



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

Inyección intravítrea de una preparación comercial de moxifloxacino y dexametasona combinada, para el tratamiento de endoftalmitis bacteriana aguda, posterior a cirugía de catarata

TESIS  
Que para obtener el título de  
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:  
José Arturo Oyervides Alvarado

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES  
Gerardo García Aguirre  
Raúl Vélez Montoya

Ciudad de México, Octubre 2019

**PROYECTO GENERAL**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

GRUPO MEXICANO DE ESTUDIO DE ENDOFTALMITIS  
-Mexican Endophthalmitis Study Group (MEX-ESG)

**Directores:**

García- Aguirre, Gerardo. MD, SN1<sup>1,2</sup>  
Salcedo-Villanueva, G. MD<sup>1</sup>  
Velez-Montoya, R. MD<sup>1</sup>

**Estadística y Metodología:**

Jans Fromow-Guerra, MD, PhD<sup>1</sup>.

**Afiliación:**

1. Departamento de Retina. Asociación para Evitar la Ceguera en México. “Hospital Dr. Luis Sanchez Bulnes”, IAP. Ciudad de México. México 04030.
2. Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

**Centro:** *Asociación para Evitar la Ceguera en México IAP.*

**Autores Principales por Protocolo:**

Investigador principal: José Arturo Oyervides-Alvarado, MD.

Adscrito responsable: José Gerardo García Aguirre, MD.

## Índice

<b>Información de contacto .....</b>	<b>3</b>
<b>Definiciones .....</b>	<b>4</b>
<b>Abreviaciones.....</b>	<b>8</b>
<b>Título y objetivos .....</b>	<b>9</b>
<b>Definición del problema y pregunta de investigación.....</b>	<b>10</b>
<b>Antecedentes .....</b>	<b>11</b>
<b>Hipótesis, materiales y métodos.....</b>	<b>15</b>
<b>Población, criterios de inclusión y exclusión .....</b>	<b>16</b>
<b>Medidas de resultado, variables.....</b>	<b>14</b>
<b>Cálculo de Muestra y Diseño Estadístico.....</b>	<b>18</b>
<b>Método .....</b>	<b>18</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>19</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>21</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>21</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>22</b>

## Información de Contactos

- José Arturo Oyervides-Alvarado.  
Investigador principal.  
Médico residente de oftalmología. APEC  
Teléfono: + 52 1 (81) 10455073  
Correo electrónico: pepeoyer@gmail.com
- Gerardo García-Aguirre.  
Investigador asociado.  
Adscrito al departamento de Retina. APEC.  
Teléfono: +52 1 (55) 52179465  
Correo electrónico: jerry\_gar\_md@yahoo.com
- Raúl Velez-Montoya.  
Investigador asociado.  
Adjunto al departamento de Retina. APEC.  
Teléfono: + 52 1 (55) 54367335  
Correo electrónico: rvelezmx@yahoo.com
- María del Pilar Alfaro-Goldaracena.  
Investigador principal.  
Medico residente de oftalmología. APEC  
Teléfono: + 52 1 (444) 8600402  
Correo electrónico: pilyaga@gmail.com
- Guillermo Salcedo-Villanueva  
Investigador asociado.  
Adscrito al departamento de Retina. APEC.  
Teléfono: +52 1 (55) 29227190  
Correo electrónico: salcedovilla@gmail.com
- Jans Fromow-Guerra  
Investigador asociado.  
Adscrito al departamento de Retina. APEC.  
Teléfono: +52 1 (55) 54521301  
Correo electrónico: fromow@me.com
- Departamento de Retina. APEC  
Teléfono: +52 (55) 10841400. Ext: 117  
Correo electrónico: retinamex@yahoo.com

## Definiciones

### **Endoftalmitis bacteriana aguda postquirúrgica, secundaria a cirugía de catarata:**

Infección intraocular ocasionada por un agente bacteriano dentro de los primeros 10 días posteriores a cirugía de catarata; diagnosticada a través de los datos clínicos característicos de la enfermedad (disminución de agudeza visual, dolor; celularidad en cámara anterior, haze vítreo, edema corneal, hiperemia conjuntival) y corroborada o no a través de cultivo microbiológico de humor vítreo.

### **Criterios de respuesta a los antibióticos intravítreos (Protocolo1):**

Mejoría en 3 de 5 de los siguientes criterios (ver manual de operaciones):

- AV: Mejoría de por lo menos 1 línea de Snellen.
- Dolor: Disminución de 2 grados en EVA o pasar de grado 1 a grado 0.
- Hipopion: Disminución de por lo menos 0.5 mm de altura.
- Haze vítreo: Disminución de por lo menos 1 grados o pasar de grado 0.5 a grado 0
- Edema corneal: Disminución de por lo menos 2 grados o pasar de grado 1 a grado 0.

### **Criterios de empeoramiento de endoftalmitis (retratamiento con antibiótico intravítreo o suspensión de protocolo y vitrectomía (Protocolo 1 a 3. Máximo 3 dosis):**

Presencia de cualquiera de los anteriores (ver manual de operaciones):

- AV: Sin cambio o disminución de por lo menos 1 líneas (Snellen)
- Dolor: Sin cambio o aumento de 1 grados en EVA o pasar de grado 9 a grado 10
- Hipopion: Aumento de por lo menos 1 mm
- Haze vítreo: Aumento de por lo menos 1 grado o pasar de grado 3 a grado 4

### **Criterios de respuesta a la vitrectomía (Sólo Protocolo 3):**

Mejoría en 2 de 3 de los siguientes datos clínicos evaluados a las 72 horas posteriores a la intervención quirúrgica (ver manual de operaciones):

- Edema corneal: Disminución de 2 grados o alcanzar el grado 0 de edema.
- Hipopion: Disminución de por lo menos 1 mm.
- Celularidad en CA: Disminución de 2 grados o alcanzar el grado 0 de celularidad.

### **Criterios de resolución de la enfermedad:**

- Ausencia de:
  - Hipopión
  - Edema corneal
  - Dolor
- Sin empeoramiento de:
  - Haze vítreo: Aumento de por lo menos 1 grado o pasar de grado 3 a grado 4 (empeoramiento).

**Anafilaxis:** Reacción multisistémica aguda, potencialmente fatal, ocasionada por la liberación de mediadores químicos procedentes de mastocitos y basófilos. Involucra más comúnmente a los sistemas cutáneo (urticaria, angioedema, hiperemia, prurito, aumento de

temperatura), respiratorio (congestión nasal, coriza, rinorrea, broncoespasmo, sibilancias, dificultad respiratoria, tos), cardiovascular (mareo, debilidad, síncope, dolor torácico, palpitaciones), gastrointestinal (disfagia, náusea, vómito, diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal), y neurológico (cefalea, mareo, visión borrosa, convulsiones).

