alteración permanente del epitelio pigmentario ²⁵.

Dosis extremadamente altas de Cefuroxima, de entorno a 60 mg, producen complicaciones muy severas con repercusiones irreversibles sobre la función visual del paciente. Dichas complicaciones engloban reacciones isquémicas, tanto a nivel retiniano, con infartos maculares, como a nivel del nervio óptico, con atrofia papilar secundaria ^{30, 31}.

En la Tabla 1 se recogen los artículos publicados hasta el momento sobre los efectos tóxicos de la administración de dosis excesivas de Cefuroxima intracamerular.

En cuanto a la seguridad de la administración de cefalosporinas a pacientes con alergia a betalactámicos, la reacción cruzada entre la penicilina y la mayoría de cefalosporinas de segunda generación, así como todas las de tercera y cuarta es despreciable puesto que las cefalosporinas presentan a nivel molecular una cadena lateral distinta a la de la penicilina (Imagen 2). En base a esto, la administración de la mayoría de Cefalosporinas a pacientes con alergia a betalactámicos debería considerarse segura. A pesar de ello, se han reportado dos casos de shock anafiláctico en pacientes con antecedentes de alergia a betalactámicos en los que se administró Cefuroxima intracamerular ^{34, 35}, por lo que en la práctica clínica habitual se prefiere utilizar, en lugar de este antibiótico, Vancomicina o Moxifloxacino

Tabla 1- Efectos tóxicos de dosis elevadas de Cefuroxima.

Autores	Dosis Cefuroxima	Efectos tóxicos observados
Çiftçi <i>et al</i> ³⁰	50-70 mg	<ul style="list-style-type: none"> ● Infarto macular hemorrágico ● Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, atrofia papilar secundaria
Qureshi <i>et al</i> ³¹	62.5 mg	<ul style="list-style-type: none"> ● Edema macular ● Infarto macular
Delyfer <i>et al</i> ³²	40-50 mg	<ul style="list-style-type: none"> ● Edema macular ● Desprendimiento de retina serosos
Olavi <i>et al</i> ³³	10-100mg	<ul style="list-style-type: none"> ● Disminución de densidad celular en endotelio corneal ● Edema macular ● Pérdida de capa de fotorreceptores.

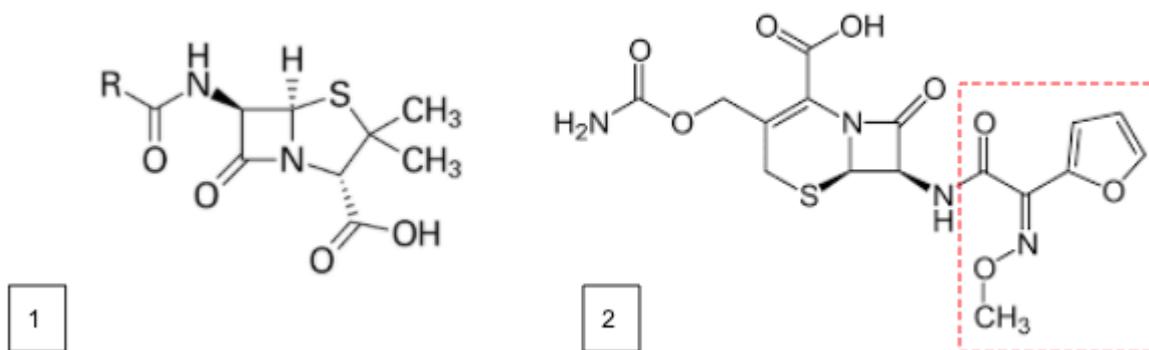


Imagen 2 - Estructura molecular Penicilina y Cefalosporinas. En rojo, la cadena lateral que diferencia la estructura molecular de ambos antibióticos.

Vancomicina

La vancomicina es un antibiótico glicopeptídico que se obtiene a partir de la *Nocardia orientalis*. Únicamente se encuentra comercializado en presentación para uso parenteral²⁰.

La concentración mínima inhibitoria de la vancomicina para gram positivos asociados a endoftalmitis es de 4.0mg/ml o menos en la mayoría de los casos, oscilando entre 0.5 y 1 mg/ml. Estudios *in vitro* indican que la Vancomicina actúa como bacteriostático las primeras 6 horas, iniciando el efecto bactericida al cabo de 8 horas de exposición⁹. La dosis recomendada de vancomicina intracameral es 1.0/0.1ml diluida con suero salino. El uso de vancomicina intracameral no solo se ha asociado con edema macular postoperatorio si no también con vasculitis retiniana hemorrágica oclusiva (VRHO). En 2017, la FDA notificó que desaconsejaba el uso de este medicamento intraocularmente debido al riesgo de desarrollar VRHO.

Mecanismo de acción:

Inhibe la síntesis de la pared celular actuando como bactericida especialmente sobre las células en división. Su efecto se produce por dos vías: en primer lugar, se une a las proteínas de membrana impidiendo su reclutamiento, y en segundo lugar, se une al RNA impidiendo la replicación del material genético de la bacteria. Se cree que su falta de efecto sobre Gram negativos se debe a que el diámetro de las porinas de membrana de estas bacterias es demasiado pequeño como para permitir el paso de las moléculas de Vancomicina.

Espectro antimicrobiano:

Engloba a todos los Gram positivos pero su actividad frente a gram negativos es muy limitada. Presenta actividad frente a *S. Aureus* resistente a Meticilina, anaerobios, difteroides y *Clostridium*. La aparición de resistencias, hasta el momento, es mínima y únicamente se han descrito frente a enterococos y algunas cepas de estafilococo.

Moxifloxacino

El Moxifloxacino es una fluoroquinolona de cuarta generación que ha ampliado el espectro de cobertura de esta familia de antibióticos con menor tasa de resistencias, mayor penetración tisular y excelente eficacia, específicamente contra bacterias gram positivas.

En modelos de conejo, el moxifloxacino logra concentraciones mínimas inhibitorias superiores a las de todos los patógenos asociados a endoftalmitis a las dosis terapéuticas de 250 microgramos en/0.050ml o, lo que es lo mismo, el colirio de Moxifloxacino al 0.5% sin diluir.

La conclusión de este trabajo fue que la administración intracameral de Moxifloxacino tras cirugía de cataratas es segura y efectiva. Varios estudios han encontrado que el Moxifloxacino es el bactericida más potente^{37,38,39}.

No existe ninguna presentación comercializada específicamente para uso intraocular.

Mecanismo de acción:

Actúa inhibiendo la actividad de las enzimas encargadas de la replicación del ADN bacteriano, básicamente las Topoisomerasas de clase II (DNA girasa y Topoisomerasa IV).

Espectro antimicrobiano:

Presenta un espectro de acción que engloba a los cocos Gram positivos más frecuentemente asociados al desarrollo de endoftalmitis, incluyendo el *S. Pneumoniae* resistente a penicilinas y macrólidos y el *S. Aureus* sensible a Penicilina.

Además, presenta un espectro más amplio que el resto de fluoroquinolonas sobre Gram negativos y microorganismos atípicos, como *Acinetobacter*, *Klebsiella* o *Enterebacterias*. Su actividad disminuye frente a *H. Influenzae*, *Moraxella Catarrhalis* y el género *Pseudomona*.

Presenta actividad frente a anaerobios y frente a patógenos de la vía aérea superior e inferior como *Micobacterias* y *Legionella*³⁷.

Edema macular pseudofáquico

El edema macular quístico tras cirugía de catarata fue reportado inicialmente por Irvine en 1953 y demostrado angiográficamente por Gass y Norton en el año 1966, desde entonces se ha denominado Síndrome de Irvine-Gass³⁶. De fisiopatología desconocida, se cree que su desencadenante principal es el aumento de permeabilidad vascular producida por un aumento de concentración de mediadores inflamatorios, principalmente prostaglandinas, y a la disrupción de la barrera hemato-retiniana³⁹. A pesar de esto, la correlación entre prostaglandinas y edema macular no se ha podido demostrar en modelos animales. Además, la utilización de análogos de prostaglandinas como hipotensores oculares se considera un factor

contribuyente pero no determinante del desarrollo de edema macular postoperatorio.

Clínica:

El síndrome de Irvine- Gass se presenta como inyección conjuntival, fotofobia, reducción de la visión central, turbidez vítrea y ruptura de la hialoides anterior. La historia natural de la enfermedad se definió como una pérdida de visión aguda entre las 4 y las 8 semanas de la intervención con resolución, generalmente, a las 4-6 semanas³⁷. Constituye la complicación más frecuente tras cirugía de cataratas y la primera causa de pérdida de agudeza visual postoperatoria tras cirugía de cataratas no traumática⁴.

Diagnóstico:

Su incidencia se estima que es de en torno a un 14% para los edemas maculares clínicamente significativos, es decir, aquellos que repercuten en la función visual del paciente⁴. Se estima que existe una cantidad variable de edemas maculares post-facoemulsificación que no están contabilizados puesto que no presentan repercusión en la agudeza visual. El trabajo publicado por Kim et al reportó una incidencia total de edemas maculares tras cirugía de cataratas de un 41%³⁶. Los métodos diagnósticos que confirman la presencia de edema macular son la angiografía fluoresceínica y el OCT macular.

Angiografía fluoresceínica:

Prueba invasiva que consiste en la administración intravenosa de Fluoresceína sódica, observando a través de un filtro especial, la fluorescencia de este contraste al pasar por los vasos de la retina y la coroides³⁷. En los pacientes con edema macular pseudofáquico se observa la concentración del contraste en dos áreas: la papila y la mácula. En la mácula, la fuga de colorante desde los capilares perifoveales profundos adopta un diseño circular o espiral que progresa desde la periferia hasta el centro. La imagen típica en pétalos de flor de las fases tardías se debe a la distribución oblicua de las fibras de la capa plexiforme externa en el área macular. Los vasos retinianos pasan por

encima de los quistes indicando la profundidad a la que se acumula el colorante. A nivel papilar se observa hipercaptación tardía que puede llegar a borrar levemente los bordes papilares y que persiste hasta la resolución del cuadro (Imagen 3). Esta prueba permite el diagnóstico etiológico del edema macular ⁴.

OCT macular:

Prueba no invasiva e inocua para el paciente, basada en ultrasonidos, que permite observar los quistes intrarretinianos como áreas de hiporreflectividad ³⁸ (Imagen 4). La imagen obtenida mediante OCT del edema macular es común a todas las etiologías del mismo, por lo que no permite diferenciar las causas que lo producen.

Evolución y tratamiento:

El edema macular pseudofáquico se resuelve de forma espontánea o con tratamiento en un 70-75% de los casos, sin secuelas sobre la función visual. En caso de precisar tratamiento, un esquema simplificado de las diferentes opciones terapéuticas en función del tiempo de evolución se presenta en la tabla 2.

Si el edema persiste más de dos años, se producen a nivel retiniano cambios estructurales y funcionales irreversibles ⁴.

Tabla 2 - Pauta de tratamiento del EM en función del tiempo de evolución ⁴.

Pautas de tratamiento del edema macular pseudofáquico	
Inicial	AINEs/8h Acetazolamida 500mg/ día Inyección subtenoniana de Trigon depot 20mg
1 mes	Nueva inyección subtenoniana Continuar tto tópico y oral
2 meses	IIV dexametasona(Ozudex) +/- hipotensor tópico

3 meses	Vitrectomía posterior
---------	-----------------------

En los estudios publicados hasta el momento sobre toxicidad de los antibióticos intracamerulares, la presencia de edema macular constituye la complicación oftalmológica más frecuentemente observada ^{31, 32, 33}.

Edema macular pseudofáquico y diabetes mellitus

La diabetes mellitus contribuye al desarrollo de cataratas e incrementa el riesgo de peores resultados visuales tras cirugía de cataratas ³⁷. En las primeras series publicadas estudiando la incidencia de edema macular pseudofáquico, como la publicada por Dowler *et al* ⁴⁰ en el año 1999, se indican tasas de desarrollo de esta complicación en pacientes diabéticos en diferentes intervalos de tiempo (con o sin retinopatía diabética) varía entre el 31 y el 81%.

Muchas de estas series están publicadas antes de la implementación de la facoemulsificación como técnica quirúrgica estándar.

Posteriormente, se han publicado numerosos trabajos relacionando la incidencia de edema macular pseudofáquico con la presencia y la gravedad de signos de retinopatía diabética en el fondo de ojo. También se ha relacionado con el grado de control metabólico en base a la HbA1c.

La evidencia científica publicada más recientemente indica, sin embargo, que aquellos pacientes sin signos de retinopatía diabética presentan el mismo riesgo o, en el peor de los casos, un riesgo ligeramente superior de desarrollar edema macular pseudofáquico que los pacientes no diabéticos ^{40, 48, 50}.



Imagen 3 - Angiografía en paciente con edema macular pseudofáquico. (Imagen de archivo).

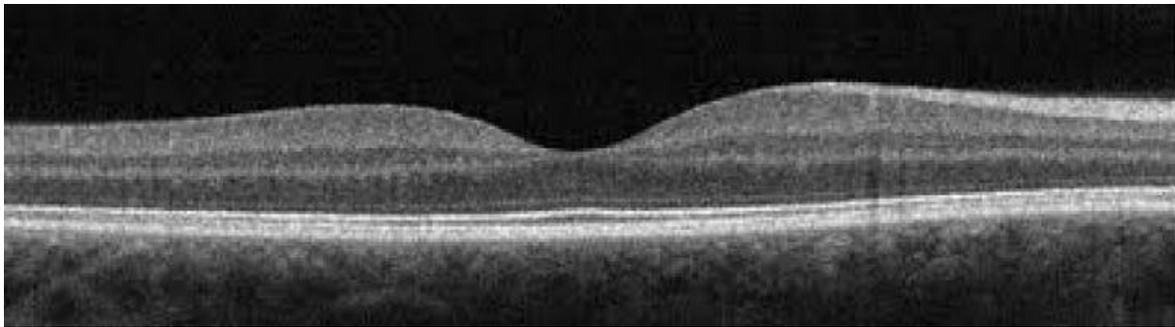


Imagen 4 - OCT macular normal.

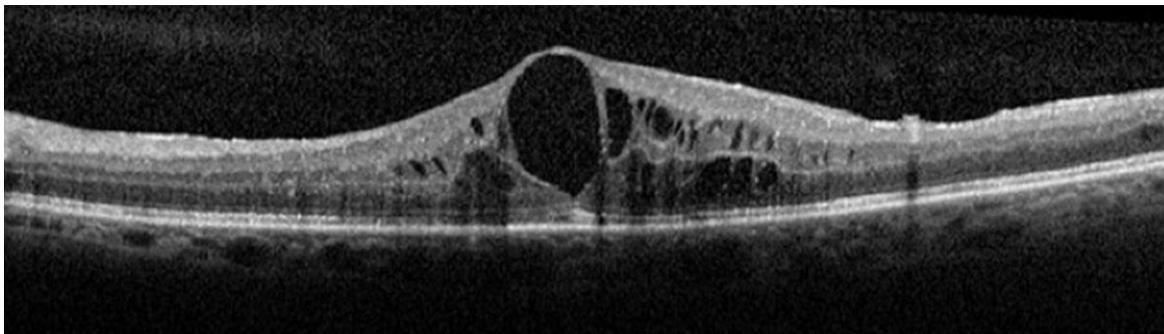


Imagen 4 - OCT macular de paciente con edema pseudofáquico. Se observa un engrosamiento macular con formación de espacios redondeados intrarretinianos no reflectivos de tamaño variable que ocupan todas las capas de la retina neurosensorial, especialmente la capa plexiforme externa, con un marcado predominio en el sector central. (Imagen de archivo)

Otras causas de edema macular 4:

En general, se asocian a la presencia de edema macular aquellas patologías oftalmológicas que se asocian a un incremento de la

permeabilidad capilar. Entre ellas se encuentran:

- Retinopatía diabética.
- Degeneración macular asociada a la edad de tipo exudativo.

- Trombosis venosas retinianas.
- Retinopatía hipertensiva.
- Membranas epirretinianas.
- Tumores coroideos.
- Uveítis crónicas.
- Telangiectasias perifoveales.
- Retinitis pigmentaria
- Retinocoroidopatía de Birdshot.

Síndrome de Iris Flácido intraoperatorio: IFIS.

Definición

Descrito por David Chang y John Campbell en el año 2004, el IFIS es una complicación de la cirugía de cataratas que se engloba dentro de los síndromes de pupila estrecha y se caracteriza por la siguiente tríada:

- Iris flácido con falta de tono.
- Tendencia al prolapso iridiano.
- Miosis progresiva intraoperatoria ⁴².

(Imagen 5)

El desarrollo de esta complicación se ha relacionado con los tratamientos con antagonistas alfa-adrenérgicos, principalmente los alfa-1- antagonistas como la Tamsulosina. Se cree que esto es debido a que la contracción de la fibra muscular lisa dilatadora del iris va mediada por estos receptores. La Tamsulosina tiene una vida media muy larga, por lo que la hipótesis etiológica de esta alteración es que un bloqueo prolongado de los receptores alfa 1 del iris implicaría una atrofia secundaria de este músculo. Los pacientes que han recibido o reciben tratamiento con este fármaco presentan una Odds Ratio de 206.5 y un riesgo relativo de 99.3 de desarrollo de IFIS con respecto a los pacientes que toman alfa antagonistas de cualquier otra familia ⁴³.

Incidencia

En el trabajo original publicado por Chang y Campbell, se estima que la incidencia de IFIS es de un 2.2%⁴² de los pacientes intervenidos

de cataratas. Esta incidencia quedó ratificada por la serie publicada por Neff, en la que se observó una incidencia de IFIS de 3.4% entre los 563 casos consecutivos analizados ⁴⁴.

En ambas series, la proporción de hombres era 10:1 con respecto al número de mujeres. La afectación del género femenino se asocia a la utilización de Tamsulosina para aliviar los síntomas del prolapso uterino y, en mucha menor medida, a otros tratamientos como los antagonistas de la angiotensina, antipsicóticos o relajantes musculares.

De los pacientes que realizan tratamiento con Tamsulosina, desarrollan IFIS entre un 63-65%. De este 63-65%, no todos desarrollan IFIS con la misma severidad. Un 17.5% presentan sólo flacidez, otro 17.5% presentan además tendencia al prolapso y un 30% presentan la tríada completa⁴².

Los grados de severidad del IFIS quedan recogidos en la Tabla 3.

Manejo

A nivel preoperatorio, se ha demostrado que la suspensión del tratamiento con tamsulosina no tiene efecto a corto-medio plazo ⁴³.

