Prevención de infecciones

Autor:
Dr. Fernando A. Pellegrino

Exjefe del Servicio de Infectología Ocular del Hospital de Clínicas José de San Martín y del Hospital Oftalmológico Santa Lucía, Buenos Aires, Argentina.

Introducción

La patología retinal requiere de retratamientos frecuentes por lo que aumenta el riesgo de complicaciones asociadas al procedimiento. Las agentes anti-VEGF generalmente se inician en forma mensual y algunos pacientes reciben de 8 a 10 inyecciones al menos en el primer año. Uno de los metaanálisis más grandes reporta una frecuencia de 0.056% (197 casos pos 350.535 inyecciones) y dado que se requieren inyecciones repetidas, el riesgo acumulado después de 2 años puede ser superior al 1%[1].

Uno de los tópicos más polémicos en relación con la profilaxis de endoftalmitis asociado a inyecciones intravítreas "frecuentes" tenía que ver con la utilización repetida muchas veces al año de antibióticos tópicos. Inicialmente su uso era una práctica aceptada; sin embargo, algunos estudios comenzaron a sugerir su falta de eficacia en la prevención de la endoftalmitis y más aún se argumenta que su uso repetido podría potencialmente conducir a la selección de cepas resistentes, aumentando el riesgo de endoftalmitis[2-3].

Un estudio retrospectivo en Portugal comparó la tasa de endoftalmitis cuando se prescribió antibiótico tópico (levofloxacino) versus ninguna profilaxis antibiótica, y no pudieron hallar diferencias entre ambos grupos. Es más, algunos estudios han demostrado que la profilaxis antibiótica tópica provoca un aumento de organismos resistentes a los antibióticos con la necesidad de tratamientos más agresivos y de peor pronóstico[4].

Incidencia

La endoftalmitis es una de las complicaciones más graves después de inyecciones anti-VEGF. Es un evento raro, con tasas comunicadas en la literatura que van desde el 0,01% al 0,22%[5].

El riesgo de desarrollar endoftalmitis después de aflibercept, bevacizumab o ranibizumab en pacientes con DMAE neovascular asociada con la edad fue informado por Szilárd Kiss en 2018, quien encontró un total de casi 500 endoftalmitis sobre más de 800.000 inyecciones con la siguiente distribución: aflibercept (136/135.973), bevacizumab (268/481.572) y ranibizumab (94/201.013)[6].

Bastante parecido resultó el dato en relación con edema macular diabético publicado por Nadim Rayess en 2015, quien reportó una endoftalmitis cada 2000 procedimientos intravítreos[7]. Además de las inyecciones anti-VEGF también se utilizan implantes intravítreos de liberación prolongada de corticoides (Ozurdex® e Iluvien®) aprobados por la FDA para el edema macular diabético. Sobre 1.900.000 inyecciones intravítreas de corticoesteroides y de agentes anti-VEGF, Baudin y colaboradores reportaron una incidencia bruta de 0,02%. La incidencia tras las inyecciones de anti-VEGF fue del 0,02% y secundaria a corticoides del 0,06%[7].

La dexametasona intravítrea presenta una tasa más alta de endoftalmitis "no acumulada" en comparación con la administración de fármacos anti-VEGF. Sobre 387.714 inyecciones anti-VEGF, Brian VanderBeek identificó 73 endoftalmitis, es decir una endoftalmitis cada 5.283 inyecciones, mientras que en esteroides sobre 18.666 inyecciones se produjeron 24 endoftalmitis, es decir una cada 778 inyecciones. Le correspondió una tasa del 0,13% de endoftalmitis a los esteroides y del 0,019% para los anti-VEGF[8].

Se explicaría el aumento de la incidencia en parte por el mayor calibre de la aguja utilizada por triamcinolona (27-25G) y dexametasona (22G) en comparación con el calibre 30-32G de los agentes anti-VEGF, y por otra parte el efecto inmunosupre-

sor de los esteroides también puede favorecer la infección secundaria a estos procedimientos[8-9].
A la hora de comparar el modo de preparación de los fármacos anti-VEGF, un estudio retrospectivo evaluó casi 2 millones de inyecciones de anti-VEGF y el análisis de este estudio demostró la probabilidad de desarrollar endoftalmitis para cada una de las inyecciones[9].
El bevacizumab ofreció menor riesgo de asociarse a endoftalmitis tras ser cargado en "farmacia" *versus* "consultorio", donde se realizaron punciones múltiples de un solo vial y posterior almacenamiento del fármaco sin un control exhaustivo[9-10].