**Ceguera congénita:** Déficit en la función visual, con capacidad visual de 20/400 o menor desde el nacimiento.

**Células en cámara anterior:** Visualización de células de características inflamatorias en cámara anterior con lámpara de hendidura, siguiendo el procedimiento descrito en el Anexo D del Manual de Procedimientos.

**Mejoría de la celularidad en cámara anterior:** Disminución de 2 grados o alcanzar el grado 0 de celularidad en la escala descrita en el manual de procedimientos.

**Edema corneal:** Edema (retención de líquido) en el estroma corneal, por descompensación de los mecanismos de deshidratación, lo cuales son llevados a cabo por el endotelio. El daño endotelial puede ser primario (distrofias endoteliales) o secundario (inflamación, trauma, hipoxia, cirugía). Además puede ocurrir con endotelio normal cuando la presión intraocular está muy elevada o posterior a daño epitelial importante. Se clasifica de la siguiente manera: 0+ córnea clara, 1+ edema leve únicamente visible con lámpara de hendidura, 2+ detalles del iris aún visibles, 3+ detalles del iris borrosos, 4+ opacidad severa en la que no se pueden observar las estructuras de la cámara anterior.

**Mejoría del edema corneal:** Disminución de 2 grados o alcanzar el grado 0 de edema.

**Edema macular crónico:** Acumulación de fluido extracelular en la región macular con engrosamiento de la misma, por disrupción de la barrera hemato-retiniana; con duración mayor o igual a 3 meses. Dentro de sus etiologías se encuentran: retinopatía diabética, cirugía, membrana epirretiniana, distrofia retiniana hereditaria, medicamentos (epinefrina), retinopatía hipertensiva y degeneración macular relacionada a la edad exudativa, entre otras.

**Efecto adverso:** Cualquier respuesta a algún medicamento o procedimiento que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales de profilaxis, diagnóstico o tratamiento; o bajo los lineamientos de procedimiento habituales, en caso de tratarse de un procedimiento.

**Efecto adverso de la vitrectomía:** Cualquier complicación o respuesta al tratamiento quirúrgico (vitrectomía vía pars plana) que es nociva, tales como: sangrado, infección, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, hemorragia supracoroidea, neuropatía óptica, fototoxicidad, hipotonía, aumento de la presión intraocular, entre otros.

**Efecto adverso del medicamento:** Cualquier respuesta a algún medicamento (moxifloxacino o dexametasona) que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales de profilaxis, diagnóstico o tratamiento. En el caso del moxifloxacino, los más comunes cuando la administración del medicamento es sistémica son: los gastrointestinales como náusea o diarrea, disminución de la amilasa sérica, disminución de basófilos, eosinófilos en la biometría hemática, falla renal aguda, entre otros; sin embargo, con su uso intravítreo, no se han reportado efectos adversos cuando la concentración se encuentra por debajo de 150 µg/mL. Si se utiliza a concentraciones cercanas a 500 µg/mL podría

ocasionar necrosis focal retiniana. En cuanto a la dexametasona, los efectos adversos más comunes son elevación de la presión intraocular y catarata.

**Efecto adverso serio:** Cualquier respuesta a algún medicamento o procedimiento que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales de profilaxis, diagnóstico o tratamiento; o bajo los lineamientos de procedimiento habituales, el cual compromete de forma importante la visión o la vida del paciente. Tales como desprendimiento de retina extenso, anafilaxia o muerte.

**Enfermedades de la superficie ocular:** Patologías que afectan la superficie de la córnea, tales como ojo seco, síndrome de Sjögren, rosácea, síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide ocular, quemaduras térmicas o químicas, entre otros; las cuales impidan una correcta toma de la agudeza visual.

**Enfermedades inflamatorias oculares:** Conjunto de patologías que involucran inflamación de los tejidos oculares tales como uveítis, escleritis, epiescleritis, neuritis óptica, vasculitis retiniana, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, Sarcoidosis, entre otros; las cuales pueden llegar a representar un elemento de confusión en nuestro estudio.

**Escala visual análoga del dolor:** Escala que permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente, la cual consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuya longitud se encuentran las expresiones de un síntoma, en este caso, dolor. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad. Se gradúa de la siguiente manera: Dolor leve si el paciente puntúa el dolor como menor de 3; dolor moderado si la valoración se sitúa entre 4 y 7 y dolor severo si la valoración es igual o superior a 8.

**Glaucoma avanzado:** Definido de acuerdo a la escala de Hodapp-Parrish-Anderson como la presencia de por lo menos uno de los siguientes criterios:

- $\geq 50\%$  -  $< 75\%$  de puntos en el gráfico de probabilidad de la desviación en patrón por debajo del nivel del 5%
- $\geq 25\%$  -  $< 50\%$  de puntos en el gráfico de probabilidad de la desviación en patrón por debajo del nivel del 1%
- Cualquier punto en los 5° centrales con 0dB
- Ambos hemisferios con puntos  $< 15\text{dB}$  en los 5° centrales.

**Haze vítreo:** Presencia de células en el vítreo, lo cual ocasiona un efecto de "niebla" e impide la visualización correcta de las estructuras oculares posteriores al mismo. Se clasifica de acuerdo al "*Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group (SUN)*" en 0+ ausente; 0.5+ trazas; 1+ Vasos retinianos y nervio óptico claros, capa de fibras nerviosas borrosa; 2+ Nervio óptico y vasos retinianos borrosos; 3+ Nervio óptico visible; 4+ Nervio óptico no visible.

**Hiperemia conjuntival:** Enrojecimiento de los ojos debido a la vasodilatación y aumento de flujo sanguíneo de la red vascular conjuntival. Se puede clasificar de acuerdo a su intensidad en: 0+ Ausente; 1+ Leve; 2+ Moderada; 3+ Severa.

**Hipopion:** Acumulación de leucocitos y fibrina en la cámara anterior como resultado de una reacción inflamatoria. Se puede clasificar de acuerdo a los milímetros de altura medidos con lámpara de hendidura, de acuerdo a lo descrito en el Anexo G del protocolo.



**Mejoría del hipopion:** Disminución de por lo menos 1 mm de altura medido en cámara anterior con lámpara de hendidura de acuerdo a lo descrito en el manual de procedimientos.

**Patología corneal:** Cualquier patología que incluya la córnea, tales como (pero no limitadas a) queratitis infecciosas y no infecciosas, úlceras, ectasias, distrofias, degeneraciones, queratopatías metabólicas, entre otras.