A nivel intraoperatorio, se recomienda la utilización de midriáticos intracamerulares, de expansores pupilares (ganchos de iris o anillo de Malyugin) así como la realización de una técnica de facoemulsificación suave y cuidadosa, evitando al máximo los cambios bruscos de presión ⁴.

El riesgo de complicaciones intraoperatorias en pacientes con IFIS no previsto o manejado de forma incorrecta es de entre un 7 y un 12 % superior al resto de pacientes. Con una correcta planificación y manejo intraoperatorio, el riesgo de complicaciones de estos pacientes es similar al del resto ⁴².

Tabla 3 - Grado de severidad del IFIS.

Grado de severidad de IFIS	
Leve	Buena dilatación. Movimientos ondulantes del iris sin prolapso ni constricción.
Moderado	Dilatación moderada. Movimientos ondulantes del iris con cierta constricción pupilar.
Severo	Mala dilatación. Movimientos ondulantes del iris. Prolapso iridiano. Miosis progresiva.

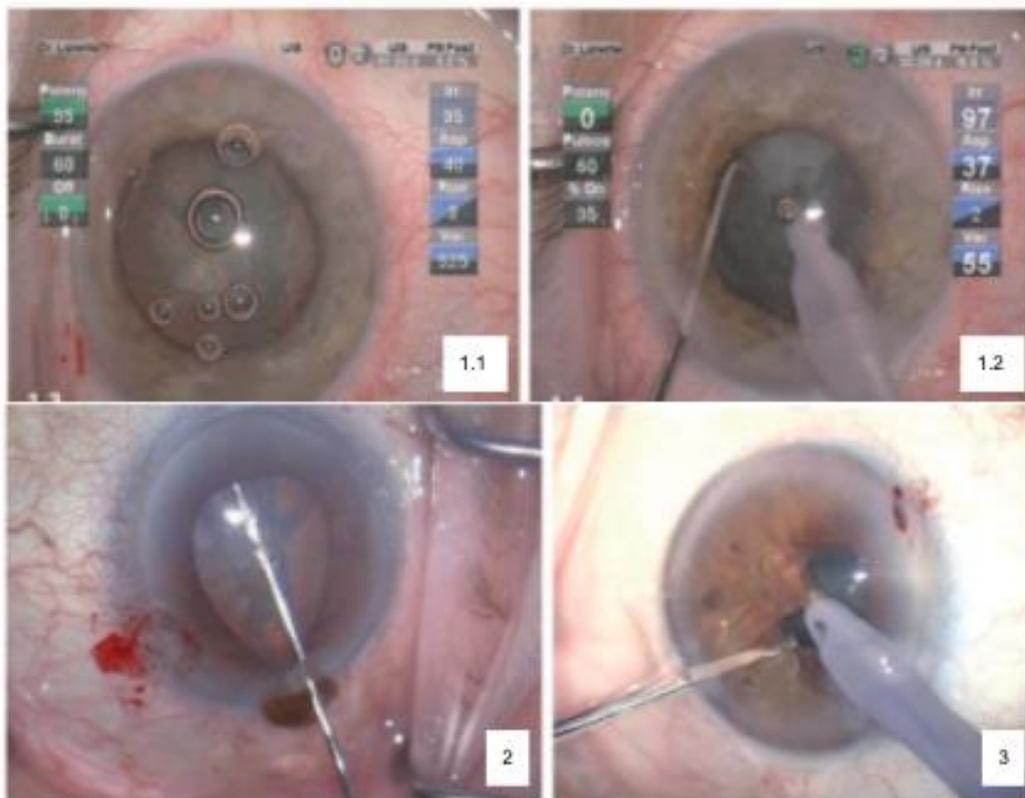


Imagen 5 - Tríada clásica del IFIS: 1.1-1.2 - Miosis intraoperatoria progresiva. 2-Tendencia al prolapso iridiano. 3- Flacidez iridiana. Imagen extraída de la ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología: Cirugía de catarata

Hipótesis

La preparación hospitalaria de Cefuroxima para su instilación intracamerular, aun siguiendo un protocolo estricto, puede dar lugar a errores en la manipulación o puede presentar conservantes que generen complicaciones como el aumento de grosor macular. La Cefuroxima en polvo preparada para inyección o Cefuroxima Prokam® elimina múltiples pasos de la manipulación, así como la presencia de conservantes.

Nuestra hipótesis de trabajo es que la utilización de Prokam® en lugar de cefuroxima de preparación hospitalaria minimizaría los posibles errores de manipulación y composición, lo cual quedaría reflejado en una menor incidencia de aumento de grosor foveal.

Objetivos

Objetivo principal:

El objetivo principal del estudio es comparar la incidencia de aumento del grosor macular y edema macular en aquellos pacientes en los que se realice profilaxis de endoftalmitis tras cirugía de cataratas no complicada con Cefuroxima de preparación hospitalaria con respecto a aquellos en los que se realice con Cefuroxima Prokam®.

Se define el edema macular como el aumento del grosor foveal superior a 50 micras y la presencia de fluido intrarretiniano en forma de quistes.

Objetivos secundarios:

- Examinar la incidencia de edema macular clínicamente significativo y no clínicamente significativo en ambos grupos de estudio.
- Analizar la utilidad de incluir la realización de un OCT macular en el estudio preoperatorio de los pacientes.
- Analizar la incidencia y el impacto del IFIS en la cirugía de catarata.

Métodos

Diseño del estudio:

Ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, doble ciego con dos líneas de tratamiento llevado a cabo en el Departamento de Oftalmología del Hospital de l'Esperança - Parc de Salut Mar, Barcelona, España.

Para detectar una diferencia de incidencia de edema macular postoperatorio igual o superior a un 10% entre los dos grupos de tratamiento, se calculó un tamaño muestral de 622 pacientes con un riesgo alfa de 0.05 y beta de 0.20, anticipando unas pérdidas de seguimiento del 5%.

Aspectos éticos:

El presente estudio se ha desarrollado respetando la Declaración de Helsinki. Cuenta con el apoyo del Comité de Ética del Hospital del Mar, Barcelona, España (Anexo 1), así como con la aprobación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad, Gobierno de España (Anexo 2).

Se encuentra así mismo registrado en la base de datos EudraCT con el código PROCEF/EYE y con el número de registro 2017-001416-11.

Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes:

Criterios de inclusión:

- Adultos de ambos sexos de edades comprendidas entre los 18 y los 99 años.
- Pacientes con cataratas grado 2 o 3, según lo establecido por la clasificación LOCS III (Anexo 3).
- Pacientes que firmen el consentimiento informado indicando que han sido informados de todos los aspectos pertinentes sobre el ensayo o en el caso que los sujetos del ensayo sean incapaces, firma del consentimiento por parte del familiar o representante legalmente designado.

Criterios de exclusión:

A. Preoperatorios:

- Alergia o hipersensibilidad a antibióticos β -lactámicos o a alguno de los excipientes de los fármacos del ensayo clínico.
- Pacientes con retinopatía diabética no proliferativa de cualquier grado, edema macular diabético de cualquier grado o retinopatía diabética proliferativa.
- Antecedentes de uveítis, Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) de tipo exudativo o atrófico, retinopatía diabética, oclusión de vena central o rama venosa de la retina, membrana epirretiniana (MER) o retinosis pigmentaria.
- Pacientes con edema macular objetivado en la prueba de OCT macular preoperatorio, de cualquier etiología.
- Pacientes con glaucoma en tratamiento con análogos de las prostaglandinas que no hayan sido suspendidos mínimo un mes antes de la cirugía.

B. Intraoperatorios:

- Rotura de cápsula posterior, pérdida de vítreo, incarceration iris-vítreo.
- Duración de la intervención quirúrgica superior a 25 minutos.

C. Postoperatorios:

- Falta de cumplimiento del tratamiento postoperatorio pautado.
- Falta de cumplimiento del seguimiento programado según protocolo.

Protocolo de estudio

Exploración inicial:

Se seleccionó a los pacientes que, en la derivación desde el centro de atención primaria para cirugía de cataratas, cumplían los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión. A estos pacientes se les propuso participar en el ensayo clínico. La hoja informativa entregada a estos pacientes y el consentimiento informado que debían

cumplimentar queda recogido en el Anexo 4.

OCT macular preoperatorio:

De forma sistemática, se realizó a estos pacientes, junto con la biometría, un OCT macular utilizando para la exploración el OCT Cirrus (Zeiss – Oberkochen, Alemania) o el OCT Swept Source Triton (Topcon – Tokio, Japón). Se registró el grosor foveal en micras, según el OCT macular.

En una fase inicial del estudio, previa a la pandemia por COVID-19 y a los cambios de protocolo que supuso, los resultados obtenidos con esta prueba fueron recogidos de forma sistemática.

Las imágenes obtenidas fueron analizadas, en primer lugar, por un oftalmólogo no superespecializado en Retina. Dada la importancia para la metodología del estudio de incluir únicamente a pacientes sin alteraciones maculares, las imágenes consideradas alteradas y un número de imágenes consideradas normales fueron remitidas para un análisis independiente por parte de dos especialistas en Retina. Para confirmar la precisión diagnóstica del primer observador, se realizó un análisis de concordancia utilizando el índice kappa de Cohen. Posteriormente, debido a la dotación de los centros de atención especializada con equipos de OCT, la mayor parte de los pacientes con OCT macular eran detectados antes de ser derivados al hospital.

Anamnesis:

Se incluyó en el cuestionario de la anamnesis información sobre género, edad, ojo a operar, comorbilidades generales: diagnóstico previo de diabetes mellitus y sus tratamientos y

tratamiento con alfa agonistas.

Una vez completada la anamnesis, tras la firma del consentimiento informado y la observación de un OCT macular normal, se procedía al proceso de randomización del paciente.

Randomización:

A continuación, se llevó a cabo la randomización por el Departamento de Farmacia, utilizando el Software SISA (Simple interactive statistical analysis) El proceso de randomización fue realizado por una persona ajena al estudio, con el fin de evitar sesgos. La aleatorización se realizó de forma balanceada (1:1), sin bloques ni estratificación.

La distribución de los pacientes se llevó a cabo entre dos grupos de 311 integrantes cada uno:

- Grupo 1: Cefuroxima Normon diluida para uso intraocular según el protocolo del Departamento de Farmacia del Hospital de l'Esperança.
- Grupo 2: Cefuroxima Prokam® reconstituida según el protocolo facilitado por Laboratorios Thea

La información detallada sobre los tratamientos se especifica en el apartado *Tratamiento de los sujetos*, a continuación.

La preparación del medicamento específico para cada paciente se realizó el mismo día de la intervención en jeringas de 1ml de igual aspecto en el Departamento de Farmacia.

De forma específica, para mantener el enmascaramiento, la persona encargada tanto de la aleatorización como de la preparación de la medicación no participó activamente en la aplicación del tratamiento, seguimiento de los pacientes o análisis de los resultados.

Intervención quirúrgica:

La cirugía de cataratas se llevó a cabo entre 1 y 3 meses después de la visita inicial.

Se llevó a cabo el procedimiento quirúrgico mediante la técnica de facoemulsificación, utilizando el facoemulsificador Centurion (Alcon Laboratories, Suiza) o Stellaris (Bausch + Lomb Laboratories, Laval, Canadá).

Antes de la instilación del antibiótico asignado a nivel intracamerular, se protocolizó la

comprobación de la estanqueidad de las incisiones corneales por parte del cirujano/a. También, la triple comprobación de que el volumen presente en la jeringa de administración fuese de 0.1ml por parte tanto del cirujano/a, del/ la enfermero/ a instrumentista y de la/el enfermera/o circulante.

Se registraron los datos referentes al tiempo de intervención, las complicaciones intraoperatorias observadas y la presencia o no de IFIS, así como el grado del mismo, en la plantilla de recogida de datos mostrada en el Anexo 5.

El día de la intervención, se pautó el tratamiento postoperatorio estándar a todos los pacientes del estudio incluyendo: Dexametasona colirio en pauta descendente semanal. comenzando con 1 gota cada 6 horas, y Levofloxacino colirio, 1 gota cada 8 horas durante 7 días.

Visitas de seguimiento:

La primera visita postoperatoria se realizó a todos los pacientes en las primeras 24 horas tras la intervención. Esta visita no forma parte del protocolo del estudio sino que se realiza de forma sistemática a todos los pacientes intervenidos de cataratas en el Hospital de l'Esperança.

La segunda visita de seguimiento, protocolizada en el estudio, se realizó entre 4 y 6 semanas después de la intervención quirúrgica. Durante la misma, se realizó una valoración objetiva de la mejor AV corregida y un OCT macular de control, con registro del grosor foveal en micras y la presencia o no de edema macular quístico.

Se definió el edema macular quístico, basándonos en el trabajo publicado por Gupta *et al*³⁷, como el incremento del grosor foveal en más de 50 micras con respecto al OCT preoperatorio y la presencia de fluido intrarretiniano en áreas quísticas de baja reflectividad. En base a los datos anteriores, los pacientes con edema macular se clasificaron en aquellos con edema macular clínicamente significativo y no clínicamente significativo.

A continuación, se instauró el protocolo habitual de tratamiento y control de pacientes que desarrollan edema macular pseudofáquico en el Servicio de Oftalmología

del Hospital de l'Esperança.

La línea de tiempo de las diferentes visitas y exploraciones realizadas queda recogida en la tabla 4.

Tabla 4 - Línea de tiempo del protocolo de estudio, tal y como fue aprobada por el CEIm del Parc de Salut Mar, Barcelona y la AEMPS.

	Día 1	Cirugía de cataratas	Semana 5 +/- 1 semana
Captación en pruebas preoperatorias	X		
Criterios de inclusión y exclusión	X		
Consentimiento informado	X		
Aleatorización	X		
Variables demográficas	X		
Variables clínicas basales (OCT macular)	X		
Instilación antibiótico intracamerular		X	
Criterios de exclusión operatorios		X	
Variables clínicas de control OCT macular AV (subjetiva y objetiva)			X

Tratamiento de los sujetos:

Grupo 1:

Grupo control. Cefuroxima Prokam® (Prokam®, Laboratorios Thea, Barcelona, España), probada para su comercialización en España (Ficha técnica- Anexo 7).

Cefuroxima Prokam® (Prokam®, Laboratorios Thea, Barcelona, España), es un polvo cristalino para solución inyectable. Cada vial de producto contiene 10 mg de Cefuroxima libre de conservantes, que debe reconstituirse con 1 ml de solución salina, logrando una concentración final de 10mg/ml del

producto.

Grupo 2:

Grupo de estudio. Cefuroxima Normon® 750mg (Laboratorios Normon, Madrid, España), aprobada para su comercialización en España (Ficha técnica- Anexo 6). Cefuroxima Normon® 750mg es un polvo cristalino para inyección intramuscular. El protocolo de dilución seguido para adecuarla para uso intraocular es el siguiente: Primero, se reconstituye la Cefuroxima Normon 750mg con 6 ml de API, a los que se añadirán posteriormente 31 ml de solución salina al 0.9%. De esta forma se logra una concentración de 10mg/ml.

Variables

Variable principal:

Grosor macular central en micrómetros (μm), valorado en imagen OCT obtenida mediante OCT Cirrus (Zeiss – Oberkochen, Alemania) u OCT Swept Source Triton (Topcon – Tokio, Japón).

Variables secundarias:

- Edad (años)
- Género (Hombre, Mujer)
- Diabetes Mellitus
- Tratamiento de diabetes mellitus (antidiabéticos orales en monoterapia, antidiabéticos orales en terapia múltiple, Insulina con o sin antidiabéticos orales).
- Duración de la intervención quirúrgica (minutos)
- Grado de IFIS (ninguno, leve, moderado, severo).
- Hemoglobina glicada (HbA1c)

Análisis estadístico:

Las variables cuantitativas continuas se

describen mediante media y DE. Las variables cualitativas se describen mediante tablas de frecuencia (número y porcentaje). Para la comparación de variables cuantitativas continuas se aplicó el test t de Student. Para las variables cualitativas se aplicaron, según estuviese indicado, el test binomial, el Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. A partir de los datos recogidos, se elaboraron modelos de regresión logística. El análisis de datos se realizó utilizando el software STATA 15.1 (STATA Corp LLC, Texas, USA).

En lo referente al análisis de concordancia entre observadores a la hora de categorizar las imágenes obtenidas con el OCT macular preoperatorio, se realizó el cálculo del Índice de concordancia kappa de Cohen. Esta medida estadística ajusta el efecto del azar en la proporción de la concordancia observada para elementos cualitativos, es decir, variables categóricas.

Resultados:

Caracterización de la muestra

Se incluyeron 622 ojos de 502 pacientes. Debido a complicaciones intraoperatorias o en las primeras 24 horas de postoperatorio se excluyeron del estudio 17 ojos. También se excluyeron 14 ojos debido a tiempo quirúrgico superior a 25 minutos.

Durante el seguimiento postoperatorio se excluyeron 46 ojos debido a falta de seguimiento o a incumplimiento de la pauta de tratamiento tópico postoperatorio con colirio de Dexametasona. De los casos excluidos por falta de seguimiento, 9 estuvieron relacionados con infección por Sars-COVID (Figura 1).

El número final de pacientes incluidos en el ensayo clínico fue de 545 pacientes.

Variables demográficas preoperatorias

En la tabla 5, se recogen las características demográficas de la muestra en lo referente a edad, género, ojo intervenido, diagnóstico previo de diabetes mellitus, el tratamiento de la misma y el grosor foveal.

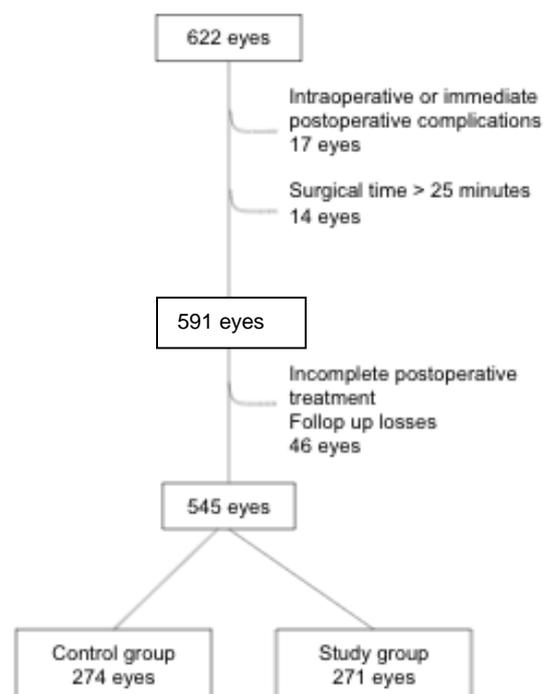


Figura 1- Distribución final de los pacientes.



