

**INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA**

<b>Proceso:</b>	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

**I. DATOS DE LA SOLICITUD**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Carbacol 100mcg/mL (0.01%) inyectable (intraocular)
<b>Institución que lo solicita</b>	Hospital Nacional "Guillermo Almenara Yrigoyen" del Seguro Social de Salud – ESSALUD
<b>Indicación solicitada:</b>	Uso intraoperatoria en cirugías de catarata y glaucoma
<b>Número de casos anuales:</b>	720 casos
<b>Motivo de la solicitud</b>	<p><b><u>Criterios fundamentales:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Único medicamento para uso intraocular por seguridad y eficacia comprobada.</li> <li>2. Único producto en el mercado, reemplaza a la acetilcolina.</li> <li>3. Está en el Petitorio Institucional de ESSALUD.</li> <li>4. No hay alternativa en el mercado peruano.</li> </ol> <p><b><u>Criterios complementarios:</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Es un producto de uso mundial (INO) MINSA.</li> <li>2. Es adecuado para uso intraocular, solamente para este fin.</li> <li>3. Hay disponibilidad para adquirir en el mercado nacional, proveedor cuenta con registro sanitario y es proveedor de ESSALUD.</li> </ol>

<b>Medicamento solicitado:</b>	Carbacol 100mcg/mL (0.01%) inyectable x 1.5mL (intraocular)
<b>Institución que lo solicita</b>	Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) – Dirección de Prevención y Control de Enfermedades no Transmisibles, Raras y Huérfanas
<b>Indicación solicitada:</b>	Uso intraocular para la obtención de la miosis durante la cirugía de catarata además de reducir la intensidad de elevación de la presión intraocular en las primeras 24 horas después de la cirugía de catarata.
<b>Número de casos anuales:</b>	Más de 22000 casos identificados en el año 2016
<b>Motivo de la solicitud</b>	<p><b><u>Criterios fundamentales:</u></b> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante</p> <p><b><u>Criterios complementarios:</u></b> Conveniencia: Produce miosis rápida, y es necesaria para garantizar que se obtenga una pupila redonda después de la cirugía de catarata y evitar su distorsión, la incisión no debe alcanzar cualquier parte del iris del ojo, o el apéndice de la capsula. Disponibilidad: Hay disponibilidad en el mercado nacional.</p>

**II. DATOS DEL MEDICAMENTO**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Carbacol
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Carbacol 100mcg/mL (0.01%) inyectable x 1.5mL (intraocular)
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	01 Registro Sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	-----

**III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN****a. PREGUNTA CLÍNICA**

¿En pacientes sometidos a cirugía de catarata es el carbacol más eficaz y seguro que la acetilcolina para la inducción de miosis posterior a la implantación del lente intraocular?

<b>P</b>	Pacientes sometidos a cirugía de catarata
<b>I</b>	Carbacol
<b>C</b>	Acetilcolina
<b>O</b>	Inducción de la miosis

**b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>3</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA).
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos).

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

**Fuentes de información:**

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso junio 2018.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso junio 2018.

<sup>3</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5.

- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

**Fecha de búsqueda:** La búsqueda sistemática fue realizada hasta Junio 2018

### **Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed**

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	<p>((("Carbachol"[Mesh]) OR ("Carbachol" OR "Carbacholine" OR "Miostat" OR "Carbamann" OR "Carbastat" OR "Carbamylcholine" OR "Carbamoylcholine")))) AND (((intraoperative miosis) OR (Intraoperative miotics) OR (ophthalmic AND surgery) OR (ocular Surgery) OR "Cataract Extraction"[Mesh]) OR (cataract surgery)))</p> <p>Filters: Humans Resultados: 62 referencias Filters activated: Systematic Reviews, Meta-Analysis: 0 Filters activated: Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial: 19</p>	<p>01 Estudio publicado en diferentes revistas y fechas. Beasley (1971) Beasley (1972)</p>

