FORMULACIÓN MAGISTRAL

OFTÁLMICA ANTIINFECCIOSA

ANXO FERNÁNDEZ FERREIRO

sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

FORMULACIÓN MAGISTRAL

OFTÁLMICA ANTIINFECCIOSA

Título original: Formulación magistral oftálmica antiinfecciosa

Coordinador/Editor: Anxo Fernández Ferreiro (JR18/00014)

© 2019 Anxo Fernández Ferreiro

ISBN: 978-84-09-10764-3

Depósito Legal: M. 24087-2019

Diseño e Impresión: Iberoprinter

Ilustración: Javier Querentes

Edita: SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

El libro "Formulación Magistral Oftálmica Antiinfecciosa" cuenta con el aval de:

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamo público.

Autores

ANXO
FERNÁNDEZ FERREIRO
FEA Farmacia Hospitalaria
Complexo Hospitalario Universitario
Santiago de Compostela

MARÍA JESÚS
LAMAS
FEA Farmacia Hospitalaria
Grupo Farmacología Clinica.
Instituto de Investigacion Sanitaria.
Santiago de Compostela

MIGUEL
GONZÁLEZ BARCIA
FEA Farmacia Hospitalaria
Complexo Hospitalario Universitario
Santiago de Compostela

IRENE
ZARRA FERRO
FEA Farmacia hospitalaria
Complexo Hospitalario Universitario
Santiago de Compostela

JAIME
GONZÁLEZ LÓPEZ
FEA Farmacia Hospitalaria
Complexo Hospitalario Universitario
Santiago de Compostela

ANA
CASTRO BALADO
Residente Farmacia Hospitalaria
Complexo Hospitalario Universitario
Santiago de Compostela

LAURA
GARCÍA QUINTANILLA
Residente Farmacia Hospitalaria
Complexo Hospitalario Universitario
Santiago de Compostela

JOSÉ MARÍA
ALONSO HERREROS
FEA Farmacia Hospitalaria
Hospital Universitario Los Arcos del Mar
Menor. Murcia.

ANA
RIESTRA ALOYA
FEA Farmacia Hospitalaria
Instituto Oftalmológico Fernández Vega.
Oviedo.

MARÍA
GIL MARTÍNEZ
FEA Oftalmología
Complexo Hospitalario Universitario
Santiago de Compostela

MARIA JOSÉ
BLANCO TEIJEIRO
Jefa Sección Retina Quriúrgica
Complexo Hospitalario Universitario
Santiago de Compostela

MARÍA TERESA
RODRÍGUEZ ARES
Jefa Sección Superficie Ocular
Facultad de Medicina.
Universidad de Santiago de Compostela

FRANCISCO GÓMEZ-ULLA
DE IRAZAZÁBAL
Jefe de Servicio Oftalmología. Complexo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela
Director Instituto Gomez Ulla

FRANCISCO J.
OTERO ESPINAR
Profesor Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia
Universidad Santiago de Compostela

JOSÉ
BLANCO MÉNDEZ
Profesor Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia
Universidad Santiago de Compostela

ANDREA
LUACES RODRÍGUEZ
Doctoranda Departamento de Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia. Universidad de
Santiago de Compostela

VICTORIA
DÍAZ TOMÉ
Doctoranda Departamento de Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia. Universidad de
Santiago de Compostela

SILVIA
BERISA PRADO
FEA Farmacia Hospitalaria
Instituto Oftalmológico Fernández Vega.
Oviedo

LUCAS
MACIA FUENTES
FEA Farmacia Hospitalaria
Instituto Oftalmológico Fernández Vega.
Oviedo

CRISTINA
MONDELO GARCÍA
FEA Farmacia Hospitalaria
Complexo Hospitalario Universitario
Santiago de Compostela

El autor principal del libro, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declara que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con la obra.

Agradecimientos a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria por la financiación integra de la libro. Agradecimiento al Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) por la financiación de los contratos Juan Rodés de AFF (JR18/00014), Rio Hortega de CMG (CM18/00090) y a la Xunta de Galicia por el contrato predoctoral de ALR. Obra englobada dentro del proyecto PI17/00940 del ISCIII-FEDER. Los autores AFF, FGU, MGM y MJBT agradecen la financiación del ISCIII y cofinanciación de FEDER por la rede a la que pertenecen "Red de Prevención, detección precoz, tratamiento y rehabilitación de las patologías oculares (OFTARED, proyecto RD16/0008/0003)".

Los autores seleccionados para la elaboración del libro "Formulación Magistral Oftálmica Antiinfecciosa" forman parte de diferentes ámbitos profesionales, pero todos ellos con una línea de conocimiento común, la oftalmología. Por ello, en la actual monografía han participado farmacéuticos especialistas en Farmacia Hospitalaria, farmacéuticos del ámbito académico especializados en el desarrollo de medicamentos oftálmicos, así como oftalmólogos expertos en superficie ocular y en retina-vítreo.

Los autores de esta obra pertenecen a las siguientes instituciones y grupos de trabajo:

Índice

PRÓLOGO 13

SECCIÓN 1. LA FORMULACIÓN MAGISTRAL ANTIINFECCIOSA EN OFTALMOLOGÍA. 19

CAPÍTULO 1. LA FORMULACIÓN MAGISTRAL DE ANTIINFECCIOSOS TÓPICOS EN OFTALMOLOGÍA. . 21

INTRODUCCIÓN 21

LAS CONCENTRACIONES DE PRINCIPIOS ACTIVOS UTILIZADAS EN MEDICACIÓN TÓPICA OFTÁLMICA . . 23

EL CONCEPTO DE CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA EN TERAPÉUTICA OCULAR 23

PASO DE LOS FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA CÓRNEA 27

BIBLIOGRAFÍA 30

CAPÍTULO 2. LA FORMULACIÓN MAGISTRAL DE ANTIINFECCIOSOS INTRAOCULARES EN OFTALMOLOGÍA. 33

LAS ENDOFTALMITIS INFECCIOSAS Y LA NECESIDAD DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO 33

POSIBLES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN ENDOFTALMITIS INFECCIOSAS E INTRAVÍTREAS ACTUALMENTE DISPONIBLES 34

FACTORES INVOLUCRADOS EN LA FARMACOCINÉTICA INTRAVÍTREA DE ANTIINFECCIOSOS 36

BIBLIOGRAFÍA 44

CAPÍTULO 3. MATERIALES DE ELABORACIÓN Y DE ACONDICIONAMIENTO PARA FÓRMULAS MAGISTRALES OFTÁLMICAS. 49

INTRODUCCIÓN 49

VIDRIO 50

PLÁSTICO. 52

ENVASES DISPONIBLES 53

BIBLIOGRAFÍA 59

SECCIÓN 2. ELABORACIÓN DE COLIRIOS ANTIINFECCIOSOS 61

CAPÍTULO 1. REQUERIMIENTOS BÁSICOS PARA LA ELABORACIÓN DE COLIRIOS. 63

REQUERIMIENTOS PARA LA FORMULACIÓN DE COLIRIOS 63

PH 63

Índice

OSMOLARIDAD 64

AUSENCIA DE PARTÍCULAS 64

ESTERILIDAD 65

EXCIPIENTES EMPLEADOS EN FORMULACIÓN OFTÁLMICA 66

NORMAS GENERALES PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS EN OFTALMOLOGÍA 67

PERIODO DE VALIDEZ 68

ACONDICIONAMIENTO, ETIQUETADO Y CONTROL DE CALIDAD 69

BIBLIOGRAFÍA 69

CAPÍTULO 2. ELABORACIÓN DE COLIRIOS ANTIBACTERIANOS 71

INTRODUCCIÓN 71

TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS 75

BIBLIOGRAFÍA 76

MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIBIÓTICAS 77

ÁCIDO FUSÍDICO COLIRIO 77

AMIKACINA COLIRIO 80

AMPICILINA COLIRIO 82

CEFAZOLINA COLIRIO 84

CEFTAZIDIMA COLIRIO 88

CEFTRIAXONA COLIRIO 91

CEFOTAXIMA COLIRIO 94

CEFUROXIMA COLIRIO 97

CLINDAMICINA COLIRIO 100

CLARITROMICINA COLIRIO 102

CLOXACILINA COLIRIO 104

COLISTIMETATO COLIRIO 106

ERITROMICINA COLIRIO 108

ESTREPTOMICINA COLIRIO 110

GENTAMICINA COLIRIO 112

IMIPENEM CILASTATINA COLIRIO 114

LINEZOLID COLIRIO 116

Índice

OXACILINA COLIRIO: 118

PENICILINA COLIRIO 120

PIPERACILINA TAZOBACTAM COLIRIO 122

POLIMIXINA B COLIRIO 124

TOBRAMICINA COLIRIO 126

VANCOMICINA COLIRIO 128

VANCOMICINA CON AMIKACINA COLIRIO 130

CAPÍTULO 3. ELABORACIÓN DE COLIRIOS ANTIFÚNGICOS 133

1. INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA Y TRATAMIENTO GENERAL 133

2. TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS 134

3. TRATAMIENTOS EN INVESTIGACIÓN 133

4. MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIFÚNGICAS 136

ANFOTERICINA DESOXICOLATO COLIRIO 136

ANFOTERICINA B LIPOSOMAL COLIRIO 139

ECONAZOL COLIRIO 141

FLUCONAZOL COLIRIO 143

VORICONAZOL COLIRIO 146

CAPÍTULO 4. ELABORACIÓN DE COLIRIOS ANTIACANTHAMOÉBICOS 149

1. INTRODUCCIÓN, PATOLOGÍA Y TRATAMIENTO GENERAL 149

2. TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS 149

3. TRATAMIENTOS EN INVESTIGACIÓN 150

4. MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIACANTHAMOÉBICAS 151

CLORHEXIDINA DIGLUCONATO COLIRIO 151

POLIHEXANIDA O POLIHEXAMETILEN BIGUANIDA COLIRIO 154

CAPÍTULO 5. ELABORACIÓN DE OTROS COLIRIOS ANTIINFECCIOSOS 157

1. INTRODUCCIÓN, PATOLOGÍA Y TRATAMIENTO GENERAL 157

2. TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS 158

Índice

3. MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIVÍRICAS 160
GANCICLOVIR COLIRIO 160
IDOXURIDINA COLIRIO 163
PAROMOMICINA COLIRIO 165
POVIDONA IODADA COLIRIO 167
FUMAGILLI EN COLORIO 169

SECCIÓN 3. ELABORACIÓN DE INTRAVÍTREAS 171

CAPÍTULO 1. REQUERIMIENTOS BÁSICOS PARA LA ELABORACIÓN DE INTRAVÍTREAS 173

1. REQUERIMIENTOS PARA LA FORMULACIÓN MAGISTRAL DE INYECCIONES INTRAVÍTREAS 173
PH Y OSMOLARIDAD 174
AUSENCIA DE PARTÍCULAS 174
ESTERILIDAD 174
EXCIPIENTES EMPLEADOS EN FORMULACIÓN OFTÁLMICA 175
2. NORMAS GENERALES PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS EN OFTALMOLOGÍA 176
PERIODO DE VALIDEZ 177
ACONDICIONAMIENTO Y ETIQUETADO 177
3. INYECCIONES INTRAVÍTREAS EN LA ACTUALIDAD 177
INYECCIONES INTRAVÍTREAS COMERCIALIZADAS 178
INYECCIONES INTRAVÍTREAS ELABORADAS EN SERVICIOS DE FARMACIA 179

CAPÍTULO 2. ELABORACIÓN DE INYECCIONES INTRAVÍTREAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENDOFTALMITIS BACTERIANAS 185

INTRODUCCIÓN 185
TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS 185
MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES 188
AMIKACINA INTRAVÍTREA 188
AMPICILINA INTRAVÍTREA 192
AZTREONAM INTRAVÍTREO 195
CEFAZOLINA INTRAVÍTREA 197

Índice

CEFOTAXIMA INTRAVÍTREA 199
CEFTAZIDIMA INTRAVÍTREA 201
CEFTRIAXONA INTRAVÍTREA 205
CIPROFLOXACINO INTRAVÍTREO 207
CLINDAMICINA INTRAVÍTREA 210
GENTAMICINA INTRAVÍTREA 213
LEVOFLOXACINO INTRAVÍTREO 215
LINCOMICINA INTRAVÍTREA 217
MOXIFLOXACINO INTRAVÍTREO 219
PENICILINA G INTRAVÍTREA 221
TOBRAMICINA INTRAVÍTREA 223
VANCOMICINA INTRAVÍTREA 225

CAPÍTULO 3. ELABORACIÓN DE INYECCIONES INTRAVÍTREAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENDOFTALMITIS FÚNGICAS Y VIRALES 227

INTRODUCCIÓN, PATOLOGÍA Y TRATAMIENTO GENERAL 227
TRATAMIENTOS EN INVESTIGACIÓN 229
MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIFÚNGICAS 230
ANFOTERICINA INTRAVÍTREA 230
VORICONAZOL INTRAVÍTREO 233
ACICLOVIR INTRAVÍTREA 236
CIDOFOVIR INTRAVÍTREO 238

SECCIÓN 4. ELABORACIÓN DE INTRACAMERULARES Y SUBCONJUNTIVALES 245

CAPÍTULO 1. REQUERIMIENTOS BÁSICOS PARA LA ELABORACIÓN DE INTRACAMERULARES Y SUBCONJUNTIVALES 247

INTRODUCCIÓN 247
REQUERIMIENTOS PARA LA FORMULACIÓN MAGISTRAL DE INYECCIONES SUBCONJUNTIVALES 247
PH Y OSMOLARIDAD 248
AUSENCIA DE PARTÍCULAS 248

Índice

ESTERILIDAD 248

EXCIPIENTES EMPLEADOS EN FORMULACIÓN OFTÁLMICA 249

ACONDICIONAMIENTO Y ETIQUETADO 249

CAPÍTULO 2. ELABORACIÓN DE INYECCIONES INTRACAMERULARES Y SUBCONJUNTIVALES ANTIINFECCIOSAS 251

INTRODUCCIÓN PATOLOGÍA Y TRATAMIENTO GENERAL 251

INYECCIONES INTRACAMERULARES COMERCIALIZADAS 251

MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIBACTERIANAS 253

AMIKACINA SUBCONJUNTIVAL 253

AMPICILINA SUBCONJUNTIVAL 255

AZTREONAM SUBCONJUNTIVAL 257

BACITRACINA SUBCONJUNTIVAL 259

CEFAZOLINA SUBCONJUNTIVAL 261

CEFOTAXIMA SUBCONJUNTIVAL 263

CEFUROXIMA INTRACAMERAL 265

CEFTAZIDIMA SUBCONJUNTIVAL 268

CLINDAMICINA SUBCONJUNTIVAL 270

CLORANFENICOL SUBCONJUNTIVAL: 272

COLISTIMETATO SUBCONJUNTIVAL 275

GENTAMICINA SUBCONJUNTIVAL 278

LINCOMICINA SUBCONJUNTIVAL 280

PENICILINA G SUBCONJUNTIVAL 282

PIPERACILINA TAZOBACTAM SUBCONJUNTIVAL 284

MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIFÚNGICAS 286

ANFOTERICINA B SUBCONJUNTIVAL 286

MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIVÍRICAS 289

ACICLOVIR SUBCONJUNTIVAL 289

EPÍLOGO 291

PRÓLOGO

MARÍA JESÚS LAMAS

Δ

Una fórmula magistral es un medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por un farmacéutico o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa. Esta es la definición normativa, pero es mucho más que eso; además, sabemos que en muchas ocasiones es la única opción para cubrir una necesidad terapéutica. Los farmacéuticos de hospital hemos evolucionado en el ejercicio de nuestra profesión, siempre pensando en mejorar la salud de las personas a través del medicamento. En los últimos años, a la luz del conocimiento de las bases genómicas de la enfermedad o del papel que la inmunidad juega en enfermedades autoinmunes u oncológicas, asistimos a una efervescencia en la aparición de nuevos medicamentos, cuya introducción y manejo en el sistema supone un reto apasionante y exigente al que los farmacéuticos de hospital hemos respondido aumentando nuestra especialización clínica e incorporándonos a los equipos multidisciplinares. Sin embargo, es una realidad cotidiana la ausencia de medicamentos para determinadas necesidades, y esto es especialmente notorio en la patología infecciosa ocular. Por un lado, las patologías infecciosas ven limitadas sus opciones terapéuticas por las resistencias y por otro, aun disponiendo de antimicrobianos activos frente al microorganismo, no se disponen de ellos en la forma farmacéutica apropiada, sea colirio, o inyectable subconjuntival o intravítreo. La elaboración de estas fórmulas mantiene viva la actividad más tradicional de nuestro ejercicio, a la vez que nos coloca en los límites de la exigencia técnica. Es emocionante enfrentarse por primera vez a un medicamento que no ha sido previamente formulado, o a un resultado de un cultivo microbiológico que nos exige un antibiótico o antifúngico oftálmico nunca antes elaborado. La cuidadosa búsqueda de antecedentes bibliográficos, el estudio de las características físico-químicas de la molécula, la búsqueda de la sustancia activa (API, Active Pharmaceutical Ingredient) y los vehículos adecuados conforme a los requerimientos de la Pharmacopea Europea o Real Farmacopea Española, el diseño del procedimiento según las Buenas Prácticas de Fabricación, los controles de producto siguiendo las guías de ICH (International Consortium Harmonisation), el primer ensayo y los ajustes hasta que obtenemos el medicamento estéril con el pH, osmolaridad, tamaño de partícula… sucesivas pruebas hasta conseguir un procedimiento normalizado óptimo. En ocasiones, se parte del medicamento industrial y se requiere su fraccionamiento o dilución con el fin de hacerlo apropiado desde el punto de vista galénico para su administración oftálmica o intraocular. En estos casos, es una ayuda importante la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en colaboración con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria que presenta las directrices de obligado cumplimiento para el fraccionamiento o preparación de medicamentos estériles en los SF.

Cuántas horas de estudio y dedicación hasta dar con la fórmula que cura una queratitis, una retinitis infecciosa, o una endoftalmitis. Tras el esfuerzo, el paciente

Los farmacéuticos de hospital debemos hacer frente a estos desafíos superando importantes dificultades, como la infraestructura de nuestros servicios o la disponibilidad de técnicas de análisis sofisticadas. La fabricación en nuestros Servicios no puede suponer una merma en las garantías de calidad que ofrecerían los medicamentos industriales. La colaboración con la Universidad en este caso resulta crítica en la puesta a punto y caracterización de estas nuevas fórmulas. En el caso de esta monografía, la aportación del departamento de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago, ha permitido el desarrollo de nuevos vehículos que mejoran la biodisponibilidad de moléculas activas, y en colaboración con nuestro grupo de investigación de Farmacología Clínica del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS-ISCIII), se han estudiado la cinética de liberación, toxicidad celular y estabilidad de las nuevas fórmulas. Esta colaboración ha sido clave para poner a punto nuevas fórmulas. Pero, sobre todo, ha sido la complicidad y exquisita colaboración durante muchos años con el Servicio de Oftalmología lo que ha permitido adquirir una experiencia que hoy ponemos a disposición de nuestros pacientes. De dos disciplinas complementarias y la misma pasión por el trabajo bien hecho, solo podía salir un equipo orgulloso de trabajar juntos y comprometido con conseguir los mejores resultados.