Gráfico 1 - Variables demográficas.

De los casos incluidos, 337 (62%) son mujeres. La media de edad de la muestra es de 74.8 años y 279 (51%) casos eran de ojos izquierdos. El promedio de grosor foveal observado en el OCT macular preoperatorio es de 246 micras, con una desviación estándar de 26.4 micras (Gráfico 1).

Severidad de la Diabetes Mellitus:

A pesar de que, por definición a través de los criterios de exclusión, ninguno de los pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus presentaba signos de retinopatía diabética en el fondo de ojo; se comprobó que el grado de severidad de la patología entre los pacientes incluidos en el estudio era comparable entre

los dos grupos de tratamiento. Con este fin, se utilizó la variable objetiva de la hemoglobina glicada o HbA1c.

De los pacientes incluidos en el estudio, 99 habían sido diagnosticados de Diabetes Mellitus previamente. De los cuales 4 presentaban un control metabólico regular (HbA1c 8.1 - 9.0) y 3 control metabólico problemático (9.1 - 10.0). ningún paciente presentaba un control metabólico malo o muy malo con una HbA1c superior a 10.1.

La distribución de pacientes diabéticos en los dos grupos de tratamiento queda recogida en la Tabla 6 y el Gráfico 2.

Tabla 5 - Características demográficas de la muestra.

Variables	
Edad, media (DE)	74.8 (8.1)
Género (mujeres), n (%)	337 (61%)
Ojo (Derecho), n (%)	266 (49%)
Diabetes mellitus, n (%)	99 (18%)
<i>Tratamiento con antidiabéticos orales, n (%)</i>	69 (14%)
<i>Tratamiento con insulina, n (%)</i>	30 (6%)
Grosor foveal en micras, media (DE)	246 (26.4)

Tabla 6 - Distribución de los pacientes diabéticos entre los dos grupos de tratamiento según el antibiótico intracamerular utilizado.

HbA1c Control metabólico	Grupo de estudio (Cefuroxima Off-label) <i>n</i>	Grupo control (Cefuroxima Prokam) <i>n</i>
5.0 - 6.0 Excelente	7	9
6.1 - 7.0 Muy bueno	30	19
7.1 - 8.0 Bueno	13	12
8.1 - 9.0 Regular	2	2
9.1 - 10.0 Problemático	0	3
>10.1 Malo o muy malo	0	0
<i>n</i> total	52	45

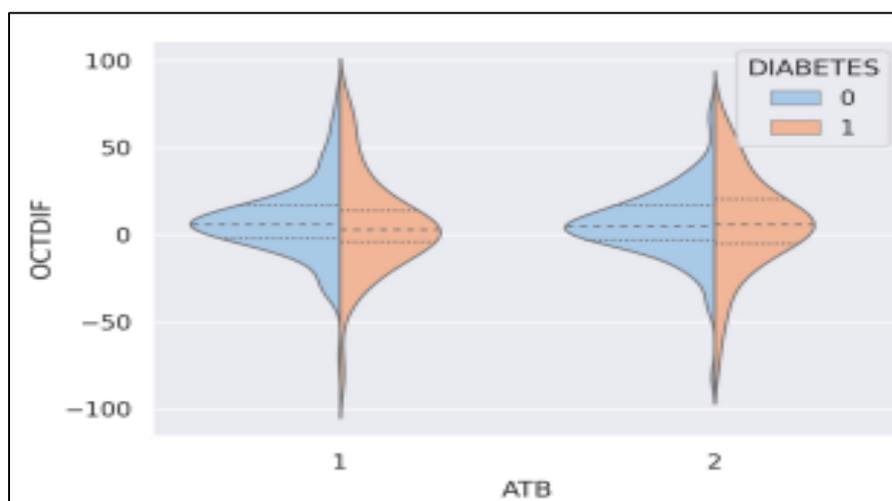


Gráfico 2 - Distribución de los pacientes diabéticos entre los grupos de tratamiento. ATB 1: Grupo control- Cefuroxima Prokam
ATB 2: Grupo de estudio - Cefuroxima off label

No se observó ninguna relación estadísticamente significativa entre el diagnóstico previo de diabetes mellitus y el grosor foveal preoperatorio de los pacientes, utilizando el test t-student.

De los 545 pacientes incluidos en el análisis de datos final, 274 (50,3%) recibieron tratamiento con Cefuroxima Prokam y 271 (49,7%) con Cefuroxima *off-label*.

Variables intraoperatorias

Tiempo quirúrgico:

Antibiótico intracamerular:

El tiempo quirúrgico promedio fue de 13.80 minutos, con una desviación estándar de 4.01 minutos.

IFIS:

Se observaron 61 casos de IFIS (11%), de los cuales 13 recibían tratamiento con Tamsulosina y 1 con Doxazosina.

Se observaron 23 casos de IFIS en pacientes mujeres. La ratio mujer: hombre fue de aproximadamente 1:3.

La severidad de los casos observados queda recogida en la Tabla 7. Se observaron 19 casos (3%) de IFIS severo, de los cuales 6 recibían tratamiento con alfa-antagonistas. En nuestro caso, la relación entre IFIS y tratamiento con alfa antagonistas no fue estadísticamente significativa aplicando un test exacto de Fisher, con un p valor >0.1.

La relación entre la duración del procedimiento quirúrgico en minutos y la presencia de IFIS fue estadísticamente significativa, aplicando un test t-Student 'a dos colas' o bilateral con un p valor inferior a un 0.01.

El Gráfico 3 representa la relación entre el diagnóstico intraoperatorio de IFIS y la duración del procedimiento quirúrgico. Se observa claramente un promedio de tiempo superior en el grupo de pacientes en los que se observó IFIS, además de un alargamiento general de los tiempos quirúrgicos en estos pacientes.

Tabla 7 - Diagnóstico de IFIS y grado de severidad.

Diagnóstico de IFIS y grado de severidad	n (%)
No IFIS	484 (89%)
IFIS leve	30 (6%)
IFIS moderado	12 (2%)
IFIS severo	19 (3%)

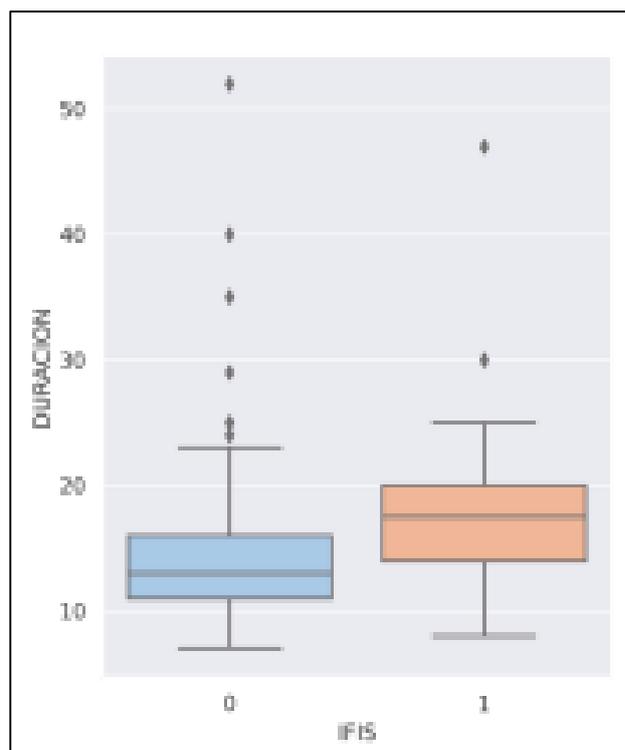


Gráfico 3 - Gráfico de dispersión tipo box plot que muestra la duración del tiempo quirúrgico en función de la observación intraoperatoria de IFIS. 0: no IFIS. 1: IFIS.

Complicaciones intraoperatorias:

Tal y como queda recogido en la caracterización de la muestra, primer apartado de la sección de Resultados, 17 pacientes fueron retirados del estudio debido a complicaciones intraoperatorias o postoperatorias inmediatas (primeras 24 horas) que podían actuar como un factor de confusión en el posterior análisis de la muestra. El resumen de las complicaciones observadas queda recogido en la Tabla 8, así como su relación con la presencia de IFIS.

La complicación más frecuentemente observada fue la rotura de cápsula posterior en 5 casos, seguida de alteraciones zonulares. Se observó también 1 caso de glaucoma maligno o misdireccional.

Los datos sobre las complicaciones observadas postoperatoriamente quedan recogidos en la Tabla 8.

Tabla 8 - Complicaciones intraoperatorias y postoperatorias precoces (menos de 24 horas). Incidencia de IFIS detectada en pacientes con complicaciones.

Complicación	n	IFIS (n)
Asociadas a la LIO <i>Rotación tórica</i> <i>Recambio LIO</i>	2 1	0 0
RCP	5	2
Lesiones zonulares	4	1
Seidel persistente	2	0
Glaucoma maligno	1	1
Sangrado angular	1	0
Hernia persistente de iris	1	1

En cuanto a la relación entre IFIS y complicaciones, 5 pacientes de los 17 que presentaron complicaciones fueron diagnosticados intraoperatoriamente de IFIS. De los 5 casos, 2 fueron considerados por el/la cirujano/a como moderados (1 caso de RCP, 1 caso de hernia persistente de iris). El resto de casos se clasificaron como leves.

Variables postoperatorias

Complicaciones postoperatorias:

No se observaron complicaciones postoperatorias significativas. No se observaron casos de endoftalmitis ni TASS tras la intervención quirúrgica.

Grosor foveal:

La media del grosor foveal en micras tras la intervención quirúrgica fue de 255.9 micras, con una DE 34.3. La variación de grosor foveal con respecto al OCT macular preoperatorio

fue, en el grupo control, de 8.03 micras, con una desviación estándar de 22.06 micras. En el grupo de estudio la variación fue de 6.30 micras, con una desviación estándar de 21.67 micras.

La relación entre la variación de grosor foveal y el antibiótico intracamerular utilizado no fue estadísticamente significativa ($p = 0.66$). Dicha relación se representa en el Gráfico 4 mediante un gráfico de dispersión.

Se observó edema macular postoperatorio a las 4 - 6 semanas de la intervención quirúrgica en 23 ojos (9%) de 22 pacientes. En cuanto a la incidencia de edema macular en relación con la línea de tratamiento, 15 casos de edema macular se observaron en pacientes tratados con Cefuroxima *off-label*.

La incidencia de edema macular en los grupos de tratamiento queda recogida en la Tabla 9 y en el diagrama de barras del Gráfico 5, en la que se observa que en cualquiera de los dos grupos de tratamiento los casos de edema macular son escasos con respecto al número de pacientes tratados. El análisis estadístico de la correlación entre el diagnóstico de edema macular y el antibiótico utilizado se realiza aplicando un test binomial o de aleatoriedad y un test de regresión logística, debido al reducido tamaño muestral ($N = 23$).

EMQ

ATB Tipo 1RO	No	266 (97%)
	Sí	8 (3%)
ATB Tipo 2RO	No	256 (94%)
	Sí	15 (6%)

Tabla 9 - Incidencia de Edema Macular Pseudofáquico según el grupo de tratamiento (ATB tipo 1ro: Cefuroxima Prokam; ATB tipo 2ro: Cefuroxima Off-label)

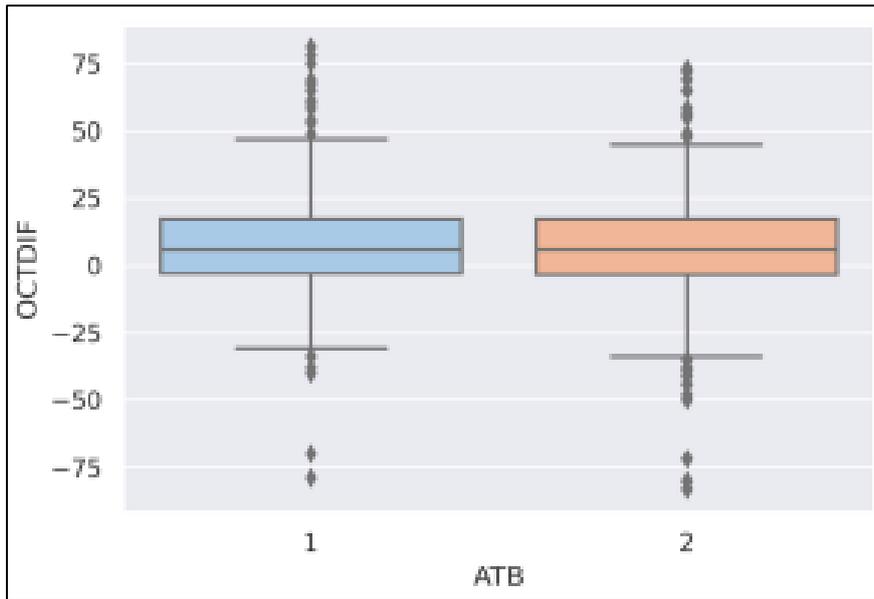


Gráfico 4- Gráfico de dispersión tipo boxplot en el que se muestra la correlación entre la variación en el grosor foveal en micras y el antibiótico utilizado.
 ATB 1: Grupo Control, Cefuroxima Prokam
 ATB 2: Grupo estudio, Cefuroxima off label.

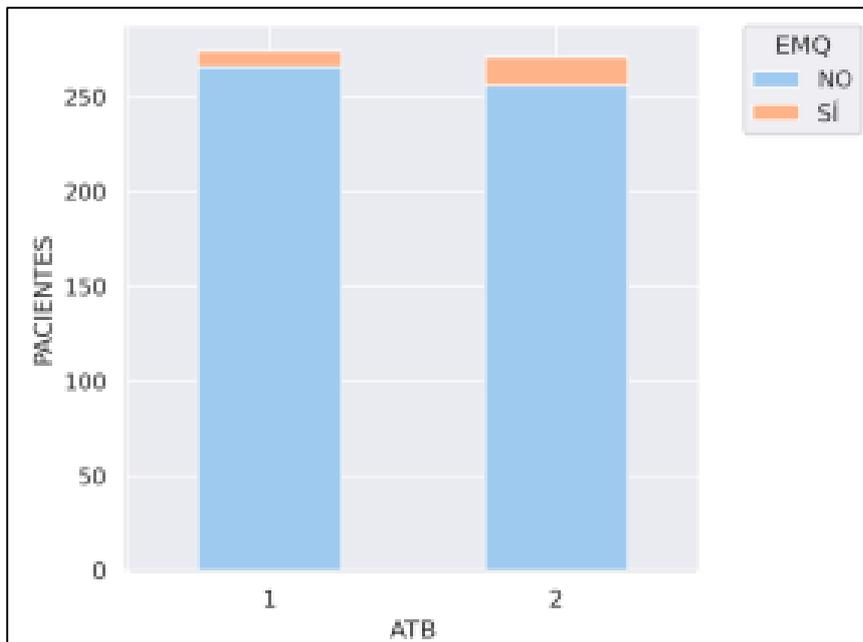


Gráfico 5 - Diagrama de barras en el que se muestran los casos de EMQ en función del tratamiento antibiótico.
 ATB 1: grupo control (Cefuroxima Prokam).
 ATB 2: grupo de estudio (Cefuroxima off-label)

Aplicando el test binomial o de aleatoriedad, la relación observada no es estadísticamente significativa, con un p valor de 0.105.

Este valor también indica que, aunque los datos recogidos no son suficientes para demostrar una relación significativa a nivel estadístico, esto es probablemente debido a un reducido tamaño muestral puesto que la probabilidad de duplicar los datos obtenidos en base únicamente al azar es de aproximadamente 10/100 posibilidades.

Debido a la baja incidencia de edema macular con respecto al número de casos tratados, el modelo construido de regresión logística no es válido para predecir los casos de edema macular quístico.

De los casos de edema macular observados, 7 son clínicamente significativos. Esto quiere decir que, en la anamnesis realizada en el control postoperatorio a los pacientes, estos indican un empeoramiento de la función visual en ese momento con respecto al postoperatorio inmediato.

Además, los 7 pacientes presentaban un grosor foveal postoperatorio de 394 micras o más.

De los 7 casos de edema macular clínicamente significativo, 6 se observaron en el grupo de

estudio, es decir, en los pacientes tratados con Cefuroxima *off-label*.

Se aplicó un test binomial para comprobar la correlación entre edema macular clínicamente significativo y línea de tratamiento, demostrando esta ser estadísticamente significativa con la Cefuroxima *off-label* (p valor 0.003).

No se observó una correlación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de IFIS de cualquier grado y la variación en grosor foveal; tampoco entre el diagnóstico de IFIS y el desarrollo de edema macular.

No se observó una correlación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de Diabetes Mellitus de cualquier grado y la variación en grosor foveal; tampoco entre el diagnóstico de Diabetes Mellitus y el desarrollo de edema macular. En el Gráfico 6 se observa la variación del grosor foveal tras la cirugía de cataratas en relación con el diagnóstico de Diabetes Mellitus. Se puede observar como la media de ambos grupos y la dispersión de los datos tienen valores muy similares.

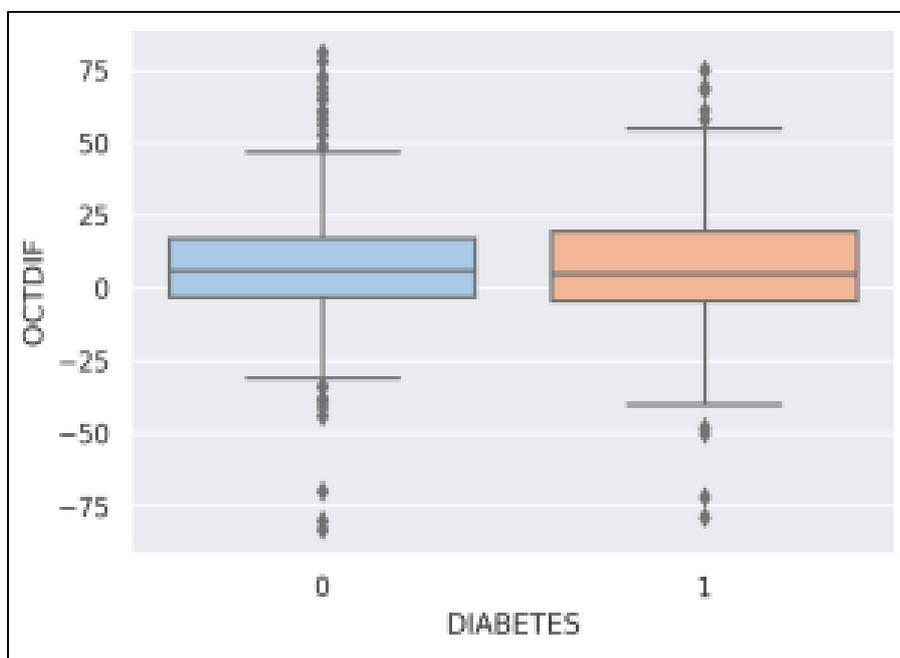


Gráfico 6 - Gráfico de dispersión tipo boxplot en el que se observa la correlación entre la variación del grosor foveal tras la cirugía en relación con el diagnóstico previo de DM.