## **IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA**

La *catarata* es la opacificación del cristalino que resulta del proceso normal de envejecimiento, trauma, trastornos metabólicos (hereditarias o adquiridas), medicamentos, o problemas congénitos. Esta provoca disminución de la agudeza visual y conduce a la ceguera.<sup>4</sup>

### Información epidemiológica

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que había 95 millones de personas con discapacidad visual debido a cataratas en el 2014. Varios estudios poblacionales a gran escala han informado que la prevalencia de cataratas aumenta con la edad, de 3,9% en la edad de 55-64 años a 92,6% en la edad de 80 años y más. Además, la presencia de cataratas se asocia con una mayor mortalidad, y esta asociación puede deberse a la relación entre las cataratas y las condiciones sistémicas, como la diabetes mellitus tipo 2 o el tabaquismo.<sup>5</sup>

Durante las últimas dos décadas, la prevalencia de cataratas ha disminuido debido a que las tasas de cirugía de cataratas, es decir, el número de cirugías por millón de habitantes por año han aumentado debido a las técnicas mejoradas y las iniciativas quirúrgicas activas. Sin embargo, las cataratas siguen siendo la principal causa de ceguera en los países de ingresos medianos y bajos, que representan el 50% de la ceguera, mientras que

<sup>4</sup> Chang RT. Cataracts. Best Practice® [Last updated: Oct 01, 2015]. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2016]. URL disponible en: <http://www.bestpractice.bmj.com>

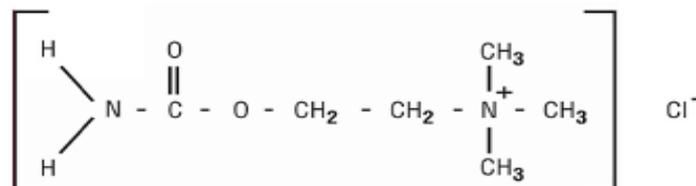
<sup>5</sup> Yu-Chi Liu, Mark Wilkins, Terry Kim, Boris Malyugin, Jodhbir S Mehta. Cataracts. Lancet 2017; 390: 600–12. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30544-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30544-5)

en los países desarrollados son responsables solo del 5% de la ceguera. Es imperativo implementar un conjunto de estrategias para mejorar el acceso de la evaluación y servicio oftálmico efectivo, y la calidad del tratamiento brindado en los países en desarrollo.<sup>6</sup>

La cirugía de catarata sigue siendo uno de los tratamientos más costo-efectivos y el procedimiento más utilizado en muchos países. Para el 2020, se predice que más de 30 millones de personas anualmente en todo el mundo se someterán a una cirugía de catarata. El efecto socio-económico de la cirugía de catarata es sustancial. Permite a las personas aumentar su productividad económica hasta en un 1500% del costo de la cirugía durante el primer año postoperatorio, pero si no se trata, puede resultar en que un individuo sea retirado del trabajo. En EE.UU., el gasto anual en la cirugía de catarata es de US\$ 3.000 millones, mientras que en las zonas rurales de China, el costo de una operación de cataratas puede ser dos veces el ingreso anual de un paciente. El número de cirugías anuales de catarata varía según los países debido a las diferencias de accesibilidad para diagnóstico y cirugía, derivación y sistemas de salud. También hay desigualdad de género en la cobertura quirúrgica de cataratas en países de ingresos bajos y medios, donde los hombres son más propensos a someterse a una cirugía de cataratas que las mujeres (odds ratio [OR] 1.71, 95% CI 1.48-1.97).<sup>7</sup>

En el Perú, la prevalencia de ceguera por catarata, ajustada a población mayor de 50 años es de 2.1%, estimándose que en el país existen más de 80,000 personas afectadas, cifra que se incrementa en 16,000 nuevos casos por año. Esto se relaciona con la actual situación de transición demográfica por la que atraviesa nuestro país, se traduce en incremento de la esperanza de vida al nacer y aumento de las enfermedades no transmisibles.<sup>8</sup>