El presente texto es una revisión exhaustiva de las fórmulas magistrales utilizadas en terapia antiinfecciosa oftálmica, que presentamos para uso y provecho de los colegas oftalmólogos y farmacéuticos con el fin de ofrecer los mejores tratamientos a los pacientes.

Grupo Farmacología Clínica
Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela

PRÓLOGO

FRANCISCO GÓMEZ-ULLA DE IRAZAZÁBAL

△

"Hay reglas sencillas para el uso de la penicilina: usarla sólo para los microbios que sean vulnerables a ella, aplicar la dosis indicada y que el tratamiento dure lo suficiente para eliminar la infección". Estas palabras pronunciadas por Alexander Fleming hace mas de medio siglo y que pueden aplicarse a todos los antinfecciosos, habría que completarla con que estén adecuadamente formulados para el uso al que se van a destinar.

Los que desde hace muchos años nos dedicamos a la oftalmología sabemos y valoramos adecuadamente la importancia de disponer de un buen servicio de farmacia que nos ayude en nuestra práctica clínica diaria a llegar con preparaciones de medicamentos *ad hoc* a aquellos procesos graves o a veces menos graves, que el vademecum farmacéutico no es capaz de garantizar. Las enfermedades infecciosas oftalmológicas son probablemente el ejemplo más claro de esta necesidad. La probabilidad de una perforación corneal secundaria a una infección del segmento anterior como puede ser por ejemplo la complicación de una acantomeba, el riesgo de ceguera irreversible de una retinitis infecciosa o de una endoftalmitis ya sea exógena o mas infrecuentemente endógena, son razones suficientes para entender esta problemática.

Anxo Fernández Ferreiro, editor y coordinador de "Fórmulas magistrales antiinfecciosas en oftalmología" desde su atalaya y experiencia enfocada en nuestra especialidad, ha entendido perfectamente esta situación y se ha dado cuenta de la importancia de disponer de un libro que cubra un vacío existente y reúna en sus páginas todo lo que los oftalmólogos y los farmacéuticos hospitalarios debemos saber sobre este tema. Nos ha trasnmitido a todos el empuje y la ilusión que pone en todo lo que emprende. Ha conseguido reunir a un elenco de autores, expertos indiscutibles en las materias que abordan, entreverando a ambas clases de especialistas para hacer cotidiano lo que es una realidad, la necesidad de trabajar en equipo y compartir información, experiencias y resultados en este campo.

Es un libro muy bien concebido en su estructura y apartados, fácil de buscar aquello que se necesita en cada momento, con unas tablas muy esclarecedoras e instructivas, nada sobra pero tampoco nada falta. Es un libro "limpio" como es el objetivo de la materia que le ocupa, limpiar el ojo de una infección. Hay que tener en cuenta que por las propias características del ojo y la existencia de barreras oculares –corneal, hematoacuosa y hematorretiniana externa e interna- es difícil llegar a obtener concentraciones adecuadas en el interior del ojo sin dañar sus estructuras vitales y que además disponemos de muy pocos fármacos antiinfecciosos formulados para uso ocular, especialmente intraocular y que por lo tanto recurrir a fórmulas magistrales es muy frecuente en nuestra práctica clínica.

No se trata de un libro sino de un auténtico "manual", por lo tanto fácil de entender y fácil de manejar, imprescindible como libro de consulta y texto obligado para quien necesite de un consejo y de donde buscar como preparar un fármaco antiinfeccioso de manera magistral y segura ya sea para administración tópica, subconjuntival, intracamerular o intravítrea. Sin duda ocupará el lugar que se merece rellenando un vacío que existía y que todos reclamábamos. La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ha reconocido este hecho y por ello con gran acierto ha decidido apostar por su éxito y financiar esta obra, lo que desde estas líneas me gustaría agradecer en nombre de todos los autores.

Es indudable que un libro y, especialmente este manual, se escribe para que se lea y se "manosee" una y otra vez hasta exprimirlo al máximo, resuelva nuestras dudas y nos ayude para alcanzar la eficacia máxima en el cuidado de nuestros pacientes. Anxo Fernández Ferreiro y todos los autores del libro han dado lo mejor de sí para que esto sea una realidad. Solo nos queda la crítica de sus lectores que sin duda serán muchos, porque el objetivo es llegar a todos los rincones necesarios para ser útiles a todos los profesionales a los que se dirigen, farmacéuticos hospitalarios, oftalmólogos, enfermería especializada y resto de personal sanitario. La suerte ya está echada y los dados de la fortuna ya están rodando por el tapete bibliográfico buscando el número mágico que le señale con la máxima puntuación, aunque en este caso los dados están marcados por la excelencia del trabajo realizado.

Francisco Gómez Ulla de Irazazábal

Jefe de Servicio de Oftalmología del Complexo Universitario de Santiago.
Catedrático de Oftalmología en la Universidad de Santiago de Compostela.
Director Médico del Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla

PRÓLOGO

ANXO FERNÁNDEZ FERREIRO

△

La monografía "Formulación magistral oftálmica antiinfecciosa" tiene como objetivo aportar respuestas a algunos de los múltiples problemas que se presentan en el día a día en la sección de farmacotecnia de los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

Este libro recopila toda la información, hasta la fecha disponible, sobre el método de elaboración de las formulaciones magistrales antiinfeciosas oftálmicas, así como los datos sobre su estabilidad, seguridad y datos de uso.

El libro se divide en cuatro secciones, subdivididas a la vez en diferentes capítulos:

La primera sección introduce conceptos y controversias sobre las concentraciones utilizadas en la actualidad, tratando tanto la terapéutica tópica como la intraocular. A su vez se exponen los parámetros implicados en la farmacocinética ocular y en el aclaramiento oftálmico de los medicamentos más utilizados.

La segunda sección, se centra en la elaboración de colirios antiinfecciosos, con un capítulo inicial de los requerimientos básicos para su elaboración, seguido de cuatro capítulos que recogen formulaciones antiacanthamoébicas, antibacterianas, antifúngicas y antivirales.

La tercera sección se centra en la elaboración de intravítreas, tanto antibacterianas como antifúngicas y antivirales. En esta sección también se presenta una revisión de todo el fármacos intravitreos comercializados.

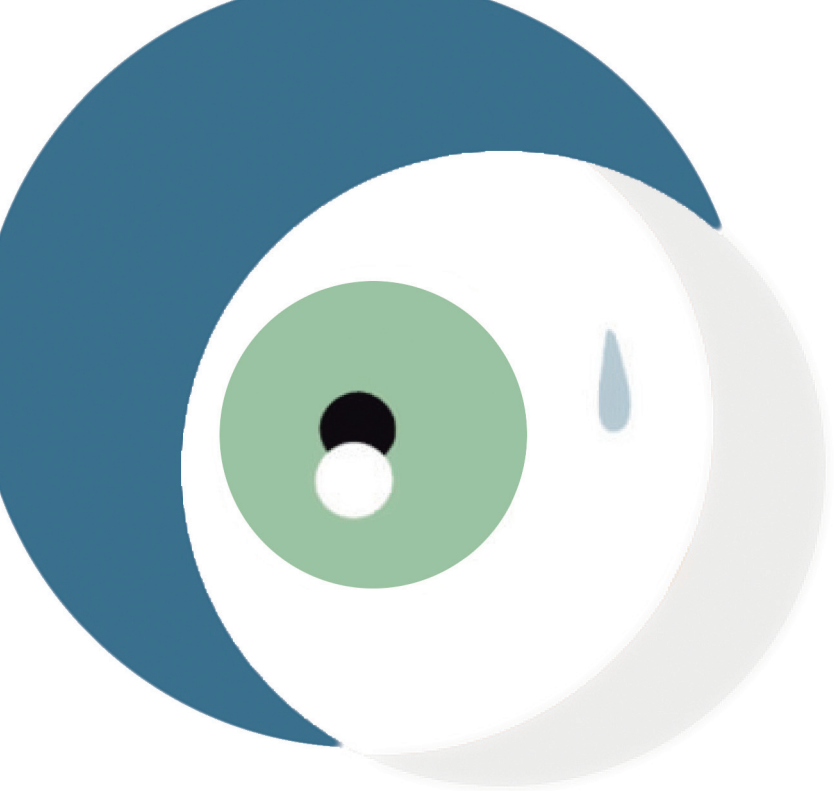
Por último, la sección final recopila la elaboración de diferentes formulaciones antiinfecciosas intracamerulares y subcojuntivales, abarcando igual que las secciones anteriores todo el campo antiinfeccioso.

Anxo Fernández Ferreiro

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria
Investigador Juan Rodés (ISC-III, JR18/00014)

www.basesoft.es/fmoa.html

Todas las formulaciones descritas, estarán disponibles para su lectura digital mediante código QR. Pharmasuite (Basesoft), el programa de gestión integral de farmacotecnia, ha habilitado un portal online en el que se podrán consultar en tiempo real. De esta forma, las metódicas se actualizaran cuando si se publican datos relevantes que impliquen a las mismas.



SECCIÓN 1

LA FORMULACIÓN MAGISTRAL ANTIINFECCIOSA EN OFTALMOLOGÍA

CAPÍTULO 1

LA FORMULACIÓN MAGISTRAL DE ANTIINFECCIOSOS TÓPICOS EN OFTALMOLOGÍA

Anxo Fernández Ferreiro | Andrea Luaces Rodríguez | María Jesús Lamas Díaz

INTRODUCCIÓN

Las características fisiopatológicas del ojo hacen que las enfermedades de la superficie ocular sean, en general, de difícil tratamiento. A la propia etiología hay que añadir que, en muchas ocasiones, no se dispone de ningún medicamento ocular comercial para su tratamiento ya sea por motivos económicos o por problemas de estabilidad [1].

A nivel hospitalario, con el fin de cubrir este vacío terapéutico se han incrementado el uso de fórmulas magistrales o de medicamentos obtenidos mediante la manipulación, reformulación o adaptación a la vía ocular, de formulaciones fabricadas para su administración por otras vías, constituyendo en algunos hospitales más del 40% de los tratamientos oftálmicos dispensados. La limitación terapéutica en oftalmología solamente se encuentra delimitada para ciertas patologías, así la no existencia de colirios antifúngicos comercializados supone un gran vacío terapéutico, al contrario que otros grupos que tienen mayor repercusión económica-social como son los lubricantes oculares [2, 3].

La sección de farmacotecnia, es una de las áreas con más carga asistencial de los Servicios de Farmacia hospitalaria. La Guía de Buenas Prácticas en Farmacia Hospitalaria marca los principios y directrices de las buenas prácticas de preparación de medicamentos en los hospitales, estando también amparados por el Real Decreto 16/2012, que ofrece apoyo legislativo para las operaciones de remanipulación y transformación de medicamentos [4].

Sin embargo, en ningún documento se recogen los requisitos galénicos, de eficacia, o de seguridad que debemos exigirles a las fórmulas magistrales para su elaboración y dispensación en una indicación determinada, por lo que la evaluación de las mismas en base a la evidencia científica se convierte en una tarea ardua [5].

En el caso de las fórmulas oftálmicas es habitual el empleo de medicamentos comerciales destinados a la vía parenteral para su elaboración, mediante su disolución o dilución en tampones fisiológicos compatibles con la vía ocular. Sin embargo, estos no están diseñados ni adaptados a esta vía, por lo que pueden producir procesos no deseables a nivel oftálmico [6] .

Por otra parte, apenas se dispone de estudios de toxicidad ocular y de dosis-respuesta de los fármacos utilizados, por lo que las concentraciones empleadas se adaptan y se utilizan en función de los resultados y experiencia clínica acumulada a lo largo de los años [7].

Además, la baja adaptación a la vía y la tendencia a emplear fórmulas muy sencillas, generan sistemas con muy baja eficacia ya que poseen un tiempo de permanencia sobre la superficie ocular muy reducido como consecuencia del intenso aclaramiento precorneal. Con el fin de mantener concentraciones terapéuticas, el oftalmólogo prescribe posologías basadas en instilaciones frecuentes de colirios con concentraciones de fármacos elevadas y durante periodos prolongados de tiempo. Esta práctica causa gran incomodidad para el paciente, que frecuentemente deriva en una disminución en la adherencia al tratamiento, requiriéndose en ocasiones el ingreso hospitalario para el correcto cumplimiento y resolución de la patología.

Además, no es infrecuente la aparición de efectos tóxicos oculares, causados tanto por medicamentos comercializados como por fórmulas magistrales, suponiendo esto en ocasiones, la interrupción de los tratamientos. Existen multitud de grupos farmacológicos destinados a la vía ocular con conocido potencial tóxico, como son los AINES o las prostaglandinas antiglaucomatosas [8]. Estos medicamentos, a pesar de someterse a un estricto control por las agencias evaluadoras, presentan unas toxicidades que en ocasiones no son aceptables. Otro grupo terapéutico con conocido potencial tóxico a nivel ocular, en este caso sin control de aprobación por agencias reguladoras -por ser formulaciones magistrales-, son las reformulaciones conocidas como colirios reforzados o fortificados de antibióticos [9]. Estos colirios son empleados en el tratamiento de las queratitis infecciosas bacterianas complicadas en las que se requieren antibióticos tópicos no disponibles a nivel comercial, o altas concentraciones de antibióticos que triplican a las concentraciones comercializadas [10].

Con el objeto de garantizar que las preparaciones sean adecuadas para el uso al que están destinadas y que no supongan ningún riesgo para el paciente, se debe establecer el potencial tóxico de estas formulaciones, para poder realizar una estimación del beneficio riesgo que estas pueden suponer en situaciones clínicas complicadas en las que la integridad corneal está comprometida.

El intenso aclaramiento precorneal que presenta la fisiología ocular, hace que sea difícil alcanzar concentraciones eficaces de fármacos durante periodos prolongados en la superficie ocular. Se han ensayado diferentes alternativas galénicas con el objetivo de incrementar la permanencia de formulaciones destinadas a la vía oftálmica, pero entre ellas, destacan los hidrogeles con capacidad de gelificación *in situ*. Estos son utilizados por presentar la capacidad modificar su consistencia y estructura cuando son expuestos a determinados estímulos. La superficie ocular ofrece condiciones que pueden facilitar la gelificación de algunos polímeros sensibles a estímulos que en ausencia de estos se comportan como sistemas fluidos de fácil administración [11].

Por otro lado, en ocasiones la baja solubilidad acuosa de algunos fármacos dificulta de manera importante su administración por vía ocular, tanto tópica como intraocular. Por ello un reto importante en la formulación oftálmica es conseguir incorporar principios activos lipófilos con potencial interés en patologías con pocas o ninguna alternativa comercial disponible. Para ello es imprescindible incrementar su hidrosolubilidad por las técnicas adecuadas [12].

Una de nuestras mayores carencias en el área de elaboración es la dificultad para determinación de la estabilidad físico-química de nuestros elaborados y aunque desde fecha reciente disponemos de herramientas para solventar este problema, nuestra obligación es establecer estabilidades basadas en métodos analíticos según métodos aceptados internacionalmente[13]. En el siglo XXI no deberíamos establecer caducidades preventivas, asignadas por métodos no analíticos, aunque la legalidad y el estado del arte sí lo permitan. Los farmacéuticos de hospital debemos garantizar la adecuada utilización de los tratamientos actualmente disponibles, fomentando el uso de aquellos más efectivos y seguros [9].

La confluencia e intercambio de conocimientos entre farmacéuticos de hospital, profesores e investigadores de las facultades de farmacia e institutos de investigación sanitaria, y como no, de nuestros compañeros los oftalmólogos, es un factor clave para poder avanzar en la formulación magistral oftálmica.

LAS CONCENTRACIONES DE PRINCIPIOS ACTIVOS UTILIZADAS EN MEDICACIÓN TÓPICA OFTÁLMICA

Los factores clásicos como la isotonía, pH adecuado para la superficie ocular, esterilidad y ausencia de partículas, están perfectamente definidos en la farmacopea y libros sobre formulación, sin embargo, estos son solo alguno de los factores que debemos valorar cuando se pretenden realizar nuevas formulaciones, ya que, si dicha formulación tiene como objetivo tratar un proceso infeccioso, se deben valorar otros parámetros como la determinación de la concentración óptima de un antiinfeccioso [7].

A continuación, se exponen algunos de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK-PD) implicados en el establecimiento de concentraciones terapéuticas en el desarrollo de formulaciones oftálmicas tópicas antiinfecciososas.

EL CONCEPTO DE CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA EN TERAPÉUTICA OCULAR

El tratamiento con la terapéutica actual de las infecciones oculares que afectan al segmento anterior se encuentra en entredicho, sobre todo las concentraciones de principio activo utilizadas. Numerosos autores han publicado la eficacia de tratamientos tópicos con concentraciones de antibióticos tópicos menores que las habituales [14].

La concentración eficaz de los antimicrobianos, dependerá si la concentración de antiinfecciosos supera la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI). Esta, se expresa en mg/L o µg/ml, y es la concentración capaz de inhibir el crecimiento bacteriano de 10^5 unidades formadoras de colonias, que son establecidos periódicamente por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST MIC breakpoints).

Los puntos de corte se establecen tomando como referencia las concentraciones de antimicrobiano que se alcanzan en plasma. Por este motivo cuando los comités establecen estos límites y categorizan los microorganismos como Sensible, Intermedios y Resistentes, lo hacen suponiendo una administración sistémica del antibiótico. Inicialmente cuando se define la dosis terapéutica de un antimicrobiano, se elige primero entre las bien toleradas, y luego entre las dotadas de capacidad para superar en plasma la CMI. Para la elección del intervalo de administración se hace un planteamiento idéntico, considerando el tiempo que el fármaco permanece en plasma en cantidades que superasen la concentración activa. En el mejor de los casos, se considera que algunos fármacos no alcanzan en los tejidos la misma concentración que en plasma, por lo que además de las condiciones antes mencionadas se estima recomendable alcanzar concentraciones plasmáticas que superen entre cuatro y cinco veces la CMI del microorganismo durante todo el intervalo posológico.

En farmacología ocular, no podemos aplicar los mismos puntos de corte que los definidos por los comités para catalogar a un microorganismo como sensible o resistente pues las concentraciones administradas tópicamente no tienen nada que ver con las alcanzadas en el lugar de acción de los antibióticos cuando son administrados sistémicamente [15].