De los 23 ojos que presentaron edema macular, 5 estaban diagnosticados previamente de Diabetes Mellitus. En cuanto a la distribución según la línea de tratamiento, 3 casos se encontraron en el grupo de estudio y presentaban valores de HbA1c de 6.2, 7.7 y 6.7.

En el grupo control, se observaron 2 casos de pacientes diabéticos con edema macular pseudofáquico que presentaban valores de HbA1c de 7.1 y 7.4.

Es decir, todos los pacientes diabéticos que desarrollaron edema macular pseudofáquico presentaban un control metabólico entre excelente y bueno.

Ninguno de los pacientes con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus presentaron edema macular clínicamente significativo.

El RR de desarrollar edema macular pseudofáquico en los pacientes diabéticos fue de 1.2514 (IC95% 0.472 - 3.319) y la Odds ratio fue de 1.2648 (IC95% 0.458 - 3.492).

OCT macular preoperatorio:

Tal y como se indicó en el apartado de Métodos, antes del inicio de la pandemia por COVID-19, se realizaban los OCTs maculares preoperatorios a aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión una vez en el centro hospitalario, al mismo tiempo que se les realizaba el resto de batería de exploraciones complementarias preoperatorias. La dotación de los centros de atención primaria especializada con equipos de OCT supuso que muchos pacientes ya acudían con la prueba del propio ambulatorio. Antes de esta modificación en el protocolo, se recogió de forma sistemática la información obtenida con todos los OCTs preoperatorios realizados. El período de tiempo durante el cual se realizó esta recogida de datos fue de aproximadamente 9 meses.

Caracterización de la muestra:

Se realizaron OCT maculares a 836 ojos de 419 pacientes. Se excluyeron del análisis 49 ojos (5,8%) debido a la baja calidad de las imágenes obtenidas. La edad media fue de 74,85 años (rango 46-94), el 61% eran varones. En cuanto a las comorbilidades observadas, 238 (56,9%) presentaban hipertensión arterial, 157 (37,6%) tenían antecedentes de dislipidemia y 75 pacientes (17,9%) habían sido diagnosticados previamente de Diabetes Mellitus (tabla 10).

De los pacientes diabéticos, únicamente 12 (2,9%) recibían tratamiento con insulina.

Tabla 10- Características demográficas de los pacientes incluidos en el análisis de datos obtenidos con OCT preoperatorio.

Variable	
Edad, media (DE)	78 (5) años
Género (mujer), n (%)	163 (39.0%)
Comorbilidades	
<i>Hipertensión, n (%)</i>	238 (56.9%)
<i>Dislipemia, n (%)</i>	157 (37.6%)
<i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	75 (17.9%)
Tratamiento con antidiabéticos orales, n (%)	63 (15.1%)
Tratamiento con insulina, n (%)	12 (2.9%)

Análisis de las imágenes obtenidas:

El número final de imágenes introducidas en el análisis fue de 787.

Las imágenes de OCT macular obtenidas fueron analizadas inicialmente por un oftalmólogo cuya experiencia se basa principalmente en la atención ambulatoria especializada. Se solicitó a dicho observador la clasificación de las imágenes consideradas alteradas según los siguientes diagnósticos: Alteración de la interfase vítreo-retiniana (adhesión vítreo-retiniana, tracción vítreo-retiniana, agujero macular, MER grado 0, MER grado 1 y MER grado 2), DMAE (seca, membrana neovascular y DMAE terminal, englobando atrofia geográfica y cicatriz disciforme), edema macular u otras alteraciones a especificar. Se consideró que los siguientes diagnósticos suponían un impacto muy severo en el pronóstico visual postoperatorio del paciente: MER grado 2, DMAE terminal (cicatriz atrófica o disciforme) y edema macular.

El primer observador consideró 156 imágenes anormales (18,6%). Las alteraciones de la interfase vítreo-retiniana fueron las más frecuentemente observadas (78; 9,3%), seguidas de los signos de DMAE seca (68; 8,2%) de los cuales 60 (7,2%) se consideraron de

grado leve. En 16 ojos (1,9%) de 12 pacientes, se consideró que las alteraciones observadas formaban parte del grupo de diagnósticos con impacto severo sobre el pronóstico visual del paciente. Los datos procedentes del análisis de las imágenes realizado por el primer observador quedan recogidos en la segunda columna de la Tabla 11.

No se observó una correlación estadísticamente significativa entre las comorbilidades señaladas (DM, HTA, DLP) y la prevalencia de patología macular no diagnosticada.

Se analizó la correlación entre la edad y la prevalencia de patología macular no diagnosticada clasificando a los pacientes inicialmente en dos grupos de edad: 'Menor o igual de 75 años' y 'Mayor de 75 años'. No se encontró ninguna relación estadística significativa entre las patologías y la edad.

Se repitió el análisis, clasificando esta vez a los pacientes en 'Menor o igual de 80 años' y 'Mayor de 80 años'. En este caso, se objetivó una relación positiva entre ser mayor de 80 años y presentar en el OCT macular signos leves de DMAE seca.

El p valor obtenido mediante la aplicación del test Chi Cuadrado para cada una de las patologías y la edad queda recogido en la Tabla 12.

Tabla 11 - Diagnósticos detectados por el primer observador y correlación con el umbral de edad a los 75 y a los 80 años.

	Primer observador	Umbral de edad: 75 años p-valor	Umbral de edad: 80 años p-valor
Adhesión vitreomacular Tracción vitreomacular Agujero macular lamelar n, (%)	11 (1.3)	0.253	0.740
DMAE seca, n (%)	60 (7.2)	0.008	<0.001*
DMAE seca + MER, n (%)	1 (0.1)	0.999	0.251
DMAE terminal, n (%)	3 (0.4)	0.999	0.999
Edema macular, n (%)	3 (0.4)	0.617	0.577
MER, n (%)	66 (7.9)	0.598	0.752
Membrana neovascular, n (%)	4 (0.5)	0.124	0.263
Alteración no especificada, n (%)	6 (0.7)	0.218	0.170
Maculopatía en domo, n (%)	2 (0.2)	0.500	0.999
Diagnósticos con impacto severo en función visual, n (%)	156 (18.6)	0.503	0.565

*Relación estadísticamente significativa

Correlación entre observadores:

Con el fin de determinar la precisión del primer observador, se llevó a cabo el análisis independiente de 260 imágenes -incluidas las 156 imágenes anormales y 104 imágenes consideradas normales por el primer observador- por parte de dos especialistas en Retina Médica. El índice de concordancia kappa fue de 0,80 y 0,85 entre el primer observador y ambos especialistas en retina. Una índice kappa de 0,61-0,80 se considera un nivel sustancial de concordancia, mientras que un valor superior a 0,81 demuestra un nivel de concordancia casi perfecta o perfecta. Los datos del análisis realizado por los 3 observadores quedan recogidos en la tabla 12, así como el índice de concordancia kappa.

La alteración retiniana que generó más desacuerdo entre los observadores fue la DMAE seca, con una ligera tendencia al sobre diagnóstico por parte del primer observador.

Se logró un perfecto nivel de concordancia sobre los 16 diagnósticos que se considera que tienen un impacto muy severo en el pronóstico visual.

Tabla 12 - Diagnósticos reportados por cada observador (Primer observador, Retinólogo 1 y Retinólogo 2). Concordancia entre observadores.

	Primer observador	Retinólogo 1	Retinólogo 2
Adhesión vitreomacular Tracción vitreomacular Agujero macular lamelar n, (%)	11 (1.3)	11 (1.3)	16 (1.9)
DMAE seca, n (%)	60 (7.2)	48 (5.7)	53 (6.3)
DMAE seca + MER, n (%)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
DMAE terminal, n (%)	3 (0.4)	6 (0.7)	3 (0.4)
Edema macular, n (%)	3 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.4)
MER, n (%)	66 (7.9)	54 (6.4)	51 (6.1)
Membrana neovascular, n (%)	4 (0.5)	3 (0.4)	3 (0.4)
Alteración no especificada, n (%)	6 (0.7)	1 (0.1)	0 (0.0)
Maculopatía en domo, n (%)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
Total, n (%)	156 (18.6)	129 (15.4)	131 (15.6)
Índice Kappa	--	0.85	0.80

Impacto en decisiones terapéuticas:

La realización de un OCT macular preoperatorio permitió a los médicos proporcionar información optimizada sobre la cirugía y sus resultados a 137 pacientes, incluidos aquellos con cualquier grado de MER, cualquier grado de DMAE, edema macular y membrana neovascular.

A partir del análisis de imágenes realizado por los consultores de Retina, se modificó el abordaje terapéutico en 12 pacientes.

Se inició tratamiento antiVEGF en 6 pacientes por neovascularización o edema macular, 1 paciente con edema macular recibió tratamiento con implante de Dexametasona intravítreo y en 5 pacientes se realizó cirugía combinada de MER y catarata.

El resumen del impacto del OCT macular en la toma de decisiones terapéuticas queda recogido en la Tabla 13.

Tabla 13- Impacto de la realización de OCT macular preoperatorio en la toma de decisiones terapéuticas.

Decisión terapéutica tras OCT macular preoperatorio	n, % N Total: 787
No modificada, no necesidad de información suplementaria sobre pronóstico visual postoperatorio.	650, 82.7%
No modificada pero con necesidad de información suplementaria sobre pronóstico visual postoperatorio.	125, 15,9%
AntiVEGF	6, 0.8%
Implante de Dexametasona	1, 0.1%
Cambio en abordaje quirúrgico (cirugía combinada MER + catarata)	5, 0.6%

Discusión

Cefuroxima intracamerular y grosor foveal

Como se ha comentado en el apartado introducción: Antibióticos camerulares - Cefuroxima, la seguridad de la administración de la Cefuroxima intracamerular tras cirugía de cataratas, se ha reportado en numerosas ocasiones. Los estudios que avalan la seguridad de este producto a nivel corneal son principalmente *in vitro*, mientras que los que estudian sus efectos a nivel retiniano son tanto reportes experimentales de laboratorio como sobre la práctica clínica habitual. También existen casos clínicos publicados, como ya se ha indicado, del efecto de dosis excesivamente altas o incluso terapéuticas sobre la estructura y función de la mácula, estudiados con OCT.

En el momento actual, únicamente existen dos ensayos clínicos aleatorizados con un nivel de evidencia similar al nuestro que comparen

el efecto sobre la retina de la Cefuroxima intracamerular con otros productos sanitarios.

El primero de ellos, publicado por Gupta *et al*³⁷ en el año 2005, comparaba el efecto de la Cefuroxima intracamerular off-label con suero salino sobre el grosor foveal. La comparación del grosor foveal en micras como una variable cuantitativa continua reportaba, como en el presente estudio, una relación no estadísticamente significativa. El tamaño muestral en este estudio era muy inferior al nuestro, puesto que sólo se incluyeron 62 pacientes.

En el año 2010, Lam *et al*³⁸ publicaron un ensayo clínico aleatorizado comparando el efecto del suero salino con el de tres Cefalosporinas de segunda generación, entre ellas la Cefuroxima. De nuevo, no se observó una relación estadísticamente significativa entre el grosor foveal como variable cuantitativa continua y el grupo de tratamiento. El tamaño muestral fue de 129 pacientes, el doble del trabajo publicado por Gupta *et al*. La prueba de control postoperatoria se realizó a las 12 semanas de la cirugía, a diferencia de nuestro estudio y el publicado por Gupta, en el cual se realizaba

entre las 4 y las 6 semanas tras la cirugía. El edema macular pseudofáquico no clínicamente significativo puede aparecer a las 3 semanas de una intervención no traumática de catarata ²⁷, por lo que un periodo ventana de 12 semanas podría ser excesivo y llevar al infradiagnóstico de esta patología.

Dos diferencias metodológicas importantes entre el ensayo clínico PROCEF/EYE y los publicados hasta el momento son: En primer lugar, la realización de un OCT macular preoperatorio y en segundo, la inclusión de pacientes diabéticos. Considerando que, según la fuente consultada, la incidencia de patología detectada con OCT macular preoperatorio es de un 20%, la no realización de esta prueba en este tipo de ensayo puede constituir un factor de confusión. En cuanto a la inclusión de pacientes diabéticos sin retinopatía diabética, el riesgo relativo de presentar edema macular en estos pacientes es igual o ligeramente superior al de los pacientes no diabéticos ^{30, 39}. Además, consideramos que, si en la práctica clínica habitual no se aplican protocolos distintos para estos pacientes, el no incluirlos alejaría el protocolo del estudio de la realidad asistencial.

La incidencia de edema macular pseudofáquico detectado por OCT macular, tanto clínicamente significativo como no significativo, es de entre un 0.1 y un 2% tras la implementación de la facoemulsificación como técnica quirúrgica estándar ⁴⁰. Además de implicar que, probablemente, el tamaño muestral de los estudios previos es insuficiente, el análisis estadístico del grosor foveal como una variable cuantitativa continua puede llevar al enmascaramiento del número de casos detectados. Por ello, decidimos complementar el test de correlación t-Student con un test binomial. La aplicación de este test ratificó que no existía una correlación estadísticamente significativa pero también señaló que dicho resultado se debía probablemente a un tamaño muestral pequeño.

Otro dato que podría pasar desapercibido en el análisis de datos como variables cuantitativas continuas es la incidencia de edema macular clínicamente significativo.

Todos los casos observados en este estudio se asociaron a grosos foveales de 394 micras o superiores; sin embargo, con una incidencia de 7 casos de 545 pacientes, este dato y su asociación a la Cefuroxima off label se podría infravalorar mediante la no obtención de un test de correlación positivo al aplicar un test binomial.

Todo lo anterior nos ha llevado a la conclusión de que, si bien el tamaño muestral de nuestro estudio puede ser insuficiente para demostrar un aumento de la incidencia de edema macular en pacientes tratados con Cefuroxima off label, Sí podemos afirmar que aquellos pacientes tratados con este fármaco que presentan edema macular pseudofáquico tienen un mayor riesgo de presentar inflamaciones severas con afectación de la función visual.

Edema macular pseudofáquico y Diabetes Mellitus

La correlación entre el diagnóstico previo de Diabetes Mellitus y el incremento en el riesgo de desarrollar edema macular tras cirugía de cataratas se ha estudiado en numerosas ocasiones y desde prácticamente la implantación de este procedimiento quirúrgico.

De las fuentes publicadas más recientemente y con un nivel de evidencia más alto, la primera es el metaanálisis realizado por Liu *et al*, en el que se incluyeron 10 estudios con un total de 190 ojos.

En este metaanálisis. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre en los valores de grosor foveal central al mes (Media estandarizada -1,206; IC95% -2.433-0.021), a los tres meses (Media estandarizada -0.535; IC95% -1.252- 0.182) y a los seis meses (Media estandarizada -1,181; IC95% -2.625-0.263) en pacientes diabéticos sin signos de retinopatía diabética; independientemente

del control metabólico que presentasen en el momento de la cirugía.

La segunda es el análisis de datos obtenidos mediante tecnología Big Data por el grupo de estudio del edema macular pseudofáquico de Reino Unido, en el que se incluyeron 81984 cirugías de catarata. En este trabajo, el RR de los pacientes diabéticos sin signos de retinopatía diabética de presentar edema macular pseudofáquico es de 1.80 (IC 95% 1.36 - 2.36). Este presenta un incremento progresivo a medida que aparecen signos de retinopatía diabética, hasta alcanzar un máximo de 10.34 (IC 95% 5.13 - 20.853) en pacientes con retinopatía diabética severa.

El RR de desarrollar edema macular pseudofáquico en pacientes diabéticos demostrado en las series anteriores fue muy similar al observado en la nuestra (RR 1.2514; IC95% 0.472 - 3.319). Este valor indica que, aunque las tendencias en pacientes diabéticos sin signos de retinopatía diabética en el fondo de ojo presentan un riesgo muy ligeramente superior al de pacientes no diabéticos (RR =1), esta diferencia no es clínicamente significativa. Esto quiere decir que no se plantea utilizar un tratamiento u otro o tomar medidas extraordinarias en estos pacientes.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, hay potenciales factores de confusión que no se tiene en cuenta, tales como el tiempo quirúrgico, la incidencia de complicaciones intraoperatorias como el IFIS o el tratamiento postoperatorio de los pacientes. Tampoco el estudio preoperatorio es homogéneo en todos los casos puesto que, en pacientes no diagnosticados de patología previa, no se analizó la presencia de la misma con un estudio de OCT macular preoperatorio.

También se ha postulado que el control metabólico del paciente, en base al valor de la HbA1c en el momento de la cirugía, afecta a la incidencia de edema macular pseudofáquico. No hemos podido confirmar esta afirmación puesto que ninguno de los pacientes en el grupo con peor control metabólico presentó edema macular pseudofáquico.

OCT macular preoperatorio:

La optimización del diagnóstico de patología macular antes de cirugía de cataratas mediante la utilización del OCT macular se ha analizado en numerosas ocasiones en los últimos años, reportándose generalmente una prevalencia de hallazgos incidentales de entre un 10%^{31,32} y un 20%^{33,34}.

Las series publicadas en las que, como en nuestro caso, se excluyen a aquellos pacientes que presentan patología objetivada en el fondo de ojo preoperatorio, reportan incidencias de 10.9%, en el caso del trabajo publicado por Zafar et al, y un 13.2% en la serie publicada por Klein et al. En estos dos estudios, la alteración objetivada con mayor frecuencia es la DMAE seca, seguida de alteraciones de la interfase vítreo- retiniana. Esta diferencia notable con los resultados obtenidos en el presente trabajo se debe, probablemente, a que hemos incluido en esta categoría a los pacientes con membrana epirretinianas, mientras que en las otras series constituyen una categoría independiente.