**Patología retiniana macular:** Cualquier enfermedad que incluya la mácula, tales como (pero no limitadas a) degeneración macular relacionada con la edad, edema macular de cualquier etiología, agujero macular, membrana epirretiniana, entre otras.

**Presión intraocular:** Presión que ejercen los diferentes fluidos y tejidos contenidos en el ojo, los cuales mantienen el tono normal del mismo. Los valores normales de presión van de 10 - 21 mmHg tomados por tonometría por aplanamiento tal y como está descrito en el Anexo C del Manual de Procedimientos del protocolo.

**Hiperreactor a esteroides:** Aumento de la presión intraocular basal mayor o igual al 25% o a 6mmHg, posterior al uso de corticoesteroides por cualquiera de sus vías de administración.

**Saturación de color:** Representación en diferentes escalas de grises de los ecos captados a través del transductor del ecógrafo. Representándose las imágenes anecoicas (sin ecos) en negro y, conforme aumentan los ecos, cada vez en tonos de grises más intensos (más blancos). La medición de la saturación del color gris en estas imágenes se realiza a través de programas de análisis de imagen como el ImageJ® o el ImagePro®, los cuales se encuentran validados y estandarizados en escalas internacionales y son ampliamente utilizados en Ingeniería, Física y Medicina.

**Vitrectomía vía pars plana:** Procedimiento quirúrgico en el cual se remueve el humor vítreo utilizando como vía de entrada para los instrumentos la pars plana del cuerpo ciliar.

### **Lista de Abreviaturas**

**CRF:** *Case Report Form* o formato de reporte de caso.

**DXT:** Dexametasona

**EVS:** *Early Vitrectomy Study* o estudio de vitrectomía temprana.

**HORV:** *Hemorrhagic occlusive retinal vasculitis* o vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica.

**IAP:** Institución de Asistencia Privada.

**Mex-ESG:** *Mexican Endophthalmitis Study Group* o grupo mexicano de estudio de endoftalmitis.

**mmHg:** Milímetros de mercurio.

**MXF:** Moxifloxacino.

**VAN:** Vancomicina.

**V+C:** Vancomicina más Ceftazidima.

**UFC:** Unidades formadoras de colonias.

## Protocolo

**TÍTULO:** Inyección intravítrea de una preparación comercial de moxifloxacino y dexametasona combinada, para el tratamiento de endoftalmitis bacteriana aguda, posterior a cirugía de catarata.

### **OBJETIVOS:**

#### **Objetivo principal**

Evaluar la respuesta terapéutica de la inyección intravítrea de una preparación comercial de moxifloxacino (MXF) más dexametasona (DXT) combinada en el tratamiento de endoftalmitis bacteriana aguda posterior a cirugía de catarata.

#### **Objetivos específicos**

- **Principal:** Establecer que el modelo de tratamiento (esquema) propuesto por el Mex-ESG para el manejo médico de la endoftalmitis bacteriana aguda post cirugía de catarata es capaz de lograr una agudeza visual mejor corregida mayor o igual a 20/100 en más del 80% de los pacientes. (72% en EVS).
  - Evaluar la agudeza visual mejor corregida del día 0 al día 5, al mes, a los 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y a los 9 meses posteriores al uso de MXF + DXT en endoftalmitis bacterianas post-cirugía de catarata, utilizando los nuevos criterios de tratamiento y retratamiento propuestos por el Mex-ESG (ver metodología)
  - Demostrar que la proporción de ojos que mejoran 3 líneas o más de visión posterior a la inyección de la combinación intravítrea es igual o mayor al 50% de los ojos inyectados a los 9 meses de seguimiento.
- **Secundario:** Demostrar que, la proporción de pacientes que requieren vitrectomía para la resolución de la endoftalmitis aguda con el esquema propuesto de inyecciones intravítreas de la preparación comercial de MXF + DXT combinada, es menor a 2.7%. (5.4% en EVS).
- **Secundario:** Establecer la velocidad de la resolución en días de la endoftalmitis con el uso de la inyección intravítrea de la preparación comercial de MXF + DXT combinada.
- **Secundario:** Reportar la seguridad y eficacia de la inyección intravítrea según el total de complicaciones relacionadas al uso de la combinación comercial de MXF + DXT en pacientes con diagnóstico de endoftalmitis bacteriana aguda posterior a cirugía de catarata.

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.**

No existen guías actualizadas para el tratamiento (quirúrgico o médico), y retratamiento de la endoftalmitis en cualquiera de sus formas. El tratamiento antibiótico actual de la endoftalmitis post cirugía de catarata se basa en los resultados obtenidos del estudio “EVS: Early Vitrectomy Study” (1995, NCT00000130) e incluye la preparación y administración intravítrea simultánea de dos antibióticos: Vancomicina y Ceftazidima (V+C). En nuestro medio, los principales patógenos involucrados en esta infección presentan altas tasas de resistencia a la vancomicina (VAN). Además, los crecientes reportes en la literatura sobre efectos adversos graves provocados por la VAN, exhortan a la búsqueda de antibióticos más efectivos y seguros. Por otro lado, la respuesta inflamatoria del cuerpo participa de manera importante en el daño a la retina; la dexametasona (DXT) se ha utilizado en el pasado con la finalidad de modular la inflamación y evitar el daño secundario. Ya que la endoftalmitis es una enfermedad grave, con pronóstico muy reservado y que potencialmente puede afectar a cualquier paciente sometido a cirugía de catarata; es imperativo contar con un esquema de manejo antibiótico efectivo que se base en la evidencia científica más reciente. De tal forma que se pueda ofrecer el mejor pronóstico posible a los pacientes afectados con dicha enfermedad.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la respuesta terapéutica de la inyección intravítrea de la preparación comercial de MXF + DXT combinada, en pacientes con diagnóstico de endoftalmitis bacteriana aguda secundaria a cirugía de catarata?

## **ANTECEDENTES**

La endoftalmitis es la infección bacteriana, viral o fúngica que involucra a las estructuras del interior del ojo (intraoculares). Se trata de una entidad patológica potencialmente cegadora, ya que puede comprometer severamente la capacidad visual del paciente y la integridad del órgano si no es tratada a tiempo. La fuente de infección puede ser interna (endógena) o externa (exógena), siendo esta última la más frecuente. A su vez, las exógenas pueden dividirse en varios grupos de acuerdo a la procedencia de la infección (post-quirúrgicas, pos-traumáticas, asociadas a úlceras corneales, etc); al tiempo de evolución (agudas, crónicas); o al agente etiológico específico (Gram-positivo, Gram-negativo, fúngicas, etc). La endoftalmitis post-quirúrgica es el tipo más común por un amplio margen, siendo la cirugía de catarata la responsable de más del 90% de los casos. Se estima que el 75% de los casos ocurre durante la primera semana posterior a dicha cirugía<sup>1,2</sup>.