Hasta la fecha, los antibióticos son el grupo terapéutico de antiinfecciosos más establecido y en el que se encuentran más desarrolladas las estrategias farmacoterapéuticas sistémica basadas en la farmacocinética-farmacodinámica (PK/PD).

El primer parámetro que se debe considerar para determinar la eficacia terapéutica de los antimicrobianos, es el cociente inhibitorio, obtenido al dividir la concentración sérica máxima (Cmáx) por la CMI del patógeno, demostrándose dicho parámetro válido para su utilización en aminoglucósidos, fluorquinolonas y betalactámicos [16-19]. El segundo de ellos es la tasa, representada por el área bajo la curva dividido entre la concentración mínima inhibitoria (ABC/CMI); este parámetro es útil para aminoglucósidos, fluorquinolonas y vancomicina. El tercero de los parámetros, es el tiempo en que las concentraciones séricas superan la CMI del patógeno (t>CMI), de utilidad para penicilinas y cefalosporinas [20, 21].

Los aminoglucósidos son antibióticos concentración dependiente y su efecto bactericida se incrementa a medida que aumenta la concentración de antimicrobiano. Se considera que los cocientes inhibitorios entre 8 y 10 son adecuados para lograr éxitos terapéuticos, sin embargo el parámetro más determinante de éxito terapéutico para este grupo farmacológico es la tasa

(ABC/CMI) [17]. También se debe tener en cuenta, que los aminoglucósidos muestran un evidente efecto post-antibiótico *in vitro* e *in vivo* en modelos experimentales de infección.

Ante la falta de estudios concluyentes sobre la permanencia y concentraciones alcanzadas por los colirios en la superficie ocular, conviene realizar una reflexión teórica sobre conceptos PK/PD oculares que nos permita visualizar la manera en la que se pueden obtener estos parámetros predictivos de eficacia en oftalmología:

Teniendo en cuenta que el volumen del film lacrimal precorneal (V) es de 7-10 µl (pudiendo aumentar hasta los 30 µl antes de parpadear tras la instilación de un colirio) y que la velocidad de renovación (Q) es de 0,5-2,2 µl/min (media 1,2 µl/min); el tiempo aproximado de renovación del film lacrimal (T), vendrá definido por la siguiente ecuación (T= V/Q) y su valor es de 5 minutos [22-25]. Por otro lado se debe tener en cuenta que en general, se consideran sensibles a amikacina las *Pseudomonas* spp. con una CMI menor a 8 mg/L [26].

En la Figura 1 se trata de representar de manera teórica, lo que supondría la administración de una gota de colirio de amikacina 33 mg/ml en la superficie ocular a lo largo del tiempo. Si consideramos una instilación de 20 microlitros de colirio de amikacina 33.000 mg/l sobre la superficie ocular (que ya contienen un film con 7 microlitros de lágrima), obtenemos una concentración instantánea de 25.000 mg/l, que tras el primer parpadeo se reduce a 9.200 mg/l, por reducirse el volumen de colirio a 7-10 microlitros (lo que quedaría en la superficie corneal). A partir de aquí, la disminución de la concentración vendría determinada por el aclaramiento lacrimal (1,2 µl/min/min).

Esto supone que el colirio de amikacina utilizado habitualmente en la práctica clínica contiene una concentración de principio activo que representaría justo después de la instilación, un cociente inhibitorio de 6250, cayendo en el primer segundo (tras el primer parpadeo) hasta los 2300, excediéndose por tanto, miles de veces el requerimiento exigido para la eficacia de los aminoglucósidos en relación al cociente inhibitorio. En la gráfica también se muestra el valor de la IC50 más bajo (el más tóxico)[27], con el objetivo de mostrar que incluso con la utilización de esta concentración, se seguiría consiguiendo un cociente inhibitorio muy superior a 8, con toxicidades menores.

Conviene también tener en cuenta que las concentraciones alcanzadas en la superficie corneal son momentáneas y la cantidad de principio activo sobre la superficie corneal, se verá reducido a minutos, imposibilitándose en muchos casos alcanzar adecuadas tasas AUC/CMI. En la estimación realizada, se ha calculado un área de 4560 mg l^{-1} min^{-1}, alcanzándose por tanto tasas superiores a 1000, muy por encima de lo recomendado para obtener éxitos terapéuticos.

La utilización de altas concentraciones en colirios, suelen plantearse para incrementar el cociente de concentraciones y favorecer la penetración de los medicamentos a través del epitelio corneal, con el fin de superar las CMI de los microorganismos patógenos. Sin embargo, la mayoría de estos colirios se utilizan para infecciones superficiales en las que existe compromiso epitelial y en donde el estroma está completamente expuesto.

Lo expresado previamente son planteamientos teóricos groseros, que evidentemente tienen una serie de limitaciones, pues no se tienen en cuenta las consideraciones como las condiciones fisiopatológicas del ojo, el alto aclaramiento precorneal producido por ciertas patologías o la baja permanencia de los colirios en superficie anterior por el intenso lagrimeo inducido por el pH de los medicamentos. Por otra parte la vida media del fármaco se ha calculado en base al aclaramiento lagrimal, pero hay que indicar que los medicamentos se depositan y no se eliminan completamente en el tiempo señalado; por ejemplo se ha visto, que las concentraciones medias de ofloxacino en la película lagrimal, medidas cuatro horas después de la administración tópica fueron superiores a 2 µg/ml, concentración mínima de ofloxacino necesaria para inhibir el 90% de la mayoría de las cepas bacterianas oculares (MIC 90) *in vitro*[28]. Otro estudio, también indica que después de la aplicación tópica de Oftacilox® (1 gota cada 15 minutos) durante 1 hora y luego cada hora durante 10 horas, se alcanzan concentraciones medias de ciprofloxacino en tejidos con estroma corneal de 5,28 µg/g [29, 30]. Por otro lado, se debe tener en cuenta que otros tipos de consideraciones más complejas se tendrían que valorar si necesitamos que el medicamento traspase la barrera epitelial, pues múltiples factores se verían implicados en la penetración del fármaco (grado de ionización del fármaco, fijación del fármaco a las proteínas de las lágrimas, optimización del volumen instilado o pigmentación ocular). Una vez visto los factores que se deben tener en cuenta, y dejando claro que las CMI expresadas habitualmente en los antibiogramas no son los que fijan la sensibilidad o resistencia de una bacteria, quedarían por establecer cuál es el lugar de acción de interés del fármaco (superficie ocular, cámara anterior, cámara posterior).

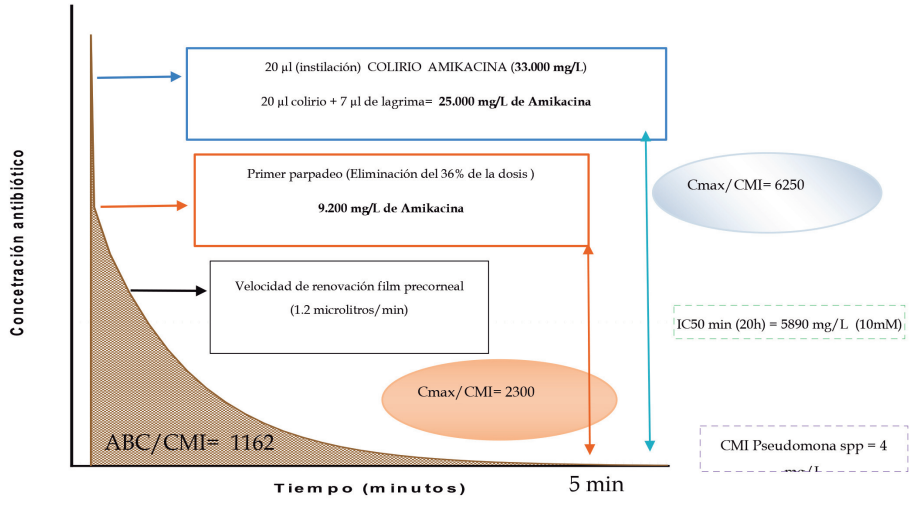


Figura 1. *Evolución teórica de la concentración de una instilación del colirio de amikacina 33 mg/ml a lo largo del tiempo (5 minutos).*

PASO DE LOS FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA CÓRNEA

La anatomía, fisiología y bioquímica del ojo, lo hacen intrínsecamente impermeable a sustancias extrañas. El desafío en formulación oftálmica es eludir las barreras del ojo sin causar daño permanente al tejido. El grado de absorción de un fármaco oftálmico por vía tópica, se encuentra severamente condicionado por las limitaciones fisiológicas, siendo uno de sus principales factores limitantes, la córnea. La córnea es un tejido ópticamente transparente que actúa como el elemento principal de refracción del ojo. El espesor corneal es desde 0,5 hasta 0,7 mm y es más gruesa en el centro que en el limbo.

El epitelio constituye aproximadamente la décima parte del grosor total de la córnea, está en contacto con la película lacrimal y actúa como una barrera para el transporte de iones por las estrechas uniones en las células epiteliales que sirven como una barrera selectiva para las pequeñas moléculas, evitando la difusión de macromoléculas a través de la ruta paracelular. Las células epiteliales más superficiales tienen una vida media de pocos días y debido a su gran capacidad de regeneración, el epitelio no forma cicatriz tras ser lesionado.

La capa de Bowman es una estructura acelular que representa la capa superficial del estroma de la córnea, pero esta no se regenera cuando se daña. El estroma es una capa altamente hidrófila, compuesta por queratocitos que producen colágeno y sustancia fundamental, constituyendo el conjunto el 85% del espesor corneal. La membrana de pre-descemet o de Dua, se acaba de descubrir y su función todavía está por establecerse; está en contacto íntimo con la membrana de Descemet que contacta con la lámina basal del endotelio. El endotelio es el responsable de mantener la hidratación transparencia corneal, consta de una sola capa de células hexagonales, las cuales disminuyen gradualmente con la edad, siendo incapaces de regenerarse [31, 32]. Los fármacos empleados en oftalmología deben ser de naturaleza lipídica para poder penetrar en epitelio y endotelio, pero deben ser hidrosolubles para hacerlo en estroma. También es importante el peso molecular y estructura de los mismos. Los compuestos de naturaleza lipídica atraviesan las membranas celulares fosfolipídicas por difusión, independientemente del tamaño y forma de la molécula, al contrario que los hidrosolubles que atraviesan las células a través de proteínas y poros globulares; las moléculas hidrosolubles con pesos moleculares menores de 100 Da, atraviesan sin dificultad la córnea y las mayores de 500 Da no las atraviesan. La penetración de los compuestos también puede facilitarse aumentando la concentración de los preparados en virtud de la creación de un gradiente de concentración entre la película lagrimal y el epitelio corneal, siendo este el fundamento de la aplicación de colirios fortificados [33]. Por otro lado, solamente los fármacos no ionizados liposolubles pueden penetrar rápidamente hacia el estroma corneal. Sin embargo, deben existir formas ionizadas y no ionizadas para la completa penetración, pues una vez incorporados en estroma estos se ionizarán para la homogenización, y si tienen que pasar el endotelio, de nuevo deberán estar en forma no ionizada. Por tanto, fármacos que sean exclusivamente ionizados o no

ionizados, no penetrarán la córnea. Además las soluciones hipotónicas y agentes surfactantes, pueden incrementar la permeabilidad del epitelio, así como la utilización de vehículos que incrementen el tiempo de contacto del fármaco con la córnea [33].

Las CMI deben interpretarse teniendo en cuenta la información farmacocinética y farmacodinámica (PK/PD) [15]. Para ello, un factor clave es saber a dónde queremos que llegue el antiinfeccioso (epitelio, estroma, cámara anterior o cámara posterior) y después estudiar las concentraciones de fármacos que se alcanzan en cada uno de estos lugares tras la administración tópica para poder superar la CMI [34, 35].

Las concentraciones de antifúngicos detectadas en diferentes partes del ojo tras la aplicación de colirios, difiere bastante de unos autores a otros y la metodología utilizada para su determinación es muy variable (diferentes pautas posológicas, diferentes animales, diferentes técnicas de determinación, etc.) [36]. A continuación en la Tabla 1, se indican algunas de las concentraciones alcanzadas por los principales colirios antifúngicos en cámara anterior [37]:

ANTIFÚNGICO	PRESENTACIÓN DISPONIBLE	CONCENTRACIÓN EN HUMOR ACUOSO	REF
Anfotericina B	FFMM. Colirio anfotericina B deoxicolato (Fungizone®) 1,5 mg/ml	No penetra sin un desbridamiento epitelial previo.	38 39
Natamicina	Medicamento extranjero Natacyn® 50 mg/ml	No penetra sin un desbridamiento epitelial previo.	40
Econazol	Medicamento extranjero Aurazole® 20 mg/ml	0,504 µg/ml	41
Fluconazol	FFMM. Colirio de fluconazol 2 mg/ml	7,13 µg/ml	42
Voriconazol	FFMM. Colirio de voriconazol (Vfend®) 10 mg/ml	6 µg/ml	43

Tabla 1. *Concentración alcanzada por los colirios antifúngicos en humor acuoso.*

Una vez conocida la concentración alcanzada por los antiinfecciosos en el lugar de acción es necesario conocer la susceptibilidad del microorganismo para de este modo poder establecer si las concentraciones que se están utilizados son las adecuadas. En la Tabla 2, se muestran algunos de los antibióticos más utilizados en terapéutica y las CMI de alguno de los patógenos más importantes.

	ANFOTERICINA	NATAMICINA	VORICONAZOL	FLUCONAZOL	ECONAZOL
Aspergillus psp	0,09 ~ ≥32	1 ~ 64	0,25 ~ 8	32 ~ ≥256	3,12
Fusarium spp.	0,06 ~ ≥32	2 ~ 32	0,25 ~ 16	0,001 ~ ≥256	0,053
Candida albicans	0,001~ 160	-	0,001~ 16	0,03 ~ ≥256	0,25 ~ 100

Los valores publicados, difieren bastante unos autores a otros y los estudios no tienen un gran casuística [44 - 51]

Tabla 2. *CMI de los agentes etiológicos más frecuentes en las queratitis fúngicas (µg/ml).*

Por todo lo expuesto hasta el momento, resulta imprescindible tener en cuenta la importancia de las relaciones PK/PD en la interpretación de las CMI, especialmente para los fármacos aplicados tópicamente. En este sentido se debe tener en cuenta a que nivel queremos que llegue el fármaco, pues si se trata de infecciones superficiales, las concentraciones de fármacos que se utilizan frecuentemente son mucho más elevadas que las CMI; en cambio, si la infección está a nivel de cámara anterior o posterior, la penetración del fármaco en ocasiones no es la suficientemente alta como para poder superar a estas, pudiendo de este modo, ser un mismo hongo sensible a un principio utilizado en queratitis superficiales y resistente a ese mismo principio activo si se utiliza para tratar infecciones que puedan afectar a cámara anterior y/o posterior.

Por otro lado también se deben de tener en cuenta las consideraciones farmacodinámicas de cada uno de los fármacos empleados. Hay antifúngicos como la anfotericina que son concentración dependiente, es decir, que el aumento de la dosis es proporcional a la destrucción del microorganismo, siendo el parámetro predictivo del éxito alcanzar relaciones de Cmax/CMI superiores a 10. Por otra parte, es importante resaltar el importante efecto post-antifúngico (EPA) de ciertos fármacos, siendo de hasta 20 horas en el caso de la anfotericina. El fluconazol por el contrario, es un antifúngico tiempo dependiente, es decir que la eficacia del tratamiento dependerá del tiempo en el cual las concentraciones del mismo superen a la CMI [35]. También se debe tener en cuenta que muchos antimicrobianos han demostrado ser activos a concentraciones subinhibitorias, entre otras cosas, por alterar las propiedades de superficie de muchos microorganismos que interfieren en la adherencia y por tanto en el poder patogénico de las mismas [52].

Aunque muchos autores, e incluso la ficha técnica de algunos antiinfecciosos oftálmicos [28], siguen utilizando el término Sensible/Resistente solamente teniendo en cuenta la CMI [53], se debe tener en cuenta que al etiquetar un micoorganismo como "Sensible o Resistente" a un fármaco, puede dar lugar a malinterpretaciones terapéuticas que puedan inducir la prescripción innecesaria de colirios con altas concentraciones de fármacos o la indicación de cortos intervalos posológicos que puedan resultar tóxicos para el ojo [14].

Por todo lo previamente expuesto, se deben estudiar con detalle cada uno de los parámetros que puedan afectar a la eficacia terapéutica de estos fármacos [54].

