

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA FARMACOTECNIA EN UN SERVICIO DE FARMACIA

situación actual

Coordinadora: Guadalupe Piñeiro Corrales

ÍNDICE DE AUTORES

Eva Punín Crespo

Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia (Complejo Hospitalario de Pontevedra).

Ana Ballester Viéitez

Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia (Complejo Hospitalario de Pontevedra).

Carmela Dávila Pousa

Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia (Complejo Hospitalario de Pontevedra).

Juan Jesús Varela Correa

Jefe de Sección del Servicio de Farmacia (Complejo Hospitalario de Ourense).

María José López Otero

Responsable del Servicio de Farmacia (Centro Médico El Carmen, Ourense).

Javier Arias Delgado

Responsable del Servicio de Farmacia (CO.SA.GA., Ourense).

María Isabel Segado Jiménez

Facultativo Especialista de Área en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (Hospital de Verín, Ourense).

Leticia Herrero Poch

Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia (Complejo Hospitalario de Pontevedra).

Susana Fortes González

Servicio de Farmacia (Complejo Hospitalario de Pontevedra).

Guadalupe Piñeiro Corrales

Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia (Complejo Hospitalario de Pontevedra).

Miguel González Barcia

Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia (Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela).

Helena Esteban Cartelle

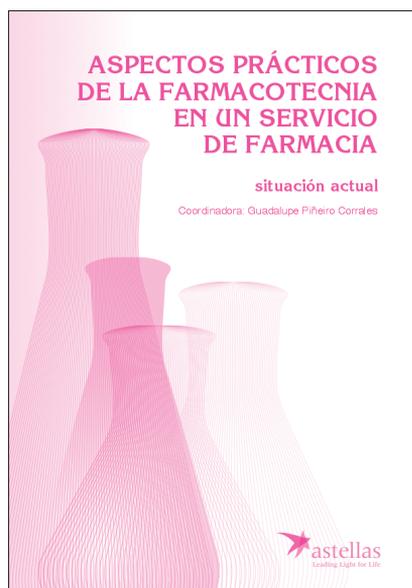
Servicio de Farmacia (Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela).

María Sevilla Ortiz

Servicio de Farmacia (Complejo Hospitalario de Pontevedra).

**ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA
FARMACOTECNIA EN UN
SERVICIO DE FARMACIA**

Situación actual



**ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA
FARMACOTECNIA EN UN
SERVICIO DE FARMACIA**

Situación actual

Coordinadora:
Guadalupe Piñeiro Corrales

Obra original española.

Título: Aspectos Prácticos de la Farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Situación actual.

Primera edición: Septiembre 2011

© Astellas Pharma S.A.

© de esta edición: Master Line & Prodigio S.L.

Todos los derechos reservados.

Prohibida la reproducción total o parcial de este libro ni el almacenamiento en un sistema informático, ni la transmisión de cualquier forma o cualquier medio, electrónico, mecánico, fotocopia, registro u otros medios sin la autorización expresa de los propietarios del Copyright.

Edición: Master Line & Prodigio, S.L

(c/ Las Minas, 1. 28260 Madrid)

ISBN: 978-84-938177-3-2

Depósito Legal: M-35238-2011

Printed in Spain.

Índice

Prólogo ASTELLAS	7
------------------------	---

PARTE 1. ASPECTOS GENERALES EN LA FORMULACIÓN MAGISTRAL HOSPITALARIA

1. Legislación, definiciones y responsabilidad del personal elaborador.....	11
2. Unidad de Farmacotecnia	25
3. Materias primas	53
4. Excipientes en Formulación Magistral	69
5. Material de acondicionamiento	91
6. Cálculos, fórmulas y unidades de concentración	111
7. Estabilidad, caducidad y conservación de Fórmulas Magistrales	133
8. Fuentes de información y recursos electrónicos en una unidad de Farmacotecnia	149
9. Información al paciente en Formulación Magistral	169

PARTE 2. LA FORMULACIÓN MAGISTRAL EN LA TERAPÉUTICA HOSPITALARIA

10. Formulación Magistral en Pediatría	189
11. Formulación Magistral en Dermatología	217
12. Formulación Magistral en Oftalmología	245
13. Formulación Magistral en Alergología	275

PARTE 3. MEZCLAS PARENTERALES

14. Mezclas parenterales I: Estabilidad físico-química	295
15. Mezclas parenterales II: Esterilidad	315
16. Mezclas parenterales III: Unidad de mezclas Intravenosas.....	335
17. Mezclas analgésicas parenterales en el control del dolor	361
18. Mezclas analgésicas en el abordaje neuroaxial (SNC): vía epidural y vía intratecal	381
19. Mezclas analgésicas en las técnicas locorreregionales del tratamiento del dolor	401

ANEXO

Recopilación de Legislación Española	421
--	-----

Prólogo

ASUNCIÓN SOMOZA GIMENO

Directora Técnica y de Relaciones Institucionales

Aprovechando el título del 56 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria “*De la Farmacotecnia a la terapia Individualizada, un camino de ida y vuelta*”, Astellas Pharma ha querido colaborar en el patrocinio de este libro que recoge y proporciona los conocimientos necesarios para realizar de forma correcta la formulación, preparación, acondicionado y control de las diferentes formas de dosificación, garantizando que la elaboración de los medicamentos se haga con los más elevados niveles de calidad, seguridad y eficacia.

La **Sección de Farmacotecnia** constituye uno de los pilares fundamentales del servicio de Farmacia de cualquier hospital. Su actividad diaria consiste en la preparación de fórmulas no disponibles en el mercado, y la manipulación de otras suministradas por la industria farmacéutica en condiciones que garanticen su correcta utilización.

Este libro reconoce además la labor fundamental del farmacéutico de hospital, que desde la sección de farmacotecnia prepara diariamente formulaciones adaptadas a las necesidades concretas de cada paciente.

Los autores del libro han querido proporcionar un manual sencillo, adaptado a las necesidades y progresos actuales de un servicio de farmacotecnia hospitalario. Se divide en tres partes fundamentales: aspectos generales en la formulación magistral hospitalaria, la formulación magistral aplicada a la terapéutica hospitalaria y las mezclas parenterales.

Astellas Pharma es una compañía innovadora comprometida socialmente, manteniendo su apuesta por la I+D+i a pesar de la situación de crisis actual. Su objeti-

vo primordial es avanzar "*hacia una medicina de precisión*" dirigida a "poblaciones de pacientes bien definidas, basadas en diagnósticos precisos y *targets* moleculares, y por tanto altamente efectivas y coste-eficaces".

Astellas agradece de forma expresa a los autores y coordinadora del libro que le haya permitido colaborar en su publicación como parte de su compromiso social, poniendo sus recursos al servicio del progreso científico de la medicina en beneficio de los pacientes.

Septiembre 2011

PARTE 1 ASPECTOS GENERALES EN LA FORMULACIÓN MAGISTRAL HOSPITALARIA

1. Legislación, definiciones y responsabilidad del personal elaborador
2. Unidad de Farmacotecnia
3. Materias primas
4. Excipientes en Formulación Magistral
5. Material de acondicionamiento
6. Cálculos, fórmulas y unidades de concentración
7. Estabilidad, caducidad y conservación de Fórmulas Magistrales
8. Fuentes de información y recursos electrónicos en una unidad de Farmacotecnia
9. Información al paciente en Formulación Magistral

Capítulo 1 **Legislación, definiciones y responsabilidades del personal elaborador**

Eva Punín Crespo

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Ana Ballester Viéitez

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Carmela Dávila Pousa

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Esquema del capítulo

- 1. Legislación
- 2. Definiciones en formulación magistral
- 3. Responsabilidades del personal elaborador
- Referencias bibliográficas



1. Legislación

Listado cronológico de la legislación española sobre formulación magistral (La legislación figura en el Anexo):

- **Orden de 14 de febrero de 1997, por la que se establecen determinados requisitos en la prescripción y dispensación de formulas magistrales y preparados oficinales para tratamientos peculiares** (BOE núm. 49, de 26-02-1997)
- **Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de formulas magistrales y preparados oficinales** (BOE núm. 65, de 16-03-2001)
- **Orden SCO/3262/2003, de 18 de noviembre, por la que se aprueba el formulario nacional.** (BOE núm. 283, de 26-11-2003).
- **Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Capítulo IV. De las garantías sanitarias de las fórmulas magistrales y preparados oficinales** (BOE núm.178, de 27-7-2006)
- **Orden SCO/3123/2006, de 29 de septiembre, por la que se actualiza el Formulario Nacional** (BOE núm.244, de 12-10-2006)
- **Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Capítulo III Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas** (BOE núm.174, de 20-7-2009)
- **Orden SPI/2891/2010, de 3 de noviembre, por la que se aprueba la cuarta edición de la Real Farmacopea Española** (BOE núm.273, de 11-11-2010)



2. Definiciones en formulación magistral

En Formulación Magistral existen una serie de conceptos que es necesario emplear de manera uniforme desde cualquier servicio de farmacia. El objetivo de este capítulo es integrar de manera concisa dichos conceptos.

Las definiciones esenciales en formulación magistral vienen recogidas en el *Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales*¹.

• **Fórmula magistral:** es el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario.

Los requisitos de una fórmula magistral vienen recogidos en el artículo 35 de la *Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento*² y son:

1. Las fórmulas magistrales serán preparadas con sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España, de acuerdo con el artículo 55.5 de la presente Ley y según las directrices del Formulario Nacional.
2. Las fórmulas magistrales se elaborarán en las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos legalmente establecidos que dispongan de los medios necesarios para su preparación de acuerdo con las exigencias establecidas en el Formulario Nacional.
3. En la preparación de fórmulas magistrales se observarán las Normas de Correcta Fabricación y Control de Calidad.
4. Las fórmulas magistrales irán acompañadas del nombre del farmacéutico que las prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.
5. Para la formulación magistral de sustancias o medicamentos no autorizados en España se requerirá el régimen previsto en el artículo 37 (autorización del Ministerio de Sanidad y Consumo, cuando resulte imprescindible para el tratamiento o diagnóstico de patologías concretas).



- **Fórmula magistral tipificada:** es la fórmula magistral recogida en el Formulario Nacional, por razón de su frecuente uso y utilidad.

- **Preparado oficial:** es el medicamento preparado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en su oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito en el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico.

Es decir, una fórmula magistral es un preparado individualizado para un paciente determinado, mientras que un preparado oficial no; de tal manera que la prescripción de una fórmula magistral debe realizarla obligatoriamente un médico, mientras que en el caso de un preparado oficial no tiene porque ser un médico el que lo recete.

De igual forma que en el caso de las Fórmulas Magistrales, los requisitos de los Preparados Oficiales se recogen en la *Ley 25/1990, de 20 de diciembre del Medicamento*, en su artículo 36²:

1. Estar enumerados y descritos por el Formulario Nacional.
2. Cumplir las normas de la Real Farmacopea Española.
3. Ser elaborados y garantizados por un farmacéutico de la oficina de farmacia, o del servicio farmacéutico que los dispense.
4. Deberán necesariamente presentarse y dispensarse bajo denominación genérica y en ningún caso bajo marca comercial.
5. Los preparados oficiales irán acompañados del nombre del farmacéutico que los prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.

- **Materia prima:** es toda sustancia, activa o inactiva, empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso. Las posibilidades de aprovisionamiento de materias primas son:

Materias primas adquiridas a un centro autorizado, definido según el *Real Decreto 2259/1994, de 25 de noviembre, por el que se regulan los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos*³.

Materias primas adquiridas a otras entidades. El farmacéutico responsable deberá conocer el sistema de calidad del fabricante de la materia prima y mantendrá intercambio de información, bien con éste o con el proveedor, sobre aspectos de producción, control y manipulación.⁴



- **Producto a granel:** es el producto que ha pasado todas las fases de preparación, excepto el acondicionamiento final.
- **Producto terminado:** es el medicamento que ha pasado por todas las fases de preparación, incluyendo su acondicionamiento en el envase final.
- **Acondicionamiento:** son todas las operaciones, incluido el envasado y etiquetado, a que debe someterse un producto a granel para convertirse en producto terminado.
- **Material de acondicionamiento:** es cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos, a excepción de los embalajes utilizados para el transporte o envío. El material de acondicionamiento se clasifica en primario o secundario según esté o no en contacto con el producto.
- **Cuarentena:** es la situación de las materias primas, de los productos intermedios, a granel o terminados, y de los materiales de acondicionamiento que se encuentran aislados físicamente, o de otra forma efectiva, mientras se toma la decisión de su aprobación o rechazo.
- **Lote:** es la cantidad definida de una materia prima, de material de acondicionamiento o de un producto elaborado en un proceso o serie de procesos determinados, bajo condiciones constantes. La cualidad esencial de un lote es su homogeneidad.
- **Documentación de un lote:** conjunto de datos relativos al lote preparado, que constituyen la historia de su elaboración, acondicionamiento y control, que deben estar disponibles para cada lote en cualquier momento.
- **Número de lote:** es una combinación característica de números, letras o ambos que identifica específicamente un lote.
- **Procedimiento:** es el conjunto de operaciones que deben realizarse, precauciones que han de tomarse y medidas que deberán aplicarse, relacionadas directa o indirectamente con la elaboración de un medicamento.



- **Procedimientos normalizados de trabajo:** son los procedimientos escritos y aprobados según las normas de correcta elaboración y control de calidad que describen, de forma específica, las actividades que se llevan a cabo tanto en la elaboración de una fórmula magistral o preparado oficial como en su control de calidad.

- **Registro:** es la recopilación manual o informática de todos los datos relativos a las materias primas, productos intermedios y productos terminados, ya sean fórmulas magistrales o preparados oficinales.

Por otra parte, la *Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento* hace referencia en su artículo 55 a la Real Farmacopea Española y al Formulario Nacional⁵.

- **Real Farmacopea Española:** es el código que deberá respetarse para asegurar la uniformidad de la naturaleza, calidad, composición y riqueza de las sustancias medicinales y excipientes.

Se señala además que debe incluir monografías convenientemente ordenadas y codificadas con los caracteres de las sustancias medicinales, excipientes, los métodos de ensayo y de análisis a utilizar para asegurar su calidad, los procedimientos de preparación, esterilización y acondicionamiento. Estas monografías constituyen exigencias mínimas de obligado cumplimiento.

- **Formulario Nacional:** es el libro oficial que contiene las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y control de aquellos.

En esta misma ley se pone de manifiesto que tanto la Real Farmacopea Española como el Formulario Nacional serán actualizados periódicamente, así como la obligatoriedad para las oficinas de farmacia, servicios farmacéuticos, entidades de distribución y laboratorios de fabricación de especialidades farmacéuticas de poseer un ejemplar actualizado de ambos.

- **USP (United States Pharmacopeia):** es una entidad no gubernamental que establece las normas oficiales que regulan los medicamentos, recetados y de venta libre, y productos sanitarios fabricados o vendidos en los Estados Unidos. La USP establece los estándares de calidad, pureza, “fuerza” y con-



sistencia de estos productos fundamentales para la salud pública. Estas normas se reconocen y utilizan en más de 130 países de todo el mundo.

La *Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios* contempla otras definiciones a tener en cuenta en formulación magistral⁶. A los efectos de esta Ley se entenderá por:

- **Medicamento de uso humano:** toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.
- **Principio activo:** toda materia, cualquiera que sea su origen -humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo- a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.
- **Excipiente:** aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades fisico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad.
- **Forma galénica o forma farmacéutica:** la disposición a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en la que es administrada.
- **Producto de higiene personal:** sustancias o preparados que, sin tener la consideración legal de medicamentos, productos sanitarios, cosméticos o biocidas, están destinados a ser aplicados sobre la piel, dientes o mucosas del cuerpo humano con finalidad de higiene o de estética, o para neutralizar o eliminar ectoparásitos.
- **Producto cosmético:** toda sustancia o preparado destinado a ser puesto en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos)



o con los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, y/o corregir los olores corporales, y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado.

3. Responsabilidades del personal elaborador del servicio de farmacia

El Real Decreto 175/2001 aprueba las normas de correcta elaboración y control de calidad de las fórmulas magistrales, y establece la responsabilidad, cualificación y formación del personal elaborador^{1,7}.

A. RESPONSABILIDAD, CUALIFICACIÓN Y CAPACIDAD

1. Responsabilidad:

Todo el personal que participe en la elaboración de medicamentos en los servicios de farmacia debe tener la cualificación y experiencia necesarias para el desempeño de las tareas implicadas en esta área. Estará supervisado de forma permanente por un farmacéutico.

El farmacéutico procurará que el personal de laboratorio alcance un nivel científico y técnico adecuado, además de destacar la importancia del estricto cumplimiento de las Normas de Correcta Elaboración de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales, para evitar errores y conseguir las máximas cotas de calidad.

Los responsables de la sección:

- Jefe de Servicio de Farmacia: es responsable final.
- Farmacéutico responsable del área de farmacotecnia: es el responsable directo.
- Farmacéutico residente: responsabilidad como farmacéutico.
- El personal técnico y/o enfermería: será responsable del trabajo que realice.

2. Cualificación:

La elaboración de cualquier preparado sólo puede realizarla un farmacéutico o, bajo su control directo, otra persona cualificada, con la formación necesaria.

El personal implicado en el proceso de elaboración deberá:

- Conocer las responsabilidades y las tareas que le encomienden.
- Señalar toda anomalía y constatar las posibles faltas de conformidad con el procedimiento de elaboración.



- Interpretar y comprender la petición de elaboración así como la información técnico-científica contenida en la ficha técnica de elaboración.
- Adaptarse a las nuevas situaciones laborales generadas como consecuencia de las innovaciones tecnológicas y organizativas introducidas en su área laboral.
- Colaborar con los miembros del equipo de trabajo asumiendo las responsabilidades que se le confieren, cumpliendo los objetivos asignados y manteniendo un flujo de información adecuado.

La persona a la cual se va a autorizar para la elaboración y control de las formulas magistrales y preparados oficinales designados por el farmacéutico debe recibir formación específica sobre las técnicas utilizadas. Es conveniente que cada una de estas técnicas se repitan al menos dos veces con la tutela del farmacéutico.

Para acreditar la formación necesaria sería aconsejable que cada persona con autorización para elaboración y/o control tenga una ficha de formación en la que conste por escrito que conoce:

- La documentación general y específica del área de Farmacotecnia.
- Manual de procedimientos del área de Farmacotecnia.
- Documentación relativa a materias primas y material de acondicionamiento.
- Documentación relativa a Fórmulas Magistrales (FM) y Preparados Oficinales (PO).
- Los procedimientos normalizados de elaboración y control.

Esta ficha de formación estará fechada y firmada por el elaborador y/o controlador autorizado, el farmacéutico directamente responsable y el jefe de servicio, y será renovada cuando sea necesario.

3. Capacidades requeridas en el personal de laboratorio

- Responsabilidad.
- Organización del trabajo.
- Iniciativa.
- Autonomía.
- Resolución.
- Trabajo en equipo.
- Relación interpersonal.
- Conocimiento de las responsabilidades y las tareas que se le encomienden.



B. ORGANIZACIÓN DEL TRABAJO

1. Funciones del personal

- Farmacéutico: Establecimiento de normas y metódicas, elaboración. Control de calidad.
- Técnico/DUE: FM tipificadas y no tipificadas, Control de calidad (bajo control del farmacéutico).
- Auxiliar: Antisépticos y Desinfectantes, Preparados tópicos y reenvasado.

La situación ideal es que el personal no farmacéutico en un Servicio de Farmacia tenga la formación de Técnico en Farmacia con Formación Profesional 2, actualmente Técnico en Farmacia y Parafarmacia, pero en su defecto sus funciones las realizará un Diplomado Universitario en Enfermería (DUE).

FARMACÉUTICO

El farmacéutico es el último responsable de la elaboración de fórmulas magistrales.

Será responsable de:

- Establecer la metodología para el adecuado control del proceso de elaboración de FM.
- Planificar el trabajo del laboratorio.
- Formar al personal bajo su cargo.
- Aprobar los procedimientos de calibración de equipos.
- Aprobar los procedimientos de limpieza y mantenimiento del local de preparación de fórmulas.
- Establecer las condiciones higiénicas del personal.
- Llevar un control documental de los aparatos de medida.
- Elaborar, actualizar y aprobar los procedimientos de elaboración y control de FM.
- Validar la ficha técnica y el proceso de elaboración.
- Elaborar FM según la ficha técnica de elaboración correspondiente, siguiendo los controles establecidos.
- Establecer un sistema de control de calidad de las fórmulas que se preparen.
- Validar la FM o PO.
- Decidir la aceptación o rechazo de las fórmulas o preparados elaborados.



- Seleccionar y gestionar las materias primas y el material que se usan esta sección.
- Realizar los pedidos de materias primas y decidir sobre la aceptación o rechazo de las mismas mediante identificación, análisis y aprobación si procede.
- Vigilar el cumplimiento de todas las normas establecidas.

TÉCNICO/DUE DE FARMACIA

El Técnico en Farmacia, o DUE en su defecto, será el encargado de elaborar las fórmulas tipificadas, preparados oficinales y preparaciones estériles definidas previamente por el farmacéutico de acuerdo con las técnicas y procedimientos escritos.

AUXILIAR DE FARMACIA

- a. Procedimientos de limpieza, calibración de equipos y mantenimiento del local:
 - Supervisión y mantenimiento de las condiciones de limpieza e higiene de la zona de elaboración.
 - Limpieza y mantenimiento de equipos, utillaje y material de acondicionamiento.
 - Calibración de equipos y aparatos de medida.
 - Colocación correcta de las materias primas y material de laboratorio, según los criterios establecidos.
- b. Control y mantenimiento de materias primas, material de acondicionamiento y utillaje:
 - Organización de la recepción, almacenamiento y reposición de productos, materias primas, material de acondicionamiento y utillajes, verificando el nivel de existencias.
 - Garantizar la correcta conservación de los mismos, de acuerdo a las normas establecidas.
 - Control de la caducidad de las materias primas.
- c. Elaboración de preparados oficinales.

El auxiliar en farmacia será el encargado de elaborar determinados preparados oficinales definidos previamente por el farmacéutico y bajo su supervisión, de acuerdo con las técnicas y procedimientos escritos.
- d. Control del estocaje de fórmulas normalizadas.
- e. Dispensación de preparados.



f. Reenvasado de sólidos y líquidos.

PERSONAL ENCARGADO

Toda fase de elaboración y control puede ser realizada por el farmacéutico, pero en virtud de la cualificación y experiencia de otros profesionales sanitarios es posible la autorización de trabajos concretos a un personal definido según se indica a continuación:

Elaboración de:		Personal autorizado para elaboración:	Personal autorizado para control:
FM		Técnico, farmacéutico	Técnico (bajo control estricto del farmacéutico responsable) Farmacéutico
FM tipificadas o PO			
Preparaciones estériles:			
Oftálmicas:	Colirios Pomadas		
Parenterales:	MIV Citostáticos Nutriciones Viales Ampollas		
Preparaciones no estériles:			
Administración oral:	Cápsulas Papelillos Soluciones Suspensiones Emulsiones		
Administración tópica:	Pomadas Cremas Lociones Geles Polvos	Auxiliar de Enfermería	
Antisépticos y Desinfectantes			
Reenvasado			



Referencias Bibliográficas:

1. Real Decreto 175/2001, de 23 de Febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales, BOE, 16 de Marzo 2001, núm. 65, p. 9747.
2. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, BOE, 22 de Diciembre de 1990, núm. 306, p. 38235.
3. Real Decreto 2259/1994, de 25 de Noviembre, por el que se regula los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos, BOE, 16 de Marzo 2001, núm. 65, p. 1377.
4. Arias I., Paradela A., Concheiro Á, Martínez R, Regueira A., Vila J.L. Farmacotecnia: formas farmacéuticas no estériles. En Farmacia Hospitalaria, Tomo I, 3ª edición. Madrid, Editorial SCM 2002; p.468.
5. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, BOE, 22 de Diciembre de 1990, núm. 306, p. 38237.
6. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, BOE, 27 de Julio de 2006, núm. 178, p. 28128.
7. Recomendaciones para la elaboración de medicamentos en el hospital SEFH. Normas de correcta elaboración y control de calidad de las fórmulas magistrales y preparados oficinales. Adaptación del Real Decreto 175/2001 de 23 de Febrero. Disponible en: www.sefh.es.

Capítulo **2** Unidad de
Farmacotecnia

Juan Jesús Varela Correa

*Jefe de Sección del Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Ourense).*

María José López Otero

*Responsable del Servicio de Farmacia
(Centro Médico El Carmen, Ourense).*

Javier Arias Delgado

*Responsable del Servicio de Farmacia
(CO.SA.GA., Ourense).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Organización y funcionamiento de la unidad de Farmacotecnia
- 3. Niveles de elaboración
- 4. Documentación y registro
- 5. Elaboración de procedimientos normalizados de trabajo. Ejemplos
- 6. Locales
- 7. Utillaje
- 8. Garantía de calidad
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

La preparación de medicamentos es una actividad que el farmacéutico y en especial el de hospital lleva desarrollando desde hace siglos, es en realidad la esencia de la profesión, por otra parte es una actividad compleja y de alto valor social a la que se han ido incorporando los avances del saber científico y técnico, pasando de una preparación manual y artesanal a una producción semindustrial altamente tecnificada. La legislación de nuestro país recoge que sólo se autorizarán medicamentos seguros y eficaces con la debida calidad y pureza y elaborados por persona física y jurídica con capacidad suficiente.

En este capítulo, se tratarán aspectos relacionados con la elaboración de preparados farmacéuticos, bien fórmulas magistrales o preparados oficinales, así como aquellos otros preparados que exigen algún tipo de manipulación antes de su administración, nos estamos refiriendo a las mezclas intravenosas, que representan una buena parte de nuestra actividad diaria; todas estas atribuciones quedan recogidas dentro de las funciones que la ley del medicamento y posteriormente la de garantía de calidad asignaron en su día a los servicios de farmacia. Entre ambas un hecho de vital importancia en el desarrollo de la farmacotecnia fue la publicación del Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de las fórmulas magistrales y preparados oficinales donde se establecen los requisitos y condiciones de la correcta elaboración, describiendo las condiciones generales que deben reunir en las oficinas y servicios de farmacia, el personal, los locales, el utillaje, la documentación, las materias primas utilizadas y los materiales de acondicionamiento entre otras, con el objeto de permitir al farmacéutico garantizar la calidad de sus preparaciones.

En este capítulo pretendemos abordar de forma práctica los principales aspectos relacionados con los locales así como el utillaje necesario para poder desempeñar de acuerdo a las Normas de Correcta Fabricación (NCF) la elaboración de los preparados antes mencionados.

Todos aquellos conceptos, definiciones, requisitos que a partir de ahora mencionemos estarán referidos a estas normas de correcta fabricación y que designaremos con las siglas (NCF).

En base a los criterios anteriormente citados definiremos y estableceremos como misión de la farmacotecnia: Elaborar preparados extemporá-



neos, normalizados o bien mezclas intravenosas siguiendo las NCF para prestar la atención farmacéutica necesaria a los pacientes hospitalizados y del área sanitaria con el nivel de calidad apropiada, garantizando una elaboración uniforme de medicamentos y homogeneidad de lote.

2. Organización y funcionamiento de la unidad de farmacotecnia

El objetivo de este capítulo es ser práctico y facilitar información a aquellos servicios de farmacia que quieran iniciar o desarrollar actividades relacionadas con la elaboración en sus diferentes facetas.

La organización de la unidad estará condicionada por una serie de factores que es importante tener en cuenta: En primer lugar es necesario adecuar la práctica farmacéutica habitual a las condiciones y requisitos establecidos por las leyes y en especial al Real Decreto 175/2001, que regula las actividades de elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales. Normativa que ha sido desarrollada por las diferentes Comunidades Autónomas, por la que se regulan los procedimientos mediante los cuales las oficinas y servicios de farmacia serán catalogados en niveles de elaboración en función del tipo de preparaciones que pretendan realizar, desarrollando lo que se conoce como guías de niveles de elaboración. La información que se recoge en estas guías es complementaria a lo establecido en las Normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales con la pretensión de articularla de manera ordenada.

3. Niveles de elaboración

Como anteriormente comentábamos, el desarrollo de la norma permite clasificar los niveles de elaboración en las siguientes categorías:

Nivel de elaboración	Forma farmacéutica
Nivel 1	Tópicas
Nivel 2	Orales y rectales líquidas
Nivel 3	Orales, rectales y vaginales sólidas
Nivel 4	Estériles



Una vez definido y consensuado con los órganos directivos del centro, las necesidades que la Unidad de Farmacotecnia de nuestro centro debe asumir, deberemos decidir el nivel de elaboración que pretendemos alcanzar y al que realmente podemos llegar en base a la disponibilidad de personal, grado de formación, espacio y equipamiento disponible. No obstante e independientemente del nivel de elaboración que pretendamos alcanzar, el proceso organizativo debe de estar orientado siempre hacia NCF. Los niveles de elaboración serán acumulativos, de tal manera que la pertenencia o inclusión en un nivel determinado, implica el cumplimiento de los requisitos y condiciones establecidos en el nivel o niveles de elaboración anteriores. Por tanto, las oficinas y servicios de farmacia que pretendan realizar preparaciones del nivel 4, deberán cumplir con los requisitos exigidos para todos los niveles de elaboración anteriores.

En todo proceso organizativo es preciso definir su estructura, en este sentido la unidad de farmacotecnia debe de estar estructurada de la siguiente manera:

- Necesidades humanas
- Necesidades materiales

Las necesidades humanas ya han sido abordadas en otro capítulo y no serán objeto de éste.

Antes de comenzar a describir los aspectos relativos a los recursos materiales necesarios, nos parece imprescindible tratar en primer lugar aspectos prácticos de la documentación.

4. Documentación

La documentación constituye una parte fundamental del sistema de garantía de calidad de los medicamentos preparados en los servicios farmacéuticos, evitando los errores inherentes a la comunicación oral o derivados de operar con datos retenidos en la memoria, permitiendo al finalizar las operaciones la reconstitución histórica de cada preparación.

Los documentos deben de ser definidos, fechados y firmados por el farmacéutico y revisados periódicamente debiendo de constar las actualizaciones con fecha y firmadas. Toda la documentación fuera de uso, debe de ser retirada para evitar confusiones.

Los documentos tendrán un título que exprese claramente su objetivo y



contenido, de la misma manera deberán de ser redactados de forma clara y concisa y fácilmente comprensible por el personal, debiendo de estar en todo momento a disposición del personal.

En base a lo anteriormente dicho podemos clasificar la documentación en tres tipos:

4.1 Documentación general: Debe de incluir los siguientes documentos:

- a- Procedimientos de limpieza: constará del procedimiento de limpieza de la zona o local y de preparación y del material, indicando la frecuencia y los productos a utilizar.
- b- Procedimientos de mantenimiento del material: con indicación de la frecuencia y sistemas a emplear.
- c- Procedimientos de higiene: normas higiénicas y prácticas anti-higiénicas prohibidas.
- d- Lista de proveedores: material de limpieza, así como los usos a que son destinados.

4.2 Documentación relativa a las materias primas

- a- Registros: constará como mínimo de los siguientes datos:
 - Número de registro
 - Nombre de la materia prima
 - Proveedor
 - Número de lote
 - Número de control del servicio farmacéutico
 - Fecha de recepción
 - Cantidad y número de envases
 - Fecha de caducidad y en su defecto fecha del próximo control analítico
 - Decisión de aceptación o rechazo, fechada y firmada por el farmacéutico
- b- Especificaciones: debe de contener como mínimo los siguientes datos:
 - Nombre de la materia prima
 - Procedimiento protocolizado de toma de muestra
 - Ensayos a realizar y sus límites
 - Métodos analíticos y su referencia bibliográfica



- Condiciones de conservación
- Periodo de validez o en su defecto próximo control analítico
- c- Ficha de análisis: debe de contener como mínimo los siguientes datos:
 - Número de control
 - Ensayos a realizar
 - Fecha de caducidad o en su defecto próximo control analítico a realizar
 - Discusión de aceptación o rechazo fechada y firmada por el farmacéutico

4.3 Documentación relativa al material de acondicionamiento: con las adaptaciones necesarias debido a la naturaleza de estos productos, la documentación debe de ser idéntica a la descrita para las materias primas.

- a- Registros
- b- Especificaciones
- c- Ficha de análisis

4.4 Documentación relativa a la elaboración: constará de los siguientes documentos:

- a- Procedimiento de elaboración y control: deberá de contener como mínimo los siguientes datos:
 - Identificación del preparado: Nombre y composición cualitativa. Forma Farmacéutica
 - Método de elaboración
 - Referencias bibliográficas
 - Controles analíticos a efectuar, métodos seguidos y límites establecidos
 - Material de acondicionamiento necesario
 - Condiciones de conservación
 - Caducidad
 - Información al paciente
- b- Ficha de elaboración y control: deberá contener como mínimo los siguientes datos:
 - N° de ficha
 - N° de registro de la fórmula magistral o preparado oficial
 - Datos identificativos de las materias primas empleadas y cantidades medidas



- Cantidad preparada (peso, volumen, número de unidades)
 - N° de lote
 - Resultados de los controles analíticos
 - Fecha de caducidad
 - Decisión de aceptación o rechazo, fechada y firmada por el farmacéutico
- c- Registro: Deberá contener como mínimo los siguientes datos:
- N° de registro
 - N° de lote
 - Fecha de dispensación
 - Datos de identificación: en las fórmulas magistrales es suficiente reseñar la prescripción, en los preparados oficiales cuando no haya prescripción se reseñará el nombre o composición cuali y cuantitativa, la forma farmacéutica y la cantidad elaborada.
 - N° de la ficha de elaboración y control
 - Nombre del prescriptor
 - Firma del farmacéutico

Materias Primas y Material de acondicionamiento: dada la trascendencia que las materias primas y el material de acondicionamiento tienen en la calidad final del producto elaborado, este tema será abordado en el capítulo 5.

A continuación y siguiendo la misma línea de actuación llevada hasta ahora, comentaremos los aspectos relevantes que debe incluir un procedimiento normalizado de trabajo y que deben ser recogidos de forma sistemática.

5. Elaboración de los procedimientos normalizados de trabajo

5.1 Objetivo

Definir los distintos tipos de procedimientos de trabajo, los apartados de los mismos, y la información a incluir en cada uno de estos apartados, con el fin de facilitar su entendimiento y lectura.

Orientar al farmacéutico en la elaboración de sus propios procedimientos.

5.2 Responsabilidad de aplicación y alcance

La responsabilidad de aplicación y alcance de este procedimiento recae sobre todo el personal (técnico y/o auxiliar) que proceda a la redacción y cumplimentación de un PNT y/o de los registros que genera.



5.3 Definiciones

Procedimiento: Conjunto de operaciones que deben realizarse, precauciones que han de tomarse y medidas que deberán aplicarse, relacionadas directa o indirectamente con la elaboración de un medicamento.

Procedimientos normalizados de trabajo (PNT): Son los procedimientos escritos y aprobados según las normas de correcta elaboración y control de calidad que describen, de forma específica, las actividades que se llevan a cabo tanto en la elaboración de una fórmula magistral, preparado oficial o bien una mezcla intravenosa como en su control de calidad.

5.4 Descripción

Los procedimientos describen, de forma específica, las actividades relacionadas, directa o indirectamente, tanto con la elaboración de una fórmula magistral, mezcla intravenosa o preparado oficial como con su control de calidad.

Tipos de procedimientos:

Se distinguen cuatro tipos de procedimientos según el tipo de operación que describan:

Procedimientos generales (PG). Describen las operaciones generales y las actividades relacionadas indirectamente con la elaboración y control de los preparados elaborados.

Procedimientos de operaciones farmacéuticas (OF). Describen las operaciones básicas implicadas en formulación.

Procedimientos de elaboración de formas farmacéuticas (FF). Describen las operaciones a realizar en la elaboración de una forma farmacéutica.

Procedimientos de controles de productos (CP). Describen las operaciones para realizar los controles de calidad.

Todos ellos tendrán el mismo formato, con una primera página o portada y a continuación el número de páginas que sean necesarias.

Portada y encabezamiento: Como encabezamiento de la primera página deben aparecer, datos del servicio farmacéutico, grupo al que pertenece el procedimiento normalizado, y título del PNT, así como número de código. Por ejemplo, en el Formulario Nacional se usa la siguiente codificación:

Dos letras, “PN” de procedimiento normalizado / Una letra, “L” de laboratorio de formulación/ Dos letras que indican el tipo de procedimien-



to de que se trata / Tres números que identifican el procedimiento / Dos números para la versión. Así:

- PN/L/PG/***/**- Procedimientos generales
- PN/L/OF/***/**- Procedimientos de operaciones farmacéuticas
- PN/L/FF/***/**- Procedimientos de elaboración de formas farmacéuticas
- PN/L/CP/***/**- Procedimientos de controles de productos

Ejemplo: PN/L/OF/001/01: primera versión del primer procedimiento del grupo de operaciones farmacéuticas que corresponde al de pesada.

En el documento debe figurar la fecha de aprobación, paginación individual respecto al total de páginas, versión y/o procedimiento al que sustituye, además, en esta primera página figurará, índice, persona que lo ha redactado, firma y fecha, persona que lo ha revisado y aprobado, firma y fecha.

En el resto de las hojas sólo deberá indicarse el título, número de código y la paginación individual respecto al total. También se incluye, si procede, referencia a los procedimientos relacionados con el que se está redactando o leyendo.

5.5a Apartados de los procedimientos normalizados de trabajo

En todos los procedimientos siempre figurarán, como mínimo, los siguientes apartados:

- Objetivo: Explicar clara y brevemente el objetivo del procedimiento.
- Responsabilidad de aplicación y alcance: Establecer quien es el responsable de cumplir el procedimiento
- Definiciones: Definir los términos que se consideren necesarios
- Descripción
- Desarrollo del procedimiento. En este punto la estructura es distinta dependiendo del tipo de procedimiento de que se trate
- Anexos: En todos los procedimientos se incluirá aquellos que se consideren necesarios

5.5b Redacción de los procedimientos

Los procedimientos se redactarán de forma clara y concisa, debiendo ser fácilmente comprensibles por el personal que los va a aplicar, se han de evitar dudas en su interpretación.

Cuando alguno de los apartados descritos no sea necesario, se indicará “no procede” o “no aplica”.



Los procedimientos son de lectura obligatoria y deben estar en todo momento a disposición del personal que los va a aplicar.

5.5c Distribución

Se emitirán tantas copias como sea necesario, el mínimo serán dos (una para archivar y otra para el personal). Todas deben ir firmadas y fechadas y se dispondrá de un anexo en el que se registrará el número de copias distribuidas y el nombre y cargo del que ha recibido la copia. Aquellas copias no registradas en el anexo anterior, deberán ser identificadas como “copia no controlada”. No serán válidas las copias no controladas. Las versiones obsoletas deberán ser identificadas como tal y retiradas.

5.5d Revisión y control de cambios

Los procedimientos serán revisados periódicamente, se recomienda la inclusión de un cuadro para el control de cambios, donde se indicarán las distintas versiones del procedimiento, una descripción general de los cambios realizados y la fecha de aprobación de cada versión.

5.6 Registros

Se especificarán, si procede, los registros que genere el procedimiento así como su ubicación.

5.7 Control de cambios

En todos los procedimientos se incluirán un registro de los cambios que se produzcan.

5.8 Anexos

En todos los procedimientos se incluirá aquellos que se consideren necesarios.

Como ejemplo mostraremos los PNTs elaborados en nuestro centro, siguiendo la metodología descrita anteriormente, para que puedan servir de guía para aquellos hospitales que pretendan iniciar esta apasionante tarea de elaborar pretende describir la sistemática a seguir en el desarrollo de procedimientos, únicamente presentaremos los procedimientos relacionados con la limpieza y desarrollar, de modo específico, aspectos particulares del trabajo en estas salas. Cada servicio de farmacia hospitalaria debe adaptar el modelo que aquí presentamos a sus propias particularidades y necesidades.



PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE LIMPIEZA

1) ALCANCE

El presente protocolo es de aplicación en el funcionamiento, la limpieza y la eliminación de residuos de las salas limpias del Servicio de Farmacia del centro.

2) DEFINICIONES

Cabinas de Bioseguridad

Son puestos de trabajo unipersonal, que brindan un mesado sobre el que mantienen una corriente constante de aire sin turbulencias, en forma de láminas paralelas de aire filtrado, sin gérmenes ni partículas. Se les llama también campanas o cabinas de flujo laminar.

Desinfección

Operación mediante la cual se destruyen los microorganismos, excepto las formas de resistencia, de los fluidos, objetos y superficies o se evita su desarrollo.

Filtros HEPA

Son filtros de aire que aseguran una alta eficacia de filtración, de forma que disminuyen hasta límites indetectables el número de gérmenes que pudieran atravesar los vehiculizados por el aire a su través.

Limpieza

Acción mediante la que se elimina la suciedad (manchas visibles o partículas macroscópicas no inherentes al material que se va a limpiar), de una superficie o de un objeto, sin causarle daño.

Limpieza diaria o de rutina

Aquella que se realiza utilizando las técnicas básicas de limpieza.

Limpieza semanal o general

Aquella que se realiza en profundidad, en la que además de la limpieza de las superficies de uso cotidiano, también se limpian las paredes, los techos y, si procede, se movilizan y/o se desmontan las estructuras del mobiliario.

Limpieza especial o a demanda

Aquella extraordinaria, que se realiza cuando, por ejemplo, ocurre un accidente, un vertido, etc., es decir, una alteración de la higiene del local que obliga a una limpieza para poder continuar.

Solución DD

Solución Detergente y Desinfectante



3) CARACTERÍSTICAS (Anexo I)

- a) Locales
 - a. Sala de preparación de citostáticos
 - b. Sala de preparación de medicamentos estériles y parenterales
 - c. Presala
 - d. Antesala
- b) Elementos
 - Presala con lava secamanos y banco, que da acceso a las dos salas de trabajo
 - Sala de parenteral, con 2 puestos de trabajo en 2 CBS de protección de producto
 - Sala de citostáticos con 2 puestos de trabajo en CBS con cabina clase II y extracción al exterior
- c) Características técnicas
 - Aire filtrado con HEPA en interior
 - Esclusas de acceso de materiales, mediante caja en pared con doble puerta, exterior e interior, con mecanismo que impide su apertura simultánea
 - Presiones diferenciales:
 - P sala parenteral
 - P sala citostáticos
 - P Presala
 - P esclusa parenteral
 - P esclusa citostáticos
 - P Presala, positiva
 - P Presala entrada, negativa
 - P exterior, positiva
 - P exterior, positiva
 - P exterior, negativa
 - Comunicación verbal interior con exterior y viceversa mediante ventana en pared, estanca al aire.
- d) Características de la limpieza propiamente dicha
 - Paredes plásticas de fácil limpieza
 - Medias cañas en esquinas para facilitar limpieza
 - Ausencia o minimización de resaltes

4) CONDICIONES PARA LOS PROCEDIMIENTOS DENTRO DE LAS SALAS LIMPIAS DE FARMACIA

Se efectuará siempre con:

- La ventilación de las salas en funcionamiento



- Las cabinas en funcionamiento
- Las luces ultravioleta de las cabinas apagadas
- La uniformidad adecuada
- En el caso de la limpieza, con la actividad en las cabinas finalizada

Uniformidad dentro de las salas

- **Para entrar en el recinto** deberá utilizarse calzas, cubrepelo y bata.
- **Para la recogida de residuos** por el personal de la empresa adjudicataria, se hará además con guantes clínicos, de vinilo o látex, sin necesidad de ser estériles, con lavado de manos previo.
- **Para el trabajo** en los puestos de cabina, se utilizará el uniforme tipo clínico (pijama), calzas, cubrepelo y bata, guantes estériles y gafas de protección, en el caso de trabajar con citostáticos.

Personal de limpieza

Dentro de lo posible, los responsables de la limpieza serán siempre las mismas personas, para garantizar así el cumplimiento de las normas de limpieza establecidas.

5) RESPONSABILIDADES

- a) **El Jefe/a de Servicio de Farmacia**, es la responsable de aprobar y asegurar el cumplimiento del presente protocolo.
- b) **El Facultativo encargado de Farmacotecnia**, es el responsable de hacer cumplir éste protocolo en coordinación con otras funciones del Servicio de Farmacia, sin afectar ni ser afectado por ellas, proponiendo en su caso, las medidas correctoras para su cumplimiento.
- c) **La Supervisor/a del Servicio de Farmacia**, es la responsable de la verificación y el control de la aplicación del protocolo por parte del personal a su cargo.
- d) **La Enfermera/o/Técnico de Farmacia de la sala limpia** es responsable de la elaboración de los preparados según las indicaciones del farmacéutico en condiciones de asepsia, de velar porque éstas se cumplan y dar parte a la supervisora en caso de deficiencias que no pudiera subsanar. Además, dado el papel de generación de residuos del puesto de trabajo que ocupa, es responsable de facilitar dentro de su cometido, la recogida de residuos en condiciones de higiene y seguridad, siguiendo las normas expuestas en el presente protocolo.
- e) **La auxiliar de enfermería de la Sala limpia** será responsable de las activida-



des que figuran en los procedimientos operativos de trabajo, limpieza y tratamiento de residuos.

f) **La Responsable en el Centro de la empresa adjudicataria de la contrata de la limpieza** será la responsable de poner en práctica el presente protocolo de limpieza y transporte de residuos en el personal a su cargo, evaluando periódicamente su cumplimiento, colaborando con los distintos responsables en la adopción de las medidas propuestas para su mejora, así como de la formación de los mismos.

g) **El personal designado a la limpieza de las salas**, es responsable de las funciones que figuran en la parte técnica de procedimientos del presente manual.

h) **El personal designado a la recogida de residuos**, es responsable de recoger en el lugar designado y transportar hasta el almacén, los contenedores de residuos en los horarios de recogida pactados con la supervisora.

i) **El médico de Medicina Preventiva** es responsable la evaluación periódica en relación al Plan de Limpieza del centro, de informar a los distintos responsables de ella y proponer las medidas correctoras que considere necesarias.

j) **La enfermera de Medicina Preventiva** será la responsable de la verificación semanal del estado de limpieza de las salas limpias, dentro del contexto del Plan de limpieza del centro.

6) DIFUSIÓN

El presente protocolo deberá ser conocido y aplicado por todo el personal con responsabilidades en la limpieza y retirada de residuos, así como en la organización y verificación de las medidas que en él se disponen.

7) REGISTRO

El presente manual presenta un registro de presiones barométricas de las salas y otro de estado de limpieza de la sala, que se presentan en el ANEXO III.

El/la limpiadora que realice la función, anotará en la hoja de registro del ANEXO II, el día, su nombre o identificación, el tipo de limpieza, la hora de finalización y las observaciones, en caso de haberlas.

8) ANOMALÍAS

Las posibles anomalías que no se puedan solucionar en el ámbito de las responsabilidades expuestas y que pudieran comprometer la higiene o la seguridad se comunicarán al Servicio de Medicina Preventiva



SISTEMÁTICA DE TRABAJO

Requisitos previos

1) Encendido

Estará condicionado al diseño de las salas, al régimen de funcionamiento y si se dispone de control automático de presiones, temperatura, humedad que es lo deseable y así poder garantizar con una programación adecuada un servicio continuo de 24 horas.

2) Verificación de la limpieza del local

Comprobar que se ha realizado la limpieza de la sala en el registro de limpieza (anexo II).

3) Lectura de los manómetros

Antes de comenzar el trabajo en las salas, la auxiliar de farmacia

- Se asegurará que las puertas están cerradas
- Se asegurará que las presiones están estables
- hará la lectura de los tres manómetros de presión que hay en el cuadro adyacente a la entrada de la presala, y los reflejará en la hoja de verificación del anexo III, teniendo en cuenta:
 - Existen tres manómetros, rotulados con el lugar donde hacen la medición: parenteral, presala y citostáticos (situados a nuestra izquierda, centro y derecha), dependerá del diseño de sala
 - Cada manómetro presenta una escala con divisiones principales, numeradas del 1 al 6 en milímetros de mercurio
 - Entre cada 2 divisiones de las grandes, existen 5 pequeñas divisiones (rayitas) cada una corresponde a 0,2 milímetros de mercurio

Precauciones especiales

- La entrada en la sala se hará de forma rápida, para alterar lo mínimo las presiones.
- Bajo ningún concepto podrán estar abiertas las dos puertas a la vez.
- Todo el material fungible será introducido por las esclusas, individualizado para cada paciente, con la hoja de preparación firmada por el farmacéutico y las etiquetas pegadas parcialmente en el caso de citostáticos y mezclas intravenosas.
- El material necesario para trabajar lo solicitará a través de la ventana de comunicación y se lo servirá la auxiliar a través de la esclusa.
- Utilizar la uniformidad que en la parte general se indica para cada cometido.



Modo de operar

1) El personal (mínimo posible) entrará y cerrará rápido la Presala. Se lavará las manos y brazos con el antiséptico que se esté utilizando en función de las recomendaciones de medicina preventiva y se secará las manos con el secamanos pulsando el botón con el codo.

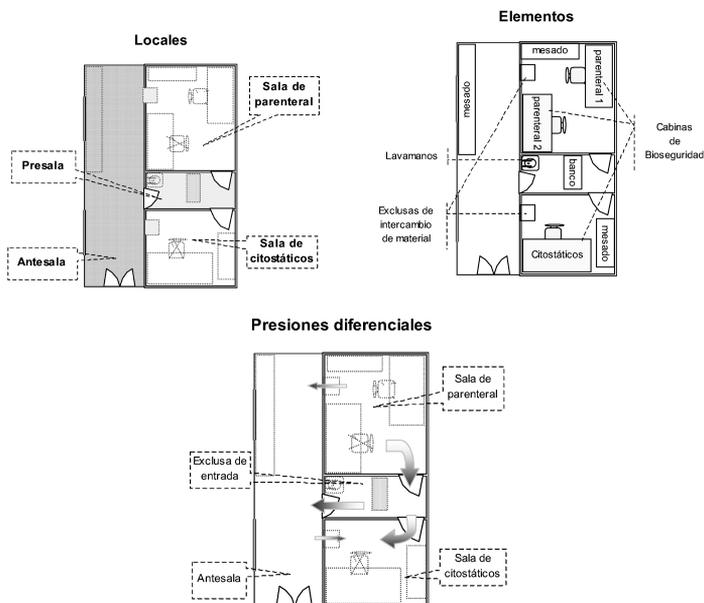
2) Se pondrá la bata y el cubrepeelo y oscilando en el banco de separación se pondrá las calzas, teniendo precaución que estos no pisen la parte anterior al banco.

3) Entrará lo más rápido posible a las diferentes salas y cerrará la puerta, una vez dentro se colocará los guantes, la mascarilla y las gafas (cuando trabaje en CBS).

4) Cuando se entre en la sala de nutrición parenteral, se asegurará de encender una o las dos cabinas así como el interruptor de la luz, se dejarán 10 minutos de purga de la cabina, antes de iniciar el trabajo.

5) Los citostáticos o los productos necesarios para elaborar una nutrición o una mezcla intravenosa, así como todo el material fungible serán introducidos OBLIGATORIAMENTE por la esclusa por el personal auxiliar, para cada paciente, con la hoja de preparación firmada por el farmacéutico y las etiquetas (pegadas parcialmente en el caso de citostáticos y mezclas intravenosas).

ANEXO I. Descripción de los locales





ANEXO II

HOJA DE VERIFICACIÓN DE LIMPIEZA

SERVICIO DE LIMPIEZA

Día	hora	Firma	Tipo			mes: _____ del 2.00 ____
			día a día	general	especial	
						observaciones
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						

ANEXO III

HOJA DE VERIFICACIÓN DE PRESIONES

SERVICIO DE FARMACIA

Día	hora	Firma	sala			mes: _____ del 2.00 ____
			Parenteral	in sala	citostaticos	
						observaciones
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						

6. Locales

Las características de los locales y sus necesidades emanan del propio Real Decreto, decir que los requisitos que a continuación comentaremos son imprescindibles para todos los niveles de elaboración.

Características generales de los locales:

Las operaciones de elaboración de una forma farmacéutica, de acondicionamiento y etiquetado, así como las de control, deben de efectuar-



se en un local, o en una zona diferenciada de un local llamado de "preparación" diseñado o concebido para estos fines y situado en el interior del servicio farmacéutico para permitir una eficaz vigilancia por parte de farmacéutico.

El local se utilizará exclusivamente para este fin, no pudiéndose realizar en el mismo otras actividades.

En cuanto a la superficie destinada, debe de ser suficiente para evitar los riesgos de confusión y contaminación durante las operaciones de fabricación, dependiendo de las cantidades o de la naturaleza de los productos que se manejan puede ser necesario disponer de un espacio cerrado, totalmente reservado para las operaciones de preparación.

Características de los locales.

Superficies (suelos, paredes, techos...) deben de ser lisas y sin grietas permitiendo una fácil limpieza y desinfección; la iluminación, temperatura, humedad deben de ser adecuadas a la naturaleza de los productos que se vayan a manejar. En cuanto a la ventilación directa se debe de disponer de mallas antiinsectos y los marcos deberán quedar perfectamente ajustados y sellados con silicona o material equivalente, de la misma manera el local contará con agua potable y con las fuentes de energía necesarias.

Las operaciones de mantenimiento y limpieza deberán realizarse de acuerdo con instrucciones escritas tal y como hemos desarrollado en el apartado anterior. Los residuos de cualquier tipo serán evacuados en forma regular en recipientes adecuados según PNT, siendo preciso extremar el orden para evitar confusiones y permitir un elevado nivel de limpieza.

Elementos necesarios:

Se dispondrá de una superficie de trabajo lisa e impermeable, fácil de limpiar y desinfectar, inerte a colorantes y sustancias agresivas, una pila con agua fría y caliente con sifón antirretorno, el área dispondrá de una zona destinada a la recogida de material sucio. La zona dispondrá de soporte antivibratorio con espacio suficiente para balanzas y que garantiza una correcta pesada.

Espacio reservado para la revisión y preparación de documentos así



como disponer de un espacio destinado a la lectura de libros de consulta y fármacopeas.

En cuanto al material inmobiliario, es decir armarios y estanterías con suficiente capacidad para colocar todo aquel material necesario para las preparaciones, serán de material adecuado y de fácil limpieza.

También se debe disponer de frigorífico dotado de termómetro de máxima y mínima, a ser posible con toma de registro, con el fin de almacenar productos termolábiles, materias primas, fórmulas magistrales o preparados oficinales. Hoy en día existen diferentes empresas que nos ofertan este tipo de termómetros con certificación y calibración anual.

En el apartado de documentación, hemos comentado aspectos prácticos y de diseño de las salas destinadas a la elaboración de estériles, con la finalidad de aclarar aspectos relevantes que se debieran incluir en el procedimiento de limpieza aquí presentado.

La zona para elaboración de preparaciones estériles, que incluyen medicamentos citostáticos, medicamentos biopeligrosos, nutrición parenteral así como diferentes mezclas intravenosas estará aislada y diseñada de forma que permita una fácil limpieza con agentes antisépticos y la mínima acumulación de polvo, siendo obligatoria la existencia de mecanismos de filtración del aire adecuados. Esta fabricación debe realizarse en zonas limpias, hoy en día la mayoría de los hospitales que pretenden elaborar medicamentos estériles se están dotando de los más modernos sistemas y áreas que permitan garantizar una calidad de aire óptima es lo que conocemos como salas limpias y cuyos PNTs han sido desarrollados de forma amplia en el apartado de documentación.

Las salas limpias del Servicio de Farmacia, destinadas a la preparación de los preparados antes mencionados, son prefabricadas y modulares, estancas respecto al exterior y entre sí, aseguran 20 renovaciones por hora del aire interior filtrado en condiciones alta eficacia (filtros HEPA en salidas) y mantienen presiones diferenciales ajustadas a la preparación que se realiza en ellas. En su interior se alojan las Cabinas de Bioseguridad (CBS) de flujo laminar, lo que crea un conjunto de condiciones óptimas para la elaboración de éstos preparados. Podemos observar un croquis de las mismas, tal y como están dispuestas en la actualidad en nuestro centro, en el ANEXO I dentro del apartado de documentación.

La construcción con materiales lavables de fácil limpieza, la presencia de esquinas redondeadas y la disminución de resaltes con respecto a la



construcción tradicional, la ausencia de interruptores, luminarias integradas, etc., favorecen asimismo la limpieza en su ejecución y resultado final.

7. Utillaje

El utillaje debe reunir las siguientes características:

- Diseño efectivo: debe presentar un "diseño efectivo" es decir adaptarse al uso a que se destina, que sea de fácil limpieza y sanitización y esterilización, que ninguna de las superficies que pueden entrar en contacto con el producto ha de ser susceptible de afectar a la calidad del medicamento o de sus componentes.
- Debe evitar la contaminación del producto elaborado.
- Las operaciones de limpieza se realizarán siguiendo procedimientos escritos que se establecerán en función del tipo de utillaje.
- Calibración periódica.

Los aparatos de medida han de ser controlados y calibrados periódicamente para asegurar la exactitud de los datos leídos o registrados. Estos resultados deben de ser conservados, antes de cualquier operación debe de realizarse una de verificación especialmente de balanzas.

En cuanto a la naturaleza y tipo de utillaje que es preciso disponer en el área de elaboración, dependerá evidentemente del tipo de medicamentos a elaborar, del nivel de elaboración que se ha solicitado, si hablamos del nivel uno como mínimo se dispondrá de:

- Balanza con precisión de 1mg
- Agitador magnético o de hélice con/sin calefacción
- Mortero de vidrio y/o porcelana
- Espátulas de metal y de goma
- Sistema de baño de agua/Baño María
- Sistema de producción de calor/placa calefactora
- Sistema para la determinación del pH
- Material de vidrio diverso (vasos de precipitados, matraces cónicos, embudos, vidrio de reloj...)
- Aparatos de medida de volumen de 0,5 ml hasta 500 ml (matraces aforados de distinta capacidad, probetas, pipetas...)
- Filtros adecuados
- Lente de aumento
- Termómetro



Si hablamos de un nivel dos de elaboración, a demás de los requisitos establecidos para el nivel uno, deberemos disponer del siguiente utillaje y material específico: Tamices para polvo grueso, fino y muy fino rectales líquidas.

Si el nivel de elaboración que pretendemos alcanzar es el tres será preciso disponer además de lo establecido en el nivel uno y dos, del siguiente instrumental y utillaje: Capsulador manual, semiautomático o automático, con juego completo de placas.

En todos los niveles de elaboración será preciso disponer de la bibliografía específica para el tipo de forma farmacéutica a elaborar.

Material y utillaje opcional

En caso de que se elaboren o se pretenda elaborar

- Supositorios:

Molde de supositorios.

Baño termostático y sistema para medir el punto de fusión.

- Óvulos:

Molde de óvulos.

Píldoras: Píldorero.

- Comprimidos: Máquina de comprimir y mezcladora.
- Grageas: Máquina de comprimir, mezcladora y bombo de grageado.

Por último haremos una mención aparte, al nivel cuatro de elaboración, “**Formas farmacéuticas estériles**”, decir que además de los requisitos obligatorios establecidos para los niveles anteriores, dispondrán de las áreas o salas ya comentados, así como del utillaje y material necesario que estará condicionado, tanto su disponibilidad como ubicación al tipo de forma farmacéutica que se pretenda elaborar, en conformidad con lo establecido en la Real Farmacopea Española y el Formulario Nacional.

Utillaje mínimo:

- Autoclave
- Dosificadores de líquidos
- Equipo de filtración esterilizante
- Horno esterilizador y despirogenizador de calor seco
- Homogeneizador
- Equipo para cerrar ampollas y capsular viales
- Sistema de lavado de material adecuado



- Estufa
- Placas Petri

Utillaje opcional: (Si se elaboran o pretenden elaborar liofilizados)

- Liofilizador y nevera con congelador.

Se entenderá que los servicios de farmacia están en disposición del equipamiento requerido para la elaboración y/o control de calidad de preparaciones estériles, en aquellos casos en los que para la realización de alguna de las operaciones necesarias, utilicen aparatos o utillaje de otro u otros servicios que están acreditados para realizar tales operaciones y que los mismos estén ubicados en su mismo centro, podrán ser considerados como disponibles.

De la misma manera que si el servicio farmacéutico elabora inyectables, colirios y otro tipo de preparaciones estériles será preciso que disponga de un sistema de obtención de agua para inyectables así como un sistema de filtración esterilizante, horno esterilizador de calor seco, sellador de viales, sellador de ampollas etc.

Todo este utillaje aquí citado debe de cumplir con los criterios anteriormente establecidos de diseño, limpieza y calibración.

8. Garantía de calidad en farmacotecnia

Para finalizar, podremos decir que la garantía de calidad de los medicamentos fabricados en los servicios farmacéuticos viene dada por la exigencia de cumplimiento de las normas de correcta fabricación (NCF). Estas actividades incluyen promoción del uso rutinario de control de calidad interno, apoyo a todas las medidas encaminadas para mejorar la reproductibilidad, de forma que se disponga de programas de evaluación continua de la calidad. Si somos capaces de garantizar que todo el proceso se realiza siguiendo las NCF, podríamos caminar hacia lo que se conoce como liberación paramétrica de lotes. Se entiende por liberación paramétrica de lotes, como un sistema de liberación que ofrece la garantía de que el producto es de la calidad deseada basándose en la información recogida durante el proceso de fabricación.

Este procedimiento podría ser de interés en todos los niveles de fabricación, pero alcanza su máxima importancia cuando hablamos de liberación paramétrica de productos estériles, siendo de vital transcendencia su posi-



ble aplicación en la elaboración de mezclas intravenosas, el objetivo sería liberar productos terminados sin llevar a cabo un ensayo de esterilidad, algo que es habitual en la práctica diaria. La eliminación del ensayo de esterilidad solamente será válido si se demuestra satisfactoriamente que las condiciones predeterminadas y validadas de esterilización se han alcanzado.

La liberación paramétrica sólo se podrá autorizar si los datos que demuestran la correcta fabricación del lote aportan, por si solos, garantía suficiente de que se ha llevado a cabo el proceso de producción, diseño y validación para garantizar la esterilidad del preparado terminado. Actualmente la liberación paramétrica sólo es aceptable para productos esterilizados mediante esterilización terminal en su envase final.

Uno de los principales objetivos en la elaboración de medicamentos estériles es garantizar que el proceso se realiza en salas y con equipos que presentan un correcto mantenimiento, siendo preciso que estén regulados por procedimientos normalizados que recojan las verificaciones periódicas que se deben realizar, tanto en salas como en equipos.

A continuación pasaremos a describir los principales ensayos a realizar.

Ensayo de integridad de filtros HEPA

Objetivo: Demostrar ausencia de fugas puntuales, la estanqueidad de las juntas.

Ensayo de velocidad y uniformidad del aire

Objetivo: Determinar la velocidad promedio del aire así como el rango de uniformidad a lo largo de toda la zona laminar. Para ello se necesita un anemómetro. Con la cabina de flujo laminar funcionando se realiza el siguiente proceso:

- Se mide la velocidad en distintos puntos de la superficie de trabajo y se calcula la media aritmética de los valores obtenidos.
- Las medidas se realizan a una distancia aproximada de 15 cm de los filtros.

La velocidad media del aire de impulsión deberá ser de $0.45 \text{ m/s} \pm 20\%$, y ninguna lectura individual deberá diferir en más del $\pm 20\%$ de la velocidad media.



Contaje de partículas

Objetivo: Comprobar que se cumple clase A en la zona de trabajo.

Tal y como recomiendan las NCF o las GMP, valores que apuntamos en las siguientes tablas:

Clasificación GMP. Concentración de partículas/m³ de aire.				
CLASE	En reposo		En proceso	
	≥ 0,5 μm	≥ 5 μm	≥ 0,5 μm	≥ 5 μm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.500	29	352.000	2.900
C	3.500.000	2.900	3.520.000	29.000
D	En reposo	29.000	No definida	No definida

Clasificación ISO. Concentración de partículas/m³ de aire.		
CLASE	≥ 0,5 μm	≥ 5 μm
ISO 5	3.500	0
ISO 6	35.000	200
ISO 7	350.000	2.000
ISO 8	3.500.000	20.300
ISO 9	35.000.000	200.000

Para ello necesitamos un contador de partículas.

Con la cabina de flujo laminar funcionando se realiza el siguiente proceso:

- Se localizan varios puntos de contaje, y se realizan 3 medidas en cada punto.
- Se coloca la sonda del contador en dirección del flujo del aire.

El resultado debe ser inferior a 3.520 partículas/m³ para partículas 0,5μ, y no más de 20 partículas para partículas de 5μ.

En la tabla siguiente, presentamos un resumen de los datos obtenidos en nuestro centro y que nos permiten garantizar que trabajamos en un nivel adecuado.



Resumen resultados de nuestras cabinas

Cabina/código	Test de fugas	Test Flujos Aire*	Test Partículas	Test Humo	Resultado global
Telstar BH-100 s/n 15012	Conforme	0,52	ISO 5/A	No aplica	Conforme
Telstar BH-100 s/n 10013	Conforme	0,54	ISO 5/A	No aplica	Conforme
Telstar cytostar s/n 15536	Conforme	0,50	ISO 5/A	Conforme	Conforme
Telstar biostar plus s/n 23202	Conforme	0,60	ISO 5/A	Conforme	Conforme

* Velocidad a la salida del filtro (m/s)

Seguidamente describiremos en la siguiente tabla las operaciones que pueden realizarse en función del grado o clase al que pertenezcamos.

CLASE	Ejemplos de operaciones para productos esterilizados al final
A	Llenado de productos cuando exista riesgo inusual
C	Preparación de soluciones, cuando exista riesgo inusual. Llenado de productos
D	Preparación de soluciones y componentes para su llenado posterior

CLASE	Ejemplos de operaciones para preparación aséptica
A	Preparación y llenado asépticos
C	Preparación de soluciones para filtrar
D	Manipulación de componentes tras su lavado

Ensayo de humo

Objetivo: Comprobar que la cabina cumple con el requisito de flujo laminar sin que aparezcan turbulencias en el flujo de aire, protegiendo así el producto, el operario y el ambiente. Para ello se inyecta humo dentro de la cabina, en el exterior de la cabina junto al cristal protector y en el interior de la cabina a unos 5 cm por encima del borde del cristal protector, debe haber ausencia de turbulencias durante el ensayo, fluyendo el humo de forma laminar.

Control microbiológico del ambiente

Se realiza el siguiente procedimiento:

- Limpiar todas las superficies internas con un paño húmedo que no



- ceda partículas ni fibras y desinfectar la superficie de trabajo con etanol de 70%.
- Esterilizar la cabina con la lámpara UV durante 20 minutos con el flujo en marcha.
 - Disponer 5 placas Petri con medio de cultivo no selectivo en los extremos y en el centro de la cabina.
 - Abrir las placas y dejar la tapa superior boca abajo apoyada sobre el borde de la placa sin que cubra el medio de cultivo. Dejar las placas abiertas durante 30 minutos.
 - Cerrar todas las placas e incubarlas en posición invertida en estufa de cultivo durante 72 h.
 - Hacer el recuento de colonias en cada placa.
 - En el recuento de las placas se permite un crecimiento de 1 ufc por placa o de 5 ufc en la suma de las cinco placas.

En nuestro centro este procedimiento lo realiza el servicio de medicina preventiva de forma rutinaria una vez al mes, emitiendo informe por escrito con los resultados y las recomendaciones si fueran necesarias. Cuando el servicio de farmacia o el centro hospitalario no dispone de los requisitos ni medios necesarios para este tipo de controles periódicos, el centro debe contratar empresas homologadas que certifiquen estos parámetros.

Para finalizar, decir que el servicio de farmacia tiene la obligación de establecer programas de verificación y mantenimientos periódicos en las diferentes salas de elaboración, para así poder garantizar, junto con la formación adecuada y el entrenamiento preciso la calidad y seguridad de nuestras preparaciones.

Referencias Bibliográficas:

- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficiales.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos.
- Normas de correcta fabricación. Medicamentos de uso humano y uso veterinario. Cuarta edición. Ministerio de sanidad, política social e igualdad. 2011.
- Ley 25/1990, de 20 de Diciembre de 1990. Ley del medicamento.
- Normas de Buena Práctica Clínica. Ministerio de Sanidad y consumo. Octubre de 2008.



- Mullarkey T. Pharmacy compounding of high-risk level products and patient safety. Am J Health Syst Pharm. 2009 Sep 1;66(17 Suppl 5):S4-13
- A.S.H.P.Report. ASHP guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures. Am J Health Syst Pharm 1997;54:678-9
- F.E.F.H.Farmacia Hospitalaria, tomo I 3ª edición.2002.p.487-506
- Jiménez NV.Mezclas intravenosas y nutrición artificial. 4ª ed.ValenciaConvaser;1999.p-34-53
- Disponible en <http://www.aemps.es/actividad/Inspeccion/docs/>
- <mailto:http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/>
- <http://www.emea.europa.eu>

Capítulo 3

Materias primas

Leticia Herrero Poch

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Características de las materias primas
- 3. Adquisición y suministro de materias primas: problemática y proveedores
- 4. Etiquetado de la materia prima
- 5. Recepción de la materia prima
- 6. Control de caducidad de la materia prima
- 7. Anexos
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

Las materias primas representan la base de una de las dedicaciones más antiguas desempeñadas por el farmacéutico: la Formulación Magistral. Con ella hemos cubierto un importante vacío terapéutico, destacable en la población pediátrica, nos ha permitido individualizar las dosis y evitar excipientes innecesarios que comprometan la seguridad del paciente.

Las materias primas que forman parte de las fórmulas magistrales pueden clasificarse fundamentalmente en dos tipos: principios activos y excipientes, según tengan o no acción farmacológica. El poder disponer de una materia prima determinada para la elaboración de una forma de dosificación es quizás, uno de los puntos críticos más importantes que determina que la nueva fórmula magistral pueda estar disponible para el paciente.

Definición: toda sustancia, activa o inactiva empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso¹.

Las materias primas se dividen en principios activos o sustancias medicinales y excipientes, según posean o no acción farmacológica. No obstante alguna de las contenidas en el grupo de sustancias medicinales podría ser utilizada como excipiente².

2. Características de la materia prima

Las materias primas utilizadas en la preparación de fórmulas magistrales y preparados oficinales deberán ser sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España según lo dispuesto en la *Ley 25/1990, 20 de diciembre, del Medicamento*, y el *Real Decreto 294/1995, de 24 de febrero*, por lo que se regula la Real Farmacopea Española, el Formulario Nacional y los órganos consultivos del Ministerio de Sanidad y Consumo en esta materia^{1,3}. Según el *Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio*, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, si se utilizan sustancias que no cumplen estos requisitos, deberán tener la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para su utilización como uso compasivo^{4,5}.

La Real Farmacopea Española es el libro oficial que recopila las normas específicas, redactadas en forma de monografías, que describen la calidad física, química y biológica que deben presentar las materias primas (sus-



tancias medicinales y excipientes) destinados a uso humano y veterinario, así como los métodos analíticos para su control.

Toda materia prima presentada bajo una denominación científica o común de la Farmacopea debe responder a las especificaciones de la misma³.

Además, mediante Orden Ministerial de 14 de febrero de 1997 se regulan las fórmulas magistrales y preparados oficinales para tratamientos peculiares, prohibiéndose la utilización de órganos o glándulas de origen humano o animal y de sus derivados; tampoco se pueden asociar sustancias anorexígenas, psicotrópicas, hormonales, laxantes o diuréticas entre sí o con otras sustancias; su asociación sólo se permite en casos excepcionales debiéndose acompañar a la prescripción de un informe médico⁶.

Denominación de la materia prima

La DCI o Denominación Común Internacional es la denominación oficial con que se reconoce a un principio activo farmacológico. Este tipo de denominación está regulado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para identificar a cada medicamento con un nombre específico y reconocido en todos los países.

Las DCI se publican en latín y en inglés, pero existen versiones para las principales lenguas que han sido adoptadas oficialmente por los países donde tales lenguas tienen carácter oficial. En el caso de España, la responsabilidad de la versión española está en el Ministerio de Sanidad y Consumo, que emplea el término DOE, o Denominación Oficial Española⁷.

3. Adquisición y suministro de materias primas

Las Normas de Correcta Elaboración (NCE) de Medicamentos recogidas en el *Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero* establecen que la adquisición de las materias primas, tanto si se trata de productos activos como de excipientes, es una operación importante y un punto crítico en el proceso de fabricación de los medicamentos, ya que el mercado de materias primas es muy heterogéneo y ofrece una gran diversidad de calidades, muchas de las cuales no cumplen con las especificaciones descritas en la Farmacopea⁸.

Las materias primas pueden adquirirse tanto a distribuidores como fabricantes, los cuales pueden estar catalogados por el Ministerio de Sanidad y Consumo como centros autorizados o no autorizados, para dispensar productos aptos para el consumo humano y veterinario⁹.



El *Real Decreto 175/2001 (NCE)* permite al farmacéutico tres posibilidades de aprovisionamiento:

1. Adquisición de materias primas a un centro autorizado: para su recepción se considera suficiente el número de análisis del lote de la sustancia y el boletín de análisis que suministra al centro. Este centro suministrador está obligado a cumplir con las NCE tanto en fabricación como manipulación de materias primas, garantizando los criterios de pureza, identidad, riqueza y toxicidad descritos en la Farmacopea.
2. Adquisición de materias primas a un centro no autorizado: para su recepción, el farmacéutico elaborador tendrá que solicitar obligatoriamente, el control analítico completo que verifique el cumplimiento de las especificaciones descritas en la Farmacopea y elaborar una ficha de control de calidad. Dicho análisis podrá encargarlo a un laboratorio debidamente acreditado.
3. Suministro centralizado por la administración: se realizará con carácter excepcional, únicamente cuando haya dificultades de abastecimiento.

De cualquier forma es recomendable solicitar al proveedor la ficha técnica y la ficha de seguridad de la materia prima solicitada, como soporte informativo de sus características, propiedades y precauciones de uso¹⁰.

Problemática de adquisición

En este punto surge la dificultad de adquisición, ya que las entidades suministradoras o proveedores no proporcionan todas las materias primas o principios activos necesarios para cubrir el importante vacío terapéutico que intenta satisfacer la formulación magistral. De ahí la necesidad de partir de presentaciones comerciales en casos excepcionales y no principio activo puro.

Los proveedores autorizados en España suministran principalmente la mayor parte de las materias primas destinadas a preparar formas farmacéuticas tópicas, ampliamente elaboradas en las oficinas de farmacia, para las cuales únicamente se requiere un nivel I de elaboración. La problemática se plantea en la obtención de materias primas destinadas a preparar fórmulas orales líquidas y fórmulas estériles, elaboradas fundamentalmente en el ámbito hospitalario. En el Anexo I se detallan las materias primas más habituales para la elaboración de fórmulas orales líquidas que comercializan los



laboratorios autorizados en España. En estos casos y debido a la necesidad inmediata de tratar la patología aguda o enfermedades huérfanas, las especialidades farmacéuticas son el único recurso que permiten facilitar esa materia prima y elaborar al fin la fórmula magistral. En todo caso, el farmacéutico elaborador, sobre el que recaerá toda responsabilidad y que sólo pretende prevenir la enfermedad y hacer un buen uso del medicamento, deberá tener en cuenta que las características específicas de la especialidad de origen, en cuanto a composición, forma farmacéutica, estabilidad y caducidad van a diferir de la fórmula magistral elaborada¹¹.

En la Comunidad de Madrid, la *Ley 19/1998, de 25 de noviembre, de Ordenación y Atención Farmacéutica*, establece que el farmacéutico, en casos excepcionales, podrá utilizar una especialidad farmacéutica como materia prima, por desabastecimiento de alguna de las sustancias medicinales y sólo en los dos supuestos siguientes:

- a) Cuando a petición del médico prescriptor se precise modificar la forma galénica de una especialidad, debido a que las condiciones del paciente requieran ese cambio. En este caso, deberá tenerse en cuenta que el cambio en la forma galénica no suponga una modificación sustancial de la velocidad de liberación del principio activo.
- b) Cuando a petición del médico prescriptor y de manera justificada se requiera efectuar un ajuste terapéutico, al no existir ninguna especialidad farmacéutica disponible con la dosis deseada. En cualquier caso, se comunicarán estas prácticas a la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de la Comunidad de Madrid, que podrá decidir sobre ellas llegando incluso a la inmovilización cautelar si hubiera indicios razonables de riesgo para el paciente¹².

Además, la *Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes* establece que los derechos conferidos a dicha patente, no se extienden a la preparación de medicamentos extemporáneos y por unidad en ejecución de una receta médica ni a los actos relativos a los medicamentos así preparados. Por tanto, estaría permitida su utilización para fórmulas magistrales, pero no para preparados oficinales, ya que debe cumplimentar expresamente una prescripción facultativa y estar destinado a un paciente individualizado¹³.

Proveedores

El Proveedor Ideal para el farmacéutico elaborador será aquel que reúna los siguientes requisitos:



- Legalmente autorizado.
- Con un sistema de gestión de calidad implantado.
- Con un sistema de consultas y de información técnica rápido y dinámico.
- Con una oferta óptima de fraccionamiento de envases.
- Con un precio muy competitivo.
- Lo más independiente posible de otras estrategias que no sean las puramente farmacéuticas¹⁰.

Actualmente en España, existen seis entidades de distribución autorizadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo que suministran materias primas de uso humano y veterinario para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales. Los links de las entidades se recogen en la Tabla 1.

En el Anexo I se describen las materias primas comercializadas y las entidades que las suministran.

Tabla I: Entidades distribuidoras de materias primas.

LABORATORIOS	LINKS
ACOFARMA	www.acofarma.es
FAGRON	www.fagron.es
COFARES	www.cofares.es
GUINAMA	www.guinama.com
METAPHARMACEUTICAL	www.metapharmaceutical.com
FARMA-QUÍMICA SUR	www.farmaquimicasur.com

4. Etiquetado de la materia prima

El etiquetado deberá cumplir la nueva normativa de la *Ley 8/2010, de 31 de marzo*, que entró en vigor el 1 de Diciembre de 2010, tanto en materia farmacéutica como en materia de seguridad, para garantizar la perfecta identificación de su contenido.

Esta nueva normativa, Reglamento (CE) 1272/2008 CLP que modifica al Reglamento 1907/2006 REACH, es el reglamento europeo sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas químicas. La legislación introduce en la Unión Europea un nuevo sistema para clasifi-



car y etiquetar productos químicos que está basado en el Sistema Globalmente Armonizado de las Naciones Unidas.

El CLP trata sobre los peligros de las sustancias y mezclas químicas y de cómo informar a otras personas sobre los mismos. Establece un nuevo sistema de identificación del riesgo químico, unificándolo a nivel mundial. Ello implica lo siguiente:

- Nuevo sistema de clasificación de la peligrosidad de las sustancias y sus mezclas.
- Nuevas clases y categorías de peligro.
- Palabras que prefijan el nivel de peligrosidad de la sustancia o mezcla.
- Nuevos pictogramas y modificación de los existentes, desapareciendo la Cruz de San Andrés.
- Fijación de unas indicaciones de peligro (H), equivalentes a las anteriores frases (R).
- Fijación de unos consejos de prudencia (P), que sustituyen a las anteriores frases (S).

La industria deberá establecer los peligros de las sustancias y mezclas antes de su comercialización y clasificarlas de acuerdo con los peligros identificados. En caso de que una sustancia o mezcla sea peligrosa, deberá ser etiquetada de manera que los trabajadores y los consumidores conozcan sus efectos antes de manejarla¹⁴.

Por todo ello, deberá figurar, como mínimo, en la etiqueta:

- Nombre y datos del proveedor.
- Nombre de la materia prima: expresada en D.O.E. o en D.C.I., denominación INCI, o sinónimos si procede.
- Riqueza, si procede.
- Farmacopea que cumple.
- Número de lote.
- Número de control de calidad o análisis efectuado a dicho lote.
- Cantidad neta de producto contenido en el envase.
- Fecha de envasado.
- Fecha de apertura.
- Fecha de caducidad.
- Indicaciones gráficas y pictogramas de las condiciones de almacenaje y precauciones de uso y manipulación.
- Firma del responsable que recepciona la materia prima.



N° de registro interno:	
Firma farmacéutico responsable:	Fecha de apertura:

Además se deberá adjuntar:

- Boletín de análisis de lote: a cada lote le corresponde un boletín de análisis, donde figurarán el resto de las características del producto, la firma aprobatoria del responsable de análisis y del Director Técnico del almacén.
- Ficha de seguridad del producto: en ella se describe, la peligrosidad del producto, la correcta manipulación y almacenamiento, medidas de protección personal, información toxicológica y eliminación de los residuos¹⁰.

5. Recepción de la materia prima

1. Recepción de la mercancía: comprobación del albarán de entrada e identificación con la mercancía solicitada, así como, correcta integridad del envase y perfecta legibilidad de todos los datos descritos en el etiquetado.
2. Entrada en el laboratorio: en calidad de materia prima susceptible de aceptación o rechazo se dará a cada envase un Número de Registro Interno, muy importante para garantizar la futura trazabilidad del producto.
3. Cuarentena: espacio de tiempo donde se completará y revisará la documentación aportada por el proveedor. Durante este tiempo los envases estarán debidamente identificados y situados en una zona diferenciada que evite su utilización.
4. Aceptación o rechazo: una vez cumplido el plazo de cuarentena, la materia prima podrá ser aceptada o rechazada. En este último caso deberá devolverse al proveedor o eliminarse por un método adecuado a sus características de peligrosidad lo más rápidamente posible. No obstante, en ambos casos se procederá al registro de la misma.
5. Registro: documento o soporte informático donde constarán los siguientes datos (Anexo II):



- Fecha de recepción.
 - Número de Registro Interno.
 - Nombre de la materia prima: expresada en D.O.E. o en D.C.I., denominación INCI, o sinónimos si procede.
 - Nombre del proveedor.
 - Cantidad del envase.
 - Número de lote del proveedor.
 - Fecha de caducidad o en su defecto del próximo control analítico.
 - Precio por unidad.
 - Número de control de calidad o análisis efectuado a dicho lote por el proveedor.
 - Decisión de aceptación o rechazo.
6. Ficha materia prima: en este documento se detallan las sucesivas entradas del producto individualizado diferenciadas por su Número de Registro Interno, describiéndose de manera resumida: condiciones de conservación, manipulación, toxicidad y peligrosidad. (Anexo III). Cuando la materia prima proviene de un proveedor no autorizado, la ficha de la materia prima tendrá además que detallar que artículos de la Real Farmacopea Española cumple (Anexo IV).
7. Paso al almacén: una vez aceptadas y con el Número de Registro Interno, las materias primas se deben almacenar, asegurando adecuada rotación del producto y buena conservación tanto física, química como microbiológica evitando contaminación cruzada.

Una buena opción sería separando las materias primas en función:

- Estado físico: sólidos y líquidos.
- Termolabilidad: conservar en frigorífico.
- Peligrosidad: Alcoholes, acetonas, disolventes, ácidos y bases fuertes. Todos ellos en zona ventilada, protegida y estable para evitar riesgos de rotura o derrame.
- Estupefacientes, psicotropos: conservar bajo llave¹⁰.

6. Control de caducidad de la materia prima

Es indispensable que los proveedores suministren los envases con caducidades suficientemente largas o en cantidades fraccionadas que no hagan necesario un rechazo sistemático del stock del almacén por caducado. El



farmacéutico debe establecer un control de caducidad periódico en el almacén de materias primas.

Una gestión óptima de compra conllevará a una reducción significativa de la materia prima caducada, aunque inevitablemente el farmacéutico elaborador hará frente a un sistema de eliminación de residuos, competencia de cada Comunidad Autónoma, que por razones medioambientales se va implantando en todos los sistemas de calidad¹⁰.

7. Anexos

Anexo I						
	Acofarma	Fagron	Cofares	Guinama	MetaPharma-Ceutica	Farma-Química Sur
Acetazolamida	X	X		X	X	X
Ácido fólnico	X	X		X		
Alopurinol	X	X		X	X	X
Amiodarona	X	X			X	X
Amitriptilina	X	X		X	X	X
Atenolol	X	X	X	X		
Azatioprina					X	
Caféina	X	X	X	X	X	X
Captopril	X	X	X	X	X	X
Ciclofosfamida					X	
Dexametasona	X	X	X	X	X	X
Enalaprilol	X	X				X
Espironolactona	X	X	X	X	X	X
Etambutol				X		X
Fenitoína		X				
Fenobarbital	X	X				X
Fludrocortisona	X	X			X	
Furosemida	X	X	X	X	X	X
Gabapentina		X				
Griseofulvina	X	X		X	X	X
Hidrato de cloral	X	X		X	X	X
Hidroclorotiazida		X	X	X	X	X
Hidrocortisona	X	X	X	X	X	X
Indometacina	X	X	X	X		X



Ipecacuana	X	X				X
Isoniazida		X				X
Labetalol	X					
Levotiroxina		X				
Losartan	X					
Metotrexato	X	X			X	X
Metronidazol	X	X	X	X	X	X
Minoxidilo	X	X	X	X		X
Nadolol		X				
Nifedipino	X	X		X		
Omeprazol	X	X		X		X
Pirazinamida	X	X		X	X	X
Piridoxina	X	X		X	X	X
Pirimetamina		X			X	
Prednisona	X	X	X	X	X	X
Procainamida		X				
Propranolol		X			X	X
Protionamida	X		X	X		X
Ranitidina	X	X		X	X	X
Sildenafil	X					
Sulfadiazina	X	X		X	X	X
Tacrolimus	X	X				X
Teofilina				X	X	X
Ursodesoxicólico	X	X				

**Anexo II**

Servicio de Farmacia

**REGISTRO DE MATERIAS PRIMAS**

Fecha recepción	Nº registro	Nombre	Proveedor	Cantidad	Lote	Caducidad	Reacción de identificación y resultado	Aceptación / rechazo (fecha y firma)

Anexo III

Servicio de Farmacia

**FICHA DE MATERIAS PRIMAS Y ESPECIFICACIONES**

Código interno	Fecha recepción	Present./ cantidad	Laboratorio	Lote/ Nº control análisis	Caducidad	Fecha revisión	Existencias	Fdo. farmacéutico
Condiciones de conservación								
Precauciones al manipular								
Toxicidad y peligrosidad								
Observaciones								



Anexo IV

Servicio de Farmacia



SERVIZO GALEGO de SAÚDE | Complejo Hospitalario de Pontevedra
Pontevedra

FICHA DE MATERIAS PRIMAS DE PROVEEDORES NO AUTORIZADOS Y ESPECIFICADOS

Nombre de la materia prima:			
Cumple:	RFE:	Monografía N°:	
	Otra farmacopea:	Farmacopea:	Fabricante o proveedor:
		Monografía:	
	Identificación:		
	Riqueza:		
Impureza:			
Descripción de los procedimientos analíticos:			
Condiciones de conservación			
Precauciones al manipular			
Toxicidad y peligrosidad			

Referencias Bibliográficas:

1. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, BOE, 22 de Diciembre de 1990, núm. 306, p. 38231.
2. Formulario Nacional. 1ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
3. Real Decreto 294/1995, de 24 de Febrero, por el que se regula la Real Farmacopea Española, el Formulario Nacional y los Órganos consultivos del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad en esta materia, BOE, 11 de Noviembre de 2010, núm. 273, p. 94.
4. Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, BOE, 20 de Julio de 2009, núm. 174, p. 60904.
5. La Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional, de 26 de julio, del Medicamento, BOE, 27 de Julio de 2006, núm. 178, p. 28124.
6. Orden Ministerial de 14 de Febrero de 1997 por la que se regulan las fórmulas magistrales y preparados oficinales para tratamientos peculiares, BOE, 26 de Febrero de 1997, núm. 49, p. 6435.
7. Real Decreto 1345/2007, de 11 de Octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente BOE, 7 de Noviembre 2007, núm. 267, p. 45678.



8. Real Decreto 175/2001, de 23 de Febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales, BOE, 16 de Marzo 2001, núm. 65, p. 9746.
9. Real Decreto 2259/1994, de 25 de Noviembre, por el que se regula los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos, BOE, 16 de Marzo 2001, núm. 65, p. 9750.
10. Lewin L, Puerto R. La materia prima desde el proveedor hasta el producto acabado. XII Congreso de Formulación Magistral 2007.
11. Del Río P. La formulación magistral y la atención farmacéutica. *Electron J Biomed*; 3: 40-46.
12. Comunidad de Madrid, en la Ley 19/1998, de 25 de noviembre, de Ordenación y Atención Farmacéutica, BOE, 25 de Mayo 1999, núm. 124, p. 19679.
13. Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes, BOE, 26 de Marzo 1986, núm. 73, p. 11194.
14. Ley 8/2010, de 31 de marzo, por la que se establece el régimen sancionador previsto en los Reglamentos (CE) relativos al registro, a la evaluación, a la autorización, y a la restricción de las sustancias y mezclas químicas (REACH) y sobre la clasificación, el etiquetado y el envasado de sustancias y mezclas (CLP), que lo modifica, BOE, 1 de Abril 2010, núm. 79, p. 30220.

Capítulo

4

Excipientes en Formulación Magistral

Susana Fortes González

*Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Carmela Dávila Pousa

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Guadalupe Piñeiro Corrales

*Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Esquema del capítulo

- 1. Características generales de los excipientes
- 2. Importancia de los excipientes
- 3. Excipientes de declaración obligatoria
- 4. Tipos de excipientes según su función
 - 4.1 Vehículos
 - 4.2 Excipientes para posibilitar la correcta dosificación
 - 4.3 Estabilizantes
 - 4.4 Correctivos
- Anexo
- Referencias bibliográficas



1. Características generales de los excipientes

Los excipientes constituyen una fracción importante de las fórmulas magistrales, puesto que posibilitan la administración de las sustancias farmacológicamente activas que de otra manera no podrían administrarse directamente, como entidades químicas puras. Para ayudar a la elaboración de una formulación es necesaria la utilización de sustancias auxiliares, que contribuyen a que el principio activo se formule de forma estable, eficaz y segura¹. La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios define el concepto de excipiente como “aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad².”

La estabilidad y biodisponibilidad de las fórmulas magistrales depende en gran medida de los excipientes elegidos. Por tanto, para optimizar la eficacia de los productos farmacéuticos, es preciso conocer las propiedades físicoquímicas de sustancias activas y excipientes antes de incorporarlas a la fórmula³. Las características generales que debería cumplir un excipiente ideal son las siguientes⁴:

- Inercia química y biológica: no deben tener actividad farmacológica propia.
- Inocuidad: deben ser no tóxicos y no irritantes.
- Compatibilidad con el resto de componentes de la fórmula.
- No deben interferir en la valoración del principio activo.
- Buenas características organolépticas.

Los excipientes se pueden clasificar de varias maneras, en función de su estado físico, según la forma farmacéutica en la que se incluyen o atendiendo a sus funciones. La Tabla 1 resume las funciones más destacadas de los excipientes de aplicación en formulación magistral, aunque es frecuente que la misma sustancia desempeñe varias funciones:

Tabla 1. Funciones de los excipientes

Absorbente	Conservante	Humectante
Acidificante	Demulcente	Isotonizante

**Tabla 1. Continuación**

Adsorbente	Deslizante	Lubrificante
Aglutinante	Diluyente	Oclusivo
Alcalinizante	Disgregante	Regulador del pH
Anestésico local	Disolvente	Saborizante
Antiadherente	Dispersante	Solubilizante
Antimicrobiano	Edulcorante	Suspensor
Antioxidante	Emoliente	Tamponante
Aromatizante	Emulgente	Tensoactivo
Base de pomadas	Estabilizante	Vehículo
Colorante	Gelificante	Viscosizante

2. Importancia de los excipientes

El desarrollo de una nueva formulación supone una correcta selección y utilización de los excipientes. No existe un criterio único a la hora de elegir un determinado excipiente, sino que la selección se efectúa teniendo en cuenta diversos factores:

- 2.1 La biodisponibilidad del principio activo
- 2.2 La compatibilidad entre principio activo y excipiente
- 2.3 La estabilidad del principio activo

2.1 La biodisponibilidad del principio activo:

La cantidad y velocidad con la que el principio activo alcanza la circulación sistémica, es decir, su biodisponibilidad, es el factor determinante para que el principio activo logre alcanzar el lugar de acción y ejercer el efecto terapéutico. La biodisponibilidad depende de: las características fisicoquímicas del principio activo (pureza, solubilidad...), la forma farmacéutica en la que estén incluidos, la vía de administración a la que están destinados... La solubilidad del principio activo depende, a su vez de diferentes factores, pero aquellos sobre los que se puede influir mediante la selección del excipiente adecuado son:



- Polaridad: el mejor solvente será aquel cuya polaridad sea lo más parecida posible a la del soluto. Para sustancias hidrófilas se puede utilizar como solvente tanto agua como disolventes no acuosos, pero hidrosolubles e hidromiscibles. Por el contrario, se utilizarán solventes no polares para sustancias liposolubles.
- pH: la solubilidad de las sustancias activas puede modificarse mediante el uso de sustancias que varíen el pH, ya que la mayoría de los principios activos son bases o ácidos¹.

2.2 La compatibilidad entre principio activo y excipiente:

Para garantizar la compatibilidad entre sustancias activas y excipientes es necesario un conocimiento exhaustivo de las propiedades fisicoquímicas y estructuras de ambos. Hay que evitar el uso de excipientes que puedan presentar reactividad frente a determinados principios activos. Existen diversos ejemplos que pueden ilustrar la importancia que tiene, en este sentido, la elección del excipiente. Los excipientes hidratados no pueden utilizarse cuando se trata de principios activos con elevada susceptibilidad a la hidrólisis, tales como ésteres o amidas, por razones obvias. Si el principio activo que queremos formular posee algún grupo amino libre, éste puede reaccionar al entrar en contacto con los grupos aldehído o cetona de disacáridos como la lactosa o sacarosa, provocando el oscurecimiento de la formulación.

2.3 La estabilidad del principio activo:

El excipiente elegido debe proteger a la sustancia activa frente a reacciones de degradación, tales como la hidrólisis, oxidación o reducción, entre otras.

3. Excipientes de declaración obligatoria

En general, los excipientes se consideran sustancias inertes. Sin embargo, como cualquier sustancia química presentan grupos funcionales que en determinadas circunstancias pueden ocasionar efectos indeseables, provocando el desarrollo de alergias, intolerancias, reacciones cutáneas... Existen numerosos ejemplos en la literatura de efectos adversos indeseables provocados por los excipientes. Los grupos de pacientes más vulnerables a la acción de los excipientes son: pacientes pediátricos (principalmente neonatos), asmáticos, alérgicos y pacientes con alteraciones del metabolismo⁵.



El elevado número de excipientes, cuyas características hacen posible la elaboración de fórmulas magistrales de alta calidad, ha provocado el desarrollo de distintas guías que facilitan su manejo para garantizar un uso seguro. Entre ellas, las principales guías de referencia son: Real Farmacopea Española, Farmacopea Europea, Farmacopea Americana, Handbook of pharmaceutical excipients... Este último contiene monografías de todos los excipientes, donde se puede obtener información acerca de las propiedades fisicoquímicas que poseen, las posibles incompatibilidades (o interacciones) que puedan presentar con otros excipientes o fármacos, así como sus aplicaciones⁶. La circular número 2/2008, publicada por la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios contiene una lista de excipientes de declaración obligatoria. Estos excipientes han de detallarse en el etiquetado y en el prospecto de todas las fórmulas magistrales. Algunos excipientes sólo hay que declararlos a partir de un valor umbral, ya que sólo muestran efecto por encima de una determinada cantidad⁷. Para más información consultar el anexo que contiene un listado de los excipientes de declaración obligatoria de uso más frecuente en formulación magistral.

4. Tipos de excipientes según su función

Desde el punto de vista de la seguridad, las formulaciones deben ser lo más simple posibles, reduciendo al máximo el número de excipientes a emplear. Por ello la utilización de un determinado excipiente no es arbitraria, sino que obedece a la necesidad de alguna función concreta. Estas funciones son consecuencia directa del concepto de excipiente definido en la Ley del Medicamento²:

- Actuar como **vehículos** para posibilitar la administración de principios activos.
- Posibilitar la correcta **dosificación** de fármacos, especialmente aquellos de elevada potencia.
- Aumentar la **biodisponibilidad** de la sustancia activa¹.
- Aumentar la **estabilidad**, tanto fisicoquímica como microbiológica para garantizar la protección del fármaco y su conservación hasta la fecha de expirado.
- Modificar las **características organolépticas** de algunos principios activos para hacerlas más agradables y aumentar la aceptación de la fórmula.



Debido a la elevada cantidad de excipientes disponibles, no es un objetivo del capítulo elaborar una descripción detallada de cada uno de ellos, sino que el tema se centrará en aquellos de mayor importancia y aplicación en el campo de la formulación magistral. Atendiendo a las funciones de excipientes, se puede clasificar a los mismos en distintos grupos para facilitar su abordaje.

4.1 Vehículos:

La administración de la sustancia activa se realiza mediante su inclusión en un vehículo apropiado, constituyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Estos vehículos son empleados habitualmente para posibilitar la adaptación posológica de medicamentos a la población pediátrica y a pacientes con problemas de deglución.

A) AGUA

Es el excipiente más utilizado en el campo farmacéutico por dos razones: sus propiedades fisicoquímicas (se trata de un excelente disolvente de sustancias iónicas y polares) y su compatibilidad fisiológica, ya que es el vehículo mejor tolerado por el organismo¹. Sin embargo, debido a la inexistencia de agua pura en la naturaleza, para garantizar la calidad de los preparados farmacéuticos, no puede emplearse cualquier tipo de agua, sino que debe ser agua adecuadamente tratada, a la que se le hayan eliminado todo tipo de impurezas. El agua para uso farmacéutico que generalmente se utiliza en formulación magistral, se clasifica en:

- **Agua purificada:** se obtiene a partir de agua potable, a la que se le eliminan sales minerales y sustancias volátiles por destilación, intercambio iónico u ósmosis inversa. Su utilización está restringida a la elaboración de fórmulas no estériles, tanto de uso interno como de uso externo. Existe otra categoría de agua purificada que es reconocida tanto por la Farmacopea Española como la Europea, pero no por la Farmacopea Americana⁸. Se trata de la denominada **agua altamente purificada**, que es un tipo de agua de alta calidad biológica, obtenida a partir de agua para consumo humano por una doble ósmosis inversa acoplada a ultrafiltración o desionización⁹.
- **Agua para preparaciones inyectables:** es aquella que se utiliza para la elaboración de productos parenterales. Se obtiene por destilación



del agua potable o purificada, y debe ser estéril y apirógena. El límite aceptado de endotoxinas bacterianas es de 0,25 UI/mL, y para el recuento de microorganismos aerobios viables totales es 10 microorganismos/100 mL¹⁰.