Actualmente no existe un estándar de oro para el diagnóstico de endoftalmitis post-operatoria. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica que resulta del conjunto de datos obtenidos mediante la historia clínica, hallazgos de la exploración física y los datos procedentes de estudios diagnósticos como la imagen ocular por ultrasonido y el estudio de microbiología de muestras vítreas (tinción de Gram y cultivos)<sup>3</sup>. A la exploración física, los hallazgos más frecuentes son la disminución de la agudeza visual de forma súbita, dolor ocular, hiperemia conjuntiva (ojo rojo), hipopion (acumulación de células inflamatorias en la parte de enfrente del ojo), y datos inflamatorios oculares como la celularidad y haze

(turbidez) en humor acuoso y humor vítreo<sup>1</sup>. Hasta el momento, se considera como estudio confirmatorio el cultivo microbiológico, procedente de muestras de humor vítreo. Sin embargo es importante resaltar que un cultivo negativo no excluye el diagnóstico, ya que este puede ser negativo hasta en el 30% de los casos.

El pronóstico visual de los pacientes depende de varios factores como el tipo de agente infeccioso, la identificación rápida de la enfermedad y la prontitud de la aplicación del tratamiento. En la actualidad, el manejo de las endoftalmitis bacterianas en general, está basado en las recomendaciones del "EVS: Early Vitrectomy Study", publicado en 1995 (NCT00000130)<sup>4</sup>. El cual estableció el manejo óptimo con antibióticos intravítreos (Vancomicina + Amikacina) y el momento más recomendado para realizar un tratamiento quirúrgico en estos pacientes. En este estudio el diagnóstico de endoftalmitis se fundamentó en base a los hallazgos de la exploración física, estudios de laboratorio e historia clínica. Pequeñas modificaciones se han realizado al esquema de tratamiento original pero sin producir cambios importantes en la agudeza visual final de los pacientes<sup>5</sup>; entre ellas se encuentra el cambio de Amikacina por Ceftazidima, debido de los altos niveles de toxicidad retiniana observados con el aminoglucósido<sup>6</sup>.

Desde entonces, y 22 años después; mucho ha cambiado en cuanto al diagnóstico y tratamientos de las enfermedades oculares. Hoy en día se cuentan con nuevas herramientas diagnósticas de mayor fidelidad, sensibilidad, especificidad y exactitud para la detección de alteraciones intraoculares. Del mismo modo las herramientas terapéuticas disponibles como nuevas clases de antibióticos y tecnología quirúrgica son completamente diferentes a las que se encontraban disponibles durante la última década del siglo pasado. Por último es importante señalar que los perfiles de sensibilidad y resistencia de las bacterias a los antibióticos son dinámicos y pueden ser modificados por varios factores. Entre ellos se encuentran (pero no se limitan a) factores geográficos, patrones locales de prescripción de antibióticos determinados (uso excesivo y automedicación), factores genéticos, transmisión horizontal y mecanismos no-genéticos. Esto ha dado lugar a que los perfiles de sensibilidad y resistencia de las bacterias más comunes causantes de endoftalmitis se estén modificando constantemente, según la evidencia publicada por estudios de vigilancia de resistencia bacteriana como lo son el ARMOR, PROTEKUS y TRUST<sup>7,8,9</sup>. En 2005, Jonathon Q. Ng et al publicó una serie de casos retrospectiva (1980-2000) con la finalidad de examinar si han ocurrido cambios en el diagnóstico y manejo de la endoftalmitis postquirúrgica desde 1995, año en que se publicó el EVS. El resultado fue que a pesar de la toma de muestras intraoculares para su estudio microbiológico, y del uso adecuado de antibióticos intravítreos con el esquema recomendado (V+C), en la gran mayoría de los casos el pronóstico visual de los pacientes sigue siendo pobre<sup>5</sup>.

Recientemente, Velez-Montoya et al realizaron un estudio retrospectivo (Clin Ophthalmol considerado para publicación) que reunió todos los casos de endoftalmitis bacteriana de la Asociación Para Evitar la Ceguera (APEC) en un periodo de 7 años (Enero 2009 a Diciembre 2016). Su principal objetivo consistió en evaluar el perfil de susceptibilidad antibiótica de los microorganismos involucrados en estos casos, a través del método de discos de difusión Kirby-Bauer en agar. Se identificaron 92 casos de endoftalmitis bacteriana, de los cuales 44 eran de etiología postquirúrgica; de estos últimos, 72.7% fueron causados por bacterias gram positivas (32 pacientes). Entre los hallazgos más importantes se encuentra el hecho de que más del 50% de los casos con cultivo positivo para bacterias gram positivas reportaron resistencia o sensibilidad intermedia a la VAN. Por otro lado, la sensibilidad a Fluoroquinolonas de cuarta generación mostró ser superior; tal es el caso de MXF, con una tasa de sensibilidad >88% ( $p < 0.01$ ). Estos resultados contrastan con un

estudio publicado por Yanuzzi en 2017, donde reporta que ningún microorganismo gram positivo fue resistente a VAN en las dos décadas que abarca su investigación dentro de un reconocido hospital estadounidense<sup>10</sup>; y con el estudio y carta publicada por Miller et al en el 2006 y 2017, en donde reportan resistencia elevada y resistencia cruzada a generaciones anteriores de Fluoroquinolonas en cultivos bacterianos obtenidos de pacientes con endoftalmitis en el Bascom Palmer<sup>11,12</sup>. Velez-Montoya et al, sugieren un posible cambio en la susceptibilidad bacteriana a nivel local, que refleja las consecuencias de las prácticas de profilaxis indiscriminadas (vancomicina intracamerar postquirúrgica, vancomicina en soluciones de irrigación durante la facoemulsificación, entre otros) en nuestro medio. Mientras que los resultados reportados por Yanuzzi et al y Miller et al reflejan las consecuencias del patrón de profilaxis en Estados Unidos. De acuerdo a los resultados de las encuestas y reportes de MEDICARE, más del 90% de los oftalmólogos aceptan usar Fluoroquinolonas de 4ta generación pre quirúrgica como parte de su régimen preoperatorio habitual.

Debido a esto, Velez-Montoya concluyen que existe la necesidad de evaluar la eficacia de nuevas opciones terapéuticas, que sean más efectivas en el control y tratamiento de la endoftalmitis bacteriana postquirúrgica y que produzcan mejores agudezas visuales finales al mismo tiempo que se disminuye la posibilidad de requerir cirugía o pérdida del órgano.