La relación estadísticamente significativa descrita por Abdelmassih et al³⁶ entre edad y diagnóstico de patología de forma incidental con OCT preoperatorio no se confirma en nuestro trabajo; con la excepción de los signos de DMAE seca en pacientes mayores de 80 años. La relevancia clínica de este hallazgo es escasa puesto que los cambios fisiológicos de la retina asociados a la edad y la DMAE seca leve pueden solaparse al inicio del espectro de la enfermedad.

Sin embargo, si analizamos la repercusión objetiva de los hallazgos clínicos, vemos que un 1.9% de los pacientes incluidos en la muestra de estudio presentaban patología retiniana grave asociada a un impacto severo en la función visual del paciente. Datos similares son reportados por Creese et al, con diagnóstico de patología detectada de forma incidental en un 2.3% de los casos

suficientemente severa como para implicar una modificación del plan terapéutico ³⁵.

137 pacientes de la muestra poblacional recibieron información optimizada sobre su pronóstico visual postoperatorio: tanto en lo referente a la limitación del mismo debido a signos de patología como la DMAE, como a las posibles complicaciones que podrían desarrollar, como es el caso del edema macular quístico en pacientes con membranas epirretinianas de cualquier grado

³⁴.

Basándonos en el alto número de pacientes que ajustaron sus expectativas postoperatorias gracias a la información aportada por el OCT macular preoperatorio y en la alta demanda de buenos resultados visuales por parte de los pacientes tras la cirugía de cataratas, consideramos que se debería incluir esta prueba en la batería de exploraciones complementarias previas a la intervención de cataratas, independientemente de la edad y las comorbilidades que presente el paciente.

En cuanto a la evaluación telemática de imágenes, con el incremento de la actividad virtual de los últimos años y el aumento en la velocidad de implementación de este tipo de asistencia debido a la pandemia por COVID-19, identificar a los profesionales del sistema sanitario que tienen la preparación óptima para llevar a cabo esta tarea se ha convertido en un proceso crucial.

Por este motivo, consideramos que es importante destacar que el presente trabajo también indica que, en caso de desarrollar programas virtuales de screening de patología macular o seguimiento de pacientes con enfermedades retinianas ya diagnosticadas, un oftalmólogo no superespecializado en retina está cualificado para ser la pieza central en este tipo de campañas. Así mismo, contar con el apoyo de un especialista en Retina es necesario para los casos dudosos o los casos

de patología retiniana que precise tratamiento.

Nuestra propuesta, basada en los resultados obtenidos, es la realización de un OCT macular preoperatorio en el centro de atención primaria especializada y que éste sea valorado por un oftalmólogo no necesariamente superespecializado en Retina. En casos dudosos o con alteraciones, la información del paciente y las imágenes obtenidas deben remitirse a un especialista en retina.

Este protocolo resultaría en la optimización de la atención que damos a nuestros pacientes en base a una información sobre el pronóstico visual postoperatorio más precisa. También, la filtración de los pacientes por parte de un oftalmólogo no especialista en Retina y la derivación telemática de estos pacientes pueden suponer un acortamiento de los tiempos del circuito asistencial para acceder a un superespecialista. Creemos que esta medida resultaría en una reducción de la sobrecarga asistencial del hospital debido a una distribución más equilibrada de la misma entre los diferentes eslabones de la cadena de la asistencia médica especializada.

IFIS y cirugía de cataratas:

Como ya se ha indicado previamente en el apartado de Introducción, la correlación entre IFIS y desarrollo de complicaciones intraoperatorias que da recogida en la literatura desde la descripción de este síndrome por Chang y Campbell. Concretamente, la tasa de incremento si no se toman suficientes medidas de planificación intraoperatoria, la tasa de complicaciones se incrementa a entre un 7 y un 12 % con respecto a pacientes sin IFIS ⁴². En caso de una correcta planificación quirúrgica, este riesgo quedaba igualado al de pacientes sin IFIS. La evidencia

publicada posteriormente asociando IFIS y complicaciones quirúrgicas es muy extensa y engloba traumas iridianos, incrementos en la PIO postoperatoria, rotura de cápsula posterior, etc ⁴³; sin embargo, no hemos encontrado ningún estudio publicado que asocie el alargamiento del tiempo quirúrgico en casos de IFIS de cualquier grado con respecto a pacientes sin IFIS, independientemente de la planificación quirúrgica.

Teniendo en cuenta el volumen de cirugías de cataratas que se realizan actualmente a nivel global y la asociación con Tamsulosina observada hasta el momento, sería interesante plantear la utilización de alfa antagonistas más uroselectivos, como la Alfuzosina, de forma sistemática. En una revisión realizada en el año 2020 por Christou et al sobre la utilización de alfa antagonistas e IFIS, la Alfuzosina no se asoció a un incremento del riesgo de IFIS en aquellos pacientes que la toman ⁴³.

En relación con la distribución de los casos de IFIS con respecto al género de los pacientes que lo desarrollan, en nuestro caso se ha observado una ratio mujer: hombre de 1:3, cuando lo habitual es que esta ratio sea de entre 1:8 a 1:10 ⁴. No hemos encontrado una explicación concreta para este fenómeno, pero se podría deber a otros tratamientos como antihipertensivos o antipsicóticos, que no quedaron recogidos en la anamnesis inicial de los pacientes.

Por otro lado, también se ha asociado tradicionalmente el IFIS en mujeres a tasas de complicaciones más altas ⁴³. A su vez, esto se ha asociado a que, en las mujeres la previsión de la presencia de IFIS por parte del cirujano/a es más difícil al ser mucho más infrecuente. En nuestro caso, no hemos observado una mayor tasa de complicaciones en pacientes varones con IFIS con respecto a las pacientes mujeres.

Conclusiones

- El presente ensayo clínico indica que, aunque el tratamiento con Cefuroxima off-label no incrementa la incidencia de edema macular pseudofáquico, los pacientes que desarrollan edema macular y han recibido este tratamiento presentan cuadros clínicos más severos.
- La presencia de Síndrome de Iris Flácido Intraoperatorio se asocia a un incremento del tiempo quirúrgico.
- No se ha observado una relación significativa entre el diagnóstico de Diabetes Mellitus sin signos de Retinopatía Diabética, con valores de HbA1c por debajo de 10.1, y la incidencia de edema macular o el cambio de grosor foveal postoperatorio.
- La inclusión de un OCT macular en la batería de exploraciones complementarias previas a cirugía de cataratas contribuye a optimizar la información sobre el pronóstico visual postoperatorio, con una repercusión directa en la satisfacción de los pacientes.

Anexo 1- Comunicado de aprobación por parte de la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad, Gobierno de España.

  		
Referencia: MUH/CLINEC		
ASUNTO:	RESOLUCIÓN DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO	
DESTINATARIO:	Consorti Mar Parc de Salut de Barcelona (Parc de Salut MAR) Paseo Marítimo, 25-29 planta 10 08003 Barcelona (España)	
DATOS DE LA SOLICITUD		
Solicitud de autorización del Ensayo clínico N° EudraCT 2017-001416-11 y título Evaluación del grosor macular tras cirugía de cataratas no traumática asociada a la inyección en cámara anterior de Cefuroxíma de preparación hospitalaria vs Prokam.		
Promotor:	Consorti Mar Parc de Salut de Barcelona (Parc de Salut MAR) Paseo Marítimo, 25-29 planta 10 08003 Barcelona (España)	
Fecha de solicitud válida:	11/04/2018	
<p>Una vez evaluada la solicitud de autorización de ensayo clínico previamente indicada, se considera que cumple con los requisitos indicados en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y demás legislación aplicable*.</p> <p>Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias RESUELVE:</p> <p>AUTORIZAR el ensayo clínico solicitado.</p> <p>CALIFICAR el ensayo, como ensayo clínico de bajo nivel de intervención.</p>		
<small>* Texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio. Real Decreto 1275/2011, de 10 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se aprueba su Estatuto".</small>		
Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Localizador: ELYSGD3528 Fecha de la firma: 12/07/2018		
Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS		
	Página 1 de 2	C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO B 28022 MADRID Tel.: 918223073 Fax: 918223043



Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante esta Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en los artículos 123 y 124 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

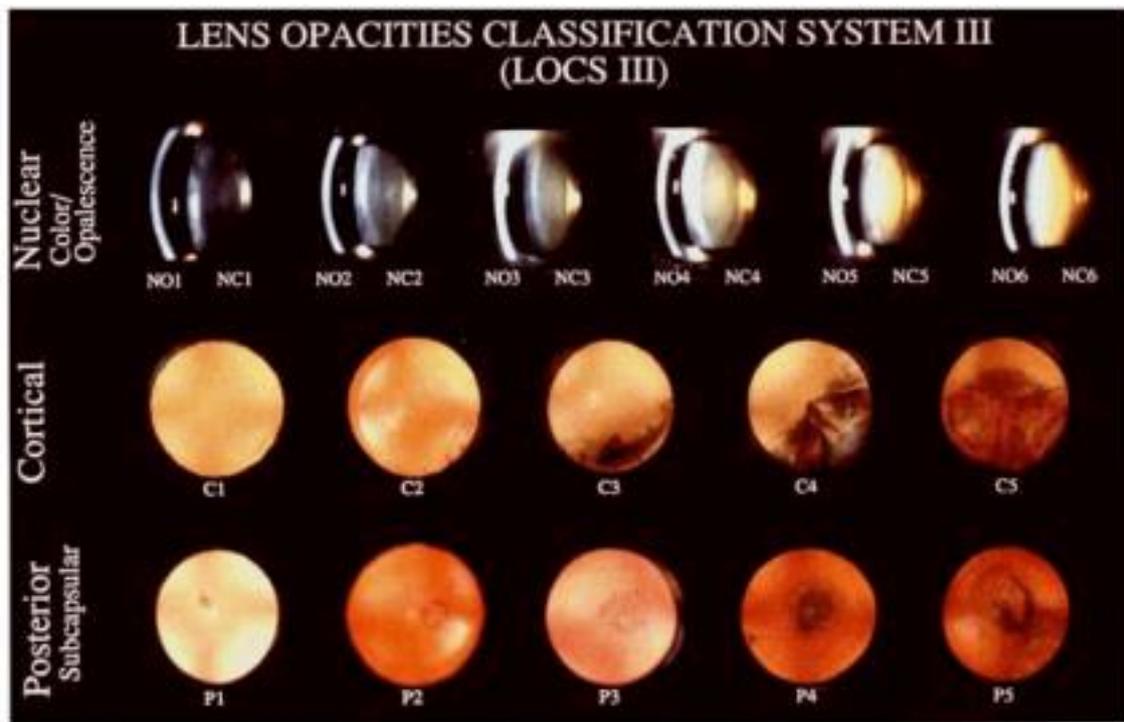
LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS
P.A. (Artículo 14.4 del Estatuto de la Agencia aprobado por Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre.)

(BOE nº 225, de 23 de septiembre de 2011)

SECRETARÍA GENERAL
Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios
D. Francisco Javier Muñoz Alzola

Procedimiento gestionado por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	Consultar el Expediente
Fecha de la firma: 10/11/2014	
Puede consultar la autenticidad del documento en la página: www.aemps.gob.es	
AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS	Agencia nº 2
www@agencia.es	01-0448501-1-00010104 9100 00000 Tel. 91 5202000

Anexo 2 - Clasificación LOCS III.





HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: “Evaluación del grosor macular tras cirugía de cataratas no traumática asociada a la inyección en cámara anterior de Cefuroxima de preparación hospitalaria vs Prokam.”

VERSIÓN Y FECHA: versión 2, 26/06/2018

CÓDIGO DEL PROMOTOR: PROCEF/EYE

EudraCT: 2017-001416-11

PROMOTOR: Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona (Parc de Salut MAR).
Edificio Hospital del Mar, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Ana Martínez Palmer
Servicio de Oftalmología
Hospital de 'Esperança
Passatge Sant Josep la Muntanya, 12, 08024 Barcelona
Teléfono: 933 67 41 00

Correo-e: 90441@parcdesalutmar.cat

CENTRO: Hospital de 'Esperança, Passatge Sant Josep la Muntanya, 12,
08024 Barcelona



INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. El estudio se llevará a cabo acorde con las Normas de Buena Práctica Clínica y respetará la Declaración de Helsinki.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no seguir formando parte de él en cualquier momento, comunicándose al médico sin tener que manifestar razón alguna para ello y sin que de ello se derive ningún perjuicio ni pérdida de los beneficios sanitarios a los que tiene derecho; de acuerdo con la legislación vigente (RD 1090/2015). El médico del estudio también podrá retirarle del estudio si así lo creyera conveniente.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se está llevando a cabo un estudio con el objetivo de comparar la incidencia de grosor macular aumentado en aquellos pacientes en los que se realice profilaxis de endoftalmitis tras cirugía de cataratas no complicada con Cefuroxima de preparación hospitalaria con respecto a aquellos en los que se realice con Cefuroxima Prokam®. Usted se encuentra actualmente pendiente de cirugía de cataratas, motivo por el cual, su médico le invita a participar en el **Estudio PROCEF/EYE**.

Se le realizarán dos escáneres de la retina mediante ultrasonidos, uno antes de la cirugía de cataratas y otro al cabo de 30 días. Como último paso de la cirugía de cataratas, se le instilará dentro del globo ocular un antibiótico – tal y como se realiza actualmente en la práctica habitual. Posteriormente, el análisis de los resultados obtenidos nos permitirá saber si existe alguna relación entre la vía de obtención del antibiótico utilizado y la presencia de edema a nivel de la retina.



Por su participación en el estudio, no será sometido a ningún otro procedimiento distinto de los que se realizan habitualmente en pacientes que presentan su mismo problema de salud.

Se le administrará al azar uno de los siguientes tratamientos:

- 1- Cefuroxima Normon 750mg diluída en el Servicio de Farmacia del hospital de l'Esperança en una dosis de 0.1ml con una concentración de antibiótico de 10mg/ml.
- 2- Cefuroxima Prokam® en una dosis de 0.1ml con una concentración de antibiótico de 10mg/ml.

La probabilidad de recibir uno de los dos tratamientos es del 50%.
El número de pacientes necesarios para este estudio es de 622 voluntarios.

¿Qué sucederá en las visitas del estudio?

Se le realizará una exploración mediante OCT, que complementará las visitas de seguimiento que le hará el/la oftalmólogo/a que lleve a cabo la cirugía de cataratas.

¿Qué efectos pueden tener estas pruebas para mí?

La Tomografía de Coherencia Óptica o comúnmente conocida como OCT, es una técnica de diagnóstico que nos permite el estudio de cortes histológicos de la retina "en vivo". La OCT es una prueba que no es molesta, no requiere contacto con el ojo, es rápida y carece de efectos secundarios.

ACERCA DE LOS FÁRMACOS

Propiedades de Cefuroxima

Cefuroxima es un fármaco comercializado, que está aprobado en España por la Agencia del Medicamento para la prevención de infecciones intraoculares tras cirugía de cataratas. La administración se realiza a nivel de cámara anterior. Se administrará una única dosis como último paso de la cirugía de cataratas.

¿Qué efectos secundarios podrían causar los fármacos del estudio?

Al igual que todos los medicamentos, la cefuroxima, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.



Su participación en este estudio no se prevé que conlleve riesgo adicional alguno para su salud ya que las actuaciones que se harán sobre su persona forman parte de la práctica clínica habitual. Sin embargo, pueden aparecer reacciones adversas derivadas del antibiótico cefuroxima . Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco son muy raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas) e

incluyen: Reacción alérgica grave que causa dificultad para respirar o desvanecimientos.

Cualquier efecto beneficioso o adverso no previsible será registrado adecuadamente y se tomarán las medidas necesarias para su investigación, control y seguimiento. En caso de aparición de efectos secundarios comuníquelo al investigador de su hospital.

OTRA INFORMACIÓN QUE TIENE QUE CONOCER

¿Qué ventajas puedo obtener por participar en el estudio?

Mediante su participación en este estudio contribuirá al avance científico-médico dentro de las terapias para la profilaxis de endoftalmitis tras cirugías oculares.

Puede que usted salga beneficiado mediante el tratamiento con Cefuroxima Normon o Cefuroxima Prokam y note mejoría en su salud y calidad de vida. También es posible que no obtenga beneficio por su participación en el ensayo o que tal y como se le ha comentado pueda tener un efecto adverso. Sin embargo estará contribuyendo al avance en el tratamiento de esta infección, para beneficio de muchos pacientes.

¿Qué opciones tengo si no participo en el estudio? Tratamientos alternativos.

La alternativa a la participación en el estudio es recibir tratamiento antibiótico a criterio médico. Si usted no participa en el estudio se le ofrecerá el tratamiento que su médico considere más adecuado y efectivo para su caso, y no se recogerá ningún dato de su proceso.

SEGURO

No existe un seguro específico para este ensayo. Sin embargo, el promotor dispone de un seguro de responsabilidad civil profesional que se ajusta a la legislación

vigente que cubriría los posibles daños y perjuicios que pueda sufrir en relación a este tipo de ensayos. Por tanto, usted recibiría una compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones derivadas de su participación en este ensayo clínico.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en el Reglamento (UE) no

2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el estudio para garantizar la validez de los resultados del mismo y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, o si así lo permite la ley para cumplir con la normativa de farmacovigilancia.

Tanto el Centro como el Promotor son responsables del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a

la legislación vigente. El registro de los datos en la Agencia Española de Protección de Datos es responsabilidad del Parc de Salut Mar de Barcelona.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA



En este estudio no existe ningún tipo de compensación económica.

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto. Usted no tendrá que pagar por los medicamentos del estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

Tómese todo el tiempo que necesite para reflexionar sobre el estudio. Usted puede consultar con otras personas antes de tomar una decisión. Si quisiera conocer con profundidad algún aspecto mencionado en este impreso o tiene algunas preguntas relacionadas con este estudio, no dude en preguntar a su médico.

Ante cualquier eventualidad que pudiera surgir mientras esté participando en este estudio o para cualquier pregunta sobre el mismo que desee realizar tras leer este documento, por favor diríjase a:

Dr./Dra. _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Su médico le agradece su inestimable colaboración. Se le entregará copia de esta información y del consentimiento firmado y fechado.



CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Evaluación del grosor macular tras cirugía de cataratas no traumática asociada a la inyección en cámara anterior de Cefuroxima de preparación hospitalaria vs Prokam. Código: PROCEF/EYE Versión y fecha: versión 1, 04/04/2017 Número EudraCT: 2017-001416-11

Yo,.....
(nombre y apellidos del paciente)

he leído la información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio y han sido contestadas. He recibido suficiente información sobre el estudio tras hablar con el médico que firma este documento.