B) ALCOHOLES:

Los disolventes no acuosos, hidrosolubles e hidromiscibles se usan cuando los principios activos son insolubles en agua o sufren degradación por hidrólisis. Sus características generales son: elevada capacidad disolvente, ausencia de actividad farmacológica, estabilidad y escasa de toxicidad¹. El grado alcohólico en volumen de un líquido es el contenido en etanol expresado como el número de volúmenes de etanol, contenidos en 100 volúmenes de líquido, medidos a $20 \pm 0,1$ °C. El **etanol o alcohol etílico** es el más importante de los alcoholes, de hecho, cuando se habla de alcohol de manera genérica suele ser para referirse al etanol. La Real Farmacopea Española describe dos tipos: **etanol al 96%** (cuyo grado alcohólico puede oscilar del 95,1% al 96,9% v/v) y **etanol anhidro** (que debe contener un mínimo de alcohol del 99,5% v/v)⁹. Se utilizan distintas mezclas hidroalcohólicas como vehículos o cosolventes en líquidos de administración oral, donde además favorecen la conservación frente a microorganismos. Por vía tópica se emplea para favorecer la penetración de sustancias⁶. Su uso no está exento de riesgos, ya que posee efectos sobre el Sistema Nervioso Central cuando se sobrepasa una dosis máxima. La Academia Americana de Pediatría ha establecido que la concentración máxima de etanol a nivel plasmático en pediatría es 25mg/100 mL. La siguiente fórmula nos permite estimarla¹¹:

$$\text{Concentración plasmática etanol} = \frac{\text{vol medicamento} \times \%v/v \text{ de alcohol en fórmula} \times 0.79}{0.6 \times \text{peso paciente (kg)}}$$

En función del paciente al que vaya destinada la fórmula oral existe una cantidad límite de etanol que no debe excederse:

- Adultos y niños > 12 años: la cantidad en la fórmula no debe exceder el 10%.
- Niños de 6 – 12 años: no debe exceder el 5%.
- Niños < 6 años: la cantidad no debe ser superior al 0,5%.



Por vía parenteral se pueden emplear mezclas que contengan hasta un 50% de etanol, sin embargo, debido a que puede producir dolor en la inyección intramuscular, se prefieren concentraciones que oscilen entre 5-10%.⁶

C) POLIALCOHOLES:

Las soluciones que se obtienen con ellos son más estables, puesto que no están sujetos a los fenómenos de hidrólisis que ocurren en las soluciones acuosas.

a) **Propilenglicol:**

Se emplea como disolvente/cosolvente de soluciones orales, tópicas y parenterales. Presenta propiedades conservantes y cuando se utiliza conjuntamente con parabenos potencia la acción de los mismos. Sus ventajas sobre el glicerol son su mayor poder disolvente (por ejemplo para corticoides, barbitúricos...) y su menor viscosidad. Debido a que puede ocasionar efectos adversos tales como neurotoxicidad, ototoxicidad o hemólisis, la OMS ha establecido una dosis máxima diaria de 25mg/kg. El propilenglicol se metaboliza a través del enzima lactato deshidrogenasa, por lo que hay que tener especial cuidado en pacientes con déficit de esta enzima o pacientes < 4 años, ya que su sistema enzimático aún no está maduro, lo que puede dar lugar a la acumulación del excipiente⁶.

b) **Glicerol:**

El glicerol, también llamado glicerina o propanotriol, se utiliza como humectante y emoliente en formas tópicas, y como disolvente en fórmulas orales, colirios e inyectables. En las fórmulas orales también son importantes sus propiedades edulcorantes y conservantes⁶.

c) **Sorbitol:**

Se utiliza fundamentalmente en solución al 70% como vehículo de preparaciones líquidas orales. Es un buen sustituto de la sacarosa en pacientes diabéticos por su poder edulcorante, pero debe ser ingerido en pequeñas cantidades (no más de 20g/día en adultos) por su efecto laxante osmótico⁶.

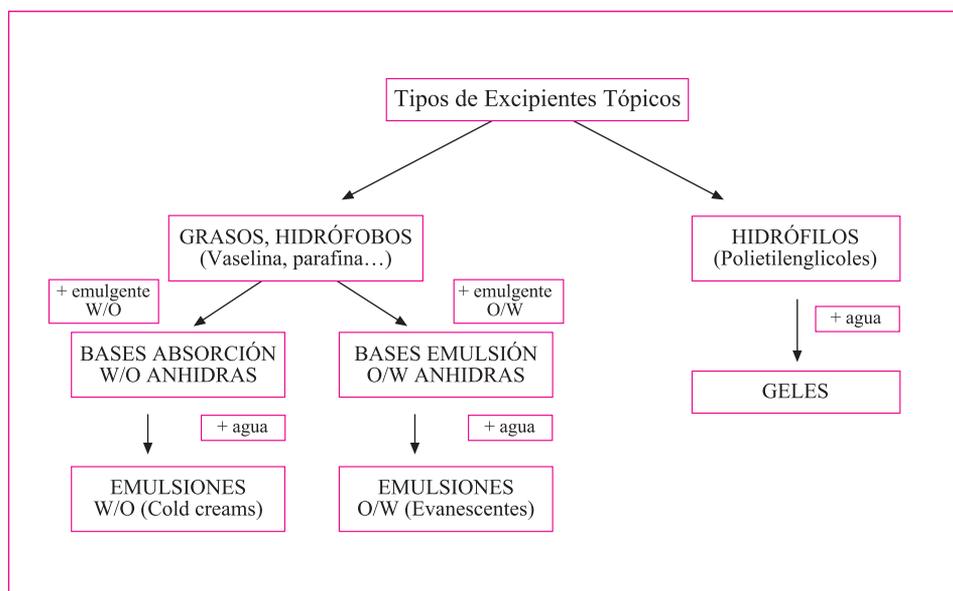
D) POLIETILENGLICOLES:

Los polietilenglicoles son éteres de polialcoholes, que se forman por adición de óxido de etileno y agua. Su estado físico depende de su peso molecular, siendo líquidos aquellos comprendidos entre 200-600; y sólidos los que tengan pesos moleculares superiores⁸. Presentan nume-



rosas aplicaciones en una gran variedad de formulaciones destinadas a la vía parenteral, oral, tópica, oftálmica y rectal. Se trata de sustancias hidrosolubles y de naturaleza polar que se utilizan como cosolventes en vehículos acuosos, agentes suspensores en soluciones y viscosizantes. Por ser fácilmente lavables y no absorberse rápidamente a través de la piel, son muy útiles como bases en pomadas. También se usan como bases de supositorios¹. El más utilizado en formulaciones líquidas, tanto de uso interno como externo, es el *polietilenglicol 400*. Aquellos de pesos moleculares más elevados, alrededor de 6000, presentan aplicaciones como lubricantes. Puede producir picor o hipersensibilidad por vía tópica y efecto laxante por vía oral. La dosis oral máxima diaria se establece en 10 mg/kg/día⁶.

En cuanto a los excipientes más frecuentemente utilizados como vehículos o bases para facilitar la aplicación del principio activo sobre la piel, se deben seleccionar aquellos excipientes estables, no irritantes, compatibles con los principios activos que se desea administrar. Los excipientes tópicos se pueden clasificar según su hidrofilia/lipofilia en distintos grupos, que se detallarán en el capítulo 11: Formulación Magistral en Dermatología.





4.2 Excipientes para posibilitar la correcta dosificación

En ocasiones, si el fármaco se dosifica en pequeñas cantidades, es necesario añadir diversos excipientes a los principios activos sólidos para posibilitar la correcta dosificación de los mismos.

A) DILUYENTES

En el área de Farmacotecnia del hospital las formas sólidas de administración oral más frecuentemente elaboradas son las cápsulas. Los excipientes con función diluyente son sustancias de relleno, cuya función es ayudar a aumentar el volumen o masa de las sustancias activas, para facilitar el manejo, que de otra manera no sería posible debido a su reducida cantidad. Generalmente son utilizados como materiales de relleno para cápsulas de gelatina: **almidones, sacarosa, lactosa, celulosa microcristalina, talco**... Los diluyentes hidrosolubles (como la lactosa) se añaden a los principios activos no solubles en agua para favorecer la disolución de estos en los fluidos biológicos, y los excipientes insolubles (como el almidón) se mezclan con principios activos hidrosolubles. Para garantizar un llenado uniforme de las cápsulas, los materiales de relleno deben poseer adecuadas propiedades de flujo. En función de estas propiedades y de la fracción de principio activo a manejar se pueden establecer estrategias sobre el tipo de excipiente a añadir:

- Cuando la fracción de principio activo que se maneja es reducida, pero presenta buenas propiedades de flujo debe emplearse un excipiente diluyente, pero si las propiedades de flujo son deficientes, sería más adecuado un excipiente con función diluyente y lubricante, como almidón o celulosa.
- Si la cantidad de principio activo es lo suficientemente elevada, no se necesitan, en principio, diluyentes. Si en esta situación, las propiedades de flujo son deficientes, en general, sería suficiente, la adición de un agente lubricante (como **silice coloidal** y **estearato de magnesio**)¹⁰.

Sin embargo, de un modo general, para la elaboración magistral de cápsulas suele recurrirse preferentemente al empleo de dos mezclas comercializadas de distintos excipientes (nº 1 y nº 2), cuya composición por 100 g se indica a continuación:



Excipiente N° 1	Excipiente N° 2
Celulosa microcristalina.....98,05 g	Estearato de magnesio.....1 g
Sílice coloidal.....1,95 g	Talco.....3 g
	Almidón de maíz.....96 g

B) OTRAS FUNCIONES

Los excipientes con función diluyente suelen presentar otras propiedades importantes con influencia sobre la velocidad de liberación del principio activo, y por tanto, sobre la biodisponibilidad del mismo. Estas propiedades son más importantes en la fabricación industrial de comprimidos, por lo que no son objeto de este capítulo:

- ABSORBENTES:** facilitan la incorporación de fluidos a su estructura interna.
- ADSORBENTES:** incorporan las moléculas únicamente en su superficie.
- AGLUTINANTES:** mantienen la cohesión de las partículas componentes del sólido.
- DISGREGANTES:** favorecen la disgregación.
- LUBRIFICANTES:** incrementan la fluidez de sólidos pulverulentos.
- DESLIZANTES:** reducen la fricción interparticular y la tendencia a la adhesión.

En la Tabla 2 se resumen las funciones de los excipientes para formas sólidas orales más empleados en formulación magistral⁶.

Tabla 2. Funciones de los excipientes para formas sólidas orales

Excipiente	Diluyente	Disgregante	Aglutinante	Lubricante
Almidones	SI	SI (insoluble)	SI	SI
Sacarosa	SI	SI ⁸ (hidrosoluble)	SI	-
Lactosa	SI	SI ⁸ (hidrosoluble)	SI	-
Celulosa microcristalina	SI	SI	SI	SI
Talco	SI	-	-	SI
Estearato de Magnesio	-	-	-	SI
Sílice coloidal	-	SI	-	SI

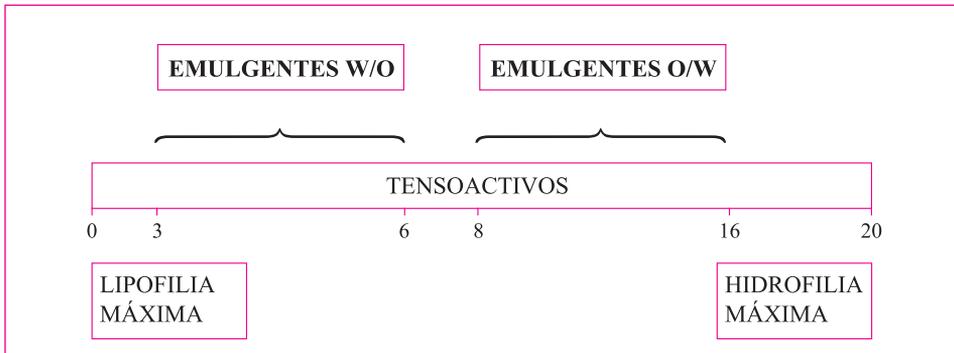


4.3 Estabilizantes

A) TENSOACTIVOS Y EMULGENTES

Las emulsiones requieren la presencia de un agente tensoactivo, que mejore la tendencia a la inestabilidad que caracteriza a estos sistemas dispersos, a través de la reducción de la tensión interfacial de los líquidos que componen las emulsiones. Los agentes tensoactivos son moléculas anfifílicas, es decir, contienen una porción hidrófila y otra lipófila. Los emulgentes, además de reducir la tensión interfacial, forman películas uniformes gracias al predominio del polo hidrófobo o hidrófilo de la molécula, que estabiliza las emulsiones W/O y O/W respectivamente. El comportamiento de los tensoactivos o surfactantes se predice a través del índice HLB, que evalúa de 0 a 20 el predominio de la parte hidrófila y lipófila de la molécula¹.

Figura 1. Comportamiento de tensoactivos en función de su HLB¹



La elección del agente emulsificante depende del tipo de emulsión a formar y de la vía de administración. La Regla de Bancroft permite predecir el signo de la emulsión en función del agente emulsificante empleado “aquél líquido en el que el agente emulsificante sea más soluble formará la fase continua”. La toxicidad de los tensoactivos va a condicionar la vía de administración de la emulsión: por vía parenteral sólo pueden administrarse tensoactivos no iónicos y anfóteros, mientras que los tensoactivos catiónicos y aniónicos, que son los que poseen mayor toxicidad, quedan restringidos a la vía tópica¹⁰. Los emulsificantes se pueden clasificar en función de la naturaleza de la cabeza polar en no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfóteros; Sin embargo, en la Tabla 3 se presenta una clasificación más práctica para



la selección del agente tensoactivo, dividiéndonos en función del tipo de emulsión que tienden a formar.¹

Tabla 3. Clasificación de agentes tensoactivos

TENSOACTIVOS		O/W	W/O
	ANIÓNICOS (tópicos)	Jabones alcalinos: Esterato sódico, potásico Detergentes: Laurilsulfato sódico	Jabones alcalinotérreos: Esterato cálcico
	CATIÓNICOS (tópicos)	Sales amonio cuaternario: Cloruro de benzalconio	
	NO IÓNICOS (tópicos, oral, iv)	Semisintéticos: Etilcelulosa Metilcelulosa Hidroxipropilcelulosa Sintéticos: Polisorbato 80 (Tween®)	Naturales: Alcohol estearílico Alcohol cetílico Lanolina Sintéticos: Monoestearato sorbitan (Span®)
	ANFÓTEROS (oral, iv)	Lecitina	

B) VISCOSIZANTES

En el caso de principios activos insolubles en agua, inestables en disolución o de sabor desagradable, es apropiado el uso de suspensiones. Las suspensiones son sistemas termodinámicamente inestables, ya que las partículas que componen la fase interna tienden a agregarse y sedimentar. En las suspensiones orales debe existir un adecuado equilibrio entre la facilidad para retirar la dosis y la dificultad para la sedimentación, en el que la viscosidad desempeña un papel clave. Lo mismo ocurre con las fórmulas tópicas, donde la consistencia debe ser la adecuada para facilitar su aplicación y al mismo tiempo favorecer su permanencia en la zona donde se espera el efecto¹⁰. Las sustancias capaces de disminuir la velocidad de sedimentación mediante el aumento de la viscosidad se conocen con el nombre de viscosizantes. Los agentes suspensores de uso común en formulación magistral se resumen en la Tabla 4^{6,8}:

C) TAMPONES O BUFFERS

Garantizar un pH adecuado es esencial en la elaboración de fórmulas magistrales, ya que este influye en la solubilidad y estabilidad de los



Tabla 4. Agentes suspensores

	EXCIPIENTE	CONCENTRACIÓN EFECTIVA	pH	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Naturales	Acacia	5%	4.5-5	Oral, tópica
	Tragacanto	1%	5-6	Oral, tópica
	Xantán	1%	6-8	Oral, tópica
Semisintéticos	Metilcelulosa	1%	5.5-8	Oral, tópica, oftálmica
	Carboximetilcelulosa	1%	6-8.5	Oral, tópica, parenteral
	Hidroxipropilcelulosa	1%	5-8.5	Oral, tópica
	Hidroxipropilmetilcelulosa	1%	5.5-8	Oral, tópica, oftálmica

principios activos, pero también es importante porque puede condicionar la tolerancia fisiológica del preparado. La compatibilidad del pH de las fórmulas con el pH fisiológico de la vía a la que vaya destinada es un requisito para la administración de la fórmula. Cada vía presenta un rango de pH característico: la sangre tiene un pH=7,3-7,4 (aunque tolera pH=4-10), la piel tiene pH=5,5-6, el oído externo tiene un pH similar al de la piel, por vía nasal se tolera pH=6,5-8,3 sin alterar el epitelio nasal, y el fluido lacrimal tiene pH=7,4-7,7 (aunque tolera pH=3,5-10,5). Los distintos tejidos pueden tolerar rangos más amplios de pH gracias a los tampones fisiológicos que se poseen, sin que se produzca inflamación o dolor. Los tampones son sistemas formados por uno o más componentes que estabilizan el pH de las soluciones, ya que resisten los cambios de pH que se producen cuando se añaden pequeñas cantidades de ácidos o bases. Generalmente están formados por un ácido débil y su base conjugada o por una base débil y su ácido conjugado.

Cuando el principio activo es estable a un pH muy distinto del fisiológico es preferible formularlo con un ácido o una base débil, porque el pH de la fórmula es rápidamente neutralizado por los sistemas tampón del organismo. Sin embargo, cuando el principio activo es sólo estable en un rango de pH muy estrecho, y muy diferente del pH fisiológico, hay que recurrir al uso de una solución reguladora que mantenga el pH de estabilidad del principio activo, pero cuya capacidad tamponante no sea muy potente, para que al administrar la fórmula, los sistemas tam-



pón fisiológicos puedan ajustar el pH al rango fisiológico. A la hora de seleccionar el buffer adecuado para la formulación, la aplicación de estos criterios es fundamental^{1,8,10}.

REGULADORES DE PH	RANGO DE PH	FÓRMULAS
Ácido cítrico / Citrato sódico	3-6	Enalaprilol 1 mg/ml (pH=3-3,5)
Fosfato monosódico / fosfato disódico	5,9-8	Furosemida (pH=8)

D) ISOTONIZANTES

La isotonía es un requisito que deben poseer todas las preparaciones inyectables, colirios y gotas nasales. Esto supone que la presión osmótica de los mismos ha de ser idéntica a la de los fluidos corporales. Las soluciones ligeramente hipertónicas son mejor toleradas por el tejido ocular que las hipotónicas, pero por vía parenteral para poder administrar soluciones hipertónicas, éstas deben diluirse o administrarse lentamente. Sin embargo, para poder administrar soluciones hipotónicas deben añadirse excipientes en cantidad suficiente para igualar las presiones osmóticas. Los agentes isotonizantes más frecuentes son **NaCl al 0,9% p/v** y **glucosa al 5%**.

E) CONSERVANTES

El uso de conservantes en formulación magistral persigue el objetivo de preservar las características del preparado el mayor tiempo posible. Para lograr este fin se recurre al empleo de antimicrobianos y antioxidantes.

a) Antimicrobianos:

El uso de antimicrobianos, sustancias que se añaden a las fórmulas para prevenir el crecimiento microbiológico, no debe suponer la eliminación de la manipulación aséptica. La posibilidad de que se produzca la contaminación microbiológica de las fórmulas es uno de los mayores problemas a evitar. Para reducir esta posibilidad, deben incorporarse agentes antimicrobianos a las formulaciones en determinadas circunstancias. Deben emplearse para preparados multidosis, especialmente aquellos que contengan agua, ya que ésta favorece el crecimiento microbiano, sin obviar aquellas fórmulas orales que contienen polímeros naturales, ya que estos pueden ser fuente de microorganismos. No son necesarios en fórmulas extemporáneas para uso inmediato, ni cuando el pH del medio es <3 ó >9; y están



formalmente contraindicados en neonatos y en soluciones oftálmicas destinadas al uso en cirugía ocular, administración intraocular o cuando la córnea está dañada, ya que pueden producir irritación. Cuando la situación no permite la incorporación de antimicrobianos, la alternativa consiste en la preparación de la mínima cantidad posible de la fórmula, asignarle una fecha de caducidad reducida y, si es posible, mantenerla refrigerada⁸. Algunos agentes conservantes pueden interactuar con otros componentes de la fórmula. Tal es el caso de los parabenos, uno de los antimicrobianos más empleados, cuya actividad antimicrobiana puede verse reducida en presencia de polisorbato 80, y que además es incompatible con sustancias como talco, tragacanto o sorbitol⁶. En la Tabla 5 se presentan algunos de los antimicrobianos más utilizados en formulación magistral, las concentraciones a las cuáles son efectivos (aunque varían en función de la vía de administración) y el rango de pH y vía con los que son compatibles⁶:

Tabla 5. Antimicrobianos utilizados en formulación magistral

ANTIMICROBIANO	CONCENTRACIÓN	pH	OR	TÓP	OFT	IV
Ácido benzoico	0,1-0,2%	2,5-4,5	SI	SI	-	SI
Ácido sórbico	0,05-0,2%	4,5-6	SI	SI	-	-
Alcohol bencílico	1-2%	5-8	SI	SI	-	SI
Alcohol etílico	15-17% del agua libre	-	SI	SI	-	SI
Cloruro de benzalconio	0,01-0,02%	4-10	-	SI	SI	SI
Metilparabeno	0,01-0,2%	4-8	SI	SI	SI	SI
Propilparabeno	0,01-0,02% (vía oral)	4-8	SI	SI	SI	SI

Es frecuente su utilización en forma de sales, ya que suelen poseer mayor solubilidad. Es el caso, por ejemplo del ácido benzoico, que normalmente se utiliza como benzoato sódico, ya que es más soluble en agua.

b) Antioxidantes:

En formulación magistral el uso de sustancias antioxidantes está justificado en el caso de principios activos susceptibles de perder su actividad farmacológica por fenómenos de oxidación. Estos excipientes, capaces de proporcionar protección frente a la oxidación, se clasifican en función de su mecanismo de acción⁸:



- Antioxidantes primarios (bloqueantes): bloquean el proceso oxidativo al inhibir la reacción en cadena. Son los **tocoferoles**, **butilhidroxianisol (BHA)** y **butilhidroxitoluol (BHT)**.
 - Reductores: sustancias con mayor susceptibilidad a la oxidación que los principios activos, por lo que consumen el oxígeno de la reacción. **Ácido ascórbico**, **sulfitos**, **bisulfitos** y **metabisulfitos**.
 - Sinérgicos: potencian la actividad de otros antioxidantes. Actúan como quelantes o secuestrantes: **EDTA**, **ácido cítrico** y **ácido tartárico**.
- Sin embargo, resulta más útil para su selección conocer la fase a la que deben ser incorporados^{6,8}:

FASE	ANTIOXIDANTE	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	CONCENTRACIÓN EFECTIVA
Acuosa	Ácido ascórbico	Oral, iv	0,01-0,1%
	Sulfitos	Oral, iv, tópico	0,01-1%
Oleosa	BHA	Oral, iv, tópico	0,005-0,01%
	BHT		0,01%
	Tocoferoles	Oral, iv	0,01-0,1%

La concentración efectiva de los antioxidantes es orientativa, ya que en numerosas ocasiones depende de la vía a la que estén destinados, siendo, normalmente menores para el caso de preparados inyectables.

4.4 Correctivos

Para aumentar la aceptación de los preparados farmacéuticos por los pacientes, se ha desarrollado una gama de sustancias, conocidas con el nombre de correctivos, que se encargan de mejorar las características organolépticas de las fórmulas. Estas sustancias van a actuar sobre las características físicas de las sustancias que se pueden percibir de manera directa: sabor, color, olor. No se utilizan en neonatos.

A) COLORANTES

Químicamente, son sustancias que se fijan a otras, para dotarlas de color. Su función principal consiste en mejorar la apariencia del preparado, para favorecer el cumplimiento terapéutico, en poblaciones como la pediátrica¹⁰. Sin embargo, en el campo de la formulación magistral, en el cuál se tiende cada vez más a la simplificación de las



fórmulas, especialmente en cuánto a excipientes se refiere, el uso de los colorantes persigue otros fines. Más allá de su valor estético, los colorantes se utilizan en fórmulas, o preparados líquidos para la tinción de superficies específicas del cuerpo en diversas técnicas diagnósticas. Algunos ejemplos de estos son:

COLORANTE	COLOR	INDICACIONES
Azul metileno 0,5%	Azul	Tinción de glándulas paratiroides en cirugía ¹²
Índigo-carmin 0,4%	Azul-violeta	Esófago de Barret ¹³
Lugol 5%	Marrón	Preparación prequirúrgica en tiroidectomía ¹⁴

Otra función de los colorantes es ayudar a la identificación, por ello resulta de gran utilidad el empleo de cápsulas de gelatina de distintos colores para formular el mismo principio activo en distintas dosificaciones, minimizando así, el riesgo de confusión de las presentaciones.

B) SABORIZANTES

El sabor es la impresión que produce la integración de una serie de sensaciones químicas que son detectadas por el gusto y por el olfato. A pesar de que la lengua posee más de 10.000 papilas gustativas, los sabores primarios son cuatro: dulce, salado, ácido y amargo. En numerosas ocasiones la aceptación de las fórmulas por parte de los pacientes, y por tanto el cumplimiento terapéutico, depende del sabor. El sabor está relacionado con la edad, y la población pediátrica suele preferir sabores dulces y afrutados. Para paliar los distintos sabores se pueden emplear diferentes agentes capaces de mitigar olores y sabores desagradables⁸. Muchas fórmulas estándar ya incluyen saborizantes o esencias porque tienen un sabor desagradable ampliamente reconocido, pero cuando se parte de una formulación nueva, hay que probarla para identificar el tipo de sabor y seleccionar los correctivos adecuados. Las estrategias utilizadas para enmascaramiento del sabor son:

SABORES	AMARGO	ÁCIDO	SALADO
CORRECTIVOS	- Persistentes: café, chocolate, melocotón - Ácido cítrico + sal - Anestésicos: mentol, anís	- Frutales + ácido cítrico	- Edulcorante + (caramelo / canela / regaliz)



El sabor amargo es el más desagradable, y más común de los sabores de los principios activos. Para enmascararlo las técnicas más utilizadas en formulación magistral son el empleo de ácidos orgánicos y el uso de sustancias con acción anestésica¹⁰. Pero el sabor también depende de la solubilidad de la sustancia, por lo que en ocasiones resulta útil el uso de agentes suspensores que reduzcan la superficie de contacto de la partícula con la lengua. También se puede reducir la intensidad de los sabores desagradables de los principios activos a través de la conservación de las fórmulas refrigeradas⁸.

C) EDULCORANTES

Se definen como aquellas sustancias con capacidad para transmitir a otras un sabor similar a la **sacarosa**¹⁰. El edulcorante ideal debe ser: incoloro, inodoro, soluble en agua, estable en el rango de temperaturas y pH necesarios para su uso y conservación, no tóxico y no cariogénico. La sacarosa puede utilizarse en forma de jarabe simple. El **jarabe simple** se prepara mediante la disolución de un azúcar (normalmente sacarosa) en agua purificada para obtener una concentración cercana a la saturación, 64-65% (p/p). Con la utilización de jarabe simple suelen neutralizarse los sabores desagradables, pero si el preparado lleva algún componente ácido, estos pueden hidrolizar la sacarosa del jarabe, provocando la inestabilidad de la fórmula. En esta situación se recurre al uso de edulcorantes.

Poder edulcorante: Los gramos de sacarosa que hay que disolver en agua para obtener un líquido con idéntico sabor a la disolución de un gramo de edulcorante en el mismo volumen.

En función del poder edulcorante se pueden clasificar en:

- Bajo poder edulcorante: **sorbitol y glicerina**.
- Poder medio-alto: **sacarina sódica** (en concentraciones del 0,02% - 0,5%). Estudios con animales relacionaron el uso de sacarina con el desarrollo de carcinogénesis, por lo que la OMS estableció la ingesta máxima diaria en 2,5mg/kg/día⁶.

D) AROMATIZANTES

Se utilizan para enmascarar el olor y el sabor, pues como ya se mencionó, el sabor depende en un 80% del olfato. Según su naturaleza se habla de aromatizantes naturales o artificiales. En formulación magis-



tral es característico el uso de aromatizantes naturales en forma de aceites esenciales o esencias, que son mezclas complejas de sustancias volátiles, solubles en etanol. Como ejemplos se pueden citar la **esencia de limón, naranja, anís, menta, romero...**¹⁰ No todos los aromatizantes pueden utilizarse por vía oral, sino que han de cumplir una serie de requisitos específicos para ello. Esta condición hay que tenerla en cuenta a la hora de adquirir una materia prima. Comprobar en el boletín de análisis y etiqueta que el aromatizante es “para uso oral”.

Anexo

Anexo: Excipientes de declaración obligatoria de uso frecuente en formulación magistral ⁷

NOMBRE DEL EXCIPIENTE	EFFECTOS ADVERSOS / MOTIVO
Aceite de ricino	Reacciones alérgicas graves, reacciones en la piel, molestias abdominales y diarrea
Ácido benzoico y benzoatos	Irritante para piel, ojos y mucosas; puede producir ictericia
Alcohol bencílico	<90 mg/kg/d: No usar en prematuros, ni recién nacidos >90 mg/kg/d reacciones anafilácticas en < 3 años
Almidones	Alérgicos e intolerantes al gluten (celíacos)
Aspartamo	Fenilcetonuria (100 g aspartamo → 56,13 g fenilalanina)
Benzalconio, cloruro de	Irritación ocular, piel, inflamación mucosa nasal. Inhalado >10 µg/dosis máxima: broncoespasmo
BHA, BHT	Reacciones locales en piel, irritación ocular
Colorantes azoicos	Reacciones alérgicas, ataques de asma
Etanol	>100mg/dosis máxima: alteraciones SNC o intoxicaciones (en alcohólicos, hepatopatías, embarazadas, lactantes, niños o epilepsia)
Fructosa	No usar en intolerantes (>5 g/día riesgo caries)
Glicerol	>10 g/día: dolor de cabeza, pérdidas electrolíticas y diarrea
Glucosa	No usar en intolerancia a glucosa y galactosa, diabetes
Lactosa	No usar en intolerancia (>5 g/día vigilar en diabetes)
Lanolina	Reacciones piel (dermatitis de contacto)
Manitol	>10 g/día: efecto laxante
Parabenos	Reacciones alérgicas, broncoespasmo



Propilenglicol	Efectos similares alcohol (D máxima adultos: 400 mg/kg/d y en niños 200 mg/kg/día)
Sacarosa	Cariogénico. No usar en intolerancia a fructosa, glucosa, galactosa (para diabetes vigilar D >5g/día)
Sorbitol	No usar en intolerancia a fructosa (>10 g/d efecto laxante)
Bisulfitos	Reacciones alérgicas, asmáticas, broncoespasmo

Referencias Bibliográficas:

1. Trillo CF. Tratado de farmacia galénica. 1ª Ed. Madrid: Luzán 5 S.A.; 193.
2. Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Ley 29/2006 de 26 de Julio. Boletín Oficial del Estado, nº178, (27-07-2006).
3. Genaro AR. Remington farmacia (Tomo I). 19ª Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1998.
4. Voigt R. Tratado de tecnología farmacéutica. 3ª ed. Zaragoza: Acribia; 1982.
5. Decimosegundo congreso de la Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas. Madrid; 24-27 de Octubre de 2007. Atienza M, Martínez J, Martínez L. 2007.
6. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of pharmaceutical excipients. 5ª ed. Great Britain: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press; 2006.
7. Instrucciones sobre excipientes: Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano. Circular 2/2008. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2008.
8. Thompson JE. Contemporary pharmacy practice. 3ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
9. Real Farmacopea Española. 3ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y consumo; 2007.
10. Jato VL. Tecnología Farmacéutica (Volumen I y II). 1ª Ed. Madrid: Editorial Síntesis; 1997.
11. Woods DJ. Formulation in pharmacy practice. 2ª ed. Pharminfotech; 2001.
12. Bach KK, Lindsay FW, Berg LS, Howard RS. Prolonged postoperative disorientation after methylene blue infusion during parathyroidectomy. Anesth Analq. 2004; 99 (5): 1573-4.
13. Marin R, Gil MV, Catellano MM, Alvarez C, Belda O. Revisión de la aplicación clínica de los colorantes en cromoendoscopia digestiva y su formulación magistral. Farm Hosp. 2006; 30 (2):112-9.
14. Sweetman S C, editor. Martindale The Complete Drug Reference. 35ª ed. Great Britain: Pharmaceutical Press; 2007.

Capítulo

5

Material de acondicionamiento

Susana Fortes González

*Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Carmela Dávila Pousa

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Guadalupe Piñeiro Corrales

*Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Importancia del material de acondicionamiento
- 3. Funciones del material de acondicionamiento
- 4. Material de acondicionamiento primario
- 5. Tipos de materiales utilizados como acondicionamiento
 - Vidrio
 - Plástico
 - Elastómeros
 - Metales
- 6. Elección del envase
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

Los productos obtenidos tras el proceso de elaboración, no se consideran terminados hasta que no son sometidos a la fase de acondicionamiento¹. Según el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales; se define el término acondicionamiento como “todas las operaciones, incluido el envasado y etiquetado, a que debe someterse un producto a granel para convertirse en un producto terminado”. Se trata de la última operación del proceso de elaboración de un preparado oficial o fórmula magistral, pero no por ello es menos importante, ya que debe mantener intactas las propiedades de las mismas y garantizar las condiciones óptimas de conservación y estabilidad durante el periodo de validez de la preparación.

2. Importancia del material de acondicionamiento

Cuando se piensa en formulación magistral muchas veces no se considera el material de acondicionamiento, a pesar de ser éste el encargado de asegurar la integridad, calidad, estabilidad, seguridad, y esterilidad si procede, de las fórmulas magistrales.

El material de acondicionamiento, entendiéndose como tal cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos, salvo los embalajes utilizados para el transporte o envío, debe ser el adecuado para cada fórmula magistral, en función de la naturaleza, forma farmacéutica y estabilidad de las mismas. Hay que seleccionar materiales que sean impermeables al producto que contienen, incapaces de absorber, adsorber o ceder ningún componente. Por ello, el acondicionamiento de fórmulas magistrales se ha convertido en una ciencia emergente. El concepto de envase como un contenedor inerte respecto a la fórmula que contiene ha evolucionado debido al conocimiento de las posibles interacciones que pueden producirse entre ambos. Este hecho pone de manifiesto el papel transcendental que juegan los materiales de acondicionamiento en la estabilidad y seguridad de las fórmulas magistrales y los preparados oficinales³.

Los materiales empleados solamente pueden proceder de proveedores aprobados. Algunas de las entidades distribuidoras de material de acondicionamiento en España son: Guinama, Fagron, José Mestre, Microcaya...



La normativa vigente indica que la adquisición de los materiales de acondicionamiento primarios debe recibir una atención similar a la prestada a las materias primas. Dada la trascendencia del material de acondicionamiento en la calidad de las fórmulas magistrales, el farmacéutico debe tener especial cuidado en la recepción, etiquetado, almacenaje, manipulación y conservación del mismo. A la recepción de los mismos se efectúa el registro, que debe contener los siguientes datos: fecha de recepción, número de registro interno, identificación del producto, proveedor, número de lote, cantidad y número de envases, condiciones de conservación, fecha de caducidad, si procede, y la decisión de aceptación o rechazo de los materiales, fechada y firmada por el farmacéutico responsable. En el anexo 1 se presenta un modelo de impreso para la recepción de material de acondicionamiento. El farmacéutico también debe verificar que los materiales de acondicionamiento adquiridos cumplen los requisitos preestablecidos por las farmacopeas para poder destinarlos a uso farmacéutico. Para preservar las características iniciales de estos materiales, las condiciones de almacenamiento deben ser las apropiadas para cada producto, evitando su degradación, contaminación y contaminación cruzada².

3. Funciones del material de acondicionamiento

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en su artículo 42 establece los requisitos que deben cumplir las fórmulas magistrales. Dentro de estos requisitos, en su punto 5 indica que “las fórmulas magistrales irán acompañadas del nombre del farmacéutico que las prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización”. De este artículo se deduce que las principales funciones del acondicionamiento son⁴:

3.1 **Protección** de la fórmula para garantizar su correcta conservación.

3.2 **Información** suficiente para garantizar su correcta utilización y la **identificación** inequívoca del preparado.

3.1 **Protección**⁵:

Las fórmulas magistrales están sometidas a diferentes tipos de riesgos que pueden evitarse con un correcto acondicionamiento. El material utilizado debe ser el adecuado para ofrecer al contenido distintos grados de



protección, garantizando su estabilidad, y por tanto, su correcta conservación durante todo el periodo de validez. Pequeños cambios en el color, solubilidad, separación de fases...son utilizados como medida de la estabilidad fisicoquímica de las preparaciones.

- **Protección física⁶:**

El material de acondicionamiento debe tener la suficiente resistencia mecánica para permanecer intacto frente a presiones, golpes y caídas.

- **Protección ambiental:**

La mayoría de los principios activos son moléculas orgánicas, que pueden sufrir cambios en su estructura a través de la interacción con la luz, calor, humedad, gases atmosféricos...El material de acondicionamiento debe minimizar en la medida de lo posible la acción de los distintos agentes ambientales a los que la fórmula se encuentra expuesta⁶.

- **Humedad:**

Puede provocar el endurecimiento, ablandamiento o hidrólisis del producto. La hidrólisis es la principal vía de degradación de muchos principios activos, especialmente si poseen grupos éster o amida, como el ácido acetilsalicílico, tetracaína, procaína, cocaína, atropina...¹

- **Calor:**

Las altas temperaturas pueden acelerar las reacciones de degradación o provocar la evaporación de disolventes. La mayoría de los envases proporcionan protección frente al calor a corto plazo¹.

- **Luz:**

Puede alterar las estructuras de las moléculas mediante su reordenación, o por ruptura de enlaces químicos. La mayoría de las fórmulas magistrales deben acondicionarse en envases opacos, que evitan la degradación de los componentes fotosensibles, aislándolos de la luz ultravioleta¹.

- **Gases atmosféricos:**

Las moléculas pueden degradarse mediante reacciones de oxidación, debido al oxígeno presente en la atmósfera¹. El vidrio es impermeable al oxígeno.

- **Protección química⁵:**

El material de acondicionamiento seleccionado debe evitar que se produzcan fenómenos que ocasionen la pérdida de componentes, apa-



rición de nuevas especies químicas, precipitaciones, turbidez, cambios organolépticos o variaciones en el pH de la fórmula.

- **Protección biológica⁶:**

El aislamiento de la fórmula del medio externo es fundamental para evitar la posible contaminación ambiental por microorganismos. Algunas fórmulas, como los preparados parenterales u oftálmicos, presentan requisitos de esterilidad, lo que hace indispensable que los materiales de partida empleados sean, igualmente, estériles.

3.2 Información e identificación:

El etiquetado del acondicionamiento primario y el prospecto, deben proporcionar la información necesaria para garantizar la seguridad en la administración del preparado. Los caracteres del etiquetado deben ser fácilmente legibles e indelebles y los datos que debe contener han sido establecidos por el Real Decreto antes citado²:

- Denominación del preparado oficial, o fórmula magistral tipificada según el Formulario Nacional.
- Composición cualitativa y cuantitativa completa de los principios activos y excipientes de declaración obligatoria.
- Forma farmacéutica, vía de administración y cantidad dispensada.
- Número de registro en el libro recetario o soporte que lo sustituya.
- Número de lote en el caso de preparados oficiales.
- Fecha de elaboración y fecha de caducidad.
- Condiciones de conservación.
- Nombre del paciente en el caso de fórmulas magistrales.
- Servicio farmacéutico dispensador.
- Advertencia: “Manténgase fuera del alcance de los niños”.

Cuando el tamaño del envase no permita la inclusión de todos los datos, en el etiquetado debe constar, como mínimo, el nombre del servicio farmacéutico dispensador y del preparado o fórmula, su composición cualitativa y cuantitativa, número de registro o lote, fecha de elaboración y de caducidad, vía de administración y condiciones especiales de conservación, si procede. Las fórmulas magistrales destinadas a la vía tópica, oftálmica y parenteral deben incluir en su etiquetado una relación de todos los excipientes que contienen, mientras que para el resto de fórmulas magistrales y de preparados oficiales sólo es obligatorio que figuren los excipientes de declaración obligatoria. El resto de los datos que no se hayan



podido incluir se entregarán junto con la información escrita que debe entregarse al paciente en el momento de la dispensación. La información incluida en el etiquetado es clave a la hora de evitar problemas, tales como la pérdida de eficacia o desarrollo de toxicidad, derivados del uso de la fórmula una vez transcurrido el periodo de validez o si la conservación no ha tenido lugar en las condiciones adecuadas.

El acondicionamiento no sólo debe garantizar la identificación inequívoca de la fórmula, sino que también debe proporcionar una presentación adecuada que contribuya a mejorar el aspecto final de la misma. Por ejemplo, en el caso de las cápsulas de gelatina, es útil el empleo de un código de colores que ayude a distinguir visualmente diferentes dosificaciones².

4. Material de acondicionamiento primario

Se distingue entre material de acondicionamiento primario o secundario en función de si se encuentra o no en contacto directo con el producto. Se denomina por tanto, material de acondicionamiento primario al recipiente destinado a contener el producto medicamentoso, en contacto directo con él, incluyendo al cierre como parte del mismo².

4.1 Envase:

El envase es el lugar donde va alojado el preparado farmacéutico y se encuentra en contacto directo con él. Los recipientes pueden clasificarse de distintas maneras, tal como recoge la Real Farmacopea Española, en función de diferentes características⁷:

- Según su capacidad:
Se dividen en envases unidosis (aquellos que contienen la cantidad de preparación destinada a ser usada una sola vez) y envases multidosis (contienen la cantidad suficiente para administrar al menos dos dosis).
- En función del tipo de cierre:
Envase bien cerrado (protege tanto de la contaminación como de la pérdida de contenido en las condiciones normales de manejo), envase hermético (aquel impermeable a sólidos, líquidos y gases en las condiciones normales de manejo), envase sellado (cerrado por fusión de sus materiales), envase de cierre inviolable (se cierra con un dispositivo especial que revela inequívocamente si el envase ha sido



abierto) y envase con cierre a prueba de niños (evita su apertura por parte de los niños).

- Otras clasificaciones:

Atendiendo a la forma del material, el estado físico del preparado que contienen, etc., también se pueden clasificar los distintos tipos de recipientes.

4.2 Cierre:

Los cierres forman parte del acondicionamiento primario⁷, y su función es la de sellar u obturar el recipiente. Funcionan como aislantes, ya que evitan el contacto entre la fórmula y el medio externo. El cierre es, por tanto, otro elemento de protección⁶. Existen diferentes tipos de cierres para los distintos tipos de envases como se ha descrito anteriormente. Así, por ejemplo, los viales suelen estar provistos de un tapón de tipo elastómero, mientras que los frascos destinados a contener soluciones líquidas suelen poseer un cierre de tipo inviolable que revela a simple vista si han sido abiertos. La tapa de presión y giro es uno de los cierres más utilizados en la fabricación industrial, ya que garantizan que los medicamentos se mantengan fuera del alcance de los niños⁸.

5. Tipos de materiales utilizados como acondicionamiento primario

Tradicionalmente el vidrio se ha considerado el estándar oro del acondicionamiento farmacéutico. Sin embargo, se está produciendo un cambio en la dirección de la elección de los materiales de acondicionamiento, comenzando a utilizarse más ampliamente los nuevos derivados plásticos, en lugar del vidrio, metales o PVC¹. A continuación se describen los materiales de acondicionamiento utilizados, más frecuentemente, en el campo de la formulación magistral.

5.1 Vidrio:

No tiene una estructura químicamente definida, aunque presenta carácter reticular derivado de la unión de oxígeno a otros componentes llamados formadores del retículo, siendo el boro y el silicio los más utilizados para el vidrio de uso farmacéutico⁵.

Su transparencia, baja permeabilidad a la humedad y gases atmosféricos, resistencia a las variaciones de temperatura y ausencia de cesión de



componentes al preparado, son propiedades que lo avalan como envase de productos farmacéuticos. Sin embargo, no es totalmente inerte, puesto que puede ceder iones hidroxilo al preparado que contiene¹. Su color natural es verdoso, pero adecuadamente tratado puede convertirse en cristalino (para aumentar la transparencia) o en opaco (mediante la aplicación de colorantes ámbar o topacio, cuando están destinados a contener fórmulas con principios activos fotosensibles, para poder proporcionarles la protección necesaria frente a la luz ultravioleta)⁹. Sin embargo, el vidrio presenta dos inconvenientes fundamentales, que son su fragilidad y elevado peso.

La estabilidad química del vidrio se expresa en función de su resistencia hidrolítica, que es la resistencia ofrecida por el vidrio, en determinadas condiciones, a la cesión de sustancias minerales solubles en agua. En base a este tipo de resistencia se clasifica al vidrio en^{10,11}:

- Vidrio tipo I, neutro o borosilicatado: presenta elevada resistencia hidrolítica.
- Vidrio tipo II, sódico-cálcico tratado en superficie: aquel al que se han neutralizado parte de los radicales básicos de su superficie interna, para aumentar su resistencia hidrolítica y proporcionarle comportamiento similar al vidrio tipo I. No es, por tanto, compatible con soluciones básicas.
- Vidrio tipo III, sódico-cálcico sin tratamiento: vidrio de resistencia hidrolítica media, pero buena resistencia mecánica.
- Vidrio tipo IV, sódico-cálcico, alcalino, de baja resistencia hidrolítica. La Farmacopea Americana lo denomina Vidrio NP, no parenteral, mientras que la Farmacopea Española no reconoce esta categoría.

El vidrio de tipo I y II puede destinarse al acondicionamiento de preparaciones acuosas de uso parenteral (el tipo II sólo si son preparaciones ácidas o neutras), mientras que el tipo III solamente puede utilizarse para preparaciones parenterales si son líquidos que no contienen vehículos de tipo acuoso o polvos⁷. El vidrio tipo IV no es adecuado para las preparaciones parenterales, quedando reservado su empleo para administración oral y tópica¹⁰.

Tipos de envases de vidrio^{5,11}:

- Ampollas: son recipientes de vidrio, de paredes finas y pequeño volumen que son cerradas por fusión, por lo que es necesario romperlas para extraer su contenido.



- Viales: sus paredes son más gruesas que las de las ampollas, y su capacidad es mucho más variable. Se cierran con un tapón plástico o elastómero.
- Frascos para infusión: se diferencian del vial en el volumen, que es superior a 100 mL.
- Jeringas precargadas: aquellas jeringas que contienen el producto preparado para ser inyectado directamente.

5.2 Plástico:

La fragilidad y elevado peso del vidrio han hecho que el plástico lo haya sustituido como principal material en envases de productos farmacéuticos, debido, fundamentalmente, a su gran resistencia a los golpes. Sin embargo, el plástico también presenta inconvenientes importantes, tales como la permeabilidad a gases atmosféricos, cesión de algunos de sus constituyentes o la adsorción de los componentes del preparado, como por ejemplo algunos conservantes y antioxidantes^{5,9}.

Está formado por polímeros de elevado peso molecular que se pueden clasificar en termoplásticos o termoendurecidos. Ambos tipos mantienen su rigidez a las temperaturas habituales de trabajo, pero los polímeros termoplásticos tienen capacidad para fundir a temperaturas elevadas, mientras que los termoendurecidos no, por ello los polímeros termoendurecidos se han reservado para productos que necesiten una elevada estabilidad térmica⁵. Es poco frecuente que el plástico se presente como polímero puro, sino que habitualmente incluye otras sustancias, tales como: estabilizantes, plastificantes, antioxidantes, lubricantes, catalizadores de la polimerización... Debido a ello, es muy importante conocer la composición exacta del plástico utilizado, puesto que algunos de estos aditivos pueden migrar al preparado, provocando alteraciones en las características organolépticas de la fórmula o problemas de toxicidad⁷. El plástico de uso farmacéutico debe cumplir los requisitos establecidos por la Farmacopea Española, que establece como ensayos más relevantes para este tipo de material los referentes a la permeabilidad y la determinación de la liberación de componentes a la solución.

Los materiales plásticos más utilizados son:

- **Poliiolefinas:**
 - **Polietileno:** por presentar buenas propiedades en cuanto a permeabilidad al oxígeno, absorción de agua, inercia química a ácidos y bases



y resistencia a los impactos. Puede clasificarse en distintos tipos en función de su densidad: polietileno de alta densidad (HPDE) o polietileno de baja densidad (LPDE)⁵. Una de sus principales limitaciones es la adsorción de sustancias como esteroides, conservantes (cloruro de benzalconio, alcohol bencílico...) alcaloides¹.

- **Polipropileno**, que tiene la misma inercia química, pero es más ligero y termoestable. Presenta sensibilidad a la oxidación.
- **Polímeros de vinilo**: como el **PVC** (policloruro de vinilo), muy utilizado para sangre o hemoderivados. Posee mayor transparencia que los anteriores y gran flexibilidad¹.

La permeabilidad de los plásticos puede ocasionar la pérdida de sustancias de la formulación. Los fenómenos de adsorción son también muy importantes para este tipo de materiales, y pueden ser atribuidas a la presencia de plastificantes como el di-2-etilhexilftalato, especialmente para PVC.

Tabla 1. Permeabilidad de Plásticos ⁹

Material	Vapor de agua (g/m ³)	Aire (cm ³ /m ²)	O ₂ (cm ³ /m ²)	CO ₂ (cm ³ /m ²)	N ₂ (cm ³ /m ²)
Polietileno baja densidad	2,9	2600	5700	20800	1900
Polietileno alta densidad	0,8	700	1500	7000	450
Polipropileno	1,4	500	1500	4800	300

Para la elección del material adecuado es importante conocer la composición exacta del plástico empleado y de las sustancias activas y excipientes que componen las fórmulas, puesto que la estabilidad de los principios activos puede verse influida desfavorablemente por las diversas propiedades de los mismos⁹. Por ejemplo, las fórmulas que contienen tacrolimus que parten de la especialidad en ampollas no pueden acondicionarse en PVC, pero en cambio, son compatibles con polipropileno y polietileno.

Los envases de plástico pueden clasificarse en:

- Bolsas para infusión
- Jeringas
- Tubos para cremas y pomadas
- Frascos



5.3 Elastómeros:

Están compuestos por unas sustancias base (caucho natural, sintético, siliconas) a las que se añaden determinados aditivos para modificar sus propiedades. Presentan una gran elasticidad, lo que les permite ser fácilmente perforables por agujas hipodérmicas y recuperar posteriormente su estado inicial, propiedad que los hace especialmente útiles para la elaboración de cierres de viales. No pueden interaccionar con los productos con los que está en contacto. Debe poder ser esterilizado cuando esté destinado a la elaboración de fórmulas estériles. El principal inconveniente de este tipo de material es que existe la posibilidad de que al realizar la punción con la aguja se formen unas pequeñas partículas de elastómero que pueden pasar al preparado parenteral. Se ha observado que la formación de las mismas es mayor en preparados refrigerados, por lo que se recomienda dejarlos a temperatura ambiente un tiempo antes de su utilización⁵. Los cierres de goma pueden clasificarse en dos tipos⁷:

- Tipo I: responden a exigencias más estrictas y se utilizan preferentemente
- Tipo II: poseen características mecánicas apropiadas para usos especiales, por ejemplo perforaciones múltiples, por lo que tienen una composición especial que no les permite satisfacer exigencias tan estrictas

5.4 Metales:

Se caracterizan por su facilidad para deformarse e impermeabilidad a agua y gases. Los más utilizados son el estaño y el aluminio, pero han quedado relegados a la elaboración de aerosoles, blister, tubos para semisólidos y cierre de viales. Sin embargo, en el medio hospitalario se utilizan para el acondicionamiento de medicamentos en dosis unitarias, ya que forman parte junto con el plástico y el papel, de los materiales complejos laminados⁵.

6. Elección del envase

Es responsabilidad del farmacéutico conocer la inestabilidad de las moléculas que constituyen las fórmulas magistrales, así como aislarlas y protegerlas de los factores que las alteran. La elección del envase ideal requiere un conocimiento adecuado de las propiedades fisicoquímicas, forma farmacéutica y vía de administración del preparado. Hay que garan-



tizar la estabilidad del principio activo y la protección del mismo frente a diversos factores físicos y ambientales, pero también hay que asegurar la compatibilidad del envase elegido con la preparación que contiene. Hay que evitar las interacciones de tipo envase-contenido que generen la aparición de nuevas especies químicas, turbidez, pérdidas de componentes, modificaciones del pH, precipitación... Por tanto, de un modo general, el material de acondicionamiento debe cumplir una serie de características⁶:

- Poseer suficiente resistencia física.
- No puede interactuar con los componentes de la fórmula.
- No puede ceder ningún componente al preparado.
- No puede sufrir fenómenos de absorción, ni adsorción del preparado en su superficie interna.
- No debe afectar a la identidad, estabilidad, seguridad, potencia o calidad del preparado.

La Farmacopea Española establece todas las especificaciones y requisitos que debe cumplir el material de acondicionamiento, en función del tipo de material utilizado (vidrio, plástico,...) y vía a la que va destinado el preparado. Se pueden establecer una serie de consideraciones o recomendaciones generales en cuanto al tipo de envase que se puede seleccionar según la forma farmacéutica:

6.1 Para formas líquidas:

- Las **formas líquidas de administración oral**, normalmente se acondicionan en vidrio o plástico, que poseen capacidades variables que oscilan entre los 5 mL y los 250 mL. Al envasar suspensiones o emulsiones se recomienda dejar vacío aproximadamente un 20-30% del espacio para facilitar su agitación, mientras que las soluciones deben ocupar totalmente el envase para minimizar las alteraciones que pudieran surgir del espacio ocupado por el aire⁵.
- Para los **inyectables** se exige la utilización de envases estériles. Los inyectables de pequeño volumen se envasan en ampollas, viales o jeringas de vidrio, mientras que para los de gran volumen se utilizan bolsas de plástico o grandes viales de vidrio⁵.
- Para los **tópicos líquidos** existe gran diversidad de recipientes. Así los colirios, soluciones óticas o nasales, suelen ir en recipientes multidosis provistos de un dispositivo cuentagotas, de plástico normalmente, o vidrio, cuya capacidad es de unos 5 ó 10 mL⁵.



6.2 Para formas semisólidas:

Para **cremas, pomadas y geles** se utilizan generalmente tubos de plástico o metal. La selección del tipo de tubo depende de sus propiedades: el tubo de metal facilita la dispensación, a la vez que protege al producto en su interior, mientras que el de plástico, al no ser colapsable, permite una cierta succión de aire que podría originar la contaminación del preparado, sin embargo son más flexibles que los anteriores y poseen mayor inercia química. Deben usarse recipientes herméticos en caso de que la forma tópica contenga agua para evitar su evaporación⁶.

6.5 Para formas sólidas:

- En el campo de la formulación magistral los sólidos orales, como las cápsulas, se suelen envasar en frascos de plástico o vidrio, mientras que los polvos pueden acondicionarse en vasos de plástico con tapa o papelillos.

En las tablas 2 y 3 se muestran una serie de recomendaciones para seleccionar el tipo de envase más adecuado en función de la vía de administración, forma farmacéutica y algunos de los principios activos más frecuentemente empleados en formulación magistral^{5,7,10,12,13}:

Tabla 2. Selección del tipo de envase en función de la vía de administración

Vía de administración	Forma farmacéutica	Tipo de envase	Características del material
PARENTAL	Soluciones, suspensiones	Ampollas viales	Vidrio: tipo I borosilicatado o tipo II, estéril. Las ampollas se cierran por fusión, los viales con tapón elastomérico recubierto por cápsula de aluminio.
		Jeringas bolsas	Plástico: poletileno, polipropileno, policloruro de vinilo, estéril y apirógeno.
ORAL	Soluciones, suspensiones, emulsiones	Frascos herméticos	Vidrio: Generalmente tipo III, multidosis, con tapón de rosca y un dispositivo dosificador.
	Cápsulas ⁵	Frascos, tarros	Vidrio: con tapón de rosca Plástico: polietileno, polipropileno con tapón de rosca
	Polvos ⁵	Sobres	Papel



TÓPICA	Soluciones, suspensiones	Frascos, tarros	Vidrio: tipo III con tapa de rosca Plástico: Polietileno, polipropileno
	Pomadas, cremas	Tubos	Metal: Aluminio o estaño
OFTÁLMICA	Soluciones, suspensiones	Frascos (maximo 10 mL)	Plástico: Polietileno con tratamiento fotoprotector, estéril y exento de látex Vidrio: tipo I, topacio, estéril y con cuentagotas de caucho
	Pomadas, cremas, geles	Tubos	Plástico: Polietileno , PVC, volumen máximo de 5 g,

Tabla 3. Principios activo y tipo de envase recomendado para su acondicionamiento

Principio Activo	Vía	Tipo de envase	Tª conservación	Proteger	Advertencias
Acetazolamid	Oral	Vidrio ámbar ^{14,15}	Refrigerado ^{16,17} / Tª ambiente ¹⁵	Luz ^{16,17}	Agitar antes de usar ^{16,15}
Alopurinol	Oral	Vidrio ámbar ¹⁵	Refrigerado ^{16,17} / Tª ambiente ¹⁵	Luz ^{16,17}	Agitar antes de usar ^{16,15}
Amiodarona	Oral	Vidrio (no usar PVC) ^{14,16}	Refrigerado ^{14,15,16,17} / Tª ambiente ^{14,15,17}	Luz ^{14,16}	Agitar antes de usar ^{15,16}
Amlodipino	Oral	Topacio plástico ¹⁶ / Vidrio ¹⁷	Refrigerado ^{16,17} / Tª ambiente ¹⁷	Luz ¹⁴	Agitar antes de usar ⁶
Anfotericina B	Oftal	PVC/ Poliolefina/ Elastómero ¹⁹	Refrigerado ^{14,16,18}	Luz ^{14,16,18} ; aire ¹⁶	Estéril ¹⁸
Azatioprina	Oral	Vidrio ámbar ¹⁵	Refrigerado ^{16,17} / Tª ambiente ¹⁵	Luz ^{14,16,17}	Agitar antes de usar ^{15,16,17}
Calamina	Tóp	Cristal ²⁰ / Plástico ²¹	Tª ambiente ²⁰	Luz ²⁰	Agitar antes de usar ²⁰
Captoprilo	Oral	Vidrio ámbar ¹⁵ / Cristal topacio ²⁰	Refrigerado ^{15,16,17,20}	Luz ^{15,16,17}	Agitar antes de usar ^{15,17,20}
Cefuroxima	Oftal	Vidrio/PVC/ Polietileno/ Polipropileno/ Elastómero ¹⁹	Refrigerado ¹⁸	Luz ^{14,18}	Estéril
Ceftazidima	Oft	Polipropileno/ vidrio ²²	Refrigerado ¹⁸	Luz ¹⁸	Estéril ¹⁸



Ciclosporina	Oft	Recomendado vidrio, evita lixiviación de plastificantes ^{14,18}	Refrigerado / Tª ambiente ¹⁸	Luz ¹⁴	Estéril
Clorhexidina	Oft	Plástico ¹⁸	Refrigerado ¹⁸	Luz ¹⁸	Estéril ¹⁸
Enalapril	Oral	Plástico o vidrio topacio ¹⁷	Refrigerado ¹⁶	Luz ^{14,16,17}	Agitar antes de usar ¹⁷
Espironolactona	Oral	Vidrio ámbar ¹⁷	Refrigerado ^{16,17} / Tª ambiente ¹⁷	Luz ^{14,16,17}	Agitar antes de usar ^{16,17}
Etambutol	Oral	Vidrio ámbar ¹⁵	Tª ambiente ¹⁵	Luz ¹⁵	
Furosemida	Oral	PVC/ Polipropileno ¹⁹	Refrigerado ¹⁶	Luz ¹⁶	
Gabapentina	Oral	Vidrio ámbar ¹⁹	Refrigerado ^{16,17} / Tª ambiente ^{15,17}	Luz ¹⁵	Agitar antes de usar ^{15,16}
Hidrocortisona	Tóp	Vidrio ámbar ¹⁵ / PVC ²¹	Tª < 30 ° C	Luz ^{14,15,21} , aire	Agitar antes de usar ¹⁵
Indometacina	Oral	Vidrio ámbar ^{14,15} / Polipropileno ¹⁴	Refrigerado ^{16,17} / Tª ambiente ¹⁵	Luz ^{14,15,16,17}	Agitar antes de usar ^{15,16,17}
Ketamina	Oral	Polipropileno ¹⁹	Refrigerado ¹⁶	Luz ^{14,16}	
Levotiroxina	Oral	Vidrio ámbar ¹⁵	Refrigerado ^{15,16}	Luz ¹⁴ , aire ¹⁶	Agitar antes de usar ¹⁵
Lidocaína	Tóp	Vidrio topacio ^{14,15,16,21} / Adsorción a PVC ^{14,16,20}	Tª < 30 ° C ^{16,21}	Luz ^{14,16}	
Lugol	Oral	Vidrio topacio ²⁰	Tª ambiente	Luz ^{14,20}	
Metadona	Oral	Vidrio topacio ^{20,21} / Plástico opaco ²¹	Refrigerado ²¹	Luz ^{14,20,21}	
Nitroglicerina	Tóp	Adsorción a PVC, pero no a Poliolefina ¹⁴	Refrigerado	Luz ¹⁴	
Omeprazol	Oral	Vidrio ámbar ^{15,17} / Plástico ¹⁷	Refrigerado ^{14,15,16}	Luz ^{14,16,17} , humedad ¹⁴	Agitar antes de usar ^{15,16}
Pirazinamida	Oral	Vidrio ámbar ¹⁵	Refrigerado ¹⁶ / Tª ambiente ¹⁵	Luz ¹⁵	Agitar antes de usar ^{15,16}
Propranolol	Oral	No caucho ¹⁶	Refrigerado ^{16,17}	Luz ^{16,17} , aire ¹⁶	Agitar antes de usar ¹⁷
Sildenafil	Oral	Vidrio ámbar ¹⁵	Tª ambiente ¹⁵	Luz ¹⁵	Agitar antes de usar ¹⁵
Tacrolimus	Oral	Vidrio ámbar, no PVC ^{15,16}	Tª ambiente ^{15,16,17}		Agitar antes de usar ^{15,17}



Referencias Bibliográficas:

1. Bauer EJ. Pharmaceutical packaging handbook. 1ª ed. New York: Informa healthcare; 2009.
2. Real Decreto 175/2001, de 23 de Febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales, BOE, 16 de Marzo 2001, núm. 65, p. 9746.
3. Trillo CF. Tratado de farmacia galénica. 1ª Ed. Madrid: Luzán 5 S.A.; 1993.
4. Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Ley 29/2006 de 26 de Julio. Boletín Oficial del Estado, nº178, (27-07-2006).
5. Jato VL. Tecnología Farmacéutica (Volumen I y II). 1ª Ed. Madrid: Editorial Síntesis; 1997.
6. Soriano MC, Sanchez-Lafuente C, Alvarez-Fuentes J, Holgado MA. Acondicionamiento de medicamentos: funciones y tipos de envasado. Industria farmacéutica. 2000; 3:95-101.
7. Real Farmacopea Española. 3ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y consumo; 2007.
7. Hernández F, Navascués I. Notas galénicas: el acondicionamiento de los medicamentos. MedTrac. 2004; 5 (17-18) 186-187.
9. Voigt R. Tratado de tecnología farmacéutica. 3ª ed. Zaragoza: Acribia; 1982.
10. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. The United States Pharmacopeia (USP) 29 & National Formulary (NF) 24. Chapter 661. Rockville, MD; 2006.
11. Farmacopea Europea. 4ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y consumo; 2007.
12. U.S. Food and Drug Administration. Silver spring: fda.gov; 2011 [acceso 08 de Julio de 2011]. US Departamento of Health and Human Services. Guidance for industry: container closure system for packaging human drugs and biologics. Disponible en: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070551.pdf
13. Irache JM. Formas vía oftálmica: formas oftálmicas. [monografía en internet]*. Navarra: Departamento de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra; acceso 08 de Julio de 2011. Disponible en: <http://www.unav.es/adi/UserFiles/File/80962510/15-oftlamico.pdf>
14. Sweetman S C, editor. Martindale. The Complete Drug Reference. 35ª ed. Great Britain: Pharmaceutical Press; 2007.
15. Jackson M, Lowey A. Handbook of extemporaneous preparation. A guide to pharmaceutical compounding. 1ª ed. London-Chicago: Pharmaceutical Press; 2010.
16. Atienza, M, Vila, MN. Formulación magistral en pediatría. 1ª ed. Sevilla: Edika Med S.L.; 2004.
17. Woods, DJ. Formulation in pharmacy practice. 2ª ed. Pharminfotech; 2001.
18. Alonso JM. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. 1ª ed. Madrid: Ediciones Díaz de Santos S.A.; 2003.
19. Infostab. Stabilis [base de datos en Internet]*. Francia: Infostab; [actualizada 27 de junio de 2011; acceso 11 de julio de 2011]. Disponible en: <http://www.stabilis.org/>



20. Fernandez A, Dominguez M, Lopez M, Ocampo MT, Garcia R. Formulación magistral de medicamentos. 2º ed. Pontevedra: Colexio Oficial de Farmacéuticos da Provincia de Pontevedra; 2002.
21. Formulario Nacional. 1ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003
22. Stewart JT, Warren FW, Johnson FM, Mullaney J. Stability of ceftazidime in plastic syringes and glass vials under various storage conditions. Am J Hosp Pharm. 1992; 49 (11): 2765-8.

Capítulo **6** Cálculos, fórmulas
y unidades de
concentración

Eva Punín Crespo

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Unidades de concentración
 - Inexactas
 - Exactas
- 3. Cálculos para la preparación de una disolución
- 4. Adición de dos volúmenes
- 5. Formas más frecuentes de expresar la composición de una fórmula magistral
- 6. Isotonicidad
 - Métodos para ajustar la tonicidad.
- 7. Solución tampón
 - Capacidad buffer
- 8. Observaciones
 - Importancia de los decimales
 - Doble control
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

Una de las mayores fuentes potenciales de error tanto en la prescripción como en la preparación de fórmulas magistrales se produce al realizar los cálculos farmacéuticos. Aunque muchos de los procesos son relativamente sencillos, un decimal mal puesto o un valor mal “estimado” puede tener graves consecuencias. Es importante utilizar las conversiones adecuadas entre los sistemas de medida y colocar bien los decimales, entender los conceptos aritméticos, y prestar gran atención a los detalles de los cálculos.

El propósito de este capítulo es proporcionar al farmacéutico la información suficiente para realizar los cálculos necesarios para preparar las fórmulas magistrales habituales.

2. Unidades de concentración:

Una disolución es una mezcla homogénea de dos o más sustancias. La especie minoritaria se llama *soluta* y la especie mayoritaria *disolvente*.

La concentración indica la cantidad de soluto que hay respecto a la cantidad de solvente o de solución.

Formas de expresar la concentración:

• Inexactas:

- Diluida: tiene poco soluto respecto al solvente.
- Concentrada: cuando se ha disuelto una cantidad considerable de soluto.
- Saturada: se ha disuelto todo el soluto posible, el solvente ya no tiene capacidad para disolver más.

• Exactas:

- Composición en tanto por ciento^{1,2}:

$$\% \text{ p/p} = \text{tanto por ciento en peso} = \frac{\text{Masa del soluto}}{\text{Masa total de la disolución o mezcla}} \times 100$$

Unidades: g/100 g

$$\% \text{ p/v} = \text{tanto por ciento en peso-volumen} = \frac{\text{Masa del soluto}}{\text{Volumen total de la disolución}} \times 100$$

Unidades: g/100 mL o Kg/100 L

$$\% \text{ v/v} = \text{tanto por ciento en volumen} = \frac{\text{Volumen del soluto}}{\text{Volumen total de la disolución}} \times 100$$

Unidades: mL/100 mL



La mayoría de las disoluciones vendrán expresadas en peso/volumen si son líquidas o peso/peso si son sólidos, el soluto o principio activo habitualmente se expresa en peso.

Ejemplo

- % p/p- *Lidocaína 5% crema*- es decir 5 g de Lidocaína en 100 g de crema
- % p/v- *Solución ácido bórico al 5 %*- es decir 5 g de ácido bórico en 100 mL de solución (etanol 70°)
- % v/v- *Formol 4%*- 4 mL de Formaldehído en 100 mL de disolución acuosa.
- *Cálculo*: Si agregamos 5 g de ac. salicílico a 50 g de vaselina, tendríamos una concentración:

$$\% \text{ p/v} = \frac{5 \text{ g de ac. salicílico}}{50 \text{ g de vaselina}} \times 100 = \frac{500}{50} = 10\% \text{ Vaselina salicílica al } 10\%$$

- **Molaridad (M)**: Es el número de moles por litro de disolución^{1,2}.

$$M = \frac{\text{Moles de soluto}}{\text{Litros de disolución}} \quad \text{o} \quad M = \frac{\text{mmoles de soluto}}{\text{mL de disolución}}$$

$$\text{N}^\circ \text{ moles} = \frac{\text{g de soluto}}{\text{PM}} \quad \text{o} \quad \text{N}^\circ \text{ mmoles} = \frac{\text{mg de soluto}}{\text{PM}}$$

PM.- Masa o peso molecular. Se determina sumando las masas atómicas (tabla periódica) relativas de los elementos cuyos átomos constituyen una molécula de dicha sustancia. Para calcularlo es necesario disponer de la fórmula química exacta, prestar atención a las moléculas hidratadas.

**Ejemplo**

- *Sulfato magnésico* \longrightarrow *Fórmula química:* $MgSO_4 \cdot 7H_2O$

$$PM = MgSO_4: Mg (1 \times 24) + S (1 \times 32) + O (4 \times 16) = 120$$

$$+ 7H_2O: H (14 \times 1) + O (7 \times 16) = 126 \longrightarrow PM = 246$$

- *¿Cuántos g de ClNa necesitamos para preparar 100 mL de una solución 1 M?*

$$1M = \frac{\text{Moles ClNa}}{0,1 \text{ L disolución}} \longrightarrow \text{moles} = 1 \times 0,1 = 0,1$$

$$0,1 \text{ moles} = \frac{\text{g ClNa}}{58,5 \text{ (PM)}} \longrightarrow 5,85 \text{ g ClNa}$$

- **Normalidad (N):** Es el número de equivalentes por litro de disolución^{1,2}.

$$N = \frac{\text{Nº de equivalentes soluto}}{\text{Litro de solución}}$$

$$\text{Nº de equivalentes} = \frac{\text{g de soluto}}{\text{P}_{eq}}$$

$$\text{P}_{eq} = \frac{PM}{n}$$

n= número de iones **hidrógenos** (H⁺) de un ácido, o de iones **hidroxilo** (OH⁻) de una base, o la **carga del catión** en una sal, o el número de **electrones transferidos** en una reacción redox. Cuando n sea 1 coincidirá con la molaridad.

Ejemplo

¿Qué cantidad de ClH fumante 37% (d= 1,16 g/mL) necesitamos para obtener 250 mL de ClH 0,1 N?

1. Calcular el nº de equivalentes que hay en 250 mL 0,1N

$$1.000 \text{ mL} \dots\dots\dots 0,1 \text{ (nº equivalentes)}$$

$$250 \text{ mL} \dots\dots\dots x$$

$$x = \text{nº equivalentes} = 0,025$$



Ejemplo Continuación

2. Calcular los g de CIH que se corresponden con el n° de equivalentes en los 250 mL 0,1N

$$0,025 \text{ equivalentes} = \frac{\text{g de CIH}}{\text{Peq}} = \frac{\text{g de CIH}}{36,46} \rightarrow \text{g de CIH} = 0.91$$

$$\text{Peq} = \frac{36,46 \text{ (PM)}}{1 \text{ (n)}}$$

3. Calcular los mL de CIH 37% que necesitamos para obtener los g de CIH antes calculados

$$\text{CIH 37\% v/v } d = 1,16 \text{ g/mL} \quad 1,16 = \text{peso} / 37 \quad \text{peso} = 42,92 \text{ g}$$

$$\left. \begin{array}{l} 100 \text{ ml de CIH 37\% (d= 1,16)} \dots\dots\dots 42,92 \text{ g} \\ x \dots\dots\dots 0,91 \text{ g} \end{array} \right\}$$

$$x = 2,12 \text{ mL}$$

Tenemos que tomar 2,12 mL de CIH 37% y llevarlo con agua hasta 250 mL

- Partes por millón (ppm) y partes por billón (ppb)

Significa que hay una millonésima (o billonésima) parte de soluto con respecto a la solución, expresada en peso o volumen^{1,2}.

La forma más habitual de expresarlo es: 1 mg de soluto por un litro de disolución (mg/L).

$$\text{ppm} = \frac{\text{masa soluto}}{\text{masa disolvente}} = x 10^6 \qquad \text{ppb} = \frac{\text{masa soluto}}{\text{masa disolvente}} = x 10^9$$

Nombre	Abreviatura	Peso	Peso-Volumen	Volumen
Partes por millón	ppm	µg/g mg/Kg	µg/mL mg/L	nL/mL µL/L
Partes por billón	ppb	ng/g µg/Kg	ng/mL µg/L	nL/L

Ejemplo

Una solución acuosa al 0,9 ppm de Mn significa que hay 0,9 mg de Mn en cada litro de agua.



Formas exactas de expresar la concentración, aunque de menor uso:

- Densidad:

Se define como el cociente entre la masa de un cuerpo y el volumen que ocupa:

$$d = m/v$$

Unidades internacionales serían kg/m^3 . Para obtener valores más manejables se utiliza g/cm^3 (mL).

Si bien la densidad no es propiamente una forma de expresar la concentración, es proporcional a la concentración (en las mismas condiciones de temperatura y presión), por ello en ocasiones, de manera práctica y con disoluciones ampliamente utilizadas, se expresa la densidad de la disolución en lugar de indicar la concentración, práctica que está cayendo en desuso^{1,2}.

Ejemplo

CIH fumante 37% $d = 1,16 \text{ g/mL}$, es decir 1,16 g por cada mL de disolución.

- Molalidad

Es el número de moles de una sustancia por kilogramo de disolvente (no disolución). A diferencia de la molaridad es independiente de la temperatura^{1,2}.

3. Cálculos para la preparación de una disolución

- A partir de un sólido

Para preparar una disolución acuosa de una concentración deseada a partir de un sólido puro, se pesa la masa correcta del reactivo y se disuelve en el volumen deseado en un matraz volumétrico.

- A partir de una solución más concentrada

Las disoluciones diluidas se pueden preparar a partir de disoluciones concentradas. Para ello se transfiere el volumen o masa deseados de la disolución concentrada a un matraz vacío y se diluye al volumen o masa final requerido.



Ejemplo

Obtener 1 L de una solución de Permanganato potásico (KMnO₄) al 1:10.000 a partir de una solución al 5 %

¿Que cantidad de principio activo necesitamos?

Queremos 1.000 mL de solución de KMnO₄ al 1:10.000

$$\left. \begin{array}{l} 1 \text{ g de KMnO}_4 \dots\dots\dots 10.000 \text{ mL} \\ X \dots\dots\dots 1.000 \text{ mL} \end{array} \right\} X = 0,1 \text{ g de KMnO}_4$$

¿Que tenemos?

Solución madre KMnO₄ 5%= 5 g de KMnO₄ en 100 mL de disolución

$$\left. \begin{array}{l} 5 \text{ g de KMnO}_4 \dots\dots\dots 100 \text{ mL} \\ \text{Si necesitamos } 0,1 \text{ g tendremos que coger: } \quad 0,1 \text{ g} \dots\dots\dots Y \end{array} \right\} Y = 2 \text{ mL}$$

Tomamos 2 mL de solución madre (= 0,1 g KMnO₄)
y lo diluimos con agua hasta 1.000 mL → 0,1g/1.000 mL = 1/10.000

- Diluciones seriadas. Cuando la concentración de la solución que necesitamos preparar es muy pequeña respecto a la solución de partida.

Ejemplo

Obtener 1 L de una solución de Permanganato potásico (KMnO₄) al 1:40.000 a partir de una solución de KMnO₄ al 5 %

¿Que cantidad de principio activo necesitamos?

Queremos 1.000 mL Solución de KMnO₄ al 1:40.000

$$\left. \begin{array}{l} 1 \text{ g de KMnO}_4 \dots\dots\dots 40.000 \text{ mL} \\ x \dots\dots\dots 1.000 \text{ mL} \end{array} \right\} X = 0,025 \text{ g de KMnO}_4$$

**Ejemplo Continuación***¿Que tenemos?*Solución madre KMnO_4 5%= 5 g de KMnO_4 en 100 mL de disolución

$$\left. \begin{array}{l} 5 \text{ g de } \text{KMnO}_4 \text{ } 100 \text{ mL} \\ 0,025 \text{ g de } \text{KMnO}_4 \text{ } Y \end{array} \right\} Y = 0,5 \text{ mL}$$

Como la cantidad que hay que coger es muy pequeña y por tanto la posibilidad de error es muy grande, es mejor hacer una solución de concentración intermedia que nos permita medir una cantidad mayor.

Solución intermedia: por ejemplo una solución 10 veces menor:

Solución 0,5 % KMnO_4

Nos llega con un volumen menor por que de esta solución intermedia sólo tomaremos una cantidad pequeña para obtener la solución que necesitamos.

*¿Que cantidad de principio activo necesitamos?*Queremos 100 mL de solución de KMnO_4 al 0,5 % \longrightarrow 0,5 g de KMnO_4 *¿Que tenemos?*

$$\left. \begin{array}{l} \text{Solución madre al 5\%: } 5 \text{ g de } \text{KMnO}_4 \text{ } 100 \text{ mL} \\ 0,5 \text{ g de } \text{KMnO}_4 \text{ } X \end{array} \right\} X = 10 \text{ mL}$$

Tomamos 10 mL de solución madre (=0,5 g KMnO_4) y lo diluimos con agua hasta 100 mL \longrightarrow Obtenemos la solución intermedia de KMnO_4 0,5%

Ahora el volumen que necesitamos es más fácilmente medible.

Necesitabamos 0,025 g de KMnO_4

$$\left. \begin{array}{l} 0,5 \text{ g de } \text{KMnO}_4 \text{ } 100 \text{ mL} \\ 0,025 \text{ g de } \text{KMnO}_4 \text{ } Y \end{array} \right\} Y = 5 \text{ mL}$$

Tomamos 5 mL de solución intermedia (= 0,025 g KMnO_4) y lo diluimos con agua hasta 1.000 mL \longrightarrow 0,025g/1.000 mL = 1/40.000



Ejemplo

Preparación de Meropenem a una concentración de 0,05 mg/mL para una prueba de alergia intradérmica, a partir del vial de 500 mg:

¿Qué cantidad de principio activo necesitamos?

A: Reconstituir un vial de Meropedem 500 mg con 10 mL de agua= 50 mg/mL

1/10 ↓ 1 mL de la mezcla A con 9 mL de agua

B: 5 mg/mL

1/10 ↓ 1 mL de la mezcla B con 9 mL de agua

C: 0,5 mg/mL

1/10 ↓ 1 mL de la mezcla C con 9 mL de agua

D: 0,05 mg/mL

4. Adición de dos volúmenes

Los pesos de sustancias diferentes son siempre aditivos, en cuanto a los volúmenes aunque normalmente se asume que también lo son, existen excepciones. Una de las más frecuentemente utilizadas es la mezcla de alcohol y agua, al efectuar la dilución se produce un fenómeno de contracción de volumen, por tanto el volumen total de la mezcla alcohol-agua es inferior a la suma matemática de los volúmenes de los componentes.

En la tabla siguiente se describe qué volumen de agua es necesario añadir a una concentración de alcohol determinada para obtener la concentración de alcohol deseada³.



Tabla de dilución de alcohol

Concentración deseada	Concentración existente															
	100	90	98	97	96	95	94	93	92	90	85	80	75	70	65	60
95	6,5	5,1	3,8	2,5	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	13,3	11,8	10,4	9,0	7,7	6,4	5,1	3,8	2,5	-	-	-	-	-	-	-
85	20,5	19,1	17,6	16,2	14,7	13,3	12,0	10,6	9,3	6,6	-	-	-	-	-	-
80	28,6	27,0	25,5	24,0	22,5	21,0	19,5	18,0	18,6	13,8	6,9	-	-	-	-	-
75	37,6	35,9	34,3	32,7	31,1	29,5	28,0	26,4	24,9	21,9	14,5	7,2	-	-	-	-
70	47,8	46,0	44,3	42,5	40,8	39,2	37,5	35,9	34,3	31,1	23,1	15,4	7,6	-	-	-
65	59,4	57,5	55,6	53,8	52,0	50,2	48,5	46,7	45,0	41,5	33,0	24,7	16,4	8,2	-	-
60	72,8	70,8	68,8	66,8	64,9	63,0	61,1	59,2	57,3	53,6	44,5	35,4	26,5	17,6	8,8	-
55	88,6	86,4	84,3	82,2	80,1	78,0	75,9	73,9	71,9	76,9	57,9	48,1	38,3	28,6	19,0	9,5
50	107,4	105,1	102,7	100,4	98,2	95,9	93,6	91,4	89,2	84,7	73,9	63,0	52,4	41,7	31,3	20,5
45	130,3	127,7	125,1	122,6	120,1	117,6	115,1	112,6	110,2	105,3	93,3	81,4	69,5	57,8	46,1	34,5
40	158,6	155,7	152,8	150,0	147,2	144,5	141,7	138,9	136,2	130,8	117,3	104,0	90,8	77,6	64,5	51,4
35	194,6	191,4	188,2	185,0	181,9	178,7	175,6	172,5	169,4	163,3	148,0	132,9	117,8	102,8	87,9	70,1
30	242,4	238,7	235,0	231,3	227,7	224,1	220,5	216,9	213,3	206,2	188,6	171,1	153,5	136,3	118,9	101,7
25	308,9	304,5	300,2	295,9	291,6	287,3	283,0	278,8	274,5	266,1	245,2	224,3	203,6	182,8	162,2	141,7
20	408,5	403,1	397,8	392,5	387,2	381,9	376,6	371,4	366,2	355,8	329,8	304,0	278,3	252,6	226,3	201,4
15	574,8	567,4	560,5	553,6	546,6	539,6	532,7	525,8	518,9	505,3	471,0	436,9	402,8	368,8	334,9	301,1
10	907,1	896,7	886,4	876,1	865,2	855,6	845,3	835,0	824,9	804,5	753,6	702,9	652,2	601,6	551,1	500,1

mL de agua que hay que añadir a 100 mL de alcohol que encabeza la columna

5. Formas más frecuentes de expresar la composición de una fórmula magistral. Como calcular cada componente

Existen diferentes formas de expresar la cantidad de cada uno de los componentes de una fórmula magistral, y aunque cada vez los criterios están más unificados, ciertas expresiones pueden dar lugar a error. Algunas de las



formas mas frecuentes para expresar la composición son:

- c.s. (cantidad suficiente)

Ejemplo 1. Crema de Eritromicina al 2 %⁴

Eritromicina 2 g
Etanol 96° c.s.
Emulsión O/A no iónica 1 csp 100 g

La cantidad de etanol será la necesaria para disolver la eritromicina y así poder incorporarla a la emulsión.

Ejemplo 2. Jarabe de hidrato de cloral⁴

Hidrato de cloral..... 10 g
Agua purificada..... 5 mL
Esencia de fresa..... c.s.
Jarabe simple..... c.s.p 100 mL

La esencia de fresa es un aromatizante y saborizante, se añadirá la cantidad necesaria para proporcionar el olor deseado.

- c.s.p. (cantidad suficiente para)

Ejemplo 1. Solución al 1 % de hidrocloreuro de metadona⁴

Hidrocloreuro de metadona..... 1 g
Agua purificada c.s.p..... 100 mL

Ejemplo 2. Solución al 2% de nitrato de plata⁴

Nitrato de plata..... 0,3 g
Agua purificada c.s.p..... 15 g

En el primer ejemplo la fórmula nos indica que una vez disuelta la metadona tendremos que completar el volumen hasta 100 mL. En el segundo añadiremos agua suficiente hasta completar los 15 g.



- aa (X g)= a partes iguales (x g de cada componente)

- Todos los componentes de la fórmula son aa

Ej.- ⁵	Ac pirogálico	}	aa 0,5 g
	Ac salicílico		
	Azufre pp		
	Sulfuro negro mercurio		

Para la elaboración de la fórmula tendríamos que añadir 0,5 g de cada componente.

- Sólo algunos de los componentes de la fórmula son aa

Ej.- ⁶	Ac. retinoico 0,1 %	}	aa 15 g
	Alcohol		
	Propilenglicol		

En la preparación de la fórmula pondríamos 15 g de alcohol, 15 g de agua y la cantidad suficiente para que el ácido retinoico se encuentre al 0,1 %.

- aa csp= a partes iguales (la suma de todos = X)

Ejemplo

Urea	40%	}	aa csp 100 g
Agua.....	20%		
Span 60 ...	1%		
Vaselina líquida			
Vaselina filante			

Para la elaboración de la fórmula añadiremos 40 g de urea, 20 g de agua, 1 g de span 60 y el resto a partes iguales hasta 100 g, o sea, 19,5 g de vaselina líquida y otros tantos de vaselina filante.

- Expresada en partes

Ejemplo. Solución de Burow⁷

Acetato de aluminio líquido.....	1 parte
Agua destilada	9 partes

Es una forma de expresar la proporción que deben mantener los componentes, dependiendo de la cantidad que necesitemos las partes se convertirán en unidades: mL, L, g...



- Expresada en 1:1.000, 1:10.000, 1:20.000...

Ejemplo. Permanganato potásico1:20.000

Es una forma frecuente de expresión en fórmulas dermatológicas como los fomentos, para su preparación tendríamos que disolver 50 mg de permanganato potásico en 1 L de agua destilada.

$$\frac{500 \text{ mg}}{1.000 \text{ mL}} = \frac{0,05 \text{ g}}{1.000 \text{ mL}} \quad \text{o lo que es lo mismo} \quad \frac{1 \text{ g}}{20.000 \text{ mL}}$$

- Expresada en cantidades, porcentajes o en ambos

Ejemplo 1. Pasta al agua⁴

Óxido de Zn..... 25 g
 Talco..... 25 g
 Agua Purificada..... 25 g
 Glicerol..... 25 g

Ejemplo 2. Pasta Lassar⁷

Ácido salicílico..... 2%
 Óxido Zn..... 25%
 Vaselina Filante..... 48 %
 Almidón de arroz..... 25%

Ejemplo 3. Vaselina salicilica al 5%⁷

Ac. salicílico..... 5 %
 Vaselina líquida..... 5%
 Vaselina filante..... c.s.p.



6. Isotonicidad^{1,8}

Algunas fórmulas magistrales se aplican vía parenteral dentro del músculo o vasos sanguíneos, en el ojo, nariz o en órganos, tejidos y lesiones.

Cuanto más parecida sea la presión osmótica de estas soluciones a la presión osmótica de los fluidos corporales, menores serán los movimientos de líquido que se producirán en el interior de la célula y por tanto menor será el daño que puedan causar en ellas.

Las soluciones que ejercen la misma presión osmótica se llaman isoosmóticas, y las soluciones que ejercen la misma presión osmótica que los fluidos corporales se denominan isotónicas.

La osmolaridad es una propiedad coligativa, es decir, no depende del peso o naturaleza del soluto presente en la solución, sólo depende del número de partículas de soluto liberadas por volumen de disolución. Ej.- *dextrosa* y *sacarosa* son moléculas no electrolíticas y 1 mol de cualquiera de ellas disueltos en 1 litro de solución dan el mismo número de partículas (n° de Avogadro = $6,02 \cdot 10^{23}$) cuando se disuelven en agua, sin embargo un mol de un electrolito univalente, como el *cloruro sódico*, tiene el doble de efecto en la presión osmótica cuando se disuelve en 1 L de agua, ya que una molécula de cloruro sódico representa un ion sodio y un ion cloruro.

Métodos para ajustar la tonicidad

Si una solución es hipertónica la isotonicidad sólo puede ser ajustada por dilución. Pero si una solución acuosa es hipotónica existen varios métodos para ajustar la tonicidad, en todos ellos debemos seguir los siguientes puntos:

1. Identificar la solución de referencia y el parámetro de tonicidad asociado.
2. Determinar la contribución del principio activo y los aditivos a la tonicidad total.
3. Determinar la cantidad de cloruro sódico necesario, sustrayendo la contribución de la solución problema a la solución de referencia.

Los métodos más destacados son los siguientes:



- Método de descenso del punto crioscópico:** el método del punto de congelación utiliza un valor D (existen tablas en libros como Remington o The Index Merck) que tiene las unidades de °C/(x% de la droga). El valor D es casi proporcional a la concentración, por lo que si no se encuentra en las tablas se puede calcular. La solución de referencia es el cloruro sódico al 0,9%, aunque podría utilizarse cualquier otro compuesto apropiado utilizando su valor de D.

Ejemplo

Fosfato sódico de dexametasona 0,1 %

Agua purificada c.s.p 30 mL

1. Identificar la solución de referencia: cloruro sódico al 0,9% → $T_f = 0,52\text{ °C}$

2. Contribución del principio activo:

Fosfato sódico de dexametasona: $D = 0,50\text{ °C}/0,5\%$

0,050°C.....	0,5% del principio activo	}	X = 0,010°C
x.....	0,1%		

3. Solución de referencia - solución problema

$0,52\text{ °C} - 0,01\text{ °C} = 0,51\text{ °C}$

Cloruro sódico necesario:

CINa 0,9 %	0,52 °C	}	X = CINa al 0,883%
X	0,51 °C		

0,883 g de CINa	100 mL	}	X = 0,265 g de CINa necesarios para convertir la solución problema en isotónica
X	30 mL		



- **Método por equivalente de cloruro sódico:** Se desarrolló un factor denominado equivalente de cloruro sódico “valor E”, que se define como el peso de cloruro sódico (g) que produce el mismo efecto osmótico que 1 g de principio activo. La solución de referencia es el cloruro de sodio al 0,9%, aunque se pueden utilizar otras como la dextrosa.

Idealmente el equivalente de cloruro sódico debe ser el mismo para todas las concentraciones de un mismo principio activo, pero existe una ligera variación, que se debe a cambios en la atracción interiónica a diferente concentración de la droga. Existen extensas tablas publicadas en libros como Remington y en The Merck Index.

Ejemplo

Fosfato sódico de dexametasona 0,1 %
 Agua purificada c.s.p 30 mL

1. Identificar la solución de referencia: cloruro sódico al 0,9%

$$\left. \begin{array}{l} 0,9\% \text{ de ClNa} \dots\dots\dots 100 \text{ mL} \\ x \dots\dots\dots 30 \text{ mL} \end{array} \right\} X = 0,27 \text{ g de ClNa}$$

2. Contribución del principio activo:

E para fosfato de dexametasona = 0,18 g de ClNa/ g fosfato dexametasona

$$\left. \begin{array}{l} 0,1 \text{ g de dexametasona} \dots\dots\dots 100 \text{ mL} \\ X \dots\dots\dots 30 \text{ mL} \end{array} \right\} X = 0,03 \text{ g de dexametasona}$$

$$\left. \begin{array}{l} 0,18 \text{ g de ClNa} \dots\dots\dots 1 \text{ g de dexametasona} \\ X \dots\dots\dots 0,03 \text{ g de dexametasona} \end{array} \right\} X = 0,0054 \text{ g ClNa}$$

3. Solución de referencia – solución problema

0,27 g de ClNa – 0,0054 g de ClNa = 0,265 g de ClNa necesarios para convertir la solución problema en isotónica.



- **Método de valor V para soluciones isotónicas (o método USP):** el valor V de una droga es el volumen de agua que se debe agregar a un peso especificado de droga para preparar una solución isotónica. El principio básico es preparar una solución isotónica de la droga prescrita y luego diluir esta solución hasta el volumen final con un vehículo isotónico apropiado.

Ejemplo

Fosfato sódico de dexametasona 0,1 %
 Agua purificada c.s.p 30 mL

1. Podemos disponer del valor de V o podemos calcularlo a partir del equivalente de cloruro sódico (E) de 1% de la droga

E para fosfato de dexametasona 1%= 0,17 g de ClNa/ g de fosfato de dexametasona

2. Cantidad de droga necesaria

1 g de dexametasona.....0,17 g de ClNa	}	X= 0,0051 g de ClNa
0,03 g de dexametasonaX		

0,9 g de ClNa100 mL	}	X= 0,57 mL de una solución diluida, en consecuencia V= (0,57 mL de H ₂ O)/ (0,03 g de dexametasona)
0,0051 g de ClNa.....X		

3. Para preparar la solución: disolver 0,03 g de dexametasona en 0,57 mL de agua con lo que obtendríamos una solución isotónica, después completaremos el volumen que nos falta con un vehículo isotónico apropiado: cloruro sódico al 0,9%, dextrosa al 5,51% o buffer isotónico de fosfato.



7. Solución tampón^{1,8}

Soluciones amortiguadoras, reguladoras, buffer o tampones son soluciones que frente a la adición de ácidos o bases tienen la particularidad de no alterar en gran medida el pH.

Las soluciones más frecuentemente utilizadas están formadas por mezclas de:

1. Ácido débil y la sal de ese ácido
2. Base débil y la sal de esa base

También existe un tercer tipo de buffer compuesto por 2 sales, como el KH_2PO_4 y el K_2HPO_4 , aunque no es un propiamente un nuevo tipo de buffer, en realidad, es un tampón de ácido débil/base conjugada en el que el ión H_2PO_4^- funciona como ácido débil y el ión HPO_4^{2-} es su base conjugada.

La ecuación de Henderson-Hasselbalch se puede aplicar a todos los sistemas buffer formados por un par simple conjugado ácido-base, sin importar la naturaleza de sus sales.

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{base}]}{[\text{ácido}]}$$

Ejemplo

Cálculo del pH de una solución buffer que contiene ácido acético y acetato de sodio, cada uno en concentración 0,1 M. La K_a del ácido acético = $1,8 \cdot 10^{-5}$ a 25 °C

$$\text{pK}_a = -\log K_a = -\log 1,8 \cdot 10^{-5}$$

$$= -\log 1,8 - \log 10^{-5}$$

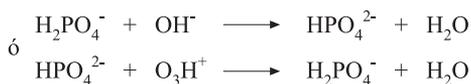
$$= -0,26 - (-5) = +4,74$$

$$\text{pH} = \log \frac{0,1}{0,1} + 4,74 = +4,74$$

La solución tampón produce un desplazamiento del equilibrio de sus componentes cuando se adiciona un ácido (H^+) o una base (OH^-), consi-



guiendo que la variación de pH sea pequeña, siempre que la cantidad de H^+ o OH^- no excedan la capacidad del sistema para neutralizarlo.



- **Capacidad buffer:** es la capacidad de una solución tampón para resistir cambios en el pH después de la adición de un ácido o una base.

En un buffer ácido débil/base conjugada:

- La concentración del ácido determina la capacidad de neutralizar la base adicionada.
- La concentración de la sal determina la capacidad de neutralizar el ácido adicionado.

En un buffer de base débil/ ácido conjugado:

- La concentración de la base establece la capacidad tampón hacia el ácido adicionado.
- La concentración del ácido conjugado determina la capacidad hacia la base adicionada.

Cuando el buffer es equimolar tiene igual capacidad buffer hacia ácidos fuertes o bases fuertes agregadas.

La expresión cuantitativa de Van Slyke define la capacidad buffer como la cantidad en equivalentes gramo (g-eq) de ácido o base fuerte por litro necesaria para ser agregada a una solución y cambiar su pH en 1 unidad (en la práctica se utilizan aumentos más pequeños).

Ejemplo

¿Cuál es el cambio de pH que se obtiene agregando 0,01 mol de NaOH a 1 litro de una solución buffer 0,1 M de ácido acético y 0,1 M de acetato sódico?

$$\text{Antes de adicionar el NaOH: } \text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{base}]}{[\text{ácido}]} = 4,76 + \log \frac{0,1}{0,1} = 4,76$$

Al adicionar 0,01 mol NaOH a 1 L:

0,01 mol ácido acético se convierte en 0,01 mol acetato sódico

$$[\text{ácido}] = 0,1 - 0,01 = 0,09 \text{ M}$$

$$[\text{base}] = 0,1 + 0,01 = 0,11 \text{ M}$$

$$\text{pH} = 4,76 + \log \frac{0,11}{0,09} = 4,76 + 0,087 = 4,85$$



El cambio de pH en este caso es de sólo 0,09 unidades. La capacidad del buffer se calcula como:

$$\frac{\text{Moles de NaOH agregado}}{\text{Cambio de pH}} = \frac{0,01}{0,09} = 0,11$$

La capacidad buffer depende de la clase y concentración de los componentes del buffer, de la región de pH comprometida y de la clase de ácido o álcali adicionado.

8. Observaciones

- Importancia de los decimales

La aproximación se debe realizar únicamente en el resultado final, los decimales deben retenerse hasta que se completen todos los cálculos².

Determinar el número de decimales:

- Sumas y restas: el número de decimales del resultado debe ser el mismo número que el del componente con menor número de decimales.

Ejemplo

$$11,5+11,65+9,90= 33,1$$

- Multiplicaciones y divisiones: también debe ser el mismo número que el del componente con menor número de decimales, excepto si se trata de un número absoluto.

Ejemplo

$$4,266*21= 90$$

Si 21 (ej. n° de cápsulas) es un número absoluto: $4,266*21= 89,586$

- Doble control

Antes de proceder a la realización de cualquier cálculo, el farmacéutico debe: leer la fórmula completa, determinar los materiales que va a necesi-



tar, seleccionar los métodos de preparación y entonces realizar los cálculos apropiados.

Siempre hay más de una forma de resolver un problema, el mejor enfoque es el que produce resultados que son exactos y libres de error.

El farmacéutico debe realizar un doble control, preferiblemente por otro farmacéutico, de cada componente, instrumento y cálculo que realiza antes de proceder a la elaboración de la fórmula².

Referencias Bibliográficas:

1. Thompson JE. Contemporary pharmacy practice. 3^a ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
2. <1160> Pharmaceutical Calculations In Prescription Compounding. USP 29.
3. Farmacopea Oficial española. 9^a edición. Madrid; 1954.
4. Formulario Nacional. 1^a ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
5. LLopis Clavijo M.J, Baixauli Comes V. La formulación magistral en la oficina de farmacia. Valencia 1981. Ed Distribuciones Cid.
6. Formulación Magistral de Medicamentos. COF Vizcaya. 4 edición. Septiembre 2004.
7. Formulación Magistral de Medicamentos. COF Pontevedra. 2^a edición. Impresión Tórculo Artes Gráficas S.A. 2003.
8. Gennaro A.R. Remington Farmacia (1) y (2). 19^a edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1998.

