



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 018-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO INTRAOCULAR DE CARBACOL 0.01 % PARA LA INDUCCIÓN DE MIOSIS INTRAOPERATORIA EN CIRUGÍA DE CATARATA

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Mayo, 2018



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 018-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO INTRAOCULAR DE CARBACOL 0.01 % PARA LA INDUCCIÓN DE MIOSIS INTRAOPERATORIA EN
CIRUGÍA DE CATARATA

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Luis Emmanuel Wong Espejo – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
6. Rafael Velarde Bonilla – Médico Oftalmólogo, Hospital Nacional Eduardo Rebagliati Martins – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso intraocular de Carbacol 0.01 % para la inducción de miosis intraoperatoria en cirugía de catarata. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 018-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

CVR	Calibre de vasos retinianos
DCI	Denominación Común Internacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EEC	Extracción extracapsular de catarata
EMA	European Medicines Association
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
GMC	Grosor Macular Central
GPC	Guía de práctica clínica
MA	Metaanálisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Metaanálisis
OMS	Organización Mundial de la Salud
RS	Revisión sistemática
SAP	Sinequia Anterior Periférica
SSB	Solución Salina Basal
VMT	Volumen Macular Total

CONTENIDO

<u>I.</u>	<u>RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II.</u>	<u>INTRODUCCIÓN</u>	8
A.	<u>ANTECEDENTES</u>	8
B.	<u>ASPECTOS GENERALES</u>	9
C.	<u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CARBACOL</u>	11
<u>III.</u>	<u>METODOLOGÍA</u>	13
A.	<u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	13
B.	<u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	13
C.	<u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	14
<u>IV.</u>	<u>RESULTADOS</u>	15
A.	<u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	16
B.	<u>DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	17
i.	<u>ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS</u>	17
ii.	<u>ESTUDIO DE SERIE DE CASOS</u>	21
<u>V.</u>	<u>DISCUSIÓN</u>	23
<u>VI.</u>	<u>CONCLUSIONES</u>	26
<u>VII.</u>	<u>RECOMENDACIONES</u>	27
<u>VIII.</u>	<u>REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA</u>	28
<u>IX.</u>	<u>ANEXOS</u>	30
	<u>ANEXO N.º 01: Condiciones de Uso</u>	30
	<u>ANEXO N.º 02: Formato de Solicitud/autorización del uso de Carbacol</u>	31

I.

II. RESUMEN EJECUTIVO

- La catarata es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la opacificación del lente cristalino que generalmente ocurre por el envejecimiento, trauma, o alguna enfermedad sistémica, afectando la capacidad visual de la persona. Esta disminución de la capacidad visual o incluso la ceguera, es un problema de salud pública en adultos y adultos mayores. En el Perú, aproximadamente el 0.6 % de la población tiene ceguera, cuya causa en el 47 % de los casos son por las cataratas.
- El tratamiento indicado para la catarata es la intervención quirúrgica, la cual consiste en reemplazar el cristalino opacificado o catarata por un lente intraocular. Hay dos formas de realizar esto, mediante la extracción extracapsular del cristalino opacificado, o mediante la facoemulsificación del cristalino, que consiste en un proceso de destrucción mediante ondas vibratorias ultrasónicas. Luego de ello, se realiza la implantación de un nuevo lente intraocular con soporte capsular, el cual reemplaza al cristalino permitiendo que el paciente vuelva tener una visión adecuada. Posterior a la implantación del lente intraocular se realiza la inducción de miosis pupilar para mantener el lente dentro de la bolsa capsular, evitar la captura del lente por el iris y el prolapso del iris por las heridas operatorias.
- La inducción de miosis luego de una intervención por catarata debe realizarse inmediatamente después de la implantación del lente, por lo que la vía de administración indicada es la inyección intraocular del agente miótico. De este modo, se espera que el efecto miótico se prolongue hasta por 24 horas, mientras que la aplicación tópica de un agente miótico se limita a un efecto que bordea las ocho horas, y sólo se puede realizar en el periodo postoperatorio, por lo que se genera un periodo entre la intervención quirúrgica y la aplicación del agente miótico que expone al paciente a las potenciales complicaciones anteriormente mencionadas.
- Aunque algunos estudios de serie de casos clínicos indican el uso de pilocarpina 2 %, el cual se encuentra disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, este medicamento no ha sido aprobado por la FDA para uso intraocular, sólo para uso tópico, dado que su uso intraocular puede ser tóxico o incrementar el riesgo de infecciones intraoculares. Así, en la actualidad EsSalud no cuenta con un medicamento miótico de uso intraocular autorizado, por lo cual, surge la necesidad de evaluar otras alternativas que pudieran ser de beneficio para dichos pacientes.

- En ese sentido, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad del uso intraocular de carbacol 0.01 % para la inducción de miosis intraoperatoria en las intervenciones quirúrgicas por catarata. Carbacol es un colinérgico o parasimpaticomimético potente, que actúa como agonista del receptor de acetilcolina, inhibiendo la acetilcolinesterasa y estimulando tanto los receptores muscarínicos como nicotínicos, produciendo miosis a través de la constricción del iris y del cuerpo ciliar, y reduciendo la presión intraocular.
- Luego de la búsqueda sistemática realizada, se identificaron dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) Beasley, 1972 y Solomon et al., 1998; y el estudio de serie de casos de Pekel et al., 2014. Si bien estos estudios muestran algunas limitaciones que serán analizadas más adelante, es la evidencia de mayor relevancia en torno al uso de carbacol para la inducción de miosis intraoperatoria en las intervenciones quirúrgicas por catarata.
- Con respecto a la eficacia de carbacol en la inducción de miosis, el estudio de Beasley, 1972 muestra que el efecto miótico a los dos minutos de la inyección intraocular es significativamente mayor en carbacol, con respecto a placebo ($p < 0.01$), y que el efecto miótico persiste por lo menos por 15 horas. Por otro lado, a la séptima semana postoperatoria, se observó una incidencia significativamente menor de sinequias anteriores periféricas (SAP) en el grupo que recibió carbacol (11 %), en comparación al grupo que recibió a placebo (35 %).
- Al analizar el impacto sobre la calidad de vida por parte de carbacol mediante el cuestionario modificado de SF-36, el cual mide la percepción del paciente sobre su estado de salud, el estudio de Solomon et al., 1998 muestra que carbacol incrementa la agudeza visual durante el primer día postoperatorio, con respecto a placebo, y muestra una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de sujetos que pueden descender las escaleras sin ayuda durante la primera semana posterior a la intervención quirúrgica, tanto en un ambiente con luz brillante ($p = 0.007$) o con luz tenue ($p = 0.037$), siendo un potencial factor protector en pacientes con riesgo de presentar caídas accidentales y fractura de caderas.
- Con respecto a los eventos adversos, los estudios evaluados no encontraron casos de inflamación intraocular ni de cefalea frontal. El estudio Pekel et al., 2015 muestra que sólo en el primer día postoperatorio hubo un menor volumen macular total (VMT) y del grosor macular central (GMC) con respecto al volumen preoperatorio. Mientras que, durante el seguimiento (al primer día, a la primera semana y al primer mes) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de edema macular, ni en el calibre de los vasos

retinianos (CVR) al comparar los pacientes que recibieron carbacol con los que no lo recibieron.