He recibido la Hoja de información sobre el estudio y copia de este documento.

He hablado con el

Dr.....
(nombre y apellidos).

Comprendo que los autores del estudio podrán revisar mis registros médicos durante el estudio y que mantendrán la confidencialidad de esta información.

Comprendo que mi participación es absolutamente voluntaria y que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente	DNI del paciente	Fecha:
Firma del médico	Fecha:	



CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL/FAMILIAR DEL PACIENTE

Evaluación del grosor macular tras cirugía de cataratas no traumática asociada a la inyección en cámara anterior de Cefuroxima de preparación hospitalaria vs Prokam. Código: PROCEF/EYE Versión y fecha: versión 1, 04/04/2017 Número EudraCT: 2017-001416-11

Yo.....,
(nombre y apellidos del representante legal aceptado/ miembro de la familia)

En calidad de.....,
(especificar "representante legal" o parentesco que tiene con el paciente, según proceda)

Del paciente.....
(nombre y apellidos del paciente)

He leído la información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio y han sido contestadas. He recibido suficiente información sobre el estudio tras hablar con el médico que firma este documento.

He recibido la Hoja de información sobre el estudio y copia de este documento.

He hablado con el

Dr.....
(nombre y apellidos)

Comprendo que los autores del estudio podrán revisar los registros médicos durante el estudio y que mantendrán la confidencialidad de esta información.

Comprendo que la participación es absolutamente voluntaria y que se podrá retirar la misma del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones
- 3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para la participación en el estudio.

Firma y DNI del representante legal
aceptado/miembro de la familia

Fecha:

Firma del investigador

Fecha:

Anexo 4 - Plantilla de recogida de datos intraoperatorios.



CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS INTRAOPERATORIOS.

Evaluación del grosor macular tras cirugía de cataratas no traumática asociada a la inyección en cámara anterior de Cefuroxima de preparación hospitalaria vs Prokam. Código: PROCEF/EYE Versión y fecha: versión 1, 04/04/2017 Número EudraCT: 2017-001416-11

FECHA:

PACIENTE:

ETIQUETA

CIRUJANO/A:

CIRUGÍA:

1. Doble comprobación de dosis de antibiótico: Sí No

2. Duración de la cirugía: _____

3. Complicaciones: Sí No

¿Cuál? _____

4. IFIS: Sí No

GRADO	
LEVE	Buena dilatación. Movimientos ondulantes del iris sin prolapso o constricción.
MODERADO	Dilatación moderada. Movimientos ondulantes del iris con cierta constricción pupilar
SEVERO	Mala dilatación. Movimientos ondulantes del iris. Prolapso iridiano. Miosis progresiva.

Anexo 5- Ficha técnica: Cefuroxima Normon ®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cefuroxima NORMON 750 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG 2.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vial de 750 mg.

Cada vial contiene 813 mg de cefuroxima sódica equivalentes a 750 mg de cefuroxima.

Cada ampolla contiene: Agua para preparaciones inyectables: 6 ml. Excipientes

con efecto conocido

También contiene sodio

Dosis de Cefuroxima	Cantidad de sodio por vial
750 mg	42 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

750 mg:

Polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo de color blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cefuroxima está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños, incluyendo neonatos (desde el nacimiento) (ver secciones 4.4 y 5.1):

- Neumonía adquirida en la comunidad.
- Exacerbación aguda de la bronquitis crónica.
- Infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis. • Infecciones de tejidos blandos: celulitis, erisipela y heridas infectadas. • Infecciones intra-abdominales (ver sección 4.4).
- Profilaxis antibiótica en cirugía gastrointestinal (incluyendo esofágica), ortopédica, cardiovascular y ginecológica (incluida cesárea).

En el tratamiento y prevención de las infecciones en las que es muy probable que se encuentren organismos anaerobios, se debe administrar cefuroxima junto a otros agentes antibacterianos adecuados. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tabla 1. Adultos y niños = 40 kg

Indicación	Posología
------------	-----------

Neumonía adquirida en la comunidad y exacerbación aguda de la bronquitis crónica	750 mg cada 8 horas (por vía intravenosa o intramuscular)
Infecciones de tejidos blandos: celulitis, erisipela y heridas infectadas	
Infecciones intra-abdominales	
Infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis	1.500 mg cada 8 horas (por vía intravenosa o intramuscular)
Infecciones graves	750 mg cada 6 horas (por vía intravenosa) 1.500 mg cada 8 horas (por vía intravenosa)
Profilaxis quirúrgica para cirugía gastrointestinal, ginecológica (incluida cesárea) y operaciones ortopédicas	1.500 mg con la inducción de la anestesia. Esto puede complementarse con dos dosis de 750 mg (intramuscular) después de 8 horas y 16 horas.
Profilaxis quirúrgica para las operaciones cardiovasculares y de esófago	1.500 mg con la inducción de la anestesia seguida por 750 mg (intramuscular) cada 8 horas durante las siguientes 24 horas

Tabla 2. Niños <40 kg

	Lactantes > 3 semanas y niños <40 kg	Lactantes (desde el nacimiento hasta 3 semanas)
Neumonía adquirida en la comunidad	30 a 100 mg/kg/día (por vía intravenosa) administrada en 3 ó 4 dosis divididas; una dosis de 60 mg/kg/día es adecuada para la mayoría de las infecciones	30 a 100 mg/kg/día (por vía intravenosa) administrada en 2 ó 3 dosis divididas (ver sección 5.2)
Infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis		
Infecciones de tejidos blandos; celulitis, erisipela y heridas infectadas		
Infecciones intra abdominales		

Insuficiencia renal

Cefuroxima se excreta principalmente vía renal. Por lo tanto, al igual que con todos los antibióticos, en pacientes con función renal notablemente deteriorada se recomienda reducir la dosis de este medicamento para compensar su excreción más lenta.

Tabla 3. Dosis recomendada de cefuroxima en pacientes con insuficiencia renal

Aclaramiento de la creatinina	T _½ (hrs)	Dosis (mg)
> 20ml/min 1.73 m ²	1.7-2.6	No es necesario reducir la dosis estándar (750mg a 1500mg tres veces al día)
10-20 ml/min 1.73 m ²	4.3- 6.5	750 mg dos veces al día
<10 ml/min 1.73 m ²	14.8 – 22.3	750 mg una vez al día
Pacientes en hemodiálisis	3.75	Se debe administrar otra dosis de 750mg por vía intravenosa o intramuscular al final de cada diálisis; además de uso parenteral, cefuroxima sódica puede incorporarse en el líquido de diálisis peritoneal (normalmente 250mg por cada 2 litros de líquido de diálisis)
Pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis arteriovenosa continua (CAVH) o hemofiltración (HF) de alto flujo en unidades de terapia intensiva	7.9 – 12.6 (CAVH) 1.6 (HF)	750mg dos veces al día; para hemofiltración de bajo flujo siga la dosis recomendada en insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

Cefuroxima se excreta principalmente vía renal. En pacientes con insuficiencia hepática, no se espera que esto afecte a la farmacocinética de cefuroxima. Forma de administración

Cefuroxima se debe administrar por inyección intravenosa durante un periodo de 3 a 5 minutos directamente en una vena o a través de un gotero o perfusión durante 30 a 60 minutos, o por inyección intramuscular profunda. Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cefuroxima o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con hipersensibilidad conocida a las cefalosporinas.

Antecedentes de hipersensibilidad grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano beta-lactámico (penicilinas, monobactamas y carbapenemas).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los agentes antibacterianos beta-lactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con cefuroxima se debe interrumpir inmediatamente y se deben instaurar las medidas de emergencia adecuadas.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones de

hipersensibilidad graves a cefuroxima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente beta-lactámico. Se debe tener precaución si se va a utilizar cefuroxima en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes beta-lactámicos.

Tratamiento concomitante con diuréticos potentes o aminoglucósidos Las cefalosporinas en dosis altas se deben administrar con precaución a pacientes que reciben tratamiento simultáneo con diuréticos potentes (como furosemida) o aminoglucósidos. Se ha notificado insuficiencia renal durante el uso de estas combinaciones. Se debe controlar la función renal en los pacientes de edad avanzada y en las personas con insuficiencia renal preexistente conocida (ver sección 4.2).

Sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles

El uso de cefuroxima puede dar lugar a una sobreinfección producida por *Candida*. El uso prolongado puede originar también un sobrecrecimiento producido por otros microorganismos no sensibles (p.ej., enterococos y *Clostridium difficile*), que puede requerir la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Se han comunicado casos de colitis pseudomembranosa asociados con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo cefuroxima, y su gravedad puede oscilar de leve a mortal. Se debe considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después de la administración de cefuroxima (ver sección 4.8). Se debe considerar la interrupción del tratamiento con cefuroxima y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiben el peristaltismo.

Infecciones intra-abdominales

Debido a su espectro de actividad, cefuroxima no es adecuado para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram-negativas no fermentadoras (ver sección 5.1).

Interferencia con pruebas diagnósticas

El uso de cefuroxima puede dar lugar a resultados falsos positivos en la prueba de Coombs y puede interferir con pruebas cruzadas de sangre (ver sección 4.8).

Se puede observar una ligera interferencia con los métodos de reducción de cobre (Benedict's, Fehling's, Clinitest). Sin embargo, esto no debe conducir a resultados falsos positivos, como se puede experimentar con otras cefalosporinas.

Como se puede producir un resultado falso negativo en la prueba de ferrocianuro, es recomendable que se utilicen métodos de glucosa oxidasa o hexoquinasa para determinar los niveles de glucosa en sangre/plasma en pacientes que reciben cefuroxima sódica.

Información importante sobre excipientes

Cefuroxima NORMON contiene sodio.

Cefuroxima NORMON 250 mg polvo y disolvente para solución inyectable: Un vial de 250 mg contiene 14 mg (0,60 mmol) de sodio, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Dos viales de 250 mg contienen 28 mg (1,12 mmol) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Cefuroxima NORMON 750 mg polvo y disolvente para solución inyectable: Un vial contiene 42 mg (1,82 mmol) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Cefuroxima NORMON 1.500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión: Un vial contiene 84 mg (3,65 mmol) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cefuroxima puede afectar a la flora intestinal, originando una menor reabsorción de los estrógenos y una menor eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

Cefuroxima se excreta por filtración glomerular y secreción tubular. No se recomienda el uso concomitante de probenecid. Su administración conjunta con probenecid prolonga la excreción del antibiótico y produce picos elevados en los niveles séricos.

Posibles medicamentos nefrotóxicos y diuréticos del asa:

Los tratamientos con dosis altas de cefalosporinas se deben llevar a cabo con precaución en los pacientes

que estén tomando diuréticos potentes (por ejemplo, furosemida) o preparados con potencial nefrotóxico (tales como antibióticos aminoglucósidos), dado que no se puede descartar un deterioro de la función renal con dichas combinaciones.

Otras interacciones:

Determinación de los niveles de glucosa en sangre/plasma: ver sección 4.4. El uso concomitante con anticoagulantes orales puede dar lugar a un aumento del INR (International Normalized Ratio).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados acerca del uso de cefuroxima en mujeres embarazadas. No se ha observado ninguna toxicidad para la reproducción en estudios en animales (ver sección 5.3). Este medicamento sólo se debe administrar durante el embarazo si el beneficio compensa el riesgo.

Se ha demostrado que la cefuroxima atraviesa la placenta y alcanza niveles terapéuticos en líquido amniótico y cordón umbilical después de una dosis por vía intramuscular o intravenosa a la madre.

Lactancia

Cefuroxima se excreta por la leche materna en pequeñas cantidades. No es de esperar reacciones adversas a dosis terapéuticas, aunque no puede excluirse el riesgo de diarrea ni de infecciones por hongos en las membranas mucosas. Se debe decidir si se va a interrumpir la lactancia o interrumpir/suspender el tratamiento de cefuroxima teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el niño frente al beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos de cefuroxima sódica sobre la fertilidad en humanos. No se ha observado ningún efecto sobre la fertilidad en estudios en animales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de cefuroximasobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, en base a las reacciones adversas conocidas, es poco probable que cefuroxima afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son la neutropenia, eosinofilia, aumento transitorio de enzimas hepáticas o bilirrubina, especialmente en pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, aunque no hay evidencia de daño hepático y reacción en el lugar de inyección.

Las categorías de frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se presentan a continuación son estimadas, ya que para la mayoría de las reacciones no se dispone de datos adecuados para calcular la incidencia. Además, la incidencia de las reacciones adversas asociadas a cefuroxima sódica puede variar dependiendo de la indicación.

Se han utilizado datos de estudios clínicos para determinar la frecuencia de las reacciones adversas de muy frecuentes a raras. Las frecuencias asignadas al resto de las reacciones adversas (como las que se producen en $<1/10.000$) se determinaron principalmente utilizando datos post-comercialización y se refieren a la tasa de notificación más que a la frecuencia verdadera.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, se enumeran a continuación clasificadas por órganos y sistemas de MedDRA, la frecuencia y grado de gravedad. Se ha utilizado la siguiente nomenclatura para la clasificación de la frecuencia: muy frecuentes = $1/10$; frecuentes = $1/100$ a $<1/10$; poco frecuentes = $1/1.000$ a $<1/100$; raras = $1/10.000$ a $<1/1.000$; muy raras $<1/10.000$ y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
-------------------------------------	------------	-----------------	------------------------

<u>Infecciones e infestaciones</u>			sobrecrecimiento de <i>Candida</i> , sobrecrecimiento de <i>Clostridium difficile</i>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	neutropenia, eosinofilia, descenso de la concentración	leucopenia, prueba de Coombs positiva	trombocitopenia, anemia hemolítica

	de hemoglobina		
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>			fiebre medicamentosa, nefritis intersticial, anafilaxia y vasculitis cutánea
<u>Trastornos gastrointestinales</u>		molestias gastrointestinales	colitis pseudomembranosa
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	aumento transitorio de los niveles de las enzimas hepáticas	aumento transitorio de bilirrubina	
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		erupción cutánea, urticaria y prurito	eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens Johnson, edema angioneurótico
<u>Trastornos renales y urinarios</u>			elevaciones plasmáticas de creatinina, elevaciones en sangre de nitrógeno ureico y disminución del aclaramiento de creatinina (ver sección 4.4)
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	reacciones en el lugar de la inyección que pueden incluir dolor y tromboflebitis		

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las cefalosporinas como clase tienden a ser absorbidas en la superficie de las membranas de los glóbulos rojos y a reaccionar con anticuerpos dirigidos contra el medicamento dando lugar a un resultado positivo de la prueba de Coombs (lo que puede interferir en las pruebas sanguíneas cruzadas) y muy raramente anemia hemolítica.

Se ha observado un aumento transitorio de enzimas hepáticas o bilirrubina en suero, siendo normalmente reversible.

El dolor en el sitio de inyección intramuscular es más probable que se produzca cuando se administran las dosis más altas. Sin embargo, es poco probable que sea una causa de interrupción del tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de cefuroxima sódica en niños es consistente con el perfil de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede producir secuelas neurológicas incluyendo encefalopatía, convulsiones y coma. Los síntomas de sobredosis pueden ocurrir si no se reduce adecuadamente la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Los niveles séricos de cefuroxima pueden reducirse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de uso sistémico, cefalosporinas de segunda generación, código ATC: J01DC02.

Mecanismo de acción

Cefuroxima inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana mediante su unión a las proteínas fijadoras de penicilina (Penicillin Binding Proteins, PBPs). Esto da como resultado la interrupción de la biosíntesis de la pared celular (peptidoglicano), que produce lisis celular bacteriana y muerte.

Mecanismos de resistencia

La resistencia bacteriana a cefuroxima puede ser debida a uno o más de los siguientes mecanismos:

- hidrólisis por beta-lactamasas, incluyendo (pero no limitado a) beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs - Extended Spectrum Beta-Lactamases, ESBLs) y enzimas AmpC que pueden ser inducidas o reprimidas de forma estable en algunas especies de bacterias aeróbicas Gram-negativas,
- afinidad reducida de cefuroxima por las proteínas fijadoras de penicilina,
- impermeabilidad de la membrana externa, lo que restringe el acceso de cefuroxima a las proteínas fijadoras de penicilina en bacterias Gram-negativo,
- bombas de expulsión bacteriana.

Es de esperar que los organismos que han adquirido resistencia a otras cefalosporinas inyectables sean también resistentes a cefuroxima. Dependiendo del mecanismo de resistencia, los organismos con resistencia adquirida a las penicilinas pueden mostrar menor sensibilidad o resistencia a cefuroxima.

Puntos de corte de cefuroxima sódica

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI – Minimum Inhibitory Concentration, MIC) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) están descritos a continuación:

Microorganismo	Puntos de corte (mg/l)	
	S	R
Enterobacteriaceae ¹	<8 ²	>8
Staphylococcus spp.	Nota ³	Nota ³
Streptococcus A, B, C y G	Nota ⁴	Nota ⁴
Streptococcus pneumoniae	< 0.5	>1
Streptococcus (otro)	< 0.5	> 0.5
Haemophilus influenzae	<1	>2
Moraxella catarrhalis	<4	>8
Puntos de corte no relacionados con especies específicas ¹	<4 ⁵	>8 ⁵

¹ Los puntos de corte de cefalosporinas para Enterobacteriaceae detectarán todos los mecanismos de resistencia clínicamente significativas (incluyendo BLEEs y AmpC mediada por plásmidos). Sin embargo, algunas cepas productoras de beta lactamasas pueden aparecer como sensibles o de sensibilidad intermedia a las cefalosporinas de 3^a y 4^a generación con estos puntos de corte y se debe informar tal y como aparecen, es decir, la presencia o ausencia de una BLEEs no influye en sí misma en la clasificación de la sensibilidad. En muchas áreas, se recomienda, o es obligatorio, la detección y caracterización de BLEEs para controlar una infección. ² El punto de corte se refiere a una dosis de 1.500 mg x 3 y sólo para E. coli, P. mirabilis y Klebsiella spp.

³ La sensibilidad de estafilococos a cefalosporinas deriva de la sensibilidad a meticilina excepto para ceftazidima, cefixima y ceftibuten, que no tienen puntos de corte y no debe utilizarse para infecciones de estafilococos.

⁴ La sensibilidad beta-lactámica de los grupos beta-hemolíticos A, B, C y G de estreptococo deriva de la sensibilidad a la penicilina.