Diversos estudios en modelos animales y en cultivos de células humanas de la retina han evaluado el uso de MXF en este contexto. Aydin et al demostraron la seguridad del MXF intravítreo en conejos, a los cuales inyectaron diferentes concentraciones del medicamento. En su estudio a todos los modelos se les realizó biomicroscopía, electroretinograma y examen histopatológico con microscopía de luz, encontrando que concentraciones  $\leq 160$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  no producen cambios clínicos, histopatológicos, ni funcionales de la retina<sup>13</sup>. En una investigación similar, Gao et al reportaron que MXF en concentraciones de 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  en ratones y 150  $\mu\text{g}/\text{mL}$  en conejos, no produjo cambios histológicos ni en el electroretinograma de estos modelos animales<sup>14</sup>. Por otro lado, Kernt et al utilizaron cultivos de células humanas del epitelio pigmentario de la retina, células ARPE19 y astrocitos primarios de la cabeza del nervio óptico, las cuales fueron sometidas a concentraciones de 10 – 750  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de MXF y posteriormente a un experimento de vida/muerte por medio de microscopía. Ellos encontraron que no hay toxicidad significativa hasta concentraciones de 150  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , considerando este límite como seguro<sup>15</sup>. Finalmente, en 2005 Iyer et al informaron sobre el aclaramiento de MXF en el vítreo de conejos usando una dosis de 0.1 mL a una concentración de 200  $\mu\text{g} / 0,1$  mL. Dicha dosis corresponde varias veces la concentración mínima inhibitoria a la que se inhiben el 90% de las colonias (MIC90) de los organismos que comúnmente causan endoftalmitis. Estas concentraciones se mantuvieron presentes hasta doce horas después de la inyección. Por último, en otro estudio realizado en la APEC (pendiente de publicación), Adabache-Guel et al estudiaron una preparación comercial oftálmica de MXF (Vigamoxi, Alcon, Fort Worth, Texas) administrada en el vítreo de modelos animales de endoftalmitis bacteriana. Los resultados del estudio indicaron que el MXF no provoca toxicidad ni alteración de la morfología en las células de la retina a dosis de hasta 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , demostrando que su administración intravítrea es segura. Por otro lado, los conejos a los que les fue administrado MXF mostraron una tendencia hacia una menor respuesta inflamatoria clínica. Además, observaron que MXF fue más efectivo para reducir las unidades formadoras de colonias (UFC) de *S. epidermidis* y *P. aeruginosa* que la combinación de V+C con una diferencia estadísticamente significativa. Debido a la amplia evidencia reportada hasta el momento, los autores concluyen que el uso de MXF intravítreo es seguro y pudiera tener un rol importante como un nuevo tratamiento más efectivo de la endoftalmitis bacteriana post quirúrgica<sup>16-18</sup>. El MXF también ha sido utilizado de manera

intraocular en humanos con frecuencia; múltiples artículos científicos respaldan la eficacia y seguridad de dicho medicamento cuando se administra como profilaxis intracameral en cirugías de catarata<sup>19-28</sup>.

Actualmente existe evidencia que sugiere una fuerte asociación entre el uso de VAN intraocular y el desarrollo de vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica ("HORV" por sus siglas en inglés). En 2015, Witkin et al realizaron un estudio retrospectivo de 11 ojos (en 6 pacientes) donde describen por primera ocasión el síndrome de HORV posterior a cirugías de catarata sin complicaciones, en la cuales se utilizó VAN intracameral como profilaxis. En ese momento, se describió la etiología como desconocida aunque actualmente se cree es debida a una respuesta de hipersensibilidad retardada similar a la vasculitis leucocitoclástica inducida por VAN<sup>29</sup>. Posteriormente, Miller et al (2016) reportaron 2 casos con dicho síndrome, uno de ellos con afección bilateral y pobre resultado visual, mientras el otro con daño unilateral y recuperación completa. Entre sus conclusiones aseveran que el HORV puede tratarse de una enfermedad subdiagnosticada que posee un rango amplio de toxicidad<sup>30</sup>. Finalmente, Witkin et al (2017) profundizaron en este tema y buscaron tanto en la literatura como a través de un registro en línea con la Asociación Americana de Cirugía Refractiva y Catarata y la Asociación Americana de Especialistas en Retina casos publicados o sin publicar de dicha entidad con el objetivo de expandir el conocimiento sobre su presentación, diagnóstico y pronóstico. Dentro de los resultados encontraron que todos los ojos que desarrollaron HORV recibieron VAN intraocular (33 intracameral, 1 intravítreo y 2 en la botella de irrigación) y que los resultados visuales fueron pobres: 61% con CV de  $\leq 20/200$  y 56% desarrolló glaucoma neovascular<sup>31</sup>.

La DXT intravítrea ha demostrado ser segura para todas las estructuras oculares. Kwak y D'Amico llevaron a cabo estudios sobre la toxicidad y la farmacocinética de la DXT intravítrea y encontraron que no existe toxicidad retiniana en dosis de hasta 440  $\mu\text{g}$  (0,1 mL de DXT, presentación comercial preparada con parabeno como preservativo), pero si observaron toxicidad retiniana con dosis más altas. Ellos calcularon que la semivida de dicho preparado comercial de fosfato sódico de DXT es de 3,48 horas en un modelo animal; así mismo, los niveles intravítreos de dicho medicamento fueron detectables después de 72 h. La vida media relativamente corta de la DXT en el vítreo reduce la probabilidad de generar elevaciones importantes y sostenidas de la presión intraocular. A pesar de que diversos estudios apoyan su efectividad para reducir la inflamación en cuadros de endoftalmitis bacteriana, la literatura no ha reportado una concentración terapéutica precisa de dicho esteroide<sup>6</sup>. La combinación de MXF con DXT ha sido utilizada previamente en un modelo animal por Ermis et al., quienes reportaron efectividad y resultados bacteriológicos e histopatológicos comparables entre MXF, MXF más DXT y VAN<sup>32</sup>. Recientemente, Albrecht et al realizaron un estudio aleatorizado donde compararon el uso de DXT en endoftalmitis bacterianas posteriores a cirugías de catarata, encontrando una tendencia hacia mejor agudeza visual final en el grupo que utilizó DXT contra placebo<sup>33</sup>.