Aunque se ha avanzado mucho en este campo, la metodología invasiva necesaria para este tipo de estudios, hacen que el número de sujetos estudiados sea bajo y por tanto la investigación en este campo se ve ralentizada [55]. Se plantea, por tanto, un nuevo escenario por investigar a nivel galénico que profundice en la formulación de colirios antiinfecciosos con alta permanencia corneal que puedan incorporar concentraciones no tóxicas de medicamentos, a la vez que un nuevo marco para la investigación pre-clínica y clínica para demostrar la eficacia de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Fernández-Ferreiro, A., González-Barcia, M., Otero Espinar, F. J., Blanco Méndez, J. & Lamas, M. J. Ophthalmic formulations new goals. Farm. Hosp. Órgano Of. Expr. Científica Soc. Esp. Farm. Hosp. 40, 1–2 (2016).*
2. *Fernández-Ferreiro, A. Lubricantes oculares en el tratamiento del ojo seco. (Editorial Académica Española, 2016).*
3. *Fernández-Ferreiro, A. et al. Evaluation of the in vitro ocular toxicity of the fortified antibiotic eye drops prepared at the Hospital Pharmacy Departments. Farm. Hosp. Organo Of. Expresion Cient. Soc. Espanola Farm. Hosp. 40, 352–370 (2016).*
4. *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. 2014.*
5. *Fernández-Ferreiro, A. & Gonzalez Barcia, M. Farmacoterapia ocular. in Manual para el residente de primer año de farmacia hospitalaria (2014).*
6. *Fernández-Ferreiro, A., González Barcia, M., Otero Espinar, F. J., Blanco Mendez, J. & Lamas Díaz, M. J. La optimización de las formulaciones magistrales oftálmicas en los servicios de farmacia hospitalaria. El Farm. Hosp. 4–13 (2016).*
7. *Fernández-Ferreiro, A. Elaboración de formulas magistrales oftalmicas en Servicios de Farmacia Hospitlaria. (Editorial Académica Española, 2017).*
8. *Fernández-Ferreiro, A. et al. Ocular safety comparison of non-steroidal anti-inflammatory eye drops used in pseudophakic cystoid macular edema prevention. Int. J. Pharm. 495, 680–691 (2015).*
9. *Fernández-Ferreiro, A., Gonzalez-Barcia, M., Gil-Martinez, M., Alba Dominguez, J. & Otero Espinar, F. J. Use of fortified eye drops on eye infections. Eur. J. Clin. Pharm. 16, (2014).*
10. *Fernández Ferreiro, A. et al. Current use of Antifungal Eye Drops and How to Improve Therapeutic Aspects in Keratomycosis. Fungal Genomics and Biology. 6, (2016).*
11. *Fernández-Ferreiro, A. et al. In vitro and in vivo ocular safety and eye surface permanence determination by direct and Magnetic Resonance Imaging of ion-sensitive hydrogels based on gellan gum and kappa-carrageenan. Eur. J. Pharm. Biopharm. (2015). doi:10.1016/j.ejpb.2015.06.003*
12. *Fernández-Ferreiro, A. et al. Cyclodextrin-polysaccharide-based, in situ-gelled system for ocular antifungal delivery. Beilstein J. Org. Chem. 10, 2903–2911 (2014).*
13. *International Conference on Harmonisation (ICH). http://www.ich.org/products/guidelines.html*
14. *Bremond-Gignac, Bremond-Gignac, F. Chiambaretta & S. Milazzo. A European Perspective on Topical Ophthalmic Antibiotics: Current and Evolving Options. Ophthalmol. Eye Dis. 29 (2011). doi:10.4137/OED.S4866*
15. *Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. 15 December 2011 CPMP/EWP/558/95 rev 2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).*
16. *Drusano, G. L. & Goldstein, F. W. Relevance of the Alexander Project: pharmacodynamic considerations. J. Antimicrob. Chemother. 38 Suppl A, 141–154 (1996).*
17. *Moore, R. D., Lietman, P. S. & Smith, C. R. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. J. Infect. Dis. 155, 93–99 (1987).*

18. *Forrest, A. et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob. Agents Chemother. 37, 1073–1081 (1993).*

19. *Suárez, C. & Gudiol, F. Antibióticos betalactámicos. Enfermedades Infecc. Microbiol. Clínica 27, 116–129 (2009).*

20. *Craig, W. A. & Vogelman, B. Changing concepts and new applications of antibiotic pharmacokinetics. Am. J. Med. 77, 24–28 (1984).*

21. *Craig, W. A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 26, 1–10; quiz 11–12 (1998).*

22. *Edelhauser, H. F. et al. Ophthalmic drug delivery systems for the treatment of retinal diseases: basic research to clinical applications. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 51, 5403–5420 (2010).*

23. *McGhee, C. N. Pharmacokinetics of ophthalmic corticosteroids. Br. J. Ophthalmol. 76, 681–684 (1992).*

24. *Washington, N., Washington, C. & Wilson, C. Physiological Pharmaceutics: Barriers to Drug Absorption. (CRC Press, 2002).*

25. *Berrozpe, J. D., Lanao, J. M. & Delfina, J. M. P. Biofarmacia y farmacocinética: Biofarmacia. Vol. II. (Síntesis, 1998).*

26. *Kahlmeter, G. et al. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Technical Notes on antimicrobial susceptibility testing. Clin. Microbiol. Infect. 12, 501–503 (2006).*

27. *Fernandez-Ferreiro, A. et al. Effect of diferent fortified antibiotic eye drops on human eye drops on human and bovine corneal cells in vitro. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 55, 4891–4891 (2014).*

28. *Ficha Técnica EXOCIN 3 mg/ml colirio en solución.*

29. *Ficha técnica OFTACILOX 3 mg/ml colirio en solución.*

30. *Seitz, B., Hayashi, S., Wee, W. R., LaBree, L. & McDonnell, P. J. In vitro effects of aminoglycosides and fluoroquinolones on keratocytes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 37, 656–665 (1996).*

31. *Dua, H. S., Faraj, L. A., Said, D. G., Gray, T. & Lowe, J. Human Corneal Anatomy Redefined: A Novel Pre-Descemet's Layer (Dua's Layer). Ophthalmology 120, 1778–1785 (2013).*

32. *Pérez-Santonja, J. J. & Hervás-Hernandis, J. M. Queratitis infecciosas: fundamentos, técnicas diagnósticas y tratamiento. (Ergon, 2006).*

33. *Garg, A., Sheppard, J. D., Donnenfeld, E. D. & Friedlaender, M. H. Clinical Applications of Antibiotics and Anti-Inflammatory Drugs in Ophthalmology. (Lippincott Williams & Wilkins, 2007).*

34. *Keay, L. J. et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Fungal Keratitis in the United States, 2001-2007: A Multicenter Study. Ophthalmology 118, 920–926 (2011).*

35. *Quimioterapia, S. E. de. Antimicrobianos en medicina. (Sociedad Española de Quimioterapia, 2006).*

36. *Sun, C. Q. et al. Association between In Vitro Susceptibility to Natamycin and Voriconazole and Clinical Outcomes in Fungal Keratitis. Ophthalmology 121, 1495–1500.e1 (2014).*

37. *Benson H. Permeability of the cornea to topically applied drugs. Arch. Ophthalmol. 91, 313–327 (1974).*

38. *O'Day, D. M., Head, W. S., Robinson, R. D. & Clanton, J. A. Corneal penetration of topical amphotericin B and natamycin. Curr. Eye Res. 5, 877–882 (1986).*

39. *Behrens-Baumann, W., Uter, W. & Ansorg, R. [Experimental studies of local therapy of Candida keratomycosis with amphotericin B]. Klin. Monatsblätter Für Augenheilkd. 191, 125–128 (1987).*

40. *Prajna, N. V. et al., Mycotic Ulcer Treatment Trial Group. The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. JAMA Ophthalmol. 131, 422–429 (2013).*

41. *Wang, B., Wang, L., Chen, P. & Zhang, J. Pharmacokinetics of topically applied econazole nitrate nanoparticles in rabbit eye. Chin. J. Exp. Ophthalmol. 30, 677–680 (2012).*

42. *Abbasoğlu, O. E., Hoşal, B. M., Sener, B., Erdemoğlu, N. & Gürsel, E. Penetration of topical fluconazole into human aqueous humor. Exp. Eye Res. 72, 147–151 (2001).*

43. *Hariprasad, S. M., Mieler, W. F., Lin, T. K., Sponsel, W. E. & Graybill, J. R. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. Br. J. Ophthalmol. 92, 871–878 (2008).*

44. *Lalitha P, Shapiro BL, Srinivasan M, and et al. Antimicrobial susceptibility of fusarium, aspergillus, and other filamentous fungi isolated from keratitis. Arch. Ophthalmol. 125, 789–793 (2007).*

45. *Qiu, W.-Y. et al. Fungal spectrum identified by a new slide culture and in vitro drug susceptibility using Etest in fungal keratitis. Curr. Eye Res. 30, 1113–1120 (2005).*

46. *Lalitha, P. et al. In Vitro Susceptibility of Filamentous Fungal Isolates From a Corneal Ulcer Clinical Trial. Am. J. Ophthalmol. 157, 318–326 (2014).*

47. *Xu, Y. et al. In Vitro Comparison of the Efficacies of Natamycin and Silver Nitrate against Ocular Fungi. Antimicrob. Agents Chemother. 53, 1636–1638 (2009).*

48. *KnowledgeBase The antimicrobial Index. KnowledgeBase The antimicrobial Index Available at: http://antibiotics.toku-e.com/.*

49. *Galarreta, D. J., Tuft, S. J., Ramsay, A. & Dart, J. K. G. Fungal keratitis in London: microbiological and clinical evaluation. Cornea 26, 1082–1086 (2007).*

50. *Tzatzarakis, M. N., Tsatsakis, A. M., Charvalos, E. & Vakalounakis, D. Comparison of in vitro activities of amphotecicin, clotrimazole, econazole, miconazone and nystatin against Fusarium oxysporum. J. Environ. Sci. Health Part B 36, 331–340 (2001).*

51. *Guinet, R. & Mazoyer, M. A. [In vitro comparative study of the sensitivity of Aspergillus to antifungal agents]. Pathol. Biol. (Paris) 32, 654–657 (1984).*

52. *Sud, I. J. & Feingold, D. S. Detection of agents that alter the bacterial cell surface. Antimicrob. Agents Chemother. 8, 34–37 (1975).*

53. *Wong, C. A., Galvis, V., Tello, A., Villareal, D. & Rey, J. J. Susceptibilidad antibiótica in vitro a fluoroquinolonas. Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 87, 72–78 (2012).*

54. *Felton, T., Troke, P. F. & Hope, W. W. Tissue penetration of antifungal agents. Clin. Microbiol. Rev. 27, 68–88 (2014).*

55. *Lorian, V. Antibiotics in Laboratory Medicine. (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).*

CAPÍTULO 2

LA FORMULACIÓN MAGISTRAL DE ANTIINFECCIOSOS INTRAOCULARES EN OFTALMOLOGÍA

Andrea Luaces Rodríguez | Anxo Fernández Ferreiro | María Jesús Lamas Díaz

LAS ENDOFTALMITIS INFECCIOSAS Y LA NECESIDAD DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

La endoftalmitis es una afección inflamatoria del ojo desencadenada en la mayoría de los casos por un proceso infeccioso producido por bacterias, hongos o, en ocasiones aisladas, parásitos. En la mayoría de los casos los microorganismos tienen procedencia exógena, pudiendo penetrar en el ojo durante una intervención quirúrgica, tras la administración de inyecciones intravitreas o bien por traumatismos oculares [1].

La gravedad y la evolución clínica de la endoftalmitis infecciosa están relacionadas con la virulencia y el inóculo de bacterias infecciosas, así como el tiempo hasta el diagnóstico y el estado inmunitario del paciente. El proceso infeccioso comienza con una fase de incubación inicial, durante la cual una carga crítica de bacterias alcanza el interior del ojo y comienza a proliferar. A continuación, se produce fibrina e infiltración de neutrófilos. Prosigue con una fase de aceleración en la que se produce una respuesta inmunitaria con la aparición de abundantes macrófagos y linfocitos que infiltran la cavidad vítrea y se acumulan en el humor acuoso [2]. Finalmente, si no se trata, continua con una fase de destrucción tisular.

El humor vítreo es una sustancia gelatinosa rica en ácido hialurónico y colágeno de base acuosa, lo que propicia la proliferación de microorganismos. El humor vítreo no presenta vascularización alguna, lo que hace que el sistema inmune sea incapaz de controlar la presencia de un microorganismo dentro de la cavidad vítrea [3]. Es por ello que se hace necesaria la utilización de antimicrobianos que alcancen la cavidad intraocular así como los tejidos oculares adyacentes para controlar la infección [4 5].

La endoftalmitis infecciosa debe ser tratada de forma precoz ya que con el tiempo los microorganismos se replican y podrían exudar toxinas que producen cambios en el microentorno avascular del humor vítreo, como el pH, que podrían afectar a la eficacia de los antibióticos. Se debe comenzar con un tratamiento empírico de amplio espectro de acción ante la sospecha de posibles microorganismos como agentes etiológicos. Una vez se conozcan el o los microorganismos que la causan, se deben escoger los agentes antimicrobianos con espectro de acción contra esos microorganismos. Estos agentes deben alcanzar concentraciones efectivas en el humor vítreo para poder erradicarlos lo antes posible, ya que de otra forma, el riesgo de producir una ceguera irreversible es muy alta [3].

POSIBLES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN ENDOFTALMITIS INFECCIOSAS E INTRAVÍTREAS ACTUALMENTE DISPONIBLES

Las posibles rutas de administración de los antimicrobianos para que lleguen hasta el segmento posterior de ojo son la vía tópica oftálmica, la vía sistémica, la vía intravítrea y las administraciones perioculares[6].

En general, las administraciones oculares tópicas y sistémicas de antibióticos no permiten obtener concentraciones adecuadas de antibióticos en el humor vítreo debido a diferentes factores fisiológicos [7]. A día de hoy, existe una información limitada acerca de la penetración ocular de fármacos administrados por vía sistémica [3]. En la mayoría de los antibióticos no se consiguen concentraciones efectivas en el humor vítreo tras una administración oral o parenteral. Tan solo se ha visto que algunas fluoroquinolonas (levofloxacino y moxifloxacino) [8–11] y linezolid [12–14] alcanzan niveles adecuados en el humor vítreo por vía sistémica para erradicar los microorganismos causantes de la infección [15].

Según el estudio aleatorizado y multicéntrico "Endophthalmitis Vitrectomy Study" (EVS) llevado a cabo en los años 90 , el empleo de antibióticos sistémicos no pareció ejercer ningún efecto sobre la evolución y el resultado de la endoftalmitis después de la cirugía de cataratas. No obstante, el diseño del estudio empleó fármacos a nivel sistémico (amikacina y ceftazidima) distintos a los utilizados por vía intravítrea (vancomicina y ceftazidima), lo que no contribuye a mantener niveles eficaces en el ojo [16.] Es por ello, que en infecciones graves y a criterio del oftalmólogo, debe emplearse tratamiento antibiótico sistémico adicional con los mismos fármacos que los utilizados en el tratamiento intravítreo. En general, no se recomienda el uso exclusivo de antibióticos por vía parenteral para el tratamiento de la endoftalmitis dado que se propicia la aparición de efectos tóxicos sistémicos además de que se necesita un tiempo excesivo hasta que se alcanzan concentraciones efectivas en el humor vítreo. El retraso en alcanzar una concentración efectiva de antimicrobiano en el humor vítreo puede llevar a producir un daño permanente en los tejidos oculares que conduzca a la ceguera. En los casos de endoftalmitis endógena, en la cual existe un foco de infección externo a la cavidad ocular, los pacientes se beneficiarían de un tratamiento antibiótico sistémico [17].

La administración tópica ocular de antibióticos es la vía de elección para el tratamiento de las patologías infecciosas del segmento anterior del ojo. Sin embargo, debido a la baja retención ocular de la mayoría de las formulaciones oftálmicas así como a la baja penetración de los fármacos hasta el humor vítreo, hace que en la práctica clínica los antibióticos por vía tópica ocular no sean utilizados para el tratamiento de infecciones del segmento posterior [18].

La inyección intravítrea de antimicrobianos, es la vía de administración que permite obtener altas concentraciones de fármaco en el vítreo de manera instantánea y durante un periodo de tiempo más prolongado. Puesto que se prefiere una única inyección intravítrea, se eligen las dosis más altas que puedan inyectarse con seguridad para mantener los niveles de antibiótico por encima de las CMI bacterianas todo el tiempo posible. Una inyección intravítrea proporciona la mayor concentración no tóxica posible, pero después los niveles de antibiótico se reducen lentamente con el tiempo en la

cavidad vítrea; esta velocidad de eliminación se ve afectada por el estado quirúrgico del ojo, el grado de inflamación y el antibiótico específico utilizado. En la Tabla 1 se muestran los agentes antimicrobianos más utilizados en la práctica clínica en inyecciones intravítreas así como la posología habitualmente utilizada.

Las primeras administraciones de antibióticos intravítreos fueron llevadas a cabo en los años 40, pero no fue hasta los años 70 cuando que esta práctica se generalizó como tratamiento de la endoftalmitis, al comprobar la eficacia y la seguridad de varios antibióticos por vía intravítrea en ojos de conejos, lo que permitió establecer las dosis adecuadas para administrar a humanos [19,20]. A día de hoy, la administración de antibióticos intravítreos constituye el estándar del tratamiento de la endoftalmitis, completándose en algunos casos con una vitrectomía para propiciar la erradicación de los microorganismos [21].

	Peso molecular	Carga neta
ANTIBIOTICOS INTRAVITREOS		
Amikacina 0.4 mg/0.1 ml o 0.1 mg/0.1ml	585.608 g/mol	+ 3.80
Ampicilina intravítrea 5 mg/0.1ml	349.405 g/mol	- 0.60
Aztreonam intravítreo 0.1 mg/0.1 ml	435.426 g/mol	- 2.00
Cefazolina intravítrea 2.25 mg/0.1ml or 2.5 mg/0.1ml	454.498 g/mol	1.00
Cefotaxima intravítrea 0.4mg/0.1 ml	455.46 g/mol	- 1.00
Ceftazidima intravitrea 2mg/0.1ml	546.573 g/mol	- 1.00
Ceftriaxona intravítrea 2 mg/0.1ml	554.571 g/mol	- 2.00
Ciprofloxacino intravítrea 0.1mg/0.1ml	331.347 g/mol	- 0.02
Clindamicina intravítrea 0.5mg/0.1ml y 1 mg/0.1ml	424.981 g/mol	+ 0.59
Gentamicina intravítrea 200 μg/0.1ml	477.603 g/mol	+ 4.52
Levofloxacino intravitreo 0.625 mg/0.1 ml	361.373 g/mol	- 0.92
Lincomicina intravitrea 1mg/0.1ml	406.538 g/mol	+ 0.79
Moxifloxacino intravitreo 160 μg /0.1ml	401.438 g/mol	+ 0.01
Penicilina G intravitrea 300 unidades/0.1ml	334.39 g/mol	- 1.00
Piperacilina tazobactam intravitrea 1.5mg/0.1ml	517.557 g/mol	- 1.00
Tobramicina intravitrea 100, 200 , 300 o 400 μg /0.1ml	467.52 g/mol	+ 4.42
Vancomicina intravítrea 1 mg/0.1ml o 2 mg/0.1ml	1449.265 g/mol	+ 0.89
ANTIFUNGICOS INTRAVITREOS		
Anfotericina B coloidal intravítrea 5 μg/0.1mL	924.091 g/mol	- 0.02
Voriconazol intravitreo 0.05mg/0.1ml	349.317 g/mol	- 0.00
INTRAVITREAL ANTIVIRALES		
Ganciclovir 20 mg/ml	255.234 g/mol	- 0.00
Aciclovir 80 μg/0.1mL or 200 μg/0.1mL	225.208 g/mol	- 0.00
Foscarnet 1220 μg/0.1ml	126.004 g/mol	- 2.06
Cidovofir 0.2 mg/ml and 8.1 mg/ml	279.189 g/mol	- 1.38

Tabla 1. *Intravítreas antiinfecciosas de uso humano descritas en los diferentes formularios oftálmicos 22 23 24 25 26 27. Se muestra en la misma el peso molecular de los principios activos así como la carga eléctrica que presentarán en contacto con el vítreo. Los valores del peso molecular de todos los compuestos fueron obtenidos de la base de datos The PubChem Project 28.*

FACTORES INVOLUCRADOS EN LA FARMACOCINÉTICA INTRAVÍTREA DE ANTIINFECCIOSOS

La farmacocinética y la farmacodinamia de la administración intravítrea de agentes antimicrobianos continúa siendo a día de hoy poco explorada y entendida. Los mecanismos de aclaramiento del humor vítreo de los antimicrobianos limitan la duración de su acción, haciendo que en determinados casos sea necesario para la completa eliminación de la infección, la administración de inyecciones repetidas [29]. El estudio de la farmacocinética de eliminación de los antibióticos en el humor vítreo permitirá optimizar las pautas posológicas de estos tratamientos.