- En resumen, la administración de carbacol intraocular genera miosis dentro de los dos minutos de su aplicación intraocular y permanece de manera significativa por lo menos 15 horas ($p < 0.01$). Por otro lado, con respecto a la calidad de vida, el grupo que recibió carbacol al ser comparado con placebo muestra diferencias estadísticamente significativas, con respecto a la agudeza visual al primer día postoperatorio ($p = 0.0263$) y la visión de profundidad a los dos meses de la intervención ($P = 0.025$). Estas diferencias en la agudeza visual, permitiría que un mayor porcentaje de pacientes del grupo que recibió carbacol, con respecto a placebo, logren descender las escaleras sin ayuda durante la primera semana postoperatoria con luz tenue ($p = 0.037$) y con luz brillante ($p = .007$). Finalmente, con respecto a los eventos adversos, el uso de carbacol muestra indicios de reducir el volumen macular total durante el primer día postoperatorio ($p = 0.002$), el cual se encuentra asociado a la presión intraocular e inflamación macular, además, no muestra alteraciones significativas del calibre de los vasos retinianos y, al comparar con placebo, disminuye significativamente la incidencia de SAP (11 % vs 35 %, $p = 0.009$).
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de carbacol, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación.

III.

IV. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad del uso intraocular de carbacol 0.01% para la inducción de miosis intraoperatoria en pacientes operados de cataratas. Así, el médico especialista oftalmólogo Dr. Walter Ayala Bustamante, del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara de donde proviene la solicitud, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico carbacol 0.01% no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Red Prestacional Almenara:

P	Pacientes con indicación de cirugía de catarata y/o glaucoma
I	Carbachol al 0.01% 1.5 mL uso intraocular
C	No hay alternativas
O	La ventaja es que permite inducir la miosis evitando la captura de lente por el iris y además evita el prolapso de iris por las heridas operatorias

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con el médico especialista oftalmólogo Dr. Ayala Bustamante, y el médico especialista oftalmólogo Dr. Velarde Bonilla, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. La reunión inicial y las coordinaciones posteriores ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

P	Paciente con indicación de cirugía de catarata
I	Carbachol al 0.01 % 1.5 mL de uso intraocular
C	Placebo
O	Eficacia (duración de miosis intraoperatoria, disminución de complicaciones postoperatorias) Eventos adversos (Sinequias anteriores periféricas, edema macular) Calidad de vida

B.

C. ASPECTOS GENERALES

La presencia de cataratas es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la opacificación del lente cristalino que generalmente ocurre por el envejecimiento. La disminución de la capacidad visual o incluso la ceguera es un problema de salud pública en adultos y adultos mayores ya que afecta la calidad de vida, incrementa el riesgo de caídas y de muerte. Se calcula que, en el año 2015, a nivel mundial, hubo 36 millones de personas con ceguera y 217 millones con discapacidad visual moderada o severa. De acuerdo con la base de datos “*Global Vision Database*”, las dos principales causas de ceguera a nivel mundial son: cataratas no operadas y los errores refractarios no corregidos. Las cataratas no operadas representan el 25 % de las causas de discapacidad visual moderada a grave, pero el 35 % de las causas de ceguera, siendo la primera causa de ceguera reversible. Por ello es importante el manejo adecuado y oportuno de esta patología severa, pero reversible. En el Perú, aproximadamente el 0.6 % de la población tiene ceguera, cuya causa en el 47 % de los casos son las cataratas. De los casos de ceguera por cataratas, el 37 % vive en las regiones sierra y selva, mientras que el 63 % vive en zonas urbano marginales de la costa (Ching-Yu, Ch. Charumathi, S., 2017; MINSA, 2010; «WHO | Vision impairment and blindness», 2017).

La indicación primaria de la intervención quirúrgica de una catarata se da en casos en que la función visual no permite que la persona cumpla sus necesidades diarias y la cirugía tenga una alta probabilidad de mejorar la visión del paciente o cuando la opacidad del cristalino no permite evaluar el fondo ocular y, por tanto, el manejo de una patología en el segmento posterior. Los dos tipos de intervenciones quirúrgicas más importantes son: la extracción extracapsular de la catarata y la facoemulsificación. Se debe tener en cuenta que en ambas técnicas se emplea carbacol como agente miótico intraoperatorio. La primera técnica produce mayor astigmatismo, brinda menor estabilidad en la refracción y mayor inflamación postoperatoria, pero brinda mayor margen de seguridad, y se indica en casos que presentan un núcleo denso, hay poca dilatación pupilar, haya presencia de sinequias posteriores o la integridad de la zónula se encuentra comprometida (Steinert, R., 2009).

La extracción extracapsular de la catarata consiste en retirar el cristalino de manera manual sin afectar la cápsula, para posteriormente colocar el lente intraocular, siendo esta cirugía empleada en aquellas cataratas duras o donde la facoemulsificación puede conllevar a complicaciones. Mientras que la facoemulsificación, método quirúrgico actualmente más empleado a nivel mundial, consiste la destrucción del cristalino mediante vibraciones con ultrasonido, para luego implantar un nuevo lente intraocular con soporte capsular. Luego de ello, se realiza la inyección de un agente miótico para centralizar la pupila, proteger el endotelio del lente implantado, evitar la captura del lente por el iris y el prolapso del iris por las heridas operatorias (Fishkind, W. (Ed.), 2002, p.267; Steinert, R.(Ed.), 2009, p.107; Solomon, Stewart, Hunt, Stewart, & Cate, 1998).

La inyección intraocular de un agente miótico, luego del retiro de la sustancia viscoelástica y antes del cierre de la herida corneoescleral, permite que el efecto miótico sea prolongado, alrededor de 24 horas, en comparación de la administración tópica. Asimismo, se debe evitar el uso intraocular de medicamentos que originalmente tienen indicación tópica, debido a que presentan preservantes, los cuales podrían ser tóxicos para el endotelio, afectando la irrigación ocular. Durante el periodo postoperatorio temprano puede haber una disminución en la calidad de vida debido al malestar y limitación de la agudeza visual debido al edema corneal (Agarwal, 2006; Fishkind, W., 2002; Fry, Garg, Guitérrez-Camona, Pandey, & Tabin, 2004; Solomon et al., 1998; Steinert, R., 2009). Los agentes mióticos (acetilcolina y carbacol) se emplean para ayudar a reformar la pupila flácida redundante y prevenir la captura del lente intraocular, y ayuda a controlar la presión intraocular en el postoperatorio inmediato (Henderson, B. (Ed.), 2014, p. 245, 290).

Es así como, actualmente no existe un medicamento de uso intraocular aprobado en el Petitorio Farmacológico de EsSalud o como uso fuera de petitorio, para inducir miosis intraoperatoria en la cirugía de catarata. En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso intraocular de carbacol para la obtención de miosis en la cirugía de catarata.

Definición de los términos utilizados en el transcurso del dictamen:

- Agudeza visual: capacidad de percibir y diferenciar dos estímulos visuales separados por un determinado ángulo.
- Sistema de gradación según clasificación gonioscópica Shaffer:
 - o Grado 4 (35° - 45°): ángulo abierto, todas las estructuras visibles hasta la raíz del iris y su unión con el cuerpo ciliar anterior.
 - o Grado 3 (20° - 35°): ángulo abierto hasta espolón escleral. No hay riesgo de cierre del ángulo.
 - o Grado 2 (20°): ángulo estrecho con malla trabecular visible. Posible riesgo de cierre.
 - o Grado 1 (10°): ángulo extremadamente estrecho hasta malla trabecular. Posible riesgo de cierre.
 - o Grado 0 (0°): ángulo cerrado con contacto iridocorneal y no visibilidad de estructuras de ACA.
- Facoemulsificación: técnica quirúrgica para la extracción de cataratas que genera la fragmentación del cristalino mediante una sonda ultrasónica.
- Fóvea: área de la retina donde se enfocan los rayos luminosos, se encuentra especialmente capacitadas para la visión de los colores.
- Grosor macular: distancia vertical entre la interface vítreo-retiniana y el otro borde del epitelio pigmentario retiniano.
- Grosor macular central (GMC): grosor promedio de un área circular de 1 mm de diámetro en el centro de la fóvea.
- Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC): mejor visión posible que una persona pueda demostrar en la cartilla de Snellen, empleando lentes correctores.