Capítulo 7 Estabilidad, caducidad y conservación de Fórmulas Magistrales

Carmela Dávila Pousa

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Estabilidad
 - 2.1 Factores que inciden sobre la estabilidad de medicamentos
 - 2.2 Estudios de Estabilidad
- 3. Caducidad
 - 3.1 Formas farmacéuticas no estériles
 - 3.2 Formas farmacéuticas estériles
- 4. La importancia del almacenamiento en la conservación de una fórmula magistral
- 5. Recomendaciones sobre la caducidad y conservación de fórmulas magistrales
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

Uno de los aspectos más problemáticos en la elaboración de fórmulas magistrales tanto en el ámbito hospitalario como en la oficina de farmacia es el establecer la fecha de caducidad.

Los laboratorios fabricantes comercializan dosis estándares de medicamentos para un amplio sector de la población adulta (para la población pediátrica el número de fármacos es muy reducido) y disponen de tecnologías de elevado coste que generalmente no están al alcance de los servicios de farmacia hospitalaria y farmacias ambulatorias.

Mientras que para las especialidades farmacéuticas la caducidad puede llegar hasta un máximo de 5 años, para las fórmulas magistrales ésta es mucho más reducida, meses e incluso días, puesto que son preparaciones extemporáneas e individualizadas que se utilizan durante cortos periodos de tiempo.

El grado de técnicas aplicadas para asegurar la calidad de una fórmula tendrá una consideración diferente de aquellos medicamentos fabricados en lotes de dimensión industrial, puesto que las fórmulas magistrales están diseñadas para adaptarse a las necesidades de un paciente concreto. Los estudios de estabilidad publicados en la literatura científica son escasos ya que las fórmulas se realizan con concentraciones variables de principios activos y excipientes, lo que supone una dificultad añadida a la hora de asignar el periodo de validez para cada producto elaborado.

El farmacéutico es el responsable de evaluar la estabilidad y de establecer la caducidad y condiciones de conservación de una fórmula, para así poder garantizar la calidad y la actividad terapéutica desde el momento de su elaboración hasta su administración al paciente.

2. Estabilidad

Desde el punto de vista de la farmacotecnia la estabilidad de los principios activos es el principal criterio para determinar la aceptación o rechazo de cualquier medicamento.

La estabilidad se define como la capacidad que tiene un medicamento o un principio activo para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas originales a lo largo de su periodo de conservación y uso dentro de las especificaciones de calidad existentes.



Las características esenciales de calidad vienen representadas por el contenido de principio activo, forma galénica, características organolépticas, el status microbiológico y toxicológico y la actividad terapéutica. El grado admisible de alteración para los preparados oficinales está fijado por las farmacopeas. Para las especialidades farmacéuticas, aunque hay excepciones, internacionalmente se acepta que un medicamento es estable cuando la pérdida de actividad del principio activo nunca es superior al 10%, es decir, el nivel de potencia mínimo aceptable se corresponde con el 90% de la potencia declarada. Por razones de seguridad en el caso de que los productos de la degradación sean tóxicos, no se acepta ningún porcentaje de pérdida de actividad.

La USP-NF (United States Pharmacopeia-National Formulary) establece cinco tipos de estabilidad:

- **Química:** cada principio activo puede variar su integridad química y la potencia declarada.
- **Física:** pueden alterarse algunas propiedades físicas originales: apariencia, uniformidad, disolución y color. En general, la alteración de los caracteres organolépticos de un preparado se debe a incompatibilidades físicas.
- **Microbiológica:** puede afectarse la esterilidad o la resistencia al crecimiento bacteriano.
- **Terapéutica:** pueden modificarse los efectos terapéuticos.
- **Toxicológica:** en aquellos casos en que los productos de degradación son tóxicos puede verse comprometida la seguridad del paciente.

2.1. Factores que inciden sobre la estabilidad de medicamentos

Entre los múltiples factores que podrían incidir sobre la estabilidad de un producto farmacéutico nos encontramos básicamente con tres tipos:

a. Factores relacionados con la composición y formulación.

- La interacción potencial entre principios activos y excipientes: a la hora de prescribir una fórmula con varios principios activos, debe tenerse siempre en cuenta que ninguno de ellos sea incompatible con los demás o con el excipiente elegido. Los principales problemas se plantean con oxidantes y reductores o ácidos y bases, pero hay otras muchas combinaciones incompatibles por diferentes motivos:
- El proceso de elaboración: las operaciones básicas que se llevan a



cabo para la obtención de formas farmacéuticas pueden afectar a la estabilidad si no se ejecutan correctamente, especialmente la pulverización y la esterilización.

- La forma de dosificación: las formas farmacéuticas sólidas poseen gran estabilidad física, química y microbiológica debido a la ausencia de agua. Los medicamentos en formas farmacéuticas orales líquidas pueden ser susceptibles a reacciones químicas que conducen a su degradación.
- Propiedades del disolvente y pH: en las formas líquidas el solvente en el que se efectúa la disolución tiene especial importancia, en algunos casos puede tanto acelerar como disminuir la velocidad de degradación. Las fórmulas que contienen agua están más expuestas a sufrir fenómenos de degradación por hidrólisis, oxidación, reducción o cambios de pH. Por lo general, la velocidad de degradación se ve influenciada por el pH siendo éste un factor determinante en la estabilidad del medicamento susceptible a la descomposición hidrolítica.
- Tamaño de partícula: Modificaciones en el tamaño de partícula pueden alterar tanto propiedades fisico-químicas como la biodisponibilidad del principio activo. La uniformidad en el tamaño de partícula es un factor fundamental en el llenado de cápsulas. En las formulaciones líquidas a menor tamaño de partícula mayor velocidad de disolución.
- Tipo de envase: Los medicamentos fotosensibles deben almacenarse en envases que proporcionen protección frente a la luz. Los envases plásticos pueden presentar fenómenos de adsorción y absorción del principio activo sobre las paredes del envase.

b. Condiciones ambientales durante el almacenamiento, transporte y manipulación: humedad, temperatura, oxígeno, luz, radiación y CO₂.

El principio activo debe estar disponible durante toda la vida útil de la preparación. Una ruptura en el sistema físico puede llevar a la no disponibilidad del medicamento para el paciente. La humedad puede provocar alteraciones en formas sólidas, acción hidrolizante, oxidación y crecimiento microbiano. La temperatura acelera los procesos degradativos y afecta a las características fisico-químicas del medicamento. La tasa de degradación química aumenta con la temperatura, un factor que es la base para los ensayos de estabilidad acelerada de formulaciones farmacéuticas. El oxígeno provoca reacciones de oxidación y forma-



ción de radicales libres. La luz puede producir reacciones de fotólisis y catalizar otras reacciones como la oxidación.

c. El tiempo transcurrido desde la elaboración hasta la administración del producto.

Las características de un medicamento, pueden variar con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como temperatura, humedad y luz.

2.2 Estudios de estabilidad

Independientemente del proceso de degradación de un medicamento es imprescindible averiguar durante cuánto tiempo el medicamento cumple con los requisitos prescritos bajo determinadas condiciones ambientales. Para investigar dichos requisitos se utilizan los estudios de estabilidad. El objetivo de éstos es proporcionar evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas del medicamento varían con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como temperatura, luz y humedad y así poder establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad. La realización de los estudios de estabilidad es obligatoria para todo fabricante de productos farmacéuticos y forma parte de los requisitos necesarios para obtener el registro de medicamentos ante la autoridad competente.

Para evaluar la estabilidad de un medicamento y determinar las condiciones de almacenamiento hay que establecer tres puntos primordiales:

- Condiciones ambientales.
- El periodo de tiempo del estudio.
- Los métodos analíticos para determinar las concentraciones del principio activo.

En 1990 nace la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) como un proyecto conjunto entre las agencias reguladoras y la industria. Su objetivo es mejorar a través de la armonización de sus reglamentos el proceso de desarrollo y registro de nuevos medicamentos en Europa, Estados Unidos y Japón. La ICH establece la normativa relativa a las condiciones en las que han de llevarse a cabo los estudios de estabilidad de nuevos principios activos y medicamentos en estos países (ICH Q1A a Q1F). Las condiciones ambientales varían en función de la zona climática en la que se comercialice el medicamento. En función de los datos cli-



máticos el mundo se divide en cuatro zonas (Tabla 1).

Tabla 1. Condiciones ambientales en función de la zona climática

Zona climática	Definición	Condiciones de almacenamiento
I	Clima templado	21°C - 45% HR
II	Clima subtropical y mediterráneo	25°C - 60% HR
III	Clima cálido	30°C - 35% HR
IV	Clima cálido y húmedo	30°C - 70% HR

Bajo esta normativa los medicamentos son sometidos a dos tipos fundamentales de estudio:

- **Estudios a largo plazo:** en los que se evalúa la degradación de principio activo en condiciones ambientales de almacenamiento.
- **Estudios acelerados:** realizados en un breve periodo de tiempo, sometiendo el fármaco a condiciones extremas de temperatura y humedad.

Los estudios a largo plazo tienen como objetivo determinar el periodo de validez, por ello en estos estudios las muestras se almacenarán en condiciones que representen las condiciones previstas de conservación del medicamento una vez comercializado.

Para las zonas climáticas I y II se establecen las siguientes condiciones:

- Estabilidad acelerada: $40 \pm 2^\circ\text{C}$ de temperatura y el $75 \pm 5\%$ de humedad relativa. Tiempo de análisis 3 y 6 meses.
- Estabilidad a largo plazo: $25 \pm 2^\circ\text{C}$ de temperatura y el $60 \pm 5\%$ de humedad relativa. Tiempo de análisis: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses.

La mayor parte de los estudios de estabilidad realizados en un servicio de Farmacia Hospitalaria y publicados por la bibliografía especializada desarrollan estudios en tiempo real (a largo plazo), en los que la duración del período de estudio es mucho menor que para las especialidades farmacéuticas.

En la actualidad el método analítico de elección para evaluar la degradación del principio activo, es la cromatografía líquida de alta resolución, dada su elevada especificidad y su capacidad para cuantificar las sustancias, incluso en sistemas complejos.

Un estudio de estabilidad de una fórmula magistral o preparado oficial debe contener como mínimo los siguientes datos (Tabla 2):

**Tabla 2. Datos de estudio**

Título del estudio	
Autores	
Material y métodos	Descripción de la fórmula, composición cualitativa y cuantitativa de principios activos y excipientes.
	Método de elaboración.
	Tamaño de muestra/nº de los lotes estudiados.
	Condiciones de almacenamiento.
	Periodo de estudio.
	Tipo de material utilizado en el envase primario.
	Parámetros a evaluar dependiendo de la forma farmacéutica: Concentración, pH, viscosidad, osmolaridad, densidad, características organolépticas, etc.
	Tiempos de muestreo (frecuencia de los controles).
Métodos analíticos utilizados en todos los ensayos.	
Resultados	Tabla de datos de concentración vs tiempo.
Conclusiones/Discusiones	Estimación del periodo de validez y caducidad.
Bibliografía	

3. Caducidad

El Real Decreto 726/1982, de 17 de marzo, por el que se regula la caducidad y devoluciones de las especialidades farmacéuticas a los laboratorios farmacéuticos establece como:

- **Plazo de validez:** el período de tiempo durante el cual los ejemplares de la especialidad farmacéutica mantienen la composición y actividad que se declara dentro de los límites de tolerancia establecidos de manera reglamentaria.
- **Caducidad:** fecha que señala el final del plazo de validez de cada lote.

La fecha de caducidad será propuesta por el laboratorio preparador a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos que resolverá al respecto, previo el dictamen del Centro Nacional de Farmacobiología. Así mismo se establece para todas las especialidades farmacéuticas una fecha de caducidad máxima de cinco años.

Para los preparados oficinales y fórmulas magistrales tipificadas la fecha de caducidad se establecerá, de acuerdo con la caducidad que figura en la monografía correspondiente del Formulario Nacional. En el resto de las fórmulas magistrales la fecha se establecerá en función de la duración del tratamiento prescrito (Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero



por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales). Pero la caducidad tal y como hemos visto a lo largo de este capítulo viene determinada por la estabilidad y no sólo puede fijarse tomando como única variable la duración del tratamiento. Son múltiples los factores que la determinan y en la gran mayoría de los casos la duración del tratamiento es muy superior a la caducidad estimada para la fórmula según sus propiedades fisico-químicas, forma farmacéutica, tipo de envase y condiciones de almacenamiento.

La USP establece dos términos diferentes: “*Expiration date*” para la caducidad de las especialidades farmacéuticas y “*Beyond-Use date*” (BUD) para las fórmulas magistrales y medicamentos que se han manipulado y/o reenvasado y se almacenan o distribuyen en envases diferentes a los suministrados por el laboratorio fabricante. La BUD define el periodo de tiempo durante el cual un medicamento se puede administrar a un paciente una vez dispensado. Se define también como la fecha o la hora a partir del cual el fármaco no debe utilizarse. La BUD es establecida por el farmacéutico elaborador.

Un número creciente de fuentes bibliográficas (mencionadas en el capítulo de fuentes de información y recursos electrónicos en una unidad de Farmacotecnia) contienen información sobre la estabilidad, a la cual el farmacéutico debe tener fácil acceso. Pero muchas veces las referencias publicadas no miden exactamente la misma fórmula, o el estudio no examinó la estabilidad durante un periodo de tiempo suficientemente largo. El principal problema para los farmacéuticos radica en establecer una caducidad cuando no encontramos información en las fuentes habituales de consulta.

Si no disponemos de información sobre la estabilidad de una fórmula concreta la USP establece en los capítulos 795 y 797 una serie de directrices para fijar los periodos de validez y caducidad (BUD) teniendo en cuenta la forma farmacéutica y el contenido en agua de la fórmula:

2.1 Formas farmacéuticas no estériles:

a. Sólidos y líquidos no acuosos:

- Cuando los principios activos que componen la fórmula provienen de especialidades farmacéuticas se establecerá como caducidad el 25% de la caducidad proporcionada por el laboratorio fabricante



que figura impresa en el envase, hasta un máximo de 6 meses.

- A partir de materias primas: hasta un máximo de 6 meses.
- b. Para formulaciones elaboradas que contengan agua con principios activos en forma sólida: hasta un máximo de 14 días conservadas entre 2 y 8°C.
- c. Para todas las demás formulaciones: la fecha de caducidad se corresponderá con la duración de tratamiento no sobrepasando los 30 días.

3.2 Formas farmacéuticas estériles:

Mientras que para las formas farmacéuticas no estériles la BUD se establece en base a la estabilidad físico-química de los componentes de la fórmula, en un determinado tipo de envase y para unas condiciones de almacenamiento determinadas, para las formas farmacéuticas estériles además hay que tener en cuenta la estabilidad microbiológica dentro de unos límites establecidos.

La USP determina tres niveles de riesgo para la elaboración de formas farmacéuticas estériles:

- Bajo riesgo: Todas las operaciones se realizan bajo la norma ISO clase 5 en cabina de flujo laminar clase 100 con técnica aséptica. La elaboración de las fórmulas sólo implica la transferencia, dosificación y manipulación en envases cerrados y sellados y se realiza de forma rápida. Las manipulaciones se limitan a la apertura aséptica de ampollas y viales y la transferencia de líquidos estériles a los dispositivos de administración estériles.
- Riesgo medio: Todas las condiciones enumeradas en el nivel de riesgo bajo, pero:
 - Cuando se elaboran dosis múltiples individuales o se combinan pequeños volúmenes de productos estériles para elaborar fórmulas que se puede administrar tanto a varios pacientes como a un paciente en múltiples ocasiones.
 - Cuando la elaboración de la fórmula conlleva complejas manipulaciones asépticas que no sean la transferencia de un solo volumen.
 - Cuando el proceso de elaboración requiere una duración inusualmente larga.
 - Cuando las formas farmacéuticas estériles no contienen sustancias de amplio espectro bactericida y se administran durante varios días.



- Riesgo alto: Todas las condiciones enumeradas anteriormente y además:
 - Cuando la forma farmacéutica se elabora a partir de componentes o envases no estériles antes del proceso de esterilización.
 - Cuando los componentes, envases y mezclas son estériles pero son expuestos a una calidad de aire inferior a la norma ISO clase 5 (clase 100).

A falta de pruebas de esterilidad y cuando las formas farmacéuticas estériles se han elaborado asépticamente, los periodos de almacenamiento y conservación (antes de la administración) no deberán superar los siguientes límites establecidos (Tabla 3):

Tabla 3. Límites establecidos			
Niveles de riesgo	Temperatura ambiente	Refrigeración 2-8°C	Congelación ≤ - 20°C
Bajo	48 h	14 días	45 días
Medio	30 h	7 días	45 días
Alto	24 h	3 días	45 días

3. La importancia del almacenamiento en la conservación de una fórmula magistral.

Cuando las condiciones de almacenamiento y conservación de una fórmula magistral no son las adecuadas, la eficacia y seguridad del medicamento pueden verse seriamente comprometida. Una conservación incorrecta puede provocar la pérdida de la eficacia terapéutica o la formación de productos tóxicos no deseados lo que podría significar un riesgo elevado para la salud del paciente. Los tres factores ambientales a tener en cuenta para garantizar una adecuada conservación del producto son la luz, la humedad y la temperatura.

- **Luz:** muchos medicamentos son sensibles a la luz y sufren deterioro en su calidad cuando son expuestos a un exceso de luz ya que ésta puede acelerar los procesos de degradación, por esta razón deben colocarse alejados de radiaciones directas del sol o de fuentes artificiales. Para la Real Farmacopea Española la expresión “protegido de la luz” significa que el producto se mantiene en un envase de un material que absorbe suficientemente la luz actínica, a fin de proteger el conteni-



do de toda alteración inducida por ella, o en un envase provisto de un envoltorio exterior que asegure tal protección, o bien que el producto se conserve en un lugar del que se ha excluido este tipo de luz.

- **Humedad:** es otro de los factores importantes a controlar en las áreas de almacenamiento de los medicamentos. Un ambiente con alta humedad puede favorecer el crecimiento de microorganismos como hongos y bacterias, así como precipitar reacciones químicas como la oxidación de los componentes del medicamento. Para la Real Farmacopea Española “protegido de la humedad” significa que el producto se conserva en un envase hermético y que deben tomarse las precauciones adecuadas cuando el envase se abra en atmósfera de humedad elevada. Si fuera necesario puede mantenerse en un ambiente de baja humedad, incorporando un desecante en el envase, siempre que se evite todo contacto directo entre éste y el producto en cuestión.
- **Temperatura:** la temperatura juega un papel crítico en el proceso de conservación de los medicamentos. Incrementos de la misma aceleran los procesos de degradación, produciéndose cambios físicos y químicos en la composición y propiedades del medicamento. Mantener las condiciones adecuadas de temperatura es esencial para su estabilidad. Los principales riesgos de deterioro a los que se exponen los medicamentos por acción de la temperatura, son la pérdida de potencia o la degradación en productos tóxicos. Algunas formas farmacéuticas (supositorios y cremas) son bastante sensibles a elevaciones de temperatura. En estos casos un cambio en el aspecto del producto en el momento de la apertura nos indicará una alteración de la estabilidad de la forma farmacéutica.

La Farmacopea Europea, al igual que la Real Farmacopea Española, señalan que si en un procedimiento analítico se menciona la temperatura sin un valor numérico, los términos generales que se utilizan tienen el siguiente significado (Tabla 4):

Tabla 4. Significado de términos

Congelado o en congelador	temperatura inferior a -15°C
Refrigerado o en refrigerador	+2°C a +8°C
Fresco	+8°C a +15°C
Temperatura ambiente	+15°C a +25°C



En cuanto a la expresión “temperatura ambiente”, sin una indicación numérica:

- La USP considera “temperatura ambiente” la comprendida entre +15°C y +25°C, admitiendo de forma ocasional temperaturas de hasta +30°C.
- La Farmacopea Europea considera que el significado “temperatura ambiente” puede ser establecido por la Autoridad Nacional, teniendo en cuenta las condiciones deseables de conservación y las condiciones climáticas estacionales del propio país.
- La Agencia Europea del Medicamento no acepta “temperatura ambiente” como término empleado para expresar las condiciones de conservación de los principios activos o de las especialidades farmacéuticas.

La congelación (temperatura por debajo de 0°C), o temperaturas por encima de 30°C, deben evitarse porque generalmente pueden conducir pérdida de la potencia o de las características físico-químicas de los productos. La congelación además puede provocar la rotura del envase. En casos excepcionales algunas fórmulas magistrales pueden congelarse (colirio de suero autólogo) y se realizan estudios de estabilidad a estas temperaturas con objeto de prolongar los periodos de almacenamiento y favorecer la elaboración de lotes.

Para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales el Formulario Nacional recomienda (PN/L/PG/009/00) una temperatura del local de 25 +/- 5°C excepto en aquellos casos que se requieran condiciones especiales descritas en la monografía o procedimiento correspondiente del Formulario Nacional.

Unas condiciones adecuadas de almacenamiento deben garantizar:

- La calidad de los medicamentos hasta su utilización.
- La eficacia terapéutica.
- Evitar el deterioro o envejecimiento acelerado de los principios activos que los contienen.

El farmacéutico entre sus funciones prioritarias tiene asignada la misión de garantizar la correcta conservación de los medicamentos debiendo prestar un especial cuidado en aquellos medicamentos que requieran unas características de conservación específicas como es el caso de los medicamentos de naturaleza termolábil. Esta responsabilidad queda reflejada en la *Ley del Medicamento 25/1990*. Además también



será responsabilidad del farmacéutico:

- Utilizar los envases adecuados a cada tipo de fórmula y principio activo.
- Almacenar las formas farmacéuticas elaboradas en condiciones adecuadas.
- Observar los productos para detectar cualquier evidencia de inestabilidad.
- Dispensar las fórmulas en el envase adecuado y con el cierre correcto.
- Garantizar que las condiciones de conservación y almacenamiento de la fórmula magistral aparezcan perfectamente descritas en el envase y prospecto.
- Informar y educar al paciente y a los integrantes del equipo de salud sobre el almacenamiento y el uso de los medicamentos elaborados.

5. Recomendaciones sobre la caducidad y conservación de fórmulas magistrales:

1. Siempre que se disponga de estudios de estabilidad para una fórmula determinada, se aplicará la caducidad del estudio original respetando al máximo las condiciones del estudio: concentración del principio activo, excipientes, vehículo, pH, tipo de envase y condiciones de almacenamiento y conservación.

2. En caso de que no se disponga de información específica antes de tomar una decisión sobre la caducidad, hay que considerar y valorar todos aquellos factores que puedan afectar la estabilidad química, física, microbiológica, terapéutica y toxicológica de cada componente de la fórmula, aplicando criterios basados en la experiencia y conocimientos profesionales.

3. Las recomendaciones establecidas por la USP pueden servir como guía a la hora de establecer la caducidad según el tipo de forma farmacéutica.

4. La elección del tipo de envase es primordial para favorecer las condiciones óptimas de almacenamiento y conservación y evitar la degradación de los componentes de la fórmula: interacción con los materiales del envase, temperatura, humedad, luz y contacto con el aire.

5. Cuando la caducidad de una fórmula magistral es superior a la duración de tratamiento se establecerá como fecha de caducidad el tiempo de



finalización del mismo para evitar almacenamientos innecesarios y la utilización posterior fuera del tratamiento prescrito. En estos casos la cantidad dispensada debe ajustarse para cubrir la duración de tratamiento.

6. En ningún caso la caducidad de una fórmula magistral podrá superar la caducidad de alguno de sus componentes.

7. Las fórmulas con elevado porcentaje de agua serán más susceptibles de sufrir contaminaciones a no ser que se incluyan uno o más conservantes en su composición.

8. Las formas líquidas tienen una estabilidad más limitada que las sólidas. Una vez abiertas, pueden perder estabilidad.

9. Por norma general todas las fórmulas magistrales deben permanecer abiertas el menor tiempo posible para evitar la degradación de la luz, humedad y temperatura.

10. Todo producto cuya apariencia exterior hubiera sido visiblemente modificado no debería ser consumido, ya que dicha alteración podría ser un indicador de una modificación de las propiedades de la forma farmacéutica.

11. Para aquellas fórmulas magistrales que deban conservarse a T^a entre 2 y 8°C es muy importante que no se rompa la cadena de frío desde el momento de su elaboración hasta la utilización por el paciente, para así poder garantizar la actividad del preparado.

12. Las características de conservación y mantenimiento de una fórmula magistral deberán aparecer perfectamente descritas en el envase y en el prospecto.

Referencias Bibliográficas:

- Real Decreto 726/1982, de 17 de marzo, por el que se regula la caducidad y devoluciones de las especialidades farmacéuticas a los laboratorios farmacéuticos, BOE, 17 de abril de 1982, núm. 92, p. 9783.
- Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, BOE, 22 de diciembre de 1990, núm. 306, p. 38231.
- Real Decreto 175/2001, de 23 de Febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales, BOE, 16 de marzo 2001, núm. 65, p. 9746.
- Assigning a Beyond-Use Date.
<<http://www.rx.uga.edu/main/home/dstrong/PHRM4120/beyondusedate.htm>>.
[Consulta: 30 mayo 2011]
- International Conference on Harmonization; Draft Revised Guidance on Q1A(R)



Stability Testing of New Drug Substances and Products. Federal Register. April 21, 2000; 65(78):21446-21453.

- Allen L. Compounding, stability and beyond-use dates. Current & practical compounding information for the pharmacist. Secundum Artem 2003;7(3):1-5. <<http://www.paddocklabs.com/html/resource/pdf/Sec%20Artem%207.3.pdf>> [Consulta: 30 mayo 2011]
- United States Pharmacopeia. National Formulary (USP 31-NF 26) <1191> Stability Considerations in Dispensing Practice. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2008.
- United States Pharmacopeia (USP). Chapter <795> Pharmaceutical Compounding – Nonsterile Preparations. Disponible en <http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_c795.html> [Consulta: 30 mayo 2011]
- USP <797> Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations. <<http://www.doh.wa.gov/hsqa/fsl/crs/pdf/USP797summary.pdf>> [Consulta: 30 mayo 2011]
- American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on compounding nonsterile products in pharmacies. Am J Hosp Pharm 1994; 51:1441-8< http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/BP07/Prep_TAB_Nonsterile.pdf> [Consulta: 30 mayo 2011]
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. Am J Health-Syst Pharm. 2000; 57:1150-69. <http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/BP07/Prep_Gdl_QualAssurSterile.pdf> [Consulta: 30 mayo 2011]
- Faulí i Trillo C. Tratado de Farmacia Galenica. 1ª ed. Luzán 5, DL; 1993.
- Real Farmacopea Española. 3ª ed. Madrid: Boletín Oficial del Estado; 2005
- Pérez Menéndez Conde C, Delgado Silveira E, Bermejo Vicedo T, Gómez de Salazar López de Linares ME .Revisión de la estabilidad de los medicamentos termolábiles a temperatura ambiente Rev. O.F.I.L. 2004,14;2:55-6
- Recomendaciones sobre la caducidad y conservación de fórmulas magistrales <<https://www.cofbizkaia.net/COFBI/publico/formulacion/formu1.htm>> [Consulta: 30 mayo 2011]
- Logística y gestión de suministros humanitarios en el sector de la salud. OMS, OPS; 2001. <<http://helid.digicollection.org/en/d/Js2912s/15.5.html#Js2912s.15.5>> [Consulta: 15 mayo 2011]
- Recomendaciones sobre la conservación y caducidad de las fórmulas magistrales - COF. Bizkaia. Disponible en: <<https://www.cofbizkaia.net/COFBI/publico/formulacion/formu1.htm> > [Consulta: 15 mayo 2011]
- Conservación de medicamentos termolábiles. Servicio de Farmacia-Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. 2004. <<http://www.sefh.es/pdfs/ConservacionDeMedicamentos.pdf>> [Consulta: 15 mayo 2011]

Capítulo

8 Fuentes de información y recursos electrónicos en una unidad de Farmacotecnia

Carmela Dávila Pousa

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Fuentes de información
- 3. Selección y evaluación de recursos electrónicos
 - 3.1 Credibilidad
 - 3.2 Contenido
 - 3.3 Diseño
 - 3.4 Interactividad
- 4. Sellos de calidad, códigos de conducta y acreditaciones
- 5. Directorio de recursos electrónicos y fuentes de información
 - 5.1 Recursos bibliográficos
 - 5.2 Recursos electrónicos:
 - Metabuscadors y buscadores
 - Bases de datos bibliográficas
 - Bases de datos de medicamentos
 - Organismos oficiales y páginas institucionales
 - Comisiones internacionales
 - Sociedades científicas y asociaciones profesionales
 - Revisiones sistemáticas
 - Revistas electrónicas
 - Boletines electrónicos
 - Documentos de consenso y artículos
 - Farmacopeas
 - Formularios
 - Dilución, estabilidad y compatibilidad de medicamentos por vía parenteral
 - Laboratorios autorizados en España para la comercialización de materias primas
 - Productos químicos
 - 5.3 Otros recursos electrónicos y web 2.0:
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

La gestión de la información es una tarea prioritaria para el farmacéutico responsable de una Unidad de Farmacotecnia. Mantenerse actualizado para mejorar la calidad asistencial implica utilizar adecuadamente la gran cantidad de recursos que se disponen en internet.

La aparición de internet ha supuesto una revolución sin precedentes en el mundo de la información. El número de recursos electrónicos disponibles y las aplicaciones en red en las áreas de la medicina y farmacia ha crecido exponencialmente en los últimos años. Actualmente el uso de internet ofrece una serie de ventajas indiscutibles para la información sanitaria: su elevada velocidad de renovación, el acceso y actualización inmediata de la información y la posibilidad de que la producción científica indexada sea fácilmente recuperable mediante conocidos motores de búsqueda. El acceso a un gran número de documentos es instantáneo y en la mayoría de los casos se pueden utilizar tal y como han sido publicados.

A todo ello hay que sumar que internet ha creado el entorno adecuado para que el usuario cobre un mayor protagonismo en el proceso de gestión de la información, compartiendo, intercambiando y divulgando conocimientos con el resto de la comunidad internauta. Sin embargo hay que mencionar como contrapartida que el volumen de información tan elevado que contiene y la constante actualización que sufre pueden convertir el proceso de búsqueda y selección de información en una ardua tarea. Por todo ello, el usuario, y en nuestro caso el farmacéutico, debe adquirir las habilidades necesarias para utilizar internet como medio para solucionar la demanda de información en su ejercicio profesional. El farmacéutico debe conocer que fuentes debe localizar, como consultarlas y disponer de criterios válidos para saber si la información recuperada es de calidad y se ajusta a la demanda asistencial.

El número y tipo de fuentes de información en el campo de la Farmacotecnia se ha desarrollado de forma paralela al resto de los demás campos de la atención sanitaria. Al mismo tiempo la aparición de nuevas técnicas diagnósticas, la detección precoz de muchas enfermedades, especialmente en el campo de la pediatría, ha supuesto una mayor demanda en la atención farmacoterapéutica y en la elaboración de medicamentos de forma individualizada. La formulación magistral



ha adquirido un protagonismo especial al adecuar el tratamiento farmacológico a las características fisiopatológicas específicas de cada paciente.

Un soporte bibliográfico actualizado y la búsqueda, selección y clasificación de un directorio electrónico de información es una tarea prioritaria para poder desempeñar las funciones básicas en una unidad de Farmacotecnia . Por ello es vital desarrollar las habilidades necesarias para encontrar la información que se necesita de una manera rápida y eficaz, acorde con los criterios de calidad que exige el desempeño de la atención farmacéutica en la elaboración de medicamentos.

2. Fuentes de información

Tradicionalmente las fuentes de información de medicamentos se clasificaban en tres grupos según su contenido:

Fuentes primarias: recopilan datos originales, es decir, estudios de investigación. Pueden ser artículos originales, ya sean amplios o breves, casos clínicos, o cartas de investigación, entre otros.

Fuentes secundarias: recogen referencias bibliográficas y/o resúmenes que se publican en la literatura científica. A su vez, se clasifican en:

- **Sistemas de índices:** contienen únicamente referencias bibliográficas de los artículos.
- **Sistemas de resúmenes o abstracts:** además de la referencia bibliográfica, contienen un resumen de cada artículo.

Fuentes terciarias: contienen una recopilación seleccionada, evaluada y contrastada de la información publicada en los artículos originales. Están constituidas por libros, formularios, compendios, bases de datos a texto completo y artículos de revisión.

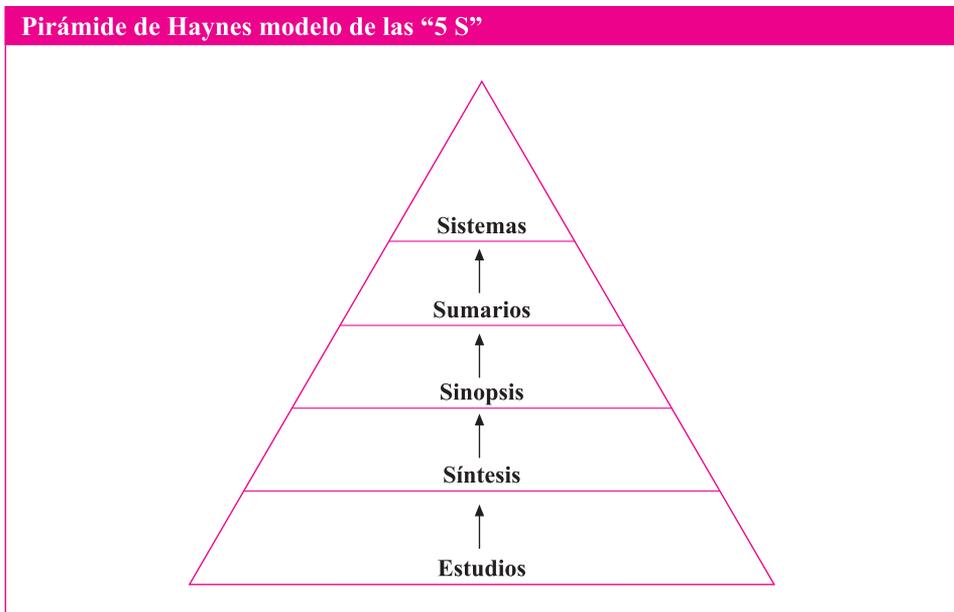
Las fuentes de información pueden clasificarse además según su formato: impreso, informático, internet. Y también de acuerdo al origen de la información:

- Fuentes de información documentales
- Fuentes de información institucionales
- Fuentes de información personales

Actualmente, el escenario de las fuentes de información en biomedicina es mucho más complejo, debido principalmente al desarrollo de las nuevas tecnologías de la información y a la medicina basada en pruebas



de evidencia , generando el desarrollo de múltiples recursos biomédicos de forma que la clasificación y sistematización se hace difícil si se utilizan los conceptos clásicos. Para facilitar el uso de las múltiples fuentes evaluadas previamente, Haynes propuso un nuevo modelo de clasificación denominado **modelo de las "5 S"** (*studies, syntheses, synopses, summaries, and systems*), que con una estructura piramidal; clasifica las fuentes de información cualitativa y cuantitativamente. Así, en el primer nivel se sitúan los **Estudios** (antiguas fuentes primarias) que indexan los artículos biomédicos originales. En el segundo nivel están las **Síntesis** que se corresponden con revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica. En el tercer nivel **Sinopsis**, resúmenes estructurados de artículos originales y boletines e informes de evaluación de medicamentos. **Sumarios** es el cuarto nivel e incluye resúmenes colectivos de varios estudios sobre un tema, constituyen básicamente las que se clasificaban de forma clásica como fuentes secundarias de medicina basada en pruebas de evidencia. Por último en la parte superior están los **Sistemas** de ayuda en la toma de decisiones clínicas.



En la Tabla 1 se citan algunos ejemplos de recursos electrónicos para cada uno de los 5 niveles de la pirámide.

**Tabla 1. Recursos electrónicos**

Estudios	PubMed Embase Ovid CINAHL Indice Médico Español (IME) LILACS CiteUlike
Síntesis	Cochrane Plus PubMed: Clinical Queries Portal de Evidencias bvs
Synopsis	Bandolier Evidence-Based-Medicine Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) Evidence Updates Informes de evaluación de centros autonómicos Informes de evaluación de hospitales españoles
Sumarios	National Guideline Clearinghouse UpToDate NICE Tripdatabase Fisterra
Sistemas	CedimCat ATTRACT Clinical Knowledge Fisterra

La fuente de información que seleccionemos/utilicemos deberá responder a nuestra pregunta concreta y deberá ser la fuente apropiada para la pregunta que formulemos. El contenido de la fuente deberá ser relevante y de validez y proporcionar un fácil acceso para la persona que lo consulta.

3. Selección y evaluación de recursos electrónicos

La cantidad ingente de información y su disponibilidad es una de las grandes ventajas de esta nueva fuente que, sin embargo, también presenta inconvenientes. Intentar localizar documentos o datos de cualquier tipo en la red es una ardua tarea. Al contrario que en las fuentes tradicionales, en las que la información se encuentra estructurada, en Internet está dispersa y distribuida anárquicamente. No toda la información que existe es de calidad y el nivel de recambio en la red es muy alto, ya que los documentos aparecen, cambian y desaparecen a un ritmo vertiginoso.

La necesidad de evaluar una búsqueda de información es mucho más evidente cuando el objetivo es obtener información científica. Los profesionales sanitarios necesitan fuentes de información especiali-



zadas, en un idioma que conozcan, con un enfoque profesional y que tengan unas mínimas garantías de calidad. Para la selección de los recursos electrónicos debemos evaluar previamente la información que contienen teniendo en cuenta una serie de criterios:

- Credibilidad (autoría, contexto, referencias, proceso de revisión editorial)
- Contenido (precisión, exhaustividad, sistematización actualización)
- Diseño (accesibilidad, navegabilidad, funcionabilidad)
- Interactividad (orientación al usuario, opciones de operatividad, personalización)

3.1 Credibilidad:

- Autoría: Este criterio es esencial para distinguir la credibilidad de la fuente de información y la calidad de los contenidos de un sitio web. El responsable de los contenidos de un sitio web, ya se trate de una persona o de una organización, debe estar claramente identificado, y debe mencionar sus cualificaciones y credenciales. El anonimato en Internet es un problema. Es frecuente acceder a páginas web en las que no figura ninguna autoría. La accesibilidad y facilidad de internet permite que cualquiera pueda subir en la red contenidos sin ningún tipo de control.
- Contexto y conflicto de intereses: Contexto es la procedencia y autoridad del recurso. La publicación de información sobre patrocinio y la naturaleza de la ayuda recibida pueden permitir evaluar los posibles conflictos de intereses. El patrocinio comercial de webs no conlleva necesariamente un menoscabo en la validez del contenido, no obstante los websites creados por industrias farmacéuticas, empresas, etc. se puede esperar que sean sitios creados para su promoción y el usuario debería ser escéptico en este caso. La publicidad y el patrocinio comercial no deben influir en ningún contenido editorial y la publicidad debe ser fácilmente discernible del contenido editorial.
- Referencias: Una página web o artículo completo, válido y fiable debe incluir referencias a otras fuentes de reconocido prestigio, preferiblemente revistas de artículos revisados por pares (“*peer-review*”), libros especializados de prestigio, y textos autorizados. También deben aparecer las fechas de la creación de esa



información y su publicación.

- Proceso de revisión editorial: Las webs que dispongan de un proceso de revisión editorial deben hacerlo constar y describir el proceso y las personas implicadas. Debe constar el sistema de evaluación de contenidos ya sea por un grupo de expertos, firmas invitadas, etc. Este aspecto es fundamental en las revistas electrónicas y en las webs dedicadas a formación biomédica continuada.

3.2 Contenido

El valor de un recurso en términos de contenido de la información es esencial, sobre la calidad del diseño o usabilidad, que son intereses secundarios.

- Precisión: La precisión o rigor científico de la información, es quizá el criterio más obvio de la calidad del contenido. El rigor científico está basado en la evidencia y verificación. Son indicadores indirectos:
 - Mención de otras fuentes
 - Mención de datos concretos (fechas, autores, estadísticas)
 - Ausencia de errores factuales
 - Separación rigurosa entre opinión e información.
- Exhaustividad: La cantidad y forma de presentación de una información es importante para calificar un recurso de información. Una revisión de algún tema que pretenda ser exhaustiva debe evitar presentar un único punto de vista y omitir información esencial. Los hechos pertinentes y los resultados negativos relacionados no deben ser omitidos.
- Sistematización: El tratamiento sistemático y jerárquico de la información es un indicador de calidad.
- Actualización: La actualización de los websites se define como la adecuación de la información que mantiene al día los recursos biomédicos. La fecha del documento original y la fecha en que fue editado debería poder visualizarse para que el usuario juzgue la pertinencia de la información.

3.3 Diseño

El diseño es un valor añadido que establece una relación entre el contenido y su legibilidad. Los criterios que evalúan el diseño son la claridad



en la navegación, la funcionalidad y la accesibilidad. Un uso profesional de la información es más amigable y sencillo con un buen diseño.

- **Navegabilidad:** se refiere a la facilidad con que el usuario puede desplazarse y orientarse por todas las páginas que componen un sitio web.
- **Funcionalidad:** Con este término se alude a la facilidad con que, en un sitio web, el usuario puede localizar la información que le interesa y captar la información pertinente de forma rápida. Es decir, este criterio valora la efectividad del sitio web a la hora de utilizarlo y consultarlo. De ahí que se valore la estructura y organización lógica de los contenidos para conseguir un resultado óptimo de localización de la información.
- **Accesibilidad:** Consiste en la capacidad de un sitio web de ser navegado en su totalidad por todos los usuarios, independientemente de las condiciones físicas y/o técnicas en las que se acceda a Internet.

3.4 Interactividad

La interactividad de la información depende de las opciones de transformación que pueda recibir tanto el contenido como el diseño. En internet hay secciones interactivas que permiten al usuario ordenar, puntuar, seleccionar... en general modificar los contenidos. En el uso profesional esta disponibilidad puede llegar a la personalización cuando la información se puede adaptar a distintos protocolos y rutinas profesionales.

4. Sellos de calidad, códigos de conducta y acreditaciones

Para reducir el impacto de los posibles riesgos de la utilización de información de escasa calidad, diversas entidades han elaborado diferentes sellos de calidad, códigos de conducta, acreditaciones o recomendaciones, con el objeto de que los sitios web con contenidos en salud, puedan adoptarlos y así informar y asegurar a las personas usuarias, que en sus sitios web se respetan unos mínimos criterios de calidad. Estos sellos o marcas tienen por objeto ayudar al usuario, ya sea profesional o paciente, a la hora de seleccionar la información a consultar. Las sociedades y organizaciones que han propuesto los códigos de conducta más relevantes para información sanitaria se describen a continuación:



- American Medical Association (AMA). <http://www.ama-assn.org/>
- Internet Health Coalition (e-Health) <http://www.ihealthcoalition.org/>
- Health On the Net Foundation (HON) que es el sello de calidad más extendido actualmente a escala internacional.
http://www.hon.ch/HONcode/index_sp.html
- La Comisión Europea, con el código e-Europe.

Entre las entidades que certifican a páginas web con información sanitaria se pueden destacar :

- Web Médica Acreditada (WMA) del Colegio Oficial de Médicos de Barcelona . <http://wma.comb.es/>
- MedCIRCLE financiado por la Unión Europe y dirigido por un consorcio de tres portales europeos sobre salud, España, Alemania y Francia. <http://www.medcircle.org/>
- Utilization Review Accreditation Commission (URAC) que es el sistema de acreditación mas usado en Estados Unidos.
<http://www.urac.org/>
- Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía http://www.juntadeandalucia.es/agenciadecalidadsanitaria/programas_de_acreditacion/paginas_web_sanitarias/

Directorio de recursos electrónicos y fuentes de información

La selección y organización de un directorio de recursos especializado es uno de los pasos más importantes en el proceso de obtención de información. La elección y el acceso al recurso informativo apropiado nos aportan un ahorro de tiempo considerable. En esta sección se agrupan los diferentes recursos de información sobre Farmacotecnia, tanto electrónicos como bibliográficos buscando una estructura práctica: partiendo de los recursos más generales y finalizando con los más específicos clasificados por temas según el tipo de publicación electrónica existente en internet. Aunque en la actualidad los recursos electrónicos han cobrado mayor protagonismo, existen fuentes de información que coexisten en ambos formatos y algunos que no disponen de versión electrónica. Estos últimos por su importancia y utilidad consideramos imprescindible su descripción.

5.1 Recursos bibliográficos

- Real Farmacopea Española



- Formulario Nacional
- Tecnología Farmacéutica 1 y 2 (Vila Jato)
- Tratado de Farmacia Galénica (Fauli)
- Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design
- Martindale: The Complete Drug Reference
- Remington: The Science and Practice of Pharmacy
- The Merck Index
- Handbook of Pharmaceutical Excipients
- Handbook on Injectable Drugs (Trissel)
- Formulario básico de medicamentos Magistrales (Baixauli/Llopis)
- Formulación en Farmacia Pediátrica (Manuela Atienza)
- La formulación en la dermatología del 2010. (Umbert/Llambí)
- Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología (Alonso Herreros)
- Pediatric Drug Formulations (Nahata)
- Trissel's Stability of Compounded Formulations
- Sterile Dosage Forms: Their Preparation and Clinical Application (Turco)

5.2 Recursos electrónicos

Los metabuscadores son las herramientas de acceso a la información más populares en internet. Funcionan rastreando la red de forma periódica en búsqueda de términos, enlaces, y en general todas las URL de sitios posibles, con el objetivo de clasificar y almacenar la información en una gigantesca base de datos que puede ser interrogada por el usuario a través

Metabuscadores y buscadores

Descripción	Link
Google	http://www.google.es/
Pubggle (Guías de práctica clínica)	http://www.pubggle.com
Medwebplus	http://www.medwebplus.com/
Medscape	http://www.medscape.com/
TRIP Database (Medicina basada en la evidencia)	http://www.tripdatabase.com/ En castellano: http://www.portaldemedicina.com/tag/trip-database-espanol-castellano/



de la interfaz de búsqueda de dicho metabuscador. Existen dos tipos de metabuscadores: generales y específicos. Entre los metabuscadores generales, en la actualidad, Google es sin duda el más utilizado. Puede recuperar casi cualquier artículo en cualquier lugar en la Internet visible. Las razones de su popularidad son su alta velocidad y el alto grado de relevancia de sus resultados de búsqueda. Mediante una compleja fórmula matemática periódicamente revisada, determina el ranking de cada página en Internet en función del número de enlaces de otros sitios web a la página. El sitio con más enlaces entrantes se muestra en la parte superior de los resultados de Google para una palabra clave específica. Sin embargo, cuando se utiliza Google para buscar un tema médico o farmacéutico, las primeras páginas de los resultados a menudo no parecen ajustarse al propósito del usuario. Los resultados no son clasificados por la fecha de aparición o por calidad de la información como hemos mencionado anteriormente. Por término de búsqueda, Google presenta resultados que no diferencian los tipos de público: público en general, y en nuestro caso, profesionales de la salud. El empleo de buscadores especializados pueden ofrecernos información más específica y de una mayor calidad. En este apartado mencionamos a Pubgle que es un motor de búsqueda que combina la capacidad de indexación de Pubmed con la de búsqueda en Internet de Google. La búsqueda se realiza en el Pubmed, restringida a un subgrupo de artículos, las guías de la práctica clínica. Tripdatabase es un metabus-

Base de datos bibliográficas

Descripción	Link
PubMed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS)	http://ibecs.isciii.es/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=IBECS&lang=e
Scielo	http://scielo.isciii.es/scielo.php
SIETES. Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud	http://www.icf.uab.es/informacion/Papyrus/sietes.asp
Embase	http://www.embase.com
International Pharmaceutical Abstracts	http://www.csa.com/factsheets/ipa-set-c.php
Chemical Abstracts	http://www.cas.org/
Wholis (base de datos de la biblioteca de la OMS)	http://www.who.int/library/databases/wholis_tutorial/es/index.html



gador de libre acceso de recursos electrónicos de Medicina Basada en la Evidencia (MBE), a través de internet, procedente del Reino Unido. Permite recuperar información sobre MBE en varias bases de datos y sobre todo en Cochrane de una forma sencilla. Otros buscadores son Med Web Plus y Medscape.

Base de datos de medicamentos	
Descripción	Link
BOT. Base de datos del Medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos	http://www.portalfarma.com/home.nsf
Vademecum Internacional	http://vademecum.medicom.es
Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS	https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new
EMEA	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Micromedex	http://www.thomsonhc.com/home/dispatch
Base de datos de medicamentos aprobados por la FDA	http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm
Drug Information Online	http://www.drugs.com/
RxList . The internet drugs index	http://www.rxlist.com/drugs/alpha_a.htm
AHFS Drug Information	http://www.ahfsdruginformation.com/
Base de datos de medicamentos aprobados por la MHRH	http://www.mhra.gov.uk/Publications/PublicAssessmentReports/A-Zlisting/index.htm
BIAM	http://www.biam2.org/accueil.html
Medicamentos huérfanos ORPHANET	http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs.php?lng=ES
Cancer Drug Manual	http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/default.htm

Las bases de datos de medicamentos constituyen la fuente de información más empleada en el mundo farmacéutico. Contienen información farmacológica y terapéutica de los principios activos y de las especialidades farmacéuticas. Las agencias reguladoras y de evaluación de medicamentos (AMPS, EMEA, MHRH, FDA) son fuentes que nos proporcionan información exhaustiva sobre las especialidades farmacéuticas comercializadas en cada país. Disponen de las fichas técnicas de medicamentos que además de suministrar información farmacoterapéutica, describen la com-



posición cualitativa relativa a los excipientes que contienen. Dicha información es primordial en todos aquellos casos en los que se utiliza una especialidad farmacéutica como materia prima.

Organismos oficiales y páginas institucionales

Descripción	Link
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AMPS)	http://www.aemps.es/
Agencia Europea de Medicamentos (EMA)	http://www.ema.europa.eu
Food and Drug Administration (FDA)	http://www.fda.gov/
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency UK (MHRA)	http://www.mhra.gov.uk
Organización Mundial de la Salud (OMS)	http://www.who.int
Health Canada	http://www.hc-sc.gc.ca/
Department of Health and Ageing of Australia	http://www.health.gov.au/

Comisiones internacionales

Descripción	Link
IPEC Federation. International Pharmaceutical Excipients Council	http://www.ipefed.org/
ICH. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	http://www.ich.org/home.html

Sociedades científicas y asociaciones profesionales

Descripción	Link
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria SEFH	http://www.sefh.es/
Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas	http://www.aeff.es/
Asociación Profesional Independiente de Farmacéuticos Formuladores APROFARM	http://aprofarm.org/
Asociación de Formulistas de Andalucía	http://www.formulistasdeandalucia.es/
Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria	http://www.aefi.org/
The International Academy of Compounding Pharmacists	http://www.iacprx.org/site/PageServer?pagename=home_page
The International Society of Pharmaceutical Compounding (ISPhC)	http://www.isphc.com
The American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)	http://www.ashp.org/



Revisiones sistemáticas

Descripción	Link
The Cochrane Collaboration	http://www.cochrane.org/
La Biblioteca Cochrane Plus	http://www.bibliotecacochrane.com/

Revistas electrónicas

Descripción	Link
International Journal of Pharmaceutical Compounding	http://www.ijpc.com/
Contemporary Compounding (Columna regular de U.S.Pharmacist)	http://www.uspharmacist.com/department/d/contemporary_compounding/
Americam Journal of Health System Pharmacy	http://www.ajhp.org/
The Annals of Pharmacotherapy	http://www.theannals.com/
The Canadian Journal of Hospital Pharmacy	http://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp
Farmacia Hospitalaria	http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/revista.php
Atención Farmaceutica	http://www.farmclin.com/
Revista de la OFIL	http://www.revistadelaofil.org/

Boletines electrónicos

Descripción	Link
Secundum Artem	http://www.paddocklabs.com/
Compounding Today Newsletter	http://compoundingtoday.com/Newsletter/
ASHP Technical Assistance Bulletin	http://www.ashp.org/Import/PRACTICEANDPOLICY/PolicyPositionsGuidelinesBestPractices/BrowsebyDocumentType/TechnicalAssistanceBulletins.aspx

Documentos de consenso

Descripción	Link
The ASHP Discussion Guide for Compounding Sterile Preparations	http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/HACC_797guide.pdf
ASHP Guidelines on Pharmacy-Prepared Ophthalmic Products	http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/BP07/Prep_Gdl_Ophthal.pdf
ASHP Technical Assistance Bulletin on Compounding nonsterile products in pharmacies	http://www.ashp.org/s_ashp/docs/files/BP07/Prep_TA_B_Nonsterile.pdf



Farmacopeas

Descripción	Link / Observaciones
Real Farmacopea Española	Gratuita online hasta la publicación de la 4ª Edición : http://www.aemps.es/profHumana/farmacopea/rfe/solitud_3aEd_RFE_formaElec.htm
Farmacopea Europea	http://www.edqm.eu/en/EuropeanPharmacopoeia1401.html Hasta el 2009 disponible y gratuita en : http://online6.edqm.eu/phpdownload
Farmacopea Internacional (OMS)	Gratuita : http://apps.who.int/phint/en/p/about/
USP-NF (The United States Pharmacopeia– National Formulary)	http://www.usp.org/USPNF/

Formularios

Descripción	Link
Generales	
Formulaire Thérapeutique Magistral (FTM). AFMPS	http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/FTM_Pharmaciens_Edition_2010_tcm291-121380.pdf
Cuadernos de Formulación Magistral. Hospital Son Dureta	http://usuarios.multimania.es/magistralia/
Organización Farmacéutica Colegial	http://www.portalfarma.com
Fórmulas orales líquidas	
Formulario del Grupo Español de Farmacia Pediátrica. SEFH	http://www.sefh.es/gefp_formulas.php?
Formulación en Farmacia Pediátrica. Manuela Atienza	http://www.manuelaatienza.es/
Pharmainfotech: Formulaciones orales líquidas	http://pharminfotech.co.nz/manual/Formulation/mixtures/index.htm
The Hospital for Sick Children (SickKids)	http://www.sickkids.ca/pharmacy/compounding-service/index.html
The Nationwide Children's Hospital	http://www.nationwidechildrens.org/outpatient-pharmacy-services
Our Lady's Children's Hospital	http://www.olhsc.ie/Departments/Pharmacy/ExtemporaneousCompounding/
Dermatología	
Especialistas en Dermatología	http://www.especialistasdermatologia.com/



Dilución, estabilidad y compatibilidad de medicamentos por vía parenteral

Descripción	Link
STABILIS : Base de datos sobre estabilidad y compatibilidad de medicamentos inyectables	http://www.stabilis.org/ http://www.infostab.com/
INFOSTAB	http://www.infostab.com
Sdrivers (Palliative Care Matters)	http://www.pallcare.info/mod.php?mod=sdrivers&sdop=searchform
Thériaque: Incompatibilidad fisicoquímica de la base de datos de medicamentos franceses	http://www.theriaque.org/compatibilites/incompatibilites/home.cfm
STABFORUM database. Stability date for drugs admixed in Baxter devices	http://www.stabforum.com/
ConComp-Container Compatibility	http://www.concomp-partner.com
Global RPh Dilución medicamentos citostáticos	http://www.globalrph.com/oncology_dilution.htm
Global RPh Dilución medicamentos intravenosos	http://www.globalrph.com/index_dilution_orig
Hospital Universitario Son Espases: Guía de Administración de Medicamentos por Vía Parenteral	htm http://www.elcomprimido.com/FARHSD/GAP_HUSD_EDICION6_2010_INTERNET/A_INICIO_GAP
RPhWorld.com – Parenteral therapy. portal de sitios web sobre terapia parenteral	htm http://www.rphworld.com/pharmacist/link-362.html
Portal de fuentes de información sobre compatibilidad y estabilidad de medicamentos parenterales de la universidad de Dalhousie de Canadá	http://dir.pharmacy.dal.ca/compat.php

Infostab es una asociación francesa sin ánimo de lucro que tiene como objetivo promover el uso correcto de los fármacos inyectables en los hospitales (preparación, administración, estabilidad y compatibilidad). La asociación publica una base de datos internacional sobre estabilidad y compatibilidad de fármacos inyectables, STABILIS. Sdrivers es una base de datos de Palliative Care Matters dedicado a los profesionales de la salud en Cuidados Paliativos. Proporciona referencias bibliográficas sobre la compatibilidad de combinaciones de medicamentos que pueden ser administrados por infusión subcutánea continua. ConComp-Container Compatibility de laboratorios Braun suministra información sobre la compatibilidad de un principio activo determinado con los diferentes materiales de los contenedores disponibles en el mercado.

Laboratorios autorizados en España para la comercialización de materias primas

Laboratorio	Link
Acofarma	http://www.acofarma.co
Fagron	http://www.fagron.es/farmacia/index.php



Guinama	http://www.guinama.com/
Cofares	http://www.cofares.es/
Farma-Química Sur SL	http://www.farmaquimicasur.com/

Los laboratorios autorizados en España para la distribución de materias primas de uso humano aportan información técnica on-line muy útil para una Unidad de Farmacotecnia. Indican propiedades físico-químicas, características de manipulación y conservación, peligrosidad, usos terapéuticos, composición de fórmulas magistrales y boletines de análisis. Algunos de ellos también nos permiten hacer la adquisición de materias primas de forma electrónica.

Productos químicos

Descripción	Link
Portal información REACH-CLP	http://www.portalreach.info/
Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas	http://echa.europa.eu/home_es.asp
Laboratorios	Link
Merck	http://www.merck.es/es/index.html
Sigma-Aldrich	http://www.sigmaaldrich.com/spain.html

REACH es el Reglamento europeo relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos y que tiene como principal objetivo garantizar un alto nivel de protección de la salud humana y el medio ambiente. Desde su entrada en vigor (1 de junio de 2007) introduce la obligación de efectuar un registro de todas las sustancias químicas que se comercializan dentro del territorio de la Unión Europea.

5.5 Otros recursos electrónicos y web 2.0

Listas de distribución de correo electrónico

Una lista de distribución de correo electrónico es una de las mejores formas de comunicación y colaboración entre profesionales y especialistas de un determinado sector que existen en la red. Es un recurso excelente para conseguir y compartir información entre usuarios con intereses comunes independientemente de la ubicación geográfica donde desempeñe su práctica laboral. Cuando un usuario envía un mensaje a la dirección de la lista



al cual está suscrito, el servidor donde ésta se aloja lo distribuye automáticamente al resto de los usuarios que pertenecen a la lista. Y viceversa, todos los mensajes que el resto de usuarios envíen a la lista los recibiremos en nuestra bandeja de entrada de correo electrónico. La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria posee una lista de distribución en la que las preguntas mas frecuentemente solicitadas, en los dos últimos años, están relacionadas con la Unidad de Farmacotecnia y mezclas parenterales. Así a lo largo del 2010 y 2011 hemos visto cómo se han resuelto casi a diario temas relacionados con la localización de materias primas, composición, protocolos normalizados de trabajo, caducidad de fórmulas magistrales y estabilidad de mezclas parenterales.

Web 2.0

La evolución de Internet no has llevado a unas plataformas de trabajo conocidas como la Web 2.0. Se caracterizan por la participación y la colaboración entre los usuarios de Internet y está comúnmente asociado con aplicaciones web que facilitan el compartir información y la interoperabilidad así como el diseño centrado en el usuario. Los sitios Web 2.0 actúan más como puntos de encuentro permitiendo la participación activa de los usuarios, a través de opciones que le dan al usuario voz propia en la web, pudiendo administrar sus propios contenidos, opinar sobre otros, enviar y recibir información con otras personas de su mismo estatus o instituciones que así lo permitan. Así se han desarrollado nuevas aplicaciones que nos permiten colaborar y compartir información de forma sencilla. Ejemplos de la Web 2.0 son los blogs, Wikis, redes sociales, RSS, motores de búsqueda cooperativos, etc.

A modo de ejemplo citamos algunos blogs relacionados con la elaboración de fórmulas magistrales y mezclas parenterales.

Blogs	
Descripción	Link/Formato
Estabilidad de Medicamentos Manipulados (Servicio de Farmacia Hospital Universitario Antonio Pedro)	http://medicamentosmanipulados.blogspot.com/
Buscando la fórmula (Servicio de Farmacia Complejo Hospitalario de Pontevedra)	http://buscandolaformula.blogspot.com/
El blog del Dr. Alfá	http://doctoraliaf.blogspot.com/



Aclaración: Se recomienda que todos los recursos electrónicos descritos en este capítulo sean revisados y actualizados periódicamente ya que tanto su estructura como su contenido, e incluso el link, pueden sufrir modificaciones a lo largo del tiempo.

Referencias Bibliográficas:

- Bravo R. La gestión del conocimiento en Medicina: a la búsqueda de la información perdida. *Anales Sis San Navarra* 2002; 25 (3): 255-272.
<<http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol25/n3/colab.html>> [Consulta: 16 junio 2011].
- García M, Puig M, Mateu MS, Bonet M. Fuentes de información de medicamentos. En: Carnicero J (Coordinador). *La gestión del medicamento en los Servicios de Salud. Informes SEIS (8)*. Pamplona: Sociedad Española de Informática de la Salud, 2008. Disponible en: <<http://www.seis.es/documentos/informes/secciones/adjunto1/03%20-%20FUENTES%20DE%20INFORMACION.pdf>> [Consulta: 16 junio 2011].
- Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the "5S" evolution of information services for evidence-based health care decisions. *ACP J Club*. 2006;145(3):A8.
- Juárez Giménez JC. Fuentes de información biomédica. Cedimcat.
<<http://www.cedimcat.info/html/es/dir2471/doc26734.html>> [Consulta: 16 junio 2011].
- Echevarría M. *Evaluación de recursos médicos en Internet*. 11 feb. 2002. (UAM). Disponible en: <http://www.powershow.com/view/27dbb4-OTU2M/EVALUACION_DE_RECursos_MEDICOS_EN_INTERNET_flash_ppt_presentation> [Consulta: 16 junio 2011].
- González de Dios J, Sempere AP, Alexandre-Benavent R. Las publicaciones biomédicas en España a debate (II): Las 'revoluciones' pendientes y su aplicación a las revistas neurológicas. *REV NEUROL* 2007;44:101-112.
<<http://www.publicacions.ub.es/refs/Articles/pubiomedicas2.pdf>> [Consulta: 16 junio 2011].
- Piramide de Haynes. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario La Mancha Centro.
<http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/index.php?option=com_content&view=article&id=241&Itemid=275> [Consulta: 16 junio 2011].
- García Rojo M. El punto de vista del usuario profesional: calidad del contenido. En: *Luces y sombras de la información de salud en Internet*. Pamplona: Sociedad Española de Informática de la Salud (SEIS); 2002.
<<http://www.seis.es/documentos/informes/secciones/adjunto1/CAPITULO4.pdf>> [Consulta: 16 junio 2011].
- Pinto Molina M. Calidad y evaluación de los contenidos electrónicos.
<http://www.mariapinto.es/e-coms/eva_con_elec.htm> [Consulta: 15 junio 2011].
- Comisión de las comunidades europeas. eEurope2002: Criterios de calidad para los sitios web relacionados con la salud [en línea]. Disponible en: <<http://wma.comb.es/Upload/Documents/eEurope2002.pdf>> . [Consulta: 15 junio 2011].
- Conesa Fuentes C; Aguinaga Ontoso E. "Evaluación de la calidad de las páginas web con información sanitaria: una revisión bibliográfica". BiD. *Textos universitarios de biblioteconomía i documentació*. Disponible en: <<http://www.ub.edu/bid/23/conesa2.htm>> [Consulta: 17 marzo 2010].

Capítulo 9 Información al paciente en Formulación Magistral

Ana Ballester Viéitez

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Información al paciente en formulación magistral
- 3. Recomendaciones generales según formas farmacéuticas
- 4. La formulación magistral y la utilización de medicamentos en situaciones especiales
- Anexos
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

Una de las prioridades del farmacéutico debe ser suministrar a los pacientes información imparcial y eficaz sobre los medicamentos que recibe; de hecho, información eficaz para el paciente se define como: “La información que aumenta los conocimientos del paciente y su manera de comprender el tratamiento, facilita el automanejo de las enfermedades y favorece los resultados”¹.

Para el paciente es importante estar informado sobre los distintos tratamientos disponibles, su eficacia, los riesgos que implican y sus efectos en su estilo de vida. Por tanto, el objetivo primordial de la información de medicamentos al paciente debe ser ayudarle a lograr un uso seguro y eficaz de los mismos. El suministro de información relevante y personalizada puede influir positivamente en el cumplimiento del tratamiento.

Teniendo en cuenta que hoy en día los pacientes tienen acceso a un número elevado de fuentes de información, no todas ellas fiables, el papel del farmacéutico cobra aún mayor importancia, actuando como guía e intérprete y ayudando, si fuera necesario, a resaltar aquella información veraz de la que pueda resultar superflua o incluso perjudicial para los intereses del propio paciente.

Las fuentes de información sobre medicamentos accesibles para el paciente se pueden clasificar en:

- Verbal, aportada por parte de los profesionales de la salud.
- Prospectos suministrados con los medicamentos.
- Información escrita sobre medicamentos, concebida para pacientes y organizaciones de profesionales de la salud, organizaciones sanitarias, etc...
- Internet y otras herramientas electrónicas.

Esta información dirigida al paciente debe suministrarse tanto de manera escrita como oral. Realmente la información oral sigue siendo la mayoritaria y preferida por los pacientes; sin embargo en muchos casos debe completarse con información escrita, de tal manera que ambas deben guardar estrecha relación entre sí. En cualquier caso, la información escrita nunca debe sustituir a la oral, sino que ambas deben ser complementarias.

Este suministro de información, oral y escrita, debe llevarse a cabo en un entorno físico adecuado, primando la privacidad del paciente, e incluso sugiriendo conversación telefónica si por cuestiones de espacio, esa privacidad imprescindible no fuera posible².



Según la Declaración de principios sobre la información sobre medicamentos a los pacientes hecha por la Federación Farmacéutica Internacional (FIP), “es responsabilidad del farmacéutico garantizar que la información que suministra es objetiva, comprensible, no promocional, precisa y adecuada. El farmacéutico puede, además, adjuntar material escrito a los medicamentos a modo de documento recordatorio que sirva de complemento a la información oral suministrada al paciente.”²

2. Información al paciente en formulación magistral

Es frecuente que las fórmulas magistrales y preparados oficinales dispensados en las oficinas de farmacia y servicios de farmacia hospitalarios vayan desprovistas de información acerca del medicamento que se está dispensando. En esta situación el paciente puede encontrarse ante una falta de información acerca del medicamento que le han prescrito, hecho que no sucede con una especialidad farmacéutica comercial. Si bien algunos autores consideran como una posible ventaja para pacientes hipocondríacos el hecho de que las fórmulas magistrales no lleven prospecto³, es precisamente esto lo que provoca la necesidad de acentuar aún más la información proporcionada cuando dispensamos una fórmula magistral y hacer lo posible por subsanar esta falta de información. Hay que tener en cuenta que una buena información proporciona confianza al paciente.

La *Ley 25/1990 del Medicamento*, en sus artículos 35.4 y 36 refleja esta necesidad: “(...) las fórmulas magistrales / preparados oficinales irán acompañados del nombre del farmacéutico que los prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización”⁴.

Asimismo, el *Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales* hace referencia a la información que debe ser suministrada al paciente: “En el acto de la dispensación de la fórmula magistral o del preparado oficial, el farmacéutico proporcionará al paciente la información oral y escrita necesaria y suficiente, para garantizar su correcta identificación, conservación y utilización, así como la adecuada observancia del tratamiento.

Esta información estará constituida por los datos que figuren en la etiqueta y por los que se incluyan en el prospecto, que deberán ser confor-



mes al contenido de las monografías del Formulario Nacional⁵”.

Con respecto al etiquetado, este mismo Real Decreto lo contempla de la siguiente manera:

- “1. Las etiquetas de los envases de fórmulas magistrales y preparados oficinales se ajustarán a los modelos establecidos en el Formulario Nacional, estarán expresados en caracteres fácilmente legibles, claramente comprensibles e indelebles y contendrán los siguientes datos en el acondicionamiento primario:
 - a. Denominación del preparado oficial o, en su caso, de la fórmula magistral tipificada, que deberá coincidir con la establecida en el Formulario Nacional.
 - b. Composición cualitativa y cuantitativa completa, al menos, de los principios activos y de los excipientes de declaración obligatoria.
 - c. Forma farmacéutica, vía de administración y cantidad dispensada.
 - d. Número de registro en el Libro Recetario o soporte que lo sustituya, de acuerdo con la legislación vigente.
 - e. Número de lote, en el caso de preparados oficinales.
 - f. Fecha de elaboración y plazo de validez o fecha de caducidad.
 - g. Condiciones de conservación, si procede.
 - h. Nombre y número de colegiado del facultativo-prescriptor, para las preparaciones que precisen receta.
 - i. Nombre del paciente en el caso de las fórmulas magistrales.
 - j. Oficina de farmacia o servicio farmacéutico dispensador: nombre, dirección y número de teléfono.
 - k. Advertencia: manténgase fuera del alcance de los niños.
2. Cuando la dimensión del envase no permita la inclusión en su etiqueta de todos los datos anteriores, figurarán, como mínimo, los siguientes:
 - a. Denominación del preparado oficial o, en su caso, de la fórmula magistral tipificada, que deberá coincidir con la establecida en el Formulario Nacional.
 - b. Composición cualitativa y cuantitativa completa, al menos, de los principios activos y de los excipientes de declaración obligatoria.
 - c. Vía de administración, si puede existir confusión.
 - d. En el caso de fórmulas magistrales, número de registro del Libro Recetario o del soporte que lo sustituya de conformidad con la legislación vigente.



- e. Número de lote, en caso de preparados oficinales.
 - f. Fecha de elaboración y plazo de validez o fecha de caducidad.
 - g. Identificación de la oficina de farmacia o servicio farmacéutico dispensador.
3. El resto de los datos que no se hayan podido incluir en el etiquetado se entregarán junto con la información escrita o prospecto dirigido al paciente que deberá acompañar a la dispensación de la fórmula magistral o preparado oficial²⁵.

Como se ha comentado anteriormente, además de la información oral correspondiente, la fórmula magistral debe dispensarse acompañada de información escrita. En estudios realizados sobre envases de medicamentos se ha visto que en un 17% de los casos los pacientes no entienden las instrucciones de administración⁶. Por este motivo hay que tener en cuenta que la redacción de esta hoja de información debe ser completa, y al mismo tiempo, clara y concisa, utilizando un lenguaje comprensible, evitando el uso de palabras y expresiones demasiado técnicas y evitando también que resulte excesivamente extensa. Al paciente debe resultarle interesante y atractiva. No debemos olvidar que nuestro propósito es que el paciente pueda obtener la información que necesita del medicamento que le ha sido prescrito.

Existe también la posibilidad de que el paciente rechace nuestro asesoramiento², por motivos de distinta índole, hecho que debe respetarse. Ante esta situación podemos emplazar al paciente a recibir la información oral en otro momento (le indicaremos la forma de hacerlo: vía telefónica, volviendo a la consulta, etc,...) y, en cualquier caso, suministraremos la información escrita por si el paciente decide consultarla más adelante.

En una hoja de información al paciente a tratamiento con una fórmula magistral o preparado oficial deberían constar los siguientes apartados^{7, 8, 9, 10}:

1. Oficina de farmacia o servicio farmacéutico dispensador, incluyendo nombre, dirección y número de teléfono.
2. Presentación: Nombre de la fórmula, concentración o dosis y forma farmacéutica, por ejemplo: cromoglicato cápsulas de 200mg, espironolactona 1mg/mL jarabe, colirio de metilprednisolona 0,5%.
3. Composición cualitativa y cuantitativa completa, al menos de los principios activos y excipientes de declaración obligatoria.
4. Vía de administración.
5. Indicaciones del medicamento formulado y los posibles beneficios



para la patología sobre la que actúa (“¿para qué sirve este medicamento?”).

6. Posología y normas para la correcta administración. En este apartado se pueden incluir una serie de recomendaciones de carácter general, aquellas propias de la forma farmacéutica (según sea una solución, pomada, cápsulas) y las propias del medicamento.
7. Condiciones de conservación: protección frente a la luz y humedad (“mantener en lugar fresco y seco”), temperatura de almacenamiento. En el caso de medicamentos termolábiles será preciso señalar la importancia de no romper la cadena de frío. Hay que destacar que en formulación magistral la caducidad de los preparados es mucho más corta y frágil que en el caso de una especialidad farmacéutica. En muchas ocasiones no se utilizan conservantes (como en algunas formulaciones para pediatría o para pacientes alérgicos) por lo que este apartado de conservación presenta una especial relevancia. Una mala conservación de la fórmula puede convertirla en ineficaz, provocar la aparición de algún efecto adverso o favorecer la contaminación microbiana de la misma, con el consiguiente riesgo para el paciente.
8. Precauciones (si procede): deben resaltarse premisas importantes como el contenido en lactosa, o qué debe hacer el paciente si olvida una toma.
9. Interacciones: sólo es preciso mencionar aquéllas más relevantes por su importancia y/o frecuencia. Si fuera necesario, en este apartado se debe incluir información acerca de posibles interacciones con alimentos en general (administrar en ayunas o no) o con algún alimento en particular (no tomar con leche, evitar alimentos con taninos, etc).
10. Efectos secundarios del tratamiento (si procede): se trata de explicar de forma sencilla qué efectos adversos pueden aparecer como consecuencia del tratamiento y qué debe hacer el paciente en caso de que aparezcan (suspender el tratamiento o por el contrario continuar con él, consultar con el médico o farmacéutico). Deben mencionarse tan solo aquellos efectos adversos más frecuentes; no se trata de atemorizar al paciente, ya que éste podría rechazar el tratamiento, sino solo de proporcionarle información.
11. Advertencia común: “Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños”.



12. Advertencias especiales, si la naturaleza del medicamento así lo requiere, se puede incluir información adicional como:

- Duración del tratamiento cuando deba ser limitado.
- Precauciones de empleo en grupos especiales de población (niños, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, ancianos, deportistas, patologías específicas).
- Posibles contraindicaciones.
- Efectos del medicamento sobre la capacidad de conducción de vehículos o de manipulación de maquinaria pesada.
- Medidas que se deben adoptar en caso de sobredosis.

Además, en las hojas de información al paciente pueden aparecer mensajes de carácter general, válidos para cualquier fórmula, como las que se citan a continuación:

“Es importante que lea y entienda la información que le proporciona su farmacéutico. No tire esta hoja de información, podría necesitar consultarla en un futuro”.

“Ante cualquier duda, debe consultar con su médico o farmacéutico”.

“Este medicamento se le ha prescrito a usted y para su enfermedad; no lo recomiende a otra persona”: si bien esta recomendación es importante para cualquier medicamento, aún lo es más en el caso de las fórmulas magistrales, que se pautan de manera individualizada teniendo en cuenta las características morfológicas, fisiológicas y patológicas de cada paciente.

Sería conveniente incluir un apartado que hiciese referencia a la importancia de la higiene en la manipulación de las fórmulas magistrales. Muchas de ellas se presentan en envases multidosis (por ejemplo colirios o fórmulas extemporáneas líquidas para pediatría) que deben abrirse y cerrarse repetidas veces a lo largo del tratamiento, con el consiguiente riesgo de contaminación microbiana si no se manipulan adecuadamente.

Véase en el Anexo 1 un modelo de hoja de información al paciente para una fórmula magistral.

3. Recomendaciones generales según formas farmacéuticas

Algunas recomendaciones son inherentes a la forma farmacéutica en sí, más que al propio medicamento. En este apartado se sugieren algunas advertencias específicas para cada una de ellas, en especial aquéllas que



se dispensan desde el servicio de farmacia hospitalaria a pacientes ambulatorios⁶.

Formas farmacéuticas orales sólidas, fundamentalmente cápsulas

- Conservar en lugar fresco y seco, fuera del alcance de la luz solar directa.
- Las cápsulas deben acompañarse con la ingesta de líquido, preferentemente agua.
- La posición del paciente debe ser vertical, y si estuviera encamado se recomienda que se incorpore, aunque fuera ligeramente, para la administración.

Formas farmacéuticas orales líquidas: soluciones o suspensiones

- Sería conveniente indicar el número de mL por toma para cada caso concreto, dato que además debe figurar en la etiqueta de la fórmula. En cualquier caso el farmacéutico dispensador debe asegurarse de que el paciente o cuidador ha entendido correctamente la cantidad que debe administrar.
- Medir correctamente el volumen indicado haciendo uso de un dispositivo de medida, preferentemente jeringuillas (en vez de unidades de medida como cucharas o vasitos).
- Las formas líquidas tienen un periodo de validez más limitado que las sólidas; una vez abiertas pueden perder estabilidad.
- Mantener el envase abierto el menor tiempo posible.
- Se debe mantener siempre la boquilla y el cuello del envase limpios.
- En caso de suspensiones: agitar antes de usar.

Formas farmacéuticas tópicas

- En caso de aplicación con las manos, lavar adecuadamente antes y después de la administración.
- Cerrar bien los envases.
- No exponer a altas temperaturas.
- Si se observa un cambio en la apariencia de la fórmula o bien que desprende un olor diferente al habitual, no aplicar y desechar, o bien consultar con el servicio de farmacia.

Formas farmacéuticas oftálmicas

- Aplicar sin que el cuentagotas se ponga en contacto con la superficie del ojo.
- Los preparados oftálmicos son estériles, por lo que se pueden contaminar fácilmente una vez abiertos. Se recomienda acentuar las medi-



das de higiene y conservación.

- Aplicar las gotas en el saco conjuntival y parpadear para distribuir el medicamento por todo el ojo. Mantener los ojos cerrados 1-2 minutos para una correcta distribución.
- Anotar la fecha de apertura del envase. Una vez abierto, la caducidad será de 30 días.

En los Anexos 2 y 3 se muestran dos ejemplos concretos de hojas de información: fórmula magistral tópica y fórmula magistral oftálmica.

4. La formulación magistral y la utilización de medicamentos en situaciones especiales

Como cualquier especialidad farmacéutica, las fórmulas magistrales deben cumplir los criterios de eficacia y seguridad que establece la legislación vigente. Tal y como reconoce la *Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios*, la especificidad de una fórmula magistral reside en que su uso se destina a un paciente individualizado, y además, en que son elaboradas en las farmacias o servicios farmacéuticos de los hospitales. En esta elaboración han de emplearse sustancias de acción e indicación reconocidas en España, y si no fuera así, debe aplicarse el mismo régimen que para cualquier otro medicamento no autorizado¹¹.

Este régimen se recoge en el *Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales*; en el que se define el “uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas como el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada¹²”.

Como se ha comentado, estas circunstancias no afectan sólo a las especialidades farmacéuticas comercializadas, sino también a las fórmulas magistrales elaboradas en los servicios de farmacia¹³, fundamentalmente cuando se trata de la elaboración de fórmulas magistrales a partir de especialidades farmacéuticas. En este caso las posibilidades son:

- Elaboración de fórmulas magistrales a partir de especialidades farmacéuticas para una indicación diferente a las contempladas en la ficha técnica autorizada*.
- Elaboración de fórmulas magistrales a partir de especialidades farmacéuticas para una población diferente a la especificada en la ficha técnica autorizada*.



- Elaboración de fórmulas magistrales a partir de especialidades farmacéuticas para una vía de administración diferente a la recogida en la ficha técnica autorizada*.

(por la AEMPS o por la agencia reguladora del país de origen en el caso de medicamentos extranjeros)*

Por tanto en estas situaciones y, tal y como recoge el citado Real Decreto, será deber del médico responsable del tratamiento (en este caso del médico prescriptor de la fórmula magistral) informar al paciente en términos comprensibles y obtener su consentimiento informado¹².

El consentimiento informado es la aceptación, por parte del paciente, de un procedimiento diagnóstico o terapéutico, después de haber recibido una información adecuada para poder implicarse plenamente en la decisión final. Esta información debe incluir: descripción del tratamiento y sus objetivos, efectos secundarios del mismo, beneficios del tratamiento y posibles alternativas y sus riesgos. Además, el paciente debe ser consciente de su propia libertad, para reconsiderar en cualquier momento la decisión que haya tomado¹⁴.

En este sentido merece una mención especial la población pediátrica, por su alta frecuencia de uso de fórmulas magistrales. Los menores de edad, sobre todo en los primeros años de vida, no han desarrollado aún un sistema de valores ni la capacidad de enjuiciar para poder elegir. Esta situación requiere que las decisiones clínicas sean tomadas por otros, los padres o tutores, que van a decidir lo que el niño hubiera decidido de haber tenido edad suficiente o madurez para ello. La mayoría de edad sanitaria se establece en 16 años¹⁵.

Teniendo esto en cuenta, se proponen dos modelos de consentimiento informado, uno para la población adulta y otro específico para la población pediátrica (Anexos 4 y 5).

Si bien, como se ha visto, es deber del médico prescriptor proporcionar e informar acerca del consentimiento informado al paciente, no está de más que en el acto de dispensación de la fórmula le recordemos al paciente qué significa lo que ha firmado y con qué propósito. Es posible que al paciente le surjan dudas tras abandonar la consulta médica acerca de lo que acaba de firmar, por lo que debemos asegurarnos de que ha comprendido el significado del consentimiento informado y tenga clara su repercusión en el tratamiento.



Anexos

Anexo 1



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

**Complexo Hospitalario
de Pontevedra**
Pontevedra

SERVICIO DE FARMACIA

NOMBRE DE LA FÓRMULA Y PRESENTACIÓN

Composición

Vía de administración

Indicaciones

Posología y vía de administración

Normas para la correcta administración

Precauciones

Interacciones

Efectos secundarios

Advertencias especiales

Otras observaciones de interés

Condiciones de conservación

LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



Anexo 2



SERVIZO GALEGO de SAÚDE | **Complejo Hospitalario de Pontevedra**

SERVICIO DE FARMACIA

NITROGLICERINA GEL 0,2%

Composición

Nitroglicerina	200 mg
Propilenglicol	c.s.
Lactosa.....	c.s.
Gel de Carbopol 940 c.s.p.	100 g

Indicaciones:

Tratamiento de la fisura anal.

Posología:

El gel de nitroglicerina al 0,2% debe aplicarse vía rectal 2 veces por día en cantidad suficiente para cubrir la zona a tratar. El tratamiento no debe ser superior a 8 semanas.

Normas de correcta administración:

- Cuando vaya a utilizarlo mantenga el envase abierto el menor tiempo posible y asegúrese de que queda bien cerrado.
- Lave la zona previamente con agua y jabón.
- Lávese bien las manos antes y después de la utilización del preparado o emplee guantes para su administración.
- Si observa algún cambio en el aspecto de la fórmula consulte con su farmacéutico antes de continuar utilizándola.

Reproducción / embarazo / lactancia:

Contraindicado en el embarazo. Utilizar con precaución en la lactancia.

Geriatría:

Los pacientes geriátricos suelen ser más sensibles a los efectos hipotensores.

Efectos adversos:

Entre sus efectos secundarios destaca la cefalea (dolor de cabeza), que suele ser leve pero puede obligar a suspender el tratamiento.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes alérgicos a los nitratos, pacientes con anemia grave o hipotensión grave o que estén tomando preparados con sildenafilo (Viagra®).

Advertencias:

Deseche la medicación una vez finalizado el tratamiento.

Conservación:

Conservar en nevera.

LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



Anexo 3



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

**Complejo Hospitalario
de Pontevedra
Pontevedra**

SERVICIO DE FARMACIA

COLIRIO DE METILPREDNISOLONA 0,5%

Composición

Metilprednisolona	40 mg
Agua estéril	2 mL
BSS.....	6 mL

Indicaciones:

La metilprednisolona es un corticoide con propiedades antiinflamatorias y antialérgicas por lo que se emplea en el tratamiento de enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis alérgica o componente inflamatorio en el ojo seco.

Normas de correcta administración:

Con la cabeza inclinada hacia atrás, separar el párpado inferior e instilar las gotas en el saco conjuntival mientras se dirige la mirada hacia arriba. Cerrar suavemente los ojos y mantenerlos cerrados durante unos segundos.

En el caso de estar utilizando más de un fármaco oftálmico tópico, dichos productos deberán administrarse con un intervalo de al menos 5-10 minutos.

Por tratarse de un preparado estéril, **se recomienda seguir las siguientes instrucciones:**

1. Cada paciente utilizará su propio envase.
2. La aplicación del colirio se realizará con la máxima higiene: limpieza de manos y evitando en lo posible cualquier contacto del gotero con alguna superficie (incluido el ojo)
3. Después de cada aplicación debe cerrarse bien el envase.
4. Finalizado el uso establecido deberá desecharse el resto del preparado aunque no se haya consumido en su totalidad.

Contraindicaciones:

El uso prolongado de corticosteroides puede provocar en algunas personas aumento de la tensión ocular, por lo que su empleo deberá ceñirse estrictamente a lo indicado por el médico.

Conservación:

Conservar en nevera.

LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



Anexo 4



SERVIZO GALEGO de SAÚDE | **Complexo Hospitalario de Pontevedra**
Pontevedra

SERVICIO DE FARMACIA

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE ANTE TESTIGO

D. _____
con D.N.I. nº _____

DECLARO QUE:

_____ como médico especialista
en _____, en presencia del testigo

D/Dña _____,
con D.N.I. nº _____

Me comunica la posibilidad de recibir tratamiento con
_____ como fórmula
magistral.

Se me informa del tipo de medicamento qué es, de su mecanismo de acción, de los riesgos y beneficios que puedo obtener y de la alternativa de otro tipo de tratamiento. Soy consciente de que esta fórmula magistral puede tener algún efecto adverso no descrito anteriormente.

El recibir este tratamiento es voluntario y puedo renunciar a su administración en el momento que yo estime adecuado.

Firma del paciente:

Fecha



Anexo 5



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

**Complexo Hospitalario
de Pontevedra
Pontevedra**

SERVICIO DE FARMACIA

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL TUTOR / REPRESENTANTE LEGAL

D, _____,
con D.N.I. _____ como tutor / representante legal de

DECLARO QUE:

_____ como médico especialista
en _____, en presencia del testigo
D/Dña _____,
con D.N.I. nº _____ Me comunica la posibilidad de
que _____ (nombre de paciente) reciba tratamiento con
_____ como fórmula magistral.

Se me informa del tipo de medicamento que es, de su mecanismo de acción, de los riesgos y beneficios que se pueden obtener y de la alternativa de otro tipo de tratamiento. Soy consciente de que esta fórmula magistral puede tener algún efecto adverso no descrito anteriormente.

El recibir este tratamiento es voluntario y _____ (nombre de paciente) puede renunciar a su administración en el momento que se estime adecuado.

Firma del paciente:

Fecha



Referencias Bibliográficas:

1. Raynor et al; Health Technology Assessment 2007; 11 N° 5.
2. Declaración de principios sobre la información sobre medicamentos a los pacientes. Federación Farmacéutica Internacional (FIP), Basilea, Septiembre 2008.
3. Rosales Zabal, JM.; Muñoz Beltrán JC. Formulación magistral en atención primaria. Medicina de Familia (And) 2001; 2: 53-58
4. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, BOE, 22 de Diciembre de 1990, núm. 306.
5. Real Decreto 175/2001, de 23 de Febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales, BOE, 16 de Marzo 2001, núm. 65.
6. Estrada Campmany, M. Conservación y administración de medicamentos. Offarm 2006; 25(8): 70-77.
7. Cumbreño Barquero, S.; Pérez Higuero, F.L. Redacción de una hoja de información al paciente de una fórmula magistral. Offarm 2004; 23(7): 144-146.
8. Roca Massa, M. La unidad de farmacotecnia en los hospitales en el marco de la nueva legislación. En Farmacia Hospitalaria, Tomo I, 3ª edición. Madrid, Editorial SCM 2002; p.28-29.
9. González Fernández, M.A.; Villanueva Méndez, C.; Pedrero del Barrio, P.; Ros, F.; Llorente J., Jiménez Caballero, E. Información a pacientes en la dispensación de fórmulas magistrales. Farm Hosp 1998; 22 (3): 151-157.
10. PN/L/PG/007/00. (18) Formulario Nacional. 1ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
11. Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional, de 26 de julio, del Medicamento, BOE, 27 de Julio de 2006, núm. 178.
12. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, BOE, 20 de Julio, núm 174.
13. García P., Alonso J.M. El real decreto de medicamentos en situaciones especiales y la farmacotecnia hospitalaria. Farm Hosp. 2010;34(3): 103-105.
14. Rivarola Espinoza, J. Consentimiento informado en pediatría. Pediatr. (Asunción); 29(supl 1):10-11, 2002. <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=384697&indexSearch=ID>> Consulta: 22 junio 2011.
15. Martínez C. Consentimiento informado en menores. En: Mesa redonda: Problemas éticos y legales en Pediatría. Bol Pediatr 2009; 49: 303-306.

PARTE

2

LA FORMULACIÓN MAGISTRAL EN LA TERAPÉUTICA HOSPITALARIA

10. Formulación Magistral en Pediatría
11. Formulación Magistral en Dermatología
12. Formulación Magistral en Oftalmología
13. Formulación Magistral en Alergología

Capítulo 10 Formulación Magistral en Pediatría

Leticia Herrero Poch

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Fórmulas orales líquidas
 - 2.1 Composición de fórmulas orales líquidas
 - 2.2 Envasado, etiquetado y control de calidad
 - 2.3 Listado de fórmulas magistrales pediátricas ordenadas por grupo terapéutico
- 3. Fórmulas orales sólidas: cápsulas de gelatina
 - 3.1 Composición de cápsulas de gelatina rígida
 - 3.2 Excipientes de cápsulas de gelatina rígida
 - 3.3 Selección del tamaño de cápsula. Elaboración de las cápsulas
 - 3.4 Envasado, etiquetado y control de calidad
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

La mayor parte de los fármacos comercializados por la industria farmacéutica no se encuentran disponibles en formas de dosificación adecuadas para su administración a pacientes pediátricos. Esta situación determina la implicación del farmacéutico en la elaboración de fórmulas magistrales adaptadas a las necesidades de este grupo de pacientes, que cumplan los requisitos exigidos de calidad y seguridad¹.

Problemática en el desarrollo de fórmulas magistrales para pacientes pediátricos

El vacío terapéutico, que en ocasiones nos encontramos a la hora de tratar a un paciente pediátrico, es el que hace que contemos con la Formulación Magistral como único recurso. Siendo, en todo caso el farmacéutico elaborador, el máximo responsable, que sólo pretende prevenir la enfermedad y hacer un buen uso del medicamento².

La ausencia de especialidades farmacéuticas en esta población viene determinada principalmente por el rango de edad, desde recién nacidos pretérmino hasta los 18 años, lo que se traduce en una amplia variabilidad de sus características fisiológicas y actividad metabólica que poco se asemeja a las de los adultos. Estas diferencias repercuten en todas las fases del ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción). De ahí la importancia de establecer la posología de los fármacos teniendo en cuenta la edad, peso y superficie corporal así como peculiaridades concretas de cada paciente y de la patología a tratar³.

La vía oral es la más utilizada para la administración de medicamentos en pacientes pediátricos, debido no solamente a que se trata de la vía más fisiológica sino a que presenta indudables ventajas por su sencillez, seguridad y comodidad⁴.

Las formas líquidas orales son las mejor adaptadas para cumplir estos requisitos, si bien la información disponible acerca de la estabilidad de los fármacos y de su compatibilidad con distintas sustancias auxiliares y de sus propiedades organolépticas, es muy escasa, lo que dificulta su formulación¹.

La preparación farmacéutica más idónea para administrar medicamentos por vía oral a pacientes pediátricos de muy corta edad sería una fórmula líquida, cuyo único solvente sea el agua y el único soluto el principio activo. Sin embargo, muchos fármacos son inestables en vehículos acuo-



sos dificultando el desarrollo galénico y condicionando la estabilidad y la caducidad de la fórmula. De ahí la necesidad de incluir en la fórmula diferentes excipientes⁵.

Surge así la necesidad de elaborar formas farmacéuticas, más idóneas para el paciente pediátrico por su facilidad en la administración y ajuste posológico en función del peso y superficie corporal que no están disponibles por la industria y que además permitan elaborar una fórmula “a la carta”, de manera individualizada⁶.

Por todo ello, resulta imprescindible la preparación de formas de dosificación que conjuguen facilidad de administración, en especial en niños menores de 6 años que no pueden deglutir cápsulas o comprimidos, flexibilidad de dosificación, que permita la adaptación de la dosis a las características de cada paciente y una buena aceptación organoléptica⁷.

2. Fórmulas orales líquidas

La Farmacopea Europea define a las fórmulas orales líquidas como disoluciones, suspensiones o emulsiones que contienen uno o más principios activos en un vehículo apropiado⁸.

Las soluciones orales se presentan como:

- Soluciones límpidas, transparentes, incoloras o adecuadamente coloreadas, de sabor y olor agradable.
- Polvo, granulado o mezcla de ellos para disolver extemporáneamente mediante la adición de un volumen concreto de agua o un vehículo apropiado que le acompaña.

Dentro de las formas farmacéuticas de administración oral, la más favorable es aquella que dispone del principio activo en su forma activa, en solución y que atraviesa la membrana biológica mediante un transporte pasivo⁹.

Las formas líquidas han desempeñado un importante papel que se ve justificado por sus múltiples **ventajas**⁴:

- Aceptadas por un sector de pacientes con dificultades de deglución (lactantes, niños, ancianos).
- Permite adaptar la posología siguiendo la indicación médica.
- Camuflan características organolépticas desagradables del principio activo mediante la edulcoración, aromatización y coloración.



- En disolución, la forma farmacéutica, consigue atenuar el poder irritante del principio activo sobre la mucosa y favorecer la disolución mejorando la acción terapéutica.

Por el contrario también las formas líquidas presentan algunos inconvenientes:

- Volumen de principio activo mayor que en forma sólida.
- Problema de incompatibilidad e inestabilidad fisicoquímica y galénica.
- Caducidad más corta.
- Contaminación microbiológica.

El sabor desagradable se aprecia más fácilmente.

2.1 Composición de fórmulas orales líquidas

La mayoría de las fórmulas orales líquidas no se formulan únicamente con un principio activo y un vehículo. En muchas ocasiones se necesitan además coadyuvantes para desempeñar y lograr diferentes objetivos:

- Solubilizar el fármaco.
- Soluciones compatibles con el medio fisiológico.
- Impedir el crecimiento microbiano.
- Asegurar la estabilidad de las sustancias disueltas (retardando la hidrólisis y la oxidación).
- Favorecer la palatabilidad y la aceptación del medicamento por el paciente.

En este sentido, es preciso indicar que los excipientes de uso habitual en este tipo de formulaciones no están exentos de efectos adversos y algunos están contraindicados para ciertos subgrupos de pacientes infantiles, en especial, neonatos y lactantes, por el deficiente desarrollo de su sistema metabólico¹⁰.

Excipientes

Debido a la problemática ya presentada de los excipientes, a continuación se detallan los más utilizados en fórmulas orales líquidas destinadas a pacientes pediátricos.

A. Disolventes y cosolventes

Los disolventes son los componentes mayoritarios de las formas orales líquidas, tanto si se trata de sistemas de disolución como de sistemas de suspensión⁸.



- **Disolventes**

- **Agua:**

El disolvente o vehículo más utilizado es el agua. Es insípida, carece de capacidad irritante y su perfil fármaco-toxicológico la convierte en ideal para este fin¹¹.

Desde un punto de vista galénico, una solución es una dispersión homogénea de al menos un principio activo en un disolvente que ha de ser fisiológicamente compatible. Resulta, pues, evidente que el disolvente de elección habría de ser el agua, concretamente agua purificada o destilada, como describe la Real Farmacopea Española.

La utilización del agua como disolvente presenta también algunas limitaciones: una mayor predisposición al crecimiento microbiano y la insolubilidad de principios activos más o menos lipófilos. En este último caso es posible formular soluciones orales recurriendo al empleo de otros cosolventes como los que se detallan a continuación¹².

- **Cosolventes**

- **Etanol 95%:**

El etanol se utiliza con mucha frecuencia como cosolvente y como conservante en formas de dosificación líquidas. Su empleo acarrea dos problemas en pacientes infantiles: intoxicación aguda y crónica. La Academia Americana de Pediatría ha establecido, como concentración plasmática máxima de etanol a nivel pediátrico, la de 25 mg/100 ml¹³. Para su cálculo se propone la siguiente expresión¹⁴.

$$\text{Conc. plasm. de etanol = } \frac{(\text{vol. fármaco X \% de alcohol en el fármaco v/v X 0,79})}{(\text{0,6 x peso del pac. en Kg})} \text{ (mg/100mL)}$$

0,79: densidad específica del etanol.

0,6: volumen de distribución del etanol.

De acuerdo con ello, concluye que los productos destinados a niños menores de 6 años no deben contener alcohol, no sobrepasar el 5% v/v para niños entre 6 y 12 años y el 10% en el caso de niños mayores de 12 años¹⁵.

- **Propilenglicol:**

Se utiliza con frecuencia en el caso de formulaciones que contengan fármacos muy poco solubles en agua, como por ejemplo corticoesteroides, sulfamidas o ciertas vitaminas.



Los pacientes pediátricos con edad inferior a 4 años tienen una actividad muy reducida de la alcohol deshidrogenasa, por lo que el propilenglicol tiende a acumularse en su organismo. De hecho, en neonatos su semivida de eliminación es de 16,9 horas frente a las 5 horas en pacientes adultos. Por ello, el propilenglicol no debe incorporarse a preparados destinados a niños menores de 4 años y para el resto de los pacientes, la dosis máxima recomendada es de 25 mg/kg de peso corporal¹⁵.

- Polietilenglicol:

Aunque su toxicidad es relativamente baja, como consecuencia de una reducida biodisponibilidad oral y que se excreta mayoritariamente en forma inalterada por vía renal, se han descrito algunas reacciones adversas importantes por lo que la dosis máxima diaria recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal¹⁵.

- Glicerol:

Además de cosolvente, se incorpora en algunos preparados por su capacidad edulcorante, viscosizante y conservante. Por encima de dosis diarias orales de 1,0-1,5 g/kg de peso corporal puede ocasionar la aparición de importantes efectos adversos¹⁵.

En la Tabla 1, se describen los principales efectos adversos de los cosolventes indicados, dosis máximas autorizadas, así como efectos adversos y contraindicaciones en función de la edad del paciente.

Tabla 1. Excipientes con acción disolvente

Cosolventes	Dosis máxima	Efectos adversos	Contraindicado
Etanol 95%	25 mg/100mL ([] plams)	Depresión medular y respiratoria, letargia, amnesia, hipotermia, hipoglucemia y colapso cardiovascular.	< 6 años
Propilenglicol	25 mg/kg	Depresión SNC, ototoxicidad, fallo renal y cardíaco, hiperosmolaridad.	< 4 años
Polietilenglicol	10 mg/kg	Laxante y nefrotoxicidad.
Glicerol	1,0-1,5 g/kg	Dolor de cabeza, náuseas, vómitos, sed e hipoglucemia.