Una vez que una solución de un antimicrobiano es inyectada en el humor vítreo, la concentración inicial de este fármaco en la cavidad vítrea depende de la extensión de su distribución y de la dosis inicial. En cambio, la concentración a cualquier tiempo desde la inyección depende del volumen de distribución del fármaco, la dosis inicial inyectada y el ratio de eliminación. Por lo tanto, los dos factores que van a afectar predominantemente a la farmacocinética de los fármacos inyectados en el vítreo son su distribución en el humor vítreo y su eliminación [30,31].

DISTRIBUCIÓN DE ANTIINFECCIOSOS EN EL VÍTREO

INFLUENCIA DEL PESO MOLECULAR Y DE LA CARGA DE LOS ANTIINFECCIOSOS

Existen tres parámetros que van a determinar la velocidad de distribución en el vítreo. El primero es la difusión del antimicrobiano en la matriz del humor vítreo. El segundo es el efecto de las corrientes de convección sobre la movilidad del antimicrobiano. Y el tercero, está relacionado con las posibles interacciones que se puedan establecer entre el fármaco y los diferentes componentes del humor vítreo.

En general, los fármacos presentarán una mayor o menor difusividad en el humor vítreo dependiendo de su peso molecular. Normalmente los fármacos de bajo peso molecular no presentan ningún tipo de restricción para su difusión, pudiéndose asimilar a la difusividad en una solución acuosa como una representación precisa de la difusividad de una molécula en el humor vítreo. Esto se puede asumir siempre y cuando el fármaco no presente ningún tipo de interacción con los componentes del humor vítreo [32]. En cuanto a las moléculas de mayor peso molecular, su difusividad parece que está limitada por la estructura del humor vítreo [33].

Los antibióticos presentan un peso molecular pequeño, menor a 500 Da, que es el tamaño estimado del entramado del humor vítreo [34], por lo que éste no supone una barrera para la difusión de los antimicrobianos. De hecho, la difusividad de las moléculas pequeñas es bastante similar a la difusión de éstas en agua [18].

Por lo tanto, podemos afirmar que en general, los antimicrobianos difunden rápidamente en el humor vítreo, aunque su total distribución en él puede llegar a prolongarse unas horas [35].

Así, se puede asimilar que la concentración alcanzada en el humor vítreo al poco de realizarse la inyección, será igual a la dosis administrada entre el volumen del humor vítreo, que en humanos es en torno a 4 ml. Por ejemplo, una inyección de vancomicina de 1000 µg, que es la dosis recomendada en humanos, producirá una concentración en el humor vítreo de 250 µg/mL. Si tenemos en cuenta que las concentraciones mínimas inhibitorias para la mayoría de los microorganismos sensibles a la misma, se encuentran entre 1 y 5 µg/mL, observamos que las dosis administradas en la práctica clínica suponen una concentración inicial muy elevada de antimicrobiano [30].

INFLUENCIA DE LA CONVECCIÓN VÍTREA EN LA DISTRIBUCIÓN DE ANTIINFECCIOSOS

Por otra parte, la corriente de convección que se produce en el humor vítreo también presenta repercusiones en el movimiento de los fármacos en él. La convección se produce debido a que una fracción del humor acuoso generado en los procesos ciliares fluye a través del humor vítreo hacia la retina [33,36,37].

La importancia del efecto de la convección en el humor vítreo en la distribución de los fármacos depende de la difusividad de éstos en el vítreo. La convección no influye en la distribución de los fármacos con valores elevados de difusividad en el vítreo ($1x10^{-5}$ cm^2/s) pero sí puede llegar a tener importancia en el caso de fármacos con difusividad baja ($1x10^{-7}$ cm^2/s), sobre todo si el flujo se encuentra aumentado [37,38]. En algunas situaciones patológicas se pueden presentar flujos elevados en el vítreo, como pueden ser el glaucoma o el desprendimiento de retina regmatógeno [36,37]. Los antiinfecciosos, en general, no presentan pesos moleculares elevados, con lo que presentarán unos valores de difusividad altos y en este caso la relevancia del flujo de convección será baja.

CONDICIONES FISIOLÓGICAS Y PATOLÓGICAS DEL VÍTREO

A. INFLUENCIA DE LA EDAD DEL PACIENTE Y LA COMPOSICIÓN VÍTREA

Un factor que afecta tanto a la difusión como a la convección en el humor vítreo es la licuefacción de éste. Se conoce como licuefacción del humor vítreo al proceso de degeneración debido a la edad. El humor vítreo se compone de un humor vítreo líquido y un humor vítreo en forma gel [39]. Con la edad, la proporción de ambos se modifica, aumentándose la proporción del líquido y disminuyendo el gel [33]. Esto es debido a que se produce una disrupción del entramado de fibras que componen el humor vítreo. Esta licuefacción del vítreo hace que la difusividad de los fármacos se vea aumentada, especialmente para aquellos que presentaban una difusión restringida como son los de alto peso molecular, ya que el entramado de fibras presenta menos restricciones para el movimiento de moléculas en su interior. Este aumento de difusión puede conllevar que la eliminación aumente, aunque en sí la licuefacción no afecte directamente a la eliminación de los fármacos de la cámara posterior.

Cuanto mayor es la licuefacción del humor vítreo, más se asemeja la difusividad de las moléculas en él con la difusividad de éstas en agua [18]. Por otra parte, la licuefacción y la pérdida de homogeneidad del humor vítreo con la edad también se relaciona con un aumento de la convección [35].

Estos datos implican que el tratamiento de los pacientes de diferentes grupos de edad con el mismo régimen posológico pueda llegar a ser inapropiado, pudiéndose producir, por tanto, situaciones de sobredosificación o infradosificación. Aun así, a día de hoy no existe evidencia de que la licuefacción del humor vítreo pueda causar un cambio considerable en la farmacocinética de los fármacos intravítreos [40]. Sin embargo, debemos tener en cuenta que dado que la mayoría de antimicrobianos presentan difusividades altas, es poco probable que la licuefacción produzca un efecto considerable sobre su difusión [18].

B. INTERACCIÓN DE LOS FÁRMACOS CON LOS COMPONENTES DEL HUMOR VÍTREO.

PROTEÍNAS

Aunque la concentración de proteínas en el humor vítreo es muy baja [41,42], la unión de los fármacos a estas proteínas es posible. La unión de los fármacos a las proteínas vítreas hará que la difusión de estos se ralentice.

La unión de diferentes antibióticos a las proteínas del humor vítreo ha sido estudiada, y se han obtenido diferentes valores de unión en función de cada tipo de antibióticos. La fracción de antibiótico no unida a proteínas obtenida fue de 95 – 99% para el levofloxacino, 16 – 27% para el meropenem, 36 – 82% para el moxifloxacino, 58 – 89% para la vancomicina y 99 – 100% para la fosfomicina [43,44]. Esto podría repercutir en la actividad antimicrobiana local en el humor vítreo, ya que solo la fracción no unida es capaz de ejercer su acción.

Un estudio ha demostrado que hay un pequeño incremento de la concentración de proteínas en el humor vítreo en los casos de vitreoretinopatía diabética, relacionadas principalmente con la inflamación y la inmunidad [45]. Sin embargo, es poco probable que este pequeño aumento de la cantidad de proteínas pueda afectar de manera considerable a la interacción con los antimicrobianos.

HUMOR VÍTREO

Una mención aparte, merecen las moléculas cargadas positivamente, ya que las moléculas del humor vítreo están cargadas negativamente y se pueden producir interacciones electrostáticas entre ambos, que llevarían a una disminución de la difusividad del fármaco [18,46]. En la Tabla 1 se muestra el peso molecular y la carga que presentará los antimicrobianos al encontrarse con el valor del pH del humor vítreo.

C. CONSECUENCIAS DE LA VITRECTOMÍA

Como ya se ha mencionado, en algunos casos de endoftalmitis es necesario realizar una extirpación del humor vítreo, procedimiento conocido como vitrectomía, para así facilitar la erradicación de los

microorganismos. Se ha visto que la vida media de los antiinfecciosos disminuye cuando se ha eliminado el humor vítreo. En la Tabla 2, se muestran datos farmacocinéticos obtenidos en ojos vitrectomizados. Esto sugiere que el entramado del humor vítreo sí que es importante al retener los antibióticos en él [31].

Teóricamente, la vitrectomía vía pars plana en endoftalmitis permitiría la eliminación parcial de microorganismos, tóxicos intraoculares y membranas vítreas, la obtención de muestra no diluida para estudio microbiológico y una mejor distribución de los antibióticos intravítreos.

Desde la publicación del Estudio de Vitrectomía en Endoftalmitis (Endophthalmitis Vitrectomy Study, EVS) [16] realizado en Estados Unidos entre 1990 y 1995, las mejoras en los agentes farmacológicos disponibles y en las técnicas de vitrectomía han reabierto el debate sobre el papel de la intervención quirúrgica precoz en esta enfermedad. En el citado estudio, randomizado, aleatorizado y de diseño factorial 2 x 2, se concluyó que no existía beneficio para la realización de vitrectomía a menos que la agudeza visual se viese deteriorada a percepción de luz (PL). Sin embargo, y dado que la endoftalmitis es un proceso dinámico, capaz de progresar rápidamente, parece razonable eliminar todos los agentes dañinos de la cavidad vítrea y hacerlo antes de que la agudeza visual se deteriore a PL y el daño sea irreversible. La realización de vitrectomía en endoftalmitis es especialmente compleja y el modo en que se ejecuta implica diferentes consecuencias farmacocinéticas y anátomo-funcionales para el ojo. La visualización está comprometida y la retina es muy frágil, a veces necrótica. Para prevenir el daño retiniano iatrogénico y el consecuente desprendimiento de retina, el protocolo del EVS prohibió la inducción de desprendimiento de vítreo posterior y limitó la extensión de la vitrectomía al 50% del contenido vítreo, lo que significaba la persistencia de abundante material purulento en el vítreo posterior, en contacto con la superficie retiniana.

En la actualidad, las modernas plataformas de vitrectomía ofrecen mayor seguridad cuando se trabaja cerca de la retina debido al control del flujo, el ciclo de trabajo y el menor calibre de las sondas de vitrectomía. Además, los nuevos sistemas de campo amplio permiten una mejor visualización y control de las estructuras oculares. Todo esto ha cambiado la filosofía en el manejo quirúrgico de la endoftalmitis, basando su indicación más en el curso y el aspecto clínico que en la agudeza visual. Así, Kuhn et al [47] defienden la realización de una vitrectomía "completa" en dirección anterior a posterior, con utilización de queratoprótesis temporal en casos de opacidad corneal, limpieza de cámara anterior, capsulotomía posterior e inducción de desprendimiento de vítreo posterior de forma precoz. En los casos en los que existe daño retiniano grave, desprendimiento de retina intraoperatorio o áreas extensas de retina necrótica podría inyectarse aceite de silicona como sustituto vítreo [48].

En los ojos vitrectomizados existe un aclaramiento más rápido de los antibióticos que se eliminan por vía posterior. Por otra parte, se ha postulado que la inyección de antiinfecciosos en ojos vitrectomizados puede aumentar el riesgo de aparición de toxicidad retiniana. Esto se puede deber a que el antimicrobiano se deposita sobre la superficie de la retina, dando lugar a que la retina esté contacto

con una alta cantidad de antimicrobiano, en vez de distribuirse uniformemente la totalidad de la dosis en el humor vítreo [49]. Podría plantearse una reducción de la dosis (algunos autores sugerirían un 50%) si se ha realizado una vitrectomía completa, ya que el humor vítreo frena la rápida llegada de los antibióticos a retina. Esto es realmente importante en el caso de la amikacina, ya que ésta ha demostrado producir toxicidad retiniana [50].

Además, es importante tener en cuenta que el uso de taponadores (gas/ aceite de silicona), con frecuencia utilizados en cirugías vitreorretinianas complejas, altera la dosificación y farmacodinamia de los antibioóticos intravítreos. Hegazy et al [51] demostraron toxicidad retiniana a dosis estándar de antibióticos intravítreos en ojos rellenos de aceite de silicona. Hipotéticamente, la toxicidad retiniana se debería a la reducción del espacio prerretiniano; la droga quedaría confinada al espacio acuoso que rodea la burbuja de aceite, lo que alteraría su distribución y prolongaría su tiempo de eliminación. Así estos autores sugieren una reducción sustancial de la dosis (1/4 - 1/10 de la dosis estándar) de antibióticos en ojos que contienen gas o aceite de silicona. Otra opción en los casos en los que se precisa taponamiento sería la irrigación interna con antibiótico previa al intercambio [48].

ELIMINACIÓN DE ANTIINFECCIOSOS EN EL VÍTREO.

Otro de los factores que afectan a la farmacocinética intravítrea es el aclaramiento de los fármacos del humor vítreo. Aquí se debe tener en cuenta el metabolismo que pueden sufrir los fármacos dentro del humor vítreo, así como las diferentes vías de eliminación que existen.

METABOLISMO DE FÁRMACOS EN EL HUMOR VÍTREO

El metabolismo de los fármacos en el humor vítreo no ha sido estudiado en detalle. La mayoría de los trabajos realizados en este campo se han centrado en la identificación de enzimas a nivel del humor vítreo sin relacionar estas con su posible influencia en la farmacocinética [52]. Por otra parte, hay que señalar la presencia de enzimas de tipo estearasas o peptidasas en el humor vítreo de conejo [53], las cuales se han aprovechado para el desarrollo de prófarmacos, como los ésteres de ganciclovir, que una vez inyectados en el humor vítreo se bioconvierten en el fármaco ganciclovir [53].

Otros tejidos oculares también han demostrado contener enzimas implicadas en el metabolismo del fármaco como la retina, el cuerpo ciliar y el iris [52], pero en este caso el metabolismo de los fármacos sería posterior a su eliminación de la cavidad vítrea.

ACLARAMIENTO VÍTREO DE FÁRMACOS

En cuanto a las rutas de eliminación, los fármacos pueden abandonar la cavidad vítrea a través de la vía anterior o la vía posterior.

Aunque la ruta anterior está disponible para todos los fármacos, fundamentalmente se eliminan por esta vía, las moléculas hidrofílicas y los compuestos de gran tamaño [54]. Se basa en la difusión *pasiva*

de los fármacos a través del humor vítreo hacia la cámara anterior donde acceden al humor acuoso. Posteriormente, los fármacos son eliminados a través del canal de Schlemm hacia la circulación general. Los fármacos eliminados de esta forma suelen presentar vidas medias inferiores a 24 horas [18,54].

El cristalino no contribuye a la eliminación de los fármacos por la vía anterior pero sí ofrece una barrera para el movimiento de los mismos hacia la cámara anterior. Debido a esto, las vidas medias de los fármacos que se eliminan por la vía anterior se ven reducidas cuando se produce la eliminación del cristalino [31,35].

La vía posterior se basa en la eliminación del fármaco de la cámara posterior a través de la retina hacia los capilares y de ahí a la circulación sistémica. Los fármacos para ser eliminados por esta vía, deben atravesar una barrera formada por los capilares retinianos y por el epitelio pigmentario. Este transporte es realizado principalmente por difusión pasiva para aquellos compuestos de pequeño tamaño con propiedades lipofílicas, aunque también existe transporte activo [54]. El transporte activo hace que compuestos de alto peso molecular puedan ser eliminados por la retina [31].

Diferentes estudios farmacocinéticos en modelos animales y humanos han permitido establecer que los antibióticos como la vancomicina, los aminoglucósidos, los macrólidos y la rifampicina tienden a eliminarse por la vía anterior [3,30,31]. En cambio, los antibióticos como los betalactámicos, la clindamicina y las fluoroquinolonas tienden a eliminarse por la vía posterior [3,30,31]. También se puede producir el caso de que los fármacos se eliminen por ambas vías, en este sentido, los antibióticos como la ceftriaxona, la ceftazidima o el ciprofloxacino parece ser que sufren este doble proceso de eliminación [31]. En la Tabla 2, se muestran los resultados de una amplia revisión donde se muestran los parámetros preclínicos farmacocinéticos de alguno de los fármacos antiinfecciosos más utilizados en la práctica clínica habitual, mostrando la vía de eliminación, así como estados patológicos o quirúrgicos que puedan afectar a la vida media de cada uno de ellos.

INFLUENCIA DEL ESTADO DE INFLAMACIÓN OCULAR EN EL ACLARAMIENTO

Para finalizar, es necesario señalar que el estado de inflamación ocular puede afectar en diferente grado al aclaramiento de los fármacos del humor vítreo [55]. Los fármacos eliminados por la vía anterior pueden ver incrementada su eliminación, aunque el mecanismo por el cual se produce este proceso no está claro [31,54]. En cambio, los eliminados por la vía posterior pueden sufrir tanto un aumento de su eliminación o un descenso en función de si son eliminados por difusión pasiva o por transporte activo. Se cree que el estado de inflamación ocular puede producir un aumento de la permeabilidad retiniana y de las paredes vasculares, lo que explicaría la disminución de la vida media de los fármacos eliminados por difusión pasiva [31,54].

FRECUENCIA DE LA REPETICIÓN DE LAS INYECCIONES INTRAVÍTREAS

Otro aspecto que va a repercutir en la farmacocinética es la frecuencia de administración de los antibióticos intravítreos. En general, esta frecuencia se basa en la vida media, en la respuesta clínica, en el aclaramiento y en el estado quirúrgico del ojo. El objetivo de repetir las inyecciones es prolongar el tiempo que el antibiótico se encuentra en una concentración superior a la concentración mínima inhibitoria (CMI). Normalmente, se prefiere administrar una sola dosis a dosis repetidas, de ahí que las dosis elegidas para ser administradas sean lo más altas posibles dentro de unos límites de seguridad para que los antibióticos se encuentren por encima de la CMI el máximo tiempo posible. Sin embargo, se debe tener en cuenta que una concentración mayor o un aumento de la frecuencia de inyección con el fin de asegurar una concentración por encima de la CMI en todo el intervalo puede conllevar un aumento del riesgo de efectos adversos.

El conocimiento de la farmacocinética de los antimicrobianos utilizados en la clínica es de vital importancia para asegurar, por una parte, la total erradicación de la infección lo más pronto posible al mantener concentraciones efectivas durante un intervalo de tiempo prolongado, y por otra, la disminución de los efectos secundarios derivados de la utilización de concentraciones de agentes antimicrobianos tóxicas [56].

La utilización de dosis individualizadas ajustadas a las características clínicas de cada paciente, es habitual en la administración de fármacos. Para el cálculo de estas dosis, se tienen en cuenta factores como la función renal [57] o el tipo de metabolismo del paciente [58]. Sin embargo, esta práctica no se extiende al campo de la oftalmología donde se utilizan dosis estandarizadas de antiinfecciosos, establecidas, en la mayoría de los casos de manera empírica, debido a la limitación de estudios farmacocinéticos existentes en este campo, por la invasividad que requiere el estudio de las mismas.