- Miosis: contracción anormal permanente de la pupila del ojo.
- Prolapso del iris: presencia del iris por fuera de la herida corneal, de origen traumático o quirúrgico.
- Prueba de recuperación del deslumbramiento: Medición del tiempo de recuperación al deslumbramiento o adaptación de la vista a la dispersión de la luz en el ojo.
- Sinequia ocular anterior (SAP): afección ocular que genera adherencias en la córnea, que puede ser causada por un traumatismo ocular, iritis o iridociclitis, pudiendo llevar a glaucoma.
- Volumen macular total (VMT): Suma de todos los volúmenes de las nueve secciones de la mácula.

D. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CARBACOL

Carbacol, también conocido como carbamilcolina, es un colinérgico o parasimpaticomimético potente, que actúa como agonista del receptor de acetilcolina, inhibiendo la acetilcolinesterasa y estimulando tanto los receptores muscarínicos como nicotínicos, produciendo constricción del iris y del cuerpo ciliar y además reduciendo la presión intraocular. El agente colinérgico fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) en el año 2002 (FDA, 2015).

La etiqueta del medicamento refiere que es de uso intraocular, de un solo uso y puede ser empleado en la cirugía para obtener miosis dos a cinco minutos posterior a la aplicación de 0.5 mL en la cámara anterior, perdurando el efecto miótico por 24 horas. Adicionalmente, reduce la intensidad de la presión intraocular durante las primeras 24 horas posteriores a la cirugía de cataratas. No debe emplearse en personas que presentan hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, y se debe emplear con precaución en personas con falla cardíaca aguda, asma bronquial, úlcera péptica, hipertiroidismo, espasmos gastrointestinales, obstrucción del tracto urinario o enfermedad de Parkinson. Finalmente, los eventos adversos registrados en la etiqueta pueden ser oculares (oscurecimiento corneal, queratopatía bulosa persistente, desprendimiento de retina o iritis postoperatoria) o sistémicos (enrojecimiento, sudoración, dolor ocular, malestar epigástrico, dolor abdominal, contracción vesical y cefalea) (FDA, 2015).

En el Perú, carbacol presenta actualmente un registro sanitario autorizado (R.S.: EE03611) que, aunque se encuentre vencido, dicha autorización permanece prorrogada mientras la Dirección General de Insumos, medicamentos y drogas (DIGEMID) no realice un pronunciamiento que cancele este registro, y por ende se considera como vigentes. Lo cual significa que el medicamento puede ser adquirido. Carbacol es producido por Alcon Laboratories Inc. con procedencia de Estados Unidos

de América, de presentación en viales o frascos de vidrio tipo I incoloro x 1.5 mL en blíster de papel/PVC. El precio del medicamento, con nombre comercial Miostat 0.01 % solución en suspensión tiene un precio mínimo en el sector público de S/ 88.70, siendo de aplicación monodosis.

CUADRO COMPARATIVO DE COSTO DE TRATAMIENTO SEGÚN MEDICAMENTO Y FÓRMULA TERAPÉUTICA

DCI	Especificación técnica	Fórmulas terapéuticas	Costo x unidad (con IGV)
Carbacol	0.5 mL	100 mcg/mL (0.01 %) x 1.5 mL inyectable intraocular	S/ 88.70 (mono dosis)

Fuente de información: Observatorio DIGEMID-MINSA

V. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sin restricción de idioma hasta mayo del 2018. La formulación de la estrategia de búsqueda incluyó los criterios de elegibilidad, los términos controlados propios de cada base y términos libres. Asimismo, se buscaron otros documentos potencialmente elegibles a través de la revisión del listado de referencias de los documentos seleccionados para lectura a texto completo. Por último, la selección de la evidencia siguió el flujograma mostrado en la subsección de resultados. Se incluyeron las siguientes bases de datos electrónicas:

- PubMed-MEDLINE
- Translating Research into Practice (TRIPDATABASE)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- The Cochrane Library
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
- The Scottish Medicines Consortium (SMC)
- The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- The Health Systems Evidence (HSE)

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Los términos MeSH¹ y libres se presentan incluidos en las estrategias de búsqueda sistemática para cada una de las bases consultadas, las cuales se presentan en las tablas 1 al 5. Los términos se combinaron con conectores booleanos de acuerdo con cada base de datos, y se optó por una mayor sensibilidad de acuerdo con el número de registros encontrados inicialmente.

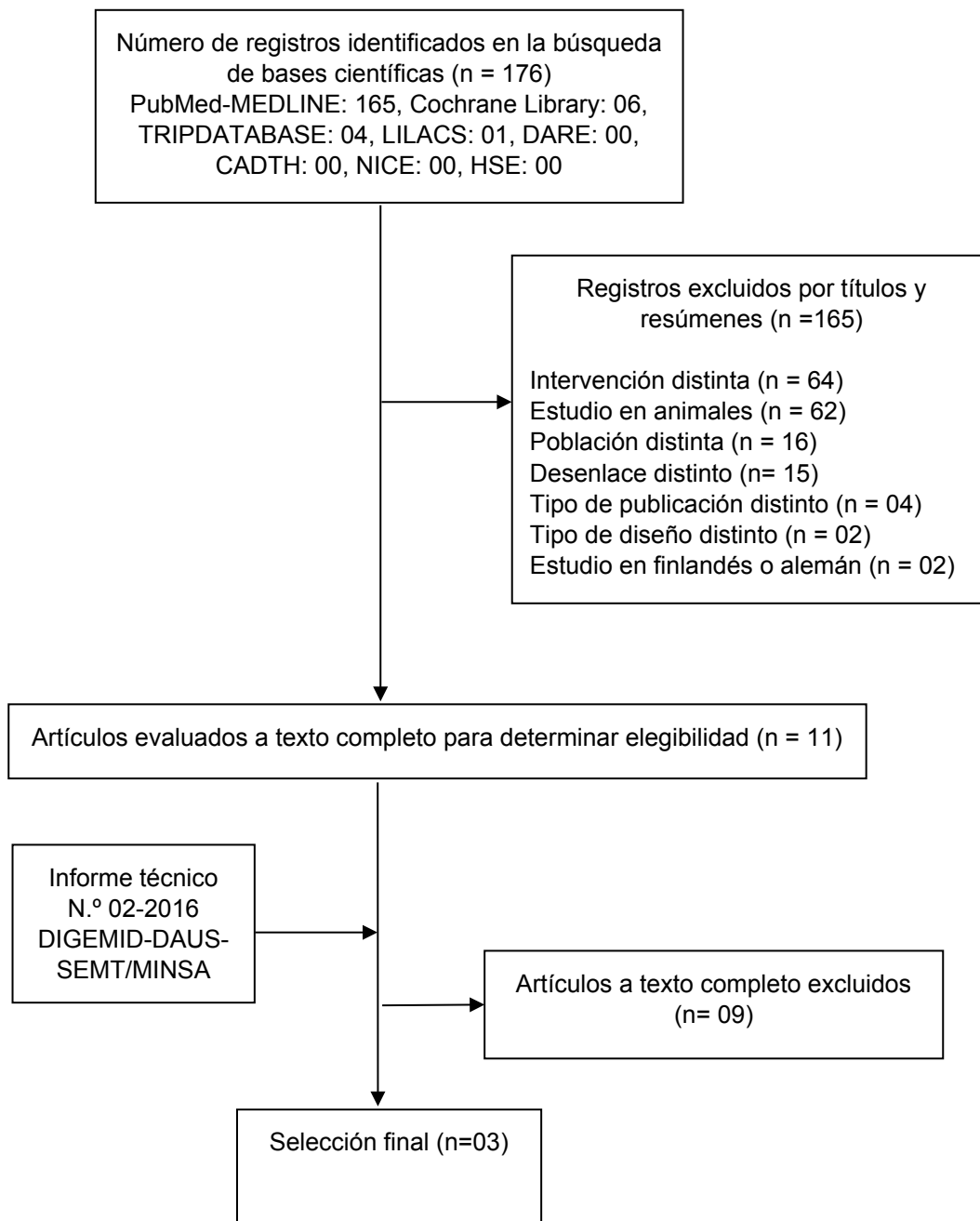
¹Término MeSH: es el acrónimo de Medical Subject Headings, el cual hace referencia a un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA

Para el presente dictamen preliminar se incluyó evidencia que proviene de guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados de fase III. Los registros encontrados en las bases de datos fueron reunidos en un archivo del gestor de referencias EndNote® donde se creó un archivo con extensión *.RIS. A partir de allí se removieron los duplicados, primero de manera automatizada y posteriormente de modo manual. Tras ello se generó un nuevo archivo *.RIS, el cual fue exportado al aplicativo Rayyan® (*Qatar Computer Research Institute, Doha, Qatar*), donde se realizó la selección de los registros a partir de la lectura del resumen y el título. Finalmente, se realizó la exclusión de estudios, teniendo en cuenta el motivo, para luego dar lectura a texto completo de los estudios preseleccionados, culminando con estudios incluidos en el informe final del presente dictamen preliminar.

VI. RESULTADOS

Fig. N.º 01: FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A.

B. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada a la eficacia y seguridad del uso intraocular de carbacol para la obtención de miosis en la cirugía de cataratas hasta la fecha. A continuación, se menciona la evidencia identificada en relación con la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Además, se mencionan los motivos de no inclusión de la evidencia que no fue incluida en la subsección de descripción y evaluación del presente documento.

Guías de práctica clínica

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Una GPC de NICE, “*Cataracts in adults: management*” (2018), no se incluye porque describe el cuidado del paciente que se debe realizar antes, durante y después de la cirugía de forma general, mas no describe el procedimiento quirúrgico en sí.
- Una GPC de “*The Royal College of Ophthalmologists*”, “*Cataract surgery*” (2015), no se incluye porque no describe el procedimiento quirúrgico.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria sobre carbacol.

Ensayos clínicos aleatorizados

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Un ECA sobre el uso de mióticos en cirugía de cataratas (Beasley, 1972).
- Un ECA sobre el uso intraoperatorio de carbacol luego de la facoemulsificación e implantación del lente en la cámara posterior (Solomon et al., 1998).

Estudios serie de casos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Un ECA sobre el efecto de carbacol intracameral sobre la morfología macular y el calibre de los vasos retinianos (Pekel et al., 2015).

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Un ECA que incluye un estudio experimental sobre el uso de carbacol en cirugía de cataratas (Beasley, Borgmann, McDonald, & Belluscio, 1968): por ser un

estudio no controlado y por tanto no compara el efecto miótico de carbacol con placebo.

- Un ECA sobre la asociación entre mióticos intraoculares y la presencia de inflamación postoperatoria (Roberts, 1993); porque no responde la pregunta PICO.
- Un ECA sobre el efecto intraocular de acetilcolina y carbacol en el endotelio corneal (Roszkowska, Ferreri, Squeri, D'Angelo, & Ferreri, 1998): porque no incluyó a placebo como comparador.

Estudios observacionales

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Un estudio retrospectivo sobre el efecto de carbacol intracameral sobre el grosor macular (Demir et al., 2012): porque no aporta mayor evidencia de lo que se encuentra en los ECA descritos.
- Un estudio observacional que evalúa el efecto de agentes mióticos sobre el tamaño de las pupilas (Agarwal et al., 1988): porque tiene una muestra de 15 pacientes y sólo 5 recibieron carbacol, 10 recibieron pilocarpina y la concentración de carbacol no fue la misma que la analizada en este dictamen preliminar.

C. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Al realizar la selección de la evidencia, se obtuvieron dos ECA, el estudio de Beasley et al., 1972; y el estudio de Solomon et al., 1998; y un estudio de serie de casos de Pekel et al., 2014. Estos estudios presentan varias limitaciones como la antigüedad, el bajo número de sujetos de estudio en los ECA y el hecho que el tamaño habitual de las pupilas varía entre las personas (por lo que puede afectar la significancia clínica de los cambios en el tamaño pupilar observados durante el estudio).

i. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Beasley, H.– Miotics in cataract surgery (Beasley, 1972)

El presente estudio es un ECA de fase III, controlado, doble ciego en el cual se realizó la comparación de tres tratamientos (carbacol 0.01 %, acetilcolina 1 % y solución salina balanceada (SSB), esta última empleada como placebo) en 121 pacientes con catarata y con ángulos grado III o IV según la clasificación Shaffer. Los sujetos de estudio fueron sometidos a la extracción de catarata en pupila redonda no complicada y aleatorizados en uno de los tres tratamientos. Se midieron las pupilas previo a la inyección del agente miótico y se observó su accionar de acuerdo con la reducción del

diámetro de las pupilas a los dos y cinco minutos, y a las 15 horas posteriores a la instilación en la cámara anterior de 0.4 y 0.5 mL de la sustancia a ser evaluada. Se emplearon calibres para medir los diámetros horizontales, verticales y el diámetro promedio de las pupilas, mientras que se empleó una lámpara de hendidura para observar la cámara vítrea a los cuatro días, 21 días, y a la séptima semana del periodo postoperatorio. Finalmente, se realizaron exámenes gonioscópicos a la séptima semana del periodo postoperatorio para determinar la presencia de sinequia anterior periférica (SAP), lo cual consiste en la adherencia del iris a la córnea o al cristalino debido a la intervención quirúrgica. Se comparó la eficacia de carbacol como miótico, su efectividad en prevenir la SAP y en preservar la integridad de la cámara vítrea. Se debe tener en cuenta que el estudio no se explaya sobre la metodología llevado a cabo.

Eficacia

Con respecto al efecto miótico, el tamaño pupilar promedio en el momento postextracción inmediato del grupo que recibió SSB fue de 5.0 mm y en el grupo que recibió carbacol fue de 5.2 mm. A los 2 minutos de la inyección intraocular, el tamaño pupilar en el grupo que recibió SSB se redujo en 0.7 mm, mientras que en el grupo que recibió carbacol la reducción pupilar fue de 2.0 mm, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$). A los 5 minutos, el tamaño pupilar en el grupo que recibió SSB se redujo en 0.0 mm, mientras que en el grupo que recibió carbacol la reducción pupilar fue de 0.1 mm. Al evaluar el tamaño pupilar a las 15 horas de la inyección intraocular, el tamaño pupilar en el grupo que recibió SSB presentó un incremento de 0.1 mm, culminando en un tamaño promedio de 4.4 mm, mientras que en el grupo que recibió carbacol presentó una reducción de 0.1 mm, culminando en un tamaño promedio pupilar de 3.1 mm. Si bien el estudio no muestra el valor p de la comparación entre carbacol y placebo, si refiere que el tamaño pupilar en el grupo de acetilcolina (4.2 mm) fue significativamente mayor que carbacol (3.1 mm), mas no que placebo (4.4 mm), por lo que la diferencia entre carbacol y placebo se puede considerar estadísticamente significativo ($p < 0.01$).