⁵ Los puntos de corte se aplican a una dosis diaria intravenosa de 750 mg x 3 y una dosis alta de al menos 1.500 mg x 3.

S= sensible R= resistente

Sensibilidad microbiológica

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y es aconsejable información local sobre la resistencia, sobre todo cuando se traten infecciones graves. Según sea necesario se debe buscar el asesoramiento de expertos, cuando la prevalencia de resistencia local sea tal que se haga cuestionable la utilidad en, al menos, algunos tipos de infecciones.

Cefuroxima normalmente es activa contra los siguientes microorganismos *in vitro*.

Especies comúnmente sensibles
<u>Aerobios Gram-positivos:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible a la meticilina)\$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (grupo viridans)

Aerobios Gram-negativos:
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Moraxella catarrhalis

Microorganismos para los cuales la resistencia adquirida puede ser un problema

Aerobios Gram-positivos:
Streptococcus pneumoniae

Aerobios Gram-negativos:
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus spp. (distinto de *P. vulgaris*)
Providencia spp.
Salmonella spp.

Anaerobios Gram-positivos:
Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium spp.

Anaerobios Gram-negativos:
Fusobacterium spp.
Bacteroides spp.

Microorganismos con resistencia intrínseca

Aerobios Gram-positivos:
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium

Aerobios Gram-negativos:
Acinetobacter spp.
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Anaerobios Gram-positivos:
Clostridium difficile

Anaerobios Gram-negativos:
Bacteroides fragilis

Otros:
Chlamydia spp.
Mycoplasma spp.
Legionella spp.

§ Todos los *S. aureus* resistentes a la metilina son resistentes a cefuroxima.

Las actividades *in vitro* de la combinación de cefuroxima sódica y antibióticos aminoglucósidos han mostrado, al menos, un efecto aditivo, y, en ocasiones, evidencia de un efecto sinérgico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración de cefuroxima mediante inyección intramuscular (IM) a voluntarios sanos, las concentraciones séricas del pico principal oscilaban entre 27 y 35 µg/ml para una dosis de 750 mg y entre 33 y 40 µg/ml para una dosis de 1.000 mg y se alcanzaron en los 30 - 60 minutos posteriores a la administración. Las concentraciones en suero, después de administración intravenosa (IV) para dosis de 750 y 1.500 mg, fueron aproximadamente de 50 y 100 µg/ml respectivamente a los 15 minutos. AUC y C_{max} parecen aumentar linealmente con el incremento de la dosis durante una dosis única en el rango de 250 a 1.000 mg, posteriormente a la administración vía IM e IV. No hay evidencia de la acumulación de cefuroxima en el suero de voluntarios sanos, tras repetir la administración intravenosa de dosis de 1.500 mg cada 8 horas.

Distribución

La unión a proteínas se ha establecido como 33 a 50 %, dependiendo de la metodología utilizada. El volumen medio de distribución varía entre 9,3 y 15,8 l/1,73 m² tras la administración IM o IV a lo largo del rango de dosis de 250 a 1.000 mg. Pueden alcanzarse concentraciones de cefuroxima excediendo los niveles inhibitorios mínimos para patógenos comunes en las amígdalas, tejidos del seno, mucosa bronquial, hueso, líquido pleural, fluido de las articulaciones, líquido sinovial, líquido intersticial, bilis, esputo y humor acuoso. Cefuroxima atraviesa la barrera hematoencefálica cuando las meninges están inflamadas.

Metabolismo o Biotransformación

Cefuroxima no se metaboliza.

Eliminación

Cefuroxima se excreta por filtración glomerular y secreción tubular. La vida media sérica tras una inyección intramuscular o intravenosa es aproximadamente de 70 minutos. Existe una recuperación casi completa (85-90%) de cefuroxima inalterada en orina a las 24 horas de la administración. La mayor parte de cefuroxima se excreta dentro de las 6 primeras horas. La eliminación renal media varía de 114 a 170 ml tras la administración IM o IV en el rango de dosis de 250 a 1.000 mg.

Poblaciones de pacientes especiales

Género

No se han encontrado diferencias en la farmacocinética de cefuroxima entre hombres y mujeres tras una única inyección en bolo IV de 1.000 mg de cefuroxima como sal de sodio.

Pacientes de edad avanzada

Tras la administración vía IM o IV, la absorción, distribución y excreción de cefuroxima en pacientes de edad avanzada son similares a los de pacientes más jóvenes con función renal equivalente. Debido a que los pacientes de edad avanzada son más propensos a padecer una disminución en la función renal, la dosis de cefuroxima debe ser elegida con precaución y puede ser útil monitorizar la actividad renal (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Se ha demostrado que la vida media de cefuroxima en suero es considerablemente más prolongada en neonatos en función de la edad gestacional. Sin embargo, en lactantes mayores (de más de 3 semanas) y niños, la vida media en suero, entre 60 y 90 minutos, es similar a la observada en adultos.

Insuficiencia renal

Cefuroxima se excreta principalmente por vía renal. Como con otros antibióticos, en pacientes con importante insuficiencia renal (es decir, $C_{1cr} < 20$ ml/minuto) se recomienda que la dosis de cefuroxima se reduzca para compensar su excreción más lenta (ver sección 4.2). Cefuroxima se elimina de manera efectiva mediante hemodiálisis y diálisis peritoneal.

Insuficiencia hepática

Cefuroxima se elimina principalmente por vía renal. No es previsible que una insuficiencia hepática tenga algún efecto en la farmacocinética de cefuroxima.

Relación PK/PD

En cefalosporinas, se ha demostrado que el índice farmacocinético-farmacodinámico más importante correlacionado con la eficacia *in vivo*, es el porcentaje de los intervalos de dosificación (%T) en el cual la concentración de cefuroxima sin fijarse a proteínas se mantiene por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para especies diana individuales (es decir, %T > CMI).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, basándose en estudios de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis, sin embargo, no hay evidencia que sugiera actividad carcinogénica alguna.

La actividad de la gamma glutamil transpeptidasa en la orina de rata se inhibe por diversas cefalosporinas, sin embargo el nivel de inhibición es menor con cefuroxima. Esto puede tener importancia en la interferencia en las pruebas clínicas de laboratorio en seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cefuroxima NORMON 250 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG y Cefuroxima NORMON 750 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG:

Contienen agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Cefuroxima en polvo para solución inyectable no debe mezclarse en la misma jeringa con antibióticos aminoglucósidos.

Salvo que se demuestre su compatibilidad, la inyección siempre se administrará por separado.

El pH del bicarbonato sódico en inyección al 2,74 % p/v afecta considerablemente al color de las soluciones y, por tanto, no se recomienda esta solución para la dilución de cefuroxima en polvo para solución inyectable. Sin embargo, si es necesario, en los pacientes que reciban bicarbonato sódico inyectable mediante infusión cefuroxima en polvo para solución inyectable podrá introducirse en la sonda del equipo de administración.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Del polvo seco:

2 años

Tras la reconstitución:

El plazo de validez de la solución reconstituida es de 5 horas a temperatura inferior a 25 °C y de 48 horas si se conserva en nevera.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 25 °C protegido de la luz, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el vial en el embalaje exterior.
Cefuroxima NORMON debe ser almacenada a temperaturas por debajo de 25 °C, protegida de la luz.

Para las condiciones de conservación del producto reconstituido y diluido, ver la sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cefuroxima NORMON 250 mg: Envases conteniendo 1 vial o 100 viales (envase clínico) de vidrio tipo II de 8 ml de capacidad con 250 mg de un polvo blanco o casi blanco de cefuroxima sódica, cerrados con un tapón de caucho de cloro butilo de color gris y sellado con una cápsula de aluminio tipo “flip-off” y una o 100 ampollas de vidrio (envase clínico) de 2 ml de agua para preparaciones inyectables.

Cefuroxima NORMON 750 mg: Envases conteniendo 1 vial o 100 viales (envase clínico) de vidrio tipo II de 17 ml de capacidad con 750 mg de un polvo blanco o casi blanco de cefuroxima sódica, cerrados con un tapón de caucho de cloro butilo de color gris y sellado con una cápsula de aluminio tipo “flip-off” y una o 100 ampollas de vidrio (envase clínico) de 6 ml de agua para preparaciones inyectables.

Cefuroxima NORMON 1500 mg: Envases conteniendo 1 vial o 50 viales de vidrio (envase clínico) tipo II de 50 ml de capacidad, con 1500 mg de un polvo blanco o casi blanco de cefuroxima sódica, cerrados con un tapón de caucho de cloro butilo de color gris y sellados con una cápsula de aluminio tipo “flip-off”.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones Instrucciones

para la reconstitución

Uso intramuscular

Añadir 1 ml de agua para preparaciones inyectables a cefuroxima 250 mg o 3 ml para cefuroxima 750 mg polvo para solución inyectable (ver Tabla 4 “Volúmenes de adición y concentraciones de la solución, que pueden ser útiles cuando se requieren dosis fraccionadas”). Agitar suavemente para obtener una suspensión opaca.

Uso intravenoso

Disolver en agua para preparaciones inyectables utilizando al menos 2 ml para cefuroxima 250 mg, 6 ml para cefuroxima 750 mg o 15 ml para cefuroxima 1.500 mg. Agitar suavemente para obtener una solución transparente. Para perfusiones intravenosas cortas (p.ej., de hasta 30 minutos), cefuroxima 1.500 mg podrá disolverse con 15 ml de agua para preparaciones inyectables, añadiendo la solución reconstituida de cefuroxima sódica a 50 ó 100 ml de cualquier solución para perfusión compatible (ver “Compatibilidad” mas adelante).

Tabla 4. Volúmenes de adición y concentraciones de la solución, que pueden ser útiles cuando se requieren dosis fraccionadas

Volúmenes de adición y concentraciones de la solución, que pueden ser útiles cuando se requieren dosis fraccionadas			
Tamaño del vial		Cantidad de agua para preparaciones inyectables a añadir (ml)	Concentración aproximada de cefuroxima (mg/ml)**
250 mg polvo y disolvente para solución inyectable			
250 mg	intramuscular bolo intravenoso	1 ml al menos 2 ml	216 116
750 mg polvo y disolvente para solución inyectable			
750 mg	intramuscular bolo intravenoso	3 ml al menos 6 ml	216 116

1.500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión			
1.500 mg	bolo intravenoso perfusión intravenosa	al menos 15 ml 15 ml*	94 94

* Solución reconstituida para ser añadida a 50 ó 100 ml de fluido compatible para perfusión (ver información en compatibilidades, abajo)

** *El volumen resultante de la solución de cefuroxima en el medio de reconstitución se incrementa por el factor de desplazamiento del fármaco resultante en las concentraciones listadas en mg/ml.*

Compatibilidad

Cefuroxima de sodio es compatible con los siguientes fluidos para perfusión más comunes:

- Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución para inyección
- Glucosa 50 mg/ml (5 %) solución para inyección
- Cloruro de sodio al 0,18% más Glucosa al 4 % solución para inyección • Glucosa al 5 % y Cloruro de sodio al 0,9 % solución para inyección • Glucosa al 5 % y Cloruro de sodio al 0,45 % solución para inyección • Glucosa al 5 % y Cloruro de sodio al 0,225 % solución para inyección • Glucosa al 10 % solución para inyección
- Azúcar invertido al 10 % en agua para inyectables
- Inyección de Ringer
- Inyección de Ringer lactato
- Lactato de sodio 1/6 molar solución para inyección
 - Lactato de sodio compuesto solución para inyección (Solución de Hartmann)

Cefuroxima de sodio es compatible con soluciones acuosas que contengan hasta un 1 % de hidrocortisona de lidocaína.

La estabilidad de la cefuroxima de sodio en cloruro de sodio 0,9 % solución para inyección p/v y en glucosa al 5 % solución para inyección no se ve afectada por la presencia de hidrocortisona fosfato sódico.

Se ha observado que la cefuroxima de sodio es también compatible durante 24 horas a temperatura ambiente cuando se mezcla para perfusión intravenosa con:

- Heparina (10 y 50 unidades/ml) en cloruro de sodio inyectable al 0,9 %; cloruro de potasio (10 y 40 mEqL) en cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución para inyección.

Para un solo uso. Desechar la solución no utilizada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cefuroxima NORMON 750 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG: 62908

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Enero de 2000

Fecha de la última renovación de la autorización: Noviembre de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2014

Anexo 6 - Ficha técnica: Prokam ®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prokam 50 mg polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 50 mg de cefuroxima (en forma de 52,6 mg de cefuroxima sódica).

Tras la reconstitución con 5 ml de disolvente (ver sección 6.6), 0,1 ml de solución contienen 1 mg de cefuroxima.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable [Polvo para inyectable].

Polvo blanco a casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Profilaxis antibiótica de la endoftalmitis postoperatoria tras la cirugía de catarata (ver sección 5.1). Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos,, incluyendo las guías sobre la profilaxis antibiótica en la cirugía del ojo.

4.2. Posología y forma de administración

Uso intracameral. Un vial para un solo uso.

Posología

Adultos:

La dosis recomendada es de 0,1 ml de solución reconstituida (ver sección 6.6), es decir, 1 mg de cefuroxima.

NO INYECTAR MÁS DE LA DOSIS RECOMENDADA (ver sección 4.9).

Población pediátrica:

En la población pediátrica, no se ha establecido ni la dosis óptima, ni la seguridad de Prokam.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática:

No es necesario un ajuste de la dosis teniendo en cuenta la baja dosis y la despreciable exposición sistémica esperada a la cefuroxima al utilizar Prokam.

Forma de administración

Tras la reconstitución, Prokam debe administrarse mediante inyección intraocular en la cámara anterior del ojo (usointracameral), por un cirujano oftálmico en las condiciones asépticas recomendadas de la cirugía de catarata.

Tras la reconstitución y antes de su administración, debe observarse Prokam en cuanto a la ausencia de partículas y de coloración.

Al final de la cirugía de catarata, inyectar lentamente 0,1 ml de la solución reconstituida en la cámara anterior del ojo.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la cefuroxima o a los antibióticos del grupo de las cefalosporinas. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El tratamiento con Prokam es solamente para uso intracameral.

Se debe tener un especial cuidado con los pacientes que hayan experimentado una reacción alérgica a las penicilinas o a cualquier otro antibiótico betalactámico, dado que pueden ocurrir reacciones cruzadas.

Se deberá considerar un antibiótico profiláctico alternativo en los pacientes que tengan riesgo de infecciones con cepas resistentes, p.ej. aquellos con una infección anterior conocida o colonización con MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina).

Dada la ausencia de datos para grupos especiales de pacientes (pacientes con grave riesgo de infección, pacientes con cataratas complicadas, pacientes sometidos a operaciones combinadas con cirugía de catarata, pacientes con grave enfermedad de la tiroides, pacientes con menos de 2000 células endoteliales corneales), solamente deberá utilizarse Prokam tras una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio.

El uso de cefuroxima no se debe tener como una acción única, dado que otras medidas como el tratamiento antiséptico profiláctico, son también importantes.

La toxicidad en el endotelio de la córnea no ha sido reportada a la concentración recomendada de cefuroxima, sin embargo, el riesgo no puede excluirse y en la vigilancia postquirúrgica, los médicos deben tener en cuenta este riesgo potencial.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Es improbable una interacción sistémica debido a que es despreciable la exposición sistémica prevista.

En la bibliografía no se ha informado de incompatibilidades con los productos más comúnmente utilizados en la cirugía de catarata.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

No hay datos sobre los efectos de la cefuroxima de sodio sobre la fertilidad en los humanos. Los estudios de reproducción en animales no han mostrado efectos sobre la fertilidad.

Embarazo:

Los datos sobre el uso de la cefuroxima en las mujeres embarazadas son limitados. Los estudios con animales no han mostrado ningún efecto perjudicial sobre el desarrollo embrionario y fetal. Cefuroxima alcanza al embrión/feto a través de la placenta. No se esperan efectos durante el embarazo, dado que es despreciable la exposición sistémica a la cefuroxima utilizando Prokam. Puede utilizarse Prokam durante el embarazo.

Lactancia:

Es de esperar que la cefuroxima se elimine en la leche humana en muy pequeñas cantidades. No se esperan reacciones adversas tras el uso de Prokam a las dosis terapéuticas. Puede utilizarse cefuroxima durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

No hay informes publicados de reacciones adversas cuando cefuroxima se administra mediante inyección intraocular, excepto lo siguiente:

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros (<1/10.000): reacción anafiláctica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de

4.9. Sobredosis

Los casos notificados de sobredosis son aquellos descritos en la literatura después de una dilución incorrecta y un uso no autorizado de la cefuroxima destinada al uso sistémico

Por error, se administró intracameral una alta dosis de cefuroxima (3 veces la dosis recomendada) a 6 pacientes tras una dilución incorrecta debida a un protocolo interno de dilución de cefuroxima. Estas inyecciones no causaron ninguna reacción adversa detectable en ningún paciente incluso en los tejidos oculares.

Debido a un error de dilución, se obtuvieron datos de toxicidad tras una inyección intracameral durante una cirugía de catarata de 40 a 50 veces la dosis recomendada de cefuroxima en 6 pacientes. La agudeza visual media fue 20/200. Se observó una grave inflamación del segmento anterior y la tomografía de coherencia óptica de la retina mostró un edema macular extenso. A las seis semanas después de la cirugía, la agudeza visual media alcanzó a 20/25. El perfil de la tomografía de coherencia óptica macular volvió a la normalidad. Sin embargo, se observó en todos los pacientes una disminución del 30% del electroretinograma escotópico.

La administración de cefuroxima diluida incorrectamente (10-100 mg por ojo) a 16 pacientes provocó una toxicidad ocular incluyendo edema corneal que se resolvió en semanas, aumento transitorio de la presión intraocular, pérdida de células endoteliales y cambios en la electroretinografía. Un número de estos pacientes tuvo pérdida de visión permanente y grave.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Clasificación ATC

Grupo farmacoterapéutico: Órganos sensoriales - Oftalmológicos - Antiinfecciosos - Antibióticos
Código ATC: S01AA27.

Mecanismo de acción

Cefuroxima inhibe la síntesis de la pared de la célula bacteriana tras la unión a las proteínas de unión a la penicilina (PBPs). Esto da lugar a la interrupción de la biosíntesis de la pared de la célula (peptidoglicano), lo cual origina la lisis de la célula bacteriana y la muerte de ésta.