B. Edulcorantes

La incorporación de agentes edulcorantes a este tipo de formulaciones proporciona no sólo el previsible sabor dulce, sino también efectos viscosizantes y conservantes.



- Sacarosa:

Es el edulcorante por antonomasia. Es inodora, de sabor dulce y muy soluble en agua. En formulación magistral es el componente mayoritario de los jarabes⁴.

A nivel intestinal experimenta un proceso hidrolítico que genera fructosa y glucosa. Por ello, debe evitarse su incorporación a formulaciones destinadas a pacientes intolerantes a la fructosa y diabéticos. Además, en tratamientos prolongados, su uso resulta problemático por su conocida actividad cariogénica¹⁶.

- Fructosa:

La fructosa es un agente edulcorante más potente que la sacarosa o el sorbitol. Se usa en la elaboración de comprimidos, jarabes y soluciones como agente edulcorante y saborizante. Dosis elevadas administradas por vía oral pueden causar flatulencia, dolor abdominal y diarrea. La dosis máxima diaria recomendada es 25 g/día¹⁶.

- Sorbitol:

El sorbitol es un alcohol polihídrico con la mitad de poder endulzante que la sacarosa. Se absorbe pobremente desde el tracto gastrointestinal después de su administración oral o rectal. Es metabolizado en el hígado a fructosa y glucosa aunque pequeñas cantidades de sorbitol inalterado se excretan en la orina y en las heces.

Se usa como agente edulcorante en varios preparados farmacéuticos “sin azúcar” y en cantidades limitadas en productos para diabéticos, no provoca prácticamente aumento de la glucemia en el organismo y tiene casi el mismo poder energético que el de la glucosa. Un exceso de sorbitol por vía oral puede producir diarrea, flatulencia y distensión abdominal. Debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática¹⁵.

- Aspartamo:

El aspartamo es un edulcorante con un elevado poder endulzante, el doble que la sacarosa. Cada gramo tiene un poder energético de aproximadamente 4 Kcal.

No existen evidencias de que el uso de aspartamo produzca efectos graves para la salud, aunque existan personas que presenten una especial sensibilidad hacia este producto. En algunos casos se han producido dolores de cabeza, alteraciones neuropsiquiátricas o del comportamiento, síntomas gastrointestinales, hipersensibilidad o síntomas dermatológicos.



Debe evitarse su uso en pacientes con fenilcetonuria debido a que produce un aumento de la concentración de fenilalanina en plasma.

Una serie de ensayos clínicos en pacientes pediátricos ha permitido fijar la dosis máxima de aspartamo en 40 mg/kg de peso corporal¹⁵.

- Sacarina:

La sacarina cuenta con el mayor poder edulcorante. Se utiliza en preparados farmacéuticos, alimentación y bebidas y como sustituto del azúcar en preparaciones para diabéticos.

Raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad y fotosensibilidad. Al igual que el aspartamo, la sacarina también está contraindicada en pacientes con fenilcetonuria.

La dosis diaria máxima no debe superar los 2,55 mg/kg de peso corporal¹⁶.

Debido a que la sacarina ha sido el centro de severas controversias referentes a sus efectos tóxicos potenciales, más recientemente enfocados hacia sus efectos carcinogénicos, ha hecho que algunos países hayan establecido la necesidad de alertar a los usuarios llegando incluso a su completa restricción¹⁷.

- Glucosa:

Monosacárido que se encuentra en la naturaleza en su forma dextrógi-
ra, D-Glucosa, también denominada dextrosa. Además puede ser obtenido del metabolismo de la fructosa y de la hidrólisis de la sacarosa¹⁶.

Presenta un poder edulcorante de 0.7 y se estableció una dosis diaria máxima no superior a los 6 mg/Kg de peso corporal, para evitar la aparición de posibles efectos adversos como caries dental y obesidad. Debe ser evitado en pacientes diabéticos.

En la Tabla 2, se resumen las características de los anteriores agentes edulcorantes.

C. Aromatizantes

Los agentes aromatizantes disponibles permiten mejorar sensiblemente la palatabilidad de las fórmulas pediátricas. El principal inconveniente a la hora de llevar a cabo su incorporación a una formulación reside en que, habitualmente, presentan una composición compleja y mal conocida (no es infrecuente que en su composición estén presentes más de 30 entidades químicas) lo que encierra riesgos importantes para pacientes alérgicos, intolerantes, diabéticos, etc. Los aromatizantes más utilizados en formulación magistral son los de fresa, cereza, naranja y plátano¹⁶.

**Tabla 2. Excipientes con acción edulcorante**

Edulcorantes	Poder edulcorante	Dosis máxima	pH óptimo	Efectos Adversos	Incompatibilidad
SACAROSA	1.0	...	8-8.5	Caries	Intolerancia fructosa y diabéticos
FRUCTOSA	1.7	25 g/día	5.3	Flatulencia, dolor abdominal y diarrea	Intolerancia fructosa y diabéticos
SORBITOL	0.5	...	4-7	Flatulencia, distensión abdominal y diarrea	Insuficiencia hepática y/o renal
ASPARTAMO	1.5-2.0	40 mg/Kg	4.5-6	Cefalea, amnesia	Fenilcetonuria
SACARINA	2.5-5.0	2.5 mg/Kg	2	Urticaria y prurito	Fenilcetonuria
GLUCOSA	0.7	6 mg/kg	3.5-5.5	Caries	Diabéticos

D. Colorantes

Son sustancias que se utilizan para mejorar el aspecto de un medicamento y evitar confusión durante la fase de fabricación o en la administración. Además desde el punto de vista químico, es una clase muy heterogénea en cuanto a su origen: vegetal, animal o mineral¹⁰.

A pesar de que los pacientes pediátricos generalmente prefieren colores vivos y de que la lista elaborada por la FDA contiene más de 100 colorantes, la EMEA recomienda la no incorporación de este grupo de sustancias auxiliares a preparados pediátricos, ya que el principal riesgo está asociado con productos de origen natural donde los procesos de extracción puede dejar trazas de proteínas, que son las principales responsables de reacciones de hipersensibilidad y otros efectos adversos¹⁶.

E. Conservantes

Un conservador es, en el sentido farmacéutico habitual, una sustancia que previene o inhibe el crecimiento microbiano y puede ser agregado a las preparaciones farmacéuticas con este fin para evitar la degradación subsecuente de las preparaciones por acción de los microorganismos¹¹.

El grupo formado por el ácido benzoico y los benzoatos constituye uno de los más utilizados en formulación magistral como agentes conservantes.



No obstante, la FDA y la Academia Americana de Pediatría no recomiendan su uso en preparados destinados a pacientes menores de 3 años, ya que el deficiente metabolismo en este grupo puede provocar su acumulación a nivel hepático, con riesgo de colapso cardiovascular.

- Ácido benzoico:

El ácido benzoico se utiliza como preservativo antifúngico y como bacteriostático a concentraciones del 2.5 – 4.5%.

Puede causar irritación gástrica por vía oral.

Solamente el ácido no disociado tiene propiedades antimicrobianas, con lo cual su actividad depende del pH del medio. Máxima actividad a pH inferior a 4.5¹⁵.

- Benzoato sódico:

El benzoato sódico tiene propiedades antibacterianas y antifúngicas y se utiliza como conservante en formulaciones farmacéuticas, cosméticas y en alimentación. Su actividad antimicrobiana se debe principalmente al ácido benzoico sin disociar, siendo por tanto pH dependiente, inactivándose a valores de pH superiores a 5 (su actividad es máxima en soluciones débilmente ácidas, pH = 4.5).

Es un componente habitual de preparados antitusivos, como expectorante, del que no se debe abusar de forma prolongada por causar irritación gástrica.

Está contraindicado en niños prematuros, ya que presenta riesgo de acidosis metabólica y kernicterus.

Como conservante, se suele utilizar en concentraciones muy bajas 0.05-0.1%, ya que puede provocar la aparición de ictericia lo que limita la dosis máxima a 5 mg/kg de peso corporal, expresada como ácido benzoico¹⁵.

- Metilparaben (Nipagín®) y propilparaben (Nipasol®):

Los parabenos inhiben el crecimiento de hongos, bacterias y levaduras, siendo efectivos en un amplio rango de pH (4-8).

El producto a preservar se disuelve directamente en el Nipagín®, previamente calentado. Si el fármaco no se puede calentar debe utilizarse la sal sódica, que es soluble en agua, donde su equivalencia es:

1.14 g de Nipagín® sódico equivalen aproximadamente a 1 g de Nipagín®

En el caso del Nipasol® y su sal sódica la relación es la siguiente:

1.12 g de Nipasol® sódico equivalen aproximadamente a 1 g de Nipasol®



Los parabenos no suelen provocar la aparición de reacciones adversas empleándose a concentraciones de entre 0,1-0,2%.

Una buena mezcla sinérgica es utilizar la combinación Nipagín®/Nipazol® en proporción 2:1 (0,2% Nipagín® + 0,1% Nipazol®) o 3:1.

Aún así, se recomienda no superar una dosis máxima diaria de 10 mg/kg de peso corporal¹⁶.

- Ácido ascórbico:

Su capacidad conservante se pierde en medios con un pH superior a 6. Se han descrito reacciones adversas con dosis superiores a 25 mg/kg de peso corporal¹⁵.

En la Tabla 3, se han resumido las características de los agentes conservantes más utilizados en formulación magistral.

Tabla 3. Excipientes con acción antimicrobiana

ANTIMICROBIANOS	Dosis máxima	pH óptimo	Efectos Adversos	Contraindicado
AC. BENZOICO BENZOATO SÓDICO	5 mg/Kg	≤ 4	Ictericia. Irritante	< 3 años
PARABENOS	10 mg/Kg	4-5
AC. ASCÓRBICO	25 mg/kg	≤ 6	Diarrea	Embarazo (C)

F. Agentes Suspensores y Viscosizantes

Este grupo de excipientes se incorporan a las formas de dosificación líquidas en proporciones inferiores al 10%, siendo las más frecuentes las de 0,5-2,0%¹⁸.

- Metilcelulosa 1500-4000 cp:

Es el agente suspensor más utilizado en preparados pediátricos a concentraciones del 1%. Aunque sus dispersiones resultan fáciles de preparar, de alta estabilidad y compatibles con buena parte de los excipientes habituales en formas líquidas, las elevadas concentraciones de electrolitos pueden provocar su precipitación y la correspondiente inestabilidad física de los sistemas.

La OMS no ha especificado una ingesta diaria admisible de metilcelulosa, ya que el nivel de uso en los alimentos no se considera un peligro para la salud¹⁵.

- Hidroxipropilmetilcelulosa:

Se utiliza en la preparación de formas farmacéuticas orales, tópicas y



oftalmológicas, presentando propiedades y usos similares a la metilcelulosa, aunque sus mucílagos tienen mayor claridad y menor cantidad de fibras no dispersables, siendo preferida en las elaboraciones de soluciones oftálmicas.

Es incompatible con agentes oxidantes y en condiciones de pH extremas.

Al igual que la metilcelulosa, tampoco se ha establecido una dosis máxima, aunque sin embargo, un excesivo consumo de este excipiente podría provocar efectos laxantes¹⁵.

- Carboximetilcelulosa sódica:

Se utiliza como agente suspensor de polvos insolubles en preparaciones acuosas, tanto para su utilización oral y parenteral, como para su aplicación tópica.

Suele emplearse como sal sódica en formulaciones orales a concentraciones entre 1-2% y cuenta con una elevada capacidad viscosizante. Aunque su toxicidad y su capacidad irritante son mínimas, no se recomiendan dosis diarias superiores a 4-10 g ya que produce un efecto laxante. El coloide puede precipitar de sus soluciones a pH inferior a 2, y con la adición de etanol. Por encima de pH 10 la viscosidad de las soluciones disminuye rápidamente. No debe administrarse a pacientes con obstrucción intestinal o condiciones que lo provoquen¹⁵.

- Jarabe simple:

Este excipiente mejora la palatabilidad e incrementa la viscosidad de formas líquidas⁴. Además puede cumplir cometidos múltiples en las formulaciones, como edulcorante, agente osmótico y conservante, aspecto, éste último, señalado en la Farmacopea Británica para preparados pediátricos.

Está contraindicado en individuos con síndrome de malaabsorción de glucosa-galactosa, intolerancia a la fructosa o insuficiencia de la enzima sacarasa-isomaltasa. Debe emplearse con precaución en personas con diabetes mellitus¹⁹.

- Goma Xantan:

La goma xantan es un agente estabilizante, suspensor y viscosizante. Es un material estable si se mantiene entre pH 3-12 y temperatura entre 10-60°C.

Es ampliamente utilizado en formulaciones orales, tópicas y cosméticas. Es generalmente considerado no tóxico y no irritante en los niveles de empleo habituales.



La OMS estima una dosis máxima diaria de 10mg/Kg de peso corporal¹⁵.

En la Tabla 4, se han resumido las características de los agentes suspensores y viscosizantes más utilizados en formulación magistral para fórmulas orales líquidas.

Tabla 4. Excipientes con acción suspensora y viscosizantes

SUSPENSORES Y VISCOSIZANTES	Dosis máxima	%	pH óptimo	Efectos Adversos	Contraindicado
METILCELULOSA	...	1%	5.5 - 8	NO	...
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA	...	1%	5 - 8.5	Laxante	...
CARBOXIMETIL CELULOSA SÓDICA	4-10 g	1 - 2%	7 - 9	Flatulencia y distensión abdominal	Obstrucción intestinal
JARABE SIMPLE	300 mg/día	64%	8 - 8.5	Caries	Int. Fructosa y diabéticos
GOMA XANTAN	25 mg/kg	1%	6 - 8

Es muy frecuente la combinación de metilcelulosa y jarabe simple en proporción 1:1 y 7:3 como agentes suspensores.

Existen otros vehículos comercializados de composición binaria, ternaria o más compleja y distribuidos por proveedores autorizados para la elaboración de fórmulas orales líquidas, los cuales detallaremos a continuación:

- **Vehículo estándar:** vehículo para preparación de suspensiones extemporáneas para administración por sonda enteral. Compuesto por: jarabe simple, agua, metilcelulosa 1% y solución buffer.

- **Excipiente pediátrico oral:** vehículo adecuado para la elaboración de soluciones y suspensiones pediátricas orales. Está compuesto por: jarabe simple, carmelosa sódica, metilparaben y propilparaben (<http://www.fagron.es>).

- **Ora-Sweet®:** preparado acuoso líquido, convenientemente aromatizado para la preparación de soluciones y suspensiones extemporáneas orales. Su composición consta de: agua purificada, sacarosa, glicerol, sorbitol y aroma, tamponada con ácido cítrico y sodio fosfato para disminuir la degradación de los fármacos por oxidación y como conservantes metilparaben y sorbato potásico (<http://www.fagron.es>).

- **Oraplus®:** vehículo para suspensiones orales capaz de formar una matriz gelificante. Contiene: agua purificada, celulosa microcristalina,



carmelosa sódica, goma xantan, carragenina. Como tampones: ácido cítrico y fosfato sódico y como antiespumante simeticona. Finalmente como conservante: metilparaben y sorbato potásico.

La fórmula de Ora-Sweet es ligeramente ácida para así aumentar la estabilidad de los productos susceptibles de degradación básica (<http://www.fagron.es>).

• **Ora-Sweet sugar free®**: vehículo para suspensiones sin azúcar y sin alcohol. Contiene: agua purificada, glicerol, sorbitol, sacarina sódica, goma xantan y aroma, tamponada con ácido cítrico y citrato sódico y conservada con metilparaben, propilparaben y sorbato potásico (<http://www.fagron.es>).

• **Excipiente Acofar jarabe sin azúcar**: excipiente similar al Ora-Sweet® para prepara jarabes y/o suspensiones. Contiene: agua, sorbitol, glicerina, aroma, goma xantan, sacarina, ácido cítrico, sorbato potásico, sodio citrato, metilparaben y propilparaben (<http://www.acofarma.com>).

• **Excipiente Acofar jarabe**: excipiente para preparar jarabes y/o suspensiones, debido a su contenido en sacarosa está contraindicado en pacientes diabéticos. Contiene: sacarosa, agua, glicerol, sorbitol, aroma, ácido cítrico, metilparaben, sorbato potásico y fosfato sódico (www.acofarma.com).

• **Excipiente Acofar suspensión oral**: excipiente para suspensiones, similar al Ora-plus®. Contiene: agua, carboximetilcelulosasódica, celulosa, sacarosa, ácido cítrico, fosfato sódico, sulfato cálcico, metilparapen, goma xantan, sorbato potásico, PEG-40, dimeticona y sílica (<http://www.acofarma.com>).

El Formulario Nacional establece en los procedimientos de elaboración de fórmulas farmacéuticas, fórmulas patrón para cada una de las fórmulas orales líquidas: jarabes, soluciones y suspensiones (Tabla 5).

Tabla 5. Fórmulas patrón de las formulaciones orales líquidas

Jarabe	Soluciones	Suspensiones
Principio activo..... x %	Principio activo x %	Principio activo..... x %
Sacarosa.....45-65 %	Solvente..... c.s.	Humectante..... c.s
Agua purificada...c.s.p		Viscosizante, si procede..... c.s.
		Agente floculante, si procede.... c.s.
		Medio dispersante..... c.s. (Agua purificada, etc.)



2.2 Envasado, etiquetado y control de calidad.

A. Envasado

Los líquidos para administración oral se envasan en recipientes de dosis única o multidosis y se emplean, normalmente, frascos de vidrio, incoloros o de color topacio. Cuando se trata de frascos multidosis, el tapón debe diseñarse de forma que asegure la hermeticidad del cierre, lo más habitual es de tipo rosca precedido o no de otro a presión.

En el proceso de llenado debe dejarse, en el caso de suspensiones y emulsiones, un espacio vacío para la agitación previa logrando así la redispersión y homogenización del contenido que garantice la correcta dosificación⁸.

B. Etiquetado

La Farmacopea Europea indica que éste debe ajustarse a las prescripciones legislativas nacionales y a los acuerdos internacionales sobre la materia. En nuestro caso, preparaciones extemporáneas, debe señalarse: identificación del paciente, concentración (mg/mL), fecha de elaboración, así como las condiciones de conservación y la caducidad después de su preparación⁹. En algunos casos es recomendable indicar la equivalencia de la dosis por toma con el volumen de fórmula a administrar.

C. Control de calidad

En la preparación de cualquier medicamento deben cumplirse las especificaciones establecidas previamente de identidad, pureza, potencia, seguridad y eficacia.

Los ensayos a realizar, (Tabla 6), sólo se efectuarán sobre la forma farmacéutica acabada y son los siguientes²⁰:

2.3 Listado de fórmulas magistrales pediátricas ordenadas por grupo terapéutico

A: Aparato Digestivo y metabolismo

- Beclometasona suspensión
- Fósforo solución
- Granisetron suspensión
- Ipecacuana jarabe
- Omeprazol suspensión
- Pantoprazol suspensión



Tabla 6. Ensayos de las formulaciones orales líquidas

Forma farmacéutica	Controles
Soluciones	Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO). Verificación del peso y/o volumen (FMT y PO). Lotes: <ul style="list-style-type: none">• grado de coloración (RFE 2.2.2).• limpidez y grado de opalescencia (RFE 2.2.1).• densidad relativa (RFE 2.2.5).• pH (PN/L/CP/001/00).• control microbiológico (RFE 5.1.4).
Suspensiones	Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO). Verificación del peso o volumen (FMT y PO). Lotes: <ul style="list-style-type: none">• velocidad de sedimentación.• viscosidad (RFE 2.2.8).• densidad relativa (RFE 2.2.5).• pH (PN/L/CP/001/00).• control microbiológico (RFE 5.1.4).
Jarabes	Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO). Verificación del peso (FMT y PO). Lotes: <ul style="list-style-type: none">• grado de coloración (RFE 2.2.2).• limpidez y grado de opalescencia (RFE 2.2.1).• densidad relativa (RFE 2.2.5).• control microbiológico (RFE 5.1.4).• pH (PN/L/CP/001/00).

- Ranitidina solución / suspensión
- Ursodesoxicólico suspensión
- Zinc solución

B: Sangre y órganos hematopoyéticos

- Ácido fólico solución

C: Aparato Cardiovascular

- Amiodarona suspensión
- Amlodipino suspensión
- Atenolol suspensión
- Acetazolamida suspensión
- Captoprilo solución / suspensión
- Enalaprilol solución / suspensión
- Espironolactona suspensión
- Flecainida suspensión
- Furosemida solución
- Hidroclorotiazida suspensión



- Labetalol suspensión
- Lisinopril jarabe
- Nadolol suspensión
- Nifedipino solución
- Procainamida solución
- Propranolol suspensión
- Sotalol suspensión
- Verapamilo suspensión

D: Dermatológicos

- Griseofulvina suspensión

G: Terapia Genitourinaria y Hormonas Sexuales

- Sildenafil suspensión

H: Terapia Hormonal

- Desmopresina solución
- Dexametasona fosfato solución
- Fludrocortisona suspensión
- Hidrocortisona suspensión
- Levotiroxina solución / suspensión
- Prednisona suspensión

J: Terapia infecciosa, uso sistémico

- Dapsona suspensión
- Etambutol suspensión
- Flucitosina suspensión
- Isoniazida solución / suspensión
- Levofloxacino solución
- Metronidazol suspensión
- Pirazinamida suspensión
- Sulfadiacina suspensión
- Vancomicina solución

L: Antineoplásica

- Ciclofosfamida solución
- Etopósido solución / suspensión
- Metotrexato solución

M: Sistema musculoesquelético

- Alopurinol suspensión
- Baclofeno suspensión
- Indometacina suspensión



N: Sistema nervioso

- Amitriptilina solución
- Cafeína solución
- Fenobarbital solución / suspensión
- Gabapentina suspensión
- Hidrato de cloral jarabe
- Lamotrigina suspensión
- Midazolam solución
- Naltrexona suspensión
- Nitrazepam suspensión

P: Antiparasitarios, insecticidas y repelentes

- Cloroquina suspensión
- Pirimetamina suspensión

V: Varios

- Tacrolimus suspensión
- Azatioprina suspensión

3. Fórmulas orales sólidas: cápsulas de gelatina

Las cápsulas son las formulaciones sólidas que habitualmente se elaboran en un servicio de Farmacia Hospitalaria para administración pediátrica, ya que los “papelillos” han caído en desuso y los comprimidos por su complejidad en la elaboración y producción están confinados a la industria farmacéutica para grandes lotes.

Las cápsulas presentan como ventaja adicional, la posibilidad de administrar fármacos poco estables en formulaciones líquidas, especialmente en disolución⁸.

Desde el punto de vista tanto del farmacéutico como del paciente, las cápsulas presentan algunas ventajas sobre las formas líquidas, entre las que se puede destacar¹⁶:

- **Estabilidad:** es menos probable que ocurran cambios físicos y químicos, incluyendo la acción sobre el envase, en un sólido seco que cuando se encuentra en solución o dispersión. Asimismo, la posibilidad de contaminación microbiana en las formas sólidas es menor a las líquidas.
- **Dosis unitarias:** proporcionan dosis únicas exactas sin necesidad de separarlas en envases individuales.



- Compactación y fácil transporte: ofrece volumen final menor que minimiza los riesgos de fractura.
- Simplicidad en la composición: se trata de formulaciones con un menor número de excipientes que evitará desencadenar reacciones adversas e interacciones.

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas, destinadas generalmente a la administración oral, constituidas por una cubierta de gelatina hidratada que contiene en su interior fármacos y diversos excipientes. Las cápsulas pueden ser rígidas, en las cuales nos centraremos, o blandas. Las primeras constan de dos elementos independientes, habitualmente de forma cilíndrica y contienen generalmente mezclas pulverulentas, granulados, microcápsulas, pequeños comprimidos o pastas semisólidas³.

Las cápsulas constituyen, hoy en día, después de los comprimidos, la forma de dosificación sólida más utilizada, lo cual está justificado por las siguientes ventajas¹¹:

- Protección del fármaco frente a agentes externos, tales como polvo, aire y luz.
- Enmascaran características organolépticas desagradables.
- Fácilmente identificables, lo cual constituye una propiedad útil en situaciones de intoxicación, facilitando la identificación del posible agente responsable.
- Composición y elaboración sencilla con un número reducido de excipientes, que facilita el control de posibles interacciones.
- Proporcionan estabilidad al fármaco debido al bajo número de excipientes y la ausencia de agua en las etapas de elaboración.
- Formas muy versátiles que permiten realizar composiciones e individualización de la dosis de acuerdo con las necesidades del paciente, muy importante en pediatría.
- Buena biodisponibilidad, generalmente mayor que los comprimidos, ya que se disgregan rápidamente en el estómago, liberando el material contenido.

Desafortunadamente también presentan algunas desventajas e inconvenientes:

- Mayor coste de producción.
- Necesidad de garantizar condiciones de temperatura y humedad óptimas para su conservación.



- Limitaciones en sus aplicaciones: no pueden fraccionarse ni ser utilizada por pacientes pediátricos o con dificultades de deglución.

3.1 Composición de cápsulas de gelatina rígida

La cápsula rígida, como fórmula magistral, se encuentra constituida por tres componentes: principio activo, excipientes y el material de acondicionamiento, que es la propia cápsula.

Habitualmente la finalidad de la elaboración de cápsulas rígidas en un Servicio de Farmacia de un hospital, viene motivada por:

- Ausencia de especialidades farmacéuticas comercializadas para un principio activo concreto.
- Adaptación de dosis para un paciente pediátrico.
- Problemas de estabilidad en una solución oral líquida, como por ejemplo: ácido acetilsalicílico o el PAS sódico.

Los materiales utilizados en la elaboración de cápsulas gelatinosas rígidas incluyen la preparación de una solución de gelatina en agua desmineralizada. Además pueden añadirse colorantes, conservantes u otros coadyuvantes dependiendo de la aplicación de la cápsula²²:

A. Gelatina:

Producto de origen natural que se obtiene por hidrólisis del colágeno, constituyente fundamental de los tejidos conectivos y presente en huesos y pieles de animales²³.

El uso de la gelatina está justificado por sus propiedades básicas:

- No tóxica e inocua.
- Fácilmente soluble en los fluidos biológicos a la temperatura corporal.
- Buen material filmógeno, con capacidad para formar películas desde 0.1mm de espesor.

B. Colorantes:

Pueden utilizarse solubles o insolubles, siendo estos últimos los más frecuentemente incorporados, ya que suelen ser de origen sintético tienen mayor poder tintorial, menor coste y no presentan impurezas.

El uso de colorantes está regulado por la normativa legal vigente en cada país, que, desafortunadamente, varía de unos a otros, lo que da lugar a que un mismo color se consiga con diferentes tipos de colorantes en los distintos países¹¹.



C. Conservantes:

Se añaden a la gelatina como medio para prevenir el crecimiento bacteriano, especialmente cuando hay un alto contenido en humedad. Los más utilizados son los de acción bacteriostática, destacando el dióxido de azufre¹¹.

D. Materiales gastrorresistentes:

Se puede conferir la propiedad de gastrorresistencia mediante el tratamiento con una solución acuosa de formaldehído que posteriormente debe ser lavada con un solvente orgánico y finalmente secada.

Actualmente existen derivados de celulosa y copolímeros acrílicos, que mezclados con la gelatina permiten obtener una cubierta entérica³.

E. Humectantes:

El agente más utilizado es el laurilsulfato sódico¹¹.

3.2 Excipientes de cápsulas de gelatina rígida

El Formulario Nacional establece dos excipientes para la elaboración de cápsulas: excipiente nº 1 y nº 2. La diferencia que hay entre ellos radica en la composición (Tabla 1):

Tabla 7. Excipientes para cápsulas de gelatina rígida

Excipiente nº 1	Excipiente nº 2
Celulosa microcristalina..... 98.05 g	Estearato de magnesio..... 1 g
Sílice coloidal anhidra..... 1.95 g	Talco..... 3 g
	Almidón de maíz..... 96 g

En ambas formulaciones la metodología sigue el mismo procedimiento normalizado: mezclado de polvos (PN/L/OF/002/00)¹⁹.

Tanto el excipiente nº 1 como el nº 2 están comercializados por los proveedores autorizados de materias primas. Ambos excipientes evitan los problemas de intolerancia a la lactosa y al gluten.

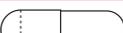
3.3 Elaboración de cápsulas. Selección del tamaño de cápsula

Las cápsulas de gelatina rígida están constituidas por dos secciones cilíndricas redondeadas en sus extremos, una de ellas, de mayor longitud (cuerpo), está destinada a alojar el material de relleno, mientras que la más



corta y de mayor diámetro (tapa) actúa como cierre de la cápsula. Actualmente existen ocho tamaños diferentes comercializados (Figura 1), numerados desde 000, el mayor, a 5, el más pequeño, siendo los tamaños más habituales del 0 al 4²⁴.

Figura 1. Tamaños y volúmenes de llenado de las cápsulas gelatinosas rígidas

Nº		Volumen (ml)
5		0,13
4		0,20
3		0,27
2		0,37
1		0,48
0		0,67
00		0,95
000		1,36

La elaboración de las cápsulas requiere:

1. Separación previa del cuerpo y la tapa.
2. Incorporación adecuada del contenido (principio activo y excipiente).
3. Nuevo ensamblaje de la tapa sobre el cuerpo.

Existen diferentes métodos para seleccionar el tamaño de la cápsula, los cuales difieren en la forma de medir la dosis de material a introducirla en el cuerpo de la cápsula²².

Para determinar el tamaño de la cápsula a utilizar, debe conocerse el volumen ocupado por la mezcla a encapsular (V_m), su densidad aparente (d_a) y el peso de la misma (p) que se pretende incorporar a la cápsula: $V_m = p/d_a$.

Puede ocurrir que el volumen ocupado por la cantidad de la mezcla a encapsular, no corresponda exactamente con los volúmenes de las cápsulas (V_c) disponibles en el mercado (Figura 1). En esta situación debe calcularse el volumen remanente de la cápsula ($V_r = V_c - V_m$) y complementarlo con una determinada cantidad de diluyente (P_d), habitualmente exci-



piente número 1 para cápsulas, el cual se establece a partir de su correspondiente densidad (dd): $Pd=dd \times x$.

Basados en estos cálculos se han propuesto dos tipos diferentes de procedimiento. En ambos debe conocerse el volumen del polvo de fármaco, así como el número de cápsulas que se desean preparar con ese volumen²⁰:

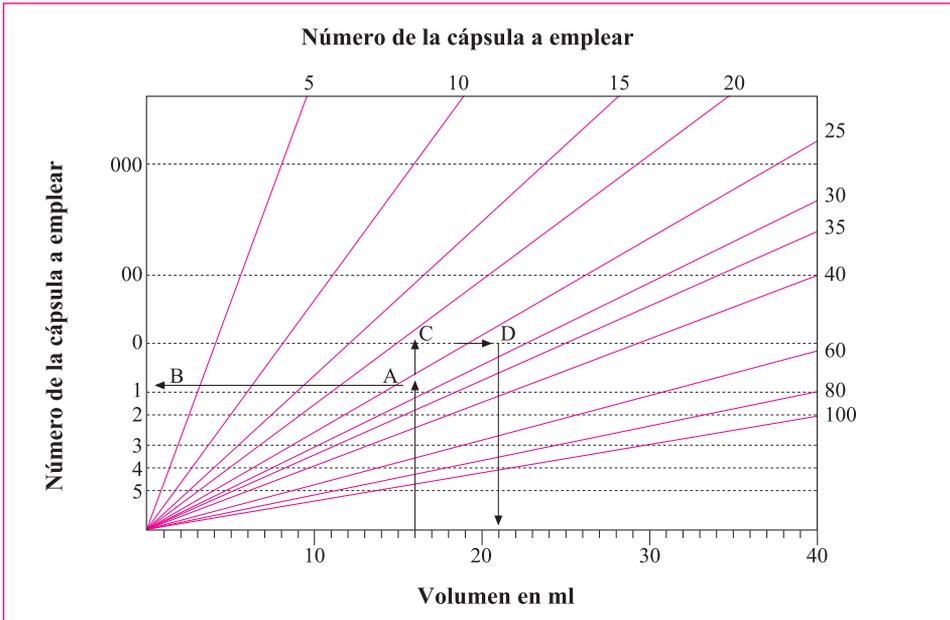
A. Utilizando tabla de capacidades de cápsulas: dividir este volumen por el número total de cápsulas a elaborar, obteniendo el volumen de principio activo por cápsula. En la tabla del volumen de cápsulas elegir el número de cápsula, si este volumen no se corresponde con ningún tamaño de cápsula elegir el inmediatamente superior. En este caso, multiplicar el volumen de cápsula elegido por el número total de cápsulas a elaborar. La diferencia entre este volumen y el del principio activo debe ser completado con el excipiente, previamente disgregado²⁰.

B. Utilizando nomograma: (Figura 2) permite seleccionar el tamaño de la cápsula y, en caso de ser necesario, determinar el volumen de excipiente que se precisa para conseguir el llenado completo de las cápsulas.

Pongamos un ejemplo: preparación de 30 cápsulas que contengan un volumen total de 16mL de fármaco A. A partir del volumen de fármaco, representado en el eje de abscisas, se levanta una recta perpendicular hasta el eje radial que indica el número de cápsulas que se desean preparar (punto A). El punto de intersección se proyecta sobre el eje de ordenadas (punto B), donde aparece representado el número de la cápsula que debe utilizarse. Con frecuencia el volumen de la cápsula seleccionada no corresponde justamente con el del polvo a encapsular, y es por ello que el punto B puede no coincidir directamente con un número de cápsula; en este caso se seleccionará siempre la cápsula de mayor volumen de entre las que se encuentre situado el punto B, siendo necesario adicionar una determinada cantidad de diluyente para que el llenado sea volumétrico. Para determinar el volumen de diluyente necesario se prolonga la perpendicular desde el punto A hasta la línea horizontal correspondiente al número de cápsula seleccionada (punto C), este punto C se desplaza horizontalmente hasta el eje radial correspondiente al número de cápsulas que se van a preparar (punto D), que a su vez se proyecta sobre el eje de abscisas (punto E). La diferencia entre el volumen determinado por el punto E y el volumen inicial de fármaco indica la cantidad de diluyente, expresada en mL, necesaria para conseguir un enrasado del polvo hasta el borde del cuerpo de la cápsula del número 0 y que se requiere añadir 5mL de diluyente para el llenado completo de las cápsulas²⁰.



Figura 2. Nomograma para la selección del tamaño de la cápsula y determinación del volumen de excipiente necesario



3.4 Envasado, etiquetado y control de calidad.

A. Envasado

Las cápsulas se reenvasan en dosis única para la administración a pacientes hospitalizados o multidosis a pacientes externos. El material a utilizar en ambos casos debe ofrecer las garantías adecuadas asegurando:

- Higiene.
- Protección de la luz y la humedad.
- Transparencia.
- No toxicidad.
- Resistencia y cierre de seguridad.
- Facilidad de manejo.
- Facilidad de rotulación.
- Economía.

Cuando se trata de envases multidosis, el tapón debe diseñarse de forma que asegure la hermeticidad del cierre⁸.

B. Etiquetado

La Farmacopea Europea indica que éste debe ajustarse a las prescripcio-



nes legislativas nacionales y a los acuerdos internacionales sobre la materia. Tanto en el reenvasado como en el envase multidosis, hay que especificar: nombre del medicamento, forma farmacéutica, dosis y composición, número de lote, fecha de elaboración/envasado, así como las condiciones de conservación y la caducidad de la misma⁹.

C. Control de calidad

Las cápsulas de gelatina rígida deben cumplir los requerimientos exigidos por las farmacopeas, las cuales incluyen monografías para los productos formulados en cápsulas, que establecen límites mínimos de aceptabilidad en los ensayos a realizar para garantizar la calidad de las mismas. Las cápsulas deben contener una cantidad determinada y uniforme de principio activo, estable y biodisponible en esta forma²¹.

A continuación se describen los ensayos, (Tabla 2), que establece el Formulario Nacional, para cápsulas de gelatina rígida²⁰:

Tabla 6. Ensayos de las formulaciones orales líquidas

Forma farmacéutica	Controles
Cápsulas	Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO). Control de uniformidad de masa (RFE 2.9.5) (FMT y PO). Lotes: <ul style="list-style-type: none"> • Ensayo de disgregación (RFE 2.9.1): aplicable sólo a cápsulas orales. Tiene como objetivo estimar el tiempo que necesita la cápsula gelatinosa para liberar su contenido dentro del estómago^{1 y 21}. • Control microbiológico (RFE 5.1.4). • Aquellos controles que por las características de los principios activos requiera cada formulación específica¹⁹.

Ensayo de uniformidad de masa según la Real Farmacopea Española (RFE 2.9.5): en primer lugar debe asumirse que el fármaco se encuentra homogéneamente dispersado en el material empleado para el llenado de la misma.

Consiste en la pesada individual de un determinado número de cápsulas llenas y vacías que, por diferencia, permite calcular el peso del material de relleno. El peso de todas las cápsulas ensayadas debe estar dentro de un margen establecido, una cierta proporción de pesos puede estar fuera de un primer margen interno pero todos deben estar dentro de un segundo límite más amplio^{1 y 19}.

La Farmacopea Española utiliza 20 cápsulas para el desarrollo del ensayo:



- Productos con un peso <300 mg: al menos 18 de los pesos individuales deben estar dentro del $\pm 10\%$ del peso teórico y los restantes deben incluirse en el $\pm 20\%$.
- Productos con un peso ≥ 300 mg: al menos 18 de los pesos individuales deben estar dentro del $\pm 7,5\%$ del peso teórico y los restantes deben incluirse en el $\pm 15\%$.

Referencias Bibliográficas:

1. Atienza, M, Vila, MN. Formulación magistral en pediatría. 1ª ed. Sevilla: Edika Med S.L.; 2004.
2. Del Río, P. La formulación magistral y la atención farmacéutica. *Electron J Biomed*; 3: 40-46.
3. Glass, BD, Haywood, A. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2006; 9(3): 398-426.
4. Fauli, C. Formas farmacéuticas líquidas de administración oral. *Tratado de Farmacia Galénica*. Madrid: Luzan SA; 1993.
5. Méndez, E, Antequera J, Puebla, V, Pardo, J, Gallego, V, Herreros A. *Revista de la Ofil*. 2006; 16(4): 15-28.
6. Castellano, MM, Martínez, J, Atienza, M, Bautista, J. *O.F.I.L.* 2004; 14(3):55-62.
7. Nahata, MS. *Pediatrics*. 1999; 104(3): 607-609.
8. Vila, JL. *Tecnología Farmacéutica (II)*. Formas Farmacéuticas. Madrid: Editorial Síntesis; 2001.
9. Cerezo, A, Rodríguez, IC, Marín MT. *Formas orales líquidas (I y II)*. Monografías Galénicas. Madrid: Laboratorios Glaxo; 1993.
10. Pifferi, G, Restani, P. *Il Farmaco*. 2003; 58: 541-550.
11. Rippie, E. *Polvos*. Remington Farmacia (2). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1987. p. 2152-2177.
12. Callabed, J. *Fórmulas Magistrales en Pediatría*. Barcelona: Acofarma; 2011.
13. Sanders, C. An assessment of the alcohol content of medicines commonly used in paediatric liver and cystic fibrosis patients. *The International Journal of Pharmacy Practice*; 2003.
14. Woods, DJ. *Formulation in pharmacy practice*. 2ª ed. Pharminfotech; 2001.
15. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 3ª ed. Washington: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press; 2000.
16. EMEA. 2006; 23-45.
17. Ellwein, LB. The health risks of saccharin revised. *Crit. Rev. Toxicol.* 1990; 20(5): 311-326.
11. Remington. 19ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 1998.
18. Loyd, V, Allen, JR. *Secundum Artem*. 1994; 4(5): 1-13.
19. *Formulario Nacional*. 1ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.



20. Real Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid; 1997.
21. Jones, B, Seager, H, Aulton, M, Morton, F. Capsules. Edimbourg: Aulton M Pharmaceutics; 1988. p. 322-340.
22. García, M, Santos, MJ. Formas orales sólidas (I, II y III). Monografías Galénicas. Madrid: Laboratorios Glaxo; 1993.
23. Jones, R. Gelatin structure and manufacture. London: The Pharmaceutical Press; 1987. p. 13-30.
24. Van, H. Hard capsules. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986. p. 374-398.

Capítulo 11

Formulación Magistral en Dermatología

Carmela Dávila Pousa

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Fisiología y estructura de la piel
- 3. Factores que modifican la permeabilidad de los fármacos a través de la piel
 - 3.1 Factores fisiológicos
 - 3.2 Factores inherentes a la composición y forma Farmacéutica
- 4. Formas farmacéuticas de aplicación sobre la piel
 - 4.1 Formas farmacéuticas sólidas
 - 4.2 Formas farmacéuticas de consistencia semisólida
 - 4.3 Formas farmacéuticas líquidas
- 5. Excipientes: Funciones, características, clasificación y criterios de selección
 - 5.1 Clasificación de excipientes
 - Sólidos
 - Bases (vehículos) de consistencia semisólida
 - Líquidos
 - 5.2 Criterios para la selección de vehículos
 - Tipo de lesión y estadio de la enfermedad
 - Localización de la lesión
 - Características físico-químicas del fármaco
 - Compatibilidad físico-química vehículo /principio activo
- 6. Envasado, almacenamiento y conservación
- 7. Ensayos
- 8. Listado Formulas Magistrales para aplicación sobre la piel y mucosas
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

Las fórmulas magistrales de aplicación sobre la piel constituyen el grupo más característico, numeroso y con más tradición dentro de la formulación magistral. A pesar del gran avance de la industria farmacéutica, la Dermatología es sin duda la especialidad médica donde más se ha desarrollado la elaboración de medicamentos de forma individualizada. Entre las razones que han contribuido a ello cabe destacar: que los fármacos se comercializan a dosis fijas y con pocas variedades de vehículos lo que determina un margen estrecho en su utilización, además existe una gran variedad de patologías dermatológicas que están muy influenciadas por características de tipo genético, social profesional, edad, raza y localización geográfica.

La formulación magistral permite adaptar el tratamiento a una zona anatómica determinada, al tipo y estadio de la lesión teniendo en cuenta las características peculiares de cada paciente. Desde el punto de vista de la Farmacotecnia podemos asociar varios principios activos en una misma formulación simplificando y facilitando el cumplimiento terapéutico^{1,2}.

La prescripción individualizada tiene una gran trascendencia para la vía tópica por lo que el farmacéutico debe tener un profundo conocimiento de los principios activos y los vehículos a utilizar y disponer de información relacionada con la patología a tratar, zona de aplicación, tipo de piel, y duración del tratamiento. La eficacia del tratamiento por vía tópica exige una comprensión adecuada de la anatomía y fisiología de la piel. El farmacéutico como responsable de la elaboración debe realizar un estudio previo de la fórmula, seleccionar el vehículo mas apropiado y establecer el protocolo normalizado de trabajo más idóneo para así poder asegurar que la fórmula elaborada cuenta con los criterios de calidad que establece la normativa vigente.

2. Fisiología y estructura de la piel

La piel es un órgano de vital importancia, que posee estructura compleja y múltiples funciones. Con una superficie entre 1,5 y 2 m² es el órgano mas extenso del cuerpo humano y su peso representa alrededor de una sexta parte del peso corporal total. Constituye una capa elástica y con capacidad regenerativa que recubre la superficie externa del cuerpo, separándolo y protegiéndolo del medio ambiente. Es por tanto un órgano de



protección que desempeña una amplia variedad de funciones entre las que cabe destacar^{3,4,5}.

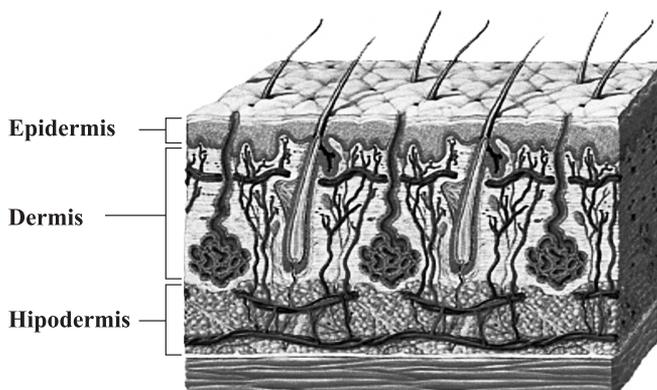
- Barrera: mantiene el medio interno, oponiéndose a las pérdidas hidroproteicas. Impide la entrada de sustancias y microorganismos del exterior así como también ejerce la función de filtro de la radiación ultravioleta
- Termorregulación: conserva el calor por vasoconstricción y por la estructura aislante de la hipodermis; y enfría por vasodilatación y evaporación del sudor.
- Función sensitiva a través de la información captada por millares de terminaciones nerviosas distribuidas sobre su superficie.
- Función reparadora de heridas, úlceras y del daño celular producido por la radiación ultravioleta.
- Interviene en el metabolismo de importantes moléculas, como la síntesis de vitamina D.
- Vigilancia inmunológica: por medio de las células de Langerhans.

Estructura:

Histológicamente está constituida por tres capas (Figura 1):

- epidermis (epitelio de cobertura)
- dermis (vascularizada, rica en anexos cutáneos y estructuras nerviosas)
- hipodermis o tejido celular subcutáneo

Figura 1.





- **La epidermis** es la parte más superficial, es una capa epitelial estratificada y avascular. Las células que la componen están constantemente renovándose y diferenciándose, sufren modificaciones químicas importantes a medida que progresan hacia el exterior enriqueciéndose progresivamente en queratina. Es un estrato fundamental para la penetración de fármacos.

La epidermis está formada por 4 capas: basal, espinosa, granulosa y córnea y en ella podemos encontrar 4 tipos celulares: queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel.

La capa más interna se denomina capa germinal basal y separa la epidermis de la dermis. Está formada por células que están en continuo crecimiento y van cambiando de células metabólicamente activas a células muertas que darán origen finalmente al estrato corneo que es la capa más externa.

El estrato córneo es un tejido metabólicamente inactivo formado por varias capas de células queratinizadas y anucleadas llamadas queratinocitos o corneocitos que están unidos entre sí por un espacio intercelular cementante. El corneocito es un complejo de proteínas insolubles formado por una matriz microfibrilar de queratina altamente organizada y el espacio intercelular está compuesto principalmente por lípidos. Esta capa cumple básicamente una función protectora frente al medio externo haciendo de barrera frente a la penetración de tóxicos y microorganismos, debido a la naturaleza altamente impermeable de sus constituyentes.

Otro tipo de células presentes en la epidermis son los melanocitos cuya principal función es la producción de melanina.

Las células de Merkel, son las células neuroendocrinas de la piel, se localizan a nivel de la capa basal y tiene una función mecano-receptora, estando localizada en lugares con sensibilidad táctil muy intensa como son los pulpejos, mucosa y folículo piloso.

Por último las células de Langerhans derivan de la médula ósea y tienen la función de presentación antigénica y están involucradas en una gran variedad de respuestas inmunes por medio de la activación de las células T^{3,4,5,6,7}.

- **La dermis** constituye el sostén de la epidermis. Se caracteriza por ser un tejido fibro-elástico formado por fibras de colágeno y elastina, células (fibroblastos, mastocitos, dendrocitos dérmicos y macrófa-



gos), vasos sanguíneos y linfáticos, elementos neurales y estructuras anexas (pelos, glándulas ecrinas, apocrinas y sebáceas). Las fibras de colágeno representan el elemento más importante de la dermis y le aportan su firmeza mecánica. La dermis es pues un tejido sensible y ricamente irrigado.

Los anexos cutáneos son estructuras especializadas de la piel, con diversas funciones. Todos ellos derivan de la epidermis, que sufre una invaginación dentro de la dermis y se especializan. Incluyen los pelos, las uñas, las glándulas sebáceas, las glándulas sudoríparas ecrinas y las glándulas sudoríparas apocrinas.

Los pelos se forman a nivel del folículo piloso, estando constituidos por queratina dura, cubren toda la superficie corporal excepto palmas, plantas y mucosas.

Las uñas son placas córneas situadas en la cara dorsal de las falanges terminales de los dedos de las manos y pies, cuya función es principalmente protectora, además participan de la percepción de estímulos táctiles finos.

Las glándulas sebáceas son las encargadas de fabricar la grasa que recubre la piel y que, junto con parte de los componentes de la secreción sudoral y componentes procedentes de las células muertas de la epidermis, formará un compuesto emulsionado, con una parte grasa y una parte acuosa, denominado manto hidrolipídico. Estas glándulas aumentan su actividad en la pubertad y su número y actividad son muy variables entre las diferentes personas. Las más numerosas están en el cuero cabelludo y la cara y están ausentes en las palmas y plantas.

La función más importante de las glándulas sudorales ecrinas es producir el sudor, que está compuesto mayoritariamente por agua. Regulan la temperatura y responden a estímulos tales como el calor, ciertos alimentos, situaciones de estrés, y estímulos simpáticos y para simpáticos.

Las glándulas sudorales apocrinas no tiene una presencia marcada en la piel del hombre. Son glándulas profundas localizadas a nivel de dermis profunda o tejido graso subcutáneo y que drenan directamente al folículo piloso^{3,4,5,6,7}.

- **Hipodermis** o tejido subcutáneo constituye la zona de separación entre la dermis y los tejidos subyacentes. Contiene principalmente



tejido adiposo, glándulas sebáceas y vasos sanguíneos. También es la base de sustentación de los folículos pilosos y de las glándulas sudoríparas. Su separación con la dermis no es franca y podría considerarse que hay continuidad entre ambas^{3,4}.

3. Factores que modifican la permeabilidad de los fármacos a través de la piel

La penetración de un fármaco a través de la piel se produce por un proceso de difusión pasiva a través de dos posibles vías^{2,3,6}:

- vía transepidérmica: difusión a través de estrato córneo
- vía trasapendicular: difusión a través de las glándulas sudoríparas y folículos pilosos.

La vía transepidérmica es el camino más importante y fundamental para la absorción de fármacos vía cutánea puesto que los anejos representan solamente un 1% de la superficie total de la piel. En ambos casos el fármaco debe difundir primero a través del vehículo o excipiente en el cual está incorporado y posteriormente depositarse en la superficie de la piel y disolverse en las capas que la forman. En este proceso influyen una serie de factores que dependen tanto de las características de la forma farmacéutica y naturaleza de sus componentes como de factores biológicos y propiedades de la piel^{2,3,4,5,6,7,8,13}.

3.1 Factores fisiológicos:

- **Edad:** la absorción es mayor en la infancia. La piel de los niños, y sobre todo la de los recién nacidos, es mas permeable que la de los adultos, lo que se debe al menor espesor de la capa cornea. Los primeros días después del nacimiento la piel constituye una barrera muy deficiente con un aumento de la pérdida de líquidos, una mala regulación de la temperatura y un aumento de la absorción de medicamentos, lo que puede tener implicaciones toxicológicas.
- **Zona corporal/región anatómica:** la absorción de medicamentos a través de la piel varía según el grosor de la capa córnea (mínimo en mucosas y máximo en palmas y plantas), el contenido en anejos y el grado de vascularización de la zona a tratar. (Absorción: mucosas >escroto>párpados>cara>torso>extremidades>palmas de las manos y plantas de los pies> uñas).



- **Hidratación de la piel:** la hidratación del estrato córneo incrementa la penetración de los fármacos a través de la piel. Esto se puede conseguir mediante oclusión física, aplicación de un ungüento oclusivo o incluyendo humectantes y promotores de la absorción en las formulaciones tópicas.
- **Patologías cutáneas:** Las lesiones cutáneas que provocan la pérdida del estrato córneo hacen que aumente el grado de absorción. Las placas epidérmicas engrosadas propias de la psoriasis pueden obstaculizar la absorción de medicamentos por vía tópica, mientras que la superficie rota del eczema puede permitir una absorción excesiva.
- **Temperatura de la piel:** Al aumentar la temperatura se incrementa la vasodilatación y la difusión pasiva a nivel dérmico.

3.2 Factores inherentes a la composición y forma farmacéutica

- **Principio activo:** La difusión de un fármaco a través de la piel se realiza mediante un proceso de difusión pasiva y por lo tanto es proporcional a su concentración, peso molecular, coeficiente de reparto del fármaco entre el estrato córneo y el vehículo y el coeficiente de difusión del fármaco en el estrato córneo.

Se debe de establecer un gradiente de concentración que proporcione una fuerza impulsora para el movimiento de fármacos a través de la piel. La concentración presenta una correlación directa en cuanto a la velocidad de penetración siempre que no se supere el límite de solubilidad del fármaco en el vehículo.

El coeficiente de reparto es importante para que un fármaco no quede retenido en el vehículo y determina la liberación del medicamento desde el vehículo hacia la piel. Teniendo en cuenta que el estrato córneo es lipófilo los fármacos liposolubles tendrán facilidad para atravesarlo. A mayor coeficiente lípido/ agua aumenta el grado de absorción. El coeficiente de difusión es la magnitud con que la piel se opone al paso del fármaco y determina la difusión del principio activo a través de las capas de la piel. Las moléculas de tamaño grande tienen un coeficiente de difusión pequeño. Las sustancias no polares se disuelven bien en los lípidos y por lo tanto son capaces de penetrar más fácilmente en el estrato córneo. Por el contrario las moléculas ionizadas penetran mal. Los fármacos lipófilos, no ionizados y de relativamente poco peso molecular atraviesan con más facilidad el estrato córneo.



- **Tipo de vehículo:** Los vehículos o bases tienen como función principal poner en contacto al fármaco con la piel y aunque suelen ser farmacológicamente inactivos pueden tener importantes propiedades físicas que pueden alterar la penetración del medicamento. La naturaleza del vehículo influye en el proceso de absorción percutánea del principio activo ya sea modificando su liberación, o alterando la permeabilidad del estrato córneo por un aumento de la hidratación o por la incorporación de promotores de la absorción. El vehículo puede aumentar o disminuir el grado de hidratación de la piel. La interacción vehículo/ principio activo influye en la mayor o menor liberación del medicamento. Los excipientes más grasos tienen propiedades oclusivas lo que se traduce en un aumento de la absorción del principio activo. Son adecuados para fármacos de lipofilia moderada o baja. Los excipientes o vehículos hidrófilos no son oclusivos no favorecen la penetración, ceden las moléculas directamente al estrato córneo y el fármaco penetra de acuerdo con su lipofilia. Los vehículos hidrófilos son adecuados para fármacos de lipofilia moderada o elevada. Existen también lo que se conoce como promotores de la absorción que son sustancias que actúan modificando reversiblemente la estructura del estrato córneo aumentando su permeabilidad al paso de diferentes medicamentos. Entre ellos cabe mencionar al propilenglicol, dimetilsulfóxido, ácido oleico y linoleico, urea, ácido salicílico y lauracaprama.

Otro factor diferente que puede modificar la permeabilidad de los fármacos a través de la piel es la **Técnica de aplicación:** El uso de vendajes oclusivos y la fricción o el masaje aumentan la absorción percutánea.

4. Formas farmacéuticas de aplicación sobre la piel

Existe una gran variedad de formulaciones para uso dermatológico, ya sea con fines terapéuticos o cosméticos, que se corresponden con diferentes formas farmacéuticas de diversa naturaleza físico-química. Así podemos distinguir tres grupos principales^{2,9,10}:

- *Formas farmacéuticas sólidas*
- *Formas farmacéuticas de consistencia semisólida*
- *Formas farmacéuticas líquidas*



Existen otras formas de aplicación sobre la piel como los apósitos adhesivos para tratamiento local y los parches transdérmicos de acción sistémica, ampliamente comercializados por la industria farmacéutica.

4.1 Formas farmacéuticas sólidas

Son las menos representativas y prácticamente han quedado relegadas para uso en higiene y cosmetología. Aquí encontramos las barritas o lapiceros como las que contienen nitrato de plata de acción cáustica y los polvos medicinales que contienen generalmente sustancias antisépticas o bactericidas para tratamientos superficiales. Los polvos son preparaciones constituidas por partículas sólidas, libres, secas y más o menos finas. Contienen uno o más principios activos., adicionados o no de excipientes. Normalmente son inertes y se utilizan por su acción secante ya que aumentan la evaporación, reducen la humedad y evitan la maceración y fricción entre las superficies corporales. Los destinados específicamente a su aplicación en heridas abiertas importantes, o en la piel gravemente dañada, son estériles. Los polvos suelen contener talco, óxido de zinc, dióxido de titanio, calamina, estearato magnésico, etc.

4.2 Formas farmacéuticas de consistencia semisólida

Constituyen un grupo de preparados farmacéuticos muy heterogéneos, englobados en la definición genérica de “pomadas” y caracterizados por tener en común una viscosidad superior a la de los líquidos y una consistencia semisólida. Están destinados a ser aplicados sobre la piel o sobre ciertas mucosas con el fin de ejercer una acción local o de dar lugar a la penetración cutánea de los medicamentos que contienen.

Las preparaciones semisólidas tienen un aspecto homogéneo y están constituidas por una base, simple o compuesta, en la cual habitualmente se disuelven o se dispersan uno o más principios activos. La composición de esta base puede tener acción terapéutica y modificar la cesión del principio activo. Las bases utilizadas pueden ser sustancias de origen natural o sintético y estar constituidas por una o varias fases. De acuerdo con la naturaleza de la base la formulación puede tener propiedades hidrófilas o hidrófobas. Las preparaciones pueden contener además otros excipientes como antioxidantes, antimicrobianos, estabilizantes y emulgentes. La Farmacopea Europea establece varias categorías para las formas farmacéuticas semisólidas:



Pomadas propiamente dichas: constan de una base o excipiente en una sola fase en la que se pueden dispersar sólidos o líquidos.

- **Pomadas hidrófobas (lipófilas):** tradicionalmente se las conoce como ungüentos. Sólo pueden absorber pequeñas cantidades de agua. Las bases que se emplean con más frecuencia en su formulación son la vaselina, parafina: parafina líquida, aceites vegetales, grasas animales, glicéridos sintéticos, ceras y polialquilsiloxanos líquidos.
- **Pomadas que absorben agua:** pueden absorber grandes cantidades de agua. Los excipientes son los de las pomadas hidrófobas a los que se incorporan emulgentes de tipo W/O, como la lanolina, los alcoholes de grasa de lana, los ésteres del sorbitano, los monoglicéridos y los alcoholes grasos.
- **Pomadas hidrófilas:** preparaciones cuyas bases son miscibles con agua, tales como los polietilenglicoles líquidos y sólidos (macrogoles). Pueden contener cantidades apropiadas de agua.

En general, las pomadas poseen capacidad oclusiva dificultando la evaporación del agua. Esta propiedad se encuentra más acentuada en los ungüentos que en las pomadas hidrófilas.

Cremas o emulsiones: preparaciones **multifásicas** constituidas por una fase lipófila y una fase acuosa.

- **Cremas lipófilas:** la fase continua o externa es la fase lipófila debido a la presencia en su composición de emulgentes tipo W/O.
- **Cremas hidrófilas:** la fase externa es la fase acuosa y contienen emulgentes tipo O/W.

Geles: formados por **líquidos gelificados** con ayuda de agentes gelificantes adecuados.

- **Geles hidrófobos (lipogeles u oleogeles):** están constituidos por excipientes como la parafina líquida adicionada de polietileno, aceites grasos gelificados con sílice coloidal o por jabones de aluminio o zinc.
- **Geles hidrófilos (hidrogeles):** se elaboran con excipientes hidrófilos como el agua, el glicerol, los propilenglicoles, gelificados con sustancias como goma tragacanto, almidón, derivados de la celulosa, polímeros carboxivinílicos, silicatos de magnesio y aluminio.

Pastas: contienen un alto porcentaje de sólidos finamente dispersos en el excipiente que puede ser lipófilo (pastas grasas) o hidrófilo (pastas acuosas). Generalmente su consistencia es bastante elevada.



El Formulario Nacional¹⁴ establece, en los procedimientos de elaboración de formas farmacéuticas, "fórmulas patrón" para cada uno de las formas de consistencia semisólida, donde determina el % de cada uno de los componentes o fases que forman la preparación, como se resume en la Tabla 1.

Tabla 1. Fórmula patrón (PN/L/FF Formulario Nacional)		
Pomadas		
Pomadas hidrófobas	Pomadas que emulsionan agua	Pomadas hidrófilas
Principio activo..... c.s. Excipiente hidrófoboc.s.	Principio activo..... c.s. Excipiente hidrófobo.....c.s. Emulgente tipo W/O.....c.s.	Principio activo..... c.s. Mezcla macrogoles....c.s
Emulsiones		
Emulsión O/W		Emulsión W/O
Principio activo x%	Fase grasa 10-30%	Fase acuosa 40-85%
Fase acuosa 60-85%	Emulgente ≤ 10%	Emulgente ≤ 10%
Geles		
Principio activo.....	x%	
Gelificante/s.....	x%	
Regulador de pH (si procede).....	c.s.	
Diluyente.....	c.s.p.	
Pastas		
Pastas acuosas		Pastas grasas
Principio activo.....	x%	Principio activo.....
Agente higroscópico.....	c.s.	Excipiente hidrófilo.....
Absorbente.....	c.s.	Absorbente.....
Conservante.....	c.s.	
Agua purificada.....	c.s.	



4.3 Formas farmacéuticas líquidas

Preparaciones dermatológicas de consistencia líquida más o menos viscosa o untuosa. Los vehículos utilizados para su preparación son generalmente agua, mezclas hidroalcohólicas y aceites. Entre las denominaciones que se han utilizado para diferenciar los diversos preparados en función de la naturaleza del vehículo se encuentran las lociones, linimentos, embrocaciones, leches, etc. Sin embargo en nuestro país existe una cierta tendencia a asignar el término loción a los preparados elaborados con un vehículo acuoso o ligeramente hidroalcohólico que contiene las sustancias activas disueltas o en forma de suspensión. Linimentos se aplica generalmente a preparados líquidos cuyo vehículo es un aceite de viscosidad variable, en el que se disuelven o interponen en forma de emulsión (W/O) las sustancias medicinales. La denominación de “leches dérmicas” más utilizadas en cosmética, se utilizan generalmente para emulsiones O/W de consistencia fluida. Otras formas líquidas para administración tópica son los baños, soluciones acuosas y tinturas. Los tres tipos de formulas líquidas para administración sobre la piel y mucosas más frecuentes en el medio hospitalario son:

- Soluciones acuosas para aplicar como fomentos, entre ellas cabe citar las soluciones de sulfato de cobre, sulfato de zinc, permanganato potásico y solución de Burow.
- Soluciones antisépticas
- Soluciones o suspensiones acuosas para aplicación sobre la mucosa oral. Muy utilizadas en onco-hematología, cuidados paliativos y ORL. Aquí se incluyen las soluciones para mucositis.

En la Tabla 2 se muestra una clasificación de los principales tipos formas líquidas:

Tabla 2. Formas farmacéuticas líquidas de aplicación sobre la piel

Soluciones	Acuosas	Fomentos	Solución de Burow Sulfato de cobre Sulfato de zinc Permanganato potásico
		Baños	Clorhexidina Metoxaleno
		Soluciones antisépticas	Clorhexidina
		Colutorios	Lidocaina viscosa Saliva artificial



	Alcohólicas	Tinturas	Alcohol yodado Sol. podofilino
	Hidroalcohólicas	Lociones Sol. antisépticas	Agua de alibour Clorhexidina alcohólica
	Oleosas	Linimentos	Aceite alcanforado
Suspensiones	Acuosas	Loción de calamina Agua de Goulard Solución mucositis	
	Oleosas	Aceite salicilado	
Leches dérmicas			

5. Excipientes: Funciones, características, clasificación y criterios de selección

Prácticamente casi todos los medicamentos que se administran por vía tópica están incorporados en bases o vehículos (excipientes) que ponen en contacto a los fármacos con la piel. La elección de una base apropiada en las formulaciones tópicas tiene un gran impacto sobre la biodisponibilidad del fármaco y por consiguiente sobre su efecto terapéutico.

La base o excipiente debe liberar el fármaco en el lugar y a la velocidad adecuada y en condiciones óptimas para su acción. La afinidad relativa del medicamento entre el excipiente y los tejidos o biofases deberá balancearse adecuadamente para alcanzar el objetivo requerido.

Las propiedades físico-químicas de los componentes de una formulación de aplicación tópica deben ser objeto de un estudio previo con el fin de obtener un preparado dotado de la estabilidad adecuada y exento de incompatibilidades que puedan provocar una pérdida o modificación de su acción.

Los excipientes deben de poseer una serie de características que pueden resumirse en los siguientes apartados^{2,9,10,13}:

- compatibilidad física y química frente al principio activo que incorporan, así como frente al material de acondicionamiento.
- ceder adecuadamente el principio activo.
- pH neutro o débilmente ácido, lo más próximo posible al de la piel.



- proporcionar a la fórmula una adecuada extensibilidad y consistencia para que pueda aplicarse con facilidad sobre la piel o cavidades mucosas.
- buena tolerancia y no manifestar efectos de irritación o sensibilización.
- en la medida de lo posible tienen que presentar caracteres organolépticos no desagradables.
- en determinados casos posibilidad de poder resistir la esterilización.
- estabilidad suficiente frente a los factores ambientales para poder garantizar su conservación.
- resulta interesante que puedan ser eliminados de la piel con facilidad y que en la medida de lo posible no manchen la piel ni los tejidos.

5.1 Clasificación de excipientes

• Sólidos

Están representados por los *polvos*, simples o combinados. Existen dos tipos: inorgánicos y orgánicos^{4,15}.

- a) *Polvos inorgánicos*. Los más frecuentemente utilizados son:
 - *Silicato de aluminio y magnesio*.
 - *Bentonita*: Es silicato de aluminio hidratado coloidal, insoluble en agua. Cuando se mezcla con ésta, forma un gel que se utiliza para estabilizar la mezclas de líquidos con polvos.
 - *Calamina*. Es un compuesto de cinc (carbonato u óxido) coloreado con una pequeña proporción de óxido férrico.
 - *Talco*. Es un polisilicato de magnesio químicamente inerte con muy poco peso específico. Forma parte de una buena parte de las mezclas de polvos, lociones y pastas secantes.
 - *Dióxido de titanio*. Es un compuesto inerte que puede usarse en lugar de óxido de cinc en combinación con ácido salicílico. Posee mayor capacidad protectora solar que el óxido de cinc.
 - *Óxido de cinc*. Es un compuesto de uso frecuente para la preparación de pastas y lociones. Posee propiedades cubrientes y protectoras, así como refrescantes y astringentes. No debe usarse en combinación con ácido salicílico ni antralina.
- b) *Polvos orgánicos*:
 - *Almidón*. El almidón está constituido por gránulos de polisacáridos vegetales. Suelen utilizarse los almidones de maíz, patatas



o granos. Posee propiedades absorbentes, pero tiene la desventaja de que puede servir de medio de cultivo para bacterias y levaduras.

- **Bases (vehículos) de consistencia semisólida**

Sus propiedades reológicas permiten la deformación y extensión de las formas farmacéuticas que los contienen. Para su clasificación utilizaremos el grado de afinidad por el agua partiendo de las bases más hidrófobas o lipófilas a las más hidrófilas^{2,3,9,10,11,12}.

- a) Excipientes hidrófobos, grasos o lipófilos:

También llamados lipogeles. Son vehículos de carácter graso o lipófilo, predominantemente apolares y que pueden utilizarse aislados o en mezclas. Se trata de vehículos que son empleados como emolientes por sus propiedades oclusivas, ya que suavizan e hidratan la piel gracias a su capacidad para inducir la retención de agua interna y sudor. Otra propiedad que poseen es la rápida cesión de principios activos hidrófilos. En este grupo se incluyen los hidrocarburos (vaselina y parafinas,) aceites vegetales (oliva, almendra y cacahuate principalmente), siliconas (dimetilpíxiloxanos), glicéridos semi-sintéticos, diversas ceras y otras sustancias como miristato de isopropilo y el oleato de oleilo (Cetiol®). El prototipo de estas bases es la vaselina siendo la vaselina filante la más utilizada en formulación magistral.

- b) Bases de absorción anhidras:

- Están formadas por vehículos hidrófobos adicionados a emulgentes W/O. No contienen agua, pero si una elevada capacidad para absorberla, formando así emulsiones tipo W/O, de ahí la denominación de bases de absorción. Para su elaboración se emplean productos hidrófobos como la vaselina, sola o mezclada con parafinas, utilizando como emulgentes lanolina o productos derivados de esta. La lanolina, por si misma, es una base de absorción pero se utiliza en combinación debido a que presenta algunos inconvenientes como su inestabilidad, tacto desagradable, y su elevado punto de fusión. Aunque su mayor interés radica en la utilización como bases para la elaboración de excipientes emulsión W/O también pueden usarse, por si mismas; como preparados emolientes que carecen de la capacidad oclusiva drástica de los excipientes grasos.



c) Emulsiones W/O:

Están constituidas por las bases de absorción anhidra a las que se le adiciona agua. Una de sus principales aplicaciones es la preparación de cremas refrescantes o “*cold-creams*”. Se trata de emulsiones lábiles, que al administrarse sobre la piel, el cambio de temperatura hace que cedan el agua incorporada provocando una sensación refrescante.

d) Bases de emulsión O/W anhidras:

Están formadas por vehículos hidrófobos y emulgentes O/W. Por adición de agua generan emulsiones O/W. El emulgente que contienen puede ser catiónico, aniónico o no iónico. Por razones de inocuidad se prefieren estos últimos. Se eliminan fácilmente por simple aclarado con agua, por lo que también se denominan excipientes lavables. Al contrario que las bases de absorción no se utilizan aislados, sino como parte de las emulsiones O/W. La cera Lanette, pomada de cetrimida y la pomada emulgente de cetromacrogol pertenecen a este grupo.

e) Emulsiones O/W:

Están constituidas por las bases de emulsión anhidras O/W y agua. Si la proporción de fase acuosa es elevada se trata de cremas evanescentes porque tras su aplicación sobre la piel pierden muy rápidamente el agua, sin dejar ningún residuo apreciable. Son emulsiones O/W la base de Beleer, loción Lanette, crema acuosa B.P. y la crema base Lanette.

f) Excipientes hidrófilos:

Son vehículos no grasos, constituidos por materiales que, por si mismos o en presencia de agua, adquieren consistencia semisólida. No poseen capacidad oclusiva. Las ventajas de estas bases son su acción favorable sobre los tejidos y su fácil eliminación por lavado. Podemos distinguir dos grupos: los excipientes anhidros y los hidrogeles. Los excipientes anhidros puede ser líquidos o sólidos, normalmente de estructura polimérica y suelen ser derivados del polietilenglicol u otros glicoles. Están especialmente indicados para pieles seborreicas. En cuanto a los hidrogeles constituyen geles en el sentido “clásico”. Se obtienen por esponjamiento limitado de las sustancias que lo contienen. El contenido en agua es elevado entre el 80 y 90%. El esponjamiento en presencia de agua



de dichas sustancias cursa con incremento de volumen. Las sustancias hirogelificantes pueden ser inorgánicas como la Bentonita y el dióxido de silicio y orgánicas como la celulosa y derivados, ácido poliacrílico, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de las bases de formas farmacéuticas semisólidas

Bases hidrófobas (Lipogeles)	Vaselina		
	Parafinas		
	Ceras	Cera blanca (cera de abejas)	
	Aceites vegetales	Aceite de oliva	sésamo
		Almendra	linaza
		cacahuete	
	Siliconas	Dimetilpolisiloxanos (dimeticonas 300-400)	
	Plastibases		
	Glicéridos semisintéticos y sintéticos	Miristato de isopropilo	
		Oleato de etilo	
		Oleato de dodecilo	
		Palmitato de isopropilo	
Bases de absorción anhidras	Bases hidrófobas+ emulgentes W/O	Vaselina-lanolina Pomada cetflica Petrolatum hidrofílico USP Ungüento Lanette Neo PCL W/O	
Emulsiones W/O	Bases de absorción anhidras + agua	Cold-creams	
Bases de emulsión O/W anhidras (excipientes lavables)	Bases hidrófobas + Emulgentes O/W +/- componentes hidrófilos	Neo PCL O/W Cera Lanette Pomada cetrimida	
Emulsiones O/W	Bases de emulsión O/W anhidras + agua	Aniónicas	Loción lanette Base de Beeler Crema acuosa B.P. Crema base Lanette
		No iónicas	Ungüento hidrófilo
		Glucídicas	
		Crema-geles	
Emulsiones W/S	Emulgentes W/S +Silicona+ agua	Base silicónica	



Bases hidrófilas (Hidrogeles)	Bases anhidras	Polietilenglicoles (Macrogeles)	
	Hidrogeles	Hidrogelificantes inorgánicos	Dióxido de silicio Bentonita
		Hidrogelificantes orgánicos	Celulosa y derivados Acido poliacrílico Alcohol polivinílico Polivinilpirrolidona

• Líquidos⁴

- a) *Agua*. El agua purificada es uno de los ingredientes más comunes de las soluciones de uso dermatológico.
- b) *Glicerina*. Es un agente deshidratante osmótico que se utiliza mucho en dermatología como vehículo y disolvente. Posee propiedades emolientes y humectantes.
- c) *Etanol*. Es un disolvente excelente, así como un buen conservante. Tiene propiedades anhidróticas, rubefacientes, astringentes y hemostáticas.
- d) *Propilenglicol*. Es un líquido incoloro, miscible con el agua, alcohol y glicerina con los que forma mezclas químicamente estables. También se ha demostrado que penetra a través de la piel transportando los principios activos incorporados. Además, es capaz de conservar el agua contenida en las cremas. Aunque se ha señalado que puede originar sensibilización alérgica, no existe un acuerdo definitivo en este sentido.
- e) *Otros líquidos* utilizados menos frecuentemente son el cloroformo, el éter y el sorbitol.

3.2 Criterios para la selección de vehículos

De acuerdo con todo lo expuesto la selección y formulación del vehículo deben establecerse en función de dos criterios básicos: el tipo de lesión cutánea y estadio de la enfermedad para la que se han de emplear y la localización corporal de la lesión. Además desde el punto de vista de la farmacotecnia hay que tener en cuenta la naturaleza físico-química de los principios activos y su compatibilidad con el o los vehículos que formarán parte de la formulación^{2,3,5,6,7,12,13}.



• Tipo de lesión y estadio de la enfermedad

(proceso agudo o crónico)

Se debe tener en cuenta el estado del estrato córneo (ausente, dañado, engrosado) y si la lesión es seca o con exudado. La posibilidad de desecación de heridas y las características de oclusividad son las dos propiedades más representativas de los vehículos dermatológicos empleados en procesos agudos y crónicos. Los procesos agudos cursan con inflamación y vesiculación, generalmente son lesiones húmedas y proceso eritematosos-exudativos. Los preparados acuosos, no oclusivos son de elección ayudando a ejercer una acción de secado de la piel y de las heridas. Las lesiones crónicas suelen presentarse encostradas, fisuradas, con formación de escamas y suelen cursar con prurito. Son lesiones secas que requieren tratamientos oclusivos para favorecer la rehidratación de la zona afectada, se usan los excipientes más grasos, como pomadas y ungüentos (Tabla 4).

Tabla 4. Tipo de lesión y estadio de la enfermedad

Estadio	Tipo de lesión	Características	Tratamiento
AGUDA	Lesiones húmedas	Eritema Vesículas Ampollas Exudación	Eritema agudo: Polvos , emulsiones cremas. Si son muy edematosas pueden usarse fomentos con compresas húmedas.
	Procesos eritematosos y exudativos Seborrea		Vesículo-ampollas: soluciones, lociones, fomentos.
AGUDA	Lesiones secas	Xerosis Liquenificación Descamación Costras	Costras: Fomentos para secar la exudación, pomadas para desprender la costra.
	Lesiones encostradas y fisuradas		Escamocostras : pomadas, pastas blandas.
	Psoriasis, Eczemas		Lesiones queratósicas y liquenificadas: cremas W/O , pomadas y ungüentos.

• Localización de la lesión

Existen cuatro zonas anatómicas y fisiológicamente bien diferenciadas: facial, troncal capilar y palmoplantar. Para el tratamiento de las zonas



pilosas se utilizan las lociones y los geles, para evitar la incomodidad que supondría aplicar un excipiente graso; cuando la lesión se localice en los pliegues se escogerán excipientes que absorban la humedad propia de estas zonas como los fomentos o los polvos, aunque también se usan las emulsiones y las cremas. En la cara se usarán excipientes lo menos grasos posible para evitar la aparición de comedones, como lociones, geles, emulsiones y cremas de poco contenido lipídico. En las palmas y las plantas, donde las lesiones suelen ser secas, se emplearán pomadas y ungüentos, que proporcionan hidratación. Ahora bien, si la dermatosis palmo-plantar es vesiculosa o exudativa, primero se aplicarán fomentos hasta conseguir que se seque. Palmas y plantas poseen una gruesa capa córnea por lo que un vehículo muy graso, como los ungüentos, al mantenerse durante un tiempo prolongado sobre la misma, permite una liberación sostenida del fármaco, que así puede atravesarla.

En la Tabla 5 se exponen las indicaciones principales de las distintas formas farmacéuticas de aplicación sobre la piel según el grado de absorción, tipo de lesión y localización a tratar.

Tabla 5. Selección formas farmacéuticas		
Forma farmacéutica	Absorción del principio activo	Tratamiento
Lociones / Fomentos	Absorción baja. Depositán superficialmente el fármaco	Lesiones agudas y subagudas Lesiones exudativas Áreas pilosas (cuero cabelludo, barba, pubis, axilas) y cara Pielés grasas
Pastas	Pasta acuosa acción superficial Pasta grasa baja absorción	Lesiones exudativas de tipo agudo y subagudas
Polvos	No atraviesan la capa córnea Acción superficial	Secantes, efecto refrescante y antiinflamatorio superficial
Geles	Absorción media/baja Depositán superficialmente el fármaco	Lesiones agudas heridas exudativas Como viscosizantes para estabilizar suspensiones Áreas pilosas y cara Pielés grasas



Crema	Absorción media Poca capacidad oclusiva	Lesiones agudas y subagudas Lesiones húmedas Áreas de piel fina (axila, escroto, cara) Piel normales
Pomada	Absorción alta Capacidad oclusiva media	Lesiones secas o escamosas Lesiones crónicas Áreas de piel gruesa (palmas, plantas) Piel secas e hiperqueratósicas Acción emoliente y lubricante
Ungüento	Absorción muy alta Capacidad oclusiva importante	Lesiones crónicas Áreas de piel gruesa (palmas, plantas) Acción oclusiva y emoliente Dermatitis localizadas Piel hiperqueratósicas y liquenificadas

• Características físico-químicas del fármaco

Los fármacos lipófilos, no ionizados y de relativamente poco peso molecular atraviesan con más facilidad el estrato córneo. Incluir un fármaco hidrófilo en un vehículo hidrófobo y a concentración alta hace que el fármaco difunda más rápidamente hacia el estrato córneo.

• Compatibilidad físico-química vehículo /principio activo

Una vez definida la zona corporal a tratar y el tipo de lesión es imprescindible estimar la compatibilidad de todos los componentes de la fórmula ya que podemos poner en riesgo el éxito del tratamiento y la seguridad del paciente. Pueden presentarse casos en los que el vehículo seleccionado presenta una máxima absorción para la localización de la lesión a tratar pero ser incompatible con el fármaco prescrito.

Algunos laboratorios autorizados en España para el suministro de materias primas disponen de tablas de compatibilidad para las diferentes bases y emulsiones con los principios activos más utilizados por vía tópica. Las tablas 6 y 7 muestran un pequeño resumen de esta información^{15,16}.

**Tabla 6. Compatibilidad de bases Acofarma**

Bases Acofarma®	Betametasona dipropionato	Clobetasol propionato	Dexametasona	Hidrocortisona	Triamcinolona acetónico
Base beeler	SI	SI	SI	SI	SI
Cold cream	SI	SI	SI	SI	SI
Crema Lanette	SI	SI	SI	SI	SI
Crema W/O –S	SI	SI		SI	SI
Excipiente adhesivo oral		SI		SI	SI
Loción Lanette	SI	SI	SI	SI	SI
Vaselina filante					

SI = Compatible NO = Incompatible Sin datos (www.acofarma.com)

Tabla 7. Compatibilidad de bases Fagrón

Bases Fagrón®	Acido salicílico	Clindamicina	Ketoconazol	Lidocaina ClH	Metronidazol	Tacrolimus	Urea
Base beeler	SI		SI	NO	SI	SI	SI
Cold cream	SI					SI	SI
Crema Lanette I	SI	NO		NO	SI	SI	SI
Excipiente adhesivo oral				SI			
Gel carbomero		SI		SI	SI		
Loción Lanette		NO	SI	SI	SI		
Vaselina filante							

SI = Compatible NO = Incompatible Sin datos (www.fagron.com)

6. Envasado, almacenamiento y conservación

Los requisitos para el envasado, acondicionamiento y conservación de las formas líquidas de administración sobre la piel son los mismos que



para las formas orales vistas en el capítulo “Formulación magistral en Pediatría”, por lo que no se volverán a describir en esta sección y remitimos al capítulo antes mencionado.

Las preparaciones semisólidas de administración sobre la piel se envasan en tarros de cristal o plástico o en tubos flexibles. El tipo de envase seleccionado debe ser adecuado y compatible con la composición de la fórmula que contiene ya que la naturaleza de los materiales puede provocar problemas de diversa naturaleza. Los tubos de estaño no son adecuados para pomadas hidrófilas ya que estas pueden conducir a su corrosión. Los envases y tubos de materiales plásticos, de uso cada vez más frecuente, pueden ser la causa de algunas incompatibilidades y pueden dar lugar a procesos de absorción y permeabilidad del principio activo, vehículo o excipientes.

La conservación debe realizarse en recipientes cerrados y completamente llenos (con exclusión de aire). El cierre debe ser hermético para prevenir la evaporación, oxidación y el contacto con otros factores ambientales que pueden alterar la estabilidad de la fórmula. La temperatura de conservación debe ser inferior a 25- 30° y a ser posible constante. Variaciones en la temperatura pueden conducir a la cristalización del principio activo o a modificaciones en el excipiente. Los envases deben garantizar la protección frente a la luz ya que los excipientes grasos tienden a la autooxidación y muchos fármacos son fotosensibles. Todas las formas farmacéuticas deberán almacenarse en cantidades acordes con su consumo^{3,9,10}.

7. Ensayos

Los ensayos que deben realizarse dependen, en gran medida, del tipo de forma farmacéutica (líquido, sólido o semisólido) y del uso al que se destine. Los aspectos generales relativos a la estabilidad física y química de las formulaciones para uso tópico son similares a los estudiados en otras formas farmacéuticas. Sin embargo para las formas semisólidas existen características propias que conviene señalar^{9,10}:

- **Estabilidad de principios activos y excipientes:** La composición generalmente compleja dificulta la aplicación de los ensayos descritos en las farmacopeas. Sin embargo la observación visual puede permitir detectar algunos indicadores cualitativos de ines-



tabilidad química. La aparición de color amarillo o pardo puede indicar procesos oxidativos en el excipiente que suelen ir acompañados de olor desagradable (enraizamiento de grasas). También pueden detectarse cambios de textura. Los cambios en el pH pueden indicar modificaciones químicas probablemente de naturaleza hidrolítica.

- **Comportamiento reológico: consistencia, extensibilidad.** Su modificación durante la conservación puede indicar algún cambio físico o químico en el preparado.
- **Homogeneidad: separación de fases, formación de exudados.** En las formas semisólidas puede producirse rotura de emulsión. La aparición de exudados es la inestabilidad física más frecuente y puede ser inducida si la conservación se realiza a temperaturas elevadas.
- **Tamaño de partícula de la fase dispersa: distribución de tamaño.** Pueden producirse modificaciones en el tamaño de partícula y en la distribución de tamaños en las pomadas emulsión. El microscopio es el método más seguro y recomendable.
- **pH aparente.**
- **Perdidas por evaporación.** En las fórmulas que contienen cantidades importantes de agua y componentes volátiles pueden producirse pérdidas por evaporación si se utilizan envases inadecuados. La conservación a temperaturas altas favorecen este proceso. Puede determinarse a partir de las medidas de peso.
- **Esterilidad.** Cuando las pomadas deban aplicarse sobre heridas abiertas de gran extensión o sobre piel seriamente dañada, deberán de cumplir con el ensayo de esterilidad prescrito en la farmacopea (F. Europea) del mismo modo que las pomadas oftálmicas, que deben ser estériles.
- **Cesión.** La cesión del fármaco por parte del excipiente deberá ser comprobada, mediante técnicas específicas, para cada forma semisólida en particular. In vitro se puede realizar el método de la placa de agar.

Para las fórmulas magistrales (FM), fórmulas magistrales tipificadas (FMT) y preparados oficinales (PO) el Formulario Nacional¹⁴ establece los siguientes controles (Tabla 8):

**Tabla 8. Controles de formas farmacéuticas (Formulario Nacional)**

Forma farmacéutica	Controles
Soluciones	Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO) Verificación del peso y/o volumen (FMT y PO) Lotes: grado de coloración (RFE 2.2.2) <ul style="list-style-type: none"> · limpidez y grado del grado de opalescencia (RFE 2.2.1) · densidad relativa (RFE 2.2.5) · pH (PN/L/CP/001/00) · Control microbiológico (RFE 5.1.4)
Suspensiones	Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO) Verificación del peso o volumen (FMT y PO) Lotes: <ul style="list-style-type: none"> · velocidad de sedimentación · viscosidad (RFE 2.2.8) · Densidad relativa (RFE 2.2.5) · pH (PN/L/CP/001/00) · control microbiológico (RFE 5.1.4)
Geles	Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO) Verificación del peso (FMT y PO) Lotes: <ul style="list-style-type: none"> · Extensibilidad (PN/L/CP/003/00) · pH (PN/L/CP/001/00) · Control microbiológico (RFE 5.1.4)
Emulsiones	Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO) Verificación del peso (FMT y PO) Lotes: <ul style="list-style-type: none"> · Extensibilidad (PN/L/CP/003/00) · Signo de la emulsión (PN/L/CP/002/00) · En Emulsión O/W : pH (PN/L/CP/001/00) · Control microbiológico (RFE 5.1.4)
Pomadas	Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO) Verificación del peso (FMT y PO) Lotes: <ul style="list-style-type: none"> · Extensibilidad (PN/L/CP/003/00) · Control microbiológico (RFE 5.1.4)
Pastas	Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO) Verificación del peso (FMT y PO) Lotes: <ul style="list-style-type: none"> · Extensibilidad (PN/L/CP/003/00) · Control microbiológico (RFE 5.1.4)



6. Listado Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinalis para aplicación sobre la piel y mucosas más utilizadas en el Complejo Hospitalario de Pontevedra

Listado FMT y PO del Complejo Hospitalario de Pontevedra	
Formas farmacéuticas líquidas	Formas farmacéuticas semisólidas
Aceite salicílico 1-10%	Crema de ácido salicílico 0,4 % y Ditranol 0,4%
Acido acético 1-5%	Crema anestésica
Alcohol boricado gotas óticas	Crema de hidrocortisona 1- 2,5%
Agua de Goulard	Crema de metronidazol 5%
Clorhexidina 0,05% solución	Crema de metronidazol 5% y lidocaína 2%
Clorhexidina alcohólica 0,5%	Crema de metronidazol 5% y lidocaína 2% y metadona 0,2%
Clorhexidina para baños 0,05%	Crema de papaina 3%
Fenol 88%	Crema de urea 10-40%
Lidocaína viscosa 2%	Crema O/W de Mentol 0,5 %
Lidocaina 2% y sucralfato 0,8% solución	Cold cream
Loción de calamina	Diltiazem 2% gel
Metoxaleno1% solución	Eosina 2% solución
Nitrato de plata 1% solución	Fenitoína 5 % en gel
Permanganato potásico 1: 10.000	Metronidazol gel 1%
Permanganato potásico 1: 20.000	Nifedipino 0,2% gel
Saliva artificial	Nitroglicerina pomada 0,2%
Solución de aftas Adultos	Pomada anhidra de Brea de Hulla 10 % y oxido de Zn 30 %
Solución de aftas infantil	Triamcinolona acetónido 0,1% en Orabase
Solución de Burow concentrada	Vaselina salicilada 1-10%
Solución de Burow 10%	
Solución de podofilino 20%	
Sulfato de cobre 1:1000	
Sulfato de Zinc 1:100	



Referencias Bibliográficas:

1. Aizpún M.; Suñer E. *La formulación magistral en dermatología, hoy en día* [Editorial]. *Piel* 2010 ; 25(6) : 291-294.
<<http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/21/21v25n06a13152227pdf001.pdf>> [Consulta: 10-6-2011]
2. Unbert P; Llanbí F. *La formulación en la dermatología del 2010. Acofarma distribución*; 2010
3. Herráez Domínguez M; Díez Sales O; Martín Villodre A. *Formas de administración sobre la piel. En: Monografías Galénicas. Monografías Galénicas. Madrid: Laboratorios GlaxoWelcome. Ed. International Marketing and Communications; 1993*
4. Boada JN. *Farmacología dermatológica. En : Florez J. Farmacología humana. 5ª ed Elsevier-Masson ; 2008*
5. Fitzpatrick. *Dermatología En Medicina General vol I. 7ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana ;2009*
6. Santos Ramos B.; Guerrero Aznar M. D. *Administración de medicamentos. Teoría y práctica. Madrid: Díaz de Santos ; 1994*
7. Habif T P; Campbell JL ; Dinulos JGH. *Enfermedades de la piel: Diagnostico y tratamiento. Madrid : 2ª ed Elsevier España, SA; 2006*
8. Goodman A. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica (II). México: Mc Graw-Hill; 2002.*
9. Fauli C. *Tratado de Farmacia Galénica. Madrid: Luzan SA; 1993.*
10. Vila JL. *Tecnología Farmacéutica (II). Formas Farmacéuticas. Madrid: Editorial Síntesis; 2001.*
11. Codina A. *Bases y excipientes para formulación. Actualización. XII Congreso de Formulación Magistral AEFF. Madrid 2007*
(http://www.aeff.es/documentos/madrid07/aeff_mad07_FAGRON.pdf) [Consulta: 10-6-2011]
12. Irache JM. *Formas farmacéuticas destinadas a la vía percutánea. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Navarra.*
<<http://www.unav.es/adi/UserFiles/File/80962510/11-cutaneo.pdf>> [Consulta: 10-6-2011]
13. García Delgado R; Escario Travesedo E; Sanchez Romero A. *Uso racional de la medicación tópica en dermatología. Med Cutan Iber Lat Am 2004; 32(1): 39-44.*
<<http://www.medcutan-ila.org/articulos/2004/1/pdf/03-101.pdf>> [Consulta: 10-6-2011]
14. *Formulario Nacional. 1ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003*
15. *Productos químicos Acofarma.* http://www.acofarma.com/pq_quimicos.php
[Consulta: 10-6-2011]
16. *Tabla de excipientes. Compatibilidad 2009. Fagrón.*
<<http://www.fagron.es/farmacia/informacion-magistral/informacion-galenica-de-interes.php>> [Consulta: 10-6-2011]

Capítulo **12** **Formulación Magistral
en Oftalmología**

Miguel González Barcia

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela).*

Helena Esteban Cartelle

*Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Estructura tisular del ojo y farmacocinética de la administración ocular
- 3. Aspectos generales de la formulación de formas farmacéuticas oftálmicas
 - 3.1 Requerimientos de las formas farmacéuticas oftalmológicas
 - 3.2 Procedimientos generales para la fabricación de fórmulas oftálmicas
- 4. Componentes de las formulaciones oftálmicas
 - 4.1 Principios activos
 - 4.2 Vehículos
 - 4.3 Coadyuvantes
- 5. Aspectos específicos de la formulación de los distintos tipos de formas farmacéuticas oftálmicas
 - 5.1 Formas farmacéuticas tópicas
 - 5.2 Formas farmacéuticas para administración periocular e intraocular
- 6. Listado de fórmulas magistrales oftálmicas ordenadas por grupo terapéutico
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

Este capítulo pretende ofrecer un acercamiento a la formulación magistral oftalmológica para el farmacéutico que se inicia, sobre todo en el ámbito hospitalario. Repasamos someramente la anatomía y fisiología ocular, como base para el abordaje galénico en la elaboración de fórmulas oftálmicas. Nuestro objetivo es mostrar herramientas básicas para enfrentarse a las fórmulas más habituales en oftalmología, fundamentalmente colirios y soluciones intravítreas. La última parte recoge un listado de fórmulas magistrales oftálmicas más utilizadas.

2. Estructura tisular del ojo y farmacocinética de la administración ocular

El ojo es el órgano principal de la vista. Su especial estructura tisular, diseñada para permitir el paso de luz y protegerlo de agentes externos, hace que sea un sistema relativamente aislado y le confiere ciertas peculiaridades que se traducen en barreras a la penetración de fármacos a su interior.

Estructuralmente está formado por tres capas de tejido concéntricas y dos cámaras interiores. La capa más externa, la esclera, es un tejido fibroso opaco que le confiere rigidez y protección al globo ocular. En su parte frontal se encuentra la córnea, estructura transparente que permite la entrada de luz al interior del ojo. La superficie exterior de la esclera y la cara interna de los párpados se hallan recubiertas por una membrana protectora denominada conjuntiva. La capa media es de naturaleza vascular, la úvea, que comprende tres estructuras, el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. La capa más interna está constituida por la retina, un tejido nervioso sensorial que contiene los fotorreceptores.

En el interior del globo ocular se encuentra el cristalino, una lente que divide el ojo en dos segmentos. El anterior, ocupado por el humor acuoso, el cuerpo ciliar y el iris, dividido a su vez en una cámara anterior y una cámara posterior. El segmento posterior lo ocupa el humor vítreo y en él se sitúan la coroides y la retina¹.

El humor acuoso es un líquido transparente cuyas funciones principales son la regulación de la presión intraocular y el aporte de nutrientes a las células de la córnea y el cristalino. Su volumen aproximado es de 0,2 ml.



Es producido por el cuerpo ciliar, un tejido intensamente vascularizado situado en la cámara posterior, y se elimina principalmente a través de la red trabecular, en el ángulo iridocorneal. Está compuesto por un ultrafiltrado del plasma desprovisto de grandes proteínas.

El humor vítreo es una masa de tejido conectivo viscoelástico compuesto por glucosaminoglucanos, (principalmente ácido hialurónico), y colágeno. Constituye aproximadamente el 80% de la masa del ojo.

Barreras a la penetración ocular

PELÍCULA LAGRIMAL

La película lagrimal es una fina capa líquida que recubre las superficies de la córnea y la conjuntiva. Su función es principalmente lubricante, óptica, nutritiva y antibacteriana. En condiciones normales ocupa un volumen aproximado entre 8 y 10 μl , aunque el saco conjuntival es capaz de albergar hasta 30 μl durante breves periodos de tiempo.

Se estructura en tres capas: La más externa es una monocapa lipídica cuya función es estabilizar la capa acuosa situada inmediatamente debajo, disminuyendo su evaporación. La fase acuosa intermedia representa más del 95% del volumen de la lágrima. La capa interna está compuesta por glucoproteínas que forman un recubrimiento hidrofílico que contribuye a la adecuada humectación de córnea y conjuntiva. La lágrima contiene además diferentes compuestos de naturaleza proteica (lisozima, inmunoglobulinas, etc.) y no proteica².

El drenaje de la lágrima se produce a través del conducto nasolagrimal. La velocidad de recambio es aproximadamente de 1 $\mu\text{l}/\text{min}$, aunque puede verse afectado por distintos estímulos externos e internos, así como por fármacos. Tras la administración tópica de un fármaco, la concentración alcanzada en la lágrima es inversamente proporcional al volumen y a la velocidad de recambio lagrimal. Dado que la absorción depende de la concentración de fármaco en la superficie ocular, ambos factores condicionan el proceso de absorción.

CÓRNEA, CONJUNTIVA Y ESCLERA

La córnea, debido a su naturaleza avascular, constituye la principal vía de absorción de fármacos por vía tópica ocular.

A efectos farmacocinéticos cabe distinguir en su estructura tres compartimentos. La capa exterior es un epitelio, lo que limita la absorción sobre



todo de sustancias de naturaleza hidrofílica. El siguiente compartimento, el estroma corneal, está formado por queratocitos y abundante tejido conectivo. Ocupa el 90% del espesor de la córnea, y es el mayor reservorio para las sustancias hidrofílicas administradas por vía tópica. La cara interior de la córnea está revestida por un endotelio que permite el paso de sustancias a su través, incluso algunas proteínas de elevado peso molecular. La característica que condiciona principalmente la absorción corneal de un fármaco es su balance hidrofilia/lipofilia³.

BARRERAS HEMATOOCULARES

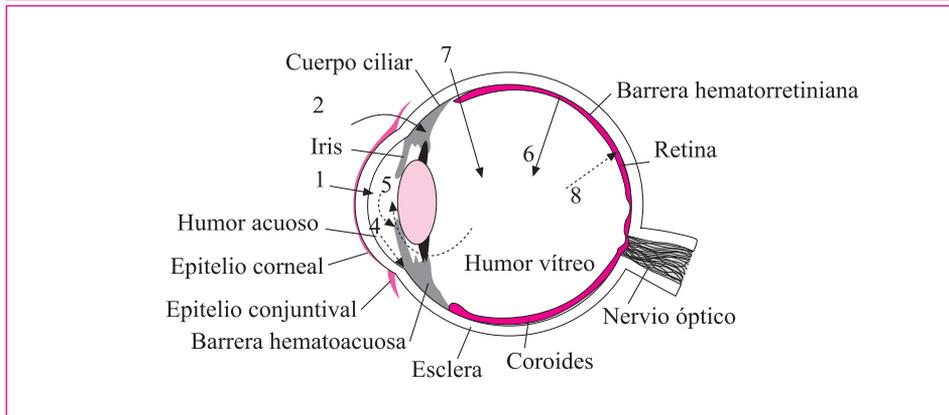
El ojo está protegido de las sustancias circulantes en la sangre mediante un sistema de barreras hematooculares. Estas son las responsables del pobre acceso de los fármacos administrados por vía sistémica al interior del ojo. La barrera hematoacuosa (BHA) protege el segmento anterior y la hematorretiniana (BHR), el posterior.

La BHA está formada por las uniones oclusivas del epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, que dificultan el paso de sustancias hidrófilas de elevado peso molecular como fármacos o proteínas de la sangre al humor acuoso.