Seguridad

En el grupo control la incidencia de sinequias anteriores periféricas (SAP) a las 7 semanas postcirugía fue de 35 %, mientras que en el grupo que recibió carbacol fue de 11 %, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Al evaluar el porcentaje de ojos que presentaron la cámara vítrea intacta a los 48 días, a nivel global, esto sólo ocurrió en el 48 % de ojos, sin haber diferencias estadísticamente significativas entre carbacol (61 %) y placebo (40 %).

Calidad de vida

En este estudio no se analizó el efecto de carbacol sobre la calidad de vida en pacientes intervenidos por catarata.

Análisis crítico

Este estudio compara el efecto de carbacol y placebo sobre el tamaño pupilar a través del tiempo y los posibles eventos adversos. Por un lado, carbacol genera un efecto miótico desde antes de los 2 minutos de su aplicación y lo mantiene después de las 15 horas de ser aplicado de manera intraocular, luego de la intervención quirúrgica por cataratas. Asimismo, carbacol disminuye la incidencia de SAP evaluado a la séptima semana post cirugía, por lo que se puede apreciar que la prolongación del efecto miótico tiene impacto sobre un desenlace de seguridad de relevancia clínica. Este beneficio no se aprecia en la integridad de la cámara vítrea, ya que no se encuentra diferencias estadísticamente significativas entre carbacol y placebo.

Finalmente, se debe tener en cuenta que este estudio no hace referencia a la calibración de los instrumentos que se empleó para realizar la medición del tamaño pupilar, además, el tamaño inicial de las pupilas puede variar en los sujetos de estudio, pudiendo afectar la importancia en la reducción de las pupilas. A pesar de esto, carbacol muestra eficacia en lograr la reducción del tamaño pupilar y reducir eventos adversos (como las sinequias anteriores periféricas), es así como responde la pregunta clínica PICO, sobre la eficacia y seguridad de carbacol intraocular para la inducción de miosis intraoperatoria en cirugía de catarata.

Solomon, K. Stewart, W. Hunt, H. et al. – Intraoperative intracameral carbachol in phacoemulsification and posterior chamber lens implantation (Solomon et al., 1998)

El objetivo del estudio fue evaluar el uso de carbacol intraoperatorio e intracameral asociado a la facoemulsificación posterior a la implantación del lente posterior. La variable principal del estudio fue la disminución de la presión intraocular y las variables secundarias fueron agudeza visual, destello, profundidad del foco visual, paquimetría corneal, análisis corneal y dolor. Estas variables fueron empleadas para determinar la calidad de vida posterior a la intervención quirúrgica. Se llevó a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado, triple ciego (paciente, investigador y personal de salud) en 41 pacientes adultos (un ojo por paciente), dividiéndolos en dos grupos, un grupo recibió placebo y el otro carbacol 0.01 % diluido 50:50, luego de la facoemulsificación y del implante del lente en la cámara posterior. Se excluyeron del estudio los sujetos que presentaban historia de glaucoma, hipertensión ocular o alguna anomalía que evite realizar una tonometría adecuada o tengan conjuntivitis infecciosa o no infecciosa, queratitis, uveítis o antecedente de reacción alérgica o cirugía intraocular convencional hace 3 meses o láser hace un mes, que emplearon medicamentos tópicos, excepto antibióticos o antiinflamatorios, durante la primera semana del ECA. Asimismo, se excluyeron gestantes, madres lactantes, mujeres sin método anticonceptivo que tengan potencial de estar embarazadas, alguna condición médica seria o una condición psiquiátrica.

Cuando un paciente cumplía los criterios para la intervención quirúrgica y posterior a la cirugía, se aplicó una escala objetiva de irritación ocular, mediante el cual se mide la

refracción, la distancia de la agudeza visual, la prueba de destello, focalización de profundidad, paquimetría corneal, tonometría de Goldman, oftalmoscopia dilatada, y el campo visual de Humphrey, así como el cuestionario de estilo de vida SF-36 modificado.

Con respecto al cuestionario SF-36 modificado, este consiste en una escala validada de visión de actividades diarias (Mangione et al., 1992). Sin embargo, ha sido adaptado para este estudio, al incluir preguntas que evalúan el manejo, el uso de transporte público, la facilidad de bajar escaleras, el reconocimiento de caras, uso del televisor, lectura de periódicos y de frascos de medicamentos.

Resultados

Al comparar carbacol con placebo (solución salina balanceada) al primer día postoperatorio, se obtiene una diferencia significativa en la agudeza visual a favor de carbacol de 1.5 líneas de mejora (placebo: 0.25 ± 0.16 vs carbacol: 0.13 ± 0.16 , $p=0.0263$). Con respecto a la prueba de destello, se aprecia una diferencia de una línea de mejora a favor de carbacol frente a placebo, variando según la intensidad del destello, bajo (placebo: 0.30 ± 0.14 vs carbacol: 0.18 ± 0.21 , $p=0.054$), moderado (placebo: 0.35 ± 0.19 vs carbacol: 0.20 ± 0.23 , $p=0.029$) e intenso (placebo: 0.45 ± 0.26 vs carbacol: 0.28 ± 0.24 , $p=0.034$).

Al comparar a la semana y al segundo mes posterior a la intervención quirúrgica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre carbacol y placebo con respecto a agudeza visual en la prueba de destello, paquimetría corneal, prueba de foco de profundidad o dolor ocular. Sólo hubo una diferencia estadísticamente significativa (placebo: 24.4 ± 4.9 vs carbacol: 30.5 ± 10.1 , $p=0.025$) a los dos meses con respecto a la prueba de foco de profundidad a favor de los que recibieron carbacol, dado que en el grupo que recibió placebo, se observó un deterioro progresivo del foco de profundidad, mientras que ocurrió lo contrario en el grupo que recibió carbacol, presentando una mejoría progresiva. Es así que carbacol muestra un beneficio en la agudeza visual que se limita al primer día postoperatorio, y un beneficio en la percepción de profundidad a largo plazo.

Al evaluar el impacto sobre la calidad de vida del uso de carbacol, se observaron diferencias estadísticamente significativas para descender las escaleras sin ayuda durante la primera semana posterior a la intervención quirúrgica, con luz alta ($p=0.007$) o luz baja ($p=0.037$) en los sujetos del grupo de carbacol, en comparación con los que recibieron placebo.

Análisis crítico

Por un lado, si bien el objetivo principal de este estudio fue analizar el efecto de carbacol sobre la presión ocular, también se ha evaluado la mejora en la agudeza visual (una mayor deambulacion con luz intensa y moderada por el uso de carbacol). Por otra parte, al evaluar a los pacientes luego de la primera semana postoperatoria, sólo se aprecian diferencias con respecto al foco de profundidad, donde carbacol se

asocia a una mejora progresiva del foco de profundidad, mientras que, con placebo, se asocia un deterioro continuo del foco de profundidad. En este estudio no se observaron casos de inflamación intraocular ni de cefalea frontal, molestias relacionadas según la literatura con la intervención quirúrgica.