## V. DESCRIPCION DEL MEDICAMENTO



Carbachol es un potente agente colinérgico (parasimpaticomimético) que produce la constricción del iris y del cuerpo ciliar resultando en una reducción de la presión intraocular. El mecanismo exacto por el cual carbachol reduce la presión intraocular no se conoce con precisión.<sup>9</sup>

### a. FARMACODINAMIA<sup>10</sup>

<sup>6</sup> Yu-Chi Liu, Mark Wilkins, Terry Kim, Boris Malyugin, Jodhbir S Mehta. Cataracts. Lancet 2017; 390: 600–12. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30544-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30544-5)

<sup>7</sup> Yu-Chi Liu, Mark Wilkins, Terry Kim, Boris Malyugin, Jodhbir S Mehta. Cataracts. Lancet 2017; 390: 600–12. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30544-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30544-5)

<sup>8</sup> Resolución Ministerial N° 537-2009/MINSA. Aprueban la "Guía de Práctica Clínica para Tamizaje, Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Catarata"

<sup>9</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). MIOSTAT® (Carbachol) [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>10</sup> American Society of Health System Pharmacists, Inc., DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 356441, Carbachol; [updated 2016 Jan 19, cited 2018 June]; [about 4 screens]. Available from

### Mecanismo de acción

- Éster de colina; estructuralmente relacionado con la acetilcolina.
- Estimula directamente los receptores colinérgicos, lo que produce efectos muscarínicos y nicotínicos.
- Inhibe indirectamente la actividad de la colinesterasa. Resistente a la hidrólisis por colinesterasas. Puede aumentar la liberación de acetilcolina después de la estimulación nerviosa.
- Contrae el esfínter del iris y el músculo ciliar, lo que produce constricción de la pupila (miosis) y espasmo de acomodación, respectivamente.
- Reduce la PIO en ojos normales y glaucomatosos.
- El mecanismo exacto para reducir la PIO no se conoce con precisión.
- Facilita la salida del humor acuoso al contraer el músculo ciliar y ensanchar la red trabecular.
- Disminuye la actividad de los músculos extraoculares de la convergencia y causa la vasodilatación de los vasos sanguíneos de la conjuntiva, el iris y el cuerpo ciliar y una mayor permeabilidad de la barrera de la sangre y el agua, lo que puede provocar congestión vascular e inflamación ocular.

### **b. FARMACOCINÉTICA<sup>11</sup>**

Inicio de acción. La miosis máxima ocurre dentro de los 2-5 minutos.

Duración. La miosis persiste durante aproximadamente 24 horas.

\* La acetilcolina es generalmente preferida.

### **Dosis y administración:<sup>12</sup>**

*Dosis en cirugía ocular: Inyectar  $\leq 0.5\text{mL}$  de una solución al 0.01%.*

*Administración:*

*Inyección intraocular; instilar en la cámara anterior del ojo antes o después de asegurar las suturas, siguiendo las instrucciones del fabricante. Los viales son solo para dosis únicas; descartar la porción no utilizada.*

## **VI. TRATAMIENTO**

### **a. SUMARIOS**

#### **MANEJO DE LA CATARATA**

---

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=356441&site=dynamed-live&scope=site>. Registration and login required.

<sup>11</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). MIOSTAT ® (Carbachol) [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>12</sup> American Society of Health System Pharmacists, Inc., DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 356441, Carbachol; [updated 2016 Jan 19, cited 2018 June]; [about 4 screens]. Available from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=356441&site=dynamed-live&scope=site>. Registration and login required.

En el **UpToDate**, "**Cataract in adults**" (2018)<sup>13</sup>. Mencionan que en la actualidad, no hay medicamentos que hayan demostrado ser útiles en el tratamiento de las cataratas. El único tratamiento para la catarata es la cirugía, que consiste en extraer quirúrgicamente y reemplazar el cristalino opaco del ojo con una lente intraocular para restaurar transparencia del eje visual.