Los fármacos intravítreos y las endoftalmitis

Una experiencia interesante fue publicada por Robert Shockley y colaboradores en 1985 donde pudieron comprobar que eran necesarias muchísimas menos unidades formadoras de colonias (UFC) para provocar una endoftalmitis si se sembraban en la cavidad vítrea versus en la cámara anterior[11].
El tamaño mínimo de un inóculo intravítreo de *P. aeruginosa* fue de 2,6 UFC, mientras que en cámara anterior fueron necesarias 10,7 UFC para provocar una infección fulminante. Maylath y Leopold (1955) estudiaron el tamaño de los inóculos necesarios para causar una infección en ojos de conejos fáquicos[12] y notaron que se necesitaron 5.000 unidades formadoras de colonias de *S. aureus* cuando se inyectaron en la cámara anterior, mientras que sólo 700 UFC provocaron endoftalmitis cuando se inyectaron en cavidad vítrea.
La revisión sistemática en búsqueda de evidencias que relacionan las inyecciones de fármacos intravítreos y su nexo con las tasas de endoftalmitis impresiona "relativamente baja" en términos generales[5]. Resultaría complicado establecer a ciencia cierta si este dato es realmente fidedigno: como sucede en endoftalmitis de todo tipo, las diferencias en las series son grandes y nos manejamos con promedios de metaanálisis como medida más cercana a la verdad. A los autores de esta obra nos resulta llamativo que muchas series concluyen que la prevalencia de endoftalmitis secundaria a estos procedimientos es baja. Resulta inevitable la pregunta: ¿qué entendemos por una baja incidencia? Intentando responderla encontraremos muchos datos llamativos; por ejemplo, si promediamos las series más grandes (antiangiogénicos), la posibilidad de endoftalmitis es aproximadamente de un caso cada 2.000 inyecciones[5-6, 13-16]. Teniendo en cuenta que en general cada paciente requiere más de una inyección, cuando se considera la tasa de endoftalmitis por paciente con tratamiento completo estos valores aumentan significativamente. A modo de ejemplo, la media histórica en los trabajos de los grupos PACORES, MARINA, ANCHOR, PROTOCOLO T, KISS, arrojan valores promedio de un caso de endoftalmitis cada 100/350 pacientes tratados[5-6, 13-16].

Algunos datos específicos de cada estudio

Ranibizumab: 477 pacientes, 10.443 inyecciones, 5 endoftalmitis. Cada 2.088 inyecciones se produjo una endoftalmitis, es decir, cada 95 pacientes un caso[13].
Ranibizumab: 277 pacientes, 3.102 inyecciones, 2 endoftalmitis. Cada 1.551 inyecciones se produjo una endoftalmitis. Cada 138 pacientes tratados se produjo una endoftalmitis[14].
Bevacizumab: 1.173 pacientes, 4.303 inyecciones, 7 endoftalmitis. Cada 614 inyecciones se produjo una endoftalmitis. Cada 167 pacientes tratados se produjo una endoftalmitis[15].
Bevacizumab: 268 casos en 481.572 inyecciones (una endoftalmitis cada 1.762 inyecciones), ranibizumab, 94 casos en 201.013 inyecciones (una endoftalmitis cada 2.138 inyecciones) y aflibercept, 136 casos en 135.973 inyecciones (una endoftalmitis cada 999 inyecciones).
Este análisis incluyó en total 818.558 inyecciones de 156.594 pacientes y se produjeron 498 endoftalmitis, es decir, una cada 314 pacientes[6].
Entonces, creemos que considerar "bajo" el riesgo de endoftalmitis asociado a anti-VEGF es un tema por lo menos matemáticamente discutible. El metaanálisis que publicó Fileta en 2014 comunicaba que sobre 350.535 inyecciones se reportaron 197 casos de endoftalmitis, es decir una frecuencia del 0.05% (un caso cada 1.779 inyecciones), representando una frecuencia comparable o aun más significativa que la endoftalmitis poscirugía de catarata[1].