Finalmente, teniendo en cuenta la pregunta PICO, este estudio encuentra que carbachol se asocia a una mejora la agudeza visual en las 24 horas postoperatorio y a una mayor deambulacion y uso de escaleras sin ayuda de manera temprana (primera semana postoperatorio) de los pacientes intervenidos quirúrgicamente por catarata. Sin embargo, también refieren que no encuentran una explicación certera de esto.

ii. ESTUDIO DE SERIE DE CASOS

Pekel, G. Yagci, R. Hacer, S. et al. – Effect of intracameral carbachol in phacoemulsification surgery on macular morphology and retinal vessel caliber (Pekel et al., 2015)

En este estudio el objetivo fue determinar el efecto de carbachol intracameral en la cirugía de facoemulsificación en relación a eventos adversos de interés para esta intervención tales como sobre el grosor de la mácula central (GMC), volumen macular total (VMT), indicadores de inflamación o edema macular y calibre de vaso retinal (CVR). Estos indicadores permiten determinar el grado en que la mácula se encuentra afectada por la inyección intraocular de carbachol. Este estudio prospectivo es una serie de casos de 82 pacientes donde se empleó tomografía de coherencia óptica (TCO) para determinar los cambios en los parámetros mencionados anteriormente (GMC, VMT y CVR). El grupo de estudio (42 ojos) recibió carbachol intracameral, mientras que el grupo control (43 ojos) no. Se realizó una selección aleatorizada de los pacientes a quienes se les administró carbachol. Se excluyeron pacientes que tuvieran historial de cirugía ocular, enfermedad sistémica que incremente el riesgo de inflamación ocular, trauma ocular, uveítis, alteración retinal o glaucoma. Se realizaron mediciones de los parámetros al primer día, a la semana y al mes de la intervención quirúrgica. El grosor macular fue definido como la distancia vertical entre la interface vitreoretiana y el borde externo del epitelio pigmentario retinal.

Seguridad

Se observó que tanto GMC como VMT presentaron una disminución en el grupo que recibió carbachol durante el primer día postoperatorio ($p = 0.003$ y $p = 0.002$ respectivamente). Sin embargo, esta disminución del grosor de la mácula no se aprecia durante la primera semana, ni el primer mes. Con respecto a la presentación de edema macular, medido mediante GMC al primer día ($p=0.25$), en la primera semana ($p=0.80$) y al primer mes ($p=0.95$), se obtuvo que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de carbachol y el grupo control. Esto muestra que el uso de carbachol no genera cambios estadísticamente diferentes con

respecto a la presentación de edema en la mácula central. Con respecto a VMT, se observó disminución en el grupo que recibió carbacol al primer día ($p=0.01$), mas no en la primera semana ($p=0.96$), ni primer mes ($p=0.68$). Esto muestra que carbacol sólo reduce de manera uniforme el edema macular durante el primer día, con respecto al grupo control. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto al CVR, evidenciando la ausencia de secuelas a largo plazo sobre la vasculatura retiniana.

Análisis crítico

El presente estudio analiza una serie de 82 pacientes, de los cuales un grupo recibió carbacol (42 ojos en 41 pacientes) y un grupo control, que no recibió carbacol (41 ojos en 43 pacientes). Se debe tener en cuenta que, si bien el grupo control no recibió placebo, el resto de medicamentos oculares propios de la intervención quirúrgica de cataratas si fue administrado en ambos grupos. Asimismo, se debe tener en cuenta que los desenlaces de este estudio (grosor central y total de la mácula, y el calibre de vasos retinianos) no fueron medidos mediante láser, lo que hubiera brindado datos cuantitativos. Por otro lado, se debe tener en cuenta el factor de la diferencia natural en el tamaño de las pupilas que puede existir entre los sujetos de estudio. Con respecto a la pregunta PICO, este estudio muestra que carbacol disminuye el volumen macular total en el primer día postoperatorio, mientras que posterior a ello no existe diferencias estadísticamente significativas. En los otros indicadores (GMC y CVR) no existen diferencias estadísticamente significativas, mostrando que carbacol no genera cambios estructurales en la mácula central ni en los vasos retinianos, lo que es indicativo de su seguridad. Finalmente, se debe tener en cuenta que este estudio no es un ECA, tipo de estudio que permitiría comparar el efecto de carbacol de manera más fehaciente, a pesar de ello, el presente estudio tipo serie de casos muestra un perfil de seguridad de carbacol adecuado.

VII. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión con la evidencia disponible hasta el mes de mayo, en relación con el uso intraocular de carbacol 0.01 % en comparación con placebo para la inducción de miosis intraoperatoria en pacientes operados de cataratas.

Al realizar la búsqueda de la evidencia se aprecia el reducido número de estudios primarios y la antigüedad de estos. Es así como, se obtienen dos ECA (Beasley, 1972 y Solomon, 1998) y un estudio de serie de casos (Pekel, 2015) como evidencia que fundamentan este dictamen preliminar.

El estudio Beasley et al., 1972, de doble ciego y aleatorizado, realiza la comparación directa entre carbacol y placebo o suero salino balanceado (SSB) en la generación de miosis intraoperatorio. En este estudio realizaron la medición del tamaño pupilar y evaluaron el efecto de carbacol y SSB. Es así, que el tamaño pupilar promedio en el momento postextracción inmediato del grupo que recibió SSB fue de 5.0 mm y en el grupo que recibió carbacol fue de 5.2 mm. A los 2 minutos de la inyección intraocular, el tamaño pupilar en el grupo que recibió SSB se redujo en 0.7 mm, mientras que en el grupo que recibió carbacol la reducción pupilar fue de 2.0 mm. A las 15 horas de la inyección intraocular, el tamaño pupilar en el grupo que recibió SSB presentó un incremento de 0.1 mm, culminando en un tamaño promedio de 4.4 mm; mientras que el tamaño pupilar en el grupo que recibió carbacol presentó una reducción de 0.1 mm, culminando en un tamaño promedio pupilar de 3.1 mm. Estas comparaciones muestran que carbacol tiene mayor efecto miótico que placebo desde su inyección hasta por más de 15 horas. Finalmente, se debe tener en consideración que siempre habrá un posible sesgo de medición, debido al uso de un calibre para realizar la medición del tamaño pupilar, a que el tamaño pupilar reportado se basa en el promedio de la medición del diámetro vertical y horizontal de la pupila, y a que, de por sí, el tamaño pupilar puede tener variaciones naturales entre los sujetos de estudio (Beasley, 1972).

Con respecto a la presencia de sinequias anteriores periféricas (SAP) analizadas a las siete semanas de la intervención quirúrgica, el 35 % de los que recibieron placebo y 11 % de los que recibieron carbacol presentaron SAP, siendo la diferencia estadísticamente significativa (valor p calculado = 0.009). Por otro lado, el estudio refiere no haber encontrado diferencias significativas en la preservación de la integridad de la cámara vítrea durante 48 días postoperatorios (Beasley, 1972).