## **HIPOTESIS**

La administración intravítrea de un preparado comercial de MXF más DXT (0.1mL de Vigadexa, Alcon, fort Worth, Texas) es seguro y efectivo para el tratamiento de las endoftalmitis bacterianas tempranas post cirugía de catarata en nuestro medio; siendo capaz de lograr una agudeza visual mejor corregida final de 20/100 o mejor en el 80% de los casos; y un aumento de tres líneas de agudeza visual o 20/20 de agudeza visual final en más del 50% de los casos a los 9 meses de seguimiento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio longitudinal prospectivo intervencional no comparativo multicéntrico estudio de cohorte prospectiva.

### Lugar y Duración:

Departamento de Retina, Consulta de Primera vez, Consulta Subsecuente, Servicio de Atención prioritaria y clínicas 1-5 de la Asociación para Evitar la Ceguera en México “Hospital Dr. Luis Sanchez Bulnes IAP”. El reclutamiento se realizará de forma consecutiva de acuerdo a los lineamientos de reclutamiento. La Fecha de Inicio será el 1ro de Enero de 2018. La fase de reclutamiento durara 18 meses. La fase de seguimiento dependerá del protocolo en cuestión:

- Protocolo 1: Fase de seguimiento 9 meses. Resultados: primeros 8 días, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 meses.
  - Variable principal: agudeza visual final a los 9 meses de seguimiento.

Este protocolo será aplicable en otros centros oftalmológicos de la República Mexicana, algunos de los cuales se encuentran a la espera de la aprobación necesaria de sus correspondientes comités de ética. Al momento, se tiene confirmación de la participación próxima de algunos otros centros de oftalmología (Imagen 1)



Imagen 1. Centros oftalmológicos con próxima integración al protocolo de tratamiento

## **Población**

### **Criterios de inclusión.**

1. Mayor de 18 años.
2. Diagnóstico clínico de endoftalmitis posterior a cirugía de catarata, dentro de los primeros 10 días postquirúrgicos.
3. Pacientes que accedan a participar en el estudio y firmen consentimiento informado.
4. Pacientes con capacidad de consentir libremente sin necesidad de tutor.
5. Pacientes con agudeza visual mejor corregida al momento del diagnóstico de endoftalmitis mejor o igual a 20/100.
6. Pacientes con la silueta del nervio óptico y vasos sanguíneos retinianos visibles a la oftalmoscopia indirecta (haze vítreo  $\leq 2+$ )
7. Pacientes cuya visometría o capacidad visual estimada posterior a la cirugía de catarata sea de al menos tres líneas de mejoría con respecto a la agudeza visual previa a la cirugía de catarata.
8. Pacientes que puedan acudir a las citas de seguimiento.

### **Criterios de exclusión.**

1. Alta sospecha o diagnóstico establecido de endoftalmitis de etiología no bacteriana o de causas no postquirúrgicas.
2. Pacientes con enfermedades oculares preexistentes que impidan la correcta estimación de la agudeza visual como: glaucoma avanzado, patología corneal, enfermedades de superficie, ceguera congénita, desprendimientos de retina previos, patología retiniana macular, oclusiones vasculares, edema macular crónico, y enfermedades inflamatorias oculares.
3. Sospecha o presencia de cuerpo extraño intraocular, incluyendo lentes intraoculares luxados o pacientes que requieran tratamiento quirúrgico inmediato.
4. Hipersensibilidad al MXF o a DXT.
5. Pacientes con datos o sospecha clínica de enfermedad bilateral.

## **Medidas de resultado**

La variable principal desenlace es la agudeza visual mejor corregida a los 9 meses de seguimiento; incluyendo la proporción de pacientes que presentan una mejoría de tres líneas de visión o alcancen el 20/20 de agudeza visual final a los 9 meses de seguimiento.

<b>Nombre de la Variable</b>	<b>Independiente o Dependiente</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad de Medición</b>	<b>Instrumento de medición</b>	<b>Momento de la medición.</b>
Agudeza visual mejor corregida	dependiente	Cuantitativa, discreta	20/20 a 20/1000	Optotipos de Snellen o "E"	Inicio y cada 24 horas y cada visita hasta el final
Dolor	Independiente	Cualitativa, ordinal.	Sin Unidad.	Cuestionario en el interrogatorio	Inicio y todos los días durante el seguimiento.



Celularidad en Cámara Anterior	Independiente	Cualitativa, ordinal.	Cantidad de "+"	Exploración física, lámpara de hendidura.	Inicio y todos los días durante el seguimiento.
Hipopion en cámara anterior.	Independiente	Cuantitativa, discreta	Altura en mm.	Exploración física, lámpara de hendidura.	Inicio y todos los días durante el seguimiento.
Haze vítreo.	Independiente	Cualitativa, ordinal.	Cantidad de "+"	Oftalmoscopia indirecta con lupa de 20D.	Inicio y todos los días durante el seguimiento.
Hiperemia Conjuntival	Independiente	Cualitativa, ordinal.	Cantidad de "+"	Exploración física, lámpara de hendidura.	Inicio y todos los días durante el seguimiento.
Edema Corneal.	Independiente	Cualitativa, ordinal.	Cantidad de "+"	Exploración física, lámpara de hendidura.	Inicio y todos los días durante el seguimiento.
Presión Intraocular	Independiente	Cualitativa, ordinal	mmHg	Exploración física, lámpara de hendidura con tonómetro de Goldmann	Inicio y todos los días durante el seguimiento.

### CALCULO DE MUESTRA Y DISEÑO ESTADÍSTICO:

El cálculo de la muestra se realizó para tres variables de agudeza visual, la variable de proporción de pacientes que mejoran 3 líneas de visión a los 9 meses y para la variable de la proporción de pacientes que requieren vitrectomía para la resolución de la endoftalmitis. Se decidió utilizar la variable de la proporción de pacientes que mejoran 3 líneas de visión o llegan al 20/20 por ser el cálculo de muestra más grande.

$$n = \frac{Z^2 \alpha / 2pq}{e^2}$$

Se utilizó una fórmula de **estimación de proporciones** a dos colas, con una tolerancia del 8%. Lo cual dio como resultado una muestra de **150 pacientes**.

Para un total de 12 centros dan como resultado un total estimado de **12 a 18 pacientes por centro** (de acuerdo a las capacidades propias del centro) en una fase de reclutamiento de 18 meses.

### MÉTODO

Se reclutarán pacientes consecutivos que ingresen a cualquier servicio del hospital de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, IAP, que cuenten con la sospecha clínica de endoftalmitis bacteriana aguda posterior a cirugía de catarata. La descripción detallada de los procedimientos de medición, toma de estudios y exploración física para el protocolo 1 se encuentran descritos en el manual de operaciones.