Se utilizan con mayor frecuencia dos técnicas para la extracción de cataratas:

- *Extracción de la catarata extracapsular estándar (ECEC)*: Esta cirugía implica la extracción del núcleo del cristalino en una sola pieza. La corteza de la lente es aspirada desde el ojo y la capsula del cristalino se queda atrás para apoyar una lente intraocular. Una lente de plástico rígida se inserta a través de la misma incisión y se coloca sobre o dentro de la capsula, detrás del iris.
- *Facoemulsificación*: También llamada cirugía de incisión pequeña, en esta microcirugía el cristalino es fragmentado mediante energía ultrasónica y aspirada desde el ojo a través de una pequeña incisión. La corteza es aspirada y la capsula del cristalino queda atrás como en la extracción extracapsular de catarata. Una lente de plástico o silicona puede ser pasada a través de la pequeña incisión, o la incisión puede ser extendida para acomodar una lente de plástico rígida más grande. La pequeña incisión puede ser auto-sellante, que requiere una sutura o incluso ninguna. La facoemulsificación tiene la ventaja que la recuperación visual sea más rápida debido al pequeño tamaño de la incisión, y la disminución de la probabilidad de astigmatismo inducida por la sutura.

En el **Dynamed**, "**Cataracts**" (2018)<sup>14</sup>. Recomiendan que el tratamiento de la catarata sintomática es la cirugía.

- La cirugía de catarata (extracción y colocación de una lente intraocular) se indica cuando la función visual no satisface las necesidades de los pacientes y la cirugía probablemente mejore la visión.
- La facoemulsificación es el procedimiento de elección y el método más comúnmente utilizado en los Estados Unidos.
  - Consiste en la inserción de una sonda ultrasónica de alta frecuencia a través de una pequeña incisión corneal (alrededor de 3mm) con energía suministrada para emulsionar el núcleo de la lente dentro del ojo, y los fragmentos posteriormente aspirados a través de la misma sonda.
  - La facoemulsificación mejora la agudeza visual en comparación con la extracción extracapsular de cataratas en pacientes con catarata relacionada con la edad.
- La cirugía de cataratas puede realizarse utilizando técnicas de anestesia local (preferido) o general.
- La implantación del lente intraocular es recomendada para corregir la afaquia después de extraer quirúrgicamente la lente al menos que esté específicamente contraindicado.
- Son raras las complicaciones post-operatorias que pueden resultar en una pérdida de la visión.
- El seguimiento post-quirúrgico varía por los síntomas del paciente y los factores de riesgo.

<sup>13</sup> Deborah S. Jacobs, MD. Cataract in adults. UpToDate® [Internet]. Actualizado May 2018 [Fecha de consulta: Junio 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>14</sup> Cataracts. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Updated 2018 Jan 18]. [Fecha de consulta: Junio 2018]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

En el **BestPractice**, "**Cataracts**"<sup>15</sup> Recomiendan lo siguiente:

<b>Acute ( summary )</b>		
Patient group	Tx line	Treatment
■ without functional vision impairment	1st	observation
■ with functional vision impairment	1st	phacoemulsification ± intra-ocular lens implant

<b>Acute ( summary )</b>		
■ with functional vision impairment	adjunct	correction of residual refractive error
■ with narrow-angle glaucoma	1st	peripheral iridotomy
■ with narrow-angle glaucoma	adjunct	phacoemulsification ± intra-ocular lens implant
■ with narrow-angle glaucoma	adjunct	correction of residual refractive error
■ with uveitis + glaucoma (morgagnian cataract)	1st	phacoemulsification ± intra-ocular lens implant
■ with uveitis + glaucoma (morgagnian cataract)	adjunct	correction of residual refractive error
■ with traumatic rupture	1st	corticosteroid eye drops
■ with traumatic rupture	plus	post-stabilisation phacoemulsification ± intra-ocular lens implant
■ with traumatic rupture	adjunct	correction of residual refractive error

<b>Ongoing ( summary )</b>		
Patient group	Tx line	Treatment
post-surgical opacification of the posterior capsule + significant visual impairment	1st	Nd:YAG laser therapy
	adjunct	correction of residual refractive error

### **INDUCCIÓN DE LA MIOSIS DURANTE LA CIRUGIA DE CATARATA**

Los mióticos son frecuentemente utilizados hoy en día durante la cirugía intraocular por muchos cirujanos oftálmicos.