Acerca de los eventos adversos, el estudio Pekel et al., 2015 analizó el efecto de carbacol intracameral sobre la morfología macular (GMC y VMT) y el calibre de los vasos retinianos (RVC). Es así como al administrar carbacol se observó que sólo se presentaron cambios en el parámetro VMT en el primer día, mientras que con respecto al GMC y el RVC no se observaron cambios. Teniendo en cuenta que la medición de cambios morfológicos en el postoperatorio inmediato no necesariamente son

indicativos del estado de agudeza visual y que no se ha empleado una medición mediante láser de la posible inflamación; se debe interpretar con cautela la disminución del volumen macular y el edema macular durante el primer día postoperatorio en los que recibieron carbacol. Por otro lado, el estudio Solomon et al., 1998, donde fueron intervenidos quirúrgicamente 41 pacientes por cataratas y se evaluó el uso intraoperatorio de carbacol, no reportó casos de inflamación intraocular ni de cefalea frontal (Pekel et al., 2015; Solomon et al., 1998).

Al analizar la agudeza visual en el postoperatorio, el estudio Solomon et al., 1998 muestra que, en comparación con placebo, el uso de carbacol 0.01 % incrementa la agudeza visual en 1.5 líneas en el primer día postoperatorio, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.026$). Mientras que, con respecto a la prueba de destello, se aprecia una mejora de una línea en la agudeza visual a favor de carbacol frente a placebo, siendo estadísticamente significativo para el destello moderado ($p=0.029$) e intenso ($p=0.034$) mas no para el destello bajo ($p=0.054$). Al comparar a la semana y al segundo mes posterior a la intervención quirúrgica no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre carbacol y placebo en la evaluación oftalmológica. Sólo hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.025$) a los dos meses con respecto a la prueba de foco de profundidad a favor de los que recibieron carbacol (Solomon et al., 1998).

Además, el estudio de Solomon et al., 1998 considera los resultados del cuestionario de estilos de vida SF-36 modificado, donde muestra diferencias estadísticamente significativas para descender las escaleras sin ayuda durante la primera semana posterior a la intervención quirúrgica con luz alta ($p=0.007$) o luz baja ($p=0.037$) en los sujetos del grupo de carbacol, en comparación con los que recibieron placebo. La diferencia observada en los sujetos de estudio sobre el descenso de escaleras sin ayuda es importante dado que son personas que se encuentran en riesgo de presentar caídas accidentales y fracturas de cadera (Solomon et al., 1998). A pesar que el efecto se aprecia sólo en el periodo postoperatorio inmediato, y el cuestionario SF-36 se basa en preguntas subjetivas del mismo paciente, carbacol genera un beneficio a nivel de agudeza visual y por tanto en la movilización e independencia de un paciente intervenido quirúrgicamente por cataratas, y puede conllevar a una disminución de complicaciones serias como caídas y fractura de caderas, dado que la intervención quirúrgica se realiza principalmente en adultos mayores.

Por último, se agrega para la discusión del presente dictamen preliminar el Informe Técnico N. ° 002-2016 DIGEMID-DAUS-SEMTS/MINSA, emitido por la DIGEMID como Autoridad Nacional Medicamentos, donde concluyeron que la evidencia disponible sobre carbacol es escasa (recopilaron un ECA y un estudio observacional, que analizó carbacol de distinta concentración y presentó limitaciones por el tamaño de muestra). A pesar de ello, este informe técnico justifica el uso de carbacol inyectable intraocular en la inducción de la miosis durante la cirugía de cataratas (DIGEMID, 2016).

En resumen, se observa que carbacol presenta un efecto miótico dentro de los dos minutos de ser administrado y que persiste de manera significativa por lo menos durante 15 horas (Beasley, 1972). Con respecto a los eventos adversos, al ser comparado con placebo, carbacol disminuye significativamente la incidencia de SAP a las siete semanas de la intervención quirúrgica, mas no hubo diferencias significativas entre placebo y carbacol en la preservación de la integridad de la cámara vítrea (Beasley, 1972). Asimismo, el estudio de Pekel et al., 2015 mostró que carbacol reduce significativamente el grosor macular central y el grosor macular total, en comparación con placebo ($p = 0.003$ y $p = 0.002$ respectivamente), sin embargo, esta diferencia se pierde al ser evaluado a la semana y al mes de la intervención quirúrgica (Pekel et al., 2015). Al evaluar la calidad de vida en el postoperatorio, el estudio de Solomon et al., 1998 muestra que carbacol genera un incremento en la agudeza visual durante el primer día postoperatorio, un efecto positivo a largo plazo (dos meses) en la prueba de foco de profundidad y un incremento del porcentaje de sujetos de estudio que descienden las escaleras sin ayuda durante la primera semana posterior a la intervención quirúrgica con luz alta ($p=0.007$) o luz baja ($p=0.037$), evaluado mediante el cuestionario de estilo de vida SF-36 modificado (Solomon et al., 1998).

Si bien los estudios encontrados presentan ciertas limitaciones para poder valorar la metodología, al incluir un estudio de serie de casos, no explicitar el análisis estadístico, o presentar cierta antigüedad, son la única evidencia disponible. Estos estudios muestran que carbacol es un medicamento que genera miosis intraoperatoria de manera eficiente, al ser comparado con placebo y reduce la ocurrencia de eventos adversos como SAP, por lo que se aprueba el uso intraocular de carbacol 0.01 % para la inducción de miosis intraoperatoria en cirugía de catarata dado que actualmente no se cuenta con un medicamento de aplicación intraocular que permita inducir miosis intraoperatoria, y de este modo disminuir las posibles complicaciones postoperatorias de las intervenciones por cataratas. Finalmente, se debe insistir en realizar nuevas ECA y de largo plazo, para confirmar los beneficios de carbacol y ampliar los estudios sobre los posibles eventos adversos.

VIII. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar muestra la evidencia disponible hasta mayo 2018 con respecto al uso intraocular de carbacol 0.01 % en comparación con placebo para la inducción de miosis intraoperatoria en pacientes operados de cataratas.
- No se encontraron guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas ni evaluaciones de tecnologías sanitarias que respondan la pregunta PICO de la presente evaluación. Finalmente, se identificaron dos ECA y un estudio de serie de casos como sustento para la elaboración del presente dictamen preliminar.
- Al evaluar la eficacia de carbacol en la inducción de miosis, el estudio Beasley, 1972 muestra que carbacol genera miosis dentro de los dos minutos de ser aplicado y que su efecto perdura por más de 15 horas. Esto se traduce en una menor incidencia de SAP a la séptima semana postoperatorio, con respecto a placebo. Aunque no se aprecia diferencia en la conservación de la integridad de la cámara vítrea.
- Con respecto a los eventos adversos, los estudios evaluados no observaron casos de inflamación intraocular ni de cefalea frontal, mientras que el estudio Pekel et al., 2015 muestra que carbacol disminuye el volumen macular total (VMT) y el grosor macular central (GMT) en el primer día postoperatorio, mas no en la primera semana, ni primer mes. Por otro lado, no se ve afectado el calibre de los vasos retinianos (CVR). Estos resultados muestran una cierta protección ante el edema macular en el postoperatorio inmediato y ausencia de secuelas en la morfología macular, sin embargo, se debe tener en cuenta el posible sesgo de medición que conlleva.
- En resumen, carbacol es un agente miótico que inicia su acción dentro de los dos minutos de su inyección, manteniendo su efecto por más de 15 horas, generando un beneficio en el periodo postoperatorio inmediato en la agudeza visual y en el volumen macular total. Asimismo, los estudios no reportan eventos adversos como edema macular, cefalea, y, por el contrario, refieren una reducción en la incidencia de SAP, mas no hay una diferencia en la preservación de la integridad de la cámara vítrea, al ser comparado con placebo. Con respecto a la calidad de vida en el postoperatorio, se observa un inicio más temprano de la deambulaci3n y autonomía en el uso de las escaleras, lo que podría tener un impacto positivo en el estilo de vida de los pacientes intervenidos.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de carbacol, según lo establecido en el

Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación.