Con esta revisión se analizan los parámetros farmacocinéticos de los fármacos antiinfecciosos más utilizados en la práctica clínica habitual, así como factores que pueden influir en los mismos. El objetivo es que la información aportada, pueda orientar al clínico a la elección de la mejor alternativa terapéutica en función de las características de cada paciente, siendo esta una pequeña aportación, a la cada vez más reclamada, medicina personalizada.

	MODELO DE ESTUDIO	DOSIS ADMINISTRADA EN 0.1 ML	VÍA ELIMINACIÓN	$T_{1/2}$ ESTADO NORMAL	$T_{1/2}$ INFLAMACIÓN	$T_{1/2}$ AFAQUIA	$T_{1/2}$ AFAQUIA + VITRECTOMIA	REF.
ANTIBIÓTICOS								
Amikacina	Conejo	400 µg/0.1 mL	Anterior	25.5 h	15.5 h	14.3 h	7.9 h	59
Anfotericina B	Conejo	10 µg/0.1 mL	Posterior	9.1 días	8.6 días	4.7 días	1.4 días	60
	Conejo	9.1 – 13.4 µg/0.1 mL	-	6.9-15.1 días			1.8 días	61
Aztreonam	Conejo	100 µg/0.1 mL	Posterior	7.5 h				62
Carbenicilina	Conejo	1000 µg/0.1 mL	Posterior	5 h	6 h			63
	Mono rhesus	1000 µg/0.1 mL	Posterior	10 h				64
Cefazolina	Mono rhesus	1000 µg/0.1 mL	Posterior	7 h				64
	Conejo	2250 µg/0.1 mL	Posterior	6.5 h	10.4 h	8.3 h	6.0 h	65
Cefepima	Conejo	1000 µg/0.1 mL	Anterior	14.3 h	15.1 h			66
Ceftazidima	Conejo	1000 µg/0.1 mL	Anterior	20 h	21.5 h			66
	Conejo	2250 µg/0.1 mL	Ambos	13.8 h	10.1 h	11.8 h	4.7 h	67
	Conejo	1000 µg/0.1 mL	-	8.1 h	11.7 h			68
Ceftriaxona	Conejo	1000 µg/0.1 mL	Ambos	9.1 h	13.1 h			66
Ciprofloxacino	Conejo	250 µg/0.1 mL	-	4.5 h				69
	Conejo	100 µg/0.1 mL	Posterior	2.2 h			1 h	70
	Conejo	200 µg/0.1 mL	-	6.02 h	15.06 h			71
Claritromicina	Conejo	1000 µg/0.1 mL	-	2 h				72
Clindamicina	Conejo	800 µg/0.1 mL	-	3 h				73
Daptomicina	Conejo	200 µg/0.05 mL	Ambos	25.67 h	34.6 h			74
Gentamicina	Mono rhesus	100 µg/0.1 mL	Anterior	33 h				64
Linezolid	Conejo	1, 10, 30 mg/0.1 mL	-		2 h			75
Moxifloxacino	Conejo	200 µg/0.1 mL	Posterior	1.72 h				76
Ofloxacino	Conejo	200 µg/0.1 mL	-	5.65 h	9.72 h			77
Vancomicina	Conejo	1000 µg/0.1 mL	-	25.1 h		8.9 h	9.0 h	78
	Conejo	1000 µg/0.1 mL	Ambos	62.34 h	14.53 h			79
	Conejo	1000 µg/0.1 mL	-	56 h	48 h			80
	Conejo	500 µg/0.1 mL	-		12.3 h			81
ANTIFÚNGICOS								
Anfotericina B	Conejo	10 µg/0.1 mL	Posterior	9.1 días	8.6 días	4.7 días	1.4 días	60
	Conejo	9.1 – 13.4 µg/0.1 mL	-	6.9-15.1 días			1.8 días	61
Caspofungina	Conejos	50 µg/0.1 mL	Posterior	6.28 h				82
Fluconazol	Conejo	100 µg/0.1 mL	Posterior	23 min 3.18 h				83
Voriconazol	Conejo	35 µg/0.1 mL	Posterior	2.5 h				84

Tabla 2. *Parámetros farmacocinéticos preclínicos de la inyección intravítrea de diferentes antiinfecciosos en modelos animales. Tabla tomada y adapatada de Luaces- Rodriguez y cols 85.*

BIBLIOGRAFÍA

1. *Vaziri, K., Schwartz, S. G., Kishor, K. & Flynn, H. W. Endophthalmitis: state of the art. Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ 9, 95–108 (2015).*
2. *Barry, P., Cordovés, L. & Gardner, S. Guías de la ESCRS para la prevención y el tratamiento de la endoftalmitis después de cirugía de cataratas: datos, dilemas y conclusiones. (2013).*
3. *López-Cabezas, C., Muner, D. S., Massa, M. R. & Mensa Pueyo, J. M. Antibiotics in endophthalmitis: microbiological and pharmacokinetic considerations. Curr. Clin. Pharmacol. 5, 47–54 (2010).*
4. *Radhika, M. et al. Pharmacokinetics of intravitreal antibiotics in endophthalmitis. J. Ophthalmic Inflamm. Infect. 4, 22 (2014).*
5. *López-Cabezas, C., Muner, D. S., Massa, M. R. & Mensa Pueyo, J. M. Antibiotics in endophthalmitis: microbiological and pharmacokinetic considerations. Curr. Clin. Pharmacol. 5, 47–54 (2010).*
6. *Gonzalez Barcia M. Formulación Magistral en Oftalmología. Aspectos prácticos de la farmacotécnia en un servicio de farmacia (Master Line Prodigio, 2011).*
7. *Fernández-Ferreiro, A. & Gonzalez Barcia, M. Patología ocular. Guía Rápida de Farmacia Hospitalaria 569–589 (EDIMSA, 2014).*
8. *García-Sáenz, M. C., Arias-Puente, A., Fresnadillo-Martinez, M. J. & Carrasco-Font, C. Human aqueous humor levels of oral ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin. J. Cataract Refract. Surg. 27, 1969–1974 (2001).*
9. *Fiscella, R. G. et al. Aqueous and vitreous penetration of levofloxacin after oral administration. Ophthalmology 106, 2286–2290 (1999).*
10. *Hariprasad, S. M. et al. Vitreous and aqueous penetration of orally administered moxifloxacin in humans. Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960 124, 178–182 (2006).*
11. *Kampougeris, G., Antoniadou, A., Kavouklis, E., Chryssouli, Z. & Giamarellou, H. Penetration of moxifloxacin into the human aqueous humour after oral administration. Br. J. Ophthalmol. 89, 628–631 (2005).*
12. *Ciulla, T. A., Comer, G. M., Peloquin, C. & Wheeler, J. Human vitreous distribution of linezolid after a single oral dose. Retina Phila. Pa 25, 619–624 (2005).*
13. *Fiscella, R. G. et al. Aqueous and vitreous penetration of linezolid (Zyvox) after oral administration. Ophthalmology 111, 1191–1195 (2004).14. Horcajada, J. P. et al. Pharmacokinetics of linezolid in human non-inflamed vitreous after systemic administration. J. Antimicrob. Chemother. 63, 550–552 (2009).*
15. *Radhika, M. et al. Pharmacokinetics of intravitreal antibiotics in endophthalmitis. J. Ophthalmic Inflamm. Infect. 4, 22 (2014).*
16. *Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960 113, 1479–1496 (1995).*
17. *Meredith, T. A. Endophthalmitis. in Intraocular Drug Delivery 349–356 (Taylor & Francis Group, 2006).*
18. *Del Amo, E. M. et al. Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. Prog. Retin. Eye Res. 57, 134–185 (2017).*

19. *Peyman, G. A. Antibiotic administration in the treatment of bacterial endophthalmitis. II. Intravitreal injections. Surv. Ophthalmol. 21, 332, 339–346 (1977).*

20. *Baum, J., Peyman, G. A. & Barza, M. Intravitreal administration of antibiotic in the treatment of bacterial endophthalmitis. III. Consensus. Surv. Ophthalmol. 26, 204–206 (1982).*

21. *Thomas, B. J. et al. Pars plana vitrectomy for late vitreoretinal sequelae of infectious endophthalmitis. Retina Phila. Pa 37, 651–656 (2017).*

22. *Moorfields Eye Hospital (NHS). Ophthalmic Formulary. (2017).*

23. *McElhiney, L. F. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations. (American Pharmacists Association, 2013).*

24. *Herreros, J. M. A. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. (Ediciones Díaz de Santos, 2003).*

25. *Trissel, L. A. A Trissel's Stability of Compounded Formulations. (Amer Pharmaceutical Assn, 2012).*

26. *Pérez-Santonja, J. J. & Hervás-Hernandis, J. M. Queratitis infecciosas: fundamentos, técnicas diagnósticas y tratamiento. (Ergon, 2006).*

27. *Garg, A., Sheppard, J. D., Donnenfeld, E. D. & Friedlaender, M. H. Clinical Applications of Antibiotics and Anti-Inflammatory Drugs in Ophthalmology. (Lippincott Williams & Wilkins, 2007).*

28. *The PubChem Project. Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/. (Accessed: 14th June 2017)*

29. *Diakonis, V. F. et al. Evaluation of vitreous clearance and potential retinal toxicity of intravitreal lornoxicam (xefo). J. Ocul. Pharmacol. Ther. Off. J. Assoc. Ocul. Pharmacol. Ther. 29, 627–632 (2013).*

30. *Meredith, T. A. Intravitreal Antimicrobials. in Intraocular Drug Delivery 85–95 (Taylor & Francis Group, 2006).*

31. *Meredith, T. A. Antimicrobial pharmacokinetics in endophthalmitis treatment: studies of ceftazidime. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 91, 653–699 (1993).*

32. *Friedrich, S., Saville, B. & Cheng, Y. L. Drug distribution in the vitreous humor of the human eye: the effects of aphakia and changes in retinal permeability and vitreous diffusivity. J. Ocul. Pharmacol. Ther. Off. J. Assoc. Ocul. Pharmacol. Ther. 13, 445–459 (1997).*

33. *Wilson, C. G., Tan, L. E. & Mains, J. Principles of Retinal Drug Delivery from Within the Vitreous. in Drug Product Development for the Back of the Eye 125–158 (Springer Science & Business Media, 2011).*

34. *Xu, Q. et al. Nanoparticle diffusion in, and microrheology of, the bovine vitreous ex vivo. J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc. 167, 76–84 (2013).*

35. *Maurice, D. M. & Mishima. Ocular Pharmacokinetics. in Pharmacology of the Eye 19–116 (Springer Science & Business Media, 2012).*

36. *Krishnamoorthy, M. K., Park, J., Augsburger, J. J. & Banerjee, R. K. Effect of retinal permeability, diffusivity, and aqueous humor hydrodynamics on pharmacokinetics of drugs in the eye. J. Ocul. Pharmacol. Ther. Off. J. Assoc. Ocul. Pharmacol. Ther. 24, 255–267 (2008).*

37. *Park, J. et al. Evaluation of coupled convective-diffusive transport of drugs administered by intravitreal injection and controlled release implant. J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc. 105, 279–295 (2005).*

38. *Stay, M. S., Xu, J., Randolph, T. W. & Barocas, V. H. Computer simulation of convective and diffusive transport of controlled-release drugs in the vitreous humor. Pharm. Res. 20, 96–102 (2003).*

39. *Chirila, T. V. & Hong, Y. Chapter C2 The Vitreous Humor. 125–134 (2016). doi:10.1007/978-1-4939-3305-1_12*

40. *Del Amo, E. M. & Urtti, A. Rabbit as an animal model for intravitreal pharmacokinetics: Clinical predictability and quality of the published data. Exp. Eye Res. 137, 111–124 (2015).*

41. *Angi, M. et al. Proteomic Analyses of the Vitreous Humour. Mediators Inflamm. 2012, e148039 (2012).*

42. *Murthy, K. R. et al. Proteomic analysis of human vitreous humor. Clin. Proteomics 11, 29 (2014).*

43. *Schauersberger, J. & Jager, W. In-vitro Investigation of the Protein Binding of Different Antibiotics in the Human Vitreous. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 43, 1853–1853 (2002).*

44. *Petternel, V., Krepler, K., Schauersberger, J. & Wedrich, A. Fosfomycin in human vitreous: –In–vitro investigation of the protein binding of fosfomycin in human vitreous –Fosfomycin levels in the vitreous cavity after intravenous administration. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45, 4930–4930 (2004).*

45. *Loukovaara, S. et al. Quantitative Proteomics Analysis of Vitreous Humor from Diabetic Retinopathy Patients. J. Proteome Res. 14, 5131–5143 (2015).*

46. *Fernández-Ferreiro, A. et al. Preclinical PET Study of Intravitreal Injections. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 58, 2843–2851 (2017).*

47. *Kuhn, F. & Gini, G. Ten years after... are findings of the Endophthalmitis Vitrectomy Study still relevant today? Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol. 243, 1197–1199 (2005).*

48. *Aras, C., Ozdamar, A., Karacorlu, M. & Ozkan, S. Silicone oil in the surgical treatment of endophthalmitis associated with retinal detachment. Int. Ophthalmol. 24, 147–150 (2001).*

49. *Peyman, G. A., Vastine, D. W. & Raichand, M. Experimental Aspects and Their Clinical Application. Ophthalmology 85, 374–385 (1978).*

50. *Campochiaro, P. A. & Lim, J. I. Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis. The Aminoglycoside Toxicity Study Group. Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960 112, 48–53 (1994).*

51. *Hegazy, H. M. et al. Evaluation of toxicity of intravitreal ceftazidime, vancomycin, and ganciclovir in a silicone oil-filled eye. Retina Phila. Pa 19, 553–557 (1999).*

52. *Duvvuri, S., Majumdar, S. & Mitra, A. K. Role of metabolism in ocular drug delivery. Curr. Drug Metab. 5, 507–515 (2004).*

53. *Dias, C. S., Anand, B. S. & Mitra, A. K. Effect of mono- and di-acylation on the ocular disposition of ganciclovir: physicochemical properties, ocular bioreversion, and antiviral activity of short chain ester prodrugs. J. Pharm. Sci. 91, 660–668 (2002).*

54. *Ashton, P. Retinal Drug Delivery. in Intraocular Drug Delivery 1–25 (Taylor & Francis Group, 2006).*

55. *Fernández-Ferreiro, A. Preclinical PET study in intravitreal injections. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. In Press, (2017).*

56. *Fernández-Ferreiro, A. Elaboración de formulas magistrales oftalmicas en Servicios de Farmacia Hospitlaria. (Editorial Académica Española, 2017).*

57. *Thamlikitkul, V. et al. Dosing and Pharmacokinetics of Polymyxin B in Patients with Renal Insufficiency. Antimicrob. Agents Chemother. 61, e01337-16 (2017).*

58. *Barbarino, J. M., Owusu Obeng, A., Klein, T. E. & Altman, R. B. PharmGKB summary: voriconazole pathway, pharmacokinetics. Pharmacogenet. Genomics 27, 201–209 (2017).*

59. *Mandell, B. A. et al. Effects of inflammation and surgery on amikacin levels in the vitreous cavity. Am. J. Ophthalmol. 115, 770–774 (1993).*

60. *Doft, B. H., Weiskopf, J., Nilsson-Ehle, I. & Wingard, L. B. Amphotericin clearance in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. Ophthalmology 92, 1601–1605 (1985).*

61. *Wingard, L. B., Zuravleff, J. J., Doft, B. H., Berk, L. & Rinkoff, J. Intraocular distribution of intravitreally administered amphotericin B in normal and vitrectomized eyes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 30, 2184–2189 (1989).*

62. *Barza, M. & McCue, M. Pharmacokinetics of aztreonam in rabbit eyes. Antimicrob. Agents Chemother. 24, 468–473 (1983).*

63. *Barza, M., Kane, A. & Baum, J. The effects of infection and probenecid on the transport of carbenicillin from the rabbit vitreous humor. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 22, 720–726 (1982).*

64. *Barza, M., Kane, A. & Baum, J. Pharmacokinetics of intravitreal carbenicillin, cefazolin, and gentamicin in rhesus monkeys. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 24, 1602–1606 (1983).*

65. *Ficker, L., Meredith, T. A., Gardner, S. & Wilson, L. A. Cefazolin levels after intravitreal injection. Effects of inflammation and surgery. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 31, 502–505 (1990).*

66. *Barza, M., Lynch, E. & Baum, J. L. Pharmacokinetics of newer cephalosporins after subconjunctival and intravitreal injection in rabbits. Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960 111, 121–125 (1993).*

67. *Shaarawy, A. et al. Intraocular injection of ceftazidime. Effects of inflammation and surgery. Retina Phila. Pa 15, 433–438 (1995).*

68. *Waga, J. et al. Microdialysis for pharmacokinetic studies of ceftazidime in rabbit vitreous. J. Ocul. Pharmacol. Ther. Off. J. Assoc. Ocul. Pharmacol. Ther. 15, 455–463 (1999).*

69. *Rootman, D. S., Savage, P., Hasany, S. M., Chisholm, L. & Basu, P. K. Toxicity and pharmacokinetics of intravitreally injected ciprofloxacin in rabbit eyes. Can. J. Ophthalmol. J. Can. Ophtalmol. 27, 277–282 (1992).*

70. *Pearson, P. A., Hainsworth, D. P. & Ashton, P. Clearance and distribution of ciprofloxacin after intravitreal injection. Retina Phila. Pa 13, 326–330 (1993).*

71. *Oztürk, F. et al. Effects of trauma and infection on ciprofloxacin levels in the vitreous cavity. Retina Phila. Pa 19, 127–130 (1999).*

72. *Unal, M. et al. Ocular toxicity of intravitreal clarithromycin. Retina Phila. Pa 19, 442–446 (1999).*

73. *Fiscella, R., Peyman, G. A. & Fishman, P. H. Duration of therapeutic levels of intravitreally injected liposome-encapsulated clindamycin in the rabbit. Can. J. Ophthalmol. J. Can. Ophtalmol. 22, 307–309 (1987).*

74. *Ozcimen, M. et al. Clearance of intravitreal daptomycin in uveitis-induced rabbit model. Curr. Eye Res. 40, 598–603 (2015).*

75. *Saleh, M. et al. Efficacy of intravitreal administrations of linezolid in an experimental model of S. aureus-related endophthalmitis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 53, 4832–4841 (2012).*

76. *Iyer, M. N. et al. Clearance of intravitreal moxifloxacin. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47, 317–319 (2006).*

77. *Oztürk, F. et al. Ofloxacin levels after intravitreal injection. Effects of trauma and inflammation. Ophthalmic Res. 31, 446–451 (1999).*

78. *Aguilar, H. E. et al. Vancomycin levels after intravitreal injection. Effects of inflammation and surgery. Retina Phila. Pa 15, 428–432 (1995).*

79. *Coco, R. M., López, M. I., Pastor, J. C. & Nozal, M. J. Pharmacokinetics of intravitreal vancomycin in normal and infected rabbit eyes. J. Ocul. Pharmacol. Ther. Off. J. Assoc. Ocul. Pharmacol. Ther. 14, 555–563 (1998).*

80. *Park, S. S. et al. Intravitreal dexamethasone effect on intravitreal vancomycin elimination in endophthalmitis. Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960 117, 1058–1062 (1999).*

81. *Coco, R. M., Lopez, M. I. & Pastor, J. C. Pharmacokinetics of 0.5 mg of a single and a multiple dose of intravitreal vancomycin in infected rabbit eyes. J. Ocul. Pharmacol. Ther. Off. J. Assoc. Ocul. Pharmacol. Ther. 16, 373–381 (2000).*

82. *Shen, Y.-C. et al. Pharmacokinetics and safety of intravitreal caspofungin. Antimicrob. Agents Chemother. 58, 7234–7239 (2014).*

83. *Gupta, S. K., Velpandian, T., Dhingra, N. & Jaiswal, J. Intravitreal pharmacokinetics of plain and liposome-entrapped fluconazole in rabbit eyes. J. Ocul. Pharmacol. Ther. Off. J. Assoc. Ocul. Pharmacol. Ther. 16, 511–518 (2000).*

84. *Shen, Y.-C. et al. Clearance of intravitreal voriconazole. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 48, 2238–2241 (2007).*

85. *Luaces Rodríguez et al. Review of the influencing factors of the intravitreal pharmacokinetics of anti-infectives commonly used in the treatment of infectious endophthalmitis. Pharmaceutics. 2018 May 29;10(2). pii: E66. doi: 10.3390/pharmaceutics10020066.*

CAPÍTULO 3

MATERIALES DE ELABORACIÓN Y DE ACONDICIONAMIENTO PARA FÓRMULAS MAGISTRALES OFTÁLMICAS

Silvia Berisa Prado | Lucas Macia Fuentes | Cristina Mondelo García

INTRODUCCIÓN

A la hora de elaborar una formulación magistral, un punto muy importante a tener en cuenta es la compatibilidad y la estabilidad de las moléculas que estamos elaborando con el material utilizado durante el proceso y con el material de acondicionamiento primario, con el fin de asegurar la estabilidad de las mismas durante todo el periodo de validez del preparado.