La miosis posterior a la implantación del lente intraocular es importante para mantener el lente dentro de la bolsa capsular en el operatorio inmediato, sobre todo si la capsulorrexis circular continua queda grande, debido a que en la actualidad el diámetro de los lentes

<sup>15</sup> Best Practice. Cataracts [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2018]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

intraoculares plegables son pequeños, y que la incisión corneal es de una longitud cada vez menor con el fin de disminuir el astigmatismo.<sup>16</sup> *Beasley*, refiere que se recomienda la miosis rápida para proteger la cara del vítreo, a fin de evitar el encarcelamiento del iris, y para facilitar la colocación posterior de suturas corneoesclerales. Se ha postulado que la miosis también previene la formación de sinequias anteriores periféricas, pero esto no ha sido demostrado experimentalmente.<sup>17</sup>

En el *UpToDate*<sup>18</sup>, *Dynamed*<sup>19</sup>, la *Guía de Práctica Clínica para "Tamizaje, Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Catarata" de Perú (2009)*<sup>20</sup> y la *Guía del National Institute for Health and Care Excellence (2017)*<sup>21</sup> no se encontró información sobre el uso de carbacol para la inducción de miosis posterior a la implantación del lente intraocular en la cirugía de catarata.

Asimismo, en el *Royal College of Ophthalmologists*<sup>22</sup> incluyen a la acetilcolina en un listado de medicamentos autorizados para uso ocular, no considerándolo al carbacol en este listado.

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### a. REVISIONES SISTEMATICAS:

No se encontraron revisiones sistemáticas que respondan la pregunta clínica.

### b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

**BEASLEY ET AL. (1971)**<sup>23</sup>. Realizaron un estudio para comparar los efectos de dos mióticos y un control en la sinequia anterior periférica, tamaño pupilar y estado postoperatorio de la cara vítreo en pacientes sometidos a cirugía de extracción de catarata de pupila redonda no complicada.

Se compararon acetilcolina al 1%, carbacol 0.01% y solución salina balanceada (SSB). Se incluyeron pacientes con ángulos grado III o IV.

#### Resultados:

En la examinación del tamaño de la pupila, como se observa en la siguiente Tabla, los grupos de acetilcolina, carbacol y solución salina balanceada mostraron disminución del tamaño pupilar entre la post-extracción inmediata y a los 2 minutos que fue estadísticamente significativa ( $p=0.01$ ). La diferencia no fue significativa entre los grupos de carbacol y acetilcolina con respecto a la magnitud o el patrón de la disminución. Sin embargo, la disminución para estos dos grupos fue significativamente mayor ( $p<0.01$ ) que

<sup>16</sup> López-Molina y cols. Estudio piloto comparativo entre pilocarpina al 2% y acetilcolina intracamerar para la miosis en facoemulsificación. *Rev Mex Oftalmol*; Julio-Agosto 2007; 81(4):219-221.

<sup>17</sup> Beasley H: Miotics in cataract surgery. *Arch Ophthal* 1971; 88:49-51.

<sup>18</sup> Deborah S. Jacobs, MD. Cataract in adults. *UpToDate*® [Internet]. Actualizado May 2018 [Fecha de consulta: Junio 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>19</sup> Cataracts. *DynaMed* powered by EBSCOhost® [En línea]. [Updated 2018 Jan 18]. [Fecha de consulta: Junio 2018]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

<sup>20</sup> Resolución Ministerial N° 537-2009/MINSA. Aprueban la "Guía de Práctica Clínica para Tamizaje, Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Catarata". Perú.