Todo paciente con sospecha clínica de endoftalmitis bacteriana post-quirúrgica, secundaria a cirugía de catarata se le invitará a participar en los protocolos del Mex-ESG. Posterior a la explicación y firma de los consentimientos informados correspondientes se procederá a realizar las mediciones de la visita de inicio (Día 0 del Formato de reporte de caso [CRF]). Estas incluyen la ficha de identificación del paciente, toma de la agudeza visual mejor corregida en cartilla de Snellen, historia clínica completa, exploración oftalmológica completa con lámpara de hendidura, exploración de polo posterior con oftalmoscopia indirecta y medición de las variables específicas de endoftalmitis: Dolor, presión intraocular, celularidad en cámara anterior, Haze vítreo, altura del Hipopion, hiperemia conjuntival y edema corneal. Todas las Mediciones se realizarán de acuerdo a los procedimientos descritos en el manual de operaciones vigente: Anexos: A, B, D, E, F, G, H, I.

Posteriormente, al paciente le será administrado 0.1 ml de una presentación oftálmica comercial de MXF a 0,5 mg / 0,1 ml y DXT q 0.1 mg/ 0.1 ml (Vigadexa Alcon, Fort Worth, Texas), de manera intravítrea. Todas las inyecciones se realizarán en estricto apego a los manuales de procedimientos. Finalmente, se le indicarán datos de alarma al paciente

Las visitas de seguimiento se realizarán cada 24 horas. Las mediciones de los marcadores de endoftalmitis se realizarán todos los días y se anotarán en el día correspondiente del formato de reporte de caso. La toma de decisión terapéutica y reinyección de medicamento de ser necesaria se llevará a cabo cada 48 horas con un máximo de 3 aplicaciones. Todas las mediciones se harán de acuerdo a los procedimientos descritos en el manual de operaciones vigente: Anexos: A, B, D, E, F, G, H, I.

En cada visita se revisarán los criterios de mejoría y resolución de la infección de acuerdo a lo establecido en las definiciones y manual de procedimientos. De existir una mejoría constante se continuará inyectando al paciente hasta un máximo de tres dosis. Si a las 24 horas de la tercera dosis, a juicio de los investigadores, la infección ha cedido, se anotará como desenlace final la resolución de la endoftalmitis y se procederá a continuar con las mediciones de seguimiento en los días establecidos en el manual de operaciones (semana 1, semana 4, mes 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 de seguimiento).

En caso de que la infección no responda al tratamiento en los primeros 48 horas (ver criterios de mejoría en las definiciones y manual de procedimientos), presente deterioro clínico (ver criterios de empeoramiento en definiciones y manual de procedimientos) en cualquier momento del estudio, o a juicio de los investigadores permanezca activa después de tres inyecciones de MXF + DXT, se valorará el cambio de tratamiento médico a tratamiento quirúrgico inmediato mediante vitrectomía pars plana. En dicho caso se anotará la vitrectomía como desenlace final de la endoftalmitis en el CRF y se continuará las mediciones descritas en el manual de procedimientos (semana 1, semana 4, mes 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 de seguimiento).

## **RESULTADOS**

Tras 14 meses de aplicación del protocolo, se han reclutado 12 pacientes con diagnóstico de endoftalmitis exógena aguda secundaria a cirugía de catarata. 9 de ellos fueron femeninos y 3 masculinos. La edad promedio de la población es de 68 años, con edad mínima de 51 y máxima de 80 años. 7 fueron ojos derechos y 5 izquierdos, no hubo ningún caso con afección bilateral. 9 pacientes fueron endoftalmitis secundarias a cirugías de catarata realizadas en la Asociación para Evitar la Ceguera (APEC), mientras que 3

pacientes fueron operados en otro sitio y acudieron a APEC de referencia. En promedio, cada paciente recibió 11 revisiones desde el diagnóstico de endoftalmitis y 5 meses de seguimiento. Dos pacientes perdieron seguimiento antes de cumplir el mes de tratamiento. Durante su seguimiento, se realizó un promedio de 5 ecografías oculares a cada uno de los pacientes.

La agudeza visual inicial promedio en LogMAR fue de 1.81, mientras que la agudeza visual final fue de 0.75. En promedio, cada paciente recibió 3.4 inyecciones intravítreas y 1.1 vitrectomías (Tabla 1). Ningún paciente requirió cirugía mutilante.

Paciente	Sexo	Edad	Número de Revisiones	Intravítreas	Vitrectomías	AV LogMAR inicial	AV LogMAR final
1	F	51	2	1	1	2.3	1.8
2	F	52	9	3	1	1.6	0
3	F	83	9	3	2	2.3	2.3
4	M	74	18	5	2	2.3	2.3
5	F	64	14	5	1	2.3	0
6	F	63	16	3	1	1.8	0.09
7	F	69	19	6	2	2.3	0.39
8	M	80	14	3	2	1.8	0.3
9	F	70	12	3	1	1	0.09
10	M	46	10	3	0	0.5	0.09
11	F	88	9	3	0	1.8	1.3
12	F	78	11	3	1	1.8	0.39
Promedio	-	68.1	11	3.4	1.1	1.81	0.75

TABLA 1. Características demográficas y desenlace principal.

## DISCUSIÓN

La endoftalmitis es una condición grave potencialmente cegadora y desfigurante. El tratamiento actual sigue las bases propuestas por el Early Vitrectomy Study (EVS), publicado en 1995 y no se ha modernizado a pesar de que existen generaciones nuevas de antibióticos y equipos quirúrgicos modernos.

El Grupo Mexicano de Estudio de Endoftalmitis propone un algoritmo basado en conocimiento actual: ha demostrado un buen perfil de seguridad, una menor tasa de cirugía mutilante, una mejor agudeza visual final, sin efectos adversos al momento y una inactivación rápida de la enfermedad de base.

A pesar de que los resultados son preliminares, son bastante alentadores. Los pacientes que demostraron menor mejoría fueron aquellos que recibieron tratamiento tardío ya que

acudían referidos de otras instituciones o aquellos que no cumplieron con el seguimiento indicado por lo que el tratamiento temprano y el seguimiento estrecho son claves en el resultado favorable de estos pacientes.