IX. RECOMENDACIONES

Al considerarse la oportunidad de contar con el medicamento carbacol 0.01 % intraocular como parte de las cirugías de catarata y recambios de lentes intraoculares, de forma que no altere la oportunidad de tratamiento quirúrgico, el médico especialista tratante deberá completar el formato de solicitud/autorización de uso de carbacol (Anexo N.° 02), en el que conste el cumplimiento de las condiciones descritas en el Anexo N.° 01, y posterior a la cirugía deberá enviar dicho Anexo N° 02 al Comité Farmacoterapéutico en el plazo máximo de 72 horas útiles para regularizar el procedimiento de autorización. El flujo exacto del uso del producto será coordinado y gestionado internamente por cada establecimiento de salud.

X. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Agarwal, A. (2006). *Phaco Nightmares: Conquering Cataract Catastrophes*. SLACK Incorporated. Recuperado a partir de https://books.google.com.pe/books?id=TZWlgXHMBcGc&pg=PA117&lpg=PA117&dq=Agarwal+miotic+cataract&source=bl&ots=cUONgROSZd&sig=I_S7uUKpy4F3MHIhhtSsx-bliAI&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjLroLZ4enZAhWS71MKHQdXDtIQ6AEIVDAG#v=onepage&q&f=false

Beasley, H. (1972). Mitotics in cataract surgery. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 88(1), 49-51.

Beasley, H., Borgmann, A. R., McDonald, T. O., & Belluscio, P. R. (1968). Carbachol in cataract surgery. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 80(1), 39-41.

Ching-Yu, Ch. Charumathi, S. (2017). Global causes of vision loss in 2015: are we on track to achieve the Vision 2020 target?

Demir, M., Oba, E., Dirim, B., Can, E., Odabasi, M., & Ozdal, E. (2012). Effect of intracameral carbachol given during cataract surgery on macular thickness. *International Ophthalmology*, 32(5), 413-416. <https://doi.org/10.1007/s10792-012-9579-4>

DIGEMID. (2016). Carbachol.

FDA. (2015). Carbachol.

Fishkind, W. (2002). *Complications in phacoemulsification. Avoidance, recognition, and management*. New York: Thieme.

Fry, L. L., Garg, A., Guitérrez-Camona, F., Pandey, S. K., & Tabin, G. (2004). *Clinical Practice in Small Incision Cataract Surgery*. CRC Press.

MINSA. (2010). Situación epidemiológica de la salud ocular del Perú. Recuperado 9 de febrero de 2018, a partir de https://www.minsa.gob.pe/portalweb/06prevencion/prevencion_2.asp?sub5=12

Pekel, G., Yagci, R., Acer, S., Cetin, E. N., Cevik, A., & Kasikci, A. (2015). Effect of intracameral carbachol in phacoemulsification surgery on macular morphology and retinal vessel caliber. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 34(1), 42-45. <https://doi.org/10.3109/15569527.2014.903572>

Roberts, C. W. (1993). Intraocular miotics and postoperative inflammation. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 19(6), 731-734.

Roszkowska, A. M., Ferreri, G., Squeri, C. A., D'Angelo, P., & Ferreri, F. M. (1998). Effect of intraocular acetylcholine and carbachol on the corneal endothelium. In vivo comparative study. *Ophthalmologica. Journal International D'ophtalmologie. International Journal of Ophthalmology. Zeitschrift Fur Augenheilkunde*, 212(6), 407-409.

Solomon, K. D., Stewart, W. C., Hunt, H. H., Stewart, J. A., & Cate, E. A. (1998). Intraoperative intracameral carbachol in phacoemulsification and posterior chamber lens implantation. *American Journal of Ophthalmology*, 125(1), 36-43.

Steinert, R. (2009). *Cataract Surgery: Expert Consult* (3rd Edition). Saunders Elsevier.

WHO | Vision impairment and blindness. (2017). Recuperado 9 de febrero de 2018, a partir de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/>

XI. ANEXOS

ANEXO N.º 01: Condiciones de Uso

El paciente considerado para recibir carbacol 0.01 % debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* en el Anexo N.º 02 del presente, por cada paciente específico):

Diagnóstico / condición de salud	Pacientes con indicación de cirugía de catarata (uso intraoperatorio), incluye además indicaciones de cirugía compuesta (como catarata y glaucoma). o Pacientes con indicación de cirugía de recambio de lente(s) intraoculare(s) por antecedente de cirugía de catarata (uso intraoperatorio).
Grupo etario	Sin restricción
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Mono dosis
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	No presentar falla cardíaca aguda, asma bronquial, úlcera péptica, hipertiroidismo, espasmos gastrointestinales, obstrucción del tracto urinario o enfermedad de Parkinson
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente de solicitud del medicamento	Indicación de cirugía de catarata o de recambio de lente(s) intraoculare(s).
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento o al seguimiento con el Anexo N.º07 de la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016	<ul style="list-style-type: none"> • Registro de complicaciones postoperatorias (captura del lente por el iris, protrusión del iris por la herida operatoria). • Prueba de agudeza visual • Observación con lámpara de hendidura de posición de lente implantado. • Eventos adversos (Sinequias anteriores periféricas, edema macular)

*Médico especialista en Oftalmología

IMPORTANTE: Al considerarse la oportunidad de contar con el medicamento como parte de las cirugías de catarata y recambios de lentes intraoculares, de forma que no altere la oportunidad de tratamiento quirúrgico, el médico especialista tratante deberá completar el formato de solicitud/autorización de uso de carbacol (Anexo N.º 02), en el que conste el cumplimiento de las condiciones descritas en el Anexo N.º 01, y posterior a la cirugía deberá enviar dicho Anexo N.º 02 al Comité Farmacoterapéutico en el plazo máximo de 72 horas útiles para regularizar el procedimiento de autorización. El flujo exacto del uso del producto será coordinado y gestionado internamente por cada establecimiento de salud.

ANEXO N.º 02: Formato de Solicitud/autorización del uso de Carbacol

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 018-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO INTRAOCULAR DE CARBACOL 0.01 % PARA LA INDUCCIÓN DE MIOSIS INTRAOPERATORIA EN
 CIRUGÍA DE CATARATA

APELLIDO PATERNO	APELLIDO MATERNO	PRIMER NOMBRE	SEGUNDO NOMBRE
N° HISTORIA CLINICA	FECHA - HORA DE PRESCRIPCIÓN	CONCENTRACION	PRESENTACION
CONDICIONES DE USO	CUMPLE	OBSERVACIONES	
Diagnóstico/condición de salud:			
• Paciente con indicación de cirugía de catarata (uso intraoperatorio), incluye indicaciones de cirugía compuesta (como catarata y glaucoma).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Paciente con indicación de cirugía de recambio de lente(s) intraocular(es) por antecedente de cirugía de catarata (uso intraoperatorio).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Grupo Etario:		Precisar:	
Condición clínica del paciente para ser NO apto de recibir el medicamento*:			
• Falla cardiaca aguda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Asma bronquial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Úlcera péptica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Hipertiroidismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Espasmos gastrointestinales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Obstrucción del tracto urinario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Enfermedad de Parkinson	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Indicación de cirugía de catarata (Orden):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Precisar:

* De presentar algunas de las condiciones clínicas descritas, debe revalorarse si el paciente debe recibir dicho medicamento.

FECHA

FIRMA Y SELLO DE MEDICO