<sup>21</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Cataracts in adults: management (NG77)

<sup>22</sup> The Royal College of Ophthalmologists. *Cataract Surgery Guidelines*. London: The Royal College of Ophthalmologists; 2010.

<sup>23</sup> Beasley H: Miotics in cataract surgery. *Arch Ophthal* 1971; 88:49-51.

la pequeña (pero aún significativa) disminución observada por el SSB. A los 5 minutos y a las 15 horas los resultados fueron similares para carbachol y para la SSB.

**TABLE 3. PUPILLARY DIAMETERS BEFORE INCISION, IMMEDIATELY AFTER LENS EXTRACTION, 2 MINUTES, 5 MINUTES AND 15 HOURS AFTER INTRACAMERAL INJECTION**

Pupillary diameter (mm)	Total sample <i>N</i> = 121	BSS control <i>N</i> = 43	Carbachol 0.01 per cent <i>N</i> = 44	Miochol 1.0 per cent <i>N</i> = 34
Immed. before incision	7.2 ( <i>N</i> = 111)	7.2 ( <i>N</i> = 42)	7.0 ( <i>N</i> = 38)	7.5 ( <i>N</i> = 31)
After lens extraction	5.2	5.0	5.2	5.6
2 min after injection	3.7	4.3	3.2	3.4
5 min after injection	3.6	4.3	3.1	3.4
15 hours after injection	3.9 ( <i>N</i> = 101)	4.4 ( <i>N</i> = 38)	3.1 ( <i>N</i> = 33)	4.2 ( <i>N</i> = 33)

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

### a. REVISIONES SISTEMATICAS

No se encontraron revisiones sistemáticas.

### b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAs

**BEASLEY ET AL. (1971)<sup>24</sup>.** En este estudio se reportaron los resultados de sinequia anterior periférica y la preservación de la integridad de la cara vítrea con el uso de carbachol, acetilcolina y SSB.

La incidencia de sinequia anterior periférica a las 7 semanas después de la cirugía en el grupo de SSB fue 35%, 11% en el grupo carbachol y 15% en el grupo de acetilcolina. Aunque los resultados para carbachol fueron algo mejor que acetilcolina, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en este sentido.

**TABLE 2. PERIPHERAL ANTERIOR SYNECHIA 7 WEEKS POST SURGERY**

BSS control <i>N</i> = 43	Carbachol 0.01 per cent <i>N</i> = 44	Miochol 1.0 per cent <i>N</i> = 34
35	11	15

Asimismo, se observa que aproximadamente el 50% no tuvieron intacta la cara vítrea a las 7 semanas. Aunque la figura sugiere que carbachol podría preservar la integridad de la cara vítrea mejor que acetilcolina, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Los autores señalan que es razonable suponer que los mióticos protegerían la cara vítrea en el momento de la cirugía, pero los resultados de este estudio no indican ninguna ventaja en el postoperatorio inmediato.

**TABLE 4. PERCENT OF EACH GROUP WITH VITREOUS FACE INTACT AT 4, 21, AND 48 DAYS POSTOPERATIVE**

Intact vitreous face (per cent)	Total sample <i>N</i> = 121	BSS control <i>N</i> = 43	Carbachol 0.01 per cent <i>N</i> = 44	Miochol 1.0 per cent <i>N</i> = 34
At 4 days	96	95	100	91
Also at 21 days	64	51	77	62
Also at 48 days	48	40	61	41

<sup>24</sup> Beasley H: Miotics in cataract surgery. Arch Ophthal 1971; 88:49-51.



### c. OTROS ASPECTOS DE SEGURIDAD

En la *Ficha Técnica*<sup>25</sup> de la *Food and Drug Administration (FDA)* de carbacol se menciona lo siguiente:

#### ADVERTENCIAS

Carbacol debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda, asma bronquial, úlcera péptica, hipertiroidismo, espasmo gastrointestinal, obstrucción del tracto urinario y la enfermedad de Parkinson.