## CONCLUSIONES

El protocolo de tratamiento que proponemos demostró ser efectivo para el tratamiento de las endoftalmitis agudas secundarias a cirugía de catarata, sobre todo si se apega de manera estricta al protocolo, con el número de revisiones recomendadas y la realización de vitrectomía temprana.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kernt M, Kampik A. Endophthalmitis: Pathogenesis, clinical presentation, management, and perspectives. *Clinical Ophthalmology*. 2010;:121.
- 2.- Pathengay A, Khera M, Das T, Sharma S, Miller D, Flynn HW. Acute Postoperative Endophthalmitis Following Cataract Surgery. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2012;1(1):35–42.
- 3.- Seal D, Reischl U, Behr A, Ferrer C, Alió J, Koerner RJ, et al. Laboratory diagnosis of endophthalmitis: Comparison of microbiology and molecular methods in the European Society of Cataract & Refractive Surgeons multicenter study and susceptibility testing. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2008;34(9):1439–50.
- 4.- Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Archives of Ophthalmology*. 1995Jan;113(12):1479.
- 5.- Ng JQ, Morlet N, Pearman JW, Constable IJ, Mcallister IL, Kennedy CJ, et al. Management and Outcomes of Postoperative Endophthalmitis since the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Ophthalmology*. 2005;112(7).
- 6.- Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal Injection Of Therapeutic Agents. *Retina*. 2009;29(7):875–912.
- 7.- Asbell, Penny A., et al. “Antibiotic Resistance Among Ocular Pathogens in the United States.” *JAMA Ophthalmology*, vol. 133, no. 12, Jan. 2015, p. 1445., doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.3888.
- 8.- Karchmer AW. Increased Antibiotic Resistance in Respiratory Tract Pathogens: PROTEKT US—An Update. *Clinical Infectious Diseases*. 2004Jan;39(Supplement\_3).
- 9.- Sahm D. Tracking Resistance Among Bacterial Respiratory Tract Pathogens: Summary of Findings of the TRUST Surveillance Initiative, 2001-2005. *Postgraduate Medicine*. 2008;120(3 suppl 1):8–15

- 10.- Yannuzzi NA, Si N, Relhan N, Kuriyan AE, Albin TA, Berrocal AM, et al. Endophthalmitis After Clear Corneal Cataract Surgery: Outcomes Over Two Decades. *American Journal of Ophthalmology*. 2017;174:155–9.
- 11.- Miller D. In Vitro Fluoroquinolone Resistance in Staphylococcal Endophthalmitis Isolates. *Archives of Ophthalmology*. 2006Jan;124(4):479.
- 12.- Miller D. Update on the epidemiology and antibiotic resistance of ocular infections. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2017;24:30-42
- 13.- Aydin E, Kazi AA, Peyman GA, Esfahani MR. Intravitreal Toxicity Of Moxifloxacin. *Retina*. 2006;26(2):187–90.
- 14.- Gao H, Pennesi ME, Qiao X, Iyer MN, Wu SM, Holz ER, et al. Intravitreal Moxifloxacin: Retinal Safety Study with Electroretinography and Histopathology in Animal Models. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006Jan;47(4):1606.
- 15.- Kernt M, Neubauer AS, Ulbig MW, Kampik A, Welge-Lüssen U. In vitro safety of intravitreal moxifloxacin for endophthalmitis treatment. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2008;34(3):480–8.
- 16.- Iyer MN, He F, Wensel TG, Mieler WF, Benz MS, Holz ER. Clearance of Intravitreal Moxifloxacin. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006Jan;47(1):317.
- 17.- Schlech BA, Alfonso E. Overview of the Potency of Moxifloxacin Ophthalmic Solution 0.5% (VIGAMOX®). *Survey of Ophthalmology*. 2005;50(6).
- 18.- Lott MN, Fuller JJ, Hancock HA, Singh J, Singh H, Mcgwin G, et al. Vitreal Penetration Of Oral Moxifloxacin In Humans. *Retina*. 2008;28(3):473–6.
- 19.- Arbisser LB. Safety of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1114–20.
- 20.- Arshinoff SA, Modabber M. Dose and administration of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of postoperative endophthalmitis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2016;42(12):1730–41.
- 21.- Asena L, Akova YA, Goktaş MT, Bozkurt A, Yaşar Ü, Karabay G, et al. Ocular Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Intracameral Moxifloxacin 0.5% Solution in a Rabbit Model. *Current Eye Research*. 2013;38(4):472–9.
- 22.- Haripriya A, Chang DF, Ravindran RD. Endophthalmitis Reduction with Intracameral Moxifloxacin Prophylaxis. *Ophthalmology*. 2017;124(6):768–75.
- 23.- Ekinci Koktekir B, Aslan BS. Safety of prophylactic intracameral moxifloxacin use in cataract surgery. *J Ocul Phar- macol Ther* 2012;28:278–82.
- 24.- Kobayakawa S, Hiratsuka Y, Watabe Y, Murakami A, Tochikubo T. Comparison of the influence of intracameral gentamicin, gatifloxacin, and moxifloxacin on the corneal endothelium in a rabbit model. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2010;54(5):481–5.

- 25.- Lane SS, Osher RH, Masket S, Belani S. Evaluation of the safety of prophylactic intracameral moxifloxacin in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1451–9.
- 26.- Matsuura K, Miyoshi T, Suto C, et al. Efficacy and safety of prophylactic intracameral moxifloxacin injection in Japan. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:1702–6.
- 27.- Matsuura K, Suto C, Akura J, Inoue Y. Comparison between intracameral moxifloxacin administration methods by assessing intraocular concentrations and drug kinetics. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1955–9.
- 28.- Kowalski RP, Romanowski EG, Mah FS, Yates KA, Gordon YJ. Intracameral Vigamox® (Moxifloxacin 0.5%) is Non-Toxic and Effective in Preventing Endophthalmitis in a Rabbit Model. *American Journal of Ophthalmology*. 2005;140(3).
- 29.- Witkin AJ, Shah AR, Engstrom RE, Kron-Gray MM, Baumal CR, Johnson MW, et al. Postoperative Hemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1438–51.
- 30.- Miller MA, Lenci LT, Reddy CV, Russell SR. Postoperative hemorrhagic occlusive retinal vasculitis associated with intracameral vancomycin prophylaxis during cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2016;42(11):1676–80.
- 31.- Witkin AJ, Chang DF, Jumper JM, Charles S, Elliott D, Hoffman RS, et al. Vancomycin-Associated Hemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis. *Ophthalmology*. 2017;124(5):583–95.
- 32.- Ermis SS, Cetinkaya Z, Kiyici H, Inan UU, Ozturk F. Effects of Intravitreal Moxifloxacin and Dexamethasone in Experimental Staphylococcus aureus Endophthalmitis. *Current Eye Research*. 2007;32(4):337–44.
- 33.- Albrecht E, Richards JC, Pollock T, Cook C, Myers L. Adjunctive use of intravitreal dexamethasone in presumed bacterial endophthalmitis: a randomised trial. *British Journal of Ophthalmology*. 2011Feb;95(10):1385–8.