Incidencia 10 años después: MARINA versus FIGHT

Entre los estudios pivotales que permitieron la aprobación del ranibizumab, el MARINA -dirigido por Philip J. Rosenfeld- informó en 2006 una incidencia de endoftalmitis infecciosa del 1.0% durante el período de 2 años que duró el estudio (5 endoftalmitis sobre 716 pacientes, correspondiendo 238 al grupo sham)[13]. A 10 años de la publicación

de Rosenfeld, Daien, Nguyen y Gillies -entre otros que constituyeron el Fight Retinal Blindness Study Group- publicaron un estudio que consideró 88.150 pacientes con una incidencia de endoftalmitis infecciosa de 0.02%; es decir que tan solo 18 pacientes se infectaron o, dicho de otra manera, una endoftalmitis cada 4.897 inyecciones[17].
Las pautas norteamericanas establecen que la aplicación de povidona yodada puede prevenir la endoftalmitis pero que la eficacia de los antibióticos no se ha probado y, justamente en este sentido, un metaanálisis reciente demostró que los antibióticos no sólo no reducen la incidencia de endoftalmitis, sino que su exposición frecuente aumenta la resistencia de la flora ocular y pueden resultar en un mayor riesgo de endoftalmitis. De hecho, en algunos casos las tasas de endoftalmitis son más altas en ojos que han recibido antibióticos repetidos y de corta duración[18-20].

¿Dónde realizar las aplicaciones intravítreas? Consultorio versus quirófano

En algunos países las inyecciones intravítreas se realizan principalmente en el "consultorio", como por ejemplo lo hacen en Estados Unidos y Canadá, mientras que en otros se utilizan quirófanos (Europa, India, Brasil) o un espacio estéril especialmente adaptado (México) con altos estándares higiénicos.
Relevando centros de retina en Estados Unidos y contemplando más de 500.000 inyecciones intravítreas (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept), los procedimientos que se realizaron en consultorio muestran similares tasas de endoftalmitis que los hechos en quirófano. Podemos decir que en inyecciones intravítreas la posibilidad de que se produzcan endoftalmitis no depende del lugar de realización[5, 21].
La Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) publicó en 2012 que "no hay una recomendación específica sobre el lugar requerido para realizar el procedimiento (consultorio, sala de curaciones o quirófano), siempre que se use una técnica estéril"[22]. Sigford en 2015 realizó una revisión sistemática de 534 estudios que consideraban casi medio millón de inyecciones de antiangiogénicos (445.503) donde sólo el 14,6% fue realizado en quirófano; el resto, en consultorio y salas específicas adaptadas para inyectar y no encontraron diferencias estadísticamente significativas[23].
Para un total de 172.991 intravítreas realizadas en los Estados Unidos se obtuvo una tasa de endoftalmitis de 0,046% frente a las 119.477 realizadas en Europa, que presentaban una tasa de 0,028%. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas en el riesgo global de endoftalmitis.

Relevancia de la blefaritis

Si bien podríamos pensar que existiría una gran cantidad de estudios científicos confirmando esta asociación, la realidad es que la evidencia es escasa y controvertida. En una serie prospectiva de pacientes que desarrollaron endoftalmitis postintravítreas de antiangiogénicos se encontró que la presencia de blefaritis era un factor de riesgo significativo. Pero los ojos comprometidos probablemente tenían una carga bacteriana más alta de lo normal y es difícil obtener una asepsia óptima en estas circunstancias. En pacientes que tienen blefaritis crónica, aun bajo tratamiento, se sugiere enjuagar la conjuntiva y los fórnices con povidona yodada y así reducir su carga bacteriana. Por lo cual, como concepto, al momento de intervenir pacientes con blefaritis severas, hay que ponderar riesgos y beneficios en relación con aplazar el tratamiento hasta controlar el cuadro palpebral e intentar neutralizar o disminuir el potencial riesgo ante cada caso en particular[24-26].