Por otra parte la retina es un tejido nervioso, por lo que no resulta sorprendente la existencia de una BHR de características similares a la barrera hematoencefálica. Está constituida por las uniones oclusivas del endotelio de los vasos retinianos y el epitelio pigmentario de la retina. Protege de la entrada de compuestos de naturaleza hidrofílica, mientras que las sustancias lipofílicas, sin embargo, la atraviesan con mayor facilidad en cualquiera de las dos direcciones. (ver Figura 1 en la página siguiente)



Figura 1. Esquema de la estructura ocular con las rutas de penetración de fármacos



1) permeación transcorneal desde el fluido lagrimal hacia la cámara anterior, 2) permeación extracorneal a través de la conjuntiva y la esclera, 3) distribución del fármaco desde la sangre a través de la BHA hacia la cámara anterior, 4) eliminación del fármaco por aclaramiento del humor acuoso a través de la red trabecular y el canal de Schlemm, 5) eliminación del fármaco del humor acuoso hacia la circulación sistémica a través de la BHA, 6) distribución desde la sangre al segmento posterior a través de la BHR, 7) administración intravítrea, 8) eliminación del fármaco desde el vítreo a través de la BHR, 9) eliminación desde el vítreo por la vía anterior hacia la cámara posterior⁴.

3. Aspectos generales de la formulación de formas farmacéuticas oftálmicas

3.1 Requerimientos de las formas farmacéuticas oftalmológicas

A) pH^{5,6}

El ojo tolera pequeñas desviaciones de su pH fisiológico (entorno a 7,4), pero las desviaciones grandes ocasionan irritación y lagrimeo, lo que disminuye la absorción ocular del fármaco. A la hora de formular un preparado para esta vía, el pH final debe ajustarse teniendo en cuenta la estabilidad química del principio activo, la compatibilidad fisiológica, y el pH más adecuado para favorecer su absorción; siendo necesario encontrar un valor intermedio que satisfaga estos requisitos. La mayor parte de los principios activos empleados en oftalmología son sales de bases débiles que son más estables a pH ligeramente ácido.



Para estabilizar el pH de las formulaciones durante todo su período de validez se emplean disoluciones tampón, pero éstas deben utilizarse a la menor concentración posible para permitir la neutralización por la lágrima tras la instilación. La capacidad tampón de las lágrimas es suficiente para neutralizar con relativa rapidez formulaciones con un amplio rango de pH (3,5-10,5), siempre que la mezcla tenga bajo poder tampón.

B) OSMOLARIDAD

La osmolaridad normal del fluido lagrimal es igual a la plasmática (290 mOsm), y equivalente a la de una solución de cloruro sódico al 0,9%, aunque la superficie ocular tiene un amplio rango de tolerancia a variaciones de la presión osmótica (osmolaridad equivalente a soluciones de cloruro sódico entre 0,5-1,8%)⁵. En general, se toleran mejor mezclas ligeramente hipertónicas que las hipotónicas, pero presentan como inconveniente que originan un movimiento osmótico de agua hacia el saco conjuntival que causa la dilución del fármaco administrado.

Habitualmente la mezcla de principio activo, conservante y vehículo da lugar a una mezcla hipotónica, por lo que a veces se añaden agentes para ajustar la osmolaridad³. Actualmente este aspecto se considera secundario a la hora de preparar una formulación oftálmica, aunque es deseable que se aproximen a las condiciones fisiológicas, especialmente las soluciones intraoculares.

C) LIMPIDEZ

Las formulaciones oftálmicas deben estar libres de partículas en suspensión que pueden ser causantes de abrasiones corneales. En el caso de las suspensiones tópicas, el tamaño de partícula ha de situarse entre límites bien definidos⁷.

Esto es posible gracias a las condiciones de trabajo en ambientes limpios. En la preparación de soluciones oftálmicas a partir de polvo reconstituido o líquidos contenidos en ampollas de vidrio, los componentes deben ser filtrados a través de filtros de 5 μm para eliminar partículas en suspensión⁸.

D) ESTERILIDAD⁷

Es el requisito más importante de las formulaciones oftálmicas. El uso reiterado de preparados contaminados se asocia con infecciones oculares causantes de úlceras corneales y ceguera, por lo que es necesario garanti-



zar el seguimiento de rigurosas técnicas de asepsia durante todo el proceso de fabricación, así como disponer de un método validado de esterilización en función de las características de la formulación y el material de acondicionamiento.

Los métodos de esterilización empleados con mayor frecuencia en formulación magistral en oftalmología son:

- *Filtración esterilizante*: Consiste en someter a filtración el producto usando filtros de membrana con tamaño nominal de poro de $0,22\ \mu\text{m}$ o menor. Cuando se emplea este método es importante asegurarse de que ningún componente de la formulación será retenido en el material del filtro. Es el método más sencillo, pero su mayor inconveniente es que no es válido para suspensiones, pomadas o geles. Habitualmente es el último paso del proceso de fabricación.
- *Esterilización por calor seco*: Se suele usar para la esterilización de vehículos oleosos o componentes no termolábiles en polvo.
- *Esterilización por vapor*: El autoclavado del preparado en su envase final puede ser una opción para la esterilización de suspensiones o geles si su estabilidad lo permite.

Cuando se parte de materias primas que han sido previamente esterilizadas por uno de los métodos anteriores para preparar una fórmula oftálmica, se requiere un método de procesado aséptico para mantener la esterilidad del producto final. Como control de calidad, se recomienda escoger una muestra representativa del producto acabado para realizar análisis microbiológico cuando se preparen lotes grandes.

Debido a que la probabilidad de contaminación del preparado estéril en un envase multidosis una vez abierto es alta, dichas fórmulas oftálmicas deben incluir en su composición final, uno o más conservantes antimicrobianos, salvo cuando la preparación tenga por sí misma suficientes propiedades antimicrobianas. Esto no es aplicable para las formas de uso intraocular, ya que algunos conservantes son tóxicos para los tejidos internos del ojo.

3.2 Procedimientos generales para la fabricación de fórmulas oftálmicas⁸

Todos los productos oftálmicos deben ser preparados en cabina de flujo laminar certificada (aquellos que sean citotóxicos o peligrosos en cabina de seguridad biológica) por personal entrenado y competente y de acuerdo con las normas de correcta fabricación de estos preparados.



La precisión en la preparación de las dosis es importante, sobre todo en las formas de administración peri e intraoculares, en la que los márgenes terapéuticos son estrechos. La precisión aumenta cuanto mayor es el volumen preparado, ya que se minimiza el efecto de los posibles errores cometidos en las medidas intermedias, inherentes a la imprecisión de los instrumentos de medida (jeringas, etc.). Sin embargo, debido al corto periodo de validez de la mayoría de estas formulaciones, no siempre es razonable preparar grandes cantidades, y deberá optimizarse este aspecto en función de la duración prevista del tratamiento y la estabilidad del preparado.

Se deben considerar los siguientes consejos durante el proceso de fabricación:

- Hacer los cálculos matemáticos de las diluciones antes de empezar la preparación y repasarlos, prestando especial atención a los decimales.
- Para conseguir la mayor precisión en la medida de los volúmenes, se empleará la jeringa de menor capacidad que nos permita medir el volumen necesario. Si una sola jeringa no permite la medida del volumen exacto, se llevarán a cabo dos medidas, con jeringas de la capacidad adecuada.
- Las materias primas deben ser mezcladas en contenedores estériles. Los componentes pueden ser tomados primero en jeringas por separado y mezclarse después en una jeringa de mayor capacidad en la que se añaden insertando la aguja a través del cono libre de la mayor. Esta jeringa siempre será lo suficientemente grande para permitir el correcto mezclado de todos los componentes.
- Cuando se requieran diluciones múltiples, se deberán rotular los contenedores intermedios para evitar confusiones. Tras cada dilución del principio activo se ha de asegurar la completa homogenización de la mezcla. Una homogenización incompleta puede ser causa de graves imprecisiones en la dosis⁹.
- Para cada una de las medidas que se lleven a cabo se usará una aguja nueva con el fin de evitar contaminaciones e imprecisiones debidas al volumen residual contenido en las mismas.

PERIODO DE VALIDEZ

El período de validez se asigna basándose en datos de estabilidad documentados de principio activo, conservantes y material de acondicionamiento, así como teniendo en cuenta los riesgos de contaminación microbiológica.



ca. En el caso de formas farmacéuticas multidosis, debe determinarse también el tiempo de validez del contenido una vez abierto el envase, que salvo excepciones autorizadas y justificadas, nunca será superior a 4 semanas⁷.

ACONDICIONAMIENTO Y ETIQUETADO^{7,8}

El envase final no debe interferir con la estabilidad o eficacia del preparado. Tanto el envase como el cierre deberán mantener la limpidez y esterilidad del producto durante todo el periodo de validez.

El etiquetado debe ser claro, indicando cuando sea necesario dosis, concentración de principio activo y el nombre de los conservantes que contiene, así como condiciones de conservación y manipulación, y periodo de validez de la formulación.

4. Componentes de las formulaciones oftálmicas

4.1 Principios activos

En general la necesidad de formular surge cuando se precisan principios activos no comercializados en España, concentraciones que no se adaptan a las presentaciones comerciales, o cuando es necesario administrar un fármaco por vías peri o intraoculares, para las que no existen presentaciones comerciales autorizadas. El motivo de esta falta de disponibilidad es, en algunos casos, la ausencia de interés por parte de los laboratorios farmacéuticos en comercializarlos por su escasa rentabilidad¹⁰. La tabla 6 recoge principios activos formulados con frecuencia en oftalmología ordenados por grupo terapéutico.

4.2. Vehículos

Se llama vehículo a todo aquel componente que forma parte de la fórmula oftálmica aparte del principio activo o agentes coadyuvantes. En términos generales se distingue entre vehículos acuosos y oleosos. Los acuosos son los más utilizados en formas tópicas, y los únicos que se emplean para administración intraocular, mientras que los oleosos se usan para la formulación de pomadas oftálmicas o colirios que contienen principios activos inestables en medio acuoso.

Los vehículos acuosos de uso más frecuente son agua para inyección, suero salino isotónico estéril (SF) y solución salina balanceada (BSS[®]). En la mayor parte de los casos, cuando la concentración de principio acti-



vo es baja (inferior al 2,5-3%), el fármaco puede disolverse directamente en un vehículo isotónico como el SF⁵. Otras veces se prefiere el uso de soluciones salinas balanceadas como base del vehículo, cuya composición se asemeja más a la del medio interno ocular (Tabla 1). Las soluciones obtenidas serán ligeramente hipertónicas, pero bien toleradas.

Tabla 1. Composición del humor acuoso humano y BSS[®] solución para irrigación intraocular

COMPONENTES	HUMOR ACUOSO HUMANO	BSS [®] *
Sodio	162,9	155,7
Potasio	2,2-3,9	10,1
Calcio	1,8	3,3
Magnesio	1,1	1,5
Cloruro	131,6	128,9
Bicarbonato	20,15	-
Fosfato	0,62	-
Lactato	2,5	-
Glucosa	2,7-3,7	-
Ascorbato	1,06	-
Glutación	0,0019	-
Citrato	-	5,8
Acetato	-	28,6
pH	7,38	7,6
Osmolalidad	304mOsm/l	298mOsm/l

Todas las concentraciones están expresadas en milimoles por litro¹¹.

* Laboratorios Alcon, Inc., Fort Worth, TX.

El empleo de formulaciones comerciales de lágrimas artificiales como vehículo para la fabricación de fórmulas magistrales de uso oftálmico es una práctica bastante extendida, pero desaconsejable. Estas mezclas tienen propiedades de pH, tonicidad y viscosidad similares a las de la película



lagrimal; sin embargo deben tenerse en cuenta posibles incompatibilidades entre el principio activo que se quiere formular y los conservantes, viscosizantes o tampones que forman parte de las lágrimas artificiales. Este riesgo se magnifica cuando en la bibliografía internacional no se especifica la composición exacta del preparado utilizado, o cuando se trata de productos extranjeros no disponibles en nuestro país¹².

Cuando se necesitan vehículos oleosos, se usan aceites vegetales purificados, neutros y estériles, como el aceite de ricino, oliva o cacahuete⁶.

Las pomadas oftálmicas suelen estar constituidas por una base oleosa formada por una mezcla de vaselina blanca y parafina líquida, a la que se puede añadir un agente hidromiscible, como la lanolina, para dar lugar a una base de absorción capaz de vehiculizar sustancias hidrofílicas. La parafina líquida confiere a la mezcla una textura semisólida que permite la fusión a temperatura corporal tras la administración.

4.3 Coadyuvantes

AGENTES VISCOSIZANTES

Es frecuente la adición de polímeros de alto peso molecular a las formas farmacéuticas de uso oftálmico con el fin de aumentar el tiempo de permanencia del fármaco sobre la córnea, aumentando así su biodisponibilidad. La viscosidad, medida en centipoises (cps), es una función no lineal del peso molecular y la concentración del polímero. Generalmente se emplean formulaciones cuya viscosidad oscila entre 15 y 25 cps⁵.

Muchos de estos polímeros son utilizados además en formulaciones de lágrimas artificiales por su actividad humectante y lubricante corneal. En la Tabla 2 se muestran las características principales de estos agentes.

Tabla 2. Agentes viscosizantes más usados y concentraciones habituales en preparados oftalmológicos¹⁵

AGENTES	CONCENTRACIÓN (%p/v) Y OBSERVACIONES
Polivinilpirrolidona (PVP)	2-10 ³ La eficacia de algunos conservantes, (p.ej. tiomersal), puede verse afectada por la formación de complejos
Alcohol polivinílico (PVA)	0,35-10 ³ (frecuentemente 1,4)
Hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromelosa)	0,45-1 ³ Compatibles con la mayoría de principios activos



Carboximetilcelulosa (Carmelosa)	0,2-2,5 ¹³
Hialuronato sódico	0,1-0,3 ¹⁴
Derivados del ácido poliacrílico (carbómeros)	La concentración varía en función del agente empleado ¹⁴ Existen diferentes tipos identificados con números y letras, según su estructura química, grado de entrecruzamiento y componentes residuales.

AGENTES CONSERVANTES

Son sustancias que actúan de forma no selectiva sobre los microorganismos, al contrario que los antibióticos. A la hora de escoger un agente conservante, deben tenerse en cuenta los siguientes criterios⁵:

- Amplio espectro antimicrobiano (incluyendo *P. aeruginosa*). Lo ideal es que ejerza acción bactericida.
- Estabilidad en un amplio rango de pH y temperatura, incluyendo condiciones de esterilización en autoclave.
- Compatibilidad con los componentes de la formulación y el material del envase.
- Inocuidad para el ojo: no irritante o tóxico a las concentraciones utilizadas.

En la Tabla 3 se muestran las características principales de estos agentes.

Tabla 3. Agentes conservantes de uso habitual en la formulación de medicamentos oftálmicos y rango de concentraciones empleadas¹⁵ (BAC: cloruro de benzalconio).

AGENTES	CONCENTRACIÓN (%p/v)	OBSERVACIONES
Compuestos de amonio cuaternario (BAC)	0,01-0,02	Incompatible con compuestos aniónicos. Sinergia con clorhexidina, EDTA
Biguanidas (clorhexidina)	0,01	Incompatible con compuestos aniónicos. Sinergia con BAC
Compuestos de mercurio (timersal)	0,001-0,15 (soluciones) 0,001-0,004 (suspensiones)	Incompatible con compuestos de amonio cuaternario. Actividad reducida en presencia de EDTA y metabisulfitos. Causante de reacciones de hipersensibilidad



Clorobutanol	Hasta 0,5	Incompatible con material de acondicionamiento de plástico, polietileno, etc. Sinergia con feniletilalcohol. Baja actividad como agente único
Agentes quelantes (EDTA)	0,01-0,1	Sinergia con BAC Reduce la actividad de timerosal. Baja actividad como agente único

El cloruro de benzalconio (BAC) es el conservante más empleado debido a su estabilidad, excelentes propiedades antimicrobianas en medio ácido y largo periodo de validez. Su principal inconveniente es la toxicidad que ejerce sobre el epitelio corneal y la película lagrimal. Cuando se emplea en la formulación de soluciones oftálmicas debe tenerse en cuenta el grado de retención que puede presentar en los distintos filtros en función del tamaño de poro y el material de la membrana, ya que puede ser relevante¹⁶.

OTROS COADYUVANTES:

- *Antioxidantes:* Se emplean cuando el principio activo es fácilmente degradable por oxidación. Algunos ejemplos son el metabisulfito sódico al 0,3% o el EDTA.
- *Humectantes:* Son agentes surfactantes usados para mejorar la solubilidad del principio activo, estabilizar las suspensiones o para conseguir una mayor claridad de la disolución. Son ejemplos el poloxamer, el laurilsulfato sódico o el tiloxapol.
- *Correctores de tonicidad:* Cloruro sódico, cloruro potásico, propilenglicol.
- *Correctores de pH:* Hidróxido sódico, ácido clorhídrico.
- *Tampones de pH:* Boratos, fosfatos, citratos, bicarbonatos de sodio o potasio.

5. Aspectos específicos de la formulación de los distintos tipos de formas farmacéuticas oftálmicas

Los preparados oftálmicos son productos estériles destinados a ser administrados por una vía oftálmica, con el fin de ejercer un efecto local



sobre una patología ocular. Las diferentes vías de administración oftálmica junto con sus indicaciones, ventajas e inconvenientes se recogen en la Tabla 4.

Tabla 4. Principales vías de administración oftálmica^{17, 18}

Agentes	Órganos Diana	Indicación	Ventajas	Inconvenientes
Tópica	Párpados y segmento anterior	Infecciones externas, inflamación, anestesia, glaucoma	Sencilla No invasiva Autoadministración	Baja biodisponibilidad (5%) ⁴ Riesgo de toxicidad por conservantes y vehículos Adherencia variable
Subconjuntival	Principalmente segmento anterior	Úlceras corneales graves, tratamientos postquirúrgicos en glaucoma	Concentraciones locales elevadas en administración única	Molestias en el lugar de inyección
Subtenon, retrobulbar, peribulbar	Segmento anterior, posterior y nervio óptico	Anestesia local en cirugía ocular	Concentraciones locales elevadas de anestésico	Riesgos asociados a la administración: perforación del globo ocular, hemorragia
Intracamerular	Cámara anterior y posterior	Cirugía del segmento anterior (profilaxis antibiótica, etc.)	Concentraciones elevadas y conocidas en el lugar de acción	Alta toxicidad sobre endotelio corneal Riesgo de hipertensión ocular
Intravítrea	Segmento posterior	Endoftalmitis, retinitis, edema macular, degeneración macular		Riesgo de toxicidad retiniana Desprendimiento de retina

5.1. Formas farmacéuticas tópicas

Entre las formas farmacéuticas de administración tópica, los preparados que se formulan con mayor frecuencia son colirios y sistemas semisólidos (pomadas y geles). De ellos, los más usados por su facilidad de aplicación son los colirios. Las pomadas y geles oftálmicos presentan la ventaja de proporcionar un mayor tiempo de permanencia en el saco conjuntival, logrando así una mejor biodisponibilidad que permite espaciar las administraciones y mejora el cumplimiento; sin embargo interfieren en mayor medida con la visión y su administración es más dificultosa, por lo que se utilizan menos.



A) COLIRIOS

Son disoluciones o suspensiones estériles, acuosas u oleosas, destinadas a instilación en el ojo.

Formular una suspensión estéril, efectiva y estable para administración ocular es tecnológicamente más complejo que preparar una solución, por lo que es menos frecuente. Además estos colirios deben ser resuspendidos antes de la administración mediante agitación enérgica para conseguir una dosificación correcta, lo cual supone otro inconveniente por depender este proceso enteramente de la habilidad del paciente.

Procedimiento general de fabricación de un colirio en solución¹⁹:

1. Pesada/medida de las materias primas.
2. Disolución de los componentes en aproximadamente tres cuartas partes del vehículo.
3. Adición del volumen restante de vehículo hasta el volumen final.
4. Determinación del pH y ajuste si fuera necesario.
5. Filtración esterilizante directamente al envase final.

En caso de que la materia prima sea una solución o polvo comercial para uso parenteral ya estéril, basta con seguir una técnica aséptica durante su manipulación para preservar la esterilidad y prevenir la contaminación por partículas empleando filtros de 5µm.

Procedimiento general de fabricación de un colirio en suspensión¹⁹:

1. Obtención del principio activo en polvo fino, pesada y esterilización del mismo.
2. Dispersión del principio activo en parte de agua estéril.
3. Preparación del vehículo estructurado (con agentes viscosizantes, humectantes, etc.) y esterilización del mismo en autoclave.
4. Adición de la dispersión de principio activo al vehículo y homogenización.
5. Ajuste de volumen final y pH.
6. Homogenización y envasado.

Otra alternativa es la preparación de la dispersión y esterilización terminal del producto mediante autoclavado si la estabilidad de la fórmula lo permite.



Envasado:

Se usan frascos estériles con cierre de seguridad que permitan la administración en gotas. El tamaño de la gota es un aspecto importante, ya que volúmenes superiores a 30 μl , serán drenados rápidamente por el conducto nasolagral. Generalmente el tamaño de gota que proporcionan los cuentagotas está en torno a 30-75 μl . El volumen máximo que se debe envasar en cada envase multidosis es de 10 ml⁷.

Se pueden usar envases de vidrio o plástico. El vidrio se prefiere para principios activos fácilmente oxidables, o cuando se desea someter el producto final a esterilización en autoclave. Las desventajas que presenta frente al plástico son el coste y la fragilidad. Cuando se usen envases de plástico, por otra parte, ha de tenerse en cuenta que no deben contener ningún componente que pueda cederse a la formulación, alterando sus propiedades. Asimismo pueden producirse interacciones entre los conservantes y el plástico o el adhesivo de la etiqueta²⁰.

Si es preciso que un colirio no contenga conservantes debe suministrarse en envases unidosis (habitualmente en jeringas cerradas con tapón estéril). En general, los envases unidosis contienen volúmenes entre 0,1 y 0,6 ml, y no deben ser usados transcurridas 12h tras su apertura²¹.

Controles de calidad: esterilidad y ausencia de partículas. Cuando se preparen lotes grandes, se recomienda seleccionar una muestra para análisis microbiológico¹⁹. En el caso de las suspensiones, el tamaño de partícula deberá cumplir las especificaciones recogidas en la Real Farmacopea Española⁷.

Etiquetado: Además de los datos generales, debe especificar el periodo de validez del producto una vez abierto en el caso de los envases multidosis.

B) POMADAS Y GELES OFTÁLMICOS

Procedimiento general de fabricación de una pomada oftálmica²²:

1. Obtención del principio activo en polvo fino o disolución del mismo en un vehículo líquido, y esterilización por una técnica adecuada.
2. Preparación del vehículo (generalmente a base de una mezcla hidrocarbonada) y esterilización del mismo.
3. Los conservantes, si son necesarios, se disuelven en el vehículo fundido a 40°C aproximadamente.
4. Adición del principio activo estéril de forma aséptica al vehículo y homogenización.



Procedimiento general de fabricación de un gel oftálmico²²:

5. Preparación del gel a una concentración mayor que la final y esterilización mediante autoclavado.
6. Disolución del principio activo y otros excipientes en parte del vehículo y filtración esterilizante.
7. Adición de forma aséptica de la disolución anterior sobre el gel y homogenización.
8. Ajuste del volumen final y pH al valor adecuado.

Envasado: Las fórmulas semisólidas se envasan en tubos estériles flexibles con una cánula que facilita su aplicación y cierre de seguridad. El contenido máximo por envase es de 5g⁷.

Controles de calidad: Esterilidad. Al igual que los colirios se recomienda tomar una muestra para análisis microbiológico cuando se preparen lotes grandes. En el caso de pomadas preparadas a partir de principio activo micronizado, deberán satisfacer el ensayo de tamaño de partícula descrito en la RFE.

Etiquetado: Igual que el de colirios.

5.2 Formas farmacéuticas para administración periocular e intraocular

Estos preparados se administran en diferentes zonas del interior y la periferia del globo ocular (Figura 2). Sus indicaciones, ventajas e inconvenientes se recogen en la Tabla 4.

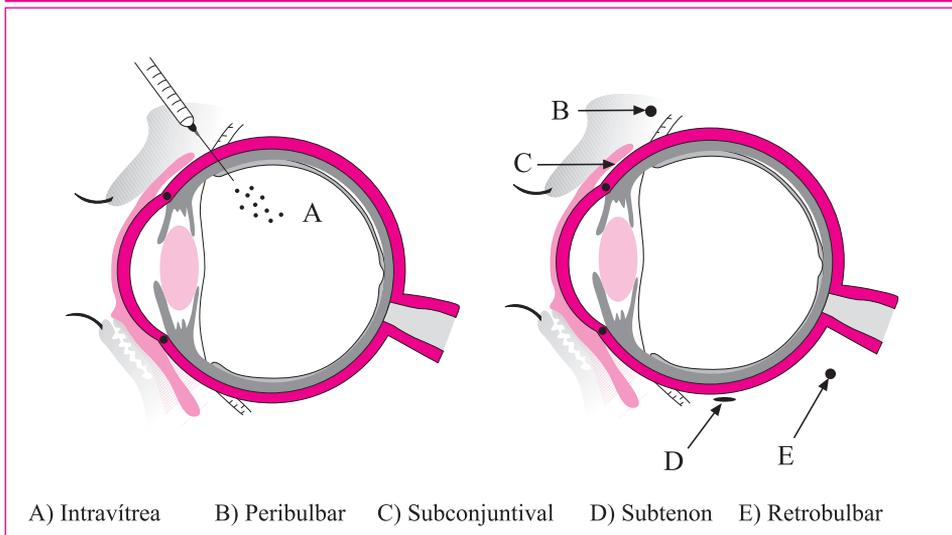
Tabla 5. Volumen máximo a administrar por las diferentes vías peri e intraoculares ¹⁸

	VÍA	VOLUMÉN MÁXIMO
Perioculars	Subconjuntival	0,5 ml
	Sub-Tenon	4 ml
	Retrobulbar	5 ml
	Peribulbar	8-10 ml
Intraoculares	Intracamerular	0,1 ml
	Intravítrea	



La formulación de preparados para administración por vía peri e intraocular presenta ciertas peculiaridades. Las dosis de fármaco que se emplean son muy bajas (frecuentemente del orden de microgramos) y los volúmenes que se manejan son a menudo inferiores a 1 ml. Además, el margen terapéutico para la mayoría de los fármacos es muy estrecho. Esto hace que sea de vital importancia la exactitud en la preparación de las dosis.

Figura 2. Vías de administración intra y periculares²³



Siempre que sea posible se evitará el uso de soluciones con conservantes, ya que ejercen una gran toxicidad sobre los tejidos internos del ojo²⁴. El pH debe ser lo más cercano posible al de los tejidos intraoculares. También se debe evitar el uso de soluciones tampón.

Envasado: Generalmente se envasan en jeringas del menor volumen que contenga al preparado. Los inyectables que no son de uso inmediato deben almacenarse preferentemente en viales estériles.

Al envasar se debe incluir un volumen de sobrellenado suficiente para contrarrestar las pérdidas en los espacios muertos del cono de la jeringa y la aguja. Este hecho debe ser conocido también por el médico prescriptor para evitar errores en la administración.



Control de calidad: Esterilidad y ausencia de partículas. Cuando se preparen lotes grandes, se recomienda escoger una muestra para realizar análisis microbiológico.

Etiquetado: Debe contener información de la dosis y el volumen a administrar (el volumen envasado será mayor debido al sobrellenado)¹².

6. Listado de fórmulas magistrales oftálmicas ordenadas por grupo terapéutico y uso

Tabla 6. Formulaciones	
FÓRMULA	USO
ANTIBIÓTICOS	
Amikacina colirio 25 mg/ml (25, 26)	Conjuntivitis y queratitis por G -
Amikacina IV 0,4 mg/0,1 ml (27)	Endoftalmitis por G-
Amikacina SC 100 mg/0,4 ml (27)	Conjuntivitis y queratitis por G -
Cefazolina colirio 100 mg/ml (28)	Conjuntivitis y queratitis por cocos G+
Cefazolina IV 2,27 mg/0,1 ml (29)	Endoftalmitis y queratitis por cocos G+
Cefazolina SC 100 mg/0,5 ml (29)	Infecciones oculares y queratitis por G+
Cefotaxima colirio 50 mg/ml (30)	Conjuntivitis por bacterias sensibles
Ceftazidima colirio 50 mg/ml (31)	Terapia empírica de conjuntivitis y queratitis por <i>Pseudomonas</i>
Ceftazidima IV 2 mg/0,1 ml (32, 33)	Infecciones oculares y queratitis por <i>Pseudomonas</i>
Ceftazidima SC 200 mg/0,5 ml (34)	Infecciones oculares graves por G-
Ceftriaxona colirio 50 mg/ml (35, 36)	Infecciones oculares y queratitis por bacterias sensibles
Ceftriaxona SC 125 mg/0,5 ml (37)	Infecciones oculares por bacterias sensibles
Cefuroxima colirio 50 mg/ml (38)	Conjuntivitis por bacterias sensibles Profilaxis de endoftalmitis tras cirugía de cataratas
Cefuroxima intracamerular 1 mg/0,1 ml(39)	Profilaxis de endoftalmitis tras cirugía de cataratas
Cefuroxima SC 125 mg/ml (40-42)	Profilaxis de endoftalmitis tras cirugía de cataratas
Claritromicina colirio 10 mg/ml (43)	Infecciones superficiales por micobacterias
Clindamicina colirio 50 mg/ml (44)	Infecciones oculares por anaerobios y en pacientes alérgicos a betalactámicos
Clindamicina IV 1 mg/0,1 ml (45, 46)	Terapia empírica en infecciones con riesgo de anaerobios y tratamiento de toxoplasmosis
Clindamicina SC 50 mg/0,33 ml (44, 47)	Terapia empírica en infecciones con riesgo de anaerobios y en pacientes alérgicos a betalactámicos



Cloxacilina colirio 25 mg/ml (48)	Alternativa en infecciones oculares por <i>S. pneumoniae</i>
Eritromicina IV 500 mcg/0,1 ml (49)	Infecciones oculares severas por bacterias sensibles
Eritromicina SC 25 mg/0,5 ml (50)	Infecciones oculares severas por bacterias sensibles
Gentamicina colirio 15 mg/ml (51)	Terapia empírica en queratitis o infecciones oculares graves
Gentamicina IV 0,1 mg/0,1 ml (52)	Endoftalmitis bacteriana, queratitis graves
Gentamicina SC 20 mg/0,5 ml (53, 54)	Terapia empírica en queratitis o infecciones oculares graves
Imipenem/cilastatina colirio 5 mg/ml (55)	Infecciones oculares por bacterias sensibles
Penicilina G colirio 100000UI/ml (54, 56)	Infecciones oculares y queratitis por bacterias sensibles como <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> y <i>Neisseria sp.</i>
Penicilina G subconjuntival 500000 UI/ml (54)	Infecciones oculares y queratitis por bacterias sensibles como <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> y <i>Neisseria sp.</i>
Povidona iodada colirio 50 mg/ml (57)	Preparación preoperatoria de cirugía ocular
Tobramicina colirio 15 mg/ml (42, 51, 58)	Terapia empírica en queratitis e infecciones oculares graves
Tobramicina IV 400 mcg/0,1 ml (46, 59)	Endoftalmitis bacterianas graves
Tobramicina SC 40 mg/ml 1ml (54, 59)	Endoftalmitis y queratitis bacterianas graves
Vancomicina colirio 50 mg/ml (31)	Infecciones oculares por G+
Vancomicina IV 1 mg/0,1 ml (46, 60)	Endoftalmitis por bacterias sensibles
Vancomicina SC 25 mg/0,5 ml (37, 54)	Queratitis e infecciones oculares graves por bacterias sensibles
ANTIFÚNGICOS	
Anfotericina B colirio 1,5 mg/ml (54, 61)	Queratitis y endoftalmitis fúngicas
Anfotericina B IV 0,1 mg/0,5 ml (61-63)	Endoftalmitis fúngicas
Anfotericina B SC 1mg/0,5 ml (61, 62)	Endoftalmitis fúngicas
Fluconazol colirio 2 mg/ml (64, 65)	Queratitis fúngicas por <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>
Voriconazol colirio 10 mg/ml (66)	Infecciones oculares y queratitis fúngicas
Voriconazol IV 0,1 mg/ml 0,1 ml (67)	Endoftalmitis fúngicas
ANTIVIRALES	
Cidofovir IV 0,2 ml/ml (68)	Retinitis por CMV en pacientes con VIH
Foscarnet IV 2400 mcg/0,1 ml (69, 70)	Alternativa al ganciclovir en retinitis por CMV
Ganciclovir IV 0,2 mg/0,1 ml y 0,4 mg/0,1 ml (71, 72)	Infecciones intraoculares por CMV cuando fracasa tratamiento sistémico



Interferón α -2b colirio 1000000UI/ml (73)	Neoplasias corneales y conjuntivales
Interferón α -2b SC 3000000UI/0,5 ml (73)	Displasia escamosa corneolimbab
AMEBICIDAS	
Clorhexidina colirio 0,2 mg/ml (74)	Infecciones oculares por <i>Acanthamoeba</i> spp.
Paromomicina colirio 10 mg/ml (75, 76)	Infecciones oculares por <i>Acanthamoeba</i> spp.
PHMB colirio 0,2 mg/ml (77)	Infecciones oculares por <i>Acanthamoeba</i> spp.
ANTINEOPLÁSICO	
Carboplatino SC 7 mg/0,7 ml (78, 79)	Retinoblastoma
Fluorouracilo colirio 10 mg/ml (80)	Neoplasias del ojo y estructuras anexas
Fluorouracilo colirio 50 mg/ml (81)	Neoplasias del ojo y estructuras anexas.Glaucoma
Fluorouracilo SC 5 mg/0,5 ml (82, 83)	Postoperatorio de cirugía antiglaucoma
Metotrexato IV o 0,4 mg/0,1 ml (84, 85)	Linfomas intraoculares
Mitomicina colirio 0,1 mg/ml (86, 87)	Tratamiento posquirúrgico de pterigium recurrente
Mitomicina colirio 0,4 mg/ml (88-90)	Trabeculotomía, melanosis corneal y conjuntival, melanoma conjuntival y neoplasia melanocítica conjuntival
Tiotepa colirio 0,5 mg/ml (91, 92)	Profilaxis de recurrencias tras cirugía de pterygium
ANTIINFLAMATORIOS	
Dexametasona IV 0,4 mg/0,1 ml(52)	Endoftalmitis bacterianas
Triamcinolona IV 4 mg/0,1 ml(93-95)	Edema macular Neovascularización corooidal debida a uveítis y/o oclusión de la vena retiniana central
AGENTES DE DIAGNÓSTICOS Y DE USO EN CIRUGÍA OCULAR	
Azul brillante G intracamerular 0,5 mg/ml (96)	Tinción de la cápsula anterior previa a capsulorrexis
Cocaína colirio 40 y 100 mg/ml (97)	Diagnóstico del Síndrome de Horner
Fenilefrina intracamerular 15 mg/ml(98)	Tratamiento del Síndrome de iris flácido intraoperatorio
Sacarina colirio 10 y 20 mg/ml (99, 100)	Diagnóstico de obstrucciones del conducto lacrimal
Trypan blue 1 mg/ml (101)	Capsulorrexis de cataratas maduras y de máxima dureza



TRATAMIENTO DEL OJO SECO	
Ciclosporina colirio 20 mg/ml (102, 103)	Prevención de rechazo en trasplante de córnea, trastornos autoinmunes: Síndrome de Cogan
Ciclosporina pomada oftálmica 1% (103, 104)	Queratoconjuntivitis seca
Suero autólogo colirio (105-107)	Queratoconjuntivitis seca
Tretinoína pomada 0,01% (108, 109)	Síndrome del ojo seco
OTROS	
Acetilcisteína colirio 100 mg/ml (110)	Quemaduras por álcalis. Queratoconjuntivitis seca
Alteplasa IV 25 mcg/0,1 ml (111)	Fibrinólisis postvitrectomía
Bevacizumab colirio 5 mg/ml (112)	Neovascularización corneal
Deferoxamina colirio 50 mg/ml (113)	Quelante de hierro empleado en hifema corneal
Gluconato cálcico colirio 10 mg/ml(114)	Exposición a ácido fluorhídrico

IV: intravítrea; SC: subconjuntival; G+: microorganismos gram positivos;
G-: microorganismos gram negativos.

Referencias Bibliográficas:

1. García B, De Juana P, Hidalgo F, Bermejo T. Oftalmología. In: Gamundi Planas MC, editor. Farmacia Hospitalaria. Madrid2002. p. 1227-63.
2. Garg A. Tear film physiology. In: Garg A, Sheppard J, Donnenfeld E, Friedlaender M, editors. Clinical applications of antibiotics and anti-inflammatory drugs in ophthalmology: Jaypee Brothers and Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 29-56.
3. Fiscella R. Ophthalmic Drug Formulations. In: Bartlett J, Jaanus S, editors. Clinical Ocular Pharmacology. St. Louis: Elsevier Science Health Science Div; 2008. p. 17-37.
4. Urtti A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2006 Nov;58(11):1131-5.
5. Hetch G. Ophthalmic preparations. In: Gennaro AR, editor. Remington: The science and practice of pharmacy. 20th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 821-35.
6. Herráez M, López Castellano A. Formas de administración sobre la piel y las mucosas. In: Vila Jato J, editor. Tecnología farmacéutica. Madrid: Síntesis, S. A.; 1997. p. 306-46.
7. Preparaciones oftálmicas. Real Farmacopea Española. 3.0 ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. p. 669-71.
8. Pharmacists ASoH. ASHP technical assistance bulletin on pharmacy-prepared ophthalmic products. Am J Hosp Pharm. 1993;50.



9. Lockington D, Flowers H, Young D, Yorston D. Assessing the accuracy of intracameral antibiotic preparation for use in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2010 Feb;36(2):286-9.
10. Menéndez de Lucas JA, Morcillo Laiz R. The responsibility of the ophthalmologist when using drugs which are uneconomic from the perspective of the pharmaceutical industry. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007 May;82(5):257-9.
11. Anderson N, Edelhauser H. Ophthalmic solutions in cataract surgery. *International Journal of Pharmaceutical Compounding.* 1998;2(3):196-202.
12. Alonso Herreros J. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S. A; 2003.
13. Grangade N, Gaddipati N, Ganesan M, Reddy I. Topical ophthalmic formulations: basic considerations. In: Reddy I, editor. *Ocular therapeutics and drug delivery A multidisciplinary approach.* Lancaster: Technomic Publishing Company; 1996. p. 377-403.
14. Felt O, Einmahl S, Gurny R, Furrer P, Baeyens V. Polymeric systems for ophthalmic drug delivery. In: Dumitriu S, editor. *Polymeric biomaterials.* New York, Basel: Marcel Dekker; 2002.
15. Rowe R, Sheskey P, Quinn M. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* 6th ed. London, Gurnee, Washington: Pharmaceutical Press & American Pharmacists Association; 2009.
16. Prince S, Allen L. Sorption of benzalkonium chloride to various filters used in processing ophthalmics. *International Journal of Pharmaceutical Compounding.* 1998;2(3):249-51.
17. Garg A. Routes of administration and drug delivery systems in ophthalmology. In: Garg A, Sheppard J, Donnenfeld E, Friedlaender M, editors. *Clinical applications of antibiotics and anti-inflammatory drugs in ophthalmology:* Jaypee Brothers and Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 9-21.
18. Raghava S, Hammond M, Kompella U. Periocular routes for retinal drug delivery. *Expert Opinion in Drug Delivery.* 2004;1(1):99-114.
19. Allen L. Compounding ophthalmic preparations. *International Journal of Pharmaceutical Compounding.* 1998;2(3):184-8.
20. Gaddipati N, Grangade N, Ganesan M, Reddy I. Packaging aspects of ophthalmic products. In: Reddy I, editor. *Ocular therapeutics and drug delivery A multidisciplinary approach.* Lancaster, Pennsylvania: Technomic Publishing Company; 1996. p. 529-41.
21. Bartlett J. Ophthalmic Drug Delivery. In: Bartlett J, Jaanus S, editors. *Clinical Ocular Pharmacology.* 5th ed. St. Louis: Elsevier Science Health Science Div; 2008. p. 39-52.
22. Ali Y, Lehmussaari K. Industrial perspective in ocular drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2006;58:1258-68.
23. Thrimawithana TR, Young S, Bunt CR, Green C, Alany RG. Drug delivery to the posterior segment of the eye. *Drug Discov Today.* 2011 Mar;16(5-6):270-7.
24. Reynolds LA. Guidelines for the preparation of sterile ophthalmic products. *Am J Hosp Pharm.* 1991 Nov;48(11):2438-9.



25. Garg P, Bansal AK, Sharma S, Vemuganti GK. Bilateral infectious keratitis after laser in situ keratomileusis: a case report and review of the literature. *Ophthalmology*. 2001 Jan;108(1):121-5.
26. Monserrat V, Sanahuja M, Monte E, Romá E, Escribá J, Planells C, editors. Influencia de la concentración, temperatura, y vehículo sobre la estabilidad de un colirio de amikacina. XLI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 1996; Sevilla.
27. Hansen KD, Meyer RF. Amikacin treatment of Pseudomonas-caused corneal ulcer. *Arch Ophthalmol*. 1980 Nov;98(11):1991-2.
28. Foster R. Endophthalmitis. In: Tasman W, Jaeger, editors. *Clinical ophthalmology*. Philadelphia: JB Lippincot; 1989. p. 11-2.
29. Foster R. Endophthalmitis. In: Tasman W, Jaeger E, editors. *Duane's Clinical ophthalmology*. Philadelphia: JB Lippincot; 1989. p. 11-2.
30. Fernández M, Moyano I, Manzano A, editors. Colirio de cefotaxima: conjuntivitis por Serratia liquefaciens. XXXVIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 1993; Benicassim.
31. Karamatakis V, Papanikolaou T, Giannousis M, Goulas A, Mandraveli K, Kilmipasani M, et al. Stability and antibacterial potency of ceftazidime and vancomycin eyedrops reconstituted in BSS against Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus. *Acta Ophthalmol*. 2009 Aug;87(5):555-8.
32. Lim JI, Campochiaro PA. Successful treatment of gram-negative endophthalmitis with intravitreal ceftazidime. *Arch Ophthalmol*. 1992 Dec;110(12):1686.
33. Donahue SP, Kowalski RP, Eller AW, DeVaro JM, Jewart BH. Empiric treatment of endophthalmitis. Are aminoglycosides necessary? *Arch Ophthalmol*. 1994 Jan;112(1):45-7.
34. Clements DB, Tailor V. A study of aqueous and serum levels of ceftazidime following subconjunctival administration. *Br J Ophthalmol*. 1987 Jun;71(6):433-5.
35. Pavan D. *Manual of ocular diagnosis and therapy*. Boston: Little Brown; 1991.
36. Guzek JP, Cline DJ, Row PK, Wessels IF, Beeve S, Ispirescu S, et al. Rabbit Streptococcus pneumoniae keratitis model and topical therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Oct;39(11):2012-7.
37. Barza M, Dof B, Lynch E. Ocular penetration of ceftriaxone, ceftazidime, and vancomycin after subconjunctival injection in humans. *Arch Ophthalmol*. 1993 Apr;111(4):492-4.
38. Quesado Ruiz M, Delgado Ruiz F, Manzano Martín M, editors. Colirio de cefuroxime. A propósito de un caso. XXV Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 1991; Palma de Mallorca.
39. Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. Prophylactic intracameral cefuroxime. Efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2002 Jun;28(6):977-81.
40. Jenkins CD, Tuft SJ, Sheridah G, McHugh DA, Buckley RJ. Comparative intraocular penetration of topical and injected cefuroxime. *Br J Ophthalmol*. 1996 Aug;80(8):685-8.



41. Lehmann OJ, Roberts CJ, Ikram K, Campbell MJ, McGill JI. Association between nonadministration of subconjunctival cefuroxime and postoperative endophthalmitis. *J Cataract Refract Surg.* 1997 Jul-Aug;23(6):889-93.
42. Trissel L. *Handbook on injectable drugs.* 9 ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 1996.
43. Chung MS, Goldstein MH, Driebe WT, Schwartz BH. Mycobacterium chelonae keratitis after laser in situ keratomileusis successfully treated with medical therapy and flap removal. *Am J Ophthalmol.* 2000 Mar;129(3):382-4.
44. Wilhelmus KR. Bacterial corneal ulcers. *Int Ophthalmol Clin.* 1984;24(2):1-16.
45. Kishore K, Conway MD, Peyman GA. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for toxoplasmic retinochoroiditis. *Ophthalmic Surg Lasers.* 2001;32(3):183-92.
46. Peyman GA. Antibiotic administration in the treatment of bacterial endophthalmitis. II. Intravitreal injections. *Surv Ophthalmol.* 1977 Jan-Feb;21(4):332, 9-46.
47. Alonso J. Endoftalmitis por *Peptostreptococcus anaerobius*. *Farm Clin.* 1996;Taller de consulta:103-5.
48. Mahajan VM, Bareja U, Prakash K, Ghose S. Pneumococci in ocular disease of children and their treatment. *Ann Trop Paediatr.* 1987 Dec;7(4):270-3.
49. Meisels HI, Peyman GA. Intravitreal erythromycin in the treatment of induced staphylococcal endophthalmitis. *Ann Ophthalmol.* 1976 Aug;8(8):939-43.
50. Havener W. *Ocular pharmacology.* 5 ed. St Louis: CV Mosby; 1983.
51. McBride HA, Martinez DR, Trang JM, Lander RD, Helms HA. Stability of gentamicin sulfate and tobramycin sulfate in extemporaneously prepared ophthalmic solutions at 8 degrees C. *Am J Hosp Pharm.* 1991 Mar;48(3):507-9.
52. Peyman GA, Herbst R. Bacterial endophthalmitis. Treatment with intraocular injection of gentamicin and dexamethasone. *Arch Ophthalmol.* 1974 May;91(5):416-8.
53. Baum JL. Antibiotics administration in the treatment of bacterial endophthalmitis. I. Periocular injections. *Surv Ophthalmol.* 1977 Jan-Feb;21(4):332-9.
54. O'Day DM. Intraocular infections. In: Spaeth GL, editor. *Ophthalmic surgery Principles and practice.* Philadelphia: Saunders Company; 1982.
55. Wade E. In vitro and in vivo assessment of imipenem efficacy against corneal isolates of *pseudomonas aeruginosa*. *Inv Ophth Vis Sci.* 1987;28:175.
56. Osborn E, Baum JL, Ernst C, Koch P. The stability of ten antibiotics in artificial tear solutions. *Am J Ophthalmol.* 1976 Nov;82(5):775-80.
57. Martínez Hernández A, Castillo Romero I, Luque Infante R, editors. *Estabilidad de un colirio de povidona yodada al 5%.* XL Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 1995; Toledo.
58. Alonso J, Lucas G, San Miguel M. Evaluación de la eficacia del protocolo tobramicina-cefazolina tópica en úlceras corneales. *Farm Hosp.* 1997;21(4):216-21.
59. Leibowith H. Bacterial keratitis. In: Leibowith H, editor. *Corneal disorders Diagnosis and management.* Philadelphia: Saunders; 1984. p. 378-80.



60. Pflugfelder SC, Hernández E, Fliesler SJ, Alvarez J, Pflugfelder ME, Forster RK. Intravitreal vancomycin. Retinal toxicity, clearance, and interaction with gentamicin. *Arch Ophthalmol*. 1987 Jun;105(6):831-7.
61. Kolodner H. Fungal corneal ulcers. *Int Ophthalmol Clin*. 1984;24(2):17-25.
62. Gross JG. Endogenous Aspergillus-induced endophthalmitis. Successful treatment without systemic antifungal medication. *Retina*. 1992;12(4):341-5.
63. Rodilla F, Mari JF, Magraner MD. Intravitreal amphotericin B for treating endophthalmitic candidiasis in AIDS patients. *Eur J Hosp Pharm*. 1994;4(2):58-9.
64. Behrens-Baumann W, Klinge B, Rüchel R. Topical fluconazole for experimental candida keratitis in rabbits. *Br J Ophthalmol*. 1990 Jan;74(1):40-2.
65. Panda A, Sharma N, Angra SK. Topical fluconazole therapy of Candida keratitis. *Cornea*. 1996 Jul;15(4):373-5.
66. Dupuis A, Tournier N, Le Moal G, Venisse N. Preparation and stability of voriconazole eye drop solution. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Feb;53(2):798-9.
67. García L, Nájera MD, Iranzo MD, Ventura M, Plaza J, editors. Formulación de un colirio e inyección intravítrea de voriconazol. XLV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2000; Las Palmas de Gran Canaria.
68. Allen LV. Cidofovir 0,2 mg/mL intravitreal injection. *Int J Pharm Compound*. 2009;13(6):554.
69. Diaz-Llopis M, España E, Muñoz G, Navea A, Chipont E, Cano J, et al. High dose intravitreal foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS. *Br J Ophthalmol*. 1994 Feb;78(2):120-4.
70. Lieberman RM, Orellana J, Melton RC. Efficacy of intravitreal foscarnet in a patient with AIDS. *N Engl J Med*. 1994 Mar;330(12):868-9.
71. Cochereau-Massin I, Lehoang P, Lautier-Frau M, Zazoun L, Marcel P, Robinet M, et al. Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology*. 1991 Sep;98(9):1348-53; discussion 53-5.
72. Zurriaga A, Rosado M, Escriba A, Mateos J, Sevilla J, Molina A. Ganciclovir intravítrea en retinitis por citomegalovirus: Método de preparación y resultados clínicos. *Farm Clin*. 1991;8:580-6.
73. Vann RR, Karp CL. Perilesional and topical interferon alfa-2b for conjunctival and corneal neoplasia. *Ophthalmology*. 1999 Jan;106(1):91-7.
74. Acosta P, González S, Goethals M, del Río I, Cabrera F, Rodríguez V, et al., editors. Estabilidad de un colirio de clorhexidina al 0,02%. XLV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2000; Las Palmas de Gran Canaria.
75. O'Day DM, Head WS. Advances in the management of keratomycosis and Acanthamoeba keratitis. *Cornea*. 2000 Sep;19(5):681-7.
76. Skarin A, Florén I, Kiss K, Miörner H, Stenevi U. Acanthamoeba keratitis in the south of Sweden. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996 Dec;74(6):593-7.



77. Elberdín Pazos L, Cid Silva P, Feal Cortizas B, Seco Vilariño C, Porta Sánchez A, Martín Herranz I, editors. Colirio polyhexamethylen biguanide para el tratamiento de queratitis por *Acanthamoeba*. 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2010; Madrid.
78. Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1999 Oct;106(10):1947-50.
79. Hayden BH, Murray TG, Scott IU, Cicciarelli N, Hernandez E, Feuer W, et al. Subconjunctival carboplatin in retinoblastoma: impact of tumor burden and dose schedule. *Arch Ophthalmol*. 2000 Nov;118(11):1549-54.
80. Yeatts RP, Engelbrecht NE, Curry CD, Ford JG, Walter KA. 5-Fluorouracil for the treatment of intraepithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology*. 2000 Dec;107(12):2190-5.
81. Vijaya L, Mukhesh BN, Shantha B, Ramalingam S, Sathi Devi AV. Comparison of low-dose intraoperative mitomycin-C vs 5-fluorouracil in primary glaucoma surgery: a pilot study. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000 Jan-Feb;31(1):24-30.
82. Rockwood EJ, Parrish RK, Heuer DK, Skuta GL, Hodapp E, Palmberg PF, et al. Glaucoma filtering surgery with 5-fluorouracil. *Ophthalmology*. 1987 Sep;94(9):1071-8.
83. Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. The Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1996 Apr;121(4):349-66.
84. de Smet MD, Vancs VS, Kohler D, Solomon D, Chan CC. Intravitreal chemotherapy for the treatment of recurrent intraocular lymphoma. *Br J Ophthalmol*. 1999 Apr;83(4):448-51.
85. de Smet MD. Management of non Hodgkin's intraocular lymphoma with intravitreal methotrexate. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2001(279):91-5.
86. Frucht-Pery J, Ilsar M. The use of low-dose mitomycin C for prevention of recurrent pterygium. *Ophthalmology*. 1994 Apr;101(4):759-62.
87. Vázquez A, Alonso JM, Soler MM. Pterigión recurrente: Tratamiento tópico en su prevención tras la extirpación quirúrgica. *Farm Clin*. 1996;Taller de Consulta:25-9.
88. Chen CW, Huang HT, Bair JS, Lee CC. Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin-C in refractory glaucoma. *J Ocul Pharmacol*. 1990;6(3):175-82.
89. Demirci H, McCormick SA, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: clinical experience with histopathologic observations. *Arch Ophthalmol*. 2000 Jul;118(7):885-91.
90. Francoeur AM, Assalian A, Lesk MR, Morin I, Tétréault F, Calleja K, et al. A comparative study of the chemical stability of various mitomycin C solutions used in glaucoma filtering surgery. *J Glaucoma*. 1999 Aug;8(4):242-6.
91. Chapman-Smith JS. Pterygium treatment with triethylene thiophosphoramidate. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1992 May;20(2):129-31.
92. Ferriols R, Lanuza A, Ibáñez E, Alós M. Decision analysis to select postoperative



- treatment of pterygium. *EHP*. 1995;1(1):26-9.
93. Antcliff RJ, Spalton DJ, Stanford MR, Graham EM, ffytche TJ, Marshall J. Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology*. 2001 Apr;108(4):765-72.
 94. Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetate in exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2000;20(3):244-50.
 95. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E. Intravitreal triamcinolone acetate for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2002 Feb;86(2):247-8.
 96. Udaondo P, Díaz-Llopis M, Salom D, García-Delpech S, Cervera E. [Brilliant blue G-assisted capsulorhexis: a good help for phacoemulsification surgeons in training]. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2007 Aug;82(8):471-2.
 97. Martínez MC, Pastor G, López MC, Morena LV, editors. Síndrome de Horner. Diagnóstico a través de la administración de un colirio de cocaína. Formulación tópica, farmacotecnia, control y seguimiento. XLI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 1996; Sevilla.
 98. González Rodríguez N, González Barcia M, Pena Viña I, Hermida Cao A, Chuclá Cuevas T, editors. Ensayo de estabilidad de la fenilefrina clorhidrato al 1,5% en diferentes condiciones de elaboración. 54 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2009; Zaragoza.
 99. Hornblass A. A simple taste test for lacrimal obstruction. *Arch Ophthalmol*. 1973 Dec;90(6):435-6.
 100. Hornblass A, Ingis TM. Lacrimal function tests. *Arch Ophthalmol*. 1979 Sep;97(9):1654-5.
 101. Ramos Guerrero R, Desongles T, Santos M, Montero I. Colirio de azul trypan para capsulorexis en cataratas maduras y de máxima dureza. *Farmacia Hosp*. 2001;25:48.
 102. Pastó L, Vuelta M, Llop J, Martí T, Verdaguer R. Oily solutions for ophthalmic use: microbial stability. *Eur Hosp Pharm*. 1999;5(2):79-82.
 103. Planells C, Pérez-Varona L, Claramonte T, Díaz-Llopis M, Escrivá J, editors. Aplicación de dos formas oftálmicas de ciclosporina en el rechazo agudo del trasplante corneal. XXXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 1987; Salamanca.
 104. Laibovitz RA, Solch S, Andriano K, O'Connell M, Silverman MH. Pilot trial of cyclosporine 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea*. 1993 Jul;12(4):315-23.
 105. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1999 Apr;83(4):390-5.
 106. López MA, Campos E, Hermoso MC. Elaboración de un colirio de suero autólogo. *Farm Hosp*. 1999;23:20.
 107. Jiménez VG, Veiga B, Baamonde I. Ojo seco: elaboración y evaluación de la



- utilización de un colirio con suero autólogo. *Farm Hosp.* 2001;25:44.
108. Tseng SC, Maumenee AE, Stark WJ, Maumenee IH, Jensen AD, Green WR, et al. Topical retinoid treatment for various dry-eye disorders. *Ophthalmology.* 1985 Jun;92(6):717-27.
 109. Planells C, Díaz-Llopis M, Claramonte T, Escrivá J, editors. Utilización de pomada oftálmica de tretinoína para el síndrome de ojo seco. XXXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 1987; Salamanca.
 110. Evans RM, Mc Crary JA, Christensen G. Mucomyst (acetylcysteine) in the treatment of corneal alkali burns. *Ann Ophthalmol.* 1972 Apr;4(4):320-8.
 111. Williams GA, Lambrou FH, Jaffe GA, Snyder RW, Green GD, Devenyi RG, et al. Treatment of postvitrectomy fibrin formation with intraocular tissue plasminogen activator. *Arch Ophthalmol.* 1988 Aug;106(8):1055-8.
 112. Irastorza Larburu B, Martínez Soroa I, Lizeaga Cundín G, Fernández González I, Andueza Granados K, Asensio Bermejo A, editors. Efectividad y seguridad de bevacizumab colirio (5 mg/ml) y/o subconjuntival (25 mg/ml) en la neovascularización corneal. 54 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2009; Zaragoza.
 113. Sánchez C, Serna S, Hernández J. Colirio de deferoxamina en el hifema corneal. *Farm Clin.* 1994;11:93-5.
 114. Upfal M, Doyle C. Medical management of hydrofluoric acid exposure. *J Occup Med.* 1990 Aug;32(8):726-31.

Capítulo

13

Formulación Magistral en Alergología

Miguel González Barcia

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela).*

Helena Esteban Cartelle

*Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Papel del farmacéutico en la elaboración de fórmulas magistrales empleadas en Alergología
- 3. Preparaciones farmacéuticas destinadas al diagnóstico en Alergología
 - 3.1 Pruebas cutáneas y epicutáneas
 - 3.2 Pruebas epicutáneas en parche y fotoparche
 - 3.3 Preparación, vehículos, concentración de medicamentos de uso habitual en diagnóstico alérgico
- 4. Preparaciones farmacéuticas destinadas al tratamiento en Alergología
 - 4.1 Desensibilización a medicamentos
 - 4.2 Mastocitosis
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

Según el diccionario de la Real Academia Española, alergia se define como el conjunto de fenómenos de carácter respiratorio, nervioso o eruptivo, producidos por la absorción de ciertas sustancias que dan al organismo una sensibilidad especial ante una nueva acción de tales sustancias aún en cantidades mínimas.

Alergeno es cualquier sustancia que el organismo reconoce como extraña o potencialmente peligrosa y contra la cual produce un anticuerpo.

La Alergología es una especialidad médica clínica reconocida por la Comisión Nacional de Especialidades desde el año 1978. Se entiende por alergología la especialidad médica que comprende el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de la patología producida por mecanismos inmunológicos con las técnicas que le son propias¹.

Los grupos farmacoterapéuticos que se manejan fundamentalmente en alergología son: antihistamínicos y descongestivos, agonistas beta-adrenérgicos, corticosteroides, anticolinérgicos, antileucotrienos, cromonas, teofilinas, así como vacunas frente a diferentes alergenos (inmunoterapia).

2. Papel del farmacéutico en la elaboración de fórmulas magistrales empleadas en Alergología

En los últimos años en nuestro hospital la petición de fórmulas magistrales por el servicio de Alergología a Farmacia supone entorno al 7% del total de fórmulas elaboradas.

Mayoritariamente, el tipo de fórmula solicitada tiene que ver con el diagnóstico alérgico a medicamentos, alimentos o sustancias químicas del entorno laboral del paciente.

3. Preparaciones farmacéuticas destinadas al diagnóstico en Alergología

En este capítulo nos centraremos fundamentalmente en el diagnóstico de alergia a los medicamentos. Los pacientes manifiestan la mayoría de reacciones adversas a medicamentos como alérgicas, pero realmente sólo 5-10% de ellas tienen un componente alérgico. De ahí que en muchas ocasiones se etiqueta a los pacientes como alérgicos a medicamentos sin serlo



realmente. Estas personas son tratadas con medicamentos alternativos, que suelen ser más tóxicos, caros y a menudo menos efectivos.

Para realizar un diagnóstico correcto, es fundamental realizar una historia clínica adecuada. La historia debe interrogar sobre: fármaco o fármacos implicados, dosis y vías de administración, cuadro clínico que motivó su uso, síntomas durante la reacción alérgica, tratamiento durante la reacción, tiempo entre la toma de medicamentos e inicio de los síntomas, tolerancia previa al medicamento, historia de reacciones a medicamentos anteriores e intervalo entre la reacción alérgica y el estudio alergológico.

3.1 Pruebas cutáneas y epicutáneas

Las pruebas “in vivo” para el diagnóstico de alergia a medicamentos comprenden las pruebas cutáneas, que incluyen las pruebas intraepidérmicas (PRICK), intradérmicas, las pruebas epicutáneas en parche y las pruebas de exposición controlada a medicamentos.

Las reacciones alérgicas más estudiadas han sido las producidas por las penicilinas, que representan más del 50% de los estudios descritos sobre reacciones alérgicas a medicamentos².

Las pruebas cutáneas han sido, desde los años 60, la principal herramienta diagnóstica para la evaluación del paciente con reacciones alérgicas mediadas por IgE³.

La prueba intraepidérmica se realiza puncionando la piel de la cara volar del antebrazo con una lanceta, a través de la solución alérgica. Es fácil y segura, pero con una sensibilidad moderada-baja para reacciones alérgicas de tipo inmediato a medicamentos. Si la prueba intraepidérmica es negativa, puede efectuarse la prueba intradérmica también en la cara volar del antebrazo aunque en sitios diferentes a las probadas antes en las pruebas intraepidérmicas.

Las pruebas intradérmicas se realizan mediante la inyección de 0.02 - 0.05 ml del alérgeno. Esta prueba ofrece más sensibilidad, aunque menor especificidad que la intraepidérmica.

Cuando se realizan pruebas cutáneas, el paciente no debe presentar enfermedades infecciosas, fiebre, ni reacciones inflamatorias, excepto si las pruebas son necesarias con urgencia y se debe interrumpir el tratamiento de medicamentos que esta tomando, especialmente, antihistamínicos y glucocorticoides⁴.



La principal dificultad en la realización de las pruebas cutáneas con medicamentos, reside en que no se cuenta, la mayoría de las veces, con un antígeno adecuado para el diagnóstico, ya que la reacción alérgica puede ser provocada por el propio fármaco, un metabolito o un producto de degradación del mismo. Estos metabolitos pueden ser productos de bajo peso molecular que necesitan conjugarse con proteínas endógenas para formar un conjugado inmunogénico con capacidad para desarrollar una reacción.

Cuando se prueban medicamentos de elevado peso molecular como insulina, estreptoquinasa, L-asparaginasa, al actuar como antígenos completos, la sensibilidad de las pruebas cutáneas es mucho más elevada.

En la mayoría de los casos para la realización de las pruebas cutáneas, se usa el fármaco en la presentación comercial, siendo necesario establecer la dilución o dosis umbral a partir de la cual induce una reacción irritativa.

En general, los farmacéuticos, como elaboradores de estos preparados, debemos aconsejar utilizar soluciones preparadas el mismo día que se va a realizar la prueba, excepto que conozcamos la estabilidad de la solución preparada.

¿CÓMO SE INTERPRETAN LOS RESULTADOS?:

La liberación de histamina y de otros mediadores inflamatorios que se produce en la piel tras el contacto antigénico induce una reacción inmediata y/o tardía consistente en eritema, pápula y/o infiltrado que puede medirse⁵.

La lectura puede realizarse tras 15-20 minutos si se analizan reacciones inmediatas y tras 24-72 horas en caso de reacciones no inmediatas.

Las reacciones inmediatas se documentan mediante la medida (en milímetros) a los 15-20 minutos de la media del diámetro de la pápula (y eritema) inducida por las preparaciones probadas y el control negativo. La medida del diámetro se obtiene de la determinación del diámetro largo y ancho. Ambos se miden y dividen entre 2.

Las reacciones tardías se documentan por el diámetro del eritema y de la pápula y/o infiltrado, así como por la descripción morfológica.

Algunas pruebas cutáneas son difíciles de interpretar, con una incidencia del 16% de pruebas indefinidas o no interpretables⁶.

También pueden ocurrir reacciones falsamente positivas si la solución medicamentosa está concentrada y es irritante para la piel, si el medica-



mento es histaminoliberador, como la codeína, o si la solución en la que se disuelve el fármaco no es fisiológica. Cuando no se conocen las concentraciones y las condiciones adecuadas para probar determinados medicamentos, deben efectuarse controles para determinar una posible respuesta irritante o falsamente positiva.

En la práctica, una prueba cutánea positiva, sugiere que el paciente puede tener un riesgo de una reacción mediada por la IgE si se administra el medicamento probado, sin embargo una prueba cutánea negativa no elimina esa posibilidad.

Es muy importante tener en cuenta, que el tiempo transcurrido desde que ocurrió la reacción alérgica hasta la realización del estudio alergológico, influye decisivamente en el resultado de las pruebas cutáneas, obteniéndose menores porcentajes de resultados positivos a medida que este intervalo de tiempo se incrementa.

Las reacciones sistémicas inducidas por las pruebas cutáneas son raras pero existen y las causas principales son la administración de altas dosis del fármaco durante las fases iniciales de la prueba o bien que no se haya realizado una prueba intraepidérmica antes que la intradérmica⁷.

Para más seguridad, la prueba intraepidérmica debe ser negativa para realizar las pruebas intradérmicas, en las cuales se debe usar una dosis entre 100 y 1000 veces menor que la utilizada en la prueba intraepidérmica. Esta aproximación previene la aparición de síntomas sistémicos, ya que hay un riesgo no despreciable (entre 0.5 y 17%).

3.2 Pruebas epicutáneas en parche y fotoparche

Las pruebas epicutáneas en parche y fotoparche son útiles en el diagnóstico de las dermatitis de contacto producidas por aplicación tópica de fármacos, y también en reacciones cutáneas de tipo retardado inducidas por la administración sistémica del medicamento.

¿CÓMO SE REALIZAN?:

Las pruebas epicutáneas en parche consisten en aplicar de forma directa o en un vehículo adecuado (vaselina) y bajo oclusión, el medicamento que se va a probar durante dos días, leyéndose el resultado generalmente a las 48 y 96 horas tras la aplicación.

La prueba del fotoparche es una modificación de las pruebas epicutáneas en parche y esta indicada cuando se sospechan reacciones fotoalérgicas



o fototóxicas. En este caso, los parches se retiran a las 24 horas de su aplicación y la piel se irradia con luz ultravioleta a 5 ó 10 J/cm². Esta prueba se lee a los 2, 3 o 4 días⁸.

Las pruebas epicutáneas en parche se realizan sobre la piel de la espalda sana, no afectada, ni tratada y previamente limpia con alcohol. Los alérgenos se cubren con un esparadrapo hipoalérgico.

Las pruebas epicutáneas no deberían efectuarse tras una exposición UV previa, porque la reactividad de la piel suele estar disminuida. También se aconseja la supresión de medicamentos como antihistamínicos y corticoides. Durante la realización de las pruebas cutáneas, el paciente ha de estar libre de infecciones, fiebre y reacciones inflamatorias.

¿CÓMO SE INTERPRETAN LAS PRUEBAS?:

La lectura debe realizarse al menos en dos tiempos: a las 48 y 96 horas. Para algunos medicamentos deben hacerse lecturas adicionales, incluso a los 7 días de la aplicación de los parches. Pueden producirse resultados falsos negativos porque el fármaco probado no haya penetrado en la epidermis o que la concentración usada en el parche sea muy baja para provocar una reacción.

La mayoría de los grupos especializados en alergia a medicamentos aconsejan realizar las pruebas cutáneas tras un periodo mínimo de tres semanas pero no más de 3 meses.

3.3 Preparación, vehículos, concentración de medicamentos de uso habitual en diagnóstico alérgico

Las pruebas cutáneas deberían realizarse con las preparaciones de administración parenteral, pero si la reacción se produjo con una preparación oral, se puede utilizar también con una prueba intraepidérmica, triturando en un mortero la forma oral y diluyéndola en ClNa 0.9% o en vaselina, aunque pueda tener diversos excipientes, que en caso de una reacción cutánea positiva, deberían testarse por separado⁹.

En las pruebas epicutáneas en parche, debe probarse la forma comercializada del fármaco, a ser posible diluido al 30% en agua. Siempre que sea posible deberá probarse el principio activo puro, diluido al 10% en vaselina, agua o alcohol.

En las pruebas intradérmicas se usa la solución inyectable estéril y se diluye secuencialmente (1/10.000; 1/1000, 1/100, 1/10) en ClNa 0.9%.



¿QUÉ CONCENTRACIONES SE DEBEN PROBAR?:

Cuando la concentración óptima para probar un fármaco es desconocida, el alergólogo puede empezar a probar el medicamento a una concentración similar a la de un fármaco relacionado, para la cual haya datos en la literatura.

Para el estudio de reacciones inmediatas, se prueban concentraciones gradualmente crecientes para titular la concentración que cause una reacción positiva. Normalmente se realiza la prueba a la concentración comercial del medicamento, excepto en aquellas reacciones inmediatas graves en las que suele comenzarse con diluciones iguales a 1/100.000. Si estas diluciones son negativas, se va aumentando en múltiplos de 10 hasta alcanzar la comercial.

Si no hay reacción en la prueba intraepidérmica, se inicia la intradérmica con una dilución 1/100 de la comercial y se va aumentando en múltiplos de 10 hasta la concentración máxima no irritativa, valorándose la reacción a los 20 minutos.

Las reacciones cutáneas adversas a medicamentos tópicos o sistémicos han aumentado durante los últimos años debido al incremento de nuevas moléculas en el arsenal terapéutico. Muchas veces nos encontramos con sustancias de reciente aparición de las cuales se carece de información suficiente sobre su potencial alergogénico.

Un referente clásico para establecer las concentraciones de fármacos para pruebas epicutáneas en parche es el libro de *De Groot*¹⁰.

Cuando se obtenga una prueba positiva, y no exista un amplio consenso científico, se deberá descartar una posible irritación mediante el estudio en sujetos control. En caso de ser negativas las pruebas y existir una alta sospecha de implicación de un medicamento, se tendrán en cuenta los siguientes aspectos:

- Una insuficiente penetración de la sustancia en la piel. Se valorará el uso de otros vehículos y/o distintas concentraciones, así como la existencia de metabolitos de los medicamentos sistémicos que sean la causa final de la reacción.

- Para abordar el estudio de medicamentos no previamente probados, podría seguirse el siguiente protocolo inicial⁹:

- Si nos encontramos con sustancias activas o excipientes se deberán mezclar al 10% en vaselina, agua o etanol.

- Si solo tenemos el medicamento y carecemos de sus componentes (principio activo y excipientes) se preparan según la forma galénica de



medicamento: si partimos de comprimidos, se pulverizarán en un mortero, se retirará su recubrimiento, si lo tiene, con un tamiz. El polvo se incorporará a vaselina filante y a agua (aunque no se disuelva) al 30%. Se parchearán ambos preparados. Con las cápsulas se realizará igual procedimiento que con el polvo procedente de los comprimidos triturados. Los preparados líquidos, se probarán tal cual y diluidos al 30% en agua.

- Si un paciente hubiera presentado un cuadro severo cutáneo (síndrome de Lyell, Stevens-Johnson) se iniciará el estudio con concentraciones más bajas, partiendo del 0.1% (en vaselina y agua) y si estas son negativas se aumentará la concentración al 1 y 10% sucesivamente.

4. Preparaciones farmacéuticas destinadas al tratamiento en Alergología

4.1 Desensibilización a medicamentos

Hay estudios que afirman que alrededor de un 6.5% de los pacientes hospitalizados, sufren reacciones adversas a medicamentos¹¹.

El hecho de administrar un medicamento con el cual un paciente presentó una reacción adversa grave con anterioridad puede parecer un sinsentido, pero esta práctica no solo es aceptada, si no que puede ser el único tratamiento disponible en caso de que no exista alternativa terapéutica aceptable.

La desensibilización se define como el procedimiento por el cual a un paciente alérgico a un medicamento se le administran dosis crecientes de dicho medicamento, con el propósito de inhibir temporalmente su capacidad de respuesta alérgica al mismo. Consiste en administrar el medicamento en cantidades inicialmente muy bajas y progresivamente crecientes hasta alcanzar las dosis terapéuticas en un tiempo que oscila entre unas horas y varios días.

La desensibilización debería administrarse en caso de reacciones adversas de tipo inmediato y supuestamente mediadas por IgE, aunque esta práctica se realiza muchas veces, sin conocerse el mecanismo de hipersensibilidad e incluso detalles importantes de la reacción adversa que presenta el paciente.



¿CÓMO SE REALIZA UNA DESENSIBILIZACIÓN?

Con la administración del medicamento implicado en dosis progresivamente crecientes, a intervalos de 15 a 30 minutos, bajo monitorización estricta del paciente. El mecanismo por el que se induce tolerancia es complejo y parece depender de una desensibilización que afecta a los mastocitos.

Al final de una desensibilización eficaz se puede observar una disminución del tamaño de la prueba cutánea con el fármaco implicado, lo que supone la abolición temporal de la respuesta alérgica del paciente. Por tanto, la desensibilización es un proceso reversible, dependiente de la dosis y ligado a la presencia continua del fármaco. Normalmente se considera que la desensibilización pierde efectividad al suspender la administración del medicamento por un periodo superior a las 48 horas. Es un procedimiento de riesgo que requiere un control estricto y en muchos casos la hospitalización en unidades de cuidados intensivos.

La desensibilización debe ser realizada por personal médico entrenado y con equipamiento adecuado para vigilar y tratar una posible anafilaxia. Es obligatorio que la medicación que se va a administrar esté correctamente etiquetada, así como la existencia de adrenalina precargada, antihistamínicos y corticoides parenterales, suero salino y broncodilatadores en solución con un sistema de nebulización¹².

El uso de premedicación en las pautas de desensibilización no se considera recomendable como norma general, dado que puede enmascarar reacciones adversas, aunque algunos autores las han empleado.

Así, antes de iniciar un protocolo de desensibilización, se deberían revisar los siguientes puntos:

1. Comprobar que el tratamiento a instaurar es necesario y no existe medicación alternativa adecuada.
2. Obtener el consentimiento informado del paciente.
3. Acceder a una vía intravenosa tanto para la administración del medicamento a desensibilizar como para tratar una reacción adversa grave.
4. Revisar el procedimiento con todo el personal sanitario implicado en el proceso, asegurando su presencia física en todo momento.
5. Disponer de la medicación y material necesario para tratamiento de una posible anafilaxia.
6. Instruir al paciente y al personal de las posibles manifestaciones precoces de la anafilaxia.



7. Monitorizar al paciente antes de cada nueva administración del fármaco.

¿QUÉ VÍAS DE ADMINISTRACIÓN SE USAN EN PROTOCOLOS DE DESENSIBILIZACIÓN?

Se pueden utilizar tanto la oral como la parenteral. Algunos autores prefieren la endovenosa por considerarla más rápida y segura, por permitir un control adecuado de la concentración del fármaco que se administra. Esta administración permite detectar con rapidez cualquier reacción adversa, sin interferencia de la absorción digestiva. La interrupción de la administración se garantiza de forma más eficaz que la vía oral.

¿QUÉ DOSIS SE ADMINISTRA EN UNA DESENSIBILIZACIÓN?

Cualquier desensibilización obliga a comenzar por una dosis muy baja y que no sea capaz de generar ningún tipo de respuesta alérgica. La elección de la dosis de inicio dependerá del tipo de reacción, del peso del paciente, de experiencias previas y de pautas ya establecidas como seguras. En caso de no seguir protocolos ya establecidos, se puede calcular la dosis inicial en función del grado de sensibilidad del paciente, recurriendo a una titulación de pruebas cutáneas. Requiere pruebas intradérmicas, aunque también se puede comenzar con intraepidérmicas (PRICK) a concentraciones altas.

Los incrementos de dosis se pueden hacer duplicando, triplicando o multiplicando por 10 en caso que se comience por dosis muy bajas¹³.

Normalmente se emplean intervalos de 20 a 30 minutos entre cada dosis para la administración oral y de 15 a 20 minutos para la parenteral. En la administración parenteral se prefiere una infusión continua. En la oral la desensibilización se debe mantener con dosis terapéuticas al menos 24 horas. Hay que evitar la interrupción, por el riesgo de la perder la desensibilización. También hay que tener en cuenta procesos asociados como gastroenteritis o medicamentos que interfieran con la absorción, metabolización o excreción en el sentido de disminuir sus niveles plasmáticos.

En la Tabla 1 se muestra un ejemplo de desensibilización parenteral a penicilina.

**Tabla 1. Protocolo de desensibilización parenteral a la penicilina G¹⁴**

DOSIS N°*	Concentración β-lactámicos (mg/mL)	Concentración penicilina G (U/mL)	Volumen (mL)	Dosis (mg/U)		Dosis acumulada (unidades)
1	0,1	160	0,10	0,01	16	16
2			0,20	0,02	32	48
3			0,40	0,04	64	112
4			0,80	0,08	128	140
5	1,0	1600	0,15	0,15	240	380
6			0,30	0,30	480	860
7			0,60	0,60	960	1820
8			1,00	1,00	1600	3420
9	10,0	16000	0,20	2,00	3200	6620
10			0,40	4,00	6400	13020
11			0,80	8,00	12800	25820
12	100,0	160000	0,15	15	24000	49820
13			1,30	30	48000	98820
14			1,60	60	96000	194820
15			1,00	100	160000	354820
16	1000,0	1600000	0,20	200	320000	674820
17			0,40	400	640000	1304820
18			0,80	800	1280000	2584000

*7-15 min: Intervalo de tiempo recomendado entre las dosis.

En la Tabla 2 se muestra como ejemplo de desensibilización oral, un protocolo de desensibilización a ciprofloxacino en pacientes con fibrosis quística.

**Tabla 2. Pauta de desensibilización oral al ciprofloxacino¹⁵**

DOSIS N°*	Concentración (mg/mL)	Volumen (mL)	Dosis (mg)	Dosis acumulada (mg)
1	0,01	5,0	0,05	0.05
2	0,1	1,0	0,1	0.15
3	0,1	2,0	0,2	0.35
4	0,1	4,0	0,4	0.75
5	0,1	8,0	0,8	1.55
6	1,0	1,6	1,6	3.15
7	1,0	3,2	3,2	6.35
8	1,0	6,4	6,4	12.75
9	1,0	12,8	12,8	25.55
10	10,0	2,5	25,0	50.55
11	10,0	5,0	50,04	100.55
12	10,0	10,0	100,00	200.55
13	N/A	1 compr.	250 mg	450.55

*Intervalo entre dosis: 15 minutos

ELABORACIÓN Y ESTABILIDAD.

En la preparación de formas farmacéuticas para realizar protocolos de desensibilización oral, siempre se prefieren las formas líquidas en solución o suspensión ya que facilitan un manejo más adecuado a la hora de dosificar el medicamento que si se utilizan formas orales como comprimidos o cápsulas.

Su estabilidad vendrá determinada por la bibliografía de cada fórmula.

En la elaboración de formas farmacéuticas empleadas en desensibilización vía parenteral emplearemos los inyectables comerciales, preparándolos según indica su ficha técnica en cabinas de flujo laminar y reconstituyéndolos u diluyéndolos en el vehículo que recomiende su ficha técnica, asignándole la estabilidad fisico-química y microbiológica que encontremos en las fuentes bibliográficas adecuadas.



3.2 Mastocitosis

El término mastocitosis se usa para definir un grupo de enfermedades poco frecuentes caracterizadas por una proliferación y acumulación anormal de mastocitos en diferentes órganos y sistemas. Los mastocitos son células efectoras del sistema inmune que se originan en un precursor hematopoyético CD34+, encontrado tanto en la médula ósea, como en sangre periférica y en el cordón umbilical. Los mastocitos se encuentran preferentemente en el tejido conectivo y son más numerosos en las áreas de posible contacto con antígenos como la dermis.

En las reacciones alérgicas, la activación del mastocito se produce tras el contacto con un antígeno. El mastocito capta la IgE específica para el antígeno, a través de sus receptores de alta afinidad para la IgE, dicha unión provoca la activación del mastocito, dando lugar a la liberación de mediadores preformados y a la síntesis de otros¹⁶. Los mediadores de los mastocitos se dividen en los mediadores preformados, que se encuentran en el interior de los gránulos citoplasmáticos y aquellos generados *de novo*. Los mediadores generados *de novo* proceden de la liberación y metabolismo del ácido araquidónico de la membrana del mastocito¹⁷.

En lo que respecta al tratamiento lo clasificaremos en tratamiento de las mastocitosis pediátricas y del adulto.

En el tratamiento de las mastocitosis pediátricas los síntomas asociados a la liberación de mediadores mastocitarios en los niños son muy heterogéneos. En los mastocitomas suelen ser locales y en general leves, en la urticaria pigmentosa, los síntomas suelen ser de leves a moderados y en la mastocitosis cutánea difusa son graves hasta el punto de constituir una urgencia médica. Tanto en la urticaria pigmentosa como en la mastocitosis cutánea difusa, los síntomas van mejorando a partir de uno o dos años de la aparición de la enfermedad.

El esquema terapéutico es el siguiente¹⁸:

1. Evitar los desencadenantes.
2. Baño o ducha con agua fresca siempre que exista prurito o crisis de enrojecimiento.
3. Crema de cromoglicato al 1-4%, aplicándola varias veces al día cuando exista picor, vesículas o ampollas, excepto si la piel está denudada (en este caso aplicar pomada de antibióticos).
4. Corticoides tópicos si no se dispone de crema de cromoglicato.



5. En la urticaria pigmentosa como tratamiento sistémico se usan anti-histamínicos H1 no sedantes más anti-H1 sedantes si fuera necesario de forma reglada o a demanda.
6. Antihistamínicos H2.
7. Cromoglicato disódico oral si no ceden los síntomas o si el paciente presenta dolor abdominal con o sin diarrea, irritabilidad o trastornos de sueño.
8. Antileucotrienos en casos de síntomas persistentes.
9. UVA + oxoralenos en casos excepcionales con cuadros repetidos y graves de formación de ampollas que no ceden al tratamiento anterior.

En lo que respecta al tratamiento de la mastocitosis del adulto estará en relación con la frecuencia e intensidad de los síntomas de liberación y debe ser individualizado. Va encaminado al control del prurito, enrojecimiento facial, sensación de calor, cefalea y el malestar general. Suele incluir uno o más de los siguientes medicamentos: cromoglicato disódico oral, antihistamínicos H1, sedantes y no sedantes y antihistamínicos H2.

El cromoglicato disódico es el tratamiento más eficaz para los cólicos abdominales de repetición con o sin diarrea. Las dosis para adultos es de 200 mg por vía oral 4 veces al día media hora antes de las comidas y al acostarse; para los niños se empleará una dosis diaria de 10-20 mg/kg¹⁹.

En España no existe actualmente ningún preparado de cromoglicato disódico por lo que debe prescribirse como fórmula magistral.

A continuación pasamos a describir la elaboración de una forma tópica de cromoglicato disódico al 4% y otra forma oral de cápsulas de 100 mg de cromoglicato disódico.

Elaboración de crema de cromoglicato disódico al 4%.

Materias primas:

Cromoglicato disódico	4 g.
Base Neo Pcl autoemulsionable O/W	23 g.
Propilenglicol	5 g.
Nipagín sódico	0,20 g.
Agua destilada estéril	c.s.p. 100 g.



Procedimiento: pesar en balanza granatario 23 g de base Neo Pcl O/W en un vaso de precipitados de 100 ml y calentar en baño termostatzado a 55°C hasta que funda. En otro vaso, añadir 50 g de agua destilada y calentar también hasta 55°C en baño. Incorporar el nipagín sódico con agitación con varilla de vidrio, añadir el propilenglicol y finalmente el cromoglicato disódico. Agitar hasta perfecta disolución. Completar con agua hasta 77 g.

Con ambas fases fundidas a 55°C, añadir poco a poco y con agitación continua durante 10 minutos la fase acuosa sobre la oleosa. Esperar a que la crema enfríe a temperatura ambiente. Comprobar textura y homogeneidad. Envasar en tubos de aluminio de 60 ml, 50 g por unidad. Proteger de la luz. Estabilidad 2 meses.

Uso: mastocitosis.

Posología: Aplicar 2-4 veces/día. No utilizar si la piel está denudada. En ese caso utilizar pomada antibiótica²⁰.

Elaboración de cápsulas de 100 mg de cromoglicato disódico

Materias primas:

Cromoglicato disódico	10 g.
Avicel® ph 102	c.s.p. 40 ml.
Cápsulas del nº 2	100 unidades.

Procedimiento: pesar en balanza granatario 10 g de cromoglicato disódico. Añadir en probeta de 50 ml y completar con Avicel® ph 102 hasta 40 ml. Dependiendo del lote del cromoglicato se puede añadir estearato magnésico hasta un 0.1% para facilitar el llenado de las cápsulas en el capsulador. Mezclar con agitación mecánica durante 20 minutos. Llenar las 100 cápsulas en el capsulador, eliminar polvo con aire comprimido y realizar control de peso. Envasar con celofán y papel de aluminio. Proteger de la luz. Estabilidad: 6 meses.

Uso: mastocitosis.

Posología: la dosis para adultos suele ser 200 mg, cuatro veces al día, media hora antes de las comidas. En niño se utiliza a 10-20 mg/kg día en varias tomas²⁰.



Referencias Bibliográficas:

1. Orden SCO/3081/2006, de 20 de septiembre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Alergología. Boletín Oficial del Estado 241, 2006.
2. Blanca, M. Allergic reactions to penicilin. A changing world allergy. 1995; 50: 777-8.
3. Tuft L, Gregory D.C, Gregory I. Evaluation of skin testing methods employed in the diagnosis of penicillin allergy. *Am. J. Med. Sci.* 1995; 230: 370-9.
4. Brockow K, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57:45-51.
5. Middleton's Allergy: principles and practice. Philadelphia: Mosby, 2003, 631-655.
6. Ten R.M, Klein J.S, Frigas E. Allergy skin testing. *Mayo Clin. Proc.* 1995; 70: 783-4.
7. The Joint Farceon Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83: 683-90.
8. Hölzle E, Neumann N, Hausen B et al. Photopatch testing: the german, austrian and swiss photopatch test group. *J. Am. Acad Dermatol* 1991; 25: 59-68.
9. Barbaud A, Gonçalo M; Bruynzeel D, Bircher A, European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321-8.
10. De Groot A.C. Patch testing. Test concentration and vehicles for 4350 Chemicals. Third Edition, acdegroot publishing 2008.
11. Lazarous J, Pomeranz B.H, Carey P.N, Incidence of adverse drug reaction in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1200-5.
12. Turvey S.E, Cronin B, Arnold A.D, Dioun A.F. Antibiotic desensibilization for the allergic patients: 5 years of experience and practice. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004; 92: 426-32.
13. Ditto A.M, Greenberger P.A, Drug Allergy: Patterson's allergic diseases. 6th ed. Grammer L.C. and Greenberger P.A. Philadelphia: Lippincott Williams& Williams; 2002; 295-370.
14. Adkinson N.F, Drug allergy En: Middleton Ej, Reed CE, Ellis EF et al. Allergy: principles and practice, 5^a ed. San Luis CV Mosby; 1998: 1212-24.
15. Lantner R.R. Ciprofloxacin desensibilization in a patient with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 1001-2.
16. Beaven M.A; Metzger H. Signal transduction by Fc receptors: the Fc Epsilon RI case. *Immunol Today* 1993; 15:222-6.
17. Middleton's Allergy: principles& practice. Philadelphia: Mosby, Inc.; 2003; 1523-35.
18. Conejos-Miquel, M.D, Álvarez-Twose I, Gil-Díaz M.J, Sevilla Machuca I. Mastocitosis: actualización y aspectos de interés para el médico de atención primaria. *Semergen.* 2010; 36(6): 342-347.
19. Worobec A.S. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 659-687.
20. Monografías farmacéuticas. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Alicante. 1998; 337-338.

14. Mezclas parenterales I,
requisitos: Estabilidad físico-química
15. Mezclas parenterales II,
requisitos: esterilidad
16. Mezclas parenterales III:
Unidad de Mezclas Intravenosas
17. Mezclas parenterales en el control del dolor
18. Mezclas analgésicas en el abordaje
neuroaxial (SNC): vía epidural y vía intratecal
19. Mezclas analgésicas en las técnicas locorreregionales
del tratamiento del dolor

Capítulo 14 Mezclas parenterales I: Estabilidad físico-química

María Sevilla Ortiz

*Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Eva Punín Crespo

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Guadalupe Piñeiro Corrales

*Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Estabilidad
 - 2.1 Estabilidad física
 - 2.2 Estabilidad química
- 3. Factores que influyen en la estabilidad
 - 3.1 Inherentes a los componentes
 - 3.2 Relacionados con sus condiciones de almacenamiento
 - 3.3 Dependientes de la naturaleza y tipo de envase
- 4. Estabilidad de mezclas intravenosas constituidas por más de un principio activo
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

La administración parenteral se utiliza como alternativa a la administración enteral cuando se da alguna circunstancia que la hace más adecuada para obtener un efecto terapéutico determinado:

- Por las características de los principios activos es la única vía posible de administración: cuando no son absorbidos por las mucosas gástrica o intestinal, son inactivados en el tracto intestinal antes de su absorción, el efecto de primer paso es muy elevado o el principio activo tiene una gran acción emética.
- Por las características del paciente no es posible la administración oral: vómitos u obstrucción intestinal, pacientes inconscientes o no cooperantes.
- Cuando es necesario controlar algunos parámetros farmacocinéticos: como tiempo de inicio de acción (en casos de urgencia), niveles plasmáticos, concentración en tejidos o velocidad de eliminación.
- Cuando queremos obtener efectos locales, minimizando las reacciones adversas por distribución sistémica.

Los medicamentos para administración parenteral eluden, pues, los mecanismos de defensa del organismo, por lo que su preparación esta sujeta a requerimientos específicos en lo que se refiere a pureza, esterilidad y presencia de pirógenos. La preparación de inyectables ha de garantizar la calidad final de la forma de dosificación, responsabilidad que se inicia con una adecuada selección de los principios activos, se extiende al control riguroso de cada una de las etapas de elaboración y finaliza con los controles de producto acabado.

Las preparaciones inyectables son disoluciones, emulsiones o suspensiones estériles, destinadas a su inyección en el cuerpo humano a través de la piel o de mucosas

Los requerimientos no se restringen solamente a la composición de los inyectables, sino que se hacen extensivos a los materiales de envase y acondicionamiento así como a los sistemas utilizados en la administración. Se deben de utilizar especificaciones de calidad mucho más rigurosas que para otras formas de dosificación.

Y aunque desde el punto de vista legal y de organización se ha puesto el énfasis en el control de calidad de las preparaciones inyectables durante el proceso de elaboración es necesario prestar la misma atención a la



manipulación y administración, ya que una manipulación incorrecta en el curso de la administración al paciente puede aportar un grado de contaminación que convierta al inyectable en un producto inadecuado para la administración por vía parenteral.

Las vías de administración para los preparados parenterales más comúnmente utilizados son: la vía subcutánea, la intramuscular y la intravenosa. Las dos primeras obtienen efectos sistémicos después de la absorción de los principios activos, no existiendo fase de absorción en la vía intravenosa.

Existen otras vías que se utilizan con menor frecuencia y se reservan para patologías y fines específicos, con efectos, a veces, muy localizados: la vía intradérmica, intraarterial, intraarticular, intracisternal, intratecal, peridural, intracardíaca, intraabdominal...

- *Vía subcutánea*: se efectúa en los tejidos adyacentes a la superficie de la piel. Es una zona poco vascularizada por lo que la absorción y posterior distribución de los principios activos es relativamente lenta. La vía subcutánea forma un depósito, a partir del cual se libera lentamente el principio activo, así pues el inicio de acción es lento, la concentración máxima normalmente es reducida y se tarda tiempo en alcanzarla, y la duración del efecto es larga si se alcanza la concentración mínima eficaz con relativa rapidez.

Requisitos: Las mezclas deben ser isotónicas, con pH lo más próximo posible al fisiológico, ya que al ser una zona muy inervada, su alta sensibilidad hace que sean frecuentes las reacciones irritativas y dolorosas, si no se cumplen estos requisitos. Están contraindicados los principios activos irritantes porque pueden dar lugar a abscesos, inflamaciones y necrosis.

Volumen: Generalmente está comprendido entre 1 y 2 mL.

- *Vía intramuscular*: la inyección intramuscular es introducida entre las fibras de los músculos, habitualmente en la región glútea o en el brazo. Es un tejido regularmente vascularizado, lo que hace que el proceso de absorción y distribución sea relativamente rápido, dependiendo entre otros parámetros de la actividad y temperatura del tejido. La administración intramuscular se realiza en forma de depósito en un músculo desde donde el principio activo alcanza la circulación sanguínea o linfática y su posterior distribución.



La liberación del principio activo depende de factores tales como: forma química del principio activo (ácido, sal, base, éster), concentración, volumen inyectado, tipo de disolvente (acuoso, orgánico, oleoso), viscosidad del vehículo, relación sólido/líquido en las suspensiones, tamaño de las partículas en las suspensiones, coeficiente de reparto aceite/agua en las emulsiones... La absorción puede ser modificada por factores relacionados con el organismo receptor, lugar de administración y principio activo.

Características: Las mezclas pueden ser soluciones, emulsiones, aceites o suspensiones. La isotonía no es necesaria dado el pequeño volumen administrado (1-5 mL). Se administran todo tipo de principios activos y es la más adecuada para las sustancias irritantes y productos insolubles.

- *Vía intravenosa*: elude la absorción del fármaco al incorporarlo directamente al torrente circulatorio. El tiempo de distribución depende del lugar de inyección así como de la actividad del individuo. En general puede considerarse que entre 10 y 60 segundos se alcanza la distribución por todo el organismo. Es la vía de elección cuando se precisa un rápido inicio de acción.

Se utilizan volúmenes muy variables, desde pocos mililitros hasta preparados de gran volumen.

Requisitos: Pueden administrarse soluciones acuosas o emulsiones de aceite en agua con partículas de tamaño inferior a 5 μm . No deben de presentar riesgo precipitación cuando se incorporan a la circulación, por riesgo de trombosis.

- *Vía intratecal, peridural*: los líquidos administrados deben ser isotónicos y estériles, dada la gran sensibilidad del tejido nervioso.

En este capítulo nos centraremos en las mezclas intravenosa (MIV). Se denomina MIV “a toda preparación extemporánea, obtenida a partir de la incorporación de disoluciones de medicamentos a envases que contienen soluciones para fluidoterapia intravenosa (vehículo), empleando técnicas asépticas y en un ambiente limpio”.

Una MIV debe cumplir los siguientes requisitos:

- Estabilidad físico-química
- Esterilidad
- Apirogenidad
- Limpidez



La nutrición parenteral y las preparaciones de medicamentos citostáticos se consideran MIV pero por sus características especiales, no se tratarán en este capítulo.

Este capítulo se centra en el primer requisito de una MIV: *estabilidad*.

2. Estabilidad

La estabilidad de una forma farmacéutica hace referencia fundamentalmente al contenido en principio activo o a su actividad biológica. De hecho se define estabilidad de un medicamento ($t_{90\%}$) como el periodo durante el cual la pérdida de actividad del principio activo nunca es superior al 10%; a este período se le denomina período de validez y se expresa en unidades de tiempo. Este valor suele ser especificado por las farmacopeas.

La estabilidad de una mezcla intravenosa podría definirse como el tiempo durante el cual permanece apta para su administración. Para ello tiene que existir:

- **Estabilidad física:** mantener las propiedades y aspecto de la mezcla (sin formación de precipitados, ni cambio de color, ni turbidez, etc).
- **Estabilidad química:** descomposición de los compuestos de la mezcla no superior al 10%. Generalmente los productos formados en ese proceso de degradación carecen de actividad farmacológica pero en el caso de que sean tóxicos, no se acepta ningún porcentaje, por razones de seguridad.
- **Estabilidad microbiológica:** asegurando la esterilidad de la mezcla se impide el desarrollo microbiano que puede causar alteración del medicamento. (ver capítulo 15)

Una mezcla estable nos garantiza que la solución conserva íntegra su actividad terapéutica desde que se elabora hasta que finaliza la administración.

2.1 Estabilidad física

El conocimiento de la estabilidad física es importante pues cualquier cambio en el aspecto de la mezcla como turbidez o alteración del color puede modificar las características del medicamento que se incorpora, generando entonces inestabilidad física. Esta inestabilidad se determina visualmente y se detecta por:



- Precipitación
- Cambio de color
- Formación de gas
- Formación de espuma
- Turbidez
- Nebulización

La precipitación es la causa de incompatibilidad más frecuente y posiblemente la más peligrosa a la hora de elaborar una mezcla intravenosa. Ocurre cuando la concentración del fármaco en disolución es mayor que su constante de solubilidad. Un ejemplo interesante lo constituye el diazepam que debe ser diluido en proporciones superiores a 1:100 para obtener una concentración final que esté por debajo de los límites de precipitación para el suero fisiológico 0,9% y glucosa 5%.

Respecto a los cambios de color es importante destacar que no siempre este cambio indica incompatibilidad. *En el caso de la mitomicina en dextrosa la aparición de color violeta sí refleja incompatibilidad y sin embargo la solución de ketamina, que varía de incoloro a amarillo, no.*

La formación de gas se observa por ejemplo cuando se emplean aditivos de pH fuertemente ácidos con fluidos alcalinos.

La formación de espuma aparece *en disoluciones intravenosas de rituximab y de altas dosis de gammaglobulinas*. Esta espuma puede eliminarse agitando suavemente el envase donde se ha realizado la mezcla hasta obtener una solución transparente. Si no se consigue y adquiere aspecto turbio no debe utilizarse.

2.2 Estabilidad química

La estabilidad química de la mezcla se ve comprometida como consecuencia de las reacciones que surgen entre sus componentes ya que éstos se degradan. Las reacciones de degradación química más frecuentes son:

- **Hidrólisis:** Este proceso es catalizado por hidrogeniones (catálisis ácida), hidroxilos (catálisis básica) u otras especies ácidas y básicas presentes en los sistemas reguladores. Los principios activos susceptibles de sufrir procesos de hidrólisis son aquellos que tienen en su estructura grupos éster, amida o lactama. Puede evitarse ajustando la mezcla al pH óptimo de estabilidad. *Ejemplos: diazepam y digoxina sufren hidrólisis ácida cuando están en medios con pH inferior a 3; etopósido es hidrolizado en soluciones alcalinas; con el cisplatino se*



debe evitar el empleo de medios alcalinos para no aumentar el proceso de hidrólisis.

- **Reacciones de oxidación:** En este proceso existe una pérdida de electrones por parte de la molécula. La mayoría de los fármacos se emplean en su forma reducida por lo que son susceptibles de sufrir procesos de oxidación en presencia de oxígeno. Este tipo de reacciones suelen estar catalizadas por la luz, metales pesados (Cu^{++} , Fe^{++} , Fe^{+++} o Mn^{++}) y calor. Pueden evitarse empleando envases opacos (vidrio ámbar o topacio), eliminando el oxígeno del envase, almacenando los productos bajo condiciones de temperatura adecuadas (no superiores a 25°C) o añadiendo sustancias antioxidantes (sulfito sódico, ácido ascórbico) o quelantes (EDTA, ácido cítrico).

