



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las cumbres mundiales en el Perú”

INFORME TECNICO Nº 07 - 2008

**Betametasona/Neomicina 1mg/5mg
(solución oftálmica)**

**Betametasona/Neomicina 100mg/350mg
(ungüento oftálmico)**

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: ¹	Gentamicina 3mg/mL sol oft Sulfacetamida sódica 150mg/ml sol oft Ciprofloxacina 0.3% sol oft
ATC/DCI: ²	S01CA05 Betamethasone and antiinfectives
DDD: ²	No se consigna
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero 2008
Condición(es) clínicas evaluadas:	Infecciones oculares Post-operatorio

INTRODUCCION

- Se estima que entre el 2% y el 5% de todas las consultas de la práctica general se relacionan con el ojo.⁴ Uno de los trastornos oculares observados con mayor frecuencia en la atención primaria es la conjuntivitis infecciosa aguda, que tiene generalmente una etiología viral o bacteriana.⁵ La infección de la conjuntiva produce varios síntomas locales que incluyen ojos enrojecidos, secreción y malestar.⁶
- La conjuntivitis bacteriana se debe frecuentemente a la infección por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*.^{7,8,9} y se le considera un proceso autolimitante.^{5,6,9} Sin embargo, en la práctica clínica los antibióticos se considerarían aconsejables ya que parecen acelerar la recuperación, reducir la recaída y prevenir las complicaciones importantes que ponen riesgo la visión como la celulitis orbitaria, la queratitis y la panoftalmitis.¹⁰

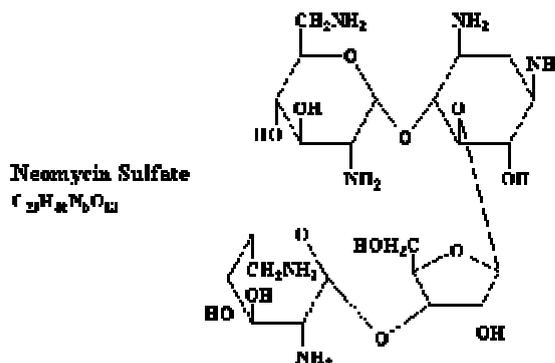
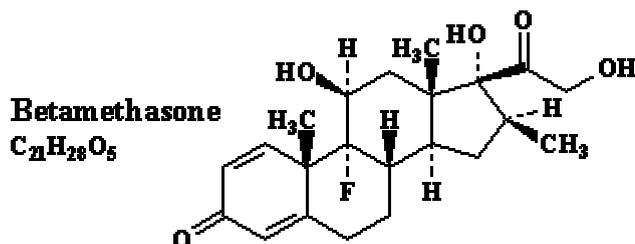


MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las cumbres mundiales en el Perú”

- Como suele ser difícil de diferenciar clínicamente la conjuntivitis bacteriana de la viral, a la par que los hisopados del ojo pueden no considerarse prácticos, muchos médicos tratan todos los casos presuntivos de conjuntivitis infecciosa con un antibiótico de amplio espectro.⁷
- La elección del antibiótico y la ruta de administración depende de la severidad y localización de la infección. La concentración local es importante para asegurar un adecuado tratamiento.¹¹ La administración tópica es la ruta más frecuentemente usada para tratar las infecciones oculares. Actualmente se dispone de antimicrobianos en soluciones y pomadas.⁸ Existen numerosas presentaciones comerciales que contienen combinaciones de corticosteroides con antibióticos;¹² sin embargo se debe tener en cuenta que gran número de las afecciones oculares no necesitan tratamiento con esteroides tópicos.^{13,14}

FARMACOLOGIA



- Neomicina es un antibiótico aminoglicósido derivado de cultivos de *Streptomyces sp.* A pesar de la pobre biodisponibilidad tras la administración vía oral se utiliza en casos de coma hepático o encefalopatía porto-sistémica. Es frecuente su uso como antibiótico tópico. No se recomienda su uso parenteral ni en infecciones sistémicas por el alto riesgo de ototoxicidad.^{15,16}
- Presenta acción bactericida inhibiendo la síntesis de proteínas por unión irreversible a la subunidad ribosomal 30S de las bacterias susceptibles. Según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), no presenta indicación aprobada para el uso oftálmico.^{15,16}
- La betametasona y sus derivados (fosfato y acetato de betametasona) son glucocorticoides utilizados como agentes anti-inflamatorios o inmunosupresores. Presenta escasa actividad mineralocorticoide. Los preparados tópicos de betametasona (benzoato, dipropionato y valerato de betametasona) son considerados de mediana y alta potencia.^{15,16}
- En relación al mecanismo de acción, los corticosteroides presentan propiedades anti-inflamatorias, antipruríticas y vasoconstrictoras. A nivel celular inhiben las lipocortinas, enzimas que controlan la formación de prostaglandinas y leucotrienos ya que no se permite la liberación del ácido araquidónico que es el precursor de ambas.^{15,16}