Antibióticos perioperatorios

Los antibióticos tópicos perioperatorios deberían reducir la carga bacteriana de las pestañas, párpados y conjuntiva y dar como resultado tasas de endoftalmitis significativamente más bajas después de la inyección. En un reciente metaanálisis que comprendió 174.159 intravítreas, Benoist d'Azy concluyó que la antibioprofilaxis no reduce las tasas de endoftalmitis[27]. De hecho, hay estudios que han demostrado que los antibióticos tópicos pueden incluso aumentar la tasa y se planteó la hipótesis de que este hallazgo paradójico obedece a que la exposición repetida a antibióticos promueve el desarrollo de cepas resistentes[28].
Por lo tanto, los antibióticos profilácticos ya no se utilizaban en la gran mayoría de los tratamientos intravítreos en Estados Unidos, según el 89% de 226 oftalmólogos encuestados en 2014[29] y tampoco su uso figura en las guías de entrenamiento

para realizar inyecciones intravítreas[30]. Después de revisar los estudios realizados hasta la actualidad, existe evidencia científica que permite considerar que la administración de antibióticos tópicos antes y/o después de las inyecciones intravítreas es inefectiva en prevenir complicaciones como la endoftalmitis y posiblemente contraproducente ya que incrementa la resistencia bacteriana después de inyecciones intravítreas, repetidas[27-28, 30-31].

Guantes y mascarillas

El cuidado indica que la higiene de las manos y los guantes quirúrgicos son necesarios para las intervenciones quirúrgicas en general. Al no haber datos prospectivos aleatorizados no hay evidencia significativa de que su uso reduzca las tasas de endoftalmitis. De los datos disponibles se llega a la conclusión de que los guantes son apropiados para las intravítreas[32]. El uso de mascarillas es de especial interés ya que un un metaanálisis que comprende datos de 105.536 intravítreas reportadas entre 2005 y 2009 informó que los aislamientos de estreptococos fueron aproximadamente 3 veces más frecuentes que los informados en cirugía de catarata y la dispersión bacteriana asociada al habla se encontró como un factor significativo en la colonización por estreptococos.
Sobre un estudio realizado en cirujanos, el uso de una mascarilla y el silencio disminuyeron significativamente la dispersión de bacterias[32]. Posiblemente el hecho de no hablar, estornudar o toser, así como el uso de barbijos quirúrgicos, sean fundamentales[33-35]. Es interesante un estudio recientemente publicado -realizado en el contexto de la pandemia en 12 centros diferentes de los Estados Unidos- que comparó un grupo que utilizaba mascarillas (tanto el equipo médico como los pacientes) que tuvo 45 casos de endoftalmitis en 211.454 aplicaciones intravítreas (una en 4.699), frente a otro grupo donde no se usaban mascarillas, y que tuvo 85 casos de endoftalmitis en 294.514 inyecciones (una en 3.464). En conclusión, las prácticas clínicas actuales sustentadas en evidencia incluyen el silencio y el uso de mascarillas y guantes quirúrgicos para la realización de inyecciones intravítreas.