Ejemplos: La adrenalina y la dopamina son dos principios activos que se oxidan. La reacción se observa mediante cambio de color: la adrenalina de incoloro a rosa y la dopamina a marrón/amarillo.

- **Fotolisis:** Degradación de los principios activos consecuencia de la exposición a la luz de una determinada longitud de onda. A menor longitud de onda mayor poder catalizador de forma que las radiaciones correspondientes al espectro ultravioleta y visible son más catalizadoras que aquellas que proceden de otra zona del espectro (ultravioleta > visible > infrarrojos). El efecto de la luz puede manifestarse como degradación de principio activo, cambio de color, de pH o precipitación. Este proceso puede evitarse mediante el empleo de un acondicionamiento adecuado y almacenándolas en ausencia de luz.

Ejemplos: amiodarona, cefazolina, cefepime y furosemida son medicamentos que sufren fotolisis si son expuestos a la luz directamente.

En menor grado pueden suceder reacciones de polimerización, descarboxilación, racemización y descomposición enzimática.

3. Factores que influyen en la estabilidad

Los factores que influyen en la estabilidad se clasifican en: inherentes a los componentes, relacionados con las condiciones de almacenamiento y dependientes de la naturaleza y tipo de envase. Estos factores deberán ser tenidos en cuenta a la hora de preparar una mezcla intravenosa.



3.1 Inherentes a los componentes

- a) La **naturaleza** del medicamento
- b) La **concentración** de la solución: La concentración de principio activo puede modificar su estabilidad en una mezcla. *Por ejemplo, la estabilidad de la ampicilina disminuye a medida que la concentración aumenta.*
- c) El tipo de **diluyente** empleado: Los diluyentes más utilizados en la elaboración de mezclas intravenosas son el cloruro sódico 0,9%, glucosa 5% y glucosalino, presentaciones isotónicas y apirógenas con rangos de pH compatibles con el fisiológico.

En la tabla 1 se muestran algunos ejemplos de las características de los diluyentes que se utilizan en la preparación de mezclas intravenosas:

Tabla 1. Características de los diluyentes utilizados en MIV

Tipo suero	Tipo envase	Osmolaridad (mOsm/L)	pH	Laboratorio
Fisiológico 0,9%	Polietileno	308	6	BRAUN
Fisiológico 0,9%	PVC Polipropileno Vidrio	307	4,5-7	GRIFOLS
Glucosa 5%	Polietileno	278	4,5	BRAUN
Glucosa 5%	PVC Polipropileno Vidrio	277	3,5-5,5	GRIFOLS
Glucosalino (NaCl 0,3% y G 3,6%)	Polietileno	302	4,5	BRAUN
Glucosalino (NaCl 0,3% y G 3,3%)	Polipropileno Vidrio	285	3,2-6,5	GRIFOLS

G= Glucosa

La estabilidad de la mezcla puede verse comprometida en función de la naturaleza del vehículo:

- *Atracurio: a temperatura ambiente es estable 24 horas en suero fisiológico y sólo 8 horas en glucosa 5% o glucosalino.*
- *Ciclosporina: a temperatura ambiente es estable 24 horas en suero fisiológico y 12 horas en glucosa 5%.*



- *Omeprazol sódico: a temperatura ambiente es estable 12 horas en suero fisiológico y 6 horas en glucosa 5%.*
- *Amoxicilina/clavulánico: es incompatible con soluciones de glucosa.*

Existen muchos medicamentos que sólo pueden diluirse en un suero determinado.

Tabla 2. Medicamento y diluyente compatible

Medicamento	Suero
Abatacept	SF 0,9%
Acetilcisteína	Glucosa 5%
Amiodarona	Glucosa 5%
Ampicilina	SF 0,9%
Anfotericina B liposomal	Glucosa 5%
Baclofeno	SF 0,9%
Bevacizumab	SF 0,9%
Carboplatino, Oxaliplatino	Glucosa 5%
Cisplatino	SF 0,9%
Dactinomicina	Glucosa 5%
Daptomicina	SF 0,9%
Desmopresina	SF 0,9%
Dexpantenol	Glucosa 5%
Drotecogina α activada	SF 0,9%
Eritromicina	SF 0,9%
Ertapenem	SF 0,9%
Fenitoína	SF 0,9%
Flecainida	Glucosa 5%
Fosfomicina	Glucosa 5%
Imiglucerasa	SF 0,9%
Infliximab	SF 0,9%
Levosimendan	Glucosa 5%
Micofenolato de mofetilo	Glucosa 5%
Natalizumab	SF 0,9%
Propafenona	Glucosa 5%

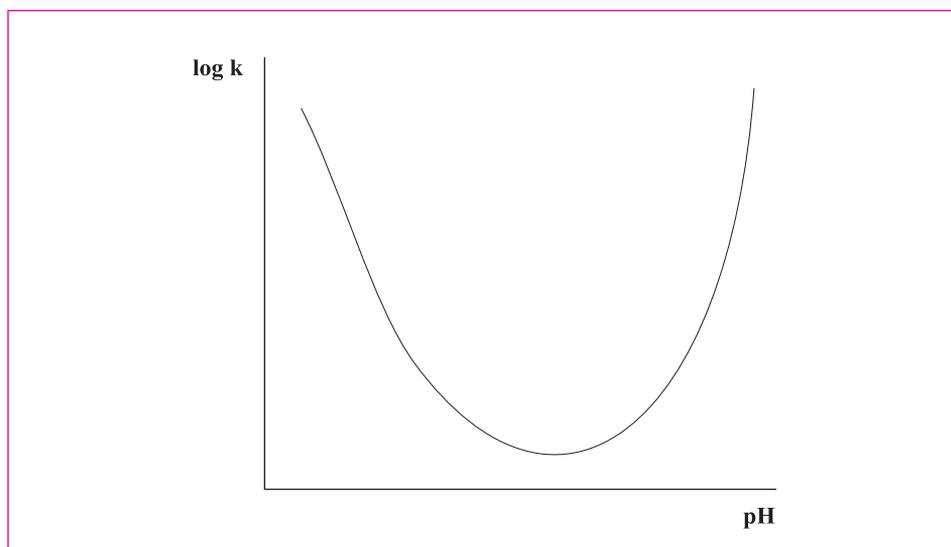


Propofol	Glucosa 5%
Rasburicasa	SF 0,9%
Somatostatina	SF 0,9%
Tocilizumab	SF 0,9%

d) **Fuerza iónica del diluyente y presencia de sales:** La fuerza iónica de una disolución depende de la concentración y de la carga de todos los iones presentes en ella. Esta fuerza puede modificar la velocidad de reacción de descomposición de un fármaco en disolución y de forma general se puede concluir que:

- Si los iones tienen la misma carga, a medida que aumenta la fuerza iónica aumenta la velocidad de descomposición.
- Si los iones tienen carga opuesta, a medida que aumenta la fuerza iónica la velocidad de descomposición disminuye.

e) **Efecto del pH:** La influencia del pH sobre la estabilidad se observa en los diagramas pH-degradación donde se establece una relación entre los valores del pH del medio y la constante de velocidad de reacción del medicamento. De este modo en función del pH los valores que adquiere la constante de velocidad de degradación varían.





El punto mínimo de la curva nos informa del pH de máxima estabilidad y será el que debamos de utilizar para preparar una disolución. Sin embargo el empleo de ese pH no es siempre posible puesto que los valores de pH aconsejados para las mezclas intravenosas tienen que aproximarse al sanguíneo (cuyo valor oscila entre 7,3 y 7,4) y en ocasiones el pH requerido para mantener la estabilidad del principio activo y su actividad terapéutica está alejado de esos valores fisiológicos. Utilizar esas condiciones de pH conllevaría riesgo de pérdida de actividad o inestabilidad.

Ejemplos: la eritromicina en disolución acuosa sufre una degradación fuertemente dependiente del pH. Valores de pH inferiores a 5,5 o superiores a 10 generan una inestabilidad que obliga a mantener el pH de las mezclas con este principio activo en un margen relativamente estrecho: 7-8. El propranolol tiene un pH de máxima estabilidad de 3 y si se diluye en soluciones de pH alcalino se descompone rápidamente. La fenitoína con un rango de pH entre 10 y 12 suele precipitar cuando el pH de la solución disminuye por debajo de 10.

3.2 Relacionados con las condiciones de almacenamiento

- a) **La temperatura:** acelera de forma generalizada la degradación de fármacos debido al aumento de las colisiones moleculares que se producen con el aumento de la temperatura. Normalmente los viales reconstituidos y algunas disoluciones son mucho más estables a temperaturas entre 2 y 8° C que a temperatura ambiente pero hay algunas excepciones como: *aciclovir, cisplatino, cotrimoxazol, etopósido, furosemida, gemcitabina o metoclopramida en los que no se recomienda la refrigeración de los viales ni mezclas.*
- b) **La luz:** acelera la degradación. Un fármaco fotosensible expuesto a la luz se descompone independientemente de la temperatura a la que se encuentre. Al realizar una mezcla intravenosa de un principio activo fotosensible ésta debe protegerse de la luz mediante la utilización de un material que no permita el paso de las radiaciones, evitando así la fotólisis.

3.3 Dependientes de la naturaleza y tipo de envase

La estabilidad de la mezcla también depende en gran medida del material de acondicionamiento utilizado pues contribuye a protegerla de los



agentes perjudiciales externos. Los envases destinados a este fin se fabrican con diferentes materiales:

- Vidrio tipo I (borosilicatado) y tipo II (sódico-cálcico) que poseen características de resistencia, fragilidad y alcalinidad particulares y distintas a las del vidrio ordinario.
- Cloruro de polivinilo (PVC)
- Polipropileno (PP)
- Etilvinil acetato (EVA)
- Polietileno (PE)

Estos materiales, entre otros requisitos, tienen que asegurar la estabilidad del producto que contienen y ser inertes, lo que significa que ningún elemento de la mezcla puede alterarse ni ser absorbido y/o adsorbido por el envase, así como el envase no puede ceder componentes a la mezcla. Dependiendo del tipo de material estas premisas pueden no cumplirse totalmente y originar fenómenos de absorción, adsorción, reacciones químicas o procesos de permeabilidad o cesión.

Actualmente se sabe que el PVC es el material que ha ocasionado mayores inconvenientes ya que determinados medicamentos en contacto con este material sufren procesos de absorción, adsorción o precipitación lo que obliga a emplear otros envases de acondicionamiento para evitar estos procesos. Además puede ceder a la disolución di(2-etilhexil) ftalato (DEHP), plastificante utilizado en su fabricación. Ejemplos claros son:

- *Aciclovir: que precipita en contenedores de PVC lo que obliga a utilizar envases de polipropileno o EVA para su preparación en disolución*
- *Carmustina: con los envases de PVC se dan fenómenos de sorción por lo que se recomienda emplear envases de poliolefinas o vidrio.*
- *Nitroglicerina: se adsorbe al PVC por lo que admite como recipiente el vidrio y el polipropileno.*
- *Amiodarona, infliximab, ciclosporina y diazepam, principios activos que sufren procesos de adsorción al PVC por lo que sus disoluciones deben realizarse en envases de vidrio o plástico como polietileno o polipropileno; tampoco los sets de administración pueden contener PVC*
- *Paclitaxel: presenta reacciones de absorción cuando se almacena en envases de PVC por lo que se recomienda el uso de vidrio o polipropileno.*



Por este motivo los laboratorios han desarrollado nuevos envases que permiten mayor compatibilidad entre mezcla y material de acondicionamiento. Surgen así los envases:

Tabla 3. Tipos de envase

Envase	Material	Laboratorio
Ecoflac-Plus®	Polietileno de baja densidad y libre de PVC-DEHP	BRAUN
Flebobag®	PVC	GRIFOLS
Fleboflex®	Polipropileno	GRIFOLS
Fleboplast®	Polipropileno	GRIFOLS
Freeflex®	Multicapa de poliolefinas (polipropileno) sin PVC	FRESENIUS
Plast-Apyr®	Polietileno sin PVC	FRESENIUS
Viaflo®	Material trilaminado con capa externa de polipropileno, capa media de poliamida y capa interna (en contacto con el suero) de polietileno.	BAXTER

A continuación en la Tabla 4 se muestran algunos ejemplos de compatibilidad dependiendo del tipo de envase (contenido en principio activo $\geq 90\%$):

Tabla 4. Datos de compatibilidad en función del tipo de envase

Medicamento	Fleboflex® 5°C	Fleboflex® 25°C	Flebobag® 5°C	Flebobag® 25°C	Vidrio 5°C	Vidrio 25°C
Nitroglicerina 50µg/mL en SF	10 días	10 días	<60% inicial	<60% inicial	10 días	10 días
Diazepam 50µg/mL en SF	10 días	4 días	<60% inicial	<60% inicial	10 días	10 días
Propofol 2mg/mL en G5%	10 días	10 días	1 día	<1 día	10 días	10 días
Cefuroxima 0,5mg/mL en SF	10 días	1 día	10 días	1 día	10 días	1 día
Etopósido 0,3mg/mL en SF		10 días				10 días



4. Estabilidad de mezclas intravenosas constituidas por más de un principio activo

La administración de un fármaco en un suero no suele plantear dudas ya que antes de su comercialización se han realizado los estudios y ensayos correspondientes para determinar periodo de estabilidad de la mezcla, vehículos en los que es compatible el principio activo, rango de pH que tolera, condiciones de almacenamiento de la dilución, etc. Sin embargo, en el ámbito hospitalario surge con bastante frecuencia la necesidad de administrar vía parenteral varios fármacos en un mismo vehículo o suero. Esta combinación puede aportar importantes ventajas no sólo a nivel clínico sino también a nivel económico.

Ventajas clínicas:

- Reducir el aporte de líquidos en pacientes que necesiten restricción de volumen (pacientes críticos o pacientes con oliguria)
- Obtener un efecto terapéutico rápido y preciso
- Mantener una única vía de administración
- Disminuir el número de manipulaciones (lo que se traduce en un menor riesgo de contaminación microbiológica)
- Minimizar las posibilidades de errores de administración

Ventajas económicas:

- Reducción del consumo de sueros utilizados como vehículos
- Reducción del consumo del material fungible
- Reducción del volumen de residuos con fuerte impacto medioambiental

Además el hecho de poder administrar conjuntamente varios fármacos implica una disminución del tiempo que enfermería emplea en la preparación y administración de la medicación.

Sin embargo los posibles beneficios que se pueden obtener de la administración de dos o más principios activos en un mismo diluyente pueden verse perjudicados como consecuencia de los problemas derivados de la falta de estabilidad físico-química, ya que la elaboración de una mezcla intravenosa implica modificar las características iniciales de sus componentes y de la solución que se usa como vehículo. Ejemplos de la alteración de la estabilidad los podemos encontrar en:



- Medicamentos que precipitan cuando se diluyen conjuntamente en un mismo vehículo: *amikacina y heparina sódica, azitromicina y furosemida o gluconato de calcio y metoclopramida.*
- Hay presencia de turbidez cuando se mezclan en el mismo suero *carboplatino y anfotericina B liposomal, digoxina y amiodarona o albúmina y vancomicina.*
- Cuando en la misma solución se diluyen *metilprednisolona y ondansetrón* se aprecia el fenómeno de nebulización.

Para la preparación de una mezcla, con el objetivo de asegurar la estabilidad física y química, hay que considerar la concentración de los principios activos, el disolvente a emplear, el tipo de material de acondicionamiento y las condiciones de conservación. El farmacéutico debe garantizar que esa mezcla conserva su actividad terapéutica, careciendo de efectos tóxicos, desde su preparación hasta que finaliza la administración al paciente. Desgraciadamente existen pocos estudios o trabajos publicados con datos que avalen la compatibilidad de las combinaciones de dos o más fármacos por vía parenteral, teniendo en cuenta además que los laboratorios fabricantes solamente incluyen en sus fichas técnicas información sobre la estabilidad del medicamento en determinados diluyentes pero no su compatibilidad con otros fármacos. Serían necesarios estudios de estabilidad de la mezcla final para confirmar que la solución preparada mantiene la concentración inicial de principio activo dentro de los márgenes establecidos por la farmacopea y que por lo tanto puede ser administrada sin que entrañe riesgos para el paciente.

En la Tabla 5 se describen una serie de mezclas intravenosas para las cuales se dispone de estudios de estabilidad que avalan su utilización (www.stabilis.org)

Tabla 5. Estudios de estabilidad de MIV

Medicamentos	Solvente/ Envase	Temp	Estabilidad y Conservación
Tramadol+ Metoclopramida (1mg/mL) (0,1mg/mL)	G5% PE	4°C	32 días PL
N-butilescopolamina + Tramadol (3,33-6,67mg/mL) (8,33-33,3 mg/mL)	SF 0,9% PP	4°C y 25°C	15 días PL
N-butilescopolamina (5 mg/mL) + Haloperidol (0,42mg/mL) + Cloruro mórfico (1,67mg/mL)	SF 0,9% PP	4°C y 25°C	15 días PL



Medicamentos	Solvente/ Envase	Temp	Estabilidad y Conservación
N-butilescopolamina + Haloperidol (2,5 y 5mg/mL) (0,312 mg/mL)	SF 0,9% PP	4°C	15 días PL
Metoclopramida + Ondansetrón (2,5mg/mL) (1mg/mL)	SF 0,9% PP SF 0,9% PP	4°C 23°C	24 horas PL 24 horas
N-butilescopolamina + Cloruro mórfico (3,33-6,67mg/mL) (1,67 – 10 mg/mL)	SF 0,9% PP	25°C	15 días PL
Cloruro mórfico + Haloperidol (0,2–18mg/mL) (0,02 – 0,2mg/mL)	SF 0,9% EVA	2-8°C	14 días PL
Dexametasona + Granisetron (0,5mg/mL) (0,12 mg/mL)	SF 0,9% Vidrio	4°C y 20-23°C	4 horas PL
Ondansetrón + Dexametasona (0,14 y 0,45mg/mL) (0,34mg/mL)	SF 0,9% y G5% Vidrio y PVC	4°C	24 horas
Ondansetrón + Dexametasona (0,15 mg/mL) (0,43 mg/mL)	SF 0,9% y G5% PVC	2-8°C y 15-25°C	28 días PL
Ondansetrón + Paclitaxel + Ranitidina (0,3 mg/mL) (1,2mg/mL) (2 mg/mL)	G5% Vidrio	23°C	4 horas
Midazolam + Fentanilo (0,1 y 0,5 mg/mL) (20 y 40 mcg/mL)	G5% Vidrio	23-25°C	3 horas
Midazolam + Fentanilo (0,66 y 0,9mg/mL) (13 y 38mcg/mL)	SF 0,9% PP	5°C 38°C	7 días 4 días
Tramadol + Dexametasona (8,33-33,3mg/mL) (0,33-3,33mg/mL)	SF 0,9% PP	25°C	5 días PL
Tramadol + Haloperidol (33,3mg/mL) (0,625mg/mL)	SF 0,9% PP	4°C y 25°C	15 días PL
Verapamilo + Dobutamina (0,16mg/mL) (0,25mg/mL)	SF 0,9% y G5% Vidrio y PVC	5°C	7 días PL
Granisetron + Dexametasona (0,01-0,04mg/mL) (0,08-0,6mg/mL)	SF 0,9% y G5% PVC	5°C y 23-25°C	14 días PL
Granisetron + Dexametasona (0,15mg/mL) (0,2-1mg/mL)	SF 0,9% y G5% PP	22°C	3 días PL
Clindamicina + Ceftriaxona (12mg/mL) (20mg/mL)	SF 0,9% G5% Vidrio	25°C 25°C	8 horas 1 hora
Clindamicina + Ceftriaxona (9mg/mL) (20mg/mL)	SF 0,9% G5% Vidrio	25°C 25°C	24 horas 48 horas



Medicamentos	Solvente/ Envase	Temp	Estabilidad y Conservación
Clindamicina fosfato (9mg/mL) + Cefazolina (10mg/mL)+ Gentamicina sulfato (0,8mg/mL)	SF 0,9% G5% Vidrio	25°C 25°C	12 horas 1 hora
Clindamicina + Gentamicina (6mg/mL) (5mg/mL)	G5% PVC	25°C	24 horas
Clindamicina fosfato + Gentamicina (90mg/mL) (30mg/mL)	SF 0,9% PP SF 0,9% Vidrio	22-23°C	48 horas
Ranitidina + Piperacilina / Tazobactam (0,5 y 2mg/mL) (80/10 mg/mL)	SF 0,9% PVC	23°C	4 horas
Ciclofosfamida + Mesna (10mg/mL) (2 y 10 mg/mL)	SF 0,9% PVC	20°C	24 horas
Ciclofosfamida + Mesna (5mg/mL) (1 mg/mL)	SF 0,9% PVC G5%	20°C	24 horas
Ciclofosfamida + Mesna (1mg/mL) (0,2 y 1 mg/mL)	PE G5% PE	20°C	24 horas
Ciclofosfamida + Mesna (10,8mg/mL) (3,2 mg/mL)	SF 0,9% PVC	22°C	24 horas
Ciclofosfamida + Mesna (1,8mg/mL) (0,54mg/mL)	SF 0,9% PVC	22°C	6 horas
Ifosfamida + Mesna (10mg/mL) (2 y 10mg/mL)	SF 0,9% PVC	20°C	48 horas
Ifosfamida + Mesna (50mg/mL) (40mg/mL)	SF 0,9% PP	20°C	48 horas
Ifosfamida + Mesna (1mg/mL) (0,2 y 1mg/mL)	SF 0,9% PVC	20°C	48 horas
Ifosfamida + Mesna (50mg/mL) (40mg/mL)	SF 0,9% PP	4°C	28 días PL

PE=Polietileno; PP=Polipropileno; PVC=Cloruro de polivinilo; EVA=Etinilvinilacetato;
G5%=Glucosa 5%; SF 0,9%: Suero fisiológico; PL=Protegido de la luz; Temp= Temperatura



Referencias Bibliográficas:

- Jiménez Torres N.V. Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial. 4ª edición. Valencia: CONVASER, C.E.E.; 1999.
 - Vila JL. Tecnología Farmacéutica (I). Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Madrid: Editorial Síntesis; 2001.
 - Gennaro AR. Remington Farmacia (I). 19ª ed Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.; 1998 p. 933-946
 - Gennaro AR. Remington Farmacia (II). Ed.19 Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1998 p. 2389-2390
 - Faulí I Trillo C. Tratado de Farmacia Galénica. Madrid: Luzan SA; 1993
 - Bing. CM. Extended Stability for Parenteral Drugs. 4ª ed. American Society of Health-System Pharmacists[®]; 2009
 - Voigt. R. Tratado de tecnología farmacéutica. Zaragoza: Editorial Acribia 1982
 - Farmacia Hospitalaria (II) 3ª ed. Farmacotecnia. Formas farmacéuticas estériles: mezclas intravenosas, citostáticos y nutrición parenteral. SCM, S.L (Doyma); 2002
 - Ortega Valín L, del Pozo Ruiz JJ Cómo y por qué estudiar la estabilidad de las mezclas de fármacos para uso intravenoso Investig Clin Farm. 2006; 3:130-135.
 - Arancibia Orrego A. Algunos Conceptos de Estabilidad de Medicamentos y de Farmacocinética Aplicables a la Administración de Mezclas Intravenosas. 1989; Acta Farm. Bonaerense 8 (2): 127-39.
 - Trissel L. A. Handbook on Injectable Drugs. 16 edición. AHSP. 2010.
 - Servicio de Farmacia Hospital Universitario Son Espases. Guía de administración de medicamentos vía parenteral. 6ª Edición. 2011.
- <http://www.agemed.es>
- <http://www.stabilis.org>
- <http://www.grifols.com>
- <http://www.baxter.com>
- <http://www.fresenius.com>
- <http://www.bb Braun.es>

Capítulo

15

Mezclas parenterales II: Esterilidad

Eva Punín Crespo

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Esterilidad
 - a) Control riguroso de las condiciones de trabajo
 - b) Mínima contaminación microbiana de los componentes, del equipo y de todo el material utilizado
 - c) Manipulación aséptica
 - d) Personal
 - e) Validación de la esterilidad del proceso
- 3. Limpidez
- 4. Apirogenidad
- 5. Consideraciones de las mezclas parenterales
 - 5.1 Conservación y periodo de validez
 - 5.2 Control de las mezclas parenterales
 - 5.3 Mantenimiento de la esterilidad y estabilidad de las mezclas una vez preparadas
 - 5.4 Fármacos peligrosos
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

En este capítulo se continúa con el estudio de los requisitos indispensables de una mezcla parenteral: esterilidad, limpidez y apirogenidad. También se analizan las precauciones y controles necesarios para garantizar la esterilidad de las mezclas parenterales y se establecen las consideraciones que debemos tener en cuenta una vez finalizada la elaboración de las mezclas parenterales.

2. Esterilidad

Las mezclas parenterales pueden clasificarse según el nivel de riesgo asociado a su preparación tal y como establece la USP en:

Bajo riesgo:

- Las mezclas se elaboran a partir de componentes estériles. Máximo 3 preparados comerciales estériles. Y no más de 2 pinchazos en un contenedor estéril.
- La preparación implica pocas manipulaciones asépticas: se limita a apertura, penetración de tapones, transferencia y embalaje para almacenamiento o dispensación.
- Se utilizan sistemas de transferencia cerrados.
- La preparación se realiza en cabina clase ISO (Internacional Organization for Standardization) 5, en zona limpia clase ISO 7.

Riesgo medio si cumple las características anteriores pero:

- Se preparan para múltiples pacientes o para un paciente en múltiples ocasiones. Más de 3 compuestos estériles o pinchazos en el contenedor estéril.
- El proceso de elaboración requiere una duración inusualmente larga para obtener una completa disolución o una mezcla homogénea.
- La mezcla no contiene ningún bacteriostático y se administra durante varios días.

La mayoría de las mezclas parenterales se pueden clasificar como de riesgo bajo o medio, por tanto a diferencia de las fórmulas magistrales estériles, no es necesaria la esterilización, si no garantizar que se mantenga la esterilidad, ya que se parte de formas farmacéuticas estériles comercializadas por la industria farmacéutica.



Sólo en algunos casos, que por sus características especiales se pueden clasificar como preparaciones de **alto riesgo**, será necesario realizar un proceso de esterilización¹:

- cuando los ingredientes estériles, dispositivos o contenedores hayan sido expuestos durante más de 1 hora a un aire inferior a clase ISO 5.
- cuando se ha utilizado vestimenta, guantes o procedimientos inadecuados en la preparación.

Para garantizar esta esterilidad, las mezclas parenterales se elaborarán en un área estéril, en cabina de flujo laminar o sistema aislador y por personal cualificado mediante técnica aséptica según el protocolo normalizado de trabajo establecido. Con ello se pretende evitar, en la medida de lo posible, la presencia de agentes contaminantes y de pirógenos, así como el crecimiento de microorganismos.

A la hora de elaborar mezclas estériles son necesarias una serie de precauciones²:

- a) Control riguroso de las condiciones de trabajo
- b) Mínimo nivel de contaminación microbiana de los componentes, equipo y material utilizado
- c) Manipulación aséptica
- d) Personal cualificado con formación adecuada
- e) Validación del proceso de preparación

a) Control riguroso de las condiciones de trabajo, para evitar la contaminación y el desarrollo de microorganismos

La unidad de mezclas parenterales debe estar separada del resto de la farmacia y debe tener un ambiente controlado (partículas, temperatura, humedad). Debe disponer de al menos 2 espacios diferenciados para la preparación de las mezclas estériles^{1,3}:

- **Zona de precámara**

Separada físicamente de la zona estéril con aire al menos de clase ISO 8. En esta zona el personal realiza el lavado de manos y otros procedimientos de limpieza, el uso de batas, desembalaje de paquetes, preparación de los componentes y se realiza el etiquetado, entre otras actividades. Es un área de transición que mantiene separadas las zonas más sucias de la zona limpia, y reduce las necesidades de ventilación y aire acondicionado de la zona estéril.



- **Zona estéril:** área de ambiente controlado o sala blanca, donde se encuentra la cabina de flujo laminar y se realiza la preparación de la mezcla. Es una zona con acceso limitado y suficientemente separada de las otras áreas de preparación para evitar los riesgos de contaminación debidos al flujo innecesario de materiales o personal⁴.

Las salas limpias son de dimensiones muy diversas, desde vitrinas a salas enteras, las dificultades para mantener un nivel alto de asepsia aumentan con el tamaño y la complejidad de la instalación⁵.

En las distintas zonas estériles se sitúan las **cabinas de flujo laminar**⁴:

- Flujo Laminar horizontal: debe ser certificada como clase ISO 5 (anteriormente clase 100) y se utilizará exclusivamente para la preparación de mezclas parenterales (excepto citostáticos) y nutrición parenteral.
- De seguridad biológica vertical Clase II tipo B para los citostáticos y antivirales.
- También existe la posibilidad de utilizar los aisladores (isolators), que consisten en cabinas cerradas, en las que el manipulador accede al área de trabajo a través de unos guantes de goma unidos a la cabina, que se mantienen herméticamente cerradas durante su utilización pudiéndose trabajar con presión positiva o negativa.

- **Controles de las cabinas de flujo laminar:**

- **Microbiológico:** se realizará mediante la colocación de placas de agar sangre y cultivo posterior. También se puede utilizar el sistema de centrifugación del aire tipo «Muelle-Hinton».

Los límites de contaminación recomendados para las condiciones microbiológicas ambientales con los sistemas de filtración en funcionamiento son^{1,6,7}:

Clase	Impactación (UFC/m ³ aire)	Sedimentación (UFC/placa 90 mm diámetro, exposición 4 h)	Superficies (UFC/placa de contacto, 55 mm diámetro)	Guantes (UFC/guante)
ISO 5 (100)	< 1	< 1	< 1	< 1
ISO 7 (10.000)	10	5	5	5

UFC: unidades formadoras de colonias



Frecuencia de muestreo:

- Impactación: al menos cada 6 meses.
- Sedimentación y superficies: cada mes.
- Guantes: al finalizar la formación del personal y mensualmente.

Estos límites son una guía, si se superan se debe realizar una reevaluación de los procedimientos de limpieza, de las prácticas del personal y de la eficiencia de los sistemas de filtración de aire.

- De funcionamiento de la cabina: se deberán controlar las pérdidas de presión (flujo) por posible colmatación de los filtros HEPA si es una cabina de flujo o la eliminación del gas esterilizador si es un aislador. Este control lo realizará al menos una vez al año la casa comercial del aparato⁸.

Los criterios para la aceptación de los ensayos realizados en cabina de flujo laminar y sala limpia son ^{6,7,9,10}:

ENSAYO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
SALA LIMPIA (clase ISO 7)	
Recuento de partículas	Partículas $\geq 0,5$ micras /m ³ ≤ 350.000 Partículas ≥ 5 micras /m ³ ≤ 2.000
Tasa de renovación	> 20 renovaciones/h
CABINA DE FLUJO LAMINAR (clase ISO 5)	
Integridad de filtros	$\leq 0,01\%$
Velocidad del aire	Velocidad media= $0,45$ m/s $\pm 20\%$
Ensayo de humo	No zonas muertas en el área estudiada
Recuento de partículas	Partículas $\geq 0,5$ micras /m ³ ≤ 3.500 Partículas ≥ 5 micras /m ³ ≤ 1

- Requisitos de la zona estéril¹:

- Debe ser certificada como clase ISO 7 (anteriormente 10.000), siempre con aire filtrado HEPA.
- Las salas limpias se clasifican por el grado de calidad del aire que circula en su interior. Cada clase de limpieza se caracteriza por una concentración máxima permisible de partículas de tamaño límite $0,5$ μm , por unidad de volumen de aire^{1,2}.



Clase ISO	Clase	Grado	Nº máximo partículas/ pie cúbico de aire (> 0,5 °m)	Nº máximo partículas/ metro cúbico de aire (> 0,5 °m)
5	100	A	100	3.520
6	1.000	B	1.000	35.000
7	10.000	C	10.000	352.000
8	100.000	D	100.000	3.520.000

Naturalmente el elemento más importante de una zona estéril son los filtros, que eliminan las partículas en suspensión. Se emplean 3 calidades de filtros:

- Filtros de aire para polvo grueso, utilizados para proteger de obstrucciones los elementos funcionales de las unidades de tratamiento de aire.
- Filtros de aire para polvo fino o intermedios, utilizados para proteger los conductos de impulsión.
- Filtros HEPA (filtro de aire de gran eficacia para las partículas) o los ULPA (filtros de aire de penetración ultra-baja), responsables de que se alcance el nivel de limpieza de aire requerido en la sala blanca.

Los filtros absolutos o HEPA, son generalmente, filtros de fibra de vidrio en placas plegadas en acordeón para aumentar su eficacia. Han de ser rigurosamente controlados, generalmente se utiliza para ello el test DDP (del dioctilato)².

- La zona estéril debe estar separada de las demás zonas con un diferencial de presión mínima de 0,02-0,05 pulgadas en columna de agua.
- No pueden existir sumideros o drenajes en el piso.
- Las superficies de paredes, techos y pisos deben ser impermeables, estar libres de grietas o hendiduras y los materiales no pueden desprender fibras.
- Las superficies de trabajo deben ser de acero inoxidable o de plástico moldeado.
- Las estanterías, mostradores y armarios serán lisos, sin grietas y se podrán limpiar y desinfectar.



- Las esquinas de los techos y las juntas de paredes y suelos deben ser cóncavas.
- Las superficies del techo hidrofóbicas.
- Son necesarios procedimientos de limpieza y desinfección escritos¹:

Sitio	Frecuencia mínima
Cabina	Al comienzo de cada turno Antes de cada lote No más de 30 minutos tras la última desinfección Tras derrames o sospecha de contaminación de la superficie
Mostradores y superficies de trabajo fáciles de limpiar	Diario (cuando no se trabaje)
Suelos	Diario (cuando no se trabaje)
Paredes, techos, estanterías	Mensual (cuando no se trabaje)

b) El nivel de contaminación microbiana de los componentes, del equipo y de todo el material utilizado ha de ser mínimo

Las mezclas parenterales se preparan a partir de especialidades farmacéuticas comercializadas para uso parenteral, y por tanto estériles.

El material utilizado para la preparación debe ser estéril, preferiblemente de un solo uso, o esterilizado.

Los contenedores de un solo uso (bolsas, botellas, jeringuillas, viales) una vez abiertos o pinchados deben utilizarse como máximo:¹

- 1 h tras la exposición al aire, si es de calidad inferior a clase ISO 5, o
- 6 horas si la calidad del aire es clase ISO 5 o superior.

Los viales multidosis a menudo contienen antimicrobianos, por lo que una vez pinchados pueden utilizarse durante 28 días, si no existe otra especificación del fabricante.

c) Manipulación aséptica

La técnica aséptica puede definirse como la suma total de los métodos y las manipulaciones requeridas para minimizar la contaminación de las preparaciones estériles.

Trabajar en cabina sin técnica aséptica no asegura la esterilidad de los preparados.



A continuación se describen los requerimientos mínimos de la **técnica aséptica**:^{1,6}

- Higiene del personal:
 - Está prohibido: comer, beber, mascar chicle o fumar, en cualquier zona de elaboración.
 - No deben trabajar en la cabina las personas con afecciones o lesiones en la piel, infecciones respiratorias activas o cualquier enfermedad transmisible.
 - No se debe hablar o toser directamente en la cabina, para minimizar las turbulencias.
 - Antes de empezar a trabajar, todo el personal, se quitará cosméticos y joyas.
 - Todo el personal debe utilizar bata o ropa que no suelte pelusa, calzas, cubrir la cabeza y el vello facial y usar mascarilla.
 - Las manos del manipulador deben estar bien cuidadas y las uñas limpias y recortadas.
 - Antes de realizar cualquier procedimiento SIEMPRE debe llevarse a cabo un lavado aséptico de manos.
- Técnica de trabajo
 - Es necesario mantener la cabina funcionando durante 30 minutos antes de empezar a trabajar.
 - Al comienzo de la jornada de trabajo se procederá a la limpieza de la cabina, que debe realizarse: primero con agua y después con alcohol isopropílico. El modo correcto de realizar la limpieza es desde el interior (próximo al filtro) hacia el exterior y desde arriba hacia abajo, tanto los lados como la base. Nunca se debe tocar el filtro HEPA.
 - Dentro de la cabina sólo deben colocarse los productos esenciales (ni papeles, ni bolígrafos).
 - El material debe disponerse alejado 10-15 cm tanto del borde exterior como de la rejilla. No deben colocarse los productos unos delante de otros bloqueando el flujo de aire.
 - Una vez introducido el material se debe esperar 5 minutos antes de empezar a trabajar.
 - La colocación de los guantes estériles debe realizarse dentro de la cabina, sin tocar, en ningún momento, la parte exterior del guante. Con los guantes estériles no se puede tocar nada fuera de la cabina (ni la bata,



ni la silla, ni la mascarilla, ni el gorro, ni las gafas, ni papeles, ni etiquetas...). Los guantes deben inspeccionarse comprobando que no tengan pinchazos o agujeros. En caso de pérdida de esterilidad de los guantes se deben cambiar inmediatamente.

- El personal es la fuente más importante en la generación de partículas, según su actividad puede ceder desde 100.000 partículas ($> 0,3$ mm) si está inmóvil, 2.500.000 al levantarse y sentarse o 7.500.000 al andar rápidamente, por lo que hay que cumplir una serie de normas para minimizar la alteración del flujo de aire durante la preparación de las mezclas²:
 - No realizar movimientos bruscos.
 - No levantarse.
 - No sacar las manos de la cabina.
- No proyectar líquidos sobre el filtro HEPA (ni al abrir ampollas, ni cuando se ajuste el volumen de las jeringas).
- Es necesario desinfectar con alcohol todo el material que no esté estéril antes de introducirlo en la cabina, en los viales sobre todo desinfectar los tapones con movimientos firmes en la misma dirección. No dejar excesos de alcohol que puedan introducirse dentro de la solución.
- Si se utilizan ampollas, además de desinfectar con alcohol y no romper hacia el filtro es recomendable utilizar un filtro de 5 micras al incorporar su contenido en la mezcla para evitar la posible introducción de partículas.
- Como precaución con las jeringas no se debe tocar nunca ni la punta ni el embolo.
- Todo el material que se introduzca en la cabina (jeringas, agujas, filtros...) debe introducirse sin embalaje exterior. La apertura del envoltorio se realizará por las solapas, procurando no rasgar el papel para no producir partículas, y evitando tocar el contenido^{1,6}.

d) Personal

La formación y entrenamiento específico del personal responsable del proceso de elaboración es fundamental para garantizar la calidad de las preparaciones, tanto desde el punto de vista del mantenimiento de las condiciones asépticas, como para evitar errores de medicación. Para ello es necesario¹:



- Impartir formación adecuada en técnica aséptica, control de condiciones ambientales del área de trabajo, manejo de equipos y materiales, cálculos de dosificación, técnicas de manipulación, medidas higiénicas, vestuario en el área de trabajo y otras medidas generales. Antes de realizar una preparación, es necesario llevar a cabo una instrucción completa teórica y práctica sobre la preparación de mezclas estériles.
- La técnica de trabajo de cada una de las personas que intervienen en el proceso debe ser evaluada anualmente. Las evaluaciones deben incluir un examen escrito y otro práctico de técnica aséptica, utilizando medios de cultivo; el muestreo de las puntas de guante es una buena herramienta para evaluar al personal envuelto en la preparación, porque es la brecha más común en la técnica aséptica¹.

e) Validación de la esterilidad del proceso

Todas las preparaciones de alto riesgo tienen que sufrir una esterilización por filtración con un filtro con poro no mayor de 0,2 micras en un aire de calidad clase ISO 5 o superior. El preparado tiene que ser física y químicamente compatible con la membrana del filtro¹.

Las otras formas de esterilización (calor seco o húmedo) no suelen ser compatibles con los principios activos de las mezclas parenterales.

- **Filtración esterilizante:**

Es el método de elección en la esterilización de productos parenterales termolábiles. Se utilizan filtros en profundidad o filtros de membrana.

En el primer caso los microorganismos son separados principalmente por adsorción o por atracción electrostática. La naturaleza, la viscosidad, y el flujo del líquido influyen sobre el fenómeno de retención. Tiene la ventaja de ser esterilizante y algunos son capaces de retener sustancias con actividad pirogénica. Sin embargo este tipo de material tiene el inconveniente de ceder fibras o partículas al líquido filtrado, por lo que es necesario un segundo filtro que las retenga (generalmente de membrana).

Comúnmente se emplean filtros de membrana de 0,22 μm de tamaño de poro en los procesos de esterilización. Los filtros de membrana son estructuras poliméricas delgadas, rígidas y homogéneas. Los microorganismos potencialmente presentes se eliminan mediante un



proceso de tamizado físico y son retenidos en la superficie de la membrana^{2,11}.

Se fabrican a partir de una amplia variedad de polímeros: ésteres celulósicos (MCE) como nitrato o acetato de celulosa, polifluoruro de vinilidieno (PVF), politetrafluoroetileno (PTFE). El tipo de fluido a esterilizar condiciona el polímero a emplear. Para filtrar mezclas parenterales, por tanto soluciones acuosas podrá utilizarse polímero PVF o MCE.¹²

En la práctica los filtros más utilizados son filtros estériles de jeringa de un solo uso, que para la filtración de determinadas mezclas parenterales deberán ser de baja unión a proteínas.

Una vez la solución haya pasado el filtro, será recogida y acondicionada en el envase definitivo, en condiciones asépticas. Se deben observar las siguientes precauciones:

- Todo el material de filtración y acondicionamiento debe ser estéril antes de su uso.
- Se asegurará un flujo o caudal regular, se evitará cualquier sobrepresión y no se prolongará la filtración. La filtración debe permitir que el proceso de esterilización ocurra rápidamente sin requerir un nuevo filtro durante el proceso.

• Control de esterilidad

La USP sólo recoge la necesidad de realizar el test de esterilidad antes de ser dispensadas a las mezclas de alto riesgo¹:

- Que se preparan en grupos de más de 25 preparaciones monodosis o multidosas para administrar a varios pacientes,
- Que se exponen más de 12 horas a 2-8 °C o más de 6 horas a temperatura mayor a 8 °C antes de ser esterilizadas.

El método de elección siempre que sea factible es la filtración esterilizante mediante filtro de membrana.

Si las soluciones de alto riesgo se dispensan antes de recibir los resultados microbiológicos, se deben mantener bajo observación y avisar al médico y al paciente sobre los posibles riesgos.

Además de los cultivos de las mezclas de alto riesgo habitualmente se realizan cultivos de determinadas preparaciones que permiten controlar las condiciones de asepsia en la zona estéril y el cumplimiento de los protocolos de elaboración.



Un cultivo positivo debe producir una rápida y sistemática investigación tanto de la técnica aséptica como la realización de un control medioambiental, para identificar las posibles fuentes de la contaminación y corregir los problemas en los métodos o procesos de elaboración.

En cuanto a los ensayos de esterilidad en el producto final las farmacopeas dan indicaciones sobre²:

- El muestreo para el ensayo de un lote.
- La cantidad de preparado que se ha de tomar como muestra.
- El medio de cultivo para microorganismos aerobios, anaerobios y levaduras.
- Las modalidades del ensayo en función del tipo de preparado.

Toma de muestras para los ensayos de esterilidad (según la Farmacopea Internacional)².

Nº de envases por lote	Cantidad mínima a usar en cada medio de cultivo
< 100 unidades	10% o 4 unidades (el que sea mayor)
Entre 100 y 500 unidades	10 envases
> 500 unidades	2% o 20 unidades (el que sea menor)

Cantidad del producto que se analiza en el ensayo de esterilidad:

Cantidad del recipiente	Cantidad mínima a usar en cada medio de cultivo
< 1 mL	Contenido entero
1-4 mL	La mitad del contenido
4-20 mL	2 mL
20-100 mL	10 % del contenido

- Técnica de filtración a través de membrana:

La filtración a través de membrana es preferible a la inoculación directa ya que no depende del tipo de producto, el volumen del recipiente o la concentración de los microorganismos para que la muestra sea estadísticamente significativa. Con esta técnica se puede filtrar todo el volumen, con lo que se capturan todos los microorganismos



presentes en la mezcla; además elimina los componentes del preparado que podrían provocar turbidez en el medio de cultivo y al filtrar también los antimicrobianos presentes elimina la posible inhibición del crecimiento de los microorganismos. Asimismo disminuye la manipulación por parte del operador, lo que reduce la probabilidad de una contaminación accidental.

Es el método ideal para la mayoría de las preparaciones parenterales tanto de pequeño como de gran volumen, emulsiones, suspensiones y antibióticos.

Toda la preparación se filtra a través de un filtro estéril de 0,45 μm . La membrana está bañada por un líquido estéril que permite eliminar los compuestos con acción bacteriostática. La membrana se divide asépticamente y se coloca en 2 medios diferentes de cultivo y se incuba a diferentes temperaturas durante 14 días. Existe en el mercado un sistema cerrado para realizar esta prueba de esterilidad. Todas las pruebas de esterilidad antimicrobiana se deben realizar en un medio ambiente clase ISO 5 y mediante técnica aséptica para evitar la contaminación.

3. Limpidez

Otro requisito de las mezclas parenterales es la limpidez, es decir, la ausencia de partículas en suspensión detectables mediante controles ópticos. Depende por tanto del sistema de control que se utilice, y se puede afirmar que no existen preparaciones totalmente desprovistas de partículas¹¹.

El problema real que se presenta es saber si las partículas que pueda contener un preparado pueden ser perjudiciales por vía parenteral. El perjuicio depende de la vía de administración utilizada. Por vía intravenosa la inyección de la mayoría de las partículas pequeñas que pueden estar presentes en un preparado no provocan ninguna reacción. Actualmente el interés se centra en las partículas comprendidas entre 1 y 10 μm , que pueden ser inyectadas, en abundancia, en las perfusiones de grandes volúmenes. Estas partículas, no detectables a simple vista, pueden provocar granulomas y microtrombos en diversos tejidos¹¹.

Origen de las partículas:



- Partículas de vidrio que se originan en la apertura de una ampolla.
- Caucho, materias plásticas, talco, fibras de celulosa procedentes de tapones, materiales de embalaje, filtros...

La limpidez de las soluciones se consigue mediante filtración clarificante, para ello hay que escoger una placa o filtro de membrana que no ceda partículas.

El control se puede realizar por examen visual, que puede ser a simple vista o a través de lentes de aumento, sobre fondo mate negro o blanco para que destaquen las partículas en suspensión o adheridas. Existen otros métodos pero resultan más costosos, por lo que no suelen utilizarse en la práctica diaria, como microscopio óptico o electrónico, el método counter-coulter u otros métodos automáticos^{1,11}.

4. Apirogenidad

Las mezclas parenterales deben elaborarse mediante métodos que eviten la presencia de pirógenos; es decir, deben estar exentas de toda sustancia que inyectada en el hombre sea capaz de provocar un proceso febril.

En la preparación de mezclas intravenosas, puesto que tanto los componentes como el material utilizado son estériles y apirógenos, únicamente sería necesario realizar un test de apirogenicidad en las mezclas de alto riesgo asociado a su preparación que se preparen en lotes de más de 25 unidades, o que estén expuestas más de 12 horas a 2-8 °C o más de 6 horas a temperaturas superiores a 8 °C antes de ser esterilizadas¹.

5. Consideraciones de las mezclas parenterales

5.1 Conservación y periodo de validez

Periodo de validez: fecha a partir de la cual el preparado no se debe utilizar ni almacenar ni transportar.

Hay 2 factores críticos para establecer el tiempo de utilización o fecha de validez de una mezcla intravenosa¹:

- El primero es la estabilidad química de la solución. Existe un elevado número de referencias bibliográficas disponibles para determinarla.
- El segundo factor es la esterilidad. El periodo de validez de una preparación no podrá exceder nunca los límites publicados por la USP según el riesgo asociado a su preparación:



Nivel de riesgo	T ^a ambiente	Refrigerado	Congelado
Bajo	48 h	14 días	45 días
Medio	30 h	7 días	45 días
Alto	24 h	3 días	45 días

El personal que prepara, dispensa y administra las mezclas parenterales tiene que almacenarlo cumpliendo estrictamente las condiciones establecidas en la etiqueta de los componentes y del producto finalizado.

Si la mezcla ha sido expuesta a temperaturas mayores que las recogidas en la etiqueta o a temperaturas mayores de 40° durante más de 4 horas, debe ser desechada, a menos que existan datos de ensayo directo o documentación apropiada que confirmen su estabilidad.

5.2 Control de las mezclas parenterales

El cumplimiento por parte del personal elaborador de los procedimientos escritos de asepsia y elaboración tiene un impacto directo en el aseguramiento de la calidad de las preparaciones estériles. Es necesario implementar mecanismos de control y monitorizar los puntos críticos, la calidad no puede ser inspeccionada únicamente en el producto final, debe ser construida durante todo el proceso¹.

El personal elaborador es responsable de asegurar que los preparados están correctamente identificados, medidos, diluidos, mezclados, esterilizados, envasados, sellados, etiquetados, y almacenados, y que son correctamente dispensados y distribuidos. Para que esto se cumpla el personal debe estar debidamente formado y cualificado para realizar sus funciones.

Las hojas de prescripción, procedimientos normalizados de trabajo, registros de elaboración, materiales utilizados deben ser inspeccionados para comprobar que la mezcla parenteral se encuentra correctamente identificada y que las cantidades son exactas, la preparación es aséptica y la esterilización, embalaje, etiquetado, y apariencia física es la esperada, antes de ser administrada o dispensada¹³.

Siempre que sea posible debe realizarse un control de pesada de la preparación para confirmar la exactitud de las mediciones.

Todo, incluido el proceso de verificación debe estar protocolizado, debe existir documentación que demuestre el cumplimiento de las pautas ambien-



tales y los procedimientos de personal, lo que nos va a permitir asegurar la exactitud y pureza de las preparaciones.

Las unidades de preparación de mezclas deberán tener al menos los siguientes procedimientos escritos para verificar la correcta identificación y calidad de las mezclas parenterales, antes de ser dispensadas^{1,13,14}:

- Las etiquetas deberán contener correctamente los nombres y cantidades o concentraciones de los componentes, el volumen total, el periodo de validez, la vía adecuada de administración, las condiciones de almacenamiento, y cualquier otra información necesaria para su uso seguro. En las mezclas individualizadas deberá figurar también el nombre del paciente.
- Comparar que en la hoja de registro de la preparación la identificación, pureza y cantidades de los componentes se corresponda con la hoja de preparación.
- Que se han obtenido el correcto número de unidades y con el volumen adecuado. Si no se puede asegurar después de 3 comprobaciones, la mezcla debe ensayarse mediante métodos que sean específicos para los principios activos o desecharse.

5.3 Mantenimiento de la esterilidad y estabilidad de las mezclas una vez preparadas

El personal de la unidad de mezclas intravenosas también es responsable de mantener la calidad y control de las mezclas dentro del hospital.

El personal elaborador deberá garantizar la correcta conservación y seguridad de los preparados hasta el fin de su periodo de validez o su administración, por ello es responsable del adecuado empaquetado, manipulación, transporte y almacenamiento de las mezclas parenterales, y debe formar al personal no preparador responsable de realizar cualquiera de estas funciones.

Es necesario el etiquetado inmediato de las preparaciones, comprensible y en un lugar visible, que incluya claramente los requerimientos de almacenamiento y periodo de validez.

El procedimiento debe incluir la monitorización diaria y documentada de las temperaturas de la nevera para asegurar que se mantienen entre 2 y 8 ° C, y la inspección mensual del lugar de almacenamiento por el personal de la unidad.

La precaución debe mantenerse también durante la administración,



sobre todo cuando las preparaciones van a estar expuestas a temperaturas superiores a 30 °C durante más de 1 hora, el mantenimiento de su esterilidad y estabilidad debe ser confirmado directamente o por fuentes fiables.

5.4 Fármacos peligrosos

Constituyen un grupo especial de preparaciones dentro de las mezclas parenterales, ya que son sustancias cuya exposición ocupacional puede provocar efectos agudos como rash cutáneo, o efectos crónicos incluyendo efectos teratógenos y la posibilidad de desarrollar procesos neoplásicos; por lo que deben prepararse bajo condiciones que minimicen el riesgo de exposición y reacciones adversas de los trabajadores¹.

Deben almacenarse separadas del resto de los medicamentos para reducir el riesgo de contaminación y exposición. La zona de almacenamiento debe tener suficiente ventilación (por lo menos 12 cambios de aire por hora) y estar separada de la zona donde este localizada la cabina.

El personal debe emplear el equipo de protección adecuado (guantes de quimioterapia, calzas, protección de ojos, bata) que debe utilizarse no sólo durante la preparación, también en el almacenamiento, administración, realización del inventario, etc.

Las mezclas parenterales de fármacos peligrosos deben prepararse en cabinas de seguridad biológica vertical clase II tipo B o en un aislador, con los mismos requerimientos de calidad del aire tanto en la cabina como en la sala que el resto de las mezclas estériles.

El personal debe estar entrenado incluyendo técnica aséptica y trabajo en cabina o aislador.

Deben existir procedimientos de contención, limpieza y eliminación disponibles en caso de derrames o rotura, al igual que el tratamiento del personal en caso de contacto físico o inhalación de sustancias peligrosas.

Referencias Bibliográficas:

1. Chapter <797> Pharmaceutical compounding-sterile preparations. United States Pharmacopeia/National Formulary. Rockville, MD: The United States Pharmacopoeial Convention. Inc; 2008.
2. Vila Jato. Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Formas farmacéuticas. Madrid: Síntesis; 2001.
3. The ASHP Discussion Guide for Compounding Sterile Preparations. Summary and implementation of USP chapter <797>. Developed by the American Society of



- Health-System Pharmacists in collaboration with Baxter Healthcare Corporation Medication Delivery. The United States Pharmacopeial Convention, 2003.
4. Real Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1997.
 5. Gamundi Planas M.C. Farmacia Hospitalaria. 3ª edición. Madrid: SCM S.L.; 2002.
 6. Revisión del Anexo 1 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea: Fabricación de medicamentos estériles. European Comission (14-02-2008). Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/2008_02_12_gmp_annex1.pdf
 7. Estandarización del soporte nutricional especializado. Grupo de Trabajo de Nutrición (Sociedad Española de Farmacia hospitalaria). Farm Hosp. 2009;33 (Supl 1): 1-107.
 8. Cardona, D. Recomendaciones para un programa de nutrición artificial. Farm Hosp 1996; 20 (3): 157-160.
 9. Normas ISO 14644-1. Clasificación de las salas y cabinas conforme al nivel de partículas.
 10. Normas ISO 14644-2. Control ambiental de las salas limpias.
 11. Fauli i Trillo. Tratado de Farmacia Galénica. 1ª edición. Madrid: Luzán; 1993.
 12. Fabricación de productos estériles (I). Esterilización y esterilidad. Iturralde J.P. *Industria Farmacéutica*. 1999, 14 (1): 41-51.
 13. Jiménez Torres N.V. Mezclas Intravenosas y Nutrición Artificial. 4ª edición. Valencia: CONVASER, C.E.E.; 1999.
 14. American Society of health System Pharmacist ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile products. Am J Health-Syst Pharm. 2000;57:1150-69.

Capítulo

16

Mezclas parenterales III: Unidad de mezclas intravenosas

Ana Ballester Viéitez

*Especialista de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Requisitos de una unidad de mezclas intravenosas
- 3. Selección de mezclas IV
- 4. Metódicas de MIV
 - 4.1 Alfa1-antitripsina
 - 4.2 Anfotericina B complejo lipídico
 - 4.3 Eculizumab
 - 4.4 Ganciclovir
 - 4.5 Imiglucerasa
 - 4.6 Infliximab
 - 4.7 Prueba de tolerancia timoglobulina
 - 4.8 Rasburicasa
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

La unidad de mezclas intravenosas (UMIV) se puede definir como el área dentro de un servicio de farmacia hospitalaria dedicada a la preparación, control, dispensación e información sobre la terapia parenteral, fundamentalmente intravenosa.

Con frecuencia la administración intravenosa de fármacos conlleva una manipulación previa, que incluye su disolución o adición a una solución intravenosa, así como su acondicionamiento en el contenedor o envase más apropiado en cada caso¹. En este contexto, se puede afirmar que el objetivo principal de implantar una UMIV es mejorar la eficacia y seguridad de los medicamentos administrados por vía parenteral a los pacientes atendidos en el hospital²; garantizando en todo momento los estándares de calidad establecidos para ser administrados directamente al paciente, con un mínimo de manipulaciones, tanto en su preparación como en su administración.

Mediante esta estrategia se pretende garantizar que los medicamentos intravenosos lleguen al paciente perfectamente elaborados e identificados para su administración.

La preparación de las mezclas intravenosas (MIV) en el seno de una UMIV perteneciente al servicio de farmacia presenta múltiples ventajas, entre ellas^{1,2}:

- Proporciona mayor seguridad en las dosis.
- Asegura la esterilidad de los preparados intravenosos y disminuye el potencial de contaminación.
- Aporta una mayor garantía de estabilidad físico-química.
- Garantiza una adecuada reconstitución.
- Aumenta la eficacia de la información acerca de las condiciones de administración, conservación y caducidad.
- Disminuye los errores de dispensación y administración al asegurar la completa identificación de la medicación.
- Aporta mayor comodidad y ahorro de tiempo al personal de enfermería de planta.

Además, la participación directa del farmacéutico en los procesos de preparación, dispensación y administración de medicamentos puede aportar al proceso un valor añadido que se ve reflejado en la reducción en errores de medicación, en la disminución de la incidencia de flebitis, en la eli-



minación de incompatibilidades entre diferentes aditivos o, si se diera el caso, en la posibilidad de la reutilización de mezclas intravenosas preparadas y no administradas³.

La elaboración de MIV en el servicio de farmacia puede presentar también una serie de inconvenientes que no se deben obviar, como un aumento de la carga asistencial diaria en el servicio, la necesidad de contar con personal adiestrado a tal efecto, y la dotación de un espacio apropiado donde ubicar la unidad. Es decir, la implantación de una UMIV implica para el servicio de farmacia un esfuerzo tanto material como humano.

Para que la UMIV resulte efectiva es preciso establecer perfectamente los aspectos organizativos (circuito de funcionamiento, horarios, necesidades de personal, espacio para almacenamiento, material,...), hacer una selección de qué fármacos se van a elaborar en la unidad, establecer protocolos normalizados de trabajo y registros de la actividad y asegurar una buena comunicación con el personal de enfermería².

Es prioritario además analizar qué servicios van a demandar con mayor frecuencia la preparación de mezclas. Entre las nuevas áreas que conforman los ámbitos de atención hospitalaria, cabe destacar el hospital de día, con un gran volumen de pacientes, que se presenta actualmente como una de las de mayor crecimiento en la demanda de estos servicios⁴. Sin embargo, no debemos olvidar unidades clínicas tan relevantes como UCI/REA, con pacientes complejos; onco-hematología con pacientes inmunocomprometidos donde la asepsia adquiere una dimensión especial si cabe; o pediatría, donde surge la necesidad de adaptar las dosis de medicamentos únicamente comercializados para adultos.

Según las características de cada UMIV, se pueden distinguir dos tipos claramente diferenciados: aquellas unidades en las que se asume la preparación de la terapia intravenosa de todo el conjunto de pacientes del hospital, y otras en las que se restringe el número de mezclas a preparar, estableciendo cuáles son susceptibles de ser elaboradas en la UMIV en base a determinados criterios.

El primer caso resulta excepcional, ya que en muchas ocasiones la propia práctica asistencial diaria y la dotación de recursos humanos y materiales que esto implica imposibilita que se desarrolle una UMIV de estas características. Así, nos centraremos en el segundo tipo de UMIV, por tratarse de una situación más frecuente en el panorama actual de los servicios de farmacia de los centros hospitalarios en nuestro país.



Este tipo de UMIV implican la necesidad de realizar un balance y de ahí establecer unos criterios para seleccionar qué mezclas serán asumidas por la unidad. Además hay que tener en cuenta que en los últimos años el concepto de UMIV ha ido evolucionando, de tal forma que se ha extendido a la preparación de mezclas parenterales, no necesariamente intravenosas, como es el caso de las mezclas para administración epidural e intratecal que se elaboran para el manejo del dolor. Se trata de priorizar la preparación de aquellas mezclas que reúnan una serie de condiciones tales como requisitos de esterilidad o complejidad en la preparación, más que circunscribir la actividad de la UMIV a una determinada vía de administración, la intravenosa en este caso.

Lo que sí parece claro es que esta selección de mezclas hecha por cada UMIV debe evolucionar y adaptarse en función de la demanda asistencial, la aparición de nuevos medicamentos, nuevas unidades clínicas como puede ser hospital de día, así como replantearse el dejar de elaborar determinadas mezclas por falta de uso o porque se han comercializado nuevas presentaciones listas para ser administradas directamente al paciente.

2. Requisitos de una unidad de mezclas intravenosas

- **Ubicación:** La UMIV debe estar situada en un área diferenciada del servicio de farmacia, idealmente próxima al área de dispensación en dosis unitarias y al almacén de medicamentos.

- **Espacio:** El espacio físico donde va a ubicarse debe reunir una serie de requisitos que vendrán condicionados por las características de las preparaciones que se van a llevar a cabo. Así, debe contar con una sala blanca o área de ambiente controlado, con acceso limitado y suficientemente separada de otras áreas de preparación. Estarán dotadas de cabinas de flujo laminar horizontal (ISO clase 5) y vertical (clase II tipo B). Además debe estar presente un área de trabajo para el registro, documentación y archivo dotado de aplicaciones informáticas y fuentes bibliográficas específicas. Y es necesaria también un área de almacén donde se colocará todo el material fungible, sueroterapia y los medicamentos a utilizar en las preparaciones.

- **Personal:** La UMIV debe disponer de personal entrenado y cualificado. Así, además de un farmacéutico responsable y específicamente entrenado, es necesario personal de enfermería y personal auxiliar (téc-



nico en farmacia y/o auxiliar de enfermería). La formación y entrenamiento específico del personal es fundamental para garantizar la calidad de las preparaciones, tanto desde el punto de vista del mantenimiento de las condiciones asépticas, como para evitar errores de medicación; por este mismo motivo la rotación del personal debería ser la mínima posible, siempre que las características y el organigrama global de la farmacia lo permitan.

- **Documentación:** Es importante también definir la documentación de la unidad, siendo imprescindible el manual de procedimientos de trabajo de la UMIV, así como documentación relativa a la elaboración de las mezclas: procedimiento normalizado de elaboración y control y hoja de registro para cada tipo de mezcla. Esta hoja de registro debe incluir: identificación de la mezcla con sus componentes, método de elaboración, material de acondicionamiento, vía y condiciones de administración, condiciones de conservación y caducidad.

Todos estos documentos deben ser elaborados, fechados y firmados por el farmacéutico responsable, y deben estar permanentemente actualizados y revisados.

- **Material:** Asimismo se debe disponer de todo el material fungible necesario para la elaboración de las mezclas: jeringas, agujas y filtros; guantes, batas y gorros estériles para la manipulación en el interior de la cabina de flujo laminar; paños y gasas estériles; bolsas, tapones, equipos de administración intravenosa de fármacos; soluciones desinfectantes, etc.

Además de este material, los sueros empleados para la preparación de las mezclas, así como los medicamentos que se vayan a preparar en la unidad deben estar ubicados en la zona de almacén de la unidad o al menos lo más cerca posible de la misma¹.

3. Selección de mezclas IV

Esta clasificación está hecha en base a los criterios que, bajo nuestro punto de vista, deben ser tenidos en cuenta a la hora de establecer una selección de mezclas para ser preparadas en la UMIV:

- **Requisitos inherentes al propio medicamento.** Existen determinados principios activos que requieren ser preparados en condiciones controladas, tal y como es el caso del ganciclovir, que requiere las mismas con-



diciones de elaboración que los medicamentos citostáticos, en cabinas de flujo laminar vertical clase II tipo B, y así figura en su ficha técnica.

- **Requisitos inherentes a la vía de administración.** En otros casos es la vía de administración la que nos obliga a garantizar unas condiciones de esterilidad extremas, tal y como ocurre con todos aquellos fármacos o combinaciones de fármacos destinados a ser administrados por vía epidural e intratecal, que convierte a estas vías de administración en candidatas absolutas para ser elaboradas en la UMIV, garantizando así la estabilidad y la esterilidad microbiológica necesaria.

- **Manipulación compleja.** En muchas ocasiones el proceso de elaboración de una mezcla resulta complicado por distintos motivos:

- a) Elevado número de pasos en la elaboración de la mezcla.
- b) Manejo de grandes volúmenes o volúmenes muy reducidos.
- c) Elevado número de viales en la preparación.

En estas situaciones trabajar con un protocolo correctamente establecido y validado, y con personal específicamente entrenado resulta claramente ventajoso. Además, si la preparación del medicamento implica un elevado número de manipulaciones, siendo la elaboración en ambiente estéril se podrá aportar una mayor garantía de estabilidad microbiológica del preparado.

- **Coste del tratamiento.** La optimización del gasto es una realidad diaria en cualquier servicio de farmacia hospitalario y un reto constante en nuestra práctica asistencial. La elaboración de determinados medicamentos de elevado coste en la UMIV nos permite racionalizar el gasto utilizando estrategias como administrar el mismo día el tratamiento a varios pacientes para evitar desechar las posibles pérdidas de las fracciones de dosis no administradas, o proceder a la elaboración de la mezcla una vez confirmado el tratamiento, evitando así desechar mezclas preparadas y que finalmente no serán utilizadas.

- **Medicamentos de especial control.** Se trata de aquellos fármacos para los que se requiere un seguimiento especial tanto en su prescripción como en su dosificación.

- **Posologías individualizadas.** Determinados fármacos son pautados según el peso del paciente. En estos casos de individualización posológica, es necesario calcular para cada paciente la dosis exacta, y por tanto debe individualizarse también la preparación de la mezcla en cada situación. La supervisión del farmacéutico aporta una seguridad y control añadidos a todos estos procesos.



• **Adaptación de especialidades farmacéuticas a posología pediátrica.** Son muchas las ocasiones en que los medicamentos parenterales no se comercializan en dosis pediátricas, pero asumir la preparación de todas estas mezclas supondría una carga de trabajo que muchas UMIV no pueden permitirse. Aún así, es posible plantearse la preparación de aquellos fármacos destinados a pacientes pediátricos que necesiten una mayor garantía de esterilidad como sucede en pacientes pediátricos complicados o en oncología pediátrica, con alto volumen de pacientes inmunocomprometidos. En este apartado también se incluirían aquellos medicamentos que para su dispensación a pacientes ambulatorios necesitan fraccionarse en volúmenes muy pequeños.

En la Tabla 1 se muestra una selección de medicamentos susceptibles de ser elaborados en una UMIV en función de los requisitos descritos anteriormente.

Tabla 1. Selección de medicamentos susceptibles de elaborarse en una UMIV

MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	MANIPULACION COMPLEJA	COSTE	POSOLOGÍA INDIVIDUALIZADA	MEDICAMENTOS ESPECIAL CONTROL
Anticuerpos monoclonales (L01XC)				X	X	X
Abatacept			X	X	X	X
Alfa 1-antitripsina			X	X	X	X
Anfotericina B complejo lipídico			X	X	X	X
Anfotericina B liposomal			X	X	X	X
Anidulafungina				X		X
Caspofungina				X		X
Daptomicina				X	X	X
Eculizumab			X	X		X
Foscarnet	X					
Ganciclovir	X				X	



Tabla 1. Continuación

MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	MANIPULACION COMPLEJA	COSTE	POSOLOGÍA INDIVIDUALIZADA	MEDICAMENTOS ESPECIAL CONTROL
Hidratación pediatría			X		X	
Imiglucerasa			X	X	X	X
Infliximab			X	X	X	X
Inmunoglobulina de conejo anti-timocitos humanos			X	X	X	X
Mezclas intratecales		X	X		X	
Micafungina				X	X	
Pruebas tolerancia			X			
Rasburicasa			X	X	X	X
Romiplostim			X	X	X	X
Tocilizumab			X	X	X	X
Voriconazol				X	X	X

En este capítulo se presenta un modelo de gestión de las mezclas parenterales elaboradas en la UMIV del servicio de farmacia donde se han unificado las metódicas de elaboración y la ficha de registro en un mismo documento. Dicha información puede resultar de utilidad para aquellos hospitales que no dispongan de un programa informático propio para la gestión de MIV o utilicen algún programa comercial como Oncofarm® que, aún siendo diseñados para la gestión de medicamentos citostáticos, podría adaptarse a MIV.

4. Metódicas de MIV

A modo de ejemplo se muestran las metódicas de las MIV más representativas.

4.1 Alfa1-antitripsina

La alfa1-antitripsina es un componente normal de la sangre humana,



cuya función consiste en inhibir la actividad de algunos enzimas, como la elastasa de los neutrófilos. En pacientes con déficit congénito de alfa1-antitripsina las estructuras alveolares permanecen desprotegidas por la exposición crónica a la elastasa liberada por los neutrófilos en el tracto respiratorio inferior. Esto produce una degradación progresiva del tejido elástico y cuando el nivel sérico de alfa1-antitripsina desciende por debajo de 80 mg/dl se asocia a un mayor riesgo de desarrollar enfisema. Por tanto la indicación de alfa1-antitripsina será el tratamiento de reposición en pacientes con déficit, dentro de unos límites moderados de obstrucción de vías respiratorias (FEV 35-60%) y diagnóstico de la condición clínica (discapacidad).

La posología inicial en el paciente adulto es de 60 mg/Kg, administrada mediante perfusión intravenosa una vez por semana. Posteriormente las dosis se van modificando, ya que el objetivo es mantener el nivel de alfa1-antitripsina en suero de manera constante por encima de 80mg/dl, pues estos niveles se consideran protectores frente a un empeoramiento del enfisema pulmonar⁵.

La Prolastina® se comercializa en viales de 1000 mg.

JUSTIFICACIÓN PARA ELABORAR LA MEZCLA EN UMIV

La alfa1-antitripsina (Prolastina®) se encuadra en el grupo de MIV cuya elaboración resulta compleja debido al elevado número de pasos que precisa el proceso de elaboración: el número de viales a manejar tiene una media entre 10 y 15, cada vial se reconstituye con 40 mL, se precisan filtros para su trasvase y el volumen final de la mezcla es considerable (entre 400 y 600 mL). Esta problemática, junto con un coste elevado justifica sobradamente la elaboración en cabina de flujo laminar horizontal (ISO clase 5) en el servicio de farmacia.



Anexo 1



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

**Complexo Hospitalario
de Pontevedra
Pontevedra**

SERVICIO DE FARMACIA

Alfa1-ANTITRIPSINA: PROLASTINA®

Fecha inicio tratamiento:

Prolastina® 1g vial + 40 mL agua p.i.g = mL = n° viales

Fecha mantenimiento:

Prolastina® 1g vial + 40 mL agua p.i.g = mL = n° viales

Elaboración: En cabina de flujo laminar horizontal ISO clase 5 usando técnica aséptica.

1. Atemperar los viales (disolvente 40 mL y polvo liofilizado) necesarios para la dosis del paciente.
2. Retirar la cápsula protectora de ambos viales y limpiar asépticamente los tapones de goma, con una gasa estéril diferente para cada uno.
3. Para la reconstitución se utilizan las agujas específicas de trasvase que acompañan a los viales (aguja doble con tapón rosa)
4. Se retira un extremo de la cubierta protectora de la aguja de trasvase y se introduce en el frasco del disolvente. Se retira el otro extremo de la cubierta protectora, se invierte el frasco y se introduce en el tapón de goma del vial de Prolastina® manteniendo la aguja ligeramente inclinada (ángulo de 90°).
5. Para evitar la formación de espuma dirigir el disolvente contra la pared del vial de Prolastina®
6. Retirar la aguja y el vial de disolvente y disolver el polvo liofilizado con movimientos circulares suaves. NO AGITAR. Sólo deben utilizarse soluciones transparentes.
7. Retirar la solución reconstituida con una jeringa.
8. Introducir la solución reconstituida en una bolsa de nutrición parenteral de 1.000 mL a través de un filtro de 5 micras de baja adsorción de proteínas.

NO UTILIZAR GLUCOSA PARA LA DILUCIÓN

Estabilidad: La solución reconstituida debe administrarse en las 3 horas siguientes a su preparación.

Administración: Perfusión intravenosa a una velocidad inferior a 0.08 mL/Kg/min.⁵

Nombre del paciente :

NHC :

Médico prescriptor :

Servicio / Cama :

FECHA	LOTE / CADUCIDAD	REVISADO POR Farmacéutico	ELABORADO POR Técnico / ATS



4.2 Anfotericina B en complejo lipídico

Abelcet® es un complejo de anfotericina B con dos fosfolípidos. La anfotericina B es un antifúngico de amplio espectro. La fracción lipofílica de la anfotericina B permite que las moléculas del fármaco formen un complejo con los fosfolípidos. Su mecanismo de acción se establece probablemente en su unión al ergosterol de la membrana del hongo, dañándola y aumentando su permeabilidad. Esto provoca, en última instancia, la muerte celular.

Está indicado en el tratamiento de la candidiasis invasiva grave y en el tratamiento de micosis sistémicas que no han respondido a otros agentes antifúngicos sistémicos. La posología habitual es de 5 mg/Kg/día⁶.

Abelcet® está comercializado en viales de concentrado para perfusión de 5mg/ml, con un volumen total de 20mL.

JUSTIFICACIÓN PARA ELABORAR LA MEZCLA EN UMIV

Este fármaco reúne diferentes criterios para elaborarse en la UMIV: coste, posología individualizada, medicamento controlado y elaboración compleja, ya que requiere filtrar cada 20 mL de concentrado del fármaco a través de un filtro de 5 micras. Esto se lleva a cabo intercambiando la aguja convencional utilizada para recoger el volumen necesario de fármaco por las agujas proporcionadas por el laboratorio fabricante que incorporan dicho filtro. Hay que tener en cuenta además que es necesario calcular las dosis en función del peso del paciente, y considerar la concentración final, fundamentalmente en aquellos pacientes con restricción de volumen.

Antes de iniciar el tratamiento con Abelcet® se recomienda administrar una dosis de prueba, que consiste en perfundir 1 mg del fármaco durante un período de 15 minutos, observando al paciente durante los 30 minutos siguientes. Para ello se realiza una dilución de 0.2 mL del vial en 100 mL de glucosa 5%.



Anexo 2



SERVIZO GALEGO de SAÚDE | **Complejo Hospitalario de Pontevedra**
Pontevedra

SERVICIO DE FARMACIA

ANFOTERICINA B COMPLEJO LIPÍDICO: ABELCET®**Prueba de tolerancia fecha:**

Abelcet® vial 100 mg/ 20 mL 0,2 mL (1 mg)
Glucosa 5% c.s.p. 100 mL

Inicio tratamiento fecha:

Abelcet® mg = mL = nº viales
Glucosa 5% c.s.p. mL

Cambio tratamiento fecha:

Abelcet® mg = mL = nº viales
Glucosa 5% c.s.p. mL

Elaboración: En cabina de flujo laminar horizontal ISO clase 5 usando técnica aséptica.

1. Retirar el vial de la nevera y dejar unos minutos hasta que alcance temperatura ambiente.
2. Agitar suavemente el contenido de cada vial hasta que no se observen precipitados amarillos en el fondo.
3. Retirar el contenido de los viales con una o más jeringas estériles de 20 mL provistas de una aguja de 17 a 19 G.
4. Para introducir Abelcet® en el diluyente, sacar las agujas de cada jeringa y reemplazarlas por la aguja con filtro de 5 micras que lleva adjunto cada vial. Se utilizará una aguja diferente por cada 20 mL de Abelcet® filtrados.
5. El volumen final de la infusión debe ser aproximadamente de 500 mL (concentración 1 mg/mL). En niños o adultos con restricción hídrica pueden emplearse volúmenes menores de Glucosa 5% (concentración máxima 2 mg/ml).

NO UTILIZAR SOLUCIONES SALINAS PARA LA DILUCIÓN

Envasado: Proteger de la luz

Estabilidad de la mezcla: Mezcla IV: 6 h a temperatura ambiente ó 48 h entre +2 y +8° C.

Administración: Perfusión intravenosa a una velocidad de 2.5 mg/Kg/hora.⁶

Nombre del paciente :	NHC :
Médico prescriptor :	Servicio / Cama :

FECHA	REVISADO POR Farmacéutico	ELABORADO POR Técnico / ATS



4.3 Eculizumab

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG humanizado recombinante que se une a la proteína del complemento C5 humana e inhibe la activación del complemento terminal. De esta manera va a restablecer la regulación del complemento terminal en la sangre de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, inhibiendo la hemólisis intravascular mediada por el complemento terminal en estos pacientes.

Su indicación es el tratamiento de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna. La pauta posológica comprende una fase inicial de 5 semanas, seguida de una fase de mantenimiento. En la fase inicial se administrarán 600 mg de Eculizumab en perfusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas, y se aumentará la dosis a 900 mg en la 5ª semana. La fase de mantenimiento consiste en la administración de 900 mg de Eculizumab mediante perfusión intravenosa cada 14 ± 2 días⁷.

Para iniciar un tratamiento deben cumplirse los criterios estipulados por la Comisión de Farmacia Autónoma del Sergas, al igual que deben cumplirse los criterios clínicos para su continuación y mantenimiento.

Soliris® se comercializa en viales de 300 mg / 30 mL.

JUSTIFICACIÓN PARA ELABORAR LA MEZCLA EN UMIV

Se trata de un fármaco con un coste elevado; si bien en este caso las dosis pautadas coinciden con la utilización de viales completos de la presentación comercial, el número de manipulaciones que hay que realizar para ajustar el volumen de diluyente recomendado por el laboratorio es complejo. Al igual que con el resto de las mezclas descritas en este capítulo se recomienda no elaborar la mezcla hasta que se confirme la presencia del paciente en el hospital. Ello nos permite evitar las posibles pérdidas económicas de medicamentos de elevado coste que se han elaborado y que finalmente no han sido administrados.



Anexo 3



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

**Complejo Hospitalario
de Pontevedra
Pontevedra**

SERVICIO DE FARMACIA

ECULIZUMAB: SOLIRIS®

MANTENIMIENTO TRATAMIENTO

Fecha inicio mantenimiento:

SOLIRIS® 300 mg/30 mL 900 mg = 90 mL

Suero fisiológico c.s.p. 180 mL

Elaboración:

En cabina de flujo laminar horizontal ISO clase 5 usando técnica aséptica.

1. Conectar el sistema a la bolsa de suero fisiológico 250 mL y purgar (también se puede utilizar cloruro sódico al 0.45% o glucosa al 5%).
2. Retirar 160 mL de una bolsa de suero fisiológico 250 mL.
3. Añadir 90 mL de Soliris® (3 viales de 300 mg).
4. La solución debe ser transparente e incolora.
5. Agitar suavemente la bolsa de perfusión para facilitar la mezcla de la disolución.
6. La concentración final es de 5 mg/mL y 180 mL de volumen.

Estabilidad:

Mezcla IV: 24 h entre +2 y +8° C.

Administración:

Perfusión intravenosa durante 25-45 minutos. Si se reduce la velocidad la duración total de la perfusión no podrá superar las 2 horas⁷.

Nombre del paciente :	NHC :
Médico prescriptor :	Servicio / Cama :

FECHA	REVISADO POR Farmacéutico	ELABORADO POR Técnico / ATS



4.4 Ganciclovir

El ganciclovir es un antiviral cuyo espectro de acción se centra en los virus del grupo herpes: Citomegalovirus, Herpes simplex tipo 1 y 2, virus Varicella-Zoster, virus Epstein-Barr. Su indicación aprobada se limita al tratamiento de infecciones por Citomegalovirus que pongan en peligro la vida o que afecten gravemente la visión de pacientes inmunodeficientes.

La posología habitual es de 5mg/Kg cada 12 horas durante 14-21 días mediante perfusión intravenosa de una hora.⁸

Cymevene® se comercializa en viales de 500 mg de polvo liofilizado.

JUSTIFICACIÓN PARA ELABORAR LA MEZCLA EN UMIV

El ganciclovir es un fármaco que, siendo un antiviral, debe ser preparado en cabina de flujo laminar vertical clase II tipo B, debiéndose tratar en todo momento siguiendo las mismas recomendaciones que para los medicamentos citostáticos. Este fármaco puede ser considerado teratógeno y carcinógeno en humanos y su solución posee un pH altamente alcalino (alrededor de 11) por lo que la protección del personal manipulador es la prioridad a la hora de manejarlo. Se debe evitar la ingesta, inhalación o contacto directo con la piel y las membranas mucosas.



Anexo 4



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

**Complejo Hospitalario
de Pontevedra
Pontevedra**

SERVICIO DE FARMACIA

GANCICLOVIR: CYMEVENE®

Inicio tratamiento fecha:

Cymevene® 500 mg + 10 mL API mg = mL
Suero fisiológico 100 mL

Cambio tratamiento fecha:

Cymevene® 500 mg + 10 mL API mg = mL
Suero fisiológico 100 mL

Elaboración:

En cabina de flujo laminar vertical clase II tipo B siguiendo los protocolos normalizados de trabajo y todas las recomendaciones habituales de los fármacos citostáticos.

1. Reconstituir el vial con 10 mL de agua para inyección: concentración resultante 50 mg/mL.
2. Extraer con una jeringa la dosis prescrita y diluirla con 100 mL de suero fisiológico o glucosa al 5%.
No se recomiendan concentraciones superiores a 10 mg/mL.

Estabilidad:

Vial reconstituido: 12 h a temperatura ambiente.
Mezcla IV: 24 h a 2-8° C.

Administración:

Perfusión intravenosa en no menos de 1 hora⁸.

Nombre del paciente :

NHC :

Médico prescriptor :

Servicio / Cama :

FECHA	REVISADO POR Farmacéutico	ELABORADO POR Técnico / ATS



4.5 Imiglucerasa

La imiglucerasa está indicada como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher no neuropática (tipo 1) o neuropática crónica (tipo 3) que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad.

La dosificación debe ser individualizada para cada paciente, basándose en una evaluación completa de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La pauta más habitual es 60 U/Kg peso corporal administradas una vez cada 2 semanas; aunque dosis inferiores (30, 15 U/Kg peso) cada dos semanas también han demostrado eficacia⁹.

Actualmente el laboratorio fabricante sólo suministra la presentación de Cerezyme® polvo liofilizado de 400 UI.

JUSTIFICACIÓN PARA ELABORAR LA MEZCLA EN UMIV

La preparación de esta MIV en la UMIV, al igual que las anteriores, se justifica por los criterios de coste, individualización posológica, medicamento que requiere especial control y manipulación compleja. Habitualmente los pacientes acuden a hospital de día para la administración de este medicamento. Al ser pautado en función del peso del paciente, en muchos casos las dosis resultantes no se ajustan al contenido exacto de los viales. De esta forma, y dado que los viales requieren un uso inmediato tras la reconstitución, para no desechar las fracciones de dosis reconstituidas se administra el mismo día el tratamiento a varios pacientes, optimizando así el gasto generado.

Cabe mencionar además que el laboratorio fabricante recomienda utilizar un filtro de partículas estéril y de baja adsorción de proteínas para introducir la solución reconstituida en el suero que se va a utilizar como vehículo. Esto es debido a la aparición frecuente de precipitados en la mezcla elaborada lo que puede provocar la obstrucción de la vía utilizada para administrar el fármaco, con el consiguiente riesgo para el paciente.



Anexo 5



SERVIZO GALEGO de SAÚDE

Complejo Hospitalario de Pontevedra Pontevedra

SERVICIO DE FARMACIA

IMIGLUCERASA: CEREZYME®

CEREZYME® 400 UI + 10.2 mL API UI = mL

Suero fisiológico c.s.p 200 mL

(suero de 250 mL - [50 mL + Cerezyme® mL])

Elaboración:

En cabina de flujo laminar horizontal ISO clase 5 usando técnica aséptica.

1. Reconstituir cada vial de 400 UI con 10.2 mL de agua para inyección. Evitar el impacto brusco del agua sobre el polvo liofilizado, mezclando suavemente y evitando la formación de espuma.
2. Antes de diluir comprobar cada vial reconstituido para detectar posibles partículas extrañas y alteración de color (debe observarse un líquido claro y transparente). Desechar los viales con partículas extrañas o alteración de color. La solución reconstituida contiene 40 UI / mL
3. Diluir inmediatamente y no almacenar los viales para un empleo posterior.
4. Utilizar suero fisiológico de 250 mL para la dilución. Retirar del envase de suero un volumen igual a la cantidad de Cerezyme® a administrar + 50 mL, de forma que la mezcla resultante tenga un volumen final de 200 mL.
5. Extraer el contenido de los viales con una jeringa de 50 mL y pasar al envase de suero fisiológico a través de un filtro estéril de 5 micras de baja adsorción de proteínas.

Envasado:

Proteger de la luz

Estabilidad:

Vial reconstituido: uso inmediato.

Mezcla IV: 3 horas a temperatura ambiente ó 24 horas entre +2 y +8°.

Administración:

Perfusión intravenosa de 1-2 horas (velocidad inferior a 1 UI/Kg/min)º.

Nombre del paciente :	NHC :
Médico prescriptor :	Servicio / Cama :

Fecha inicio tratamiento:

FECHA	LOTE / CADUCIDAD	REVISADO POR Farmacéutico	ELABORADO POR Técnico / ATS



4.6 Infliximab

Este fármaco está indicado en artritis reumatoide, enfermedad de Chron en adultos y pediatría, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis. Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), inhibiendo su actividad.

La posología varía para cada indicación, así como el régimen de administración del medicamento, oscilando entre 3-5 mg/Kg cada 2, 6 u 8 semanas en función del momento del tratamiento que se esté considerando¹⁰. En algunos casos por pérdida de respuesta puede incrementarse la dosis a 10mg/kg como ocurre en la enfermedad de Crohn.

Remicade® se comercializa en viales de 100mg.

JUSTIFICACIÓN PARA ELABORAR LA MEZCLA EN UMIV

Infliximab presenta diferentes pautas posológicas en función de la patología y el momento de la misma que estemos tratando, por lo que habrá que calcular cuidadosamente las dosis en cada caso. Asimismo, la manipulación de este medicamento puede resultar compleja, ya que debe administrarse con un equipo con filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, que debemos conectar a la mezcla en el momento de su elaboración para evitar manipulaciones posteriores a la hora de administrar el fármaco.

No se debe obviar el coste de este tratamiento, que habitualmente se administra en hospital de día, por lo que citando a varios pacientes el mismo día conseguiremos optimizar el gasto evitando desechar fracciones de viales reconstituidos.



Anexo 6

SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE**Complejo Hospitalario
de Pontevedra
Pontevedra**

SERVICIO DE FARMACIA

INFLIXIMAB: REMICADE®

Nombre del paciente :	NHC :
Médico prescriptor :	Servicio / Cama :

Fecha	Kg:		Farmacéutico
Remicade® 100 mg + 10 mL API.....	mg =	mL	Técnico / ATS
Suero fisiológico c.s.p.	250 ml		
Fecha	Kg:		Farmacéutico
Remicade® 100 mg + 10 mL API.....	mg =	mL	Técnico / ATS
Suero fisiológico c.s.p.	250 ml		
Fecha	Kg:		Farmacéutico
Remicade® 100 mg + 10 mL API.....	mg =	mL	Técnico / ATS
Suero fisiológico c.s.p.	250 ml		

Elaboración:

En cabina de flujo laminar horizontal ISO clase 5 usando técnica aséptica.

1. Reconstituir los viales de Remicade® con 10 mL de agua estéril para inyección.
2. Agregar el diluyente directamente en el lateral del vial. No usar si no presenta vacío. Puede aparecer espuma al reconstituir. No agitar.
3. Rotar ligeramente el vial hasta que el liofilizado esté completamente disuelto, estabilizar durante 5 minutos. Debido a que es una proteína la solución puede desarrollar finas partículas translúcidas que no afectan a su potencia.
4. Retirar del suero (fisiológico de 250 mL) un volumen igual al que se añade. Añadir lentamente el volumen de Remicade® correspondiente a la dosis.
5. Conectar con un equipo con filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril, con tamaño de poro de 1.2 µg o menor.

NO USAR PVC**Estabilidad:**

Vial reconstituido: 24 h entre +2 y +8° C.

Mezcla IV: 24 h entre +2 y +8° C.

Administración:

Administrar en perfusión intravenosa durante un periodo no inferior a 2 horas.¹⁰



4.7 Prueba de tolerancia timoglobulina®

La Timoglobulina® (inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos) es un inmunosupresor selectivo, cuyo principal mecanismo de acción se debe posiblemente a la depleción de linfocitos. Sus indicaciones son prevención y tratamiento de episodios de rechazo en trasplante renal, en trasplante de progenitores hematopoyéticos de donantes no emparentados, y tratamiento inmunosupresor de la anemia aplásica grave en pacientes no respondedores a tratamiento previo inmunosupresor con inmunoglobulina antitimocítica equina.

La dosificación es muy variable en función de la indicación, del régimen de administración y de la posible combinación con otros inmunosupresores. Así, oscila entre 1.5-3.75 mg/Kg/día. En cualquier caso se establece en función del peso del paciente, obteniendo de esta forma dosis individualizadas en cada situación.

Se comercializa en viales de 25 mg, que tras la dilución correspondiente con 5ml de agua para inyección, presentan una concentración de 5 mg/ml¹¹.

JUSTIFICACIÓN PARA ELABORAR LA MEZCLA EN UMIV

Debido a la posibilidad de aparición de reacciones de hipersensibilidad, en el caso de determinados fármacos es necesario administrar dosis de prueba antes del inicio del tratamiento. Habitualmente se trata de pequeñas dosis, por lo que su elaboración conlleva el manejo de volúmenes reducidos.

Antes de comenzar el tratamiento con Timoglobulina®, deberá determinarse si el paciente está sensibilizado a las proteínas de conejo, mediante un cuestionario y/o realizando pruebas de alergia. Estas pruebas, pueden ser intracutáneas o sobre la conjuntiva¹¹. En ambos casos, la dosis utilizada para estas pruebas debe prepararse en la UMIV.



Anexo 7



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

**Complejo Hospitalario
de Pontevedra
Pontevedra**

SERVICIO DE FARMACIA

PRUEBA TOLERANCIA TIMOGLOBULINA®

(INMUNOGLOBULINA DE CONEJO ANTITIMOCITOS HUMANOS).

Solución A:

TIMOGLOBULINA® 25 mg + mL API 0.1 mL

Suero fisiológico 0.9 mL

Solución B = Prueba cutánea

SOLUCIÓN A 0.1 mL

Elaboración:

En cabina de flujo laminar horizontal ISO clase 5 usando técnica aséptica.

Solución A:

1. Reconstituir cada vial de Timoglobulina® 25 mg con los 5 mL de agua para inyección suministrada, obteniéndose así una concentración de 5mg/mL.
2. Con una jeringa de 0.5 mL tomar 0.1 mL de la solución de Timoglobulina® anteriormente preparada. Tomar 0.9 mL de solución salina con una jeringa de 2 mL e introducir en ella los 0.1 mL de Timoglobulina®. Retirar el émbolo hacia atrás y agitar suavemente para homogeneizar la mezcla.

Solución B:

1. Retirar 0.1 mL de la solución A con una jeringa de 0.5 mL.

Administración:

Con la disolución anterior puede realizarse:

- a) Prueba intracutánea: se realiza en la parte inferior interna del brazo raspando la piel. Administrar 0.1 mL de la disolución. Habrá hipersensibilidad a la proteína si se presenta urticaria o enrojecimiento de la piel (diámetro 1 cm) a los 10-15 minutos de la administración.
- b) Prueba sobre la conjuntiva: administrar una gota de la disolución anterior en el saco conjuntival. El resultado se considera positivo si aparecen síntomas como prurito, lagrimeo, edema palpebral y/o enrojecimiento de la conjuntiva).

Estabilidad:

Vial reconstituido: 24 h entre +2 y +8° C

Mezcla IV: 24 h entre + 2 y 8° C¹¹.

Nombre del paciente :	NHC :
Médico prescriptor :	Servicio / Cama :

FECHA	REVISADO POR Farmacéutico	ELABORADO POR Técnico / ATS



4.8 Rasburicasa

La rasburicasa es un agente uricolítico de elevada potencia que cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico a alantoína, un producto hidrosoluble que se elimina fácilmente por vía renal. De esta manera se evita la posibilidad de que el ácido úrico precipite en los túbulos renales con el consiguiente riesgo de fallo renal.

Su indicación es el tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda para prevenir la insuficiencia renal aguda en pacientes con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o de reducción tumoral rápidas al inicio de la quimioterapia.

La dosis recomendada es de 0.20mg/Kg/día, tanto para pacientes adultos como pediátricos. Se administra una vez al día en perfusión intravenosa de 30 minutos. Debe perfundirse por una vía diferente a la que se emplee en la administración de la quimioterapia para evitar posibles incompatibilidades¹².

Fasturtec® se comercializa en viales de 1.5 mg de polvo liofilizado más ampolla de disolvente.

JUSTIFICACIÓN PARA ELABORAR LA MEZCLA EN UMIV

El número de viales promedio para adultos para elaborar esta mezcla oscila entre 7 y 10 y la reconstitución se realiza con 1mL de disolvente contenido en la ampolla que suministra el laboratorio. El manejo de este número elevado de viales, junto con volúmenes de dilución reducidos, justifican su elaboración en la UMIV.



Anexo 8



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

**Complexo Hospitalario
de Pontevedra
Pontevedra**

SERVICIO DE FARMACIA

RASBURICASA: FASTURTEC®

FASTURTEC® 1.5 mg/mL + 1 mL disolvente..... mg: mL = n° viales

Suero fisiológico 50 mL

Elaboración:

En cabina de flujo laminar horizontal ISO clase 5 usando técnica aséptica.

1. Disolver cada vial de Fasturtec® con su correspondiente ampolla de disolvente. Mezclar girándolo muy suavemente. No agitar. Examinar visualmente antes de su uso. Usar sólo soluciones transparentes, sin partículas.
2. La cantidad necesaria debe diluirse con una solución de suero fisiológico hasta obtener un volumen total de 50 mL.

NO UTILIZAR GLUCOSA PARA LA DILUCIÓN.

Estabilidad:

Vial reconstituido: 24 horas entre +2 y +8° C.

Mezcla IV: 24 horas entre +2 y + 8° C.

Administración:

Perfusión intravenosa de 30 minutos¹².

Fecha inicio tratamiento:

Nombre del paciente :	NHC :
Médico prescriptor :	Servicio / Cama :

FECHA	REVISADO POR Farmacéutico	ELABORADO POR Técnico / ATS



Referencias Bibliográficas:

1. Inaraja MT., Castro I., Martínez MJ. Formas farmacéuticas estériles: mezclas intravenosas, citostáticos, nutrición parenteral. En Farmacia Hospitalaria, Tomo I. 3ª edición. Madrid 2002. p: 487-505.
2. Fernández I., Baldominos G., López MJ., Durán E., Santolaya R. Sanjurjo M. Selección de aditivos para la implantación de una unidad de mezclas intravenosas. Farm Hosp, 1995; 19(2): 87-90.
3. Borrás C., Pérez C, Jiménez NV. Unidades de terapia intravenosa. En Mezclas Intravenosas y Nutrición Parenteral., 4ª edición. Valencia 1999. Capítulo 2, p.:34-61.
4. Climente M., Jiménez NV. Normalización y mejora de la calidad en la unidad de terapia intravenosa. En Mezclas Intravenosas y Nutrición Parenteral., 4ª edición. Valencia 1999. Capítulo 3, p: 62-91.
5. Ficha técnica Prolastina®, última revisión del texto diciembre 2010. Lab Talecris Biotherapeutics GmbH. En <http://sinaem4.agemed.es>
6. Ficha técnica Abelcet®, última revisión del texto abril de 2008. Lab Cephalon Pharma, S.L.U. En <http://sinaem4.agemed.es>
7. Ficha técnica Soliris®, última revisión del texto 4 de abril de 2011. Lab Alexion Europe SAS. En <http://www.emea.europa.eu/>.
8. Ficha técnica Cymevene®, texto actualizado Junio 1997. Lab ROCHE, S.A. En <http://www.pdamecum.com/emecum2009.php>
9. Ficha técnica Cerezyme®, última revisión del texto 18 de noviembre de 2010. Lab Genzyme Europe, B.V. En <http://www.ema.europa.eu/>.
10. Ficha técnica Remicade®, última revisión del texto 31 de mayo de 2011. Lab Janssen Biologics B.V. En: <http://www.emea.europa.eu/>
11. Ficha técnica Timoglobulina®, última revisión del texto septiembre 2010. Lab Genzyme Europe, B.V. En <http://sinaem4.agemed.es>
12. Ficha técnica Fasturtec®, última revisión del texto 5 de febrero de 2010. Lab Sanofi Aventis. En <http://www.emea.europa.eu/>.

Mezclas analgésicas parenterales en el tratamiento del dolor

María José López Otero

*Responsable del Servicio de Farmacia
(Centro Médico El Carmen, Ourense).*

Juan Jesús Varela Correa

*Jefe de Sección del Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Ourense).*

María Isabel Segado Jiménez

*Facultativo Especialista de Área en Anestesiología, Reanimación
y Terapéutica del Dolor (Hospital de Verín, Ourense).*

Javier Arias Delgado

*Responsable del Servicio de Farmacia
(CO.SA.GA., Ourense).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Analgésicos y coadyuvantes para el control del dolor por vía parenteral. Administración intravenosa
 - a) Analgésicos
 - b) Coadyuvantes
 - c) Anestésicos locales
- 3. Vías de administración: indicaciones y contraindicaciones
 - 3.1 Vía intravenosa (IV)
 - 3.2 Vía intramuscular (IM)
- 4. Uso de reservorios y dispositivos: sistema PCA, reservorio subcutáneo tipo Port-a-cath
- 5. Estabilidad mezclas intravenosas
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

El dolor postoperatorio es uno de los síntomas más frecuentes que sufren los pacientes durante su estancia hospitalaria, y a pesar de que existen criterios de prescripción de analgésicos bien establecidos, éstos no se cumplen. La elección del tratamiento analgésico adecuado, vía y técnica de administración, están condicionados por la situación clínica del paciente, el tipo de intervención, la intensidad y el origen del dolor. En aquellas situaciones en que el dolor no llegue a controlarse, se optará por técnicas más complejas como la analgesia regional o espinal.

Mediante la asociación de fármacos de acción preferentemente periférica (AINES) con fármacos de acción central (opiáceos), se consigue inhibir los cambios que se producen a nivel del SNC y bloquear la liberación de mediadores de inflamación, reduciendo de esta forma el requerimiento de opiáceos y consecuentemente el riesgo de depresión respiratoria, sedación, náuseas, vómitos... reduciendo por tanto las complicaciones.