Es responsabilidad del farmacéutico conocer la estabilidad de las moléculas que constituyen la fórmula magistral, así como aislarlas y protegerlas de los factores que las alteran. Para ello es indispensable elegir adecuadamente el envasado ideal, mediante el conocimiento de las propiedades fisicoquímicas, la forma farmacéutica y la vía de administración del preparado. Asimismo, hay que garantizar la estabilidad del principio activo durante todo el proceso de elaboración de las fórmulas, por ello también debemos de tener en cuenta todos los materiales utilizados durante su elaboración, como pueden ser jeringas, filtros y demás material de laboratorio empleado.

Para saber cuál es el material de acondicionamiento idóneo para fórmulas magistrales y preparados oficinales, es preciso conocer las características de cada uno de ellos y su disponibilidad [1].

Los materiales más utilizados para el acondicionamiento primario de fórmulas oftálmicas son el vidrio y el plástico.

Sea cual sea el tipo de material utilizado, éste debe cumplir las siguientes características:

- Asegurar la perfecta estabilidad del producto que guarda: ningún componente del mismo debe alterarse o ser adsorbido por el envase.
- Ser inerte respecto al producto que guarda: no ceder componente alguno.
- Tener buen aspecto externo que ayude a la fácil dispensación del producto.
- Ser práctico y funcional: fácilmente transportable, manejable y de fácil almacenamiento.

Tanto el envase final como el cierre deberán mantener la limpidez y esterilidad del producto durante todo el periodo de validez, requisito galénico indispensable para una formulación oftálmica. El eti-

quetado debe ser claro, indicando 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 [2].

VIDRIO

El vidrio es el más antiguo de los materiales que se emplean en la actualidad para la fabricación de recipientes.

Su gran difusión como material de envasado se debe a las muchas ventajas que ofrece:

- Impermeable a líquidos y gases.
- Prácticamente inatacable por agentes físicos, químicos y biológicos.
- Raramente presenta fenómenos de adsorción de fármacos.
- Según su calidad, casi no cede sustancias que puedan producir interacciones con fármacos.
- Protege el contenido de la luz en el caso de vidrio coloreado.
- Es duradero en el tiempo sin alterarse.
- Es resistente a la humedad y a la temperatura.

Su gran inconveniente es su extrema fragilidad, así como su elevado coste.

Todas estas características vienen dadas por su especial constitución y naturaleza. El vidrio no es una especie química definida. Sus componentes pueden variar y las propiedades que presenta dependerán de su composición química y de su elaboración. Las normas ASTM (American Standard for Testing Materials) definen el vidrio como: «Un producto inorgánico de fusión, que es enfriado a una condición rígida sin cristalización». Todas las teorías acerca de la naturaleza interna del vidrio coinciden en considerar la estructura del vidrio como un retículo (denominado retículo vítreo) formado por la unión de oxígeno (elemento constante en todos los vidrios) con otros elementos más o menos variables. Los elementos formadores de este retículo son, fundamentalmente, silicio, boro, fósforo, arsénico, vanadio y germanio, si bien los más empleados en el vidrio técnico son el silicio y el boro.

Además de estos elementos formadores, existen unos elementos deformadores del retículo, grupo constituido por sodio, potasio, litio, calcio y bario, que se insertan en el interior de la red de la estructura, modificando con ello las propiedades del vidrio.

Todos estos elementos dan lugar a distintos tipos de vidrio con unas características de resistencia, fragilidad y alcalinidad particulares, de manera que no todos los vidrios se podrán utilizar para el envasado de productos farmacéuticos.

La mayoría de farmacopeas contemplan tan solo 3 o 4 tipos de vidrios de uso farmacéutico, en función de su mayor o menor resistencia hidrolítica: resistencia al ataque del agua, con la posible cesión por disolución de iones alcalinos.

Para el envasado de medicamentos en vidrio debería emplearse vidrio borosilicatado o vidrio cálcico: el primero se recomienda para productos líquidos acuosos o acuooleosos y el segundo para líquidos oleosos y productos semisólidos y sólidos.

Los requisitos que debe cumplir un vidrio de uso farmacéutico son:

- Resistencia física (mecánica) suficiente, no sólo ante la acción del calor sino también ante los choques.
- Impermeabilidad a los constituyentes de la sustancia que albergue (medicamento, suero, etc).
- Aislar la sustancia que guarde de los factores externos que puedan alterarla (aire, humedad, luz, etc).
- Alta resistencia hidrolítica, de manera que no se produzca reacción química ni disolución entre los componentes del vidrio y la sustancia que guarde el recipiente.
- Homogéneo y de buena fusión, con el fin de evitar roturas debidas a tensiones internas.

El vidrio utilizado para la fabricación de recipientes de acondicionamiento primario de formas farmacéuticas se clasifica en función de la resistencia hidrolítica que presenta. Esta resistencia se determina valorando la alcalinidad que se cede al medio utilizando agua destilada. Según la Real Farmacopea Española, el vidrio se clasifica en 3 tipos [3,4]:

- **TIPO I:** es el vidrio neutro, en el que las sustancias alcalinas se han eliminado utilizando óxido bórico. Presenta una temperatura de fusión muy elevada (1750 ºC). Tiene un precio alto y se restringe sólo a situaciones específicas.
- **TIPO II:** se obtiene tras someter la superficie del vidrio tipo III a un tratamiento en caliente con dióxido de azufre, sulfato amónico o cloruro amónico. Así se neutralizan parte de los radicales básicos presentes en la superficie del material. Este proceso deja la superficie con un aspecto nebuloso, debido principalmente a la presencia de sulfato sódico, por lo que se hace necesario lavar el vidrio antes de su utilización.
- **TIPO III:** es un vidrio alcalino o tratado con sosa. Es el material más ampliamente utilizado en las situaciones en las que la extracción de los iones metálicos alcalinos no constituye un factor crítico para el preparado farmacéutico.

Los envases de vidrio tipo I o II se utilizan para contener soluciones inyectables; la elección entre estas dos clases de vidrio depende de las propiedades fisicoquímicas de las diferentes preparaciones. Los recipientes fabricados en vidrio tipo III se destinan, únicamente, a contener polvos o inyectables líquidos con vehículos no acuosos.

PLÁSTICO

El plástico es un material que está compuesto principalmente por una o varias sustancias poliméricas de elevado peso molecular. Es un producto sólido con capacidad de ser moldeado durante su procesamiento hasta una forma final determinada. Ha sido ampliamente utilizado en el envasado de fármacos debido a su gran versatilidad y a que se pueden fabricar envases adaptables a cualquier exigencia. Las ventajas que presentan los envases de plástico son:

- Poca fragilidad. Resistentes a golpes y choques.
- Poco peso con respecto al vidrio.
- Económico en comparación con el vidrio.
- Muy fácil de transformar.
- Protege el contenido de la luz si el plástico es opaco o coloreado [1].

A pesar de las ventajas, también presentan inconvenientes, como problemas derivados de la cesión de algunos constituyentes del envase, como fenómenos de adsorción o absorción, permeabilidad, baja resistencia frente al calor, etc.

La composición del mismo es muy importante, ya que una mínima cesión de algunos de ellos puede alterar su contenido. Los materiales se pueden clasificar en cuatro categorías: polímero (componente mayoritario y principal), residuos (asociados con el proceso de polimerización y derivados del mismo, monómeros y disolventes), aditivos (sustancias añadidas al polímero base para modificar el plástico en alguna de sus características específicas), y por último, otros componentes adicionados en el proceso de producción.

El polietileno y el polipropileno, se encuentran clasificados en las poliolefinas, dentro de los polímeros termoplásticos:

- Polietileno: hay dos tipos diferentes, el de baja densidad o ramificado, que es el convencional, y el de alta densidad o lineal, más cristalino y con mayor resistencia al calor que el primero.
    - Polietileno de baja densidad: no contiene ningún tipo de aditivo y es muy utilizado para preparaciones oftálmicas y parenterales. No puede esterilizarse en autoclave.
    - Polietileno de alta densidad: resiste el autoclave. Suele utilizarse para preparar cierres para preparados parenterales o de envases en oftalmología.

- Polipropileno: contiene hasta un 20% de etileno o una mezcla de polipropileno con polietileno. Es más ligero, rígido y termoestable que el polietileno. Puede ser esterilizado en autoclave.

ENVASES DISPONIBLES

En el mercado actualmente podemos encontrar:

- Frascos de polietileno de baja densidad, con el cuentagotas de polietileno de alta densidad, con capacidad de 5 y 10 ml.

- Frascos de vidrio topacio tipo III, con un cuentagotas de polietileno de baja densidad (HDPE), cloruro de polivinilo (PVC) y polipropileno (PP). Se presentan envasados individualmente en envases estériles, listos para su uso. También los podemos encontrar sin esterilizar.

- Viales de vidrio tipo I con cierre elastomérico de polipropileno.

- Jeringas: Son el material de acondicionamiento más adecuado para las vías de administración oftálmica con técnica aséptica como son la vía intravítrea, vía subconjuntival, vía intracamerular, etc.

Generalmente se usan jeringas de bajo volumen. 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[2].

Las jeringas, en cuanto a su estructura pueden estar compuestas de 2 o 3 cuerpos. La diferencia entre ellas es el material del que esté compuesto el émbolo y el tapón del mismo. En las de 2 cuerpos está fabricado del mismo material, y en las de 3 cuerpos el material de ambos es diferente.

Deben de cumplir la Norma ISO 7886-1, Parte 1: Jeringuillas para uso manual. Según la norma ISO, los límites máximos de tolerancia en la capacidad graduada de las jeringas son de ±5% del volumen expelido para las jeringas de hasta 5 ml y del ±4% del volumen expelido en jeringas de capacidades superiores a 5 ml. El espacio muerto de la jeringa es el volumen que queda en el cilindro y el cono una vez que el pistón está completamente introducido, definido también en esta norma ISO. Esto se debe de tener muy en cuenta a la hora de formular en oftalmología, ya que una omisión de administración de una pequeña cantidad de volumen puede resultar en un error de infradosificación de magnitud elevada, teniendo en cuenta los pequeños volúmenes que se manejan para su administración. En la Tabla 1, se muestran los volúmenes muertos:

CAPACIDAD NOMINAL DE LA JERINGA (ML)	ESPACIO MUERTO MÁXIMO (ML)
< 2 ml	0,07
2-4 ml	0,07
5-9 ml	0,075
10-19 ml	0,10
20-29 ml	0,15
30-49 ml	0,17
>50 ml	0,20

Tabla 1. *Volumen espacio muerto máximo permitido según la norma ISO 7886-1.*

Esta norma también define la cantidad de silicona que la jeringa puede contener por cm^2 de superficie interna. La silicona es utilizada como lubricante para que el émbolo se deslice con facilidad.

Se han reportado casos en los que este aceite de silicona puede pasar en el momento de la administración y visualizarse en el ojo, produciendo consecuencias en la agudeza visual. Este aceite de silicona, está solo presente en las jeringas de plástico, no siendo así en las elaboradas con vidrio.

Las partículas de silicona pueden variar dependiendo de la manipulación, conservación (congelación, descongelación…) y por el uso de jeringas con aguja incorporada, ya que se cree que se pueden acumular en el espacio de la aguja dichas partículas [5].

Actualmente las presentaciones de jeringa existentes en el mercado están elaboradas con polipropileno, y la cantidad de silicona de grado médico como lubricante no supera los 25 mcg/cm^2 especificado en la norma ISO 7886-1.

En cuanto a los tapones utilizados para envasar fórmulas magistrales en jeringas que no incorporen agujas, es importante tener protocolizado en los centros los códigos de colores utilizados para cada vía de administración, ya que según las Guías de Buena práctica[6], no es necesario etiquetar las jeringas individuales que sean para uso estéril, así que el etiquetado irá en el acondicionamiento secundario, quedando sólo el código de colores del tapón visible para su diferenciación en el campo estéril a la hora de la administración.

La Real 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 la 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 [3].

FILTRACIÓN

La filtración es una operación farmacéutica por la que se separan las partículas sólidas del fluido en el que están contenidas. Los colirios en forma de disolución tienen que ser prácticamente límpidos y exentos de partículas cuando se examinan en condiciones adecuadas de visibilidad. La clarificación de los preparados oftálmicos en disolución se realiza mediante filtración. Para ello se acude generalmente a filtros de membrana, oscilando el tamaño de poro entre 0,22-1,2 µm [4].

Si se utilizan sistemas de filtración capaces de retener los microorganismos (bacterias, micoplasmas, levaduras y hongos) que se pretenden eliminar, esta operación es un procedimiento efectivo de es-

terilización, denominado filtración esterilizante. Es un método físico de esterilización, no es un método de esterilización terminal, por lo que cualquier manipulación que requiera el producto posteriormente se habrá de realizar en condiciones asépticas hasta su envasado final. La filtración esterilizante encuentra mucha aplicaciones en la farmacia hospitalaria, entre las que se encuentra la preparación de preparados oftalmológicos. El farmacéutico responsable debe comprobar la compatibiliad del preparado con el tipo de filtro siguiendo las especificaciones de los filtros y la sustancia.

Una unidad o sistema de filtración esterilizante consiste generalmente, en un filtro sobre un porta filtros, todo ello incluido o sujeto en una carcasa impermeable. Encontramos dos tipos [2]:

- **FILTROS EN PROFUNDIDAD:** se utilizan fundamentalmente para la esterilización de aire, gases o combinados como prefiltros para prolongar la vida de los filtros esterilizantes de membrana.
- **FILTROS DE MEMBRANA:** son los filtros de elección para la filtración esterilizante de líquidos. Los microorganismos se eliminan mediante un proceso de tamizado físico y quedan retenidos sobre la superficie de la membrana. En algunos casos también actúan por atracción electrostática, especialmente en el caso de gases. Para la esterilización de líquidos en ámbito hospitalario se utilizan filtros con forma de disco, mientras que la industria utiliza cartuchos que presentan una elevada superficie de filtración para evitar la colmatación. La colmatación supone una rotura de la continuidad de esterilización de manera que cada porción de líquido filtrado, con el filtro correspondiente, debe considerarse preventivamente como un lote diferente.

Una adecuada selección del filtro de membrana para su aplicación es primordial para obtener buenos resultados en la elaboración de cualquier preparado estéril. La separación se produce mediante la difusión selectiva de un componente a través de los poros de la membrana, siendo la presión, el vacío o el gradiente de concentración, la fuerza impulsora de esta difusión. El tamaño del poro de la membrana afecta al tipo de partículas retenidas, como se puede ver en la siguiente figura:

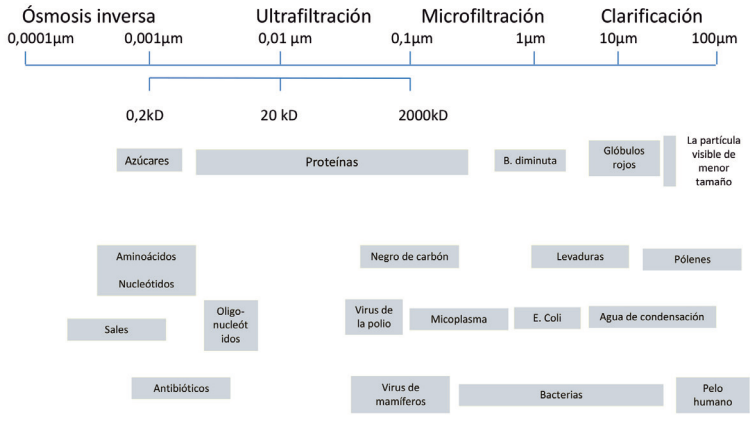


Figura 1. Relación de tamaño del poro de membrana con el tipo de partícula retenido[3]

Las ventajas de los procesos de separación por membrana frente a otros procesos de separación son las siguientes:

- Posibilidad de operar bajo condiciones suaves. Por ejemplo, mediante los procesos de membrana es posible separar compuestos sin necesidad de trabajar a altas temperaturas.
- Posibilidad de llevar a cabo el proceso de separación en continuo.
- Adaptabilidad a la capacidad de producción, ya que se trata de equipos modulares.
- Se pueden utilizar en aplicaciones muy diversas, gracias a que las propiedades de las membranas son variables.
- No se necesita incorporar ningún producto químico ajeno a la disolución o suspensión a tratar.
- Los equipos suelen ser relativamente pequeños.
- Bajo consumo energético. Normalmente el gasto energético principal es el bombeo de sustancias.
- Facilidad de instalación, desinstalación y operación.
- Cambio de escala sencillo debido a la utilización de configuraciones modulares.
- Posibilidad de ser combinados con otros procesos de tratamiento.