Relación PK/PD (farmacodinámica/farmacocinética)

Para las cefalosporinas, se ha demostrado que el índice farmacodinámico farmacocinético más importante relacionado con la eficacia *in vivo* es el porcentaje del intervalo de dosificación (%T) en el que la concentración libre permanece por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cefuroxima para una especie diana determinada (es decir, %T > CMI).

Tras la inyección intracameral de 1 mg de cefuroxima, los niveles de cefuroxima en el humor acuoso estuvieron por encima de la CMI para varias especies concretas durante hasta las 4- 5 horas después de la cirugía.

Mecanismo de resistencia

La resistencia bacteriana a cefuroxima puede ser debida a uno o más de los siguientes mecanismos:

- hidrólisis por beta-lactamasas. Cefuroxima puede ser hidrolizada eficazmente por algunas de las beta-lactamasas de amplio espectro (BLEAs) y por el enzima cromosómicamente codificado (AmpC) inducido o reprimido en determinadas especies bacterianas aerobias gram-negativas
- reducción de la afinidad a proteínas de unión a penicilina
- impermeabilidad de la membrana exterior, que restringe el acceso de cefuroxima a las proteínas de unión a penicilina en bacterias gram-negativas • bombas de expulsión del fármaco

Los estafilococos resistentes a meticilina (MRS) son resistentes a todos los antibióticos β-lactámicos actualmente disponibles, incluyendo cefuroxima.

Los *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina poseen resistencia cruzada a cefalosprinas como la cefuroxima por alteración de las proteínas de unión a penicilina.

A pesar de la aparente sensibilidad *in vitro*, las cepas de *H. influenzae*, resistentes a ampicilina beta-lactamasa negativas (BLNAR), deben considerarse resistentes a cefuroxima.

Puntos de corte:

La lista de microorganismos que se presenta a continuación se ha seleccionado en razón de la indicación (ver sección 4.1).

Prokam solamente debe utilizarse para aplicación intracameral, no debiéndose utilizar para infecciones sistémicas (ver sección 5.2); los puntos de corte críticos no son relevantes para esta vía de administración. Los valores de corte epidemiológicos (ECOFF), distinguiendo entre cepas naturales y aisladas con rasgos de resistencia adquirida, son los siguientes:

	ECOFF (mg/L)
<i>Staphylococcus aureus</i>	= 4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	=0,125
<i>E. coli</i>	= 8
<i>Proteus mirabilis</i>	= 4
<i>H. influenzae</i>	= 2

La sensibilidad de los estafilococos a la cefuroxima se deduce de la sensibilidad a la meticilina. La sensibilidad de los grupos de estreptococos A, B, C y G puede deducirse a partir de su sensibilidad a la bencilpenicilina.

Información obtenida en los ensayos clínicos

Se llevó a cabo con 16.603 pacientes un estudio sobre la cirugía de catarata, multicéntrico, parcialmente enmascarado, aleatorizado y prospectivo. Veintinueve pacientes (24 en el grupo ¿sin cefuroxima¿ y 5 en el grupo ¿cefuroxima intracameral¿) con endoftalmitis, de los cuales 20 (17 en el grupo ¿sin cefuroxima¿ y 3 en el grupo ¿cefuroxima intracameral¿) se clasificaron como que tenían una endoftalmitis infecciosa comprobada. Entre estas 20 endoftalmitis probadas: 10 pacientes eran del grupo ¿colirio placebo y sin cefuroxima¿, 7 pacientes en el grupo ¿levofloxacino colirio y sin cefuroxima¿, 2 pacientes en grupo ¿colirio placebo y cefuroxima intracameral¿ y 1 paciente en el grupo ¿levofloxacino colirio y cefuroxima intracaneal¿. La administración de un régimen profiláctico de cefuroxima intracameral de 1 mg en 0,1 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable, se asoció con una disminución de 4,92 veces del riesgo de endoftalmitis postoperatoria total. Dos estudios prospectivos (Wedje 2005 y Lundström 2007) y 5 estudios retrospectivos fueron soporte del estudio pivotal ESCRS que corroboran adicionalmente la eficacia de la cefuroxima intracameral en las endoftalmitis postoperatorias.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se ha estudiado la exposición sistémica tras la inyección intracameral, pero se espera que ésta sea despreciable.

Tras la inyección intracameral a la dosis recomendada de 0,1 ml de una solución de 10 mg/ml de cefuroxima en pacientes con cataratas, el nivel intracameral medio de cefuroxima fue 2614 ± 209 mg/l (10 pacientes) 30 segundos y 1027 ± 43 mg/l (9 pacientes) 60 minutos después de la administración del fármaco.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos observados en los estudios preclínicos, lo fueron solamente a exposiciones consideradas suficientemente en exceso a la exposición humana máxima, con poca relevancia para el uso clínico.

La inyección intravítrea de 1 mg de cefuroxima en conejos albinos, dio lugar a niveles de 19-35 mg/l y 600-780 mg/l a los 30 minutos posteriores a la inyección en el humor acuoso y vítreo respectivamente. A las 6 h los niveles disminuyeron a 1,9-7,3 y 190- 260 mg/l respectivamente en estos dos experimentos. No hubo aumento en la presión intraocular durante los 3 primeros días. La histopatología no mostró cambios degenerativos en comparación con el suero fisiológico,.

ERG : las ondas a-, b- y c- disminuyeron hasta los 14 días tanto en los ojos control como en los

inyectados con antibiótico.

Se obtuvo la recuperación pudiendo ser más lenta que en el caso de los controles. Hasta los 55 días posteriores a la administración intravítrea, el ERG no mostró cambios definitivos sugerentes de toxicidad en la retina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros productos medicinales, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

18 meses.

Después de la reconstitución: el producto debe utilizarse inmediatamente y no volverse a utilizar.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento del medicamento tras la reconstitución, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de 8 ml del tipo I, cerrado con un tapón de bromobutilo y sellado con una cápsula de aluminio del tipo flip-off.

Caja con viales de 1x50 mg, 10x50 mg o 20x50 mg.

Caja con 10 viales de 50 mg junto con 10 agujas con filtro estéril de 5 micras. Puede que

solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones**

especiales de eliminación y otras manipulaciones

Prokam debe administrarse mediante inyección intracameral, por parte de un cirujano oftalmólogo en las condiciones asépticas recomendadas de la cirugía de catarata.

EL VIAL ES PARA UN SOLO USO.

USAR UN VIAL PARA CADA PACIENTE. Pegar la etiqueta desprendible en la historia del paciente.

Para preparar el producto para la administración intracameral, seguir las siguientes instrucciones:

1. Desprender la cápsula flip-off.
2. Antes de introducir una aguja estéril, debe desinfectarse la parte exterior del tapón de goma del vial.
3. Introducir la aguja verticalmente en el centro del tapón del vial, manteniendo el vial en posición vertical. Después, inyectar en el vial, 5 ml de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).
4. Agitar suavemente hasta que la solución esté libre de partículas visibles.
5. Acople una aguja (18G x 1 ½), 1,2 mm x 40 mm) con filtro estéril de 5 micras (copolímero acrílico con una membrana de nylon sin tejer) a una jeringa estéril de 1 ml. Introducir esta jeringa verticalmente en el centro del tapón del vial, manteniendo el vial en posición vertical.
6. Asépticamente, aspirar por lo menos 0,1 ml de la solución.
7. Retirar la aguja con el filtro de 5 micras de la jeringa y conectar ésta con una cánula de cámara anterior adecuada.
8. Extraer cuidadosamente el aire de la jeringa y ajustar la dosis a la marca de 0,1 ml que figura ella. La jeringa está preparada para la inyección.

La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente y solamente debe utilizarse si la solución es de

incolora a amarillenta y sin partículas visibles. Tiene un pH y una osmolalidad cercanos a los valores fisiológicos (pH alrededor de 7.3 y osmolalidad alrededor de 335 mosmol/kg). Después de su uso, desechar la solución reconstituida sobrante. No guardar para un posterior uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. Desechar las agujas utilizadas en un contenedor para objetos punzantes.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATOIRES THÉA

12 rue Louis Blériot

63017 CLERMONT-FERRAND Cedex 2

Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76098

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2016

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

Referencias

1. Barreau G, Mounier M, Marin B et al. Intracameral cefuroxime injection at the end of cataract surgery to reduce the incidence of endophthalmitis: French study. *J Cataract and Refractive Surgery* 2012; 38: 2370-5
2. Flaxman S.R. Bourne R.R.A; Resnikoff S. et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017; 5: e1221-e1234
3. Menéndez-de-Lucas J.A, Luque-Mialdea F., Molina-Seoane V. Ophthalmology complaints in Spain. *Arch Soc Esp Oftalmol* vol.84 no.9 sep. 2009 ISSN 0365-6691.
4. Lorente R, Mendicute J. Ponencia oficial Sociedad Española de Catarata: Cirugía del cristalino. 2008, ISBN: 978-84-89085-36-7.
5. Miller JJ, Scott IU, Flynn HW Jr, Smiddy WE, Newton J, Miller D. Acute onset endophthalmitis after cataract surgery (2000-2004): incidence, clinical settings and visual outcomes after treatment. *Am J ophthalmol* 2005; 139:983-987.
6. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the ENdophthalmitis Vitrectomy Study (1995) A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 113(12): 1479-1496.
7. Lockington D, Flowers H, Young D, Yorston D. Assessing the accuracy of intracameral antibiotic preparation for use in cataract surgery. *J cataract refract surgery* 2010, 36: 286-289.
8. Braga-Mele, R; Chang DF; Henderson BA; Mamalis, N; Talley-Rostov A; Vasavada A for the ASCRS Cataract Committee. Intracameral antibiotics: Safety, efficacy and preparation. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40:2134-2142.
9. Wong DC, Waxman MD, Herrington IJ, Shorstein NH. Transient macular edema after intracameral injection of a moderately elevated dose of cefuroxime during phaco surgery. *Jama ophthalmol*. 2015 oct;133(10):1194-7.
10. Gupta MS; McKee H; Saldaña M ; Stewart OG. Macular thickness after cataract surgery with intracameral cefuroxime. *J Cataract Refract Surg* 2005 Jun;31(6):1163-6.
11. Lam PT, Young AL, Cheng LL, Tam PM, Lee VY. Randomized controlled trial on the safety of intracameral cephalosporins in cataract surgery. *Clin Ophthalmol* 2010, 8(4):1499-1504.
12. Taban M, Behrens A, Newcomb RL, Nobe MY, Sacdi G, Sweet PM, et al. Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123:613-20.
13. Nentwich MM, Ta CN, Kreutzer TC, et

- al. Incidence of postoperative endophthalmitis from 1990 to 2009 using povidone-iodine but no intracameral antibiotics at a single academic institution. *J Cataract Refract Surg* 2015;41:58-66.
14. Park CY, Lee JK, Chuck RS. Toxic anterior segment syndrome-an updated review. *BMC Ophthalmol* 2018;18:276.
 15. Sengillo SD, Chen Y, Perez Garcia D, Schwartz JS, Grzybowski A, Flynn HA Jr. Postoperative Endophthalmitis and Toxic Anterior Segment Syndrome Prophylaxis: 2020 Update. *Ann Transl Med.* 2020 Nov; 8(22): 1548.
 16. Friling E, Lundström M, Stenevi U, Montan P. Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. *J Cataract Refract Surg.* 2013 Jan;39(1):15-21.
 17. Guía Práctica Clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo, segunda Revisión. Diciembre 2017. ISBN: 978-84-697-9684-9.
 18. Barry P, Seal DV, Gettinby G, Lees F, Peterson M, Revie CV, ESCRS Endophthalmitis Study Group. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: Preliminary report of principal results from a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg.* 2006 Mar;32(3):407-10.
 19. FDA Compounding risk warning. A case of hemorrhagic occlusive retinal vasculitis (HORV) following intraocular injections of a compounded triamcinolone, moxifloxacin, and vancomycin formulation. Apr 2018.
 20. Mensa J; Soriano A. Guía de terapéutica antimicrobiana. 2021. ISBN: 9788488825339
 21. Yoeruek E, Spitze MSr, Saygili O, Tatar O, Biedermann T, Yoeruek E, Bartz-Schmidt KU, Peter Szurma. Comparison of in vitro safety profiles of vancomycin and cefuroxime on human corneal endothelial cells for intracameral use. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Dec;34(12):2139-45.
 22. Haruki T, Miyazaki D, Matsuura K, Terasaka Y, Noguchi Y, Inoue Y, Yamagami S. Comparison of toxicities of moxifloxacin, cefuroxime, and levofloxacin to corneal endothelial cells in vitro. *J Cataract Refract Surg.* 2014 Nov;40(11):1872-8.
 23. Shahar J, Zemel E, Perlman I, Loewenstein A. Physiological and toxicological effects of cefuroxime on the albino rabbit retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Feb 21;53(2):906-14.
 24. Faure C, Perreira D, Audo I. Retinal toxicity after intracameral use of a standard dose of cefuroxime during cataract surgery. *Doc Ophthalmol.* 2015 Feb;130(1):57-63.
 25. Buyukyildiz HZ, Gulkilik, Kumcuoglu Y. Early serous macular detachment after phacoemulsification surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2010 Nov;36(11):1999-2002.
 26. Asbell PA, Colby KA, Deng S, McDonnell P, Meisler DM, Raizman MB, Sheppard JD, Sahm DF. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am J Ophthalmol.* 2008 Jun;145(6):951-958.
 27. Asena L, Akova YA, Goktaş MT, Bozkurt A, Yaşar U, Karabay G, Demiralay E. Ocular pharmacokinetics, safety and efficacy of intracameral moxifloxacin 0.5% solution in a rabbit model. *Curr Eye Res.* 2013 Apr;38(4):472-9. Epub 2013 Feb 1.
 28. Paulo J M Bispo I, Eduardo C Alfonso, Harry W Flynn, Darlene Miller. Emerging 8-methoxyfluoroquinolone resistance among methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis* isolates recovered from patients with endophthalmitis. *J Clin Microbiol.* 2013 Sep;51(9):2959-63.
 29. Juan-Pablo Caeiro, Paul B Iannini. Moxifloxacin (Avelox): a novel fluoroquinolone with a broad spectrum of activity. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2003 Oct;1(3):363-70.
 30. Çiftçi S, Çiftçi L, Dağ U. Hemorrhagic retinal infarction due to inadvertent overdose of cefuroxime in cases of complicated cataract surgery:

- retrospective case series. *Am J Ophthalmol.* 2014 Feb;157(2):421-425.e2.
31. Qureshi F, Clark D. Macular infarction after inadvertent intracameral cefuroxime. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Jun;37(6):1168-9.
 32. Delyfer MN, Rougier MB, Leoni S, Zhang Q, Dalbon F, Colin J, Korobelnik JF. Ocular toxicity after intracameral injection of very high doses of cefuroxime during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Feb;37(2):271-8.
 33. Olavi P. Ocular toxicity in cataract surgery because of inaccurate preparation and erroneous use of 50mg/ml intracameral cefuroxime. *Acta Ophthalmol.* 2012 Mar;90(2):e153-4.
 34. Kędziora W, Żarnowski T. Anaphylactic shock due to Aprokam application to the anterior chamber during cataract surgery – case report. *Klin Oczna.* 2016;118(4):298-300.
 35. Moisseev E, Levinger E. Anaphylactic reaction following intracameral cefuroxime injection during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2013 Sep;39(9):1432-4.
 36. Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 1953 May;36(5):599-619.
 37. Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol.* 1966 Nov;76(5):646-61.
 38. Kim SJ, Belair ML, Bressler NM et al. A method of reporting macular edema after cataract surgery using oct. *Retina* 2008, 28:870-876.
 39. Norton AL, Brown J, Carlson M, Pilger IS, Riffenburgh RS. Pathogenesis of Aphakic Macular Edema. *Am Jour of Ophth* Volume 80, Issue 1, July 1975, Pages 96-101.
 40. Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, Hamilton AM. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology.* 1999 Apr;106(4):663-8.
 41. Sigler E. J., Randolph J. C., Kiernan D. F. Longitudinal analysis of the structural pattern of pseudophakic cystoid macular edema using multimodal imaging. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2016;254(1):43–51.
 42. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005 Apr;31(4):664-73.
 43. Christou CD, Tsinopoulos I, Ziakas N, Tzamalidis A. Intraoperative Floppy Iris Syndrome: Updated Perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2020 Feb 20;14:463-471.
 44. Neff K, Sandoval HP, Fernández de Castro LE, Nowacki AS, Vroman DT, Solomon K. Factors associated with intraoperative floppy iris syndrome. *Ophthalmology* 2009 Apr;116(4):658-63.
 45. Zafar S, Siddiqui M.A.R. Shahzad R. Shahzad M.H. Swept-source optical coherence tomography to screen for macular pathology in eyes having routine cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2017; 43: 324-327
 46. Saleem SM, Pasquale LR, Sidoti PA, Tsai JC. Virtual Ophthalmology: Telemedicine in a COVID-19 Era. *Am J Ophthalmol.* 2020 Aug; 216: 237-242. Published online 2020 Apr 30.
 47. Moreira Neto CA, Moreira Júnior CA, Moreira ATR. Optical coherence tomography in patients undergoing cataract surgery. *Arq Bras Oftalmol.* 2015;78: 241-245.
 48. Do DV, Cho M, Nguyen QD et al. Impact of optical coherence tomography on surgical decision making for epiretinal membranes and vitreomacular traction. *Retina* 2007; 27: 552–6.
 49. Creese K, Ong D, Zamir E. Should macular optical coherence tomography be part of routine preoperative cataract assessment? *Clin Experiment Ophthalmol.* 2012;40: e118–119.
 50. Abdelmassih Y. El-Khoury S. Georges S. et al. Preoperative spectral-domain optical coherence tomography in patients having cataract surgery. *J*

- Cataract Refract Surg. 2018; 44: 610-614
51. Chu JC, Johnston RL, Buscombe C, Sallam AB, Mohamed Q, Yang YC, United Kingdom Pseudophakic Macular Edema Study Group. Risk Factors and Incidence of Macular Edema after Cataract Surgery: A Database Study of 81984 Eyes. *Ophthalmology* 2016 Feb;123(2):316-323.
 52. Grewing, R., and H. Becker. Retinal thickness immediately after cataract surgery measured by optical coherence tomography. *Ophthalmic Surgery and lasers.*, no. 31, 2000, pp. 215-217.
 53. Liu H, Jones RE, Zhao J, ZHANG J, Zhang F. Influence of uncomplicated phacoemulsification on central thickness in diabetic patients: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 2015;10:e0126343.

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