#### PRECAUCIONES

- No hay estudios bien controlados o adecuados en mujeres gestantes. Debe ser usado durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
- No se conoce si la medicación es excretada en la leche materna.
- La seguridad y eficacia no ha sido establecida en población pediátrica.
- No se han observado diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre personas mayores y pacientes jóvenes.

#### REACCIONES ADVERSAS

Ocular: Con el uso de carbacol intraocular se ha reportado opacidad corneal, queratopatía bullosa persistente, desprendimiento de retina e iritis post-operatoria seguida de la extracción de catarata.

Sistémico: Los efectos secundarios como enrojecimiento, sudoración, malestar epigástrico, cólico abdominal, opresión en la vejiga urinaria y dolor de cabeza se han reportado después de su uso sistémico o tópico de carbacol. Estos síntomas no se informaron después del uso intraocular de carbacol en los estudios previos a la comercialización.

## IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

En el siguiente cuadro se observa el precio de carbacol reportado por el Instituto Nacional de Oftalmología<sup>26</sup>.

MEDICAMENTO	POSOLOGIA	COSTO/UNIDAD (S/.)
Carbacol 100mcg/mL (0.01%) solución oftálmica x 1.5mL (intravítreo)	0.5mL	86.00

<sup>25</sup> Food and Drug Administration (FDA). MIOSTAT® (Cabachol) [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2018]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

<sup>26</sup> Observatorio de disponibilidad. Actualizado Diciembre 2017. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). MINSA. Accesado Junio 2018. <http://appsalud.minsa.gob.pe/consolida/portalsismed/RepPrecioMedicamento.aspx>



A continuación se muestra en el siguiente cuadro los datos de consumos de carbacol 100mcg/mL (0.01%) inyectable 1.5mL solución intraocular reportados por los establecimientos de salud del MINSA correspondiente al primer trimestre 2018<sup>27</sup>:

Establecimiento	Tipo	Categoría	Nombre medicamento	Consumo_Total
P.S. Huanchay	Puesto de Salud	I-1	Carbacol 100ug/m inyectable 1.5mL	200
Hospital Regional de Ayacucho "Miguel Angel Mariscal Llerena"	Hospital	II-2	Carbacol 100ug/m inyectable 1.5mL	20
Instituto Regional de Oftalmología	Instituto	III-2	Carbacol 100ug/m inyectable 1.5mL	116
Instituto Nacional de Oftalmología	Instituto	III-2	Carbacol 100ug/m inyectable 1.5mL	564
Instituto Nacional de Salud de Niño	Instituto	III-2	Carbacol 100ug/m inyectable 1.5mL	0
Instituto Nacional de Salud Niño San Borja	Instituto	III-2	Carbacol 100ug/m inyectable 1.5mL	4

## X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA <sup>28</sup>	EMA <sup>29</sup>
CARBACOL 100ug/mL (0.01%) solución intraocular x 1.5mL	Uso intraocular para obtener miosis durante la cirugía. Además, Carbacol Intraocular Solución reduce la intensidad de la elevación de la presión intraocular en las primeras 24 horas después de la cirugía de cataratas.	No reporta

### b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la 20ava Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos<sup>30</sup> y en la 6ta Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños<sup>31</sup>, no se encuentran incluido el medicamento carbacol.

### c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)<sup>32</sup> no se encuentran incluido el medicamento carbacol.

<sup>27</sup> DIGEMID/MINSA. Análisis detallado de la disponibilidad de P.F., D.M. Y P.S. [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2018]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=821>

<sup>28</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). MIOSTAT ® (Carbachol intraocular solution , USP) [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>29</sup> European Medicines Agency (EMA). [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

<sup>30</sup> World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Junio 2018]; URL disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

<sup>31</sup> World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines for Children. 6th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Junio 2018]; URL disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

<sup>32</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Junio 2018



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Dirección General  
de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Año del Buen Servicio al Ciudadano”

## XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia respecto al medicamento Carbacol 0.01% solución intraocular para la inducción de la miosis durante la cirugía de cataratas, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).