Pese a las numerosas ventajas de los procesos de membrana, también podemos encontrar inconvenientes como los siguientes:

- Problemas de ensuciamiento y degradación de las membranas, lo que afecta a sus propiedades físicas, químicas y mecánicas, haciendo que la membrana pierda eficacia a lo largo de la operación y reduciendo considerablemente su vida útil.
- Colmatación del filtro, lo que exige una rotura de la continuidad de esterilización.
- Elevado coste de las membranas inorgánicas.

A la hora de realizar la filtración debemos tener en cuenta una serie de características [7,8,9]:

- *Volumen de la muestra a filtrar*: es importante tener en cuenta cuál será el volumen de la muestra que queremos filtrar, ya que el diámetro de la membrana varía según el volumen a filtrar (volúmenes entre 1-5 ml: 13 mm, entre 5-100 ml: 25 mm, y entre 100 y 1000 ml: 47 mm).
- *Diámetro de poro*: según la finalidad de la filtración necesitamos un diámetro de poro concreto. En el caso de filtros de membrana usados en esterilización han de tener un tamaño de poro nominal igual o inferior a 0,22 µm. Todas las bacterias, hongos y levaduras presentan tamaños superiores y únicamente los micoplasmas, debido a su capa-

cidad de deformación, podrían pasar a través de poros de 0,22 µm, por lo que, si se sospecha contaminación por este tipo de microorganismos, se deben utilizar filtros de 0,1 µm. Estos filtros no se utilizan de forma rutinaria ya que alcanzan velocidades de flujo sensiblemente más bajas y se colmatan fácilmente. Deberemos de tener en cuenta el tamaño de moléculas de gran tamaño que no puedan atravesar el diámetro.

- *Material del filtro*: es importante conocer la naturaleza de la muestra a la hora de conocer las compatibilidades químicas, para saber cuál es el material más adecuado para cada caso, tanto de la membrana como de los otros componentes del filtro (carcasa). Es necesario consultar siempre la tabla de compatibilidades químicas que suministran los laboratorios que comercializan los filtros. La compatibilidad química se define como la capacidad de los materiales de un filtro para resistir los productos químicos de modo que la función del filtro no se vea afectada negativamente, y el material de filtro no libere partículas o fibras, o añada contaminantes a la muestra que está siendo filtrada. La concentración, la presión aplicada, y el tiempo de exposición pueden afectar también a la compatibilidad.
- *Humectabilidad:* para filtrar gases se utilizan membranas hidrófobas, mientras que para esterilizar soluciones acuosas se recurre a membranas hidrófilas. Ver Tabla 2 de clasificación de los filtros en función del material por el que están compuestos y sus usos así como los disolventes a evitar.

	DISOLVENTES A EVITAR	USOS
Hidrófilos: Acetato de celulosa Nitrato de celulosa Poliamida (Nylon) PVF (Fluoruro de Polivinilo)	Hidrocarburos alifáticos y ácidos Hidrocarburos alifático, ácidos y alcoholes Ácidos Acetonas	Disoluciones acuosas Disoluciones acuosas Disoluciones acuosas Disoluciones acuosas y orgánicas
Hidrófobos: PTFE (Teflón) PVF (Fluoruro de Polivinilo)	Alta Biocompatibilidad Acetonas	Disoluciones orgánicas/acuosas previamente disueltas con alcohol Disoluciones acuosas previamente disueltas en alcohol

Tabla 2. *Tipos de materiales de filtros, compatibilidad y usos*[4]

- *Resistencia:* el filtro se ha de poder esterilizar, habitualmente por calor húmedo y óxido de etileno, sin que alteren sus características y debe tener una resistencia suficiente cuando se moje. Las membranas para filtrar líquidos tienen una porosidad de entre el 40% y el 80% de su volumen total.
- *Sistema de filtración:* el sistema de filtración en su conjunto, si no es desechable, se debe poder esterilizar una vez montado, de manera que se evite el tener que llevar a cabo el ensamblaje aséptico del sistema con las partes del equipo previamente esterilizado. La integridad del sistema de filtración se ha de determinar antes y una vez finali-

zada la filtración. Existen fundamentalmente dos métodos: la prueba del punto de burbuja y el ensayo de difusión. Estas pruebas son realizadas por los fabricantes de manera rutinaria. El usuario debe simplemente realizar estas pruebas para cumplir sus responsabilidades de validación del sistema.

BIBLIOGRAFÍA

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.*
2. *González Barcia y cols. Formulación magistral en oftalmología. Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. 2011.*
3. *Real Farmacopea Española. 5ª Edición.2015.*
4. *Vila Jato J. Tecnología farmacéutica. Vol. II: Formas farmacéuticas. . Madrid: Síntesis; 1997.*
5. *Scott IU, Oden NL, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Antoszyk AN. SCORE Study Report 7: incidence of intravitreal silicone oil droplets associated with staked-on vs luer cone syringe design. American journal of ophthalmology. 2009;148(5):725-32.e7.*
6. *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. . Ministerio de Sanidad Asuntos Sociales e Ministerio de Sanidad Asuntos Sociales e Igualdad. ; 2014.*
7. *Vila Jato J. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Aspectos Fundamentales de los sistemas. Madrid 1997.*
8. *Pacheco RM. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Operaciones básicas. Madrid: Ed. Sintesis. ; 2017.*
9. *Pacheco RM. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Volumen III: Formas de dosificación. Madrid: Ed. Sintesis; 2017.*

SECCIÓN 2

ELABORACIÓN DE COLIRIOS ANTIINFECCIOSOS

CAPÍTULO 1

REQUERIMIENTOS BÁSICOS PARA LA ELABORACIÓN DE COLIRIOS

Ana Castro Balado | Jaime González López | José Blanco Méndez

REQUERIMIENTOS PARA LA FORMULACIÓN DE COLIRIOS

Los colirios o gotas oftálmicas son empleados con fines de diagnóstico o terapéuticos. Los principios activos presentes en este tipo de formulaciones son diversos, tales como antiinflamatorios, antimicrobianos, anestésicos locales, mióticos, midriáticos, ciclopléjicos, etc [1]. Para su elaboración es necesario tener en cuenta una serie de características y metodología de trabajo que los hagan aptos para su instilación en el ojo, permitiendo alcanzar el fin deseado y sin provocar daños.

Los colirios pueden ser elaborados en forma de solución, suspensión o como polvo estéril para reconstituir con un vehículo estéril en forma de preparación extemporánea [2]. La adición de excipientes tiene la finalidad de ajustar la viscosidad o la tonicidad de la preparación, ajustar o estabilizar el pH, incrementar la solubilidad del principio activo o estabilizar la preparación. La presencia de estos compuestos no debe afectar negativamente a la acción terapéutica ni provocar irritación local a las concentraciones utilizadas [3].

PH

El pH del fluido lacrimal se encuentra comprendido entre los valores de 7,4 y 7,7, pudiendo verse modificado según las diferentes patologías que afectan al ojo. Es preciso adaptar el pH de los colirios a este rango con el fin de evitar sensaciones como el dolor, la irritación y el lagrimeo, aunque en ocasiones también se emplean soluciones de pH distinto al fisiológico con la finalidad de optimizar la estabilidad, la solubilidad y el grado de disociación del principio activo. El poder tampón del ácido carbónico, los ácidos orgánicos débiles y las proteínas presentes en el fluido lacrimal, neutralizan con relativa rapidez soluciones con un amplio margen de pH (3,5-10,5) siempre que no se encuentren tamponadas. Cuanto más se aleje el pH de la solución administrada del valor fisiológico de las lágrimas, más tardará en alcanzarse la neutralización.

La mayoría de los principios activos empleados en oftalmología son sales de bases débiles, siendo más estables a pH ligeramente ácido. Las soluciones reguladoras de pH más empleadas son los ácidos bórico, acético, clorhídrico y fosfórico, y sales como bicarbonato potásico, borato potásico,

carbonato potásico, citrato potásico, fosfato potásico, tetraborato potásico, acetato sódico, bicarbonato sódico, difosfato sódico, borato sódico, carbonato sódico, citrato sódico y fosfato sódico[1,4,5].

OSMOLARIDAD

La osmolaridad viene dada por las moléculas presentes en la formulación, incluyendo los principios activos y otros compuestos que conforman el vehículo. Las preparaciones elaboradas deberán presentar un valor de osmolaridad similar al del fluido lacrimal (300.5 ± 7.2 mOsm/kg) equivalente al de una solución de cloruro sódico al 0,9%, aunque el ojo permite un determinado rango de de valores de presión osmótica sin que se produzca irritación (0.5-1.8%). Generalmente son mejor toleradas las mezclas ligeramente hipertónicas que las hipotónicas, pero tienen como inconveniente que provocan el movimiento osmótico de agua hacia el saco conjuntival, provocando la dilución del fármaco instilado. En ocasiones, las soluciones hipotónicas son empleadas para tratar el ojo seco y reducir los elevados niveles de osmolaridad que presenta la lágrima en esta afección ocular [6].

La tolerancia dependerá del volumen instilado de forma que, siempre y cuando no se sobrepasen los 30 µl, la dilución se producirá de forma rápida, siendo breve la sensación desagradable sobre la superficie ocular. En el caso de precisar volúmenes mayores, es imprescindible la isotonicidad. Como agentes isotonizantes se emplean el cloruro sódico, los tampones (fosfato, borato, etc.), los dextranos, la dextrosa y el cloruro potásico [1,4,5].

AUSENCIA DE PARTÍCULAS

Las formulaciones oftálmicas deben carecer de partículas contaminantes en suspensión, las cuales darían lugar a la aparición de molestias, además de ser abrasivas para la córnea, facilitando la invasión de microorganismos. Los colirios en forma de disoluciones son prácticamente límpidos y están prácticamente exentos de partículas, cuando se examinan en condiciones adecuadas de visibilidad [5,7]. La filtración de la solución a través de un filtro de 0.4 µm es suficiente para eliminar cualquier partícula causante de daño sobre la superficie ocular [8]. En el caso de ser suspensiones, el tamaño de partícula debe encontrarse entre unos límites perfectamente establecidos. Pueden presentar un sedimento de fácil redispersión por agitación, de modo que resulte una suspensión lo suficientemente estable que permita la administración de la dosis correcta [3].

Este requisito es posible gracias a las condiciones de trabajo en ambientes limpios. En el caso de partir de polvo reconstituido o de una solución contenida en ampollas de vidrio, los componentes deberán ser filtrados a través de filtros de 5 µm que permitan eliminar las posibles partículas en suspensión.

ESTERILIDAD

Es el requisito más importante a la hora de formular una preparación oftálmica, ya que el uso reiterado de formulaciones contaminadas se asocia con la aparición de infecciones oculares y ceguera. La necesidad de garantizar que la elaboración se realice en condiciones estrictas de asepsia implica que el proceso de fabricación deberá llevarse a cabo en una zona estéril equiparada con cabinas de flujo laminar horizontal, o vertical cuando se manipulan sustancias nocivas para el manipulador. Por ello, también será necesario disponer de un método validado de esterilización en función de las características de la formulación y del material de acondicionamiento final. Además de esto, los preparados deben estar sujetos a un control de esterilidad que garantice la ausencia de microorganismos, ya que el preparado final debe ser estéril [5,7,9,10].

Los métodos de esterilización más frecuentemente empleados en formulación magistral en oftalmología son:

Filtración esterilizante: consiste en someter a filtración el preparado a través de filtros de membrana de 0,22 µm, de forma que los microorganismos no son destruidos pero sí retenidos [8]. Es necesario asegurar que ningún componente de la formulación es retenido en el filtro. Tiene la ventaja de ser el método más sencillo, pero no es aplicable a suspensiones, pomadas o geles. Suele ser el último paso del proceso de elaboración.

Esterilización mediante calor seco: empleada para la esterilización de vehículos oleosos o componentes en polvo no termolábiles.

Esterilización por vapor: en suspensiones o geles termoestables se lleva a cabo el autoclavado del preparado ya en su envase final.

En el caso de partir de materias primas que han sido previamente esterilizadas por uno de los métodos anteriores, se requiere un método de procesamiento aséptico que permita mantener la esterilidad del producto final. Para llevar a cabo el control de calidad, se recomienda escoger una muestra representativa del producto acabado para realizar análisis microbiológico cuando se preparen lotes de mayor tamaño.

Las preparaciones acuosas en envases multidosis deberán contener un conservante antimicrobiano apropiado y a la concentración adecuada, debido a su elevada probabilidad de contaminación. Esto no será necesario cuando la preparación tenga por sí misma suficientes propiedades antimicrobianas. El conservante debe ser compatible con el resto de los componentes de la preparación y permanecer activo durante el período de uso del colirio. En el caso de que la formulación no contenga conservantes antimicrobianos, deberá suministrarse en envase unidosis o bien en envase multidosis que evite la contaminación microbiana de su contenido una vez abierto, como es el caso de algunas presentaciones de lágrimas artificiales que contienen el sistema ABAK® [3].

EXCIPIENTES EMPLEADOS EN FORMULACIÓN OFTÁLMICA

El vehículo es aquel componente que forma parte de la preparación oftálmica aparte del principio activo o agentes coadyuvantes. En términos generales, se distingue entre vehículos acuosos y oleosos. En las formas tópicas se emplean más frecuentemente los vehículos acuosos, siendo éstos los únicos que se utilizan para administración intraocular, mientras que los oleosos se usan para la formulación de pomadas oftálmicas o colirios cuyos principios activos son inestables en medio acuoso.

Los vehículos acuosos más frecuentemente empleados son agua para inyección, suero salino isotónico estéril (SF) y solución salina balanceada (BSS®). En gran parte de las ocasiones, cuando la concentración de principio activo es baja (inferior al 2,5-3%), es posible disolver el fármaco directamente en un vehículo isotónico como el SF [11]. Otras veces se emplean soluciones salinas balanceadas como base del vehículo, cuya composición es similar a la del medio interno ocular.

Las lágrimas artificiales comerciales son comúnmente empleadas como vehículo en la fabricación de fórmulas magistrales de uso oftálmico, aunque es una práctica desaconsejable ya que, aún teniendo unas propiedades de pH, tonicidad y viscosidad similares a las del fluido lagrimal, es posible que existan incompatibilidades entre el principio activo y los conservantes, viscosizantes o tampones que forman parte de las lágrimas artificiales. El riesgo es mayor cuando en la bibliografía internacional no se especifica la composición exacta del preparado empleado, o cuando se trata de productos extranjeros no disponibles en nuestro país [12].

Es posible aumentar la permanencia del fármaco sobre la superficie ocular, mediante la adición de polímeros de alto peso molecular, incrementándose de esta forma la biodisponibilidad ocular. Muchos de estos polímeros presentan también actividad humectante y lubricante corneal; como es el caso de la polivinilpirrolidona (PVP), el alcohol polivinílico (PVA), la hidroxipropilmetilcelulosa, la carboximetilcelulosa, el hialuronato sódico y los derivados del ácido poliacrílico [13].

Otros coadyuvantes empleados, son los agentes conservantes que actúan de forma no selectiva sobre los microorganismos, a diferencia de los antibióticos. Los más empleados son los compuestos de amonio cuaternario, las biguanidas, los compuestos mercuriales y agentes quelantes como el EDTA.

En el caso de que el principio activo sea susceptible de ser degradado por oxidación, se recurre al empleo de los agentes antioxidantes (metabisulfito sódico o el EDTA). Los humectantes (poloxámeros, el laurilsulfato sódico o el tiloxapol) son agentes surfactantes que incrementan la solubilidad del principio activo, estabilizan las suspensiones y consiguen una mayor claridad de la disolución. También se recurre al uso de los correctores de tonicidad como el cloruro sódico, cloruro potásico, propilenglicol; a los correctores de pH (hidróxido sódico, ácido clorhídrico); y a los tampones de pH (boratos, fosfatos, citratos, bicarbonatos de sodio o potasio).

Las formas de dosificación oftálmicas convencionales se relacionan con una biodisponibilidad ocular deficiente derivada de los propios mecanismos de protección del ojo, como son el parpadeo, la renovación del fluido lacrimal, la absorción no productiva, la baja capacidad de penetración corneal y el reducido tiempo de residencia en el fondo de saco conjuntival (2-3 min) [14,15].

Para incrementar la biodisponibilidad ocular se acude a administraciones frecuentes de colirios elaborados con una elevada concentración de fármaco, lo que puede traer consigo la aparición de picos y valles de concentración y toxicidad ocular. Una de las principales opciones que han sido evaluadas para evitar estos problemas es ampliar el tiempo de residencia del fármaco en la córnea, incrementando de este modo el intervalo terapéutico [14]. Para ello, los primeros estudios se dirigieron al empleo de disoluciones de alta viscosidad que, como los geles o pomadas, dificultan los procesos de aclaramiento ocular mejorando su permanencia. Sin embargo, el aumento excesivo de la viscosidad está asociado a procesos de visión borrosa. Posteriormente se desarrollaron diferentes alternativas como son los insertos poliméricos, las dispersiones coloidales (liposomas y nanopartículas), los sistemas de gelificación "*in situ*", las emulsiones de aceite en agua, las micropartículas, y las lentes de contacto con medicamentos [16].

NORMAS GENERALES PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS EN OFTALMOLOGÍA

Es necesario seguir una serie de requisitos a la hora de llevar a cabo la elaboración de una formulación oftálmica, como es el caso de los colirios, que permitan la obtención de preparados con características adecuadas para su instilación sobre la superficie ocular [3,5,10,12]:

A. El proceso debe ser realizado por personal entrenado y competente, en una sala blanca con un nivel de limpieza adecuado y dotada de aire filtrado a través de filtros de eficacia apropiada. Este tipo de salas deben limpiarse con regularidad según procedimientos escritos y aprobados. La eficacia de la limpieza debe demostrarse sistemáticamente mediante muestreo microbiológico de las superficies.

B. Preparar todo el material necesario y hacer los cálculos inherentes a las diluciones antes de comenzar.

C. Es preciso trabajar en Campana de Flujo Laminar certificada y con técnica aséptica. Según la *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria*[10] deben observarse una serie de recomendaciones comunes a las del resto de preparaciones estériles:

- Conservarlas siguiendo las indicaciones de la información del producto.
- Limpiar con alcohol de 70º la zona de inserción antes de cada punción-extracción.

- Nunca dejar una aguja insertada en un vial multidosis.
- Señalar la fecha de la primera punción/extracción en