El concepto de analgesia multimodal implica que para el adecuado control del dolor postoperatorio, es necesario la acción sinérgica de varios grupos de fármacos de modo que se reduzcan las dosis totales de cada grupo, combinado con el uso de diferentes vías de administración.

En este capítulo haremos un breve resumen de los principales fármacos utilizados en el tratamiento del dolor, tanto de los que tienen actividad analgésica como de aquellos que se asocian para tratar los síntomas que acompañan al dolor, de los dispositivos de administración y de las mezclas más utilizadas.

2. Analgésicos y coadyuvantes para el control del dolor por vía parenteral. Administración intravenosa

a) Analgésicos

AINES, paracetamol, tramadol, cloruro mórfico, meperidina, fentanilo, buprenorfina.

Existen múltiples fármacos que pueden ser empleados en el tratamiento del dolor entre los que destacan los no opioides (salicilatos, paracetamol y otros AINES); opioides (meperidina, metadona, morfina, fentanilo...) y adyuvantes (ácido zoledrónico, benzodiazepinas, haloperidol, anestésicos locales...). Para el control del dolor se suele recomendar el



manejo de la escala analgésica de la OMS que se divide en cuatro escalones, en el primero se encuentran los analgésicos no opioides, en el segundo los opioides débiles: codeína, tramadol... +/- coanalgésicos, en el tercero los opioides potentes: morfina, fentanilo... +/- coanalgésicos y en el cuarto las técnicas invasivas.

ANALGESICOS NO OPIOIDES: Pertenecen al primer escalón, son un grupo heterogéneo de fármacos que poseen diversos grados de actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Una característica importante de este grupo de fármacos a diferencia de los opioides es que tienen techo analgésico. La asociación de AINES con opioides menores, aumenta el poder analgésico de ambos, a la vez que permiten reducir la dosis de opiáceos mayores, lo que es muy útil en dolores que superan el techo antiálgico.

Paracetamol: Su mecanismo de acción es inhibir la síntesis central de prostaglandinas aunque no afecta a la síntesis periférica. Es un excelente analgésico y antipirético pero carece de actividad antiinflamatoria, no afecta a la agregación plaquetaria y no es gastrolesivo. Pasa bien la barrera hematoencefálica, alcanzando SNC para ejercer su actividad terapéutica. Una de las ventajas del paracetamol es su excelente perfil de seguridad, por ello es un analgésico de primera línea en el tratamiento del dolor leve-moderado pudiendo asociarse con un AINE debido a su diferente mecanismo de acción. Dosis: 1g/6h (Dosis máxima 4g/día). Existe un riesgo de hepatotoxicidad sobre todo asociada a sujetos de edad avanzada, en niños pequeños, en pacientes con insuficiencia hepática, en casos de alcoholismo crónico, en pacientes que sufren malnutrición crónica y en pacientes que reciben inductores enzimáticos. Aporta alivio del dolor que comienza en 5 a 10 minutos después del comienzo de la administración. El efecto analgésico máximo se obtiene en 1 hora y la duración de este efecto normalmente es de 4 a 6 horas. Se aconseja no mezclar paracetamol con otros medicamentos ya que presenta problemas de estabilidad.

AINE: El mecanismo de acción común a todo el grupo de los analgésicos no opioides es la inhibición de la enzima cicloxigenasa (COX), como consecuencia se inhibe la formación de prostaglandinas tanto a nivel central como periférico. Tiene actividad analgésica, antitérmica y antiinflamatoria. En cuanto a la actividad analgésica existe un estrecho margen entre la dosis eficaz y la dosis techo, a partir de la cual no aumenta la efi-



cacia analgésica y sí la aparición de efectos adversos. Los AINES son el tratamiento de elección para el control del dolor, sin embargo han de usarse con precaución por su alta incidencia de efectos secundarios entre los que cabe destacar:

Toxicidad gastrointestinal: Por su efecto gastrointestinal que modifica la secreción y microcirculación de la pared gástrica. Los AINES ordenados de menor a mayor por su índice de gastrolesividad son: Inhibidores selectivos de la COX-2 (parecoxib, rofecoxib, celecoxib); Inhibidores preferenciales de la COX-2 (meloxicam); AINES clásicos (ibuprofeno, AAS, diclofenaco, indometacina, naproxeno, piroxicam).

Nefrotoxicidad: por necrosis papilar y enfermedad tubular intersticial, alteraciones hepáticas leves, efectos hematológicos y reacciones de hipersensibilidad. La nefropatía es especialmente grave en situaciones que comprometan la perfusión renal. Entre las circunstancias que pueden provocar nefrotoxicidad hay que tener máxima precaución en situaciones de hipovolemia, hipotensión intensa, insuficiencia cardíaca congestiva y cirrosis.

Ketorolaco trometamol: Posee mayor potencia analgésica que antiinflamatoria. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 30-40 minutos tras la administración endovenosa. La incidencia y severidad de complicaciones gastrointestinales puede incrementarse con el aumento de la dosis y la duración del tratamiento con ketorolaco trometamol solución inyectable por lo que se recomienda no más de dos días seguidos y a continuación pasar a la vía oral. Dosis: 0,5-1 mg/kg/4-6 horas. Por su toxicidad su utilización esta restringida.

Diclofenaco sódico: Elevada potencia antiinflamatoria, analgésica y antipirética. El efecto analgésico se instaura a los 15-30 minutos de la administración. Dosis: 75 mg/24h (IM máximo dos días).

Dexketoprofeno trometamol: Antiinflamatorio, analgésico y antipirético. El efecto analgésico es rápido con un máximo a los 45 minutos. La duración del efecto analgésico tras la administración de 50 mg es de 8 horas. Dosis: 50 mg/8-12horas (no más de dos días por vía intravenosa).

Metamizol magnésico: Analgésico y antipirético. Se debe tener especial precaución en la correcta administración por vía intravenosa para evitar las alteraciones cardiovasculares severas (hipotensión arterial) que pueden aparecer con una rápida administración intravenosa del medicamento.



Dosis: 2 g/6-8 horas. Es un medicamento del que no disponemos de datos de estabilidad combinado con otros fármacos analgésicos. Sin embargo hay hospitales que en sus protocolos de dolor agudo han configurado algunas mezclas de AINES, la más conocida es: suero fisiológico de 500 ó 1000 ml + 8 g de metamizol magnésico + 300 mg de tramadol + 30 mg de metoclopramida a pasar en 24h. A pesar de su uso tan frecuente no existen datos de estabilidad por lo que el Servicio de Farmacia no puede recomendar su uso.

Parecoxib: Se utiliza en el dolor postoperatorio a corto plazo. Es un inhibidor selectivo de la COX-2. Presenta un máximo en la concentración plasmática a los 30 minutos tras administración intravenosa. Dosis: Inicio: 40 mg IV/IM, posteriormente 20 mg IV/IM /6-12 horas (No sobrepasar 80 mg/día). El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) contraindican el uso de inhibidores de la COX-2 para pacientes que padezcan una enfermedad isquémica cardíaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan insuficiencia cardíaca grado II-IV.

ANALGÉSICOS OPIOIDES: Los opiáceos se clasifican en función de su efectividad en el tratamiento del dolor en mayores (o potentes) y menores (o débiles). Los primeros se caracterizan por carecer de techo farmacológico y tanto los mayores como los menores poseen tolerancia (acortamiento de la duración de acción o disminución de la intensidad de respuesta). Actúan a través de su unión a los receptores opiáceos que se encuentran tanto en sistema nervioso central como periférico. Los receptores opiáceos más importantes son los mu (μ), delta (δ) y kappa (κ). Estos receptores se encuentran tanto en el terminal sináptico como en el postsináptico. Cuando se une el receptor presináptico produce una inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores como glutamato, aspartato... y cuando se une al receptor postsináptico aumenta la actividad inhibitoria de la vía descendente. Entre los efectos secundarios cabe destacar: las náuseas y vómitos por estimulación de la zona gatillo, cambios de humor, cambios en la temperatura corporal, depresión respiratoria por su acción en el centro respiratorio, hipotensión, bradicardia, enlentecimiento del tránsito gastrointestinal, retención urinaria por aumento del tono del esfínter vesical, prurito por liberación de histamina. Debido al gran número de efectos secundarios se tiende a un tratamiento más conservador frente a una infrautilización de los opioides.



Opioides menores:

- Tramadol: agonista opioide de potencia intermedia, 7-8 veces menos potente que la morfina. Tiene una dosis techo que son 400 mg. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, las dosis analgésicas de tramadol no tienen efecto depresor respiratorio.
Dosis: 50 mg/8h

Opioides mayores:

- Morfina: La morfina es el opioide más utilizado, sin embargo la acumulación de sus metabolitos (morfina-3-glucuronido (M3G) y morfina-6-glucuronido (M6G)) suponen un riesgo al prolongar la duración de acción y los efectos adversos.

Dosis: PCA IV: carga: 0,05-0,1 mg/kg, infusión: 1-2 mg/h

Epidural: 2-6 mg/día

Intradural: 0,2-0,5 mg/día

Regla de dosificación: oral = 1, parenteral = 1/3, epidural = 1/7-10, subaracnoideo = 1/90-100.

Ha de tenerse en cuenta que al ser hidrófilo y utilizarse por vía epidural o intratecal permea en líquido cefalorraquídeo más que cualquier otro opiáceo (hasta 24 horas) y se extiende rostralmente por lo que tiene más riesgo de depresión respiratoria. La vía subcutánea e intramuscular tienen una absorción errática, por lo que tras la administración puede existir una variabilidad importante en el efecto. En ancianos, tras administración intravenosa, las concentraciones estarán aumentadas por reducción del compartimento central por lo que es necesario reducir y titular la dosis.

- Meperidina: Es 10 veces menos potente que la morfina (60-80 mg corresponden a 10 mg de morfina). Su principal metabolito, la norpetidina, tiene una potencia analgésica dos veces menor y su acumulación produce neurotoxicidad provocando la aparición de temblores, mioclonias, convulsiones (sobre todo en nafrópatas). Es el opiáceo más utilizado clásicamente en obstetricia. Se utiliza también en el tratamiento de los temblores postoperatorios.

Dosis: PCA IV: bolo 10-25 mg.

Parenteral: 0,5-1 mg/kg.

- Fentanilo: Potencia analgésica 80-100 veces superior a morfina. El inicio de acción es rápido, en 1-3 minutos pero la limitación es que la



duración del efecto es corta, 30 minutos, siendo mucho mayor el tiempo de eliminación (3,7 horas). Este contraste entre la duración de acción y la eliminación es debido a su liposolubilidad. Otra de sus limitaciones es el riesgo de provocar rigidez torácica y una mayor depresión respiratoria que la morfina.

Dosis: PCA IV: carga: 100 mcg, infusión 20 mcg/hora

Epidural: 1 mcg/kg

- Remifentanilo: Presenta una potencia similar al fentanilo (100 veces más que la morfina). Uso predominantemente en anestesia, para sedación, en cirugías poco dolorosas por su importante efecto estabilizador de la hemodinamia y para analgesia intravenosa en obstetricia en aquellas pacientes que tienen contraindicaciones para el uso de la analgesia epidural (escaso efecto sobre el bienestar fetal). Ventajas: corta duración. Desventajas: uso en perfusión continua, su uso se ha vinculado más que ningún otro opioide al desarrollo de hiperalgesia postoperatoria y mayor riesgo de cronificación del dolor agudo si no se rescata con otro opioide por ejemplo morfina. Riesgo de rigidez torácica y bradicardia.

Dosis en analgesia postoperatoria (se usa el peso magro): 0,025-0,2 mcg/kg/min.

- Metadona: La metadona es un agonista μ sintético de excelente absorción oral y rectal, elevada eficacia analgésica, larga duración de acción, sin metabolitos activos que puedan acumularse en caso de fallo renal, y disponibilidad de diversas formulaciones. Por otro lado, sus propiedades antagonistas del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) podrían tener un rol importante en reducir el desarrollo de tolerancia en pacientes tratados con otros opioides. Esto la hace una buena alternativa analgésica a la morfina en los pacientes con dolor oncológico, en los que la necesidad de aumento de analgesia opioide muchas veces va de la mano con la aparición de elementos de neurotoxicidad. Se usa para dolor crónico oncológico y no oncológico, y es útil en la rotación de opioides.
- Oxidodona iv: La oxidodona es un agonista opioide sin propiedades antagonistas y con afinidad por los receptores opiáceos kappa, mu y delta del cerebro y de la médula espinal. Sus efectos son similares a los de la morfina. Se considera más útil que la morfina para el dolor de tipo neuropático.



Dosis:

Vía intravenosa (perfusión): 2 mg/hora

Vía intravenosa (PCA): La dosis en bolas de 0,03 mg/kg se debe administrar en un tiempo mínimo de 5 minutos.

- Buprenorfina: La buprenorfina es un analgésico narcoantagonista sintético que presenta, junto a un poder analgésico análogo al de la morfina a las dosis recomendadas, un riesgo de dependencia física muy pequeño, inferior al de los demás analgésicos de su clase. Al ser agonista-antagonista no es posible hacer una reversión total de su efecto con naloxona por lo que debido a la depresión respiratoria que puede producir, hoy en día está en desuso.

Dosis: Parenteral: 0,3-0,6 mg/6-8 horas.

- Naloxona: Antagonista puro de los receptores opioides cuya principal indicación es el rescate del paciente en caso de efectos tóxicos severos como depresión respiratoria o hipotensión. Revierte mejor los efectos de los agonistas puros, y sólo parcialmente los agonistas-antagonistas como buprenorfina. La dosis empleada habitualmente es de 5-10µg/kg, que se puede repetir a los 2-3 minutos hasta lograr el efecto deseado. Como su vida media es corta (1 hora), se debe dejar una perfusión continua de 2.5 µg/kg/h cuando la intoxicación es producida por un opioide de vida media larga.

b) Coadyuvantes

Son compuestos de baja potencia analgésica que, combinados con opioides, permiten reducir los requerimientos de éstos y mejorar su perfil de efectividad y seguridad. Se indican en dolor moderado a severo, con características neuropáticas, así como también para pacientes con depresión asociada, y finalmente, en casos de alta sospecha de tolerancia o fenómeno de hiperalgesia asociada.

Corticoides: La eficacia en el alivio del dolor canceroso es ampliamente reconocida, particularmente en el dolor óseo, el relacionado con la compresión nerviosa o de la médula espinal o la cefalea por aumento de la presión intracraneal debido a edemas peritumorales. Los esteroides alivian el dolor y reducen la cantidad de narcótico necesario.

Benzodiacepinas: Actúan sobre el GABA, que es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central, concretamente sobre el receptor GABA A.



Son medicamentos muy utilizados como adyuvantes pues tienen la capacidad de disminuir la ansiedad, actuar como miorelajantes y favorecer el sueño. Su acción no posee efecto antiálgico directo pero la mejoría a nivel emotivo contribuye al alivio del dolor. Contraindicados en pacientes con función respiratoria deprimida (EPOC) y en los SAOS (pacientes con apneas obstructivas del sueño).

- Midazolam: Posee una vida media corta, tiene acción rápida y carece de metabolitos activos. Dosis: 7,5 mg/día
- Diazepan: Vida media larga. Posee mayor efecto miorelajante y ansiolítico.

Acido zoledrónico: Son análogos inorgánicos de los pirofosfatos e inhiben la resorción ósea promovida por los osteoclastos. Su indicación es el dolor por metástasis óseas, además de la hipercalcemia tumoral. Dosis: 4 mg

Haloperidol: Es un potente antagonista de los receptores dopaminérgicos cerebrales, y por consiguiente, está clasificado entre los neurolepticos de gran potencia. Haloperidol no posee actividad antihistamínica ni anticolinérgica. Efecto antiemético, menos potente que droperidol. Dosis: 0,5-5 mg/día

Ketamina: La ketamina ejerce su efecto al modular la acción de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), los cuales han sido involucrados en los procesos de amplificación de la señal dolorosa en un fenómeno conocido como sensibilización central. Además su utilización ayuda a controlar efectos adversos relacionados con la administración de opioides como la tolerancia y la hiperalgesia, lo que se denomina analgesia preventiva. Posee un efecto analgésico de aproximadamente tres horas, un efecto ahorrador de opioides y varios rangos de uso.

Dosis:

Subcutánea: 1 mg/kg/día

Intravenosa: 600 mg/día

Infusión intravenosa: 0,02-0,05 mg/kg/6 horas

N-butilbromuro de hioscina: Ejerce una acción espasmolítica sobre el músculo liso de los tractos gastrointestinal, biliar y génito-urinario. Debido a su estructura de derivado de amonio cuaternario, no pasa al sistema nervioso central y en consecuencia no se presentan efectos secundarios anticolinérgicos a nivel del sistema nervioso central.

Dosis: 20-40 mg/6h (Dosis máxima: 1,5 mg/kg).



c) Anestésicos locales

Los anestésicos locales son utilizados en la abolición del dolor mediante bloqueo de la conducción neuronal, proporcionando de manera local anestesia quirúrgica y analgesia para el dolor agudo. Bloquean de forma específica, temporal y reversible la conducción nerviosa, sin alterar la conciencia del paciente. Los pacientes con dolores musculoesqueléticos o neuropáticos son los más beneficiados por el uso en bloqueos analgésicos con anestésicos locales, solos o combinados con corticoesteroides. Existen actualmente varios estudios que tratan de estudiar el efecto de la administración perioperatoria de anestésicos locales intravenosos para la disminución de la hiperalgesia y del dolor postoperatorio, fundamentalmente, estudios con lidocaína.

3. Vías de administración: indicaciones y contraindicaciones

3.1 Vía intravenosa (IV)

En los pacientes hospitalizados con dolor severo, clásicamente se inicia el tratamiento con la vía parenteral por su rapidez en el comienzo de la analgesia, siendo para la vía intravenosa (IV) de 10-15 minutos y para la vía subcutánea (SC) de 30-60 minutos, la vía intramuscular (IM) es similar a la sc y no suele utilizarse. Aunque los efectos analgésicos aparecen rápidamente, la duración de la analgesia de una dosis en bolo frecuentemente es de corta duración.

Existen situaciones en las que la vía normal de administración no es posible o no es adecuada. Para estos casos se pueden emplear otras vías alternativas que mejoran la eficacia terapéutica, minimizan los efectos secundarios y aumentan la facilidad de la administración incrementando de esta forma la satisfacción del paciente.

Las complicaciones más frecuentes de uso de esta vía son el embolismo tanto gaseoso, por introducción de aire en la vena, como graso, por uso de sustancias oleosas, la flebitis, la toxicidad y la infección.

Una modalidad de administración IV que se utiliza en el tratamiento del síndrome del dolor regional complejo tipo I y diversas neuralgias, es el **Bloqueo regional endovenoso**, la técnica consiste en inyectar de forma endovenosa con torniquete el fármaco a utilizar (sistema similar a la anestesia endovenosa). La guanetidina es el más popular, y se puede aplicar tanto al miembro superior como inferior (cinco o seis sesiones en intervalos de una semana). La guanetidina produce en un primer tiempo una



depleción de noradrenalina preganglionar (vasoconstricción) y, posteriormente, evita su recaptación en las membranas sinápticas y vasculares con bloqueo del tono simpático prolongado (vasodilatación).

- Miembro superior: 10-15 mg de guanetidina en 30 ml de suero salino fisiológico y 20 mg de lidocaína.
- Miembro inferior: 20 mg de guanetidina en 30 ó 40 ml de suero salino fisiológico y 30 mg de lidocaína. Se mantiene el torniquete durante 15 ó 20 minutos.

3.2 Vía intramuscular (IM)

La aguja atraviesa la piel y llega hasta el músculo, en cuyo seno deposita el fármaco, que se absorbe por los capilares del mismo. El depósito de una cantidad de líquido en el espacio intersticial provoca en sí mismo dolor, tanto mayor cuanto mayor sea el volumen depositado. Este dolor puede aumentar según la naturaleza química del producto, su pH y otros factores como la naturaleza de los excipientes. Dado que las sustancias oleosas no pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo esta vía es de elección para los fármacos liposolubles que no pueden administrarse por vía oral. Para disminuir el dolor y mejorar la absorción, es preferible usar un músculo ancho y con gran masa muscular, por lo que las localizaciones idóneas son el cuadrante superoexterno de las nalgas (en músculo glúteo), cara anterior del muslo (cuádriceps) y cara externa del brazo (músculo deltoides). Igualmente, es útil la actividad del músculo elegido y la aplicación de calor local para mejorar la absorción.

En el periodo postoperatorio inmediato la absorción de los fármacos por vía IM puede estar modificada, debido entre otras causas, al descenso de la circulación periférica, del flujo sanguíneo en la zona de inyección, de la actividad muscular y de la zona para la inyección.

Las complicaciones de uso de esta técnica más frecuentes son el absceso intramuscular, el depósito erróneo en una vena o arteria y la neuritis por depósito o abordaje directo de un nervio.

4. Uso de reservorios y dispositivos: sistema PCA, reservorio subcutáneo tipo Port-a-cath

La analgesia controlada por el paciente (PCA-patient controlled analgesia) requiere el uso de sistemas automáticos de liberación que permitan a los

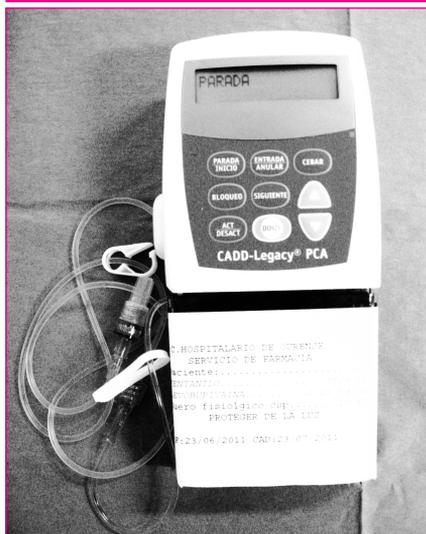


pacientes administrarse dosis de un analgésico según sus necesidades. Actualmente se utiliza la PCA para el dolor postoperatorio en forma sistemática. Los dispositivos de PCA son programados por el profesional sanitario para aplicar una cantidad específica de medicación en respuesta a cada solicitud del paciente. También es posible coadministrar una infusión “de base” continua, independiente de las dosis en bolo controladas por el paciente. Las dosis en bolo se limitan a un 'intervalo de interrupción' programado, dentro del cual las posteriores solicitudes son ignoradas, o bien sólo se permite un límite acumulativo de dosis durante un intervalo establecido, por ejemplo una o más horas. Las dosis en bolo se ajustan para evitar la sobredosificación, pero manteniendo las concentraciones en sangre del analgésico. Las dosis de opiáceos se administran habitualmente por vía intravenosa y su frecuencia se controla para cada paciente dentro de los límites de seguridad del sistema de liberación. Aunque durante muchos años la analgesia controlada por el paciente ha sido el “gold standard” en el manejo del dolor agudo, existen numerosos problemas con su uso como son las interrupciones en la analgesia o los potenciales errores con la medicación. Sin embargo la administración intermitente de analgésicos por parte de la enfermería conduce a un control del dolor errático y escaso comparado con la analgesia controlada por el paciente por vía intravenosa (PCA IV), ya que existe una pérdida de tiempo debido a que el paciente debe avisar a la enfermera cuando siente dolor, ésta ir a mirar a su hoja de tratamiento para ver que tiene pautado, prepararlo para finalmente administrarlo.

El termino “analgesic gap”, que son periodos de tiempo en los que el control del dolor es inadecuado como resultado de falta de efectividad de los analgésicos, retrasos en la administración y episodios anticipados de dolor severo, se reducen con la PCA IV ya que es el paciente el que ejerce directamente el control del dolor administrando una dosis cuando es preciso. En este tipo de analgesia es necesario un tiempo de no administración de analgesia para prevenir dosis excesivas. La PCA IV optimiza la eficacia analgésica permitiendo que el paciente sea quien determine sus necesidades analgésicas y consecuentemente la dosis, evitando los picos y valles, cuando el personal de enfermería es el responsable de la administración, por tanto es la que tiene unos ratios más altos en cuanto a eficacia, seguridad y satisfacción del paciente, como demuestra un estudio de Hudcova et al. en el que se revisan los ensayos controlados aleatorios de PCA versus analgesia convencional.



Figura 1. Sistema PCA



Los sistemas de PCA pueden utilizarse por vía endovenosa o bien en las técnicas de analgesia regional, ya sean bloqueos centrales o periféricos. Las principales complicaciones que surgen del uso de la PCA por vía endovenosa son: flebitis, bacteriemia, limita la movilidad del paciente lo que conduce a recuperaciones más lentas y la posibilidad de que surgan más complicaciones postoperatorias. La analgesia controlada por el paciente epidural (PCEA) da lugar a una analgesia rápida sin exposición sistémica a los fármacos. Permite al igual que la PCA IV que sea el propio paciente el que se administre una dosis de analgesia cuando lo necesite. A través de la vía epidural se pueden administrar tanto opioides como anestésicos locales lo que es una opción para aquellos pacientes sensibles a los efectos secundarios de los opioides. La analgesia regional controlada por el paciente (PCRA) incluye una variedad de técnicas que permiten un buen control del dolor sin exposición sistémica a los fármacos y que se diferencian en la localización del catéter y en el dispositivo de administración. La analgesia puede ser directamente liberada en la incisión quirúrgica, intraarticular o perineural.

En la actualidad existen otras modalidades para los sistemas PCA que son menos invasivas y tienen un régimen de dosificación simplificado comparado con la vía intravenosa. Incluyen los sistemas de administración transdérmica, sublingual, inhalado, intranasal y oral. Todas estas



opciones reducen el riesgo de complicaciones derivadas de la vía intravenosa, y favorecen la movilidad del paciente.

El acceso vascular permanente ha adquirido, hoy en día, gran importancia para el manejo de los pacientes subsidiarios de tratamiento endovenoso prolongado. Estos sistemas consisten en unos catéteres de silicona o poliuretano cuyo extremo distal se posiciona en el punto de unión de la vena cava superior con la aurícula derecha y cuyo extremo proximal se conecta a un dispositivo insertado en un bolsillo subcutáneo generalmente en la pared anterior del tórax. Esto proporciona un acceso sencillo, seguro y permanente al sistema vascular para la realización de tratamientos endovenosos prolongados. Son utilizados para la administración de quimioterapia, alimentación parenteral, hemodiálisis o infusión de fármacos.

Figura 2. Port-a-cath



El uso de estos dispositivos elimina los problemas derivados del acceso venoso periférico repetido, aunque no está exento de complicaciones. En cuanto a las complicaciones tempranas cabe destacar el funcionamiento anómalo del catéter y neumotórax. Dentro de las complicaciones tardías están las migraciones tanto del catéter como del reservorio, infecciones, trombosis, obstrucciones por componentes sanguíneos, por precipitación de medicamentos, fragmentos de silicona o acodamiento del catéter y extravasaciones.

Estos dispositivos ofrecen la posibilidad de múltiples y frecuentes inyecciones a largo plazo, así como la extracción de sangre de una mane-



ra menos cruenta. Estéticamente son bien aceptados y, además de mejorar la calidad de vida de los pacientes, no compromete la realización de sus actividades cotidianas dada su capacidad de uso extrahospitalario. Existe por tanto, una buena relación coste-beneficio, ya que se consiguen menores tiempos de hospitalización y por tanto menores costes.

5. Estabilidad mezclas intravenosas

Algunas de las mezclas de analgésicos utilizadas en el abordaje del dolor por vía intravenosa y sus estabildades son:

Mezcla	Diluy.	T ^a	P/L	Env.	T ^o	Ref.
Cloruro mórfico (40 mg) + Parecoxib (80 mg) + Metoclopramida clorhidrato (30 mg)	S.F c.s.p 48 ml	25°C	No	Infusor Baxter®	48 h	17
Meperidina (400 mg) + Parecoxib (80 mg) + Metoclopramida clorhidrato (30 mg)	S.F c.s.p 48 ml	25°C	No	Infusor Baxter®	48h	17
Tramadol (300-400 mg) + Parecoxib (80 mg) + Metoclopramida clorhidrato (30 mg)	S.F c.s.p 48 ml	25°C	No	Infusor Baxter®	48 h	17
Paracetamol (1 g) + Ketoprofeno (100 mg)	-	25°C	No	VID*	48 h	18
Paracetamol (1 g) + Tramadol (100 mg)	-	25°C	No	VID*	24 h	19
Paracetamol (1 g) + Ketoprofeno (100 mg) + Tramadol (100 mg)	-	25°C	No	VID*	24 h	19
Ketoprofeno (100 mg) + Tramadol (100 mg)	S.F c.s.p 100 ml	25°C	No	VID	24 h	19
Tramadol (500 mg) + Ketorolaco (150 mg) + Metoclopramida (50 mg) + Ranitidina (50 mg)	S.F c.s.p 100 ml	25°C	No	-	48 h	20
Tramadol (100-400 mg) + N-butilbromuro de hioscina (40-80 mg)	S.F c.s.p 60 ml	25°C	Si	PP	7 días	15
Cloruro mórfico (20-120 mg) + N-butilbromuro de hioscina (40-80 mg)	S.F c.s.p 60 ml	25°C	Si	PP	15 días	16
Tramadol (400 mg) + Ketorolaco trometamol (60 mg) + Metoclopramida (10 mg) + Sulfato magnésico (4 g)	S.F c.s.p 52 ml	25°C	Si	VID	48 h	26
Droperidol (0,05 mg/ml) + Ketamina (1 mg/ml) + Fentanilo citrato (10 µg/ml)	S.F	25°C	Si	VID	30 días	21
Fentanilo citrato (20-40 µg/ml) + Midazolam hidrocioruro (0,1-0,5 mg/ml)	G5%	23-25°C	No	VID	3 h	25
Ketoprofeno (0,95 mg/ml) + Tramadol hidrocioruro (0,97 mg/ml)	S.F	20-24°C	No	VID	24 h	19



Mezcla	Diluy.	T ^a	P/L	Env.	T ^o	Ref.
Ketorolaco trometamol (2 mg/ml) + Tramadol hidrocloreuro (20 mg/ml)	S.F	25°C	No	PVC	7 días	22
Ketorolaco trometamol (10 mg/ml) + Tramadol hidrocloreuro (33,3 mg/ml)	-	25°C	No	PP	7 días	22
Tramadol hidrocloreuro (8,33 mg/ml) + Haloperidol lactato (0,208 mg/ml)	S.F	25°C	Si	PP	15 días	23
Tramadol hidrocloreuro (33,33 mg/ml) + Haloperidol lactato (0,625 mg/ml)	S.F	25°C	Si	PP	15 días	23
Tramadol hidrocloreuro (8,33 mg/ml) + Haloperidol lactato (0,208 mg/ml)	S.F	4°C	Si	PP	15 días	23
Tramadol hidrocloreuro (33,33 mg/ml) + Haloperidol lactato (0,625 mg/ml)	S.F	4°C	Si	PP	15 días	23
Tramadol hidrocloreuro (1 mg/ml) + Droperidol (0,025 mg/ml)	G5%	2-8°C	Si	PE	32 días	24

*La mezcla se realiza en el propio envase de paracetamol, en este caso los estudios se realizan con *Perfalgan*®. DILUY.= Diluyente, T^a= Temperatura, P/L= Protección de la luz, ENV.= Envase, T^o= Tiempo de estabilidad, REF.= Referencia bibliográfica, SF= Suero Fisiológico, G5%= Suero glucosado 5%, PVC= cloruro de polivinilo, PP = polipropileno, PE = polietileno, VID = vidrio

Referencias Bibliográficas:

1. Heitz, James W; Witkowski, Thomas A; Viscusi, Eugene R. New and emerging analgesics and analgesic technologies for acute pain management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009 Oct;22(5):608-17.
2. Polomano RC, Rathmell JP, Krenzschek DA, Dunwoody CJ. Emerging trends and new approaches to acute pain management. *J Perianesth Nurs.* 2008 Feb;23(1 Suppl):S43-53.
3. Nemeck K, Cihal P, Timin E, Kamyar MR, Lemmens-Gruber R. Evidence-based intravenous pain treatment with analgesic infusion regimens. *Arzneimittelforschung.* 2010;60(5):256-61.
4. Patanwala AE, Keim SM, Erstad BL. Intravenous opioids for severe acute pain in the emergency department. *Ann Pharmacother.* 2010 Nov;44(11):1800-9. Epub 2010 Oct 26.
5. Chaparro Gómez LE, Calvache España JA, Arbeláez León LM. Coadjuvant analgesics for cancer pain: using the clinical queries PubMed tool. *Cir Cir.* 2010 Mar-Apr;78(2):185-90.
6. Palmer PP, Miller RD. Current and developing methods of patient-controlled analgesia. *Anesthesiol Clin.* 2010 Dec;28(4):587-99.
7. Gommers D, Bakker J. Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. *Crit Care.* 2008;12 Suppl 3:S4. Epub 2008 May 14.



8. Viscusi ER. Patient-controlled drug delivery for acute postoperative pain management: a review of current and emerging technologies. *Reg Anesth Pain Med*. 2008 Mar-Apr;33(2):146-58.
9. Borgeat A, Aguirre J. Update on local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010 Aug;23(4):466-71.
10. Mercadante S. Intravenous patient-controlled analgesia and management of pain in post-surgical elderly with cancer. *Surg Oncol*. 2010 Sep;19(3):173-7. Epub 2010 Apr 9.
11. E. Freire, A. De la Iglesia, C. Rodríguez, M.A. López, M. González, R. Peleteiro, M.A. Camba. Reservorios venosos centrales totalmente implantables, tipo Port-A-Cath, en pacientes oncológicos: Revisión de complicaciones.
12. Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;101:1738-1749.
13. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Analgesia opioide controlada por el paciente versus analgesia opioide convencional para el dolor postoperatorio (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
14. M. Gómez Fernández, R. Martín Martín, A. Romero Rapado, J.J. Cuello Azcárate, E. García Hernández, J.L. González Rodríguez, M.S. Vega Cruz. Análisis retrospectivo de las complicaciones asociadas a los dispositivos implantables intravasculares. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16(5): 279-283.
15. Emilia Barcia, Alicia Martín, María Luz Azuara, Yolanda Sánchez and Sofía Negro. Tramadol and hyoscine N-butyl bromide combined in infusion solutions: compatibility and stability. *Supportive Care in Cancer*, 2007, Volume 15, Number 1, Pages 57-62.
16. Emilia Barcia, Rodrigo Reyes, M^a Luz Azuara, Yolanda Sánchez and Sofía Negro. Stability and compatibility of binary mixtures of morphine hydrochloride with hyoscine-n-butyl bromide. *Supportive Care in Cancer*, 2005, Volume 13, Number 4, Pages 239-245.
17. P. Acin, C. Bono, R. Martínez, A. Faci, E. Facorro, I. Manzanares, M^a J. Velamazán, M^a. Sanz, E. Pastor. Estabilidad de parecoxib en dilución con otros fármacos y administración en perfusión continua IV para el control del dolor postoperatorio. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2007;3:185-193.
18. Nicolas K Kambia, Michel Luyckx, Thierry Dine, Therese Dupin-Spriet, Bernard Gressier, Claude Brunet. Stability and compatibility of paracetamol injection admixed with ketoprofen. *EJHP Science* 2006;12(4): 81-84.
19. David Balayssac, Lise Badaroux, Celine Rodier, Valerie Sautou-Miranda, Jean Erienne Bazin, Jean Chopineau. Compatibility and stability of parenteral analgesic admixtures for multimodal analgesia. *EJHP Science* 2009;15(4):78-82.
20. J. Cabrera, M. Mancuso, F. Cabrera-Fránquiz, J. Limiñana, A. Díez. Estabilidad y compatibilidad de la mezcla tramadol, ketorolaco, metoclopramida y ranitidina en una solución para perfusión intravenosa. *Farm Hosp*. 2011;35(2):80-83.



21. Lee DKT, Wang DP, Harsono R, Wong CY. Compatibility of fentanyl citrate, ketamine hydrochloride, and droperidol in 0.9% sodium chloride injection stored in polyvinyl chloride bags. *Am J Health-Syst Pharm* 2005 ;62: 1190-1192.
22. Lin TF, Lin FS, Chou WH, Yeh YC, Lin CP, Fan SZ, Sun WZ. Compatibility and stability of binary mixtures of ketorolac tromethamine and tramadol hydrochloride injection concentrate and diluted infusion solution. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2010; 48, 3: 117-121.
23. Negro S, Martin A, Azuara ML, Sánchez Y, Barcia E. Stability of tramadol and haloperidol for continuous infusion at home. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 192-199.
24. Lebitasy M, Hecq JD, Vanbeckbergen D, Jamart J, Galanti L. Long-term stability of tramadol hydrochloride and droperidol mixture in 5% dextrose infusion polyolefin bags at 5 +/- 3°C. *Ann Pharm Fr* 2009;67: 272-277.
25. Bhatt-Mehta V, Johnson CE, Leininger N, Agarwal M. Stability of fentanyl citrate and midazolam hydrochloride during simulated intravenous coadministration. *Am J Health-Syst Pharm* 1995;52: 511-513.
26. V Di Stefano, R Pitonzo, S. Bavetta, P Polidori, MG Sidoti. Chemical stability of tramadol hydrochloride injection admixed with selected pain drugs. *International Journal of Pharmaceutical Investigation* 2011;1 (1): 48-52.

Capítulo

18

Mezclas analgésicas en el abordaje neuroaxial (SNC): Vía epidural y vía intratecal

Javier Arias Delgado

*Responsable del Servicio de Farmacia
(CO.SA.GA., Ourense).*

María Isabel Segado Jiménez

*Facultativo Especialista de Área en Anestesiología, Reanimación
y Terapéutica del Dolor (Hospital de Verín, Ourense).*

Juan Jesús Varela Correa

*Jefe de Sección del Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Ourense).*

María José López Otero

*Responsable del Servicio de Farmacia
(Centro Médico El Carmen, Ourense).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Vía epidural
- 3. Vía intratecal
- 4. Fármacos utilizados en el abordaje neuroaxial
 - 4.1 Anestésicos locales
 - 4.2 Opiáceos
 - 4.3 Ziconotide
 - 4.4 Coadyuvantes
- 5. Mezclas analgésicas y estabilidad
 - 5.1 Fórmulas magistrales
- 6. Dispositivos de administración
 - 6.1 Sistemas externos
 - 6.2 Sistemas internos
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

El término analgesia neuroaxial se refiere a técnicas en las que se administran fármacos analgésicos en la proximidad de la médula espinal, bien sea intratecalmente o vía epidural, por medio de un bolo o una perfusión. Hace unos 100 años las técnicas neuroaxiales se desarrollaron únicamente como anestesia espinal pero desde entonces han ido evolucionando y ahora incluyen un amplio abanico de técnicas de administración de diversos medicamentos para proporcionar anestesia y analgesia en el dolor agudo y crónico. En este capítulo se describirán brevemente las técnicas de administración de medicamentos por vía epidural e intratecal, los dispositivos disponibles para administrarlos, las familias de medicamentos y las mezclas de los mismos más utilizadas por vía neuroaxial.

2. Vía epidural

La administración de fármacos por vía epidural consiste en inyectar o perfundir el fármaco en los tejidos grasos que rodean la duramadre. En los últimos años se ha incrementado mucho su uso sólo para la analgesia/anestesia en cirugía sino también para el tratamiento del dolor agudo y crónico en pacientes oncológicos y no oncológicos. La analgesia epidural ha demostrado reducir el estrés psicológico perioperatorio, lo que se traduce en un descenso del número de complicaciones perioperatorias, una disminución de la hiperalgesia postoperatoria, un mayor confort del paciente y por tanto, un aumento en la calidad asistencial.

Hoy por hoy ha aumentado mucho el número de fármacos que se utilizan por vía epidural y además de los grupos tradicionales —opiáceos (OP) y anestésicos locales(AL)—, se han añadido al arsenal terapéutico un gran número de fármacos coadyuvantes. Estos fármacos al administrarse conjuntamente con el anestésico local u opiáceo se comportan de una forma sinérgica con lo que se reduce la necesidad de dosis de los mismos lográndose un mayor efecto analgésico con un perfil mucho más favorable de efectos adversos.

Por todo lo anterior, actualmente la vía epidural se ha convertido en la vía de elección para el tratamiento del dolor postoperatorio en C. Gineco-obstétrica, C. Cardiovascular, C. Torácica, C. Abdominal y Traumatológi-



ca. La colocación del catéter se puede hacer pre o postoperatoriamente, según protocolo, aunque lo ideal es comprobar antes la correcta colocación y funcionalidad inyectando anestésicos locales con adrenalina. Parece claro que la vía epidural usando mezclas de baja concentración de opioides con anestésicos locales de nueva generación es superior a la vía intravenosa incluso en PCA —analgesia controlada por el paciente— atendiendo a su elevada seguridad, acortamiento de la estancia hospitalaria, disminución de complicaciones postoperatorias, calidad para el paciente, etc.

Los efectos secundarios de esta vía son escasos y dependen sobre todo de las características de los fármacos que se infunden y de las características anatómicas del espacio epidural del paciente. Así, en el caso de los opioides influirán su liposolubilidad, su estado de ionización, su peso molecular y el grosor de la duramadre en la posibilidad de difusión del mismo a vía sistémica. De este modo, un opiáceo altamente lipofílico como es el fentanilo puede producir un ascenso de la concentración plasmática más rápida incluso que la vía IM contribuyendo así a un inicio de acción muy rápido y a una brusca hipotensión arterial secundaria al bloqueo simpático. El riesgo de depresión respiratoria existe y es mayor con los opioides más hidrosolubles debido a su difusión al centro de control respiratorio. Altas dosis de opiodes por esta vía producen también prurito sobre todo con morfina.

3. Vía intratecal

La administración intratecal de fármacos consiste en infundir el fármaco directamente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Esta vía se viene utilizando para aliviar el dolor oncológico intratable desde hace tres décadas. La principal ventaja de esta vía es que con menores dosis de fármaco se alcanza una analgesia efectiva, con un perfil de toxicidad menor y además se pueden administrar fármacos que por su inactivación a nivel parenteral o por su imposibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica no se podrían administrar por otra vía.

A pesar del creciente interés por su utilización, existen pocos estudios de calidad contrastada que estudien el uso de fármacos y sobre todo combinaciones de fármacos por esta vía. Así, los únicos fármacos aprobados para uso por vía intratecal por la EMEA y la FDA son el baclofeno para



dolor espástico intratable y el ziconotide para dolor crónico refractario; la morfina por vía intratecal solo ha sido aprobada por la FDA. Cualquier otra droga o combinación de drogas usada por esta vía para el tratamiento del dolor debería tramitarse como uso compasivo.

4. Fármacos utilizados en el abordaje neuroaxial

4.1 Anestésicos locales

Durante más de 30 años la bupivacaína fue el patrón de oro de los anestésicos locales administrados por vía espinal. La bupivacaína comercial es una mezcla racémica equimolar de su enantiómero S(-) levobupivacaína y R(+) dexbupivacaína. Su uso tiene como principales limitaciones la toxicidad cardiológica, neurológica a nivel del SNC y el bloqueo motor. Por ello, empezaron a surgir nuevos fármacos con mejor perfil de seguridad.

Estudios en modelos animales han demostrado que, de los dos enantiómeros de la bupivacaína, la S(-) levobupivacaína (L-bupivacaína) es considerablemente menos tóxico que la R(+) dexbupivacaína y menos tóxica que el consiguiente enantiómero R(-). Por eso los nuevos anestésicos locales usados en la clínica, ropivacaína y levobupivacaína, son S(-) estereoisómeros químicamente puros.

El lugar de acción de estos anestésicos locales son los canales de Na⁺ de las neuronas produciendo una inhibición reversible de las mismas y un bloqueo de la propagación del potencial de acción. La toxicidad cardiovascular y del SNC asociada a estos fármacos se debe a que si el fármaco pasa a la circulación sistémica en dosis elevadas inhibe otros canales de voltaje y enzimas intracelulares. El SNC es más sensible a los anestésicos locales que el sistema cardiovascular por eso los primeros síntomas en aparecer tras inyección intravascular accidental son los neurológicos (escalofríos, temblores, convulsiones, depresión del SNC, hiperventilación y coma). A nivel cardiovascular producen inicialmente taquicardia e hipertensión seguida de depresión miocárdica.

En cuanto a potencia analgésica, numerosos estudios sugieren una potencia bupivacaína racémica > L-bupivacaína > ropivacaína y que su potencia se ve reducida cuando se añade un opiáceo como fentanilo. Sus pautas posológicas son:

- Bupivacaína intratecal: Dosis de 3-11 mg/día, se recomienda no sobrepasar 15 mg/día.



- Levobupivacaína. La dosis normal es una perfusión 12,5-18,75 mg/h para fines no obstétricos y en analgesia epidural 5-12,5 mg/h. Dosis máxima recomendada de 400 mg en 24 horas.
- Ropivacaína: Para dolor agudo y dolor postoperatorio se suele administrar inicialmente un bolo de 10 o 20 mg y continuar con una perfusión epidural de 12-28 mg/h.

Aunque es muy difícil comparar la toxicidad de los tres fármacos en humanos, se ha demostrado que ropivacaína y levobupivacaína son significativamente menos tóxicos que bupivacaína. Por otro lado, tampoco existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a toxicidad entre ropivacaína y levobupivacaína a nivel de SNC, aunque a nivel cardiovascular levobupivacaína es más tóxica que ropivacaína.

4.2 Opiáceos

Las primeras experiencias publicadas sobre administración de opioides vía epidural datan de la década de los 80. Los analgésicos opioides se suelen combinar con anestésicos locales mejorando la calidad analgoanestésica y disminuyendo el grado de bloqueo motor. Desde hace años y hasta hace muy poco la morfina era el patrón oro de los opiáceos epidurales para analgesia obstétrica y en cirugía mayor pero además de ésta se utilizan cada vez más otros opiáceos como el fentanilo.

- **Morfina:** La principal ventaja del uso de morfina es su elevada vida media a nivel epidural. Su efecto analgésico se debe principalmente a su acción espinal tras su difusión al LCR atravesando la duramadre y uniéndose a los receptores de opiáceos en el asta dorsal de la medula espinal. Pero, además, de forma secundaria tiene también acción supraespinal debido a su difusión sistémica. Comparada con otros opiáceos la morfina es más hidrosoluble con lo que su paso por la duramadre es lento. A pesar de esto, debido al bajo volumen de distribución del LCR, su concentración en este fluido es de 100-200 veces mayor que en plasma. Los niveles más altos de morfina en LCR se alcanzan tras una o dos horas de su administración lo que prolonga en gran medida la duración de la analgesia.

Actualmente se tiende a sustituir la morfina por opiáceos mas lipofílicos como el fentanilo debido a que producen menos efectos adversos neurológicos como la sedación y la depresión respiratoria. El peligro de depresión respiratoria con la morfina epidural puede ocurrir a los 30-90



minutos debido a su absorción sistémica y de forma retardada 6-18h debido a su difusión rostral desde el LCR. Por ello es importante minimizar la dosis y realizar un seguimiento cuidadoso cuando administramos morfina epidural.

A nivel intratecal, la morfina a dosis de 100-200 μg puede producir una analgesia de 24 h de duración en contraposición con otros opioides más lipofílicos cuyo efecto dura de 2 a 3 horas. Esto convierte a la morfina sin conservantes en un fármaco poco idóneo para la analgesia de pacientes candidatos a cirugía ambulatoria, sin embargo, es muy valorado en pacientes con dolor crónico que pueden portar un reservorio intratecal con cantidades limitadas de fármaco.

Una regla rápida para dosificar morfina por vía epidural e intratecal a un paciente es: 10 mg de morfina iv = 1 mg morfina epidural = 0.1 mg morfina Intratecal.

- **Fentanilo:** Se ha demostrado que el fentanilo administrado por vía epidural en pacientes obstétricas posee selectividad medular. En el resto de los pacientes, tras su administración en bolos, parece comportarse igual que en las pacientes obstétricas, mientras que si se administra como perfusión continua, el efecto analgésico conseguido es igual que por vía IV aunque reduce la cantidad de anestésico local para lograr la analgesia.

Intratecalmente, el fentanilo es uno de los fármacos más utilizados ya que produce un efecto analgésico espinal muy rápido debido a su elevada lipofilia y a su bajo perfil de efectos adversos pues por esta vía la difusión sistémica es mucho menor. También logra disminuir la dosis de anestésicos locales y consigue un efecto analgésico mucho más prolongado que la misma dosis administrada por vía IV.

- **Otros opiáceos:** Se han utilizado todos los opioides disponibles para lograr analgesia espinal aunque no existen estudios detallados sobre su uso. Cabe destacar que no se recomienda el uso continuado de meperidina debido a que su metabolito se acumula en el espacio epidural.

La metadona se ha utilizado por vía epidural a pesar de su larga vida media que puede desembocar en acumulación plasmática y presencia de efectos secundarios supraespinales. A pesar de esto se ha utilizado con buenos resultados metadona por vía epidural ya que se ha comprobado que posee una buena acción espinal intrínseca y que produce una analgesia de buena calidad tanto por vía intravenosa como epidural.



Características de los opioides vía epidural

Opioide	Liposol	Dosis	Inicio (min)	Pico (min)	Duración (horas)	Perfusión
MORFINA	1	2 - 5 mg	15 - 30	60 - 90	4 - 24	0,2 - 0,4 mg/h
HIDROMORFONA	1,5	0,75 - 1,5 mg	10 - 15	20 - 30	6 - 18	0,1 - 0,2 mg/h
MEPERIDINA	30	25 - 75 mg	5 - 10	15 - 30	4 - 6	5 - 20 mg/h
METADONA	80	1 - 5 mg	10 - 15	15 - 20	6 - 10	0,3 - 0,5 mg/h
FENTANILO	600	50 - 100 µg	5 - 10	10 - 20	1 - 3	25 - 50 µg/h

LIPOSOL: Liposolubilidad

4.3 Ziconotide

El mecanismo de acción de Ziconotide es el bloqueo selectivo reversible de los canales de calcio de tipo N. Este bloqueo inhibe la liberación presináptica de neurotransmisores y neuropéptidos en las neuronas sensitivas, lo que produce analgesia.

El uso de ziconotide está indicado por vía intratecal para el tratamiento de dolor severo. Los principales efectos adversos observados tras su administración van de leves (náuseas, somnolencia, astenia, nistagmus) a graves (ideas de suicidio, psicosis, confusión grave) y se relacionan con la dosis utilizada, por ello se debe titular la dosis comenzando por 2,4 µg día e incrementar 1,2-2,4 µg cada 2 días hasta un máximo diario de 21,6 µg. La máxima concentración de solución a introducir en la bomba será de 100 µg/ml siendo la concentración normalmente introducida de 25 µg/ml.

Considerando los estudios de seguridad y eficacia existentes, la morfina intratecal y ziconotide serían equivalentes, excepto si se trata de dolor neuropático en cuyo caso el fármaco de primera elección sería ziconotide. Por esto y debido a su relación coste-beneficio se debería usar primero morfina intratecal y en caso de fracaso o intolerancia a ésta se debería introducir ziconotide cuya principal ventaja es que no produce tolerancia a largo plazo. El paso de morfina intratecal a ziconotide se debe hacer sustituyendo la primera por analgesia iv hasta que el paciente se estabilice y empezando luego con ziconotide a bajas dosis e ir incrementándolo y retirando medicación iv hasta llegar a la dosis deseada.

Ziconotide es estable a concentraciones superiores a 5 µg/ml en una bomba externa a temperatura ambiente por lo menos 21 días. En una



bomba interna a 37 C° y concentraciones superiores a 25 µg/ml ziconotide es estable 60 días.

4.4 Coadyuvantes

- **Clonidina:** La clonidina es un agonista de los receptores alfa-2 cuyo principal efecto es la reducción de la presión sanguínea, aunque desde la década de los setenta se le descubrieron también propiedades antinociceptivas. La clonidina produce un efecto antinociceptivo dosis-dependiente ya que actúa sobre la médula espinal reduciendo la liberación de glutamato y sustancia P de las fibras aferentes e hiperpolarizando las neuronas del asta dorsal.

Se usa como adyuvante de opiáceos y anestésicos locales ya que mejora la calidad y la duración de la analgesia. La razón de usarlos en combinación es que produce un efecto aditivo o sinérgico, debido a que su mecanismo de acción es diferente al de los AL y OP, gracias a lo que logramos disminuir las dosis de cada fármaco y, a su vez, la toxicidad de los mismos.

Se ha demostrado que cuando la clonidina se usa como agente único en analgesia epidural requiere dosis de 100-150 µg/h para obtener una analgesia satisfactoria pero a estas dosis la incidencia de hipotensión, bradicardia y sedación descartaron su uso como agente único.

La dosis habitual de clonidina en perfusión epidural combinada con opiáceos en pacientes con dolor oncológico o neuropático es de 10-40 µg por hora.

- **Ketamina:** La ketamina es un anestésico intravenoso con propiedades analgésicas a dosis subanestésicas. El mecanismo de acción de la ketamina racémica es el bloqueo de receptores NMDA de forma competitiva, inhibiendo la estimulación nociceptiva aferente y previniendo la sensibilización a nivel central causada por la estimulación nociceptiva aferente. Además, varios estudios en dolor oncológico de larga duración han sugerido que el uso de ketamina podría reducir la tolerancia a opiáceos en estos pacientes debido a que la activación de receptores µ produce un aumento de la actividad de los receptores NMDA responsables de la tolerancia. Los opiáceos reducen la liberación presináptica de neurotransmisores e hiperpolarizan las segundas neuronas postterminales. La ketamina como agente único solo es capaz de eliminar la facilitación a nivel central mientras que la asociación de opioide y ketamina antagonizan los dos componentes del dolor produciendo una analgesia satisfactoria.



La ketamina ha demostrado, usada como PCA para cirugía mayor en el marco de una analgesia multimodal a dosis de 0,4 mg/ml, mejorar la calidad anestésica y disminuir el consumo analgésico.

- **Neostigmina:** Se ha demostrado que el sistema colinérgico modula la percepción y la transmisión del impulso doloroso. Existen receptores muscarínicos y nicotínicos en el área de transmisión del dolor situada en el asta dorsal de la médula espinal. Por todo esto, la acetilcolina puede causar analgesia actuando de forma directa sobre los receptores M1, M2 y diversos receptores nicotínicos e indirectamente estimulando la liberación de NO como segundo mensajero.

La neostigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa que produce analgesia aumentando los niveles de acetilcolina del LCR. Su uso es exclusivamente por vía epidural ya que por vía intratecal la elevada incidencia de náuseas y vómitos hicieron que se descartara su uso clínico.

Existe una amplia discusión sobre la dosis óptima de neostigmina a utilizar debida a que este fármaco ha demostrado ser más efectivo en el dolor somático que en el dolor visceral. Las fibras aferentes somáticas se hallan en una zona más profunda de la médula espinal con lo que la neostigmina, que es un fármaco hidrófilo, difunde de forma limitada a través de las membranas biológicas. Además la butilcolinesterasa y la acetilcolinesterasa de las meninges disminuyen la llegada de neostigmina a su lugar de acción.

En resumen, neostigmina por vía epidural a dosis de 1-4 mcg/Kg potencia la analgesia de los opioides y permite una analgesia dosis-independiente sin los efectos gastrointestinales de la vía intratecal. Además neostigmina no produce depresión respiratoria, bloqueo motor ni hipotensión. Se ha usado con éxito en pacientes con cáncer terminal y cirugía menor de rodilla.

- **Adrenalina:** La adrenalina tiene un efecto sinérgico sobre los receptores alfa 2 adrenérgicos situados en el asta posterior de la médula espinal. Por ello, cuando la asociamos a un anestésico local o a un opioide se produce un efecto sinérgico ya que estos dos grupos producen analgesia por mecanismos de acción distintos.

A pesar de su metabolismo en las células meníngeas por la COMT, diversos estudios han demostrado que adrenalina a dosis de 50 µg es capaz de penetrar el espacio subaracnoideo y conseguir el efecto espinal deseado.



Se ha demostrado un efecto aditivo en el uso de adrenalina + bupivacaína en la analgesia para el trabajo de parto y una disminución de los efectos sistémicos de fentanilo por vía epidural potenciando la analgesia en mezclas con menor contenido de opioide. Asimismo se aprecian en estudios con voluntarios sanos que añadir adrenalina a lidocaína acorta el inicio de acción y prolonga la duración de la analgesia.

La dosis mínima efectiva de adrenalina en una mezcla con bupivacaína + fentanilo + SF 500 ml es de 1,5 µg/ml pero, considerando la degradación por efecto de la luz y la adsorción al sistema, la concentración habitual de adrenalina en mezclas analgésicas es de 2 µg/ml.

- **Baclofeno:** El baclofeno actúa como un agonista del receptor GABA_B y está indicado por vía intratecal para tratar la espasticidad en pacientes con lesiones medulares o esclerosis múltiple, aunque en los últimos estudios se ha observado también una acción analgésica en pacientes con dolor neuropático y nociceptivo.

Baclofeno en dosis de 0,05-0,8 mg/día ha demostrado que reduce el dolor central de pacientes con espasticidad, dolor regional complejo y dolor postamputación. Los principales efectos adversos son somnolencia, debilidad, dolores gastrointestinales y disfunción sexual.

El baclofeno se podría incluir hoy por hoy como una cuarta línea en el tratamiento del dolor crónico de origen neuropático.

5. Mezclas analgésicas y estabilidad

A continuación describiremos las principales mezclas de fármacos utilizadas en el abordaje neuroaxial con sus correspondientes estabilidades.

MEZCLA	DILUY	T ^a	P/L	ENV	T ^o	REF
ROPIV. (1-2 mg/ml) + MORFINA (20-100 µg/ml)	SF	30	SI	PP	30 DÍAS	16,30
ROPIV. (1-2 mg/ml) + FENTANILO (1-10 µg/ml)	SF	30	SI	PP	30 DÍAS	16,30
ROPIV. (2 mg/ml) + FENTANILO (10 µg/ml)	SF	30	SI	PP	30 DÍAS	16
ROPIV. (1,5 mg/ml) + FENTANILO (3 µg/ml)	SF	20	SI	EVA	51 DÍAS	16
ROPIV. (1-2 mg/ml) + CLONIDINA (5-50 µg/ml)	SF	30	SI	PP	30 DÍAS	30
L-BUPIV. (0,625-1,25 mg/ml) + MORFINA(50µg/ml)	SF	30	SI	PP	30 DÍAS	29



Indicaciones: Dolor oncológico de mal pronóstico rebelde a otros tratamientos previa valoración Beneficio/Riesgo

- Ampollas de fenol acuoso al 6%

Composición:

Fenol	6 g
API csp.	100 ml

Presentación: Ampollas transparentes de 10 ml con caducidad 6 meses.

Indicación: Dolor oncológico de mal pronóstico rebelde a otros tratamientos previa valoración Beneficio/Riesgo.

La primera de estas fórmulas magistrales tiene como ventaja sobre la segunda su elevada viscosidad, lo que permite mover al paciente hasta alcanzar los dermatomas deseados. Se utilizan por vía epidural o intratecal como cuarto escalón analgésico en dolor oncológico que no responde a otro tratamiento. Su porcentaje de éxito es de un 94%.

6. Dispositivos de administración

La primera vez que se administró morfina por vía espinal fue en el año 1970 por Yash y cols. en la clínica Mayo para pacientes con dolor oncológico. A partir de entonces la industria farmacéutica ha desarrollado diversos métodos y sistemas de liberación de fármacos por esta vía que han permitido minimizar efectos secundarios y aumentar la calidad de vida de los pacientes que deben llevar estos dispositivos de forma crónica.

Existen dos grandes grupos de sistemas: Externos e internos.

5.1 Sistemas Externos

a) Catéteres percutáneos

La infusión epidural de morfina mediante catéteres percutáneos fue aplicada al principio a pacientes con procesos oncológicos a nivel lumbar aunque posteriormente se extendió a varios niveles y otras patologías no oncológicas. Se ha obtenido analgesia efectiva en miles de casos con dosis bajas de opiáceos evitando así los efectos adversos de los mismos.

Estos catéteres se pueden colocar para analgesia perioperatoria usando un catéter temporal o para analgesia en dolor crónico usando un catéter tunelizado en pacientes con corta esperanza de vida con permanencia de hasta 5 meses o como medida inicial antes de colocar una bomba implantable.

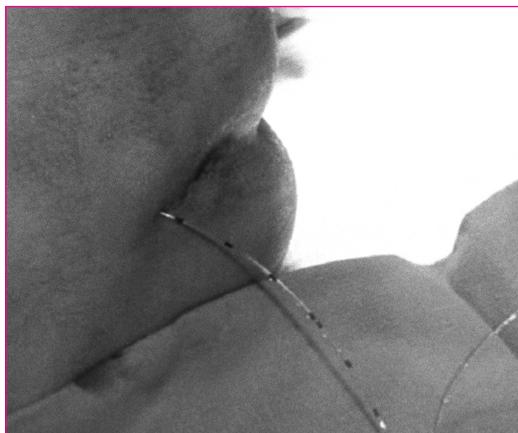


Las indicaciones principales de estos catéteres son dolor postoperatorio, dolor oncológico, casos graves de aracnoiditis, pseudoartrosis, dolor severo de miembro fantasma, pancreatitis crónica, dolor postoracotomía, síndrome de cirugía fallida de espalda, paraplejia, etc.

Las complicaciones suelen ser de índole mecánica provocadas por el catéter (obstrucción, rotura, expulsión accidental) e infecciones locales o a nivel de SNC. Pero tras revisar la bibliografía se ha observado que la relación Riesgo/Beneficio de la colocación del catéter se inclina claramente a favor de la implantación de los mismos.

La permanencia prolongada de estos catéteres es limitada e impredecible por la formación de fibrosis relacionada con reacción a cuerpo extraño en el espacio epidural y por el riesgo de infección, por ello, en líneas generales, se acepta una duración máxima de 5-6 días para los catéteres no tunelizados y de 12-15 días para los tunelizados.

A estos catéteres se les puede acoplar Infusores mecánicos elastoméricos o bombas externas con o sin PCA.



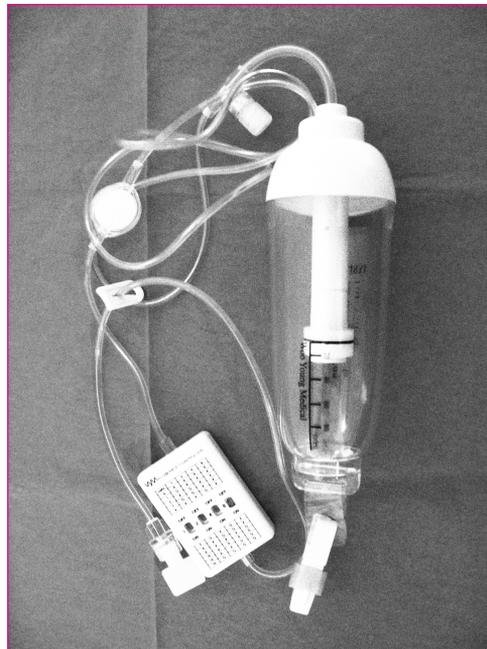
Catéter percutáneo

b) Infusores mecánicos elastoméricos

Son sistemas portátiles de un solo uso. Proporcionan una velocidad de infusión del fármaco constante y preciso durante un largo periodo de tiempo pero no se puede manipular. La presión elástica del reservorio hace que no dependa del efecto de la gravedad para infundir. Los hay de alto volumen (274 ml) y de bajo volumen (65 ml), con diferentes velocidades de



infusión, fija o variable en los nuevos sistemas *multirate*. Los catéteres de conexión son de PVC diseñados para evitar acodamientos. Poseen un filtro antipartículas de 7 micras. Su pequeño tamaño y bajo peso proporcionan una gran libertad de movimientos al paciente por lo que poseen un alto nivel de aceptación. No es un dispositivo electrónico con lo que no precisa batería ni electricidad. Son de funcionamiento silencioso con el inconveniente de que no poseen alarmas y los acodamientos y salidas del catéter permanecen desapercibidos hasta que el paciente siente dolor. Se han desarrollado modelos que permiten PCA en combinación con infusión basal constante. En resumen estos infusores son un sistema sencillo para el control del dolor agudo o crónico donde la selección del fármaco o mezclas de fármacos y su ajuste al tipo de dolor son cruciales para el correcto funcionamiento del dispositivo.



Infusor elastomérico de alto volumen

c) Dispositivos electrónicos de Infusión

Habitualmente conocidos como “bombas de infusión” o “bombas de PCA” dependiendo de las características técnicas de las mismas. Al



principio eran de gran tamaño y alto coste. Actualmente existen sistemas de tamaño reducido y que añaden un microprocesador que controla la dosis administrada de fármacos aumentando la seguridad del paciente y proporcionándonos datos de consumo de analgésicos por parte del paciente.

6.2 Sistemas Internos

a) Reservorios epidurales/intratecales

Como con los catéteres percutáneos, el propio paciente u otras personas sin necesidad de experiencia médica pueden proporcionar analgesia con este tipo de dispositivos. Un reservorio se define como un dispositivo implantable que consta de:

- Un puerto o depósito de PVC, con una membrana de silicona autosealable que soporte varias punciones.
- Un catéter de silicona o poliuretano que debe tener un grosor adecuado para permitir la infusión de fármacos con una mínima agresión a la pared vascular o a los tejidos del sistema nervioso. Este catéter se insertarán a nivel intradural o epidural y se conectarán al puerto colocado en el tejido subcutáneo.

Están indicados en pacientes con dolor crónico oncológico o no oncológico de alta intensidad y larga duración (mayor de 6 meses), refractario a analgesia convencional o en los cuales dicha anestesia produce efectos adversos intolerables para el paciente. Otra indicación sería pacientes en que estén contraindicados bloqueos nerviosos.

Existen dos tipos de reservorios epidurales e intratecales, pero los primeros casi no se utilizan ya que se necesitan dosis mayores de opiáceo y no se pueden usar en dolores multifocales originados por encima de C5. Entre los inconvenientes de los reservorios intradurales se encuentran mayor incidencia de infecciones, náuseas, prurito y vómitos.

b) Bombas implantables

El uso de un sistema implantable de liberación de fármacos es una tecnología que presta una gran ayuda para el tratamiento vía intraespinal del dolor crónico de cualquier etiología (parálisis espástica, dolor oncológico). El éxito del tratamiento va a depender de varios factores entre los que se encuentran.

- Explicar claramente los objetivos reales del tratamiento al paciente.



- Someter al paciente a un periodo de prueba donde podamos ver la eficacia y la aceptación real por parte del paciente del sistema.
- Seleccionar rigurosamente a los pacientes candidatos al tratamiento.



Las bombas tienen un tamaño de unos 7 cm, pesan unos 200 g, funcionan con pilas de litio de larga duración, se programan desde un ordenador externo por telemetría y se componen de tres cámaras selladas totalmente independientes. La primera de estas cámaras es el reservorio del fármaco, el segundo lleva la batería y el módulo electrónico y la tercera lleva el sistema de bombeo. Su capacidad es de 25 a 50 ml y permiten diversos flujos con lo que se logran duraciones de infusión de hasta 3 meses.

Se trata de un sistema cerrado colocado por vía intradural a pacientes con una expectativa de vida larga cuya principal ventaja es que reduce los riesgos de infección y reduce la dependencia del paciente hacia el sistema. Sus principales inconvenientes son el precio y el elevado tamaño que dificultan el implante en personas delgadas.

Referencias Bibliográficas:

- Costantini R, Affaitati G, Fabrizio A, Giamberardino MA. Controlling pain in the post-operative setting. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49(2):116-27.
- Ivani G, Mossetti V. Continuous central and perineural infusions for postoperative pain control in children. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010 Oct;23(5):637-42. Review.
- Congedo E, Sgreccia M, De Cosmo G. New drugs for epidural analgesia. *Curr Drug Targets.* 2009;10(8):696-706. Review.
- Leone S, Di Cianni S, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed.* 2008;79(2):92-105. Review.
- Viscusi ER. Patient-controlled drug delivery for acute postoperative pain management: a review of current and emerging technologies. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33(2):146-58. Review.



- Roelants F. The use of neuraxial adjuvant drugs (neostigmine, clonidine) in obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19(3):233-7. Review.
- Schug SA, Saunders D, Kurowski I, Paech MJ. Neuraxial drug administration: a review of treatment options for anaesthesia and analgesia. *CNS Drugs.* 2006;20(11):917-33.
- Chan AK, Cheung CW, Chong YK. Alpha-2 agonists in acute pain management. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(17):2849-68. Review.
- Myers J, Chan V, Jarvis V, Walker-Dilks C. Intraspinal techniques for pain management in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2010;18(2):137-49. Review.
- Cohen SP, Dragovich A. Intrathecal analgesia. *Anesthesiol Clin.* 2007;25(4):863-82. Review.
- Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs.* 2006;66(18):2321-37. Review.
- Wallace MS, Rauck RL, Deer T. Ziconotide combination intrathecal therapy: rationale and evidence. *Clin J Pain.* 2010;26(7):635-44. Review.
- Kress HG, Simpson KH, Marchettini P, Ver Donck A, Varrassi G. Intrathecal therapy: what has changed with the introduction of ziconotide. *Pain Pract.* 2009;9(5):338-47. Review.
- Elia N, Culebras X, Mazza C, Schiffer E, Tramãr MR. Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetics for surgery: systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med.* 2008 Mar-Apr;33(2):159-67. Review.
- Buvanendran A, Kroin JS. Useful adjuvants for postoperative pain management. *Bet Pract Res. Clin. Anaesthesiol.* 2007Mar;21(1):31-49.
- Oster Svedberg K, McKenzie J, Larrivee-Elkins C. Compatibility of ropivacaine with morphine, sufentanil, fentanyl, or clonidine. *J Clin Pharm Ther.* 2002 Feb;27(1):39-45.
- Gen.F Glicerina Fenolada al 5%. *Actas XXXVIII Congreso SEFH Benicasim 1993:* 499-501.
- Candido K, Stevens RA. Intrathecal neurolytic blocks for the relief of cancer pain. *Best Pract Res Clin Anesthesiol Reanim* 2003;17: 407-28.
- Núñez L., Molina Campana J, de la Mata M et al. Intrathecal neurolysis using phenol in a patient with hip fracture. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2003;50:310-2.
- Shields D, Montenegro R, Ragusa M. Chemical stability of admixtures combining ziconotide with morphine or hydromorfone during simulated intrathecal administration. *Neuromodulation.* 2005;8:257-263.
- Shields D, Montenegro R, Ragusa M. Chemical stability of an admixture combining ziconotide and bupivacaine during simulated intrathecal administration. *Neuromodulation.* 2007;10:1-5.
- Shields D, Montenegro R, Ragusa M. Chemical stability of ziconotide-clonidine admixtures with and without morphine sulfate during simulated intrathecal administration. *Neuromodulation.* 2007;10:6-11.



- Shields D, Aclan J, Szatkowski A. Chemical stability of admixtures combining ziconotide with fentanyl or sufentanil during simulated intrathecal administration. *Int J Compoumd* 2008;12,5:463-466.
- Shields D, Montenegro R, Aclan J. Chemical stability of admixtures combining ziconotide with baclofen during simulated intrathecal administration. *Neuromodulation* 2007 10:12-17.
- Tu Y, Stiles MI, Allen L. Stability of fentanyl citrate and bupivacaine hydrochloride in portable pump reservoirs. *Am J Hosp Farm* 1990 47:2037-2040.
- Priston MJ, Hughes JM, Santillo M, Christie I W. Stability of an epidural analgesic admixture containing epinephrine, fentanyl and bupivacaine. *Anaesthesia*.2004;59:979-83.
- Kjønniksen I, Brustugun J, Niemi G, Breivik H, Anderssen E, Klem W. Stability of an epidural analgesic solution containing adrenaline, bupivacaine and fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44:864-7.
- Essink-tjebbes C, Burger D, Beelen et al. Long-term stability of morphine and bupivacaine for spinal use. *Pharm World Sci* 1999;21:144-146.
- Ficha técnica Chirocane®
- Ficha técnica Naropin®
- Dossier técnico de Freeflex® 2003. Fresenius Kabi.
- Sattler A, Jage J, Kramer I. Physico-chemical stability of infusion solutions for epidural administration containing fentanyl and bupivacaine or lidocaine. *Pharmazie*; 53: 386-391. 1998.

Capítulo

19

Mezclas analgésicas en las técnicas locorregionales del tratamiento del dolor

María Isabel Segado Jiménez

*Facultativo Especialista de Área en Anestesiología, Reanimación
y Terapéutica del Dolor (Hospital de Verín, Ourense).*

Javier Arias Delgado

*Responsable del Servicio de Farmacia
(CO.SA.GA., Ourense).*

Juan Jesús Varela Correa

*Jefe de Sección del Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Ourense).*

María José López Otero

*Responsable del Servicio de Farmacia
(Centro Médico El Carmen, Ourense).*

Esquema del capítulo

- 1. Introducción
- 2. Infiltración continua de heridas con anestésicos locales
- 3. Bloqueos nerviosos
- 4. Infiltraciones tendinomusculares
 - 4.1 Infiltraciones con mezclas de anestésicos locales y corticoides, ácido hialurónico y opiáceos
 - 4.2 Infiltraciones con toxina botulínica intramuscular
 - 4.3 Ozonoterapia
- 5. Sistemas de administración transdérmica
 - 5.1 Tratamiento a través de un sistema eléctrico de iontoforesis
 - 5.2 Novedades terapéuticas en parches
- Referencias bibliográficas



1. Introducción

En la últimas tres décadas se ha rediseñado nuestra comprensión de la fisiopatología del dolor con el descubrimiento de nuevos fármacos analgésicos, estrategias de tratamiento y tecnologías analgésicas. Derivados de este conocimiento, surgen los conceptos de analgesia multimodal y analgesia preventiva.

La *analgesia multimodal* consiste en la combinación de múltiples métodos y fármacos analgésicos con diferentes mecanismos de acción, que actúan a distintos niveles de la vía nociceptiva, produciendo un efecto sinérgico que permite una reducción de las dosis analgésicas y un mejor control fisiopatológico del dolor con menos efectos adversos.

Uno de los objetivos más importantes de los anestesiólogos es controlar y reducir la incidencia del dolor agudo postoperatorio y evitar su cronificación. La *analgesia preventiva* está basada en el concepto de “plasticidad del sistema nervioso”, y consiste en la realización de una intervención analgésica previa a un estímulo nocivo para reducir, o incluso evitar, el dolor subsecuente y lo consigue gracias a tres mecanismos: reduciendo el dolor resultante de la activación de los mecanismos inflamatorios activados por la lesión aguda, inhibiendo la memoria del dolor que ocasiona la sensibilización del sistema nervioso central y asegurando un buen control postoperatorio para evitar el desarrollo del dolor crónico.

2. Infiltración continua de heridas con anestésicos locales

Las técnicas neuroaxiales han demostrado ampliamente su eficacia para el control del dolor, sin embargo, no son técnicas exentas de riesgos, entre ellos, provocar secundarismos propios del bloqueo del sistema nervioso central como hipotensión. En consecuencia, existe un creciente interés en la utilización de otras modalidades analgésicas menos invasivas, centradas en la utilización de anestésicos locales administrados mediante infiltración subcutánea, subfascial, intraarticular o instilación intraperitoneal,

La administración de anestésicos locales a nivel periférico consigue bloquear los nociceptores periféricos con el fin de controlar el dolor incisional demostrando necesitar un menor consumo de analgésicos. Paradójicamente, con los anestésicos locales sucede que cuando infil-



tramos las heridas quirúrgicas localmente la contribución al alivio del dolor del efecto antiinflamatorio es superior al que proporciona el bloqueo neural, y el bloqueo vegetativo también ha demostrado que contribuye a aliviar el dolor somático. La infiltración intraoperatoria simple de la herida quirúrgica es un método analgésico bien establecido, pero su efecto es limitado. Por ello, han surgido métodos que prolongan este efecto analgésico mediante la colocación de catéteres multi-perforados durante un máximo de 7 días conectados a un sistema infusor que administra de manera continua un anestésico local. Si bien existen numerosos estudios que demuestran la seguridad y eficacia de esta técnica analgésica, que no altera el proceso de cicatrización de las heridas, no existe consenso respecto a cuál es la localización óptima del catéter y qué volumen y concentración de anestésicos locales resulta más eficaz.

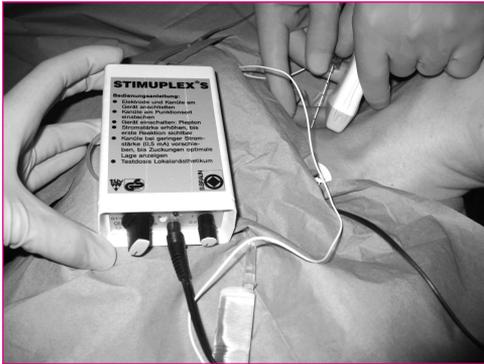
Las mezclas analgésicas más utilizadas son:

- Administración inicial de un bolo de 15-20 mL de bupivacaína o levobupivacaína al 0.25% junto con una perfusión continua a un ritmo de 2 mL/h, sin posibilidad de bolos adicionales.
- Administración inicial de un bolo de 15-25 mL de ropivacaína al 0.2% junto con una perfusión continua de ropivacaína al 0.1% a un ritmo de 3 mL/h, sin posibilidad de bolos adicionales.

No se han encontrados diferencias en la eficacia analgésica con el uso de ropivacaína al 0.1% al compararla con ropivacaína al 0.2%, tampoco con el uso de bupivacaína al 0.25% y al 0.5%, lo que sugiere que no hay efecto aditivo con dosis altas de anestésico local.

3. Bloqueos nerviosos

La administración de anestésicos locales perineurales obtiene el bloqueo reversible de las terminaciones nerviosas excitatorias o en la conducción de los nervios periféricos, en virtud de lo cual pueden producir hipoestesia o anestesia en el área corporal bloqueada. Los bloqueos nerviosos han demostrado disminuir o eliminar las aferencias nociceptivas que viajan al SNC, minimizando así la respuesta al estrés, los reflejos espinales adversos y la excitabilidad neuronal y, a diferencia de los bloqueos neuroaxiales, producen menos efectos hemodinámicos y efectos secundarios.



Se tratan de técnicas muy eficaces y seguras pues se usan anestésicos locales con un rango terapéutico muy amplio y además, con el desarrollo de la neuroestimulación para la búsqueda de los nervios y la administración de los anestésicos guiados por ecografía se ha reducido considerablemente la incidencia de complicaciones y el volumen

de anestésicos administrado y con ello, la posibilidad de toxicidad sistémica por anestésicos locales.

La práctica de la anestesia locorreional es un método de analgesia postoperatoria fundamental en especialidades como traumatología, cirugía general, cirugía vascular, cirugía oftalmológica y cirugía plástica, en especial, en pacientes en régimen de CMA - cirugía mayor ambulatoria -, siendo los bloqueos más usados el bloqueo retrobulbar para la cirugía de catarata (5-6 mL de volumen anestésico), el interescalénico para la cirugía de hombro (30 mL), el infraclavicular para la cirugía de codo (25 mL), el bloqueo axilar o mediohumeral para la cirugía de la mano (20-25 mL), los bloqueos paravertebral e intercostal para la cirugía de tórax (15 mL), el bloqueo ilioinguinal para la cirugía de fosa ilíaca (30 mL), el bloqueo del plexo lumbar para la cirugía de cadera y rodilla (30 mL), el bloqueo de los nervios femoral y ciático para la cirugía de rodilla (20+20 mL) y el bloqueo del nervio ciático para la cirugía del pie.

Generalmente, para los bloqueos anestésicos únicos se utilizan mezclas anestésicas basadas en la combinación al 50% de anestésicos locales de diferentes tiempos de acción, lidocaína 2% / mepivacaína 2% y levobupivacaína 0.25% - 0.5% / bupivacaína 0.25% - 0.5%, lo cual permite un rápido inicio de acción para el comienzo de la cirugía más precoz y la persistencia del efecto analgésico postoperatorio más prolongado. Además, por su mecanismo de acción, la lidocaína puede contrarrestar los posibles efectos cardiotóxicos de la bupivacaína y la toxicidad por sinergia es menos frecuente debido a que los picos plasmáticos ocurren a diferente tiempo, más tardío para la bupivacaína. Sin embargo, no sólo pueden utilizarse bloqueos nerviosos únicos como método analgésico perioperatorio



sino que también permiten la colocación de catéteres perineurales conectados o no a una bomba de PCA - analgesia controlada por el paciente- con una infusión continuada de anestésicos locales a bajas concentraciones que producen una analgesia y bloqueo simpático continuo que posibilitan la rehabilitación. En este caso, las mezclas de anestésicos más frecuentemente usadas son:

- 1,25 mg.mL⁻¹ de bupivacaína/levobupivacaína ± 1.5 µg.mL⁻¹ de fentanilo, diluido en suero salino fisiológico (SSF).
- 1-2 mg.mL⁻¹ ropivacaína ± 1µg.mL⁻¹ de fentanilo, diluido en SSF.

Por otra parte, también es muy importante su aplicación en las unidades de dolor crónico pues los bloqueos regionales diagnósticos y terapéuticos constituyen un arma de incalculable valor en el manejo de pacientes con dolor crónico refractario de cualquier etiología, fundamentalmente neuropático, y dolor crónico agudizado y han pasado de ocupar un lugar en el cuarto escalón terapéutico de la OMS a recomendarse en combinación con cualquiera de los escalones previos desde el inicio de la terapia en lo que se ha dado en denominar analgesia multimodal. Prácticamente se puede llegar a la totalidad de la economía nerviosa humana para realizar bloqueos (pej. bloqueos radiculares selectivos, plexos, ganglios estrellados, intercostales, paravertebrales, nervios periféricos, etc.). Para este tipo de indicación generalmente se usan bloqueos nerviosos simples con anestésicos locales de larga duración (L-bupivacaína o bupivacaína 0.5% con o sin epinefrina) combinados ocasionalmente con corticoides. Habitualmente suelen utilizarse varios bloqueos (5 ó 6) con intervalos de 8 a 10 días, lo que permite a largo plazo una reducción del dolor y de las necesidades analgésicas limitando así los efectos secundarios de la medicación.

Así mismo, para tratar de controlar el dolor oncológico refractario se han realizado diferentes bloqueos nerviosos, según la localización del dolor, inyectando anestésicos locales y diferentes agentes neurolíticos en diversos nervios y ganglios. Estas técnicas suelen producir un gran alivio del dolor, temporal en los bloqueos no neurolíticos y más duraderos en los neurolíticos. Podemos distinguir dos tipos de bloqueos:

- **Bloqueos no neurolíticos de nervios periféricos:** Indicados en dolor neuropático, dolor simpáticamente mantenido secundario a cirugía o radioterapia, dolor miofascial, dolor óseo, neuralgia postherpética, tumores, etc. Deben realizarse como bloqueo pronóstico antes de realizar un bloqueo neurolítico.



- **Bloqueos neurolíticos:** La destrucción de nervios para aliviar el dolor se puede realizar mediante agentes farmacológicos (fenol, alcohol), frío (crioterapia) o calor (radiofrecuencia). Para que un bloqueo sea efectivo, el dolor debe estar localizado y debe estar causado por irritación nerviosa, visceral o somática, o bien ser de tipo nociceptivo. También son útiles en dolor asociado a mecanismos mediados por el simpático (p. ej. tumor de Pancoast). Entre los bloqueos simpáticos en el dolor oncológico, el que se ha considerado más efectivo es el bloqueo del plexo celíaco, muy útil para el tratamiento del dolor abdominal producido por el cáncer de páncreas y de otras localizaciones (hígado, vías biliares, estómago, bazo, colon, rízon, glándulas suprarrenales).

4. Infiltraciones tendinomusculares

Las infiltraciones en músculos, articulaciones y ligamentos son ampliamente utilizadas en traumatología y unidades de dolor como técnica diagnóstica y para el tratamiento de procesos inflamatorios agudos y crónicos de articulaciones y partes blandas. El objetivo de las infiltraciones consiste en aliviar o suprimir el dolor y las manifestaciones inflamatorias, prevenir o recuperar la limitación funcional, acelerar la evolución favorable del proceso y disminuir o eliminar la necesidad de tratamientos más agresivos o con mayores efectos secundarios. Los fármacos más utilizados son los anestésicos locales y los corticoides, aunque también se utilizan otros como opiáceos, hialuronidasa, toxina botulínica y ozono.

4.1 Infiltraciones con mezclas de anestésicos locales y corticoides, ácido hialurónico y opiáceos

Se ha demostrado que en las lesiones agudas de ligamentos o fibras musculares se activan los mecanismos del dolor de esas estructuras a través de la liberación de sustancias que promueven una inflamación neurogénica; dicho dolor, si se mantiene durante un periodo de tiempo suficientemente prolongado, provoca la activación de mecanismos neuronales que lo mantienen crónicamente con independencia de la causa que lo provocó inicialmente, o incluso cuando ésta ha desaparecido, derivado de un proceso de sensibilización central e hiperalgesia. Ésta es la base fisiopatológica que explica enfermedades tan comunes como lumbalgias crónicas, dolor miofascial, fibromialgia, etc.



El objetivo de las infiltraciones con mezclas analgésicas y antiinflamatorias es neutralizar el efecto de las sustancias proinflamatorias liberadas en el foco del dolor y disminuir la inflamación local, reducir el riesgo de cronificación del proceso y disminuir los efectos secundarios de la medicación sistémica. Por ello, sus indicaciones se centran en el tratamiento de la patología inflamatoria articular y de partes blandas – contracturas musculares, puntos gatillo o *trigger*, tendinitis, etc.-, como coadyuvantes del tratamiento farmacológico y/o rehabilitador, cuando estén contraindicados otros tratamientos y cuando existe la necesidad de una recuperación funcional rápida. Sin embargo, también tiene contraindicaciones: ausencia de un diagnóstico preciso, trastornos de la coagulación, presencia de infección en el sitio de punción o bacteriemia, dos infiltraciones previas repetidas ineficaces, reacción adversa medicamentosa en infiltración previa y poliartropatía crónica estable.

Los anestésicos locales más utilizados son mepivacaína y bupivacaína sin adrenalina, y pueden utilizarse solos o en combinación con corticoides cuando infiltramos tejidos blandos, sin embargo, cuando se realizan infiltraciones intraarticulares se recomienda utilizar la mezcla de anestésico local y corticoide pues se cree que la asociación disminuya la frecuencia de artritis por microcristales de corticoides, dado que disminuye su concentración. Los corticoides suelen utilizarse en sus formulaciones retardadas o de depósito, en forma de ésteres en suspensión cristalina, que les confiere una menor solubilidad y una mayor persistencia y duración del efecto local necesarias para conseguir la eficacia clínica. Existen diversos análogos sintéticos con potencia diferente aunque con eficacia similar como son el fosfato sódico de betametasona (Celestone cronodose®), acetato de parametasona (Cortidene depot®) y acetónido de triamcinolona (Trigon depot®). Probablemente este último es el que mejor resultado ha aportado en su aplicación intraarticular por su menor solubilidad y una duración del efecto local más prolongado. Algunos autores recomiendan formulaciones mixtas como la del Celestone cronodose® (corticoides poco solubles-acción retardada) con corticoides solubles de acción rápida.

Habitualmente suelen utilizarse varias sesiones (4 o 5) con intervalos de 10 a 15 días, y no más de 4 veces al año en caso de la utilización de corticoides, lo que permite a largo plazo una reducción del dolor y de las necesidades analgésicas. Las mezclas más frecuentemente utilizadas son:



- Mepivacaína 2% 10 mL + Betametasona 6 mg/Triamcinolona depot 1mL
- Bupivacaína/L-Bupivacaína 0.5% 10 mL + Betametasona 6 mg/Ace-tonido de Triamcinolona depot 1 mL



El efecto de la administración de corticoides intraarticulares ha sido ampliamente estudiado, sin embargo, tiene limitaciones en cuanto a su corto efecto en el tiempo y a sus efectos deletéreos en la articulación con su uso continuado a largo plazo. Por ello se comenzó a estudiar el efecto de la hialuronidasa vía

intraarticular, empleada desde 1970 para usos ortopédicos y oftalmológicos.

El ácido hialurónico, un glucosaminoglucano presente en el fluido sinovial de las articulaciones en concentraciones de 2 a 4 mg/ml, tiene efectos beneficiosos *in vitro* pues, por sus propiedades viscoelásticas puede reemplazar al fluido sinovial, reducir la percepción de dolor en la osteoartritis y actuar como un fluido de choque que protege a las células y al colágeno intracelular de las dislocaciones y traumatismos. Su principal indicación son aquellas patologías como la osteoartritis idiopática o secundaria en las que se produce una disminución de la elastoviscosidad en las articulaciones, cuya pérdida se incrementa con la edad. Pero las aplicaciones se han ido extendiendo, empleándose como medidas postquirúrgicas en implantes articulares, para reducción del trauma quirúrgico, en artroscopias, traumatismos articulares, desórdenes neurogénicos de pie y rodilla y reducción del dolor por artritis. Habitualmente se aplica vía intraarticular un vial de 500 UI de hialuronidasa evitando su asociación con anestésicos locales pues su uso combinado puede, teóricamente, aumentar las reacciones sistémicas del anestésico local por el aumento de difusión que produce la hialuronidasa.

Sin embargo, la evidencia en relación con su utilidad clínica es contradictoria pues, aunque parece demostrado un mayor tiempo libre de sinto-



matología comparada con la administración de corticoides de hasta 6 meses en pacientes que presentan mínima desviación del eje articular radiográficamente y tras, al menos, tres sesiones, no ha demostrado mejorar la sintomatología en aquellos pacientes mayores de 65 años con signos radiográficos más avanzados de degeneración articular, grados 6-10, lo que equivaldría a una gonartrosis grado III-IV.

El uso de opiáceos en las infiltraciones intraarticulares ha sido bastante limitado, sin embargo, se ha observado que el efecto de la administración intraarticular de 100 µg de buprenorfina en la cirugía artroscópica de rodilla es similar a la de la bupivacaína 0.25%, por lo que los opiáceos suponen un arma analgésica más de eficacia temporal.

4.2 Infiltraciones con toxina botulínica intramuscular

Desde la primera aplicación clínica de la infiltración local de toxina botulínica realizada en 1977 como tratamiento corrector del estrabismo su uso se ha extendido al tratamiento de distintos patrones espásticos producidos por diversos músculos de las extremidades superior e inferior, acumulando múltiples evidencias de su eficacia y seguridad.

Su efecto analgésico se debe a un doble mecanismo; por una parte, a una disminución de las descargas nerviosas álgicas secundaria a la quimiodenervación funcional temporal en la placa motora y por otra parte, a la inhibición de liberación de glutamato y la reducción en la producción de sustancia P. La toxina actúa exclusivamente en el músculo inyectado aunque, dependiendo del volumen utilizado, cabe la posibilidad de que se extienda a los músculos colindantes, hecho muy infrecuente con el serotipo A. En el plazo de 2-4 meses, la terminación nerviosa bloqueada comienza a regenerar botones (sprouting), de manera que la liberación de acetilcolina vuelve a ser factible. De todos los serotipos conocidos, sólo el A (Botox®, Vistabel®, Dysport® y Xeomin) y el B (Neurobloc®) están autorizados para su utilización clínica, y su uso clínico fue aprobado por la AGEMED para las siguientes indicaciones: estrabismo, hiperhidrosis primaria de axila refractaria, blefaroespasmos, espasmo hemifacial y distonías focales asociadas, distonía cervical (tortícolis espasmódica), espasticidad de pierna y brazos tras ictus o asociada a pie equino en niños con parálisis cerebral, pero su uso, como medicamento de uso compasivo, se ha extendido a múltiples campos, como cirugía estética, digestología, proctología, urología y otros



síndromes dolorosos asociados a espasticidad, fundamentalmente el dolor miofascial.

Los neurólogos y las unidades de dolor son las especialidades médicas en las que la toxina botulínica aporta mayores beneficios terapéuticos. Otros trastornos neurológicos que pueden ser tratados con la infiltración local de toxina botulínica son ciertos temblores y las distonías oromandibular y laríngea, aunque el beneficio terapéutico de estas últimas suele ser más discreto. Cada vez se realizan más estudios experimentales y clínicos para determinar futuras aplicaciones de la toxina botulínica, como en la sialorrea (excesiva formación de saliva), la migraña, la incontinencia urinaria, etc.

Respecto al dolor miofascial, se han manejado diversas teorías sobre la eficacia de la infiltración de los puntos gatillo con mayor o menor grado de evidencia clínica. Desde la “punción seca” y la infiltración con suero salino hasta la aplicación de anestésicos locales con o sin esteroides y, finalmente la inyección de toxina botulínica. En las unidades de dolor se sigue la práctica rutinaria de infiltrar previamente con anestésicos locales y corticoides a dosis bajas en una o dos ocasiones, con intervalos de 15 días. Si la respuesta tras la primera infiltración es claramente positiva, se procede a la inyección de toxina en la 2ª ocasión.

En el tratamiento del dolor miofascial con toxina botulínica la medida inicial más importante consiste en la identificación de la zona a infiltrar mediante registro electromiográfico o mediante la palpación de las zonas dolorosas, denominadas “puntos gatillo o *trigger*”, y los músculos hiperactivos responsables de la postura distónica. Los grupos musculares más afectados son los que conforman la cintura escapular (fundamentalmente músculos escalenos, elevador de la escápula y trapecio) y la cintura pelviana (fundamentalmente músculos psoas, cuadrado lumbar y piramidal). El efecto de la toxina puede demorarse entre 1 y 2 semanas pero la duración se prolonga durante 3-8 meses, que es el tiempo necesario para el proceso de unión de la toxina, integración de la misma y regeneración de la unión neuromuscular. Con los tratamientos sucesivos, la dosis de toxina botulínica y los puntos de inyección se individualizan para cada paciente en función de los resultados obtenidos inicialmente. La frecuencia recomendada para sucesivas infiltraciones no debe ser inferior a 3-4 meses.

No existe una dosis estandarizada de toxina para el tratamiento de las distonías pues la dosis por músculo depende del tamaño y del grado de con-



tractura; es recomendable utilizar siempre la máxima concentración en el mínimo volumen posible pues grandes volúmenes favorecen la difusión a músculos vecinos (migración más frecuente con Dysport®), la dosis máxima por sesión no debe exceder de 300-400 U.R. porque de ello depende en gran medida la aparición de efectos adversos severos ya que es dosis-dependiente. La DL50 estimada en humanos es de 2.500-5.000 unidades según algunos autores y más cercana a 5.000 de acuerdo con otros.

Se pueden preparar diferentes diluciones dependiendo del sitio que va a ser inyectado, como por ejemplo, 2,5-5 unidades por 0,1 mL para músculos cervicales y 1,25-2,5 unidades por 0,1 mL para un blefarospasmo o para un espasmo hemifacial. En la tabla se describen las dosis recomendadas para cada músculo.

Músculo	Límite de dosis de Toxina Botulínica A
Temporal	15 U.R.
ECM	15-300 U.R.
Escaleno anterior, esplenio de la cabeza	15-100 U.R.
Trapezio	20-100 U.R.
Elevador de la escápula, supraespinoso	25-100 U.R.
Infraespinoso	25 U.R.
Deltoides	40 U.R.
Dorsal ancho	50-100 U.R.
Redondo mayor, supinador largo, sóleo	25-75 U.R.
Bíceps, tibial posterior	75-125 U.R.
Palmar mayor, cubital anterior	10-50 U.R.
Psoas, cuadrado lumbar, tibial anterior	50-100 U.R.
Piramidal	30-200 U.R.

U.R.: Unidades Ratón: dosis necesaria para provocar la muerte al 50% de los ratones Swiss-Webster de entre 18 y 20 gramos de peso experimentales (DL50). 1 nanogramo de la toxina equivale a 40 unidades.

El tratamiento con toxina botulínica está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad o alergia a los componentes, alteraciones de la motoneurona (p.ej. miastenia gravis), embarazo, a tratamiento con sustancias que interfieren la transmisión neuromuscular (aminoglucósidos, tetraciclinas) con los que puede interaccionar, anticoagulados e inflamación o infección en el punto de inyección.



La infiltración local de toxina botulínica se considera un tratamiento seguro y eficaz. En general, los efectos secundarios son leves y transitorios y no limitan la realización de sucesivas infiltraciones. La debilidad muscular excesiva y el dolor e hinchazón en el punto de inyección son los efectos adversos más frecuentes que aparecen en este tipo de tratamiento aunque se han descrito en la literatura algunos casos de aparición de anticuerpos anti-toxina botulínica, cuadro pseudogripal, debilidad muscular cervical, dolor local en el punto de inyección, paresia transitoria de vejiga y fallecimiento por disfagia en pacientes con distrofia muscular, por ello debe evitarse la inyección en la musculatura cercana a estructuras respiratorias vitales. La inyección de toxina botulínica debe conllevar automáticamente el paso a un programa de rehabilitación y fisioterapia, que requiere ejercicios de estiramiento de la musculatura infiltrada unos 15 días post-inyección.

4.3 Ozonoterapia

El ozono es un gas (O_3) que actualmente se está utilizando para dolor de múltiples etiologías. Una de ellas es el dolor lumbar con y sin irradiación de naturaleza crónica (infiltrado en la zona discal o con inyecciones paravertebrales). Parece que el mecanismo de acción a concentraciones bajas y mezclado con oxígeno es múltiple: analgésico directo, inmunomodulador y antiinflamatorio, además de mejorar la perfusión de tejidos entre otros efectos.

Pero, pese a su extendido uso en múltiples procesos dolorosos, no disponemos de estudios metodológicamente correctos que acrediten las ventajas de la ozonoterapia, sólo la experiencia acumulada en países como Italia, Alemania, Grecia y España y en el ámbito exclusivamente de la medicina privada. Una de las indicaciones más populares es la discólisis con ozono que, repetida anualmente cada 3-4 meses si precisa, se ha venido utilizando en los últimos años para tratar las lumbalgias derivadas de hernias discales y se ha propuesto como un método mínimamente invasivo alternativo a la cirugía tradicional con resultados contradictorios. Su aplicación en el tratamiento de las hernias de disco se basa en un doble mecanismo de acción del ozono: por un lado, la deshidratación del material discal que disminuiría los factores mecánicos compresivos sobre la raíz y, por otro, la interrupción del proceso inflamatorio. Si a esto añadimos la infiltración de la musculatura paravertebral, conseguiremos una especie de “acupuntura química”, que sumada al efecto analgésico *per se*



del ozono y a la eliminación de la contractura muscular que suele estar asociada en este cuadro, dará como resultado una disminución importante del dolor. Sin embargo, se precisa la realización de ensayos clínicos fiables que confirmen que los pacientes tratados evolucionan mejor comparados con los no tratados.