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”

“Año de las cumbres mundiales en el Perú”

- Los efectos anti-inflamatorios tempranos de los corticosteroides tópicos incluyen la inhibición de la función de los macrófagos así como la alteración en el movimiento y la actividad de los leucocitos en el área inflamada; todo esto debido a la reversión de la vasodilatación y disminución de la permeabilidad capilar. Los eventos anti-inflamatorios tardíos tales como la neovascularización, el depósito de colágeno y formación del queloide también son inhibidos por los corticosteroides.^{15,16}
- Con respecto a la farmacocinética, la betametasona se absorbe rápidamente a partir de la vía oral. La absorción sistémica posterior a la aplicación tópica va a depender del estado de la piel. La absorción estará aumentada en regiones donde la piel se encuentra dañada o inflamada; así también donde ésta es más delgada (parpados, genitales, cara). La distribución y metabolismo de la betametasona por la aplicación tópica se produce a nivel local.^{15,16}
- Betametasona/Neomicina es una combinación de principios activos no considerada en la 15^o lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,³ ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente.¹
- En el Perú, a Febrero del 2008, la combinación de principios activos: Betametasona/Neomicina 1mg/5mg solución oftálmica y Betametasona/Neomicina 100mg/350mg ungüento oftálmico, cuentan con un (1) registro sanitario vigente respectivamente (E18083, E7071).¹⁷

EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (SciELO, Pubmed, Tripdatabase, Hinari, Cochrane, etc.) se encontró escasa información sobre la eficacia de la combinación a dosis fija de Betametasona/Neomicina 1mg/5mg solución oftálmica y Betametasona/Neomicina 100mg/350mg ungüento oftálmico.
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) no se encuentra el registro de la combinación de principios activos: Betametasona/Neomicina.¹⁸ En la base DRUGDEX[®](MICROMEDEX[®]) no se encuentra información sobre la combinación a dosis fija de Betametasona/Neomicina. Sí se encuentran las evaluaciones individuales.¹⁶ La Agencia Europea para la evaluación de productos médicos (EMA) tampoco registra la combinación en evaluación.¹⁹
- El Formulario Nacional Británico (BNF) 54 actualizado para septiembre 2007,²⁰ en el apartado de antibacterianos oftálmicos, señala que varias preparaciones antibióticas incorporan un corticoide en su composición; sin embargo éstas sólo deben usarse bajo la supervisión cercana del especialista. Refiere asimismo que no se debería prescribir estas combinaciones para el tratamiento del síndrome “ojo rojo” con etiología no definida, especialmente por la dificultad de diagnosticar una infección oftálmica por el virus herpes simple. Si bien se menciona la combinación betametasona/neomicina Betnesol-N[®] (no se da información sobre indicaciones, dosis, datos de eficacia y/o seguridad de esta combinación) ésta se incluye en el apartado de medicamentos para uso óptico.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las cumbres mundiales en el Perú”*

SEGURIDAD

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (Scielo, Pubmed, Tripdatabase, Hinari, Cochrane, etc.) se encontró escasa información sobre la seguridad de la combinación a dosis fija de Betametasona/Neomicina 1mg/5mg solución oftálmica y Betametasona/Neomicina 100mg/350mg ungüento oftálmico.
- La neomicina se ha asociado con reacciones dérmicas, en especial cuando se usa en forma crónica o en piel dañada. Sin embargo también podría ocurrir por la administración oftálmica ya que se ha reportado que alrededor del 6% de pacientes presentan hipersensibilidad frente al contacto con la neomicina (suele verse un eritema ligero con edema, descamación y prurito). La sintomatología suele redimirse rápidamente cuando se suspende la medicación.^{15,16}
- Los corticoides a nivel oftálmico deben ser usados con precaución en pacientes con glaucoma. El uso prolongado de betametasona, incluso a nivel tópico, puede llevar a la insuficiencia hipotalámico – pituitario – adrenal o al desarrollo del síndrome de Cushing. Cuando se aplique betametasona tópica en áreas infectadas se debe tener la certeza que el tratamiento antibiótico concomitante es el adecuado ya que podría exacerbar el cuadro infeccioso.^{15,16}
- Según la FDA, la betametasona es clasificación C para su uso durante el embarazo. Los corticosteroides aplicados en forma sistémica se distribuyen en leche materna por lo que se sugiere no dar de lactar si se está en tratamiento con ellos. Se desconoce si la aplicación tópica de betametasona produce niveles suficientemente altos para que sean detectados en leche materna.^{15,16}

COSTOS

- Según los medicamentos incluidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) utilizados en el tratamiento para infecciones oculares solicitadas se obtiene el siguiente análisis de costos:

Medicamento	Costo
Betametasona/Neomicina 100mg/350mg (frasco) (solución oftálmica) ^a	29,00
Betametasona/Neomicina 100mg/500mg (tubo 5 gr) (ungüento oftálmico) ²¹	23,00
Gentamicina 3mg/ml (frasco 15ml) ^{21,22} (solución oftálmica)	1,00
Sulfacetamida sódica 150mg/ml (frasco 12 ml) ^{21,22} (solución oftálmica)	5,00
Ciprofloxacino 0.3% (frasco 5 ml) ^{21,22} (solución oftálmica)	12,00

^a Propuesta formulada.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”

“Año de las cumbres mundiales en el Perú”

- Asumiendo que para el tratamiento completo de las infecciones oculares en cuestión sólo se necesite un frasco o tubo del medicamento seleccionado se puede apreciar que el costo de la combinación Betametasona/Neomicina solución oftálmica es bastante superior en relación a los costos considerados con el uso de medicamentos alternativos contempladas en el PNME: aproximadamente dos veces el precio de ciprofloxacino, cinco veces el precio de la sulfacetamida sódica y más de diez veces el precio de la gentamicina.

III. CONCLUSIONES

- Se estima que entre el 2% y el 5% de todas las consultas de la práctica general se relacionan con el ojo y de éstas la mayoría se relaciona con infecciones. Aunque las infecciones oculares pueden ser leves y autolimitadas, otras necesitan una intervención agresiva para preservar la visión. Entre las más frecuentes se encuentran: conjuntivitis, blefaritis, queratitis, orzuelo y celulitis.
- Neomicina es un antibiótico aminoglicósido bactericida que no presenta indicación aprobada por las entidades reguladoras (FDA y EMEA) para uso oftálmico. La betametasona es un glucocorticoide con propiedades anti-inflamatorias, antipruríticas y vasoconstrictoras.
- La combinación de principios activos Betametasona/Neomicina (solución y ungüento oftálmico) no se encuentra considerada en la 15ª lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente. En el Perú, a Febrero del 2008, cada combinación cuenta con un solo Registro Sanitario vigente respectivamente.
- Al momento de realizar el presente informe técnico, no existe evidencia científica suficiente para considerar que la combinación de principios activos Betametasona/Neomicina 1mg/5mg solución oftálmica y Betametasona/Neomicina 100mg/350mg ungüento oftálmico sea eficaz y segura para el tratamiento de infecciones oculares y/o post-operatorio.
- Según el análisis realizado, el costo del tratamiento con la combinación Betametasona/Neomicina sería notablemente superior a los tratamientos alternativos incluidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Ministerio de Salud.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Betametasona/Neomicina 1mg/5mg solución oftálmica y Betametasona/Neomicina 100mg/350mg ungüento oftálmico, **no se encuentra justificada** para el tratamiento de infecciones oculares y/o post-operatorio, ya que existen otras alternativas más costo-efectivas consideradas en el PNME.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. 2005.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”

“Año de las cumbres mundiales en el Perú”

2. WHO collaborating Centre for Drug Static Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>
3. World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15th edición. (marzo 2007)
4. David S. Should We Prescribe Antibiotics for Acute Conjunctivitis? Am Fam Phys. 2002;66(9)
5. Wood M. Conjunctivitis: Diagnosis and Management. Community Eye Health 1999;12(30):19-20.
6. Chung C. Eye disorders: bacterial conjunctivitis. Clinical Evidence 2000;3:305-310.
7. Hara J. The Red Eye: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 1996;54(8):2423-30
8. Snyder R, Glasser D. Antibiotic Therapy for Ocular infection. Conferences and Reviews. West J Med 1994;161:579-584.
9. Diamant J, Hwang D. Therapy for bacterial conjunctivitis. Ophthalm Clin North Am. 1999;12(1) 15-20.
10. Sheikh A, Hurwitz B Antibióticos versus placebo para la conjuntivitis bacteriana aguda. (Revisión Cochrane traducida). En: la Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. Fecha de la modificación significativa más reciente: 23 de enero del 2006.
11. Levinson B, Rutzen A. New Antimicrobials in Ophthalmology. Ophthalmol Clin N Am 2005;18:493-509
12. Rowson N. Topical steroids for ocular disease. BMJ 1994;310:740
13. Bradshaw S, Shankar P, Maini R. Topical steroid and antibiotic combination therapy in red eye conditions. Reportage. Brit J Gen Pract 2006:304
14. Wood M. Conjunctivitis: Diagnosis and Management. Community Eye Health 1999;12(30):19-20.
15. Gold Estándar Inc 2007. www.clinicalpharmacology.com. Access Medicine
16. DRUGDEX® Evaluations. MICROMEDEX Thomson® Healthcare Series. <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian>.
17. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
18. U.S. Food and Drug Administration. Center For Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>
19. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>
20. British National Formulary. 54 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; September 2007. <http://www.bnf.org/bnf/>
21. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Actualizado al 30 de setiembre del 2007.
22. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/indexurm.html>

Lima, 6 de Febrero del 2008

SVL/PCJ/pcj