Antisepsia tópica

La iodopovidona o povidona iodada (PI) se desarrolló a principios de 1950 y demostró efectividad frente a bacterias, hongos, virus y protozoos, por lo que entre otras aplicaciones se usa como desinfectante antiséptico sobre la piel y mucosas en el preoperatorio[36].
La acción bactericida de la povidona yodada es el resultado del yodo libre en solución acuosa liberado por el *carrier* de la polivinilpirrolidona. Soluciones más diluidas de povidona yodada liberan más fácilmente el iodo libre activo. La actividad antimicrobiana de esta solución se incrementa al ser diluida. Por ejemplo, una acción bactericida será más efectiva y rápida (15 segundos) en concentraciones del 0,1% o 1% que en concentraciones del 2,5% o 10%. Pero cuanto más diluida más rápido se agota su acción. De manera que se requiere de un uso repetido cuando utilizan bajas concentraciones. Además, las soluciones más diluidas tienden a perder su actividad y deben prepararse nuevamente en horas. Esto hace que no puedan almacenarse en esas concentraciones[37-38].
La profilaxis antiséptica prequirúrgica más difundida en oftalmología se basa en concentraciones de povidona yodada tópica al 5%. Jeroen van Rooij reportó una eficacia similar utilizando al 1% para la antisepsia conjuntival. Se genera un mayor efecto antimicrobiano y además disminuye la toxicidad epitelial corneal[39].
Shimada informó en más de 3.000 casos el uso de iodopovidona tópica al 0,25% instilada sobre la córnea cada 20 segundos durante toda la cirugía de catarata y obtuvo una reducción en porcentaje de contaminación bacteriana de la cámara anterior. Esta forma particular de administración no tuvo efecto tóxico alguno[40].
Al aislar los microorganismos de pacientes con endoftalmitis se evidenció que las pautas más efectivas eran la PI al 5% durante 15 minutos y al 10% durante 5 minutos.
Tras reaccionar con la materia orgánica el yodo libre se inactiva y las concentraciones entre 2.5% y 10% permiten que exista una reserva de yodo libre potencialmente disponible con una sola instilación. A concentraciones más bajas -0,1%-1%-, el efecto bactericida se agota rápidamente y por ello se precisa de mayor número de instilaciones[41-42].
Por lo tanto, aunque la PI a concentraciones del 2,5%-10% precisen de mayor tiempo para alcanzar la máxima capacidad bactericida, su actividad residual es también mayor. Estas concentraciones elevadas (2,5%-10%) de PI se recomiendan en situaciones donde una sola instilación es suficiente como para la desinfección palpebral o periocular, así como en el preoperatorio de cirugía de cataratas[41].

Se ha hipotetizado que la irrigación prolongada y volúmenes mayores de PI pueden llegar a desinfectar efectivamente las criptas conjuntivales, especialmente aquellas localizadas en el fórnix conjuntival, situación que no ocurre con la instilación de una sola gota de PI. Esto podría ayudar a reducir la presencia de biofilms bacterianos que acaparan bacterias[42].

Modjatehedi y colaboradores informaron una incidencia del 9.4% (5 pacientes de 53) de endoftalmitis en pacientes que no se sometieron al lavado con PI previa a intravítreas[43].

La PI periocular y tópica sigue siendo el antiséptico más eficaz utilizado para reducir el riesgo de endoftalmitis durante procedimientos intraoculares que incluyen inyecciones intravítreas. La solución de PI al 5%-10% sigue siendo el estándar de oro para la profilaxis debido a su disponibilidad inmediata, su costo accesible y su amplio espectro de acción.

Uno de los protocolos reportados recientemente en el Reino Unido consistió en: "dos gotas de PI al 5% instiladas durante 3 minutos antes de la inyección, seguida de la limpieza de la piel periorbital con PI al 10%; finalmente una última aplicación PI 5%, 1-2 minutos antes de la inyección"[44].

Conclusiones

A modo de brindar conceptos finales y acorde con lo publicado en 2018 por el Consenso de Expertos de Euretina[44] -y confirmado tras actualizar la evidencia publicada hasta mayo de 2021 en relación con las inyecciones intravítreas- se concluye lo siguiente:

- **Lugar de aplicación**: quirófano, sala adecuada o consultorio.
- **Antisepsia**: povidona yodada al 5% (según protocolo).
- **Antibióticos perioperatorios**: aún no hay evidencia científica.
- **Blefarostato esteril**: es opcional.
- **Lugar de inyección**: se sugiere cambiar los lugares de inyección si los pacientes reciben dosis repetidas.
- **Guantes**: sí.
- **Campo quirúrgico**: es opcional.
- **Barbijos:** se recomiendan mascarillas faciales.