También tiene contraindicaciones: pacientes con retinopatía diabética proliferativa, gestantes y en aquellos pacientes en tratamiento con interferón e inmunosupresores. Y en diabéticos, la enfermedad debe estar compensada previo a la administración del tratamiento. A continuación detallamos algunos protocolos:

a) **Tratamiento sistémico por GAHT (Gran Auto Hemoterapia):** Artrosis, artritis, fibromialgia, dolor difuso, síndrome de fatiga crónica: Dosis de 5000-6500 μg de O_3 en 100-150 mL de sangre/día o 2-3 veces/semana hasta 15 sesiones. Puede considerarse como vía alternativa, si el paciente tiene venas difíciles de canalizar, la insuflación rectal a 15 cm de profundidad con el doble de dosis hasta 20 sesiones.

b) **Tratamiento local:** Rodilla, hombro, cadera, codo, hernia discal:

- **Periarticular:** Inyectar lentamente un total de 5-15 mL de gas ozono a una concentración de 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ durante 10-15 sesiones, 2-3 por semana, en 8 a 12 puntos distribuidos alrededor de la articulación.

- **Intraarticular:** Se realizarán 6-10 sesiones, 1-2/semana. La primera sesión se utilizará O_3 a concentración de 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y las siguientes a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$. En rodilla se inyectarán lentamente 15-20 mL, en hombros 5-8 mL, en cadera 20 mL y en codo de 3 a 8 mL.

- **Paravertebral:** Se realizarán 6-12 sesiones, 2 por semana, con O_3 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Se realizan 2-4 inyecciones bilaterales, a 2 cm de la apófisis espinosa y a nivel del punto en conflicto, o a 2 cm por encima y debajo del mismo, muy lentamente, con aguja intramuscular, inyectando el ozono lo más próximo posible a la lámina. Si es a nivel cervical: 5mL x4; si es a nivel dorso-lumbar: 15-20 mL x4.

- **Intradiscal (discólisis con ozono):** Va precedido de 2-3 sesiones paravertebrales y seguido de otras 2-3 posteriores. Se realiza con el paciente en decúbito prono, bajo sedación y escopia, introduciendo en el interior del disco, hasta alcanzar el núcleo pulposo una aguja Chiba a través de la cual se inyectan lentamente 6-20 mL de ozono a 20-40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, se retira la aguja hasta las cercanías de la zona foraminal y se completa el tratamiento con la inyección de 15-20 mL adicionales del gas.



5. Sistemas de administración transdérmica

En los últimos años, debido a un mayor conocimiento de los mecanismos del dolor, se ha incrementado el interés en el desarrollo de nuevas vías de administración que proporcionen ventajas sobre las vías parenteral y oral como son una alta efectividad, seguridad y adhesión al tratamiento, sobre todo en dolor crónico. Basado en esto, se han desarrollado ampliamente dispositivos de administración transdérmica que evitan la molestia de las inyecciones múltiples y el rechazo del paciente a tomar preparados orales, y que consiguen concentraciones plasmáticas del fármaco constantes y eficaces para obtener analgesia debido a su liberación controlada evitando las oscilaciones plasmáticas y reduciendo la frecuencia de administración.

5.1 Tratamiento a través de un sistema eléctrico de iontoforesis

La iontoforesis se define como “la utilización de la corriente eléctrica bipolar para introducir en los tejidos, generalmente a través de la piel, sustancias en forma de iones terapéuticos”. Los iones cargados positivamente en solución son transferidos a la piel desde una cámara con polaridad positiva mientras que los que están cargados negativamente lo son desde una cámara negativa. Así, la administración del fármaco se produce por la interacción de la polaridad del electrodo con la carga iónica de la sustancia elegida, pues la corriente que atraviesa la solución electrolítica hace que los fármacos que tengan la misma polaridad de la corriente sean rechazados hacia tejidos más profundos mediante el rechazo de los iones en el polo del mismo signo. En la siguiente tabla se muestran las polaridades de algunos fármacos:

Polo positivo ánodo	Lidocaína, Guanetidina, Epinefrina, Opiáceos, Neurolépticos, Antidepresivos, Atropina, Hialuronidasa, Histamina, Pilocarpina, Hierro, Calcio
Polo negativo cátodo	Metilprednisolona, Dexametasona, Iodoxuridina Clindamicina, Aciclovir, Vidarabina, Cloro, Salicilatos Diclofenaco, AINEs, Bromo



Los medicamentos ionizados pueden seguir dos rutas: la ruta transapendicular y la transdérmica. En la ruta transapendicular los medicamentos en forma ionizada atravesarán la piel por la vía que ofrece menos resistencia: las glándulas sudoríparas, las glándulas sebáceas y los folículos pilosos. En la ruta transdérmica la corriente eléctrica provoca la degradación de las proteínas y péptidos que unen las células formando pequeños microporos por donde pasan los medicamentos en forma ionizada. La aplicación de electricidad para vencer esta barrera cutánea nos va a permitir mejorar la absorción de productos que recogen estas características: escopolamina, clonidina, fentanilo, corticosteroides y nitritos, y abrir la posibilidad a un gran número de medicamentos. Por tanto, sus posibilidades de utilización son dos:

1. **Tratamiento local o tópico:** tiene las ventajas de evitar las influencias sistémicas y enterales mejorando la biodisponibilidad del fármaco, evita fluctuaciones en su concentración, permite una mayor concentración en el foco de actuación y minimiza los efectos secundarios, si bien también tiene inconvenientes como es la difusibilidad limitada no pudiendo acceder a órganos profundos. Sus indicaciones son: procesos patológicos focales y delimitados, de buena accesibilidad, y sin otra afectación sistémica concomitante.

2. **Tratamiento transdérmico:** se refiere al tratamiento local de áreas extensas de dolor nociceptivo y/o neuropático mediante aplicación de pomadas, ungüentos, etc. pero en la actualidad se basa en la administración de fármacos con carácter sistémico por vía transcutánea, como alternativa a otras vías. Está indicada en dolor crónico, para aplicación en los puntos *tender* o gatillo e hiperalgesia como ocurre en la fibromialgia, en el tratamiento del dolor neuropático, como complemento terapéutico y en el tratamiento de patologías como la hiperhidrosis palmar.

En el momento actual los sistemas de administración por iontoforesis se han visto mejorados como consecuencia la aplicación de nuevas tecnologías que mejoran las formas de aplicación de corriente eléctrica y la aparición de nuevos materiales que permiten una administración mucho más cómoda y eficaz de los mismos. Dicha administración se produce como consecuencia de la formación de un depósito de medicamento justo debajo de la zona de piel sometida a la acción eléctrica. La cantidad de medicamento que se va a acumular en ese depósito va a depender de diversos factores: nivel de corriente, duración del impulso eléctrico y estado del



tejido local. A este respecto el mayor condicionante va a ser el estado de la vascularización, pues la vasoconstricción facilita la acumulación de medicamento en esa zona. De aquí que el reciente diseño de sistemas de administración que incluyen corrientes muy bajas, de hasta 0,1 mA. reducen la vasodilatación en la dermis mejorando la difusión.

5.2 Novedades terapéuticas en parches

Este sistema se ha usado ampliamente para el tratamiento del dolor crónico. En el sistema transdérmico de reservorio el fármaco se halla incorporado en una matriz polimérica adhesiva que permite su liberación continua al sistema circulatorio. A diferencia de otros sistemas, este parche no precisa de un reservorio líquido con lo cual se minimiza el riesgo de liberación brusca o abuso potencial del fármaco. Disponemos de dos fármacos opiáceos para su empleo por vía transdérmica: buprenorfina (Trans-tec®) y fentanilo.

En la actualidad se han desarrollado otras formulaciones de aplicación transdérmica cuyo objetivo, en combinación con otros fármacos para el dolor, es el tratamiento del dolor neuropático periférico secundario a neuralgia postherpética, neuropatía diabética, neuropatía asociada al VIH, dolor neuropático por cáncer o dolor del miembro fantasma, síndromes para los que, hasta ahora, no teníamos grandes opciones terapéuticas. En este contexto, en los últimos años han aparecido los parches de capsaicina al 8% (Qutenza®) y de lidocaína al 5% (Versatis®).

En el mercado ya existían formulaciones de capsaicina que se han venido utilizando para el tratamiento del dolor neuropático periférico, pero se presentaban en forma de crema, de aplicación cada 8 horas, a una concentración más diluida y con un efecto muy limitado. La aparición de los parches de capsaicina con una alta concentración (8%) produce un alivio del dolor durante 3 meses debido a que actúa directamente sobre el origen del dolor, produciendo una regresión o anulación del receptor TRPV1, que se sobreexpresa en situaciones de dolor en las terminaciones nerviosas periféricas. Esta anulación es reversible, recuperándose la función normal pasado un tiempo. Qutenza® es un parche cutáneo de 280 cm² que contiene un total de 179 mg de capsaicina ó 640 microgramos de capsaicina por cada cm² de parche (8% p/p). Se coloca sobre las zonas afectadas por el dolor, delimitadas por el médico, utilizando un máximo de 4 parches, sobre piel intacta, no irritada y seca, en la que previamente se ha aplicado



anestesia local más un borde de 1 a 2 cm, y se deja actuar durante 30 minutos si se aplica en pacientes con neuropatía asociada al VIH (en el pie) y 60 minutos en cualquier otra localización. La gran ventaja es que al no producirse absorción sistémica, los únicos efectos secundarios que se han descrito son locales (p. ej. eritema) y que con una única aplicación se consigue un efecto que comienza a los 5-6 días y se mantiene durante 12 semanas.

Según las últimas revisiones, los parches de lidocaína tópica al 5% (Versatis®) aplicados en la zona dolorosa proporcionan un alivio del dolor neuropático localizado, sobre todo cuando hay presencia de alodinia. Los parches contienen 700 mg de hidrogel de lidocaína, es decir, 5 mg de lidocaína por cada cm². Está aprobado para el tratamiento del dolor neuropático de origen periférico como la neuralgia postherpética, pero ha demostrado su efectividad analgésica en otras varias neuropatías periféricas agudas y crónicas como la neuropatía diabética, el síndrome del túnel carpiano, el síndrome doloroso regional complejo, la osteoartritis, la lumbalgia crónica y el dolor miofascial. Diversos estudios clínicos han demostrado un favorable perfil de seguridad y tolerabilidad, con mínimos efectos adversos y de interacciones farmacológicas debido a la baja proporción del fármaco que se absorbe (menos del 5%), que es incluso menor en pacientes con neuropatías.

El tratamiento consiste en la aplicación de hasta 3 parches durante 12 horas al día para cubrir el área de máximo dolor (alodinia), seca e intacta. Se recomienda su uso por periodos de mínimo 2 semanas, sin necesidad de titular. El alivio de los síntomas se inicia a la media hora de la aplicación y su efecto analgésico aumenta gradualmente con el uso repetido del medicamento pues se ha visto que la aplicación repetida influye indirectamente en el mecanismo central de generación del dolor, debido a la reducción de la hiperexcitabilidad de los nociceptores periféricos situados justo debajo del sitio de aplicación del parche. De esta forma, la protección mecánica que aporta el parche cubriendo las áreas de piel hipersensible y de alodinia, contribuye en forma inmediata a su eficacia, mientras que el componente farmacológico empieza a desarrollar una eficacia más pronunciada tras un tratamiento repetido, lo que se evidencia en un alivio del dolor progresivo.



Referencias Bibliográficas:

- Campiglia L, Consales G, De Gaudio AR. Pre-emptive analgesia for postoperative pain control: a review. *Clin Drug Investig.* 2010; 30(2): 15-26.
- Niesen AD, Hebl JR. Multimodal clinical pathways, perineural catheters, and ultrasound-guided regional anesthesia: the anesthesiologist's repertoire for the 21st century. *Minn Med.* 2011; 94(3):31-4.
- Gómez Ríos M.A, Vázquez Barreiro L, Nieto Serradilla L, Diz Gómez JC, López Álvarez S. Eficacia analgésica de la infusión continua de anestésico local en la herida quirúrgica tras histerectomía abdominal. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* 2008; 56: 417-424.
- Pintaric TS, Potocnik I, Hadzic A, Stupnik T, Pintaric M, Jankovic VN. Comparison of continuous thoracic epidural with paravertebral block on perioperative analgesia and hemodynamic stability in patients having open lung surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2011; 36(3):256-60.
- Segado Jiménez MI, Arias Delgado J, Casas García ML, Domínguez Hervella F, López Pérez A, Bayón Gago M, Izquierdo Gutiérrez, C. "Abordaje de la analgesia postoperatoria en cirugía de cadera: comparativa de 3 técnicas". *Rev Soc Esp Dolor.* 2010;17(6):259-267.
- Chelly JE, Ghisi D, Fanelli A. Continuous peripheral nerve blocks in acute pain management. *Br J Anaesth.* 2010;105 (Suppl 1):86-96.
- Beloeil H, Zetlaoui PJ. TAP block and blocks of the abdominal wall. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011; 30(2):141-6.
- Domingo T, Blasi J, Casals M, Mayoral V, Ortiz-Sagrístá JC, Miguel-Pérez M. Is interfascial block with ultrasound-guided puncture useful in treatment of myofascial pain of the trapezius muscle? *Clin J Pain.* 2011;27(4):297-303.
- Bonetti M, Fontana A, Martinelli F, Andreula C. Oxygen-ozone therapy for degenerative spine disease in the elderly: a prospective study. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;108:137-42.
- Alexandre A, Corò L, Paradiso R, Dall'aglio R, Alexandre AM, Fraschini F, Spaggiari PG. Treatment of symptomatic lumbar spinal degenerative pathologies by means of combined conservative biochemical treatments. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;108:127-35.
- Singh JA. Botulinum toxin therapy for osteoarticular pain: an evidence-based review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010; 2(2):105-118.
- Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2005;172(8):1039-43.
- Jorge LL, Feres CC, Teles VE. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. *J Pain Res.* 2010; 4:11-24.
- Dixit N, Bali V, Baboota S, Ahuja A, Ali J. Iontophoresis – an approach for controlled drug delivery: a review. *Curr Drug Deliv.* 2007; 4(1): 1-10.



- Spierings EL, Brevard JA, Katz NP. Two-minute skin anesthesia through ultrasound pretreatment and iontophoretic delivery of a topical anesthetic: a feasibility study. *Pain Med.* 2008; 9(1):55-9.
- Jones VM, Moore KA, Peterson DM. Capsaicin 8% topical patch (Qutenza) – a review of the evidence. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2011;25(1):32-41.
- Affaitati G, Fabrizio A, Savini A, Lerza R, Tafuri E, Costantini R, Lapenna D, Giamberardino MA. A randomized, controlled study comparing a lidocaine patch, a placebo patch, and anesthetic injection for treatment of trigger points in patients with myofascial pain syndrome: evaluation of pain and somatic pain thresholds. *Clin Ther.* 2009;31(4):705-20.

Anexo Legislación española
sobre Formulación
Magistral

Esquema del capítulo

- Orden de 14 de febrero de 1997, por la que se establecen determinados requisitos en la prescripción y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales para tratamientos peculiares
- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales
- Orden SCO/3262/2003, de 18 de noviembre, por la que se aprueba el Formulario Nacional
- Ley 20/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios
- Orden SCO/3123/2006, de 29 de septiembre, por la que se actualiza el Formulario Nacional
- Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales
- Orden SPI/2891/2010, de 3 de noviembre, por la que se aprueba la cuarta edición de la Real Farmacopea Española



Orden de 14 de febrero de 1997, por la que se establecen determinados requisitos en la prescripción y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales para tratamientos peculiares

El artículo 40 de la Ley 14/1986, de 25 de abril (RCL 1986, 1316), General de Sanidad, en sus apartados 5 y 6, habilita a la Administración Sanitaria del Estado para dictar la reglamentación de los medicamentos de uso humano que, al afectar al ser humano, pueden suponer un riesgo para la salud de las personas y de las actividades de las personas físicas dedicadas a la preparación, elaboración y fabricación de esos medicamentos.

Por su parte, la Ley 25/1990, de 20 de diciembre (RCL 1990, 2643), del Medicamento, dispone en su artículo 31.2 que el Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá los requisitos especiales para la prescripción y dispensación de los medicamentos que por su naturaleza lo requieran o para tratamientos peculiares.

La aparición masiva en el mercado de productos adelgazantes, la gran demanda de los consumidores y el mal uso en nuestro país en la utilización de los mismos a través de fórmulas magistrales y preparados oficinales compuestos con sustancias medicinales anorexígenas, solas o en asociación con otros medicamentos, y la incidencia de estos productos sobre la salud individual o colectiva, tras los casos detectados de hipertensión pulmonar y otros desequilibrios psicofísicos, hacen preciso el control de la Administración Sanitaria a través del ejercicio de una de sus competencias, consistente en la valoración de la idoneidad sanitaria de los medicamentos, prohibiendo la utilización de órganos o de glándulas animales, por suponer un riesgo innecesario cuando existen en el mercado farmacéutico los principios activos correspondientes y limitando la utilización de algunas sustancias medicinales, así como sus asociaciones.

Dentro del marco definido por la legislación nacional, la presente Orden viene a regular, por primera vez y en la misma línea que otros países como Francia e Italia, determinados aspectos referentes a la elaboración, prescripción y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales utilizados en tratamientos peculiares, respetando el principio de libertad de prescripción y garantizando a los consumidores la idoneidad sanitaria de los medicamentos evitando el riesgo para la salud que supone el consumo de estos productos sin un control específico.



La presente Orden, de acuerdo con lo dispuesto en los apartados 1 y 2 del artículo 2 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y con arreglo a lo previsto en el artículo 149.1.16 de la Constitución (RCL 1978, 2836 y ApNDL 2875), tiene, de una parte, la condición de norma básica sanitaria en cuanto establece exigencias que por afectar a la salud pública y al sistema sanitario han de ser de general aplicación, y de otra, el carácter de legislación de productos farmacéuticos en cuanto regula requisitos especiales para la prescripción y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

En virtud de cuanto antecede, de conformidad con lo previsto en el artículo 31.2 de la Ley 25/1990, del Medicamento y de acuerdo con el Consejo de Estado, dispongo:

Artículo 1. Ámbito de aplicación

Las disposiciones de esta Orden se aplicarán a las fórmulas magistrales y los preparados oficinales en cuya composición se incluyan sustancias medicinales con acciones anorexígenas, psicotrópicas, hormonales, laxantes y diuréticas solas o asociadas.

Artículo 2. Requisitos especiales en su prescripción y dispensación

1. No se utilizarán órganos o glándulas de origen humano o animal, o cualquiera de sus derivados, en la preparación de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

2. No se podrán asociar sustancias medicinales de las incluidas en el artículo 1 de esta Orden entre sí o con otras sustancias medicinales en una misma fórmula magistral o preparado oficial. Excepcionalmente se podrá prescribir una asociación de dos de estas sustancias, debiendo acompañar con la prescripción un informe haciendo constar la necesidad de esta asociación, así como su eficacia y seguridad para el tratamiento peculiar que se implanta.

3. Queda expresamente prohibido la publicidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales, de acuerdo con el artículo 7.2, c) de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

Artículo 3. Criterios a seguir para la prescripción y dispensación en fórmulas magistrales y preparados oficinales

Sin perjuicio de lo dispuesto en la Ley del Medicamento, los tratamientos con fórmulas magistrales y preparados oficinales regulados por la pre-



sente Orden y que se refieran a tratamientos contra la obesidad, celulitis u otras patologías concomitantes deberán someterse a las siguientes pautas:

1. Que no sea el tratamiento de elección, sino que se prescriba o dispense como tratamiento alternativo en casos demostrados de obesidad severa o grave.

2. La duración del tratamiento no será superior a tres meses, con la obligatoriedad de someter al paciente además de a las pruebas analíticas, bioquímicas y farmacológicas

usuales, las que la ciencia médica aconseje para disminuir sus posibles efectos adversos.

Artículo 4. Dispensación y anotación en el libro recetario de la oficina de farmacia

1. Cuando el médico prescriba fórmulas magistrales dentro de los límites contenidos en los artículos anteriores debe informar al paciente sobre las contraindicaciones e interacciones medicamentosas más importantes que se puedan producir.

2. El farmacéutico en el acto de dispensación de preparados oficinales con sustancias medicinales contenidas en el artículo 1 deberá informar al paciente de las advertencias

indicadas en el apartado anterior.

3. Las fórmulas magistrales y preparados oficinales deberán ser anotadas obligatoriamente en el libro recetario de la oficina de farmacia, conforme a lo dispuesto en el Real Decreto 1910/1984, de 26 de septiembre (RCL 1984, 2527 y ApNDL 4926), de receta médica.

Artículo 5. Identificación

1. Las fórmulas magistrales irán acompañadas del nombre y número de colegiado del médico prescriptor, del nombre del farmacéutico que las prepare, de la composición cualitativa y cuantitativa, forma farmacéutica, vía de administración, cantidad dispensada, número de Registro de libro recetario, plazo de validez y nombre del paciente, y del resto de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 35.4 de la Ley del Medicamento.

2. Los preparados oficinales irán acompañados del nombre del farmacéutico que los prepare, de la composición cualitativa y cuantitativa,



forma farmacéutica, vía de administración, cantidad dispensada, número de Registro del libro recetario, plazo de validez y lote, y del resto de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización, según lo establecido en el artículo 36 e) de la Ley del Medicamento.

3. Cuando la dimensión del envase no permita la inclusión de todos los datos anteriores, figurarán como mínimo los siguientes: Composición, nombre del paciente (si se trata de una fórmula magistral) e identificación de la farmacia dispensadora. Del resto de datos se informará al paciente.

4. En ningún caso las fórmulas magistrales o preparados oficinales podrá identificarse con nombres de fantasía, marcas comerciales, letras, colores, dígitos o símbolos. Las sustancias medicinales que las componen se identificarán con la Denominación Oficial Española o Denominación Común Internacional.

Artículo 6. Inspección y control

1. Las autoridades sanitarias competentes velarán por el cumplimiento de las disposiciones recogidas en esta Orden, promoviendo a través de sus actuaciones inspectoras el uso racional del medicamento.

2. Las autoridades sanitarias se auxiliarán mutuamente en el ejercicio de sus funciones inspectoras e informarán al Ministerio de Sanidad y Consumo de los resultados de las inspecciones para el adecuado ejercicio de las competencias que en materia de productos farmacéuticos se atribuyen a la Administración General del Estado.

3. La Administración Sanitaria competente ejercerá el control y seguimiento de la prescripción, dispensación y consumo de estas fórmulas magistrales y preparados oficinales.

4. En caso necesario se adoptarán las medidas cautelares establecidas en el artículo 106 a) de la Ley del Medicamento.

5. Los profesionales sanitarios deberán notificar a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia las reacciones adversas a las fórmulas magistrales o preparados oficinales para los tratamientos peculiares a que se refiere esta Orden.

Artículo 7. Carácter confidencial

Los datos derivados de las actividades de control e inspección y procesamiento de las recetas de fórmulas magistrales a base de las sustancias



medicinales reguladas en la presente Orden tendrán carácter confidencial. Su utilización para fines asistenciales o en interés de la salud pública se limitará a dichas finalidades, y obligará a quienes lo utilizaran a respetar la intimidad, conforme al artículo 10 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, a la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y disposiciones concordantes, así como a lo que dispone la Ley 5/1992, de 29 de octubre (RCL 1992, 2347), sobre regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal.

Artículo 8. Comercialización de fórmulas magistrales y preparados oficinales

1. De conformidad con lo dispuesto en el artículo 103 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, y en los artículos 3.5 y 35.2 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento las fórmulas magistrales y preparados oficinales se dispensarán solamente a través de las oficinas de farmacia y de los servicios de farmacia del hospital.

2. Queda prohibida la entrega al paciente de fórmulas magistrales y preparados oficinales en la consulta médica o fuera de los establecimientos contemplados en el párrafo anterior, así como la venta a domicilio y cualquier otro tipo de venta indirecta.

Artículo 9. Tipificación de faltas y sanciones

La infracción de lo previsto en esta norma se sancionará de acuerdo con la tipificación de faltas y la cuantía de las sanciones previstas en el capítulo segundo del título noveno de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y en el capítulo sexto del título primero de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.

Disposición adicional primera. Carácter básico y de legislación sobre productos farmacéuticos

La presente Orden se dicta al amparo de lo establecido en el artículo 149.1.16 de la Constitución y en el artículo 31.2 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. Los artículos 1 a 5, el 8 y las disposiciones adicionales segunda y tercera tendrán la consideración de legislación sobre productos farmacéuticos, según los artículos 2.1 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, siendo de aplicación directa en todo el territorio nacional.



Disposición adicional segunda. Sustancias y preparados psicotrópicos

La elaboración, conservación, prescripción y dispensación de los preparados que incluyen sustancias psicotrópicas, estarán sujetas a la normativa vigente sobre sustancias y preparados psicotrópicos.

Disposición adicional tercera. Plantas medicinales

Esta Orden no será de aplicación a las fórmulas magistrales y preparados oficinales elaborados con plantas medicinales, sin perjuicio de las limitaciones que reglamentariamente pudieran establecerse.

Disposición transitoria única. Plazo de adaptación de los tratamientos

En el plazo de tres meses a partir de la entrada en vigor de la presente Orden los médicos y farmacéuticos que prescriban y dispensen respectivamente fórmulas magistrales y preparados oficinales, habrán de adaptar sus actividades a lo establecido en esta disposición.

Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales

La Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, regula en sus artículos 35 y 36 los requisitos sanitarios de las fórmulas magistrales y preparados oficinales. Así, el apartado 3 del citado artículo 35, relativo a las fórmulas magistrales, establece que en la preparación de éstas se observarán las normas de correcta fabricación y control de calidad. Por su parte, el párrafo a) del artículo 36 de la citada Ley, relativo a los preparados oficinales, establece que éstos deberán estar enumerados y descritos por el Formulario Nacional. En este sentido, el apartado 5 del artículo 55 de la misma Ley prevé que el Formulario Nacional contendrá las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y control de aquéllos.

Por otra parte, en su disposición transitoria segunda, establece que, en



tanto se apruebe y publique el Formulario Nacional, la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales regulados en los artículos 35 y 36 se ajustará a los principios generales establecidos en esta Ley y a las normas técnicas y científicas actualmente aceptadas.

De conformidad con lo expuesto, la incorporación de nuevas formas galénicas a las ya tradicionales, así como el progresivo empleo de fármacos cada vez más potentes, aconsejan que, no sólo en el campo de la tecnología farmacéutica industrial, sino también en el más limitado de las preparaciones que se realizan tanto en las oficinas de farmacia como en los servicios farmacéuticos, las Administraciones sanitarias adopten las oportunas medidas para que la actividad profesional relativa a la formulación magistral y las preparaciones oficinales se ajusten, con el necesario rigor, a pautas procedimentales estrictas y fielmente reproducibles. En este sentido, con independencia de que en el Formulario Nacional, a cuya publicación precede la presente norma, se establezcan especiales condiciones para la correcta elaboración y control de determinadas fórmulas magistrales y preparados oficinales y sin perjuicio de que modificaciones legislativas que puedan adoptarse hagan posible una flexibilización en la regulación sobre la materia, el presente Real Decreto viene a desarrollar los artículos 35 y 36 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, aprobándose mediante el mismo las normas de correcta elaboración y control de calidad aplicables, con carácter general, a las fórmulas magistrales y preparados oficinales.

El presente Real Decreto tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16 de la Constitución, y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 2.1 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad y Consumo, oídas las partes afectadas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 23 de febrero de 2001, dispongo:

Artículo Único. Aprobación de las normas de correcta elaboración y control de calidad de las fórmulas magistrales y preparados oficinales

Se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de las fórmulas magistrales y preparados oficinales que se contienen en este Real Decreto.



La aplicación de dichas normas se entenderá sin perjuicio de las especiales condiciones que, para la correcta elaboración y control de determinadas fórmulas magistrales y preparados oficinales, se prevean en el Formulario Nacional.

Disposición adicional única. Carácter de legislación

El presente Real Decreto se adopta en desarrollo de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y tiene carácter de legislación de productos farmacéuticos, a los efectos previstos en el artículo 149.1.16 de la Constitución.

Disposición transitoria única. Plazo de adaptación

Antes del 1 de enero de 2004, las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos que elaboren fórmulas magistrales y preparados oficinales habrán de adaptar sus actividades a lo establecido en esta disposición.

Disposición final primera. Actualización de las normas

Se faculta a la Ministra de Sanidad y Consumo para actualizar las normas que se aprueban en cuanto sea exigido por los avances en las corrientes científicas y técnicas y de acuerdo con las orientaciones del derecho farmacéutico comunitario.

Normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales

Para conseguir el objetivo de calidad de forma fiable es necesaria la implantación en todas las unidades de elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales de un sistema de garantía de calidad que asegure que:

- a) Las fórmulas magistrales y preparados oficinales se elaboren y controlen según las normas de correcta elaboración y control de calidad.
- b) Las responsabilidades del personal estén especificadas.
- c) Existan disposiciones sobre la aprobación definitiva de cada preparado, su almacenaje, distribución y manipulación posterior, de forma que su calidad se mantenga íntegra hasta la fecha de caducidad.

El farmacéutico elaborador de fórmulas magistrales y preparados oficinales evaluará el grado de aplicación y conformidad de sus procedimientos a estas normas, mediante la realización y registro de autoinspecciones periódicas, y llevará a cabo las medidas correctoras necesarias.



CAPÍTULO PRELIMINAR. OBJETO Y DEFINICIONES.

Objeto: el objeto de esta norma es permitir al farmacéutico garantizar la calidad de sus preparaciones.

Las normas de correcta elaboración y control de calidad describen las condiciones generales mínimas que deben reunir el personal, los locales, el utillaje, la documentación, las materias primas utilizadas y los materiales de acondicionamiento, la elaboración, el control de calidad y dispensación. En ellas se contemplan todos los aspectos que influyen directa o indirectamente en la calidad de las preparaciones que se realizan tanto en las oficinas de farmacia como en los servicios farmacéuticos.

A los efectos de lo recogido en las presentes normas se entiende por:

- 1. Acondicionamiento:** todas las operaciones, incluido el envasado y etiquetado, a que debe someterse un producto a granel para convertirse en un producto terminado.
- 2. Calibración:** conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.
- 3. Contaminación cruzada:** contaminación de una materia prima o de un producto con otra materia prima o producto.
- 4. Cuarentena:** situación de las materias primas, de los productos intermedios, a granel o terminados, y de los materiales de acondicionamiento que se encuentran aislados físicamente, o de otra forma efectiva, mientras se toma la decisión de su aprobación o rechazo.
- 5. Documentación de un lote:** conjunto de datos relativos al lote preparado, que constituyen la historia de su elaboración, acondicionamiento y control, que deben estar disponibles para cada lote en cualquier momento.
- 6. Fórmula magistral:** el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario.



7. **Fórmula magistral tipificada:** es la fórmula magistral recogida en el Formulario Nacional, por razón de su frecuente uso y utilidad.
8. **Local de preparación:** zona reservada a las operaciones de elaboración y de control.
9. **Lote:** cantidad definida de una materia prima, de material de acondicionamiento o de un producto elaborado en un proceso o serie de procesos determinados, bajo condiciones constantes. La cualidad esencial de un lote es su homogeneidad.
10. **Materia prima:** toda sustancia, activa o inactiva, empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso (Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, artículo 8,4).
11. **Material de acondicionamiento:** cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos, a excepción de los embalajes utilizados para el transporte o envío. El material de acondicionamiento se clasifica en primario o secundario según esté o no en contacto con el producto.
12. **Número de lote:** combinación característica de números, letras o ambos que identifica específicamente un lote.
13. **Preparación:** conjunto de operaciones, de carácter técnico, que comprenden la elaboración de la fórmula magistral o preparado oficial bajo una forma farmacéutica determinada, su control y acondicionamiento siguiendo las normas de correcta elaboración.
14. **Preparado oficial:** aquel medicamento elaborado y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en su oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito por el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico.
15. **Procedimiento:** conjunto de operaciones que deben realizarse, precauciones que han de tomarse y medidas que deberán aplicarse, relacionadas directa o indirectamente con la elaboración de un medicamento.
16. **Procedimientos normalizados de trabajo:** son los procedimientos escritos y aprobados según las normas de correcta elaboración y control de calidad que describen, de forma específica, las actividades que se llevan a cabo tanto en la elaboración de una fórmula magistral o preparado oficial como en su control de calidad.



17. **Producto a granel:** producto que ha pasado por todas las fases de preparación, excepto el acondicionamiento final.
18. **Producto terminado:** medicamento que ha pasado por todas las fases de preparación, incluyendo su acondicionamiento en el envase final.
19. **Registro:** recopilación manual o informática de todos los datos relativos a las materias primas, productos intermedios y productos terminados, ya sean fórmulas magistrales o preparados oficinales.
20. **Sistema de garantía de calidad:** el conjunto de operaciones y actividades organizadas con el objeto de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para el uso previsto.

CAPÍTULO I. PERSONAL

Todo el personal que participe en la preparación de medicamentos en las oficinas de farmacia o servicios farmacéuticos debe tener la cualificación y experiencia necesarias.

1.1 Responsabilidades y cualificación del personal de preparación.

De acuerdo con la legislación vigente, el farmacéutico tiene responsabilidad sobre las preparaciones que se realicen en su oficina de farmacia o en los servicios farmacéuticos a su cargo.

La elaboración de cualquier preparado sólo puede realizarla un farmacéutico o, bajo su control directo, otra persona cualificada, con la formación necesaria.

Las operaciones de control (identificación, valoración, etcétera) que exigen una formación técnica particular sólo puede efectuarlas el farmacéutico o, bajo su responsabilidad, personal que posea dicha formación.

1.2 Organización del trabajo.

El farmacéutico debe valorar, para una mejor organización del trabajo, la competencia y experiencia necesarias para cada etapa de la preparación y del control, precisando en función de esta valoración, por escrito, las atribuciones de su personal. La supervisión de las operaciones puede delegarse en un farmacéutico adjunto.

1.3 Formación y motivación.

El farmacéutico deberá promover y actualizar la formación de las personas que intervienen en las operaciones de elaboración y control.



Además de procurar que el personal alcance un nivel científico y técnico adecuado, esta formación también debe ir dirigida a destacar la importancia del estricto conocimiento y cumplimiento de estas normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales, para conseguir el nivel de calidad exigido.

1.4 Higiene del personal.

Las normas de higiene del personal deben ser elaboradas y escritas por el farmacéutico y recoger al menos:

- a) La prohibición de comer, fumar y mascar chicle, así como de realizar prácticas antihigiénicas o susceptibles de contaminar el local de preparación.
- b) La necesidad de utilizar armarios para guardar la ropa y efectos personales.
- c) El uso de ropa adecuada en función de los tipos de preparación (batas, gorros, calzado, guantes, mascarillas, etc.).
- d) La limpieza y renovación de esta ropa de forma regular y siempre que sea necesario.
- e) La separación temporal del trabajo de preparación de aquellas personas con afecciones o lesiones en la piel o que sufran cualquier enfermedad transmisible.

CAPÍTULO II. LOCALES Y UTILLAJE

En este capítulo se recogen una serie de consideraciones de carácter general, aunque, por su naturaleza, determinadas preparaciones pueden exigir precauciones complementarias.

En general, los locales y el utillaje han de adaptarse a:

- a) La forma galénica.
- b) Tipo de preparación.
- c) Número de unidades, peso o volumen, a preparar.

2.1 Características generales del local de preparación.

2.1.1 Las operaciones de elaboración, acondicionamiento, etiquetado y control de una forma farmacéutica deben efectuarse en un local, o en una zona diferenciada del local, llamado de *preparación*, diseñado o concebido para estos fines y situado en el Interior de la oficina de farmacia o servicio farmacéutico, para permitir una eficaz supervisión por parte del farmacéutico.



2.1.2 En la zona también se podrán elaborar aquellos otros preparados cuya elaboración es competencia del farmacéutico según la normativa vigente, no pudiéndose realizar en la misma otras actividades que puedan producir contaminación en las fórmulas que se preparen.

2.1.3 Las condiciones que debe reunir estarán en función de las preparaciones que se pretendan realizar y de la tecnología necesaria para ello.

2.1.4 El tamaño debe ser suficiente para evitar los riesgos de confusión y contaminación durante las operaciones de preparación. Dependiendo de las cantidades o de la naturaleza de los productos que se manejen, puede ser necesario disponer de un espacio cerrado, totalmente reservado, para las operaciones de preparación.

Si se elaboran preparados estériles, será necesario que la zona destinada a tal fin se encuentre aislada, con suelos, techos y paredes que hagan posible la limpieza con agentes antisépticos, y con los mecanismos de filtración del aire adecuados. Los requisitos de la zona, en cuanto a contaminación microbiana y de partículas, se establecerán por cada responsable en función del tipo de preparado, proceso de fabricación y tecnología de esterilización que minimice el riesgo de contaminación cruzada.

2.1.5 Las superficies (suelos, paredes, techos) deben ser lisas y sin grietas y permitir una fácil limpieza y desinfección. La zona de preparación contará con adecuada protección contra insectos y otros animales.

2.1.6 El local de preparación contará con agua potable y con las fuentes de energía necesarias. Deberá estar bien ventilado e iluminado y su temperatura y humedad relativa ambientales se fijarán de acuerdo con la naturaleza de los productos que vayan a manejarse.

2.1.7 Las operaciones de mantenimiento y limpieza deberán realizarse de acuerdo con instrucciones escritas. Los residuos de cualquier tipo se evacuarán regularmente en recipientes adecuados. Asimismo, es necesario extremar el orden para evitar confusiones.

2.1.8 Para realizar las preparaciones se contará, al menos, con los elementos siguientes:

- a) Una superficie de trabajo suficiente, de material liso e impermeable, fácil de limpiar y desinfectar, inerte a colorantes y sustancias agresivas.
- b) Una pila con agua fría y caliente, de material liso y resistente, provista de un sifón antirretorno.
- c) Una zona diferenciada donde colocar los recipientes y utensilios pendientes de limpieza.



- d) Un soporte horizontal que evite en lo posible las vibraciones, con espacio suficiente para la/s balanza/s, y que garantice una correcta pesada.
- e) Un espacio reservado para la lectura y redacción de documentos en el que se encuentre a mano toda la documentación reglamentaria, incluida la Real Farmacopea Española, el Formulario Nacional y libros de consulta útiles para las preparaciones.
- f) Armarios y estanterías con suficiente capacidad para colocar, protegido del polvo y de la luz (si procede), todo aquello que es necesario para las preparaciones.
- g) Un frigorífico dotado de termómetro de temperatura máxima y mínima para almacenar los productos termolábiles, ya sean materias primas, producto a granel o producto terminado.

2.2 Características generales del utillaje.

2.2.1 El utillaje debe reunir las siguientes características generales:

- a) Ser adecuado al uso a que se destina y, si procede, estar convenientemente calibrado. Antes de iniciar cualquier elaboración conviene evaluar los medios de que se dispone y su adecuación al tipo de preparación que va a realizarse.
- b) Estar diseñado de forma que pueda ser fácilmente lavado, desinfectado e incluso esterilizado si fuese necesario. Ninguna de las superficies que puedan entrar en contacto con el producto ha de ser susceptible de afectar a la calidad del medicamento o de sus componentes.
- c) Estar fabricado de forma que ningún producto utilizado para el funcionamiento o para el mantenimiento de los aparatos (lubricantes, tintas, etc.) pueda contaminar a los productos elaborados.

2.2.2 A fin de evitar contaminaciones cruzadas, todos los elementos del utillaje en contacto con los productos deben limpiarse de forma conveniente.

2.2.3 El utillaje ha de mantenerse limpio y en buen estado de funcionamiento. Las operaciones de limpieza y mantenimiento se realizarán siguiendo procedimientos normalizados de trabajo que deberán establecerse por escrito en función del tipo de utillaje y de los productos utilizados. La limpieza se efectuará lo más rápidamente posible después de su utilización.



2.2.4 Los aparatos de medida han de ser controlados y calibrados periódicamente para asegurar la exactitud de los datos leídos o registrados. Se deben conservar los resultados de estos controles periódicos. Antes de iniciar cualquier operación, se recomienda efectuar una verificación de los aparatos de medida que lo precisen, especialmente las balanzas.

2.2.5 Utillaje mínimo para la elaboración y control de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

Será necesario disponer del equipamiento adecuado para realizar las preparaciones y controles con las debidas garantías de calidad.

El utillaje mínimo que toda oficina de farmacia o servicio farmacéutico deberá disponer para la preparación de fórmulas magistrales y preparados oficinales se describe en un listado al final de estas normas.

2.3 Locales anejos.

Se vigilará el mantenimiento y limpieza regular de los vestuarios, sanitarios y lavabos. El retrete no tendrá acceso directo desde la zona de preparación.

Para evitar la contaminación por el personal durante las operaciones de preparación se tomarán medidas adecuadas, tales como la utilización de toallas de un solo uso, jabón líquido, etc.

CAPÍTULO III. DOCUMENTACIÓN

La documentación constituye una parte fundamental del sistema de garantía de calidad de los medicamentos preparados en la oficina de farmacia o servicio farmacéutico, evitando los errores inherentes a la comunicación oral o derivados de operar con datos retenidos en la memoria y permitiendo, al finalizar las operaciones, la reconstrucción histórica de cada preparación.

Los documentos deben ser elaborados, fechados y firmados por el farmacéutico. En el caso de tratarse de una oficina de farmacia o servicio farmacéutico con mas de un farmacéutico, podrán ser elaborados por cualquiera de ellos, pero tendrán que ser ratificados por el farmacéutico responsable del mismo, puestos al día periódicamente y, si fuese necesario introducir modificaciones, éstas también estarán fechadas y firmadas por el farmacéutico. La documentación fuera de uso ha de ser retirada para evitar confusiones.

Los documentos tendrán un título que exprese claramente su objetivo y contenido y deberán estar escritos de forma que sean perfectamente legibles.



Los documentos se redactarán de forma clara y concisa, debiendo ser fácilmente comprensibles por el personal que los va a manejar y estar en todo momento a su disposición.

Toda la documentación se archivará y conservará hasta, al menos, un año después de la fecha de caducidad sin perjuicio de aquellos casos regulados por normativa específica.

La documentación básica estará constituida por:

3.1 Documentación general.

3.2 Documentación relativa a las materias primas.

3.3 Documentación relativa al material de acondicionamiento.

3.4 Documentación relativa a las fórmulas magistrales y preparados oficinales.

3.1 Documentación general.

Constará, como mínimo, de:

3.1 Documentación general.

3.1.1 Procedimientos normalizados de limpieza de la zona o local de preparación y del material, indicando la frecuencia y los productos a utilizar.

3.1.2 Procedimientos normalizados de mantenimiento y calibración del material y los equipos, así como sus programas de ejecución.

3.1.3 Normas de higiene del personal

3.1.4 Atribuciones del personal que interviene en la elaboración.

3.2 Documentación relativa a las materias primas.

Constará de los siguientes documentos:

3.2.1 Registro.

3.2.2 Especificaciones.

3.2.3 Ficha de control de calidad (sólo será necesaria cuando el análisis se realice en la oficina de farmacia o servicio farmacéutico, apartado 4.1.3).

3.2.1 Registro.

Es el conjunto mínimo de datos que proporcionan la identificación de cada materia prima que exista en la oficina de farmacia o servicio farmacéutico.



Debe contener los datos siguientes:

- a) Número de registro interno.
- b) Nombre de la materia prima, expresada en D.O.E. o, en su defecto, en D.C.I.
- c) Proveedor.
- d) Número de lote.
- e) Número de control de calidad de la oficina de farmacia o servicio farmacéutico, del proveedor o de un laboratorio acreditado.
- f) Fecha de recepción.
- g) Cantidad y número de envases.
- h) Fecha de caducidad o, en su defecto, del próximo control analítico.
- i) Decisión de aceptación o rechazo, fechada y firmada por el farmacéutico.

3.2.2 *Especificaciones.*

Consiste este documento en una descripción detallada de las características de calidad de las materias primas, incluyendo las condiciones para su manipulación, cuando proceda (en el caso de materias primas incluidas en la Real Farmacopea Española será suficiente con la mención al número de monografía). Recogerá como mínimo:

- a) Los requisitos que debe satisfacer la materia prima, según se establece en la Real Farmacopea Española o, en su defecto, en una farmacopea de reconocido prestigio identificación de la materia prima, su riqueza, si procede, posibles impurezas y descripción de los procedimientos analíticos que permitan la definición de las mencionadas características.
- b) Las condiciones de conservación.
- c) Las características específicas de peligrosidad y toxicidad y las precauciones a tomar durante su manipulación.

3.2.3 *Ficha de control de calidad.*

En esta ficha se registrarán los controles efectuados, en su caso, por la oficina de farmacia o servicio farmacéutico.

- a) Debe contener, como mínimo, los datos siguientes:
- b) Número de control interno.
- c) Nombre de la materia prima.
- d) Número de lote.



- d) Proveedor.
- e) Cantidad.
- f) Fecha de caducidad o de repetición del control analítico.
- g) Ensayos realizados, métodos de análisis y resultados obtenidos.
- h) Decisión de aceptación o rechazo, fechada y firmada por el farmacéutico.

Estos datos son los contenidos en la ficha-modelo que figura como ficha 1.

3.3 Documentación relativa al material de acondicionamiento.

El acondicionamiento primario cumplirá con las especificaciones de la Real Farmacopea Española. Además, habrá un registro que contenga, como mínimo, los datos siguientes:

- a) Número de registro interno.
- b) Identificación del producto.
- c) Proveedor.
- d) Número de lote.
- e) Fecha de recepción.
- f) Cantidad y número de envases.
- g) Fecha de caducidad, si procede.
- h) Condiciones de conservación, si procede.
- i) Decisión de aceptación o rechazo, fechada y firmada por el farmacéutico.

3.4 Documentación relativa a las fórmulas magistrales y preparados oficinales.

Constará de los siguientes documentos:

3.4.1 *Procedimiento normalizado de elaboración y control*: sólo será necesario para las fórmulas no tipificadas, en las fórmulas magistrales tipificadas y preparados oficinales será el descrito en las monografías del Formulario Nacional.

3.4.2 *Guía de elaboración, control y registro*.

3.4.1 *Procedimiento normalizado de elaboración y control*.

Contendrá toda la información necesaria para elaborar correctamente una determinada fórmula magistral.



Deberá contener, como mínimo, los datos siguientes:

- a) Identificación del preparado: nombre y/o composición cualitativa, forma farmacéutica.
- b) Método de elaboración y su referencia bibliográfica.
- c) Controles analíticos a efectuar, métodos seguidos y límites establecidos.
- d) Material de acondicionamiento necesario.
- e) Información al paciente.
- f) Condiciones de conservación.
- g) Caducidad.

3.4.2 *Guía de elaboración, control y registro.*

Contendrá toda la información necesaria que permita conocer como se efectuó cada preparación.

Deberá contener, como mínimo, los datos siguientes:

- a) Nombre de la fórmula magistral o preparado oficial.
- b) Composición.
- c) Modus operandi.
- d) Número de registro/lote de la fórmula magistral o preparado oficial.
- e) Forma farmacéutica.
- f) Cantidad preparada (peso, volumen o número de unidades).
- g) Fecha de elaboración.
- h) Datos identificativos de las materias primas empleadas: nombre, cantidades, proveedor y lote.
- i) Identificación del personal elaborador y utillaje utilizado.
- j) Control de calidad: pruebas realizadas, personal, aparataje y reactivos empleados y su lote.
- k) Fecha de caducidad.
- l) Datos de dispensación: fecha (se comprobará, en los preparados oficiales, que la fecha de la última dispensación está dentro del límite de caducidad), cantidad, facultativo prescriptor y paciente.
- m) Observaciones.
- n) Decisión de aceptación o rechazo, fechada y firmada por el farmacéutico responsable.

Estos datos son los contenidos en la ficha-modelo que figura como ficha 2.



CAPÍTULO IV. MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

Dada la trascendencia de las materias primas y del material de acondicionamiento en la calidad de las fórmulas magistrales y preparados oficinales, el farmacéutico debe tener especial cuidado en la recepción, cuarentena, etiquetado, origen y controles de calidad, manipulación, almacenaje y conservación de los mismos.

4.1 Materias primas.

Las materias primas utilizadas en la preparación de fórmulas magistrales y preparados oficinales deberán ser sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España, según lo dispuesto en la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y el Real Decreto 294/1995, de 24 de febrero, por el que se regula la Real Farmacopea Española, el Formulario Nacional y los órganos consultivos del Ministerio de Sanidad y Consumo en esta materia.

4.1.1 Origen de las materias primas.

El farmacéutico responsable debe confirmar que las materias primas han sido fabricadas y manipuladas siguiendo las normas de correcta fabricación que garanticen el cumplimiento de los requisitos de pureza, identidad, riqueza y toxicidad aguda definidos.

Las posibilidades de aprovisionamiento del farmacéutico son:

4.1.1.1 Materias primas adquiridas a un centro autorizado, definido según el Real Decreto 2259/1994, de 25 de noviembre, por el que se regula los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos.

4.1.1.2 Materias primas adquiridas a otras entidades.

El farmacéutico responsable deberá conocer el sistema de calidad del fabricante de la materia prima y mantendrá intercambio de información, bien con éste o con el proveedor, sobre aspectos de producción, control y manipulación.

4.1.1.3 Agua.

Una de las materias primas más importantes de la preparación de fórmulas magistrales y preparados oficinales, tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo, es el agua. En consecuencia, el farmacéutico deberá velar especialmente para que satisfaga las condiciones de control de conformidad contempladas en el apartado 4.1.3.



4.1.1.4 Suministro centralizado por la Administración.

Será con carácter excepcional (excepcionales dificultades de abastecimiento).

4.1.2 *Recepción y cuarentena.*

Las materias primas se deben examinar en el momento de su recepción para verificar la integridad, el aspecto y el etiquetado de los envases.

Cuando, después de esta primera verificación, las materias primas recibidas se consideren aceptables, inmediatamente deberán registrarse y ponerse *en cuarentena* hasta su conformidad definitiva o rechazo. A fin de evitar toda posibilidad de confusión entre materias primas *en cuarentena* y materias primas aceptadas o rechazadas, el almacenaje de las mismas se realizará en emplazamientos separados, claramente delimitados y rotulados. Es necesario, también, para evitar confusiones, establecer un sistema que permita distinguir a los productos *en cuarentena* de los aceptados, mediante la observación de su etiquetado.

4.1.3 *Control de conformidad.*

Las materias primas utilizadas en la preparación de fórmulas magistrales y de preparados oficinales cumplirán con los requisitos exigidos por la Real Farmacopea Española o, en su defecto, con una farmacopea de reconocido prestigio.

Los controles de conformidad a realizar dependerán del origen y controles a que haya sido sometida la materia prima. Las posibilidades que se ofrecen son las siguientes:

4.1.3.1 Materias primas controladas por un centro autorizado.

Para asegurar la calidad del producto, se considerará suficiente el número de referencia de control y el boletín de análisis suministrado por el centro autorizado, debidamente firmado por el director técnico.

En todo caso, dado que la responsabilidad de la calidad de la fórmula magistral o del preparado oficial corresponde al farmacéutico preparador, se considera conveniente que éste verifique, como mínimo, la identidad de las materias primas suministradas mediante alguna prueba de identificación.

4.1.3.2 Materias primas no controladas por un centro autorizado.

El farmacéutico responsable deberá realizar el control analítico completo de las materias primas suministradas, para verificar que cumplen con



las especificaciones de la Real Farmacopea Española y, según el apartado 3.2.3, elaborar la ficha de control de calidad. También podrá encargar el análisis a un laboratorio debidamente acreditado por la autoridad sanitaria competente, de conformidad con lo establecido en el Real Decreto 2259/1994, de 25 de noviembre, por el que se regula los almacenes farmacéuticos y la distribución al por mayor de medicamentos de uso humano y productos farmacéuticos.

4.1.3.3 En cualquiera de los dos casos anteriores, una vez efectuado el control, el farmacéutico procederá como sigue:

4.1.3.3.1 Materias primas aceptadas: el farmacéutico les dará un número de registro interno, propio de la oficina de farmacia o servicio farmacéutico, que será anotado en la etiqueta y en el registro de materias primas. Las materias primas aceptadas pasarán a almacenarse en el lugar que les corresponda.

4.1.3.3.2 Materias primas rechazadas: deberán devolverse al proveedor o eliminarse por un método adecuado a sus características de peligrosidad lo más rápidamente posible. En el ínterin, se mantendrán totalmente aparte y debidamente etiquetadas y se registrará su eliminación.

4.1.4 *Etiquetado.*

El etiquetado de las materias primas debe ser perfectamente legible y preciso. En la etiqueta constará como mínimo:

- a) Nombre de la materia prima, expresada en D.O.E. o, en su defecto, en D.C.I.
- b) Número de registro interno que indicará que la materia prima ha sido controlada y aceptada y que permitirá constatar en cualquier momento, acudiendo al registro, el origen y la calidad de la materia prima considerada.
- c) Fecha de caducidad o, en su defecto, del próximo control analítico.
- d) Condiciones especiales de almacenaje, si las precisa.
- e) Cantidad y riqueza.

4.1.5 *Registro.*

El registro mencionado en los apartados 4.1.2 y 4.1.3 estará permanentemente actualizado y en el mismo constarán, como mínimo, los datos que se recogen en el capítulo III. Documentación, apartado 3.2.1.



4.1.6 Almacenaje.

Una vez aceptadas, las materias primas se deben almacenar en condiciones que aseguren su buena conservación fisicoquímica y microbiológica y la ausencia de contaminación cruzada.

El farmacéutico debe velar particularmente para que haya una adecuada rotación de los productos almacenados.

4.2 Material de acondicionamiento.

La adquisición de los materiales de acondicionamiento primarios recibirá una atención similar a la prestada a las materias primas.

Los diversos materiales de acondicionamiento han de ser registrados, verificados y almacenados en condiciones apropiadas.

Todos los textos de los materiales impresos deberán revisarse antes de su aceptación.

El material de acondicionamiento primario o impreso que haya quedado obsoleto o caducado deberá destruirse y registrarse su eliminación.

CAPÍTULO V. ELABORACIÓN

Para garantizar, de forma documentada, la calidad del producto elaborado, deberán anotarse todas las operaciones realizadas durante la elaboración, que deben efectuarse siempre de acuerdo con las técnicas y procedimientos normalizados de trabajo en conformidad con el Formulario Nacional u otros formularios de reconocido prestigio y con las presentes normas de correcta elaboración y control de calidad.

Antes de la preparación de una fórmula magistral o preparado oficial se revisarán los procedimientos de trabajo relacionados con su elaboración.

Es de especial importancia la organización del proceso de manera que se eviten errores, confusiones, omisiones o contaminaciones. Deberá prestarse especial atención a todos aquellos factores que puedan afectar a la estabilidad del preparado.

5.1 Comprobaciones previas.

Antes de iniciar la elaboración de un producto, el responsable deberá evaluar la idoneidad de la preparación desde el punto de vista farmacéutico y además deberá comprobar los siguientes aspectos:

5.1.1 La inexistencia, en la zona de trabajo, de cualquier producto, material o documento que sea ajeno a la preparación que se va a llevar a cabo.



5.1.2 La disponibilidad, en la zona de trabajo, de la documentación y del utillaje necesario, así como de las materias primas, de las que verificará el etiquetado, las condiciones de peligrosidad o toxicidad y la caducidad.

5.1.3 El funcionamiento adecuado del utillaje a emplear. Comprobará previamente las fechas del último control y calibrado de los aparatos de medida y análisis, especialmente las balanzas, actualizándolas si fuese necesario.

5.1.4 La limpieza adecuada del utillaje y del local.

5.2 Elaboración.

5.2.1 Las materias primas deberán pesarse o medirse por el farmacéutico o bajo su control directo. Cuando se trate de sustancias tóxicas o de elevada actividad farmacológica, el farmacéutico efectuará una comprobación de la pesada o medida.

Las materias primas poco estables y las peligrosas o tóxicas (apartado 3.2.2) se deberán manipular con las precauciones necesarias.

En todo caso, la elaboración se llevará a cabo siguiendo los procedimientos descritos en la monografía específica del Formulario Nacional u otros formularios de reconocido prestigio y los criterios establecidos en las presentes normas, especialmente los del apartado 3.4.1.

5.2.2 Durante la elaboración, los recipientes y utillaje deben estar correctamente etiquetados, permitiendo, en todo momento, la identificación completa de las materias primas, productos intermedios o terminados y la fase en que se encuentra la elaboración.

5.2.3 Durante la fase de elaboración ha de cumplimentarse la correspondiente guía de elaboración y control, que contendrá, como mínimo, los datos que se consignan en el apartado 3.4.2 que permitirá en todo momento la reconstrucción del historial de la elaboración, siendo necesario reflejar en dicha guía el estricto cumplimiento de todos los procesos.

5.2.4 El material de acondicionamiento utilizado será el adecuado, en función de la naturaleza, forma farmacéutica y estabilidad de la fórmula magistral o preparado oficial, para garantizar su correcta conservación hasta la fecha de caducidad.

Las operaciones de etiquetado se llevarán a cabo teniendo especial cuidado para evitar errores o confusiones y su contenido será el del apartado 6.1.



5.2.5 El control de calidad de las preparaciones terminadas se realiza mediante la cumplimentación de los sucesivos procedimientos recogidos en el Formulario Nacional y en la documentación descrita en el capítulo III, así como mediante la conformidad del análisis de las muestras, de acuerdo con lo establecido en la Real Farmacopea Española y en el Formulario Nacional. La decisión de aceptación o rechazo del producto elaborado, recogida entre los datos del apartado 3.4.2, lleva implícita el reconocimiento, por parte del farmacéutico, de su responsabilidad sobre el producto terminado.

Se establecen como controles mínimos de producto terminado los siguientes:

- a) Fórmulas magistrales: examen de los caracteres organolépticos.
- b) Fórmulas magistrales tipificadas y preparados oficinales: los controles serán los establecidos en el Formulario Nacional.

De los preparados oficinales la farmacia guardará y conservará, en un lugar apropiado, hasta un año después de la fecha de caducidad, una muestra de cada lote preparado, de tamaño suficiente para permitir un examen completo.

Fecha de caducidad: en los preparados oficinales y en las fórmulas magistrales tipificadas se establecerá, de acuerdo con la caducidad que figure en la monografía correspondiente del Formulario Nacional. En el resto de las fórmulas magistrales la fecha se establecerá en función de la duración del tratamiento prescrito.

De conformidad con lo establecido en la legislación vigente, cuando la realización de alguna fase de la producción de una preparación o de su control analítico se encomiende a otra entidad, se hará bajo un contrato en el que deberán establecerse claramente las obligaciones de cada parte.

CAPÍTULO VI. DISPENSACIÓN

La dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales se ajustará a lo dispuesto en la legislación vigente.

Las fórmulas magistrales y preparados oficinales se dispensarán en envases adecuados a su naturaleza y al uso al que estén destinados, de forma que garanticen la protección del contenido y el mantenimiento de la calidad del mismo durante el tiempo de validez establecido por el farmacéutico elaborador.



La dispensación irá acompañada de la información suficiente que garantice su correcta identificación, conservación y utilización.

Esta información estará constituida por los datos que figuren en la etiqueta y por los que se incluyan en el prospecto, que deberán ser conformes al contenido de las monografías del Formulario Nacional.

6.1 Etiquetado.

1. Las etiquetas de los envases de fórmulas magistrales y preparados oficinales se ajustarán a los modelos establecidos en el Formulario Nacional, estarán expresados en caracteres fácilmente legibles, claramente comprensibles e indelebles y contendrán los siguientes datos en el acondicionamiento primario:
 - a) Denominación del preparado oficial o, en su caso, de la fórmula magistral tipificada, que deberá coincidir con la establecida en el Formulario Nacional.
 - b) Composición cualitativa y cuantitativa completa, al menos, de los principios activos y de los excipientes de declaración obligatoria.
 - c) Forma farmacéutica, vía de administración y cantidad dispensada.
 - d) Número de registro en el Libro Recetario o soporte que lo sustituya, de acuerdo con la legislación vigente.
 - e) Número de lote, en el caso de preparados oficinales.
 - f) Fecha de elaboración y plazo de validez o fecha de caducidad.
 - g) Condiciones de conservación, si procede.
 - h) Nombre y número de colegiado del facultativo-prescriptor, para las preparaciones que precisen receta.
 - i) Nombre del paciente en el caso de las fórmulas magistrales.
 - j) Oficina de farmacia o servicio farmacéutico dispensador: nombre, dirección y número de teléfono.
 - k) Advertencia: manténgase fuera del alcance de los niños.
2. Cuando la dimensión del envase no permita la inclusión en su etiqueta de todos los datos anteriores, figurarán, como mínimo, los siguientes:
 - a) Denominación del preparado oficial o, en su caso, de la fórmula magistral tipificada, que deberá coincidir con la establecida en el Formulario Nacional.



- b) Composición cualitativa y cuantitativa completa, al menos, de los principios activos y de los excipientes de declaración obligatoria.
 - c) Vía de administración, si puede existir confusión.
 - d) En el caso de fórmulas magistrales, número de registro del Libro Recetario o del soporte que lo sustituya de conformidad con la legislación vigente.
 - e) Número de lote, en caso de preparados oficinales.
 - f) Fecha de elaboración y plazo de validez o fecha de caducidad.
 - g) Identificación de la oficina de farmacia o servicio farmacéutico dispensador.
3. El resto de los datos que no se hayan podido incluir en el etiquetado se entregarán junto con la información escrita o prospecto dirigido al paciente que deberá acompañar a la dispensación de la fórmula magistral o preparado oficial.

6.2 Información al paciente.

En el acto de la dispensación de la fórmula magistral o preparado oficial, el farmacéutico proporcionará al paciente la información oral y escrita, necesaria y suficiente, para garantizar su correcta identificación, conservación y utilización, así como la adecuada observancia del tratamiento.

En el caso de preparados oficinales y fórmulas magistrales tipificadas se ajustará esta información a la contenida en el Formulario Nacional.

1. Además, la información escrita, que se deberá proporcionar siempre que se dispense una fórmula magistral no tipificada, contendrá los siguientes datos:
 - a) Oficina de farmacia o servicio farmacéutico dispensador: nombre, dirección y número de teléfono.
 - b) Composición cualitativa y cuantitativa completa, al menos, de los principios activos y de los excipientes de declaración obligatoria.
 - c) Forma farmacéutica, dosis unitaria y número de dosis.
 - d) Vía de administración.
 - e) Posología y frecuencia de administración según lo indicado en la receta.
 - f) Normas para la correcta administración.
 - g) Condiciones de conservación, si procede.



- h) Advertencia: los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.
- 2. Si la naturaleza del medicamento lo requiere, se deberán incluir, además, advertencias especiales, tales como:
 - a) Duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitado.
 - b) Precauciones de empleo en grupos especiales de población (niños, mujeres embarazadas o en período de lactancia, ancianos, deportistas, patologías específicas).
 - c) Posibles efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos o de manipulación de determinadas máquinas.
 - d) Medidas que se deben adoptar en caso de sobredosis.

6.3 Dispensación.

6.3.1 La dispensación de las fórmulas magistrales y de aquellos preparados oficinales que requieran receta médica se anotará en el Libro Recetario o soporte que lo sustituya de acuerdo con la legislación vigente.

6.3.2 La dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales que contengan sustancias estupefacientes o psicotrópicas o principios activos de especial control médico deberá ajustarse, además, a su legislación específica.

6.3.3 Después de la dispensación, la receta correspondiente se conservará en la oficina de farmacia o servicio farmacéutico durante un mínimo de tres meses, sin perjuicio de lo que se recoge en el artículo 12.2 del Real Decreto 1910/1984, de 26 de septiembre, de receta médica.

Listado sobre utillaje mínimo para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales (**capítulo II**, apartado 2.2.5).

A. Equipamiento general:

- a) Balanza con precisión de 1 mg.
- b) Aparatos de medida de volumen de 0,5 ml hasta 500 ml (matraces aforados de distintas capacidades, probetas, pipetas etc.).
- c) Mortero de vidrio y/o porcelana.
- d) Sistema de baño de agua.
- e) Agitador.
- f) Espátulas de metal y de goma.
- g) Termómetro.
- h) Material de vidrio diverso (vasos de precipitados, matraces cónicos, embudos, vidrio de reloj, etc.).



- i) Lente de aumento.
 - j) Sistema de producción de calor.
- B. Equipamiento específico.
1. Se corresponderá con el necesario, según la forma galénica y tipo de preparación.
 - a) Tamices para polvo grueso, fino y muy fino.
 - b) Sistema para determinar el pH.
 - c) Sistema para medir el punto de fusión.
 - d) Si se elaboran cápsulas se dispondrá de, al menos, una capsuladora con un juego completo de placas.
 - e) Si se elaboran óvulos o supositorios, se deberá disponer de los correspondientes moldes.
 2. Si se elaboran comprimidos y/o grageas será obligatorio el utillaje siguiente:
 - a) Mezcladora.
 - b) Máquina de comprimir.
 - c) Bombo de grageado.
 3. Si se elaboran preparaciones oftálmicas, inyectables u otros preparados estériles, será necesario disponer de:
 - a) Autoclave.
 - b) Dosificadores de líquidos.
 - c) Equipo de filtración esterilizante.
 - d) Campana de flujo laminar.
 - e) Horno esterilizador y despirogenador de calor seco.
 - f) Homogeneizador.
 - g) Equipo para cerrar ampollas y capsular viales.
 - h) Sistema de lavado de material adecuado.
 - i) Estufa.
 - j) Placas Petri.
 4. Si se elabora liofilizados, ha de tener:
 - a) Liofilizador.
 - b) Nevera con congelador.
 5. Si se elaboran píldoras, se dispondrá de un pildorero.
 6. Para la elaboración de gránulos o glóbulos de homeopatía, se deben tener sistemas de impregnación y dinamización.
 7. Si se elaboran fórmulas magistrales con productos fácilmente oxidables, deberá disponer de una campana para trabajar con gas inerte.



8. Para realizar las determinaciones analíticas de las materias primas y productos elaborados, se dispondrá de los aparatos necesarios para cada caso, en conformidad con lo establecido en la Real Farmacopea Española y el Formulario Nacional.

Ficha 1.

Ficha de control de calidad de materias primas.

En ésta se registrarán (utilizando preferentemente medios informáticos) los datos necesarios de identificación y los controles efectuados por la oficina de farmacia o servicio farmacéutico.

Debe contener, como mínimo, lo siguiente:

Datos de identificación:

Número de registro de control interno (que debe figurar en la ficha de registro de formulación magistral).

Nombre de la materia prima.

Número de lote. Proveedor.

Cantidad de materia prima.

Fecha de caducidad o de repetición del control analítico.

Controles efectuados y datos complementarios:

Técnicas analíticas utilizadas.

Descripción de los métodos analíticos.

Resultados obtenidos.

Confirmación de aceptación o de rechazo.

Farmacéutico responsable.



Ficha 2.

FICHA DE REGISTRO DE FORMULACIÓN MAGISTRAL

Nombre: Composición:

Modus operandi: Procedimiento nº.....

Uillaje utilizado:

Registro/Lote:

Datos de la Fórmula magistral/preparado oficial

Forma farmacéutica:..... Cantidad elaborada:.....

Fecha de elaboración:.....

Datos de las Materias Primas:

Principios activos/ Excipientes	Número de control o lote	Cantidad pesada	Unidad

Datos del Material de acondicionamiento:

Tipo	Control	Unidades
------	---------	----------

Personal elaborador:

Farmacéutico/s.....

Auxiliares (indicar nombre y apellido).....

Control de Calidad:

Número de Control:.....

Fecha de caducidad.....

Datos de dispensación de la fórmula magistral/preparado oficial:

Número de registro del Libro Recetario.....

Observaciones:.....

Conformidad:.....**Fecha y firma del Farmacéutico responsable:**



Orden SCO/3262/2003, de 18 de noviembre, por la que se aprueba el Formulario Nacional.

El apartado 5 del artículo 55 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, y el artículo 1 del Real Decreto 294/1995, de 24 de febrero, por el que se regula la Real Farmacopea Española, el Formulario Nacional y los órganos consultivos del Ministerio de Sanidad y Consumo en esta materia, definen el Formulario Nacional como el libro oficial que contiene, en forma de monografías, las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta elaboración y control de aquéllos.

Conforme a lo previsto en el apartado 7 del artículo 55 de la misma Ley, el artículo 25 del Real Decreto 294/1995, de 24 de febrero, por el que se regula la Real Farmacopea Española, el Formulario Nacional y los órganos consultivos del Ministerio de Sanidad y Consumo en esta materia, establece que el Formulario Nacional será aprobado, previo informe de la Comisión Nacional de la Real Farmacopea Española, por el Ministerio de Sanidad y Consumo, que anunciará en el *Boletín Oficial del Estado* su publicación, establecerá la fecha de su entrada en vigor y realizará su edición oficial. En los órganos consultivos regulados en el citado Real Decreto 294/1995, modificado por el Real Decreto 249/2001, están representados los colectivos interesados, habiéndose celebrado reuniones previas para el estudio y comentarios de los textos que finalmente han sido informados.

Por último, el apartado 6 del artículo 55 de la antes mencionada Ley del Medicamento dispone que el Formulario Nacional será objeto de actualizaciones periódicas.

La presente Orden Ministerial tiene carácter de legislación sobre productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16 de la Constitución.

En su virtud, previo informe de la Comisión Nacional de la Real Farmacopea Española, oídas las partes afectadas y de conformidad con lo establecido en el artículo 25 y disposición final segunda del Real Decreto 294/1995, de 24 de febrero, dispongo:



Primero. Aprobación del Formulario Nacional

Se aprueba la Primera Edición del Formulario Nacional, que consta de 81 Monografías de Materias Primas, 21 Monografías de Fórmulas Magistrales Tipificadas, 48 Monografías de Preparados Oficinales y los Procedimientos Normalizados de Trabajo, conforme se especifica en el anexo I de la presente Orden.

Segundo. Edición oficial

El Ministerio de Sanidad y Consumo llevará a cabo la edición oficial del Formulario Nacional, que estará a disposición de los interesados con anterioridad a la entrada en vigor de esta Orden Ministerial.

Tercero. Preparados oficinales

Cuarto. Derogación normativa

Quedan derogadas cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan a lo establecido en la presente Orden.

Quinto. Entrada en vigor

La presente Orden entrará en vigor a los tres meses de su publicación en el *Boletín Oficial del Estado*.

Madrid, 18 de noviembre de 2003.

Pastor Julián.

Anexo I. Índice de monografías

Procedimientos normalizados de trabajo.

Procedimientos generales.

PN/L/PG/001/00	PN de elaboración de los procedimientos normalizados de trabajo.
PN/L/PG/002/00	PN de indumentaria.
PN/L/PG/003/00	PN de higiene del personal.
PN/L/PG/004/00	PN de atribuciones del personal.
PN/L/PG/005/00	PN de recepción, control de conformidad y almacenamiento de materias primas.
PN/L/PG/006/00	PN de recepción y almacenamiento del material de acondicionamiento.
PN/L/PG/007/00	PN de elaboración y control.



- PN/L/PG/008/00 PN de etiquetado.
PN/L/PG/009/00 PN de control y registro de temperaturas.

Procedimientos de elaboración de formas farmacéuticas.

- PN/L/FF/001/00 PN de elaboración de cápsulas duras.
PN/L/FF/002/00 PN de elaboración de emulsiones.
PN/L/FF/003/00 PN de elaboración de geles.
PN/L/FF/004/00 PN de elaboración de jarabes.
PN/L/FF/005/00 PN de elaboración de pastas.
PN/L/FF/006/00 PN de elaboración de pomadas.
PN/L/FF/007/00 PN de elaboración de soluciones.
PN/L/FF/008/00 PN de elaboración de suspensiones.
PN/L/FF/009/00 PN de elaboración de tisanas vegetales.

Procedimientos de operaciones farmacéuticas.

- PN/L/OF/001/00 PN de pesada.
PN/L/OF/002/00 PN de mezclado.
PN/L/OF/003/00 PN de desagregación.
PN/L/OF/004/00 PN de tamización.

Procedimientos de controles de producto.

- PN/L/CP/001/00 PN de determinación de pH.
PN/L/CP/002/00 PN de determinación del signo de la emulsión.
PN/L/CP/003/00 PN de determinación de extensibilidad.

Monografías de materias primas.

Monografías de principios activos.

- FN/2003/PA/001 Acético glacial, ácido.
FN/2003/PA/002 Alcanfor racémico.
FN/2003/PA/003 Almendras, aceite de, virgen.
FN/2003/PA/004 Almidón de trigo.
FN/2003/PA/005 Bicarbonato de sodio.
FN/2003/PA/006 Bórax.
FN/2003/PA/007 Bórico, ácido.
FN/2003/PA/008 Calamina.
FN/2003/PA/009 Cloral, hidrato de.
FN/2003/PA/010 Clorhexidina, digluconato de, disolución de.



FN/2003/PA/011	Difenhidramina, hidrocloreuro de.
FN/2003/PA/012	Eritromicina.
FN/2003/PA/013	Glicerol.
FN/2003/PA/014	Hidroclortisona.
FN/2003/PA/015	Hidroclortisona, acetato de.
FN/2003/PA/016	Hidróxido de calcio.
FN/2003/PA/017	Iodo.
FN/2003/PA/018	Ioduro de potasio.
FN/2003/PA/019	Ipecacuana, extracto fluido normalizado de.
FN/2003/PA/020	Lidocaína, hidrocloreuro de.
FN/2003/PA/021	Mentol racémico.
FN/2003/PA/022	Metadona, hidrocloreuro de.
FN/2003/PA/023	Metilrosanilina, cloruro de.
FN/2003/PA/024	Metronidazol.
FN/2003/PA/025	Morfina, hidrocloreuro de.
FN/2003/PA/026	Nitrato de plata.
FN/2003/PA/027	Oliva, aceite de, virgen.
FN/2003/PA/028	Óxido de zinc.
FN/2003/PA/029	Permangato de potasio.
FN/2003/PA/030	Povidona iodada.
FN/2003/PA/031	Ricino, aceite de, virgen.
FN/2003/PA/032	Salicilato de metilo.
FN/2003/PA/033	Salicílico, ácido.
FN/2003/PA/034	Sulfato de aluminio.
FN/2003/PA/035	Sulfato de cobre pentahidrato.
FN/2003/PA/036	Tánico, ácido.
FN/2003/PA/037	Timol.
FN/2003/PA/038	Tretinoína.
FN/2003/PA/039	Urea.

Monografías de excipientes.

FN/2003/EX/001	Agua conservante.
FN/2003/EX/002	Crema base de Beeler.
FN/2003/EX/003	Crema consistente hidrófila 1.
FN/2003/EX/004	Crema consistente hidrófila 2.
FN/2003/EX/005	Emulsión A/O.
FN/2003/EX/006	Emulsión A/S.



FN/2003/EX/007	Emulsión O/A aniónica.
FN/2003/EX/008	Emulsión O/A fluida aniónica.
FN/2003/EX/009	Emulsión O/A fluida no iónica.
FN/2003/EX/010	Emulsión O/A no iónica 1.
FN/2003/EX/011	Emulsión O/A no iónica 2.
FN/2003/EX/012	Emulsión O/A no iónica 3.
FN/2003/EX/013	Excipiente N° 1 para cápsulas.
FN/2003/EX/014	Excipiente N° 2 para cápsulas.
FN/2003/EX/015	Gel adhesivo oral.
FN/2003/EX/016	Gel de carmelosa sódica.
FN/2003/EX/017	Gel de metilcelulosa.
FN/2003/EX/018	Gel fluido de metilcelulosa.
FN/2003/EX/019	Gel hidroalcohólico de metilcelulosa.
FN/2003/EX/020	Gel neutro.
FN/2003/EX/021	Gel neutro hidroalcohólico.
FN/2003/EX/022	Jarabe simple.
FN/2003/EX/023	Magma de bentonita.
FN/2003/EX/024	Sacarosa.
FN/2003/EX/025	Solución concentrada de hidroxibenzoatos.
FN/2003/EX/026	Solución hidroalcohólica 1.
FN/2003/EX/027	Solución hidroalcohólica 2.

Monografías de fórmulas magistrales tipificadas y preparados oficinales.

Monografías de fórmulas magistrales tipificadas

FN/2003/FMT/001	Acetato de aluminio, solución de.
FN/2003/FMT/002	Acetato de hidrocortisona y fenol, crema de.
FN/2003/FMT/003	Ácido acético, gotas óticas de.
FN/2003/FMT/004	Ácido salicílico y acetónido de triamcinolona, crema de.
FN/2003/FMT/005	Ácido salicílico y acetónido de triamcinolona, gel de.
FN/2003/FMT/006	Colodión con ácido láctico y salicílico.
FN/2003/FMT/007	Eritromicina, crema de.
FN/2003/FMT/008	Gel anestésico tópico de lidocaína.
FN/2003/FMT/009	Hidrato de cloral, enema de.
FN/2003/FMT/010	Hidrato de cloral, jarabe de.
FN/2003/FMT/011	Hidrocloruro de metadona, solución al 1% de.



FN/2003/FMT/012	Hidrocloruro de morfina, solución oral de.
FN/2003/FMT/013	Hidrocortisona, crema de.
FN/2003/FMT/014	Ipecacuana, jarabe de.
FN/2003/FMT/015	Lidocaína compuesta, suspensión bucal de.
FN/2003/FMT/016	Lidocaína viscosa.
FN/2003/FMT/017	Lugol débil, solución de.
FN/2003/FMT/018	Lugol fuerte, solución de.
FN/2003/FMT/019	Metronidazol, gel de.
FN/2003/FMT/020	Nitrato de plata, solución al 2 % de.
FN/2003/FMT/021	Tretinoína, gel de.

Monografías de Preparados Oficinales.

FN/2003/PO/001	Aceite alcanforado.
FN/2003/PO/002	Aceite gomenolado.
FN/2003/PO/003	Aceite salicilado con alcohol.
FN/2003/PO/004	Aceite salicilado sin alcohol.
FN/2003/PO/005	Ácido tánico, solución de.
FN/2003/PO/006	Agua boricada.
FN/2003/PO/007	Agua de cal, solución de.
FN/2003/PO/008	Agua timolada.
FN/2003/PO/009	Alcohol alcanforado.
FN/2003/PO/010	Alcohol boricado (a saturación).
FN/2003/PO/011	Alcohol iodado.
FN/2003/PO/012	Alcohol mentolado al 5 %.
FN/2003/PO/013	Alcohol tánico.
FN/2003/PO/014	Calamina, loción de.
FN/2003/PO/015	Clorhexidina, solución acuosa al 0,1 % de.
FN/2003/PO/016	Glicerolado de almidón.
FN/2003/PO/017	Pasta al agua.
FN/2003/PO/018	Pasta Lassar.
FN/2003/PO/019	Permanganato de potasio, solución al 1/10000 de.
FN/2003/PO/020	Polvos de óxido de zinc mentolados.
FN/2003/PO/021	Pomada alcanforada.
FN/2003/PO/022	Pomada analgésica de mentol y salicilato de metilo.
FN/2003/PO/023	Povidona iodada, solución de.
FN/2003/PO/024	Saliva artificial.
FN/2003/PO/025	Solución para gargarismos.



FN/2003/PO/026	Solución rubefaciente.
FN/2003/PO/027	Sulfato de cobre, solución al 0,1 % de.
FN/2003/PO/028	Talco mentolado.
FN/2003/PO/029	Urea, crema al 15 % de.
FN/2003/PO/030	Vaselina boricada.
FN/2003/PO/031	Vaselina mentolada.
FN/2003/PO/032	Vaselina salicilica.
FN/2003/PO/033	Violeta de genciana, solución de.

Fitoterapia.

Monografías de materias primas.

FN/2003/PAF/001	Ajo, polvo de.
FN/2003/PAF/002	Aloe de Barbados.
FN/2003/PAF/003	Cáscara sagrada.
FN/2003/PAF/004	Frángula, corteza de.
FN/2003/PAF/005	Frángula, extracto seco normalizado de, corteza de.
FN/2003/PAF/006	Gayuba, hoja de.
FN/2003/PAF/007	Harpagofito, raíz de.
FN/2003/PAF/008	Hinojo, fruto de.
FN/2003/PAF/009	Ispágula, cutícula seminal de.
FN/2003/PAF/010	Ortosifón, hoja de.
FN/2003/PAF/011	Romero, hoja de.
FN/2003/PAF/012	Sen, extracto seco normalizado de hoja de.
FN/2003/PAF/013	Sen, hoja de.
FN/2003/PAF/014	Valeriana, raíz de.
FN/2003/PAF/015	Zaragatona, semilla de.

Monografías de preparados oficinales.

FN/2003/POF/001	Aloe de Barbados, cápsulas duras de.
FN/2003/POF/002	Cáscara sagrada, cápsulas duras de.
FN/2003/POF/003	Corteza de frángula, cápsulas duras de.
FN/2003/POF/004	Cutícula de ispágula, polvo para suspensión oral de.
FN/2003/POF/005	Extracto seco de hoja de sen, cápsulas duras de.
FN/2003/POF/006	Extracto seco de corteza de frángula, cápsulas duras de.
FN/2003/POF/007	Fruto de hinojo, cápsulas duras de.
FN/2003/POF/008	Hoja de gayuba, cápsulas duras de.



FN/2003/POF/009	Hoja de ortosifón, cápsulas duras de.
FN/2003/POF/010	Hoja de romero, cápsulas duras de.
FN/2003/POF/011	Hoja de sen, cápsulas duras de.
FN/2003/POF/012	Polvo de ajo, cápsulas duras de.
FN/2003/POF/013	Raíz de harpagofito, cápsulas duras de.
FN/2003/POF/014	Raíz de valeriana, cápsulas duras de.
FN/2003/POF/015	Semilla de zaragatona, polvo para suspensión oral de.

Anexo II. Solicitud de elaboración de preparado oficial

1. Datos del solicitante:

Nombre y apellidos:

Nº colegiado:

Oficina de farmacia / servicio farmacéutico:

Dirección:

Teléfono:

Fax:

E-mail:

2. Datos del preparado oficial:

Identificación:

Nombre:

Principio/s activo/s:

Dosificación:

Forma farmacéutica:

Vía de administración:

Composición cualitativa y cuantitativa completa:

Principio/s activo/s:

Excipiente/s:

Método de preparación:

Datos farmacológicos:

Acción farmacológica:

Indicación terapéutica y posología

Reacciones adversas:

Precauciones, contraindicaciones e interacciones:



3. Documentos adjuntos:

Que avalen diez años de uso:

Respaldo bibliográfico:

Otros datos que avalen la seguridad y eficacia para esta indicación:

El abajo firmante declara que:

1. El preparado oficial objeto de esta solicitud cumple los tres requisitos establecidos en el **apartado tercero punto 2 de la Orden Ministerial por la que se aprueba el Formulario Nacional**.
2. Los datos contenidos en este anexo son ciertos.

....., a dede 200

Firma:

Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios

Capítulo IV. De las garantías sanitarias de las fórmulas magistrales y preparados oficinales

Artículo 42. Requisitos de las fórmulas magistrales.

1. Las fórmulas magistrales serán preparadas con sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España, de acuerdo con el artículo 44.1 de esta Ley y según las directrices del Formulario Nacional.

2. Las fórmulas magistrales se elaborarán en las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos legalmente establecidos que dispongan de los medios necesarios para su preparación de acuerdo con las exigencias establecidas en el Formulario Nacional.

No obstante, las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos que no dispongan de los medios necesarios, excepcionalmente y sin perjuicio de lo establecido en el artículo 67.2, podrán encomendar a una entidad de las previstas en esta Ley, autorizada por la Administración sanitaria competente, la realización de una o varias fases de la elaboración y/o control de fórmulas magistrales.

3. En la preparación de fórmulas magistrales se observarán las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

4. Las fórmulas magistrales destinadas a los animales estarán prescritas



por un veterinario y se destinarán a un animal individualizado o a un reducido número de animales de una explotación concreta que se encuentren bajo el cuidado directo de dicho facultativo. Se prepararán por un farmacéutico, o bajo su dirección, en su oficina de farmacia.

5. Las fórmulas magistrales irán acompañadas del nombre del farmacéutico que las prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.

6. Para la formulación magistral de sustancias o medicamentos no autorizados en España se requerirá el régimen previsto en el artículo 24 de esta Ley.

Artículo 43. Requisitos de los preparados oficinales.

1. Los preparados oficinales deberán cumplir las siguientes condiciones:

- a) Estar enumerados y descritos en el Formulario Nacional.
- b) Cumplir las normas de la Real Farmacopea Española.
- c) Ser elaborados y garantizados por un farmacéutico de la oficina de farmacia, o del servicio farmacéutico que los dispense.
- d) Deberán necesariamente presentarse y dispensarse bajo principio activo o, en su defecto, una denominación común o científica o la expresada en el formulario nacional y en ningún caso bajo marca comercial.
- e) Los preparados oficinales irán acompañados del nombre del farmacéutico que los prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.

2. Excepcionalmente, y sin perjuicio de lo establecido en el artículo 67.2, las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos que no dispongan de los medios necesarios podrán encomendar a una entidad legalmente autorizada para tal fin por la Administración sanitaria competente, la realización de una o varias fases de la elaboración y/o control de, exclusivamente, aquellos preparados oficinales que respondan a una prescripción facultativa.

3. Los preparados oficinales destinados a los animales serán elaborados en oficinas de farmacia de acuerdo con las indicaciones de un formulario y serán entregados directamente al usuario final.

Artículo 44. Formulario Nacional.

1. El Formulario Nacional contendrá las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorí-



as, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y control de aquéllos.

2. Las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos deben garantizar que disponen de acceso a la documentación correspondiente al Formulario Nacional.

3. Queda expresamente prohibida la publicidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

Orden SCO/3123/2006, de 29 de septiembre, por la que se actualiza el Formulario Nacional

El artículo 44.1 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y el artículo 1 del Real Decreto 294/1995, de 24 de febrero, por el que se regula la Real Farmacopea Española, el Formulario Nacional y los órganos consultivos del Ministerio de Sanidad y Consumo en esta materia, definen el Formulario Nacional como el libro oficial que contiene, en forma de monografías, las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta elaboración y control de aquéllos.

El artículo 25 del Real Decreto 294/1995, de 24 de febrero, establece que el Formulario Nacional, así como sus adiciones y correcciones, serán aprobados, previo informe de la Comisión Nacional de la Real Farmacopea Española, por el Ministerio de Sanidad y Consumo, que anunciará en el *Boletín Oficial del Estado* su publicación, establecerá la fecha de su entrada en vigor, y realizará su edición oficial. Así mismo, en su disposición adicional primera se establece que el Formulario Nacional será objeto de actualizaciones periódicas.

En estas actualizaciones periódicas se considerarán, para su inclusión, aquellos preparados oficinales que hayan sido solicitados a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Las nueve monografías de preparados oficinales que constituyen el anexo se han elaborado según las solicitudes recibidas en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, si bien no se recogen otro tipo de preparaciones, consideradas medicamentos, porque pueden ser ela-



boradas como fórmulas magistrales bajo prescripción facultativa siempre que tengan acción e indicación reconocida legalmente en España, ni tampoco las que corresponden a productos cosméticos, plaguicidas, etc., porque se elaboran según lo dispuesto en su reglamentación específica.

Además, la Orden SCO/3262/2003, de 18 de noviembre, por la que se aprueba el Formulario Nacional, prevé en su apartado tercero un periodo transitorio para la elaboración de preparados oficinales no incluidos en la primera edición del Formulario Nacional y que concluye con la publicación de esta Orden.

A partir de la entrada en vigor de esta orden, el Formulario Nacional se compone del volumen publicado en enero de 2004 y de las monografías incluidas como anexo de esta Orden, publicadas en un volumen aparte.

En la elaboración de esta disposición han sido oídos los sectores afectados y ha emitido informe previo la Comisión Nacional de la Real Farmacopea Española.

Esta disposición tiene carácter de legislación sobre productos farmacéuticos a los efectos previstos en el artículo 149.1.16 de la Constitución, y de conformidad con lo dispuesto en el apartado 1 de la disposición final primera de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

Esta Orden se dicta de conformidad con lo establecido en las disposiciones adicional primera y final segunda del Real Decreto 294/1995, por el que se regula la Real Farmacopea Española, el Formulario Nacional y los órganos consultivos del Ministerio de Sanidad y Consumo en esta materia.

En su virtud, dispongo:

Artículo único. Actualización del Formulario Nacional.

1. Se aprueba la primera actualización del Formulario Nacional, con la inclusión de nueve monografías de preparados oficinales, conforme se especifica en el anexo.

2. Todas las solicitudes autorizadas de acuerdo con el apartado tercero de la Orden SCO/3262/2003, de 18 de noviembre, por la que se aprueba el Formulario Nacional, quedan sin efecto y se procede al archivo de las solicitudes que se encuentren en trámite.

Disposición derogatoria única. Derogación normativa.

Queda derogado el apartado tercero de la Orden SCO/3262/2003, de 18 de



noviembre, por la que se aprueba el Formulario Nacional, por lo que sólo se considerarán preparados oficinales los incluidos en el Formulario Nacional.

Disposición final única. Entrada en vigor.

Anexo. Monografías de fórmulas magistrales tipificadas y preparados oficinales.

Monografías de Preparados Oficinales

FN/2006/PO/034: Agua de alibour.

FN/2006/PO/035: Alcohol de romero al 5%.

FN/2006/PO/036: Alcohol glicerinado.

FN/2006/PO/037: Crema analgésica de salicilato de metilo, mentol y alcanfor.

FN/2006/PO/038: Eosina al 2%, solución acuosa de.

FN/2006/PO/039: Minoxidil al 2%, solución de.

FN/2006/PO/040: Polvos pédicos.

FN/2006/PO/041: Pomada de bálsamo de Perú.

FN/2006/PO/042: Sulfato de zinc, solución al 0,1% de.

Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales

Capítulo III. Acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas

Artículo 13. Requisitos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en España.

1. La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.



2. La Agencia podrá elaborar recomendaciones de uso cuando pudiera preverse razonablemente un riesgo para los pacientes derivado de la utilización de un medicamento en condiciones no contempladas en la ficha técnica, cuando se trate de medicamentos sometidos a prescripción médica restringida, conforme al Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, o cuando el uso del medicamento en estas condiciones suponga un impacto asistencial relevante.

La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, siguiendo las recomendaciones de uso emitidas por la Agencia, responderá en todo caso a los requisitos establecidos en el apartado anterior.

3. Las recomendaciones que emita la Agencia se tendrán en cuenta en la elaboración de protocolos terapéuticos asistenciales de los centros sanitarios.

Artículo 14. Actuaciones de la Agencia.

La Agencia, en el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, será responsable de:

- a) Elaborar recomendaciones de uso en los supuestos especificados en el artículo 13. Dichas recomendaciones se basarán en los datos de eficacia y seguridad disponibles, revisándose asimismo los resultados de los ensayos clínicos de los que tenga conocimiento y el plan de gestión de riesgos del medicamento. Para su elaboración, la Agencia podrá contar con su red de expertos y recabar información del titular de la autorización de comercialización.
- b) Establecer un sistema de intercambio de información con las autoridades competentes de las comunidades autónomas.
- c) Revisar las recomendaciones cuando los nuevos datos así lo aconsejen.
- d) Informar al titular de la autorización de comercialización sobre las recomendaciones de uso.
- e) Notificar las sospechas de reacciones adversas al titular de la autorización de comercialización, de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.



Artículo 15. Obligaciones del médico responsable del tratamiento.

El médico responsable del tratamiento estará obligado a:

- a) Informar al paciente en términos comprensibles, de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.
- b) Notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre.
- c) Respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario.

Artículo 16. Obligaciones del titular de la autorización de comercialización del medicamento.

El titular de la autorización de comercialización del medicamento estará obligado a:

- a) Notificar las sospechas de reacciones adversas de las que tenga conocimiento de acuerdo con el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre.
- b) No realizar promoción del uso del medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas, ni distribuir ningún tipo de material que, de forma indirecta, pudiera estimular su uso.
- c) Proporcionar a la Agencia cualquier información relativa al medicamento que pudiera tener un impacto a efectos de las recomendaciones de uso.

Orden SPI/2891/2010, de 3 de noviembre, por la que se aprueba la cuarta edición de la Real Farmacopea Española.

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios establece en su artículo 11 apartado 3 que la Real Farmacopea Española es el código que establece la calidad que deben cumplir los principios activos y excipientes que entran en la composición de los medicamentos de uso humano y veterinario.

Al respecto, esta ley establece que la Real Farmacopea Española está constituida por las monografías contenidas en la Farmacopea Europea del Consejo de Europa y, en casos justificados, por las monografías peculia-



res españolas. Para las sustancias fabricadas en países pertenecientes a la Unión Europea rige, en defecto de la Farmacopea Europea, la monografía de la farmacopea del país fabricante y, en su defecto, la de un tercer país. La Farmacopea incluirá monografías convenientemente ordenadas y codificadas con las especificaciones de identidad, pureza y riqueza de, como mínimo, los principios activos y excipientes, así como los métodos analíticos oficiales y textos generales necesarios para la correcta aplicación de las monografías. Las especificaciones definidas en las monografías constituyen exigencias mínimas de obligado cumplimiento. Toda materia prima presentada bajo una denominación científica o común de la Farmacopea en vigor debe responder a las especificaciones de la misma.

Según el Real Decreto 294/1995, de 24 de febrero, por el que se regula la Real Farmacopea Española, el Formulario nacional y los Órganos consultivos del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad en esta materia, la Real Farmacopea Española es el libro oficial que recopila las normas específicas, redactadas en forma de monografías, que describen la calidad física, química y biológica que deben observar las sustancias medicinales y excipientes destinados a uso humano y veterinario, así como los métodos analíticos para su control.

A su vez la referida Ley 29/2006, de 26 de julio, establece que la Real Farmacopea Española se actualizará y publicará periódicamente. El Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, fijará y publicará en el *Boletín Oficial del Estado* la fecha de la puesta en vigor de los sucesivos volúmenes de la Real Farmacopea Española. Esta publicación y sus correspondientes actualizaciones se realizará en castellano, lengua oficial española del Estado.

El Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad aprobó la tercera edición de la Real Farmacopea Española, mediante la Orden SCO/3129/2005, de 30 de septiembre, por la que se aprueba la tercera edición de la Real Farmacopea Española,

Por otro lado, la sexta edición de la Farmacopea Europea, ha sido elaborada por la European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) bajo los auspicios del Consejo de Europa, según los términos de la Convención sobre la elaboración de una Farmacopea Europea (Serie de Tratados Europeos n° 50) enmendados por el Protocolo a la Convención (Serie de Tratados Europeos n° 134), del cual es miembro España desde 1987.



Los objetivos perseguidos son armonizar las especificaciones de las sustancias medicamentosas que presenten un interés general para la población europea y conseguir poner a punto más rápidamente especificaciones relativas a las sustancias medicamentosas nuevas que aparecen en el mercado en número creciente.

Estos objetivos se logran mediante la creación de una Farmacopea Europea constituida por monografías que se convierten en normas oficiales aplicables en el territorio de los Estados contratantes.

En consecuencia, la finalidad de la Farmacopea Europea es promover la salud pública mediante el establecimiento de normas comunes reconocidas que puedan ser utilizadas por los profesionales de la salud y en general en todos los casos en los que sea relevante la calidad de los medicamentos. Tales normas pretenden garantizar el empleo seguro de los medicamentos en pacientes y consumidores.

Esta Farmacopea Europea se utiliza ampliamente a escala internacional y para ello la EDQM del Consejo de Europa intenta trabajar en contacto estrecho con los estados miembros, a fin de satisfacer mejor sus necesidades y facilitar su cooperación, procurando la mayor difusión de sus normas de calidad.

Por ello se ha considerado conveniente elaborar la cuarta edición de la Real Farmacopea Española, recopilando en un texto la sexta edición de la Farmacopea Europea así como la única la monografía española que no figura en la misma.

Mediante esta Orden, por tanto, se aprueba la cuarta edición de la Real Farmacopea Española, sustituyendo en su totalidad a la tercera edición, que queda derogada.

En la elaboración de esta disposición ha emitido informe previo el Consejo de Consumidores y Usuarios, y la Comisión Nacional de la Real Farmacopea Española y han sido oídos los sectores afectados y consultadas las Comunidades Autónomas.

Esta Orden se dicta al amparo de las competencias en materia de legislación sobre productos farmacéuticos que atribuye al Estado el artículo 149.1.16 de la Constitución, así como en virtud de lo dispuesto en el artículo 11 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y en el artículo 25 y la disposición final segunda del Real Decreto 294/1995, de 24 de febrero, por el que se regula la Real Farmacopea Española, el Formulario Nacional y los



órganos consultivos del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad en esta materia.

En su virtud, dispongo:

Artículo único. Aprobación y publicación de la cuarta edición de la Real Farmacopea Española.

1. Esta Orden tiene por objeto la aprobación de la cuarta edición de la Real Farmacopea Española, que consta de 3.230 monografías y 330 métodos generales.

2. El Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad publicará la cuarta edición de la Real Farmacopea Española y realizará su edición oficial.

Disposición derogatoria única. Derogación normativa.

Queda derogada la Orden SCO/3129/2005, de 30 de septiembre, por la que se aprueba la tercera edición de la Real Farmacopea Española, así como cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan a lo establecido en esta Orden.

Disposición final única. Entrada en vigor.

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento a todos los autores de este libro que con ilusión y dedicación han hecho posible la realización de este trabajo.

Agradecer al laboratorio Astellas Pharma por haber depositado su confianza en la edición y patrocinio de este libro que en consonancia con el lema de nuestro 56 Congreso de Farmacia Hospitalaria “De la Farmacotecnia a la terapia individualizada: Un camino de ida y vuelta”, tiene como objetivo actualizar y recopilar nuestros conocimientos en Farmacotecnia.

La elaboración de medicamentos es una actividad esencial en nuestra profesión y por la que en gran parte somos reconocidos en nuestros hospitales, por ello una mención especial a los farmacéuticos de las Secciones de Farmacotecnia de nuestros Hospitales ya que a veces su actividad ha quedado enmascarada por el impulso y protagonismo que otras Secciones han tenido dentro del Servicio de Farmacia.

Guadalupe Piñeiro Corrales

*Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia
(Complejo Hospitalario de Pontevedra).*



MASTER
®
LINE

División Editorial

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA FARMACOTECNIA EN UN SERVICIO DE FARMACIA

Aprovechando el título del 56 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria “De la Farmacotecnia a la terapia Individualizada, un camino de ida y vuelta”, Astellas Pharma ha querido colaborar en el patrocinio de este libro que recoge y proporciona los conocimientos necesarios para realizar de forma correcta la formulación, preparación, acondicionado y control de las diferentes formas de dosificación, garantizando que la elaboración de los medicamentos se haga con los más elevados niveles de calidad, seguridad y eficacia.

Los autores del libro han querido proporcionar un manual sencillo, adaptado a las necesidades y progresos actuales de un servicio de farmacotecnia hospitalario.