REFERENCIAS

1. Fileta JB, Scott IU, Flynn HW Jr. Meta-analysis of infectious endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014; 45: 143-149. doi:10.3928/23258160-20140306-08.
2. Storey P, Dollin M, Pitcher J et al. The role of topical antibiotic prophylaxis to prevent endophthalmitis after intravitreal injection. *Ophthalmology* 2014; 121: 283-289. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.037.
3. Cheung CS, Wong AW, Lui A et al. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology* 2012; 119:1609-1614. doi:10.1016/j.ophtha.2012.02.014.
4. Torres-Costa S, Ramos D, Brandão E et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injection with and without topical antibiotic prophylaxis. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31: 600-606. doi:10.1177/1120672120902028.
5. Rayess N, Obeid A, Storey PP et al. Long-term visual outcomes and clinical features after anti-vascular endothelial growth factor injection-related endophthalmitis. *Retina* 2019; 39: 2070-2076. doi:10.1097/IAE.0000000000002300.
6. Kiss S, Dugel PU, Khanani AM et al. Endophthalmitis rates among patients receiving intravitreal anti-VEGF injections: a USA claims analysis. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 1625-1635. doi:10.2147/OPTH.S169143.
7. Baudin F, Benzenine E, Mariet AS et al. Association of acute endophthalmitis with intravitreal injections of corticosteroids or anti-vascular growth factor agents in a nationwide study in France. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 1352-1358. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.3939.
8. VanderBeek BL, Bonaffini SG, Ma L. The association between intravitreal steroids and post-injection endophthalmitis rates. *Ophthalmology* 2015; 122: 2311-2315.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2015.07.005.
9. Mishra C, Lalitha P, Rameshkumar G et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injections: risk factors, microbiology profile, and clinical outcomes. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26: 559-568. doi:10.1080/09273948.2018.1430238.
10. Bavinger JC, Yu Y, VanderBeek BL. Comparative risk of endophthalmitis after intravitreal injection with bevacizumab, aflibercept, and ranibizumab. *Retina* 2019; 39: 2004-2011. doi:10.1097/IAE.0000000000002351.
11. Shockley RK, Jay WM, Fishman PH et al. Effect of inoculum size on the induction of endophthalmitis in aphakic rabbit eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985; 63: 35-38. doi:10.1111/j.1755-3768.1985.tb05212.x
12. Maylath FR, Leopold IH. Study of experimental intraocular infection. I. The recoverability of organisms inoculated into ocular tissues and fluids. II. The influence of antibiotics and cortisone, alone and combined, on intraocular growth of these organisms. *Am J Ophthalmol* 1955; 40: 86-101.
13. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431. doi:10.1056/NEJMoa054481.
14. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444. doi:10.1056/NEJMoa062655.
15. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 81-87. doi:10.1007/s00417-007-0660-z.

16. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016; 123: 1351-1359. doi:10.1016/j.ophtha.2016.02.022.
17. Daien V, Nguyen V, Essex RW et al. Incidence and outcomes of infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal injections for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2018; 125: 66-74. doi:10.1016/j.ophtha.2017.07.005.
18. Morioka M, Takamura Y, Nagai K et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injection of an anti-VEGF agent with or without topical antibiotics. *Sci Rep* 2020; 10: 22122. doi:10.1038/s41598-020-79377-w.
19. Storey P, Dollin M, Pitcher J et al. The role of topical antibiotic prophylaxis to prevent endophthalmitis after intravitreal injection. *Ophthalmology* 2014; 121: 283-289. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.037.
20. Bhavsar AR, Stockdale CR, Ferris FL 3rd et al. Update on risk of endophthalmitis after intravitreal drug injections and potential impact of elimination of topical antibiotics. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 809-810. doi:10.1001/archophthalmol.2012.227.
21. Henaine-Berra A, Flores-Peredo V, Lopezcarasa-Hernandez G et al. Survey of intravitreal injection techniques among retina specialists in Mexico. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 4089-4098. doi:10.2147/OPTH.S285955.
22. Arias Barquet L, Monés J. Nuevas pautas de tratamiento y seguimiento en pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2012; 87 Suppl 1: 10-17. doi:10.1016/S0365-6691(12)70047-3.
23. Sigford DK, Reddy S, Mollineaux C, Schaal S. Global reported endophthalmitis risk following intravitreal injections of anti-VEGF: a literature review and analysis. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 773-781. doi:10.2147/OPTH.S77067.
23. Lyall DA, Tey A, Foot B et al. Post-intravitreal anti-VEGF endophthalmitis in the United Kingdom: incidence, features, risk factors, and outcomes. *Eye (Lond)* 2012; 26: 1517-1526. doi:10.1038/eye.2012.199.
24. Chen Y, Wei W, Vavvas DG et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections in an operating room in China. *J Ophthalmol* 2020; 2020: 5163484. doi:10.1155/2020/5163484.
25. Grzybowski A, Told R, Sacu S et al. 2018 Update on intravitreal injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica* 2018; 239: 181-193. doi:10.1159/000486145.
26. Benoist d'Azy C, Pereira B, Naughton G et al. Antibioprophylaxis in prevention of endophthalmitis in intravitreal injection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0156431. doi:10.1371/journal.pone.0156431.
27. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS et al. Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina* 2014; 34 Suppl 12: S1-S18. doi:10.1097/IAE.0000000000000399.
28. Rezaei KA, Wen JC. Intravitreal injection technique. *MedEdPORTAL* 2016; 12: 10502. doi:10.15766/mep_2374-8265.10502.
29. Razaeik KA, Stone TW. *ASRS Global trends in retina 2014*. Chicago: American Society of Retina Specialists, 2014. Disponible en: https://www.asrs.org/content/documents/2014_global_trends_comprehensivepostmtg.pdf
30. Saavedra C, Rodríguez FJ, Cock RA. El uso de antibióticos tópicos en inyecciones intravítreas y la medicina de óptima calidad en oftalmología: ¿una oportunidad? *Rev Soc Colombiana Oftalmol* 2018; 50(2).
31. Berkelman RL, Holland BW, Anderson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 635-639. doi:10.1128/jcm.15.4.635-639.1982.
32. Garg SJ, Dollin M, Hsu J et al. Effect of a strict 'no-talking' policy during intravitreal injection on post-injection endophthalmitis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015; 46: 1028-1034. doi:10.3928/23258160-20151027-07.
33. Uhr JH, Xu D, Rahimy E, Hsu J. Current practice preferences and safety protocols for intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmol Retina* 2019; 3: 649-655. doi:10.1016/j.oret.2019.03.013.
34. Writing committee for the Post-Injection Endophthalmitis Study Group, Patel SN, Tang PH et al. The influence of universal face mask use on endophthalmitis risk after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Ophthalmology* 2021; S0161-6420(21)00368-7. doi:10.1016/j.ophtha.2021.05.010.
35. Shelanski HA, Shelanski MV. PVP-iodine: history, toxicity and therapeutic uses. *J Int Coll Surg* 1956; 25: 727-734.
36. Koerner J, Grzybowski A. Povidone-iodine pharmacokinetics and study design. *BMC Ophthalmol* 2020; 20: 29. doi:10.1186/s12886-020-1313-9.
37. Thakur SS, Bai A, Chan D et al. *Ex vivo* evaluation of the influence of pH on the ophthalmic safety, antibacterial efficacy and storage stability of povidone-iodine. *Clin Exp Optom* 2021; 104: 162-166. doi:10.1111/cxo.13100.
38. Van Rooij J, Boks AL, Sprenger A et al. The concentration of povidone-iodine for preoperative disinfection: relation to endophthalmitis incidence. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 321-322. doi:10.1016/j.ajo.2011.03.036.
39. Scott WJ. Povidone-iodine antisepsis for cataract surgery and ophthalmic procedures. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 914-915. doi:10.1016/j.ajo.2011.01.039.
40. Grzybowski A, Kanclerz P, Myers WG. The use of povidone-iodine in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29: 19-32. doi:10.1097/ICU.0000000000000437.
41. Edington M, Ramaesh K, Lockington D. Virucidal benefits of povidone-iodine use on the ocular surface: a review. *BMJ Open Ophthalmol* 2020; 5: e000509. doi:10.1136/bmjophth-2020-000509.
42. Modjtahedi BS, van Zyl T, Pandya HK et al. Endophthalmitis after intravitreal injections in patients with self-reported iodine allergy. *Am J Ophthalmol* 2016; 170: 68-74. doi:10.1016/j.ajo.2016.07.010.
43. Mulcahy LT, Schimansky S, Fletcher E, Mohamed Q. Post-injection endophthalmitis rates with reduced povidone-iodine prophylaxis in patients with self-reported iodine sensitivity. *Eye (Lond)* 2021; 35: 1651-1658. doi:10.1038/s41433-020-01145-x.
44. Grzybowski A, Told R, Sacu S et al. 2018 update on intravitreal injections: Euretina Expert Consensus Recommendations. *Ophthalmologica* 2018; 239: 181-193. doi:10.1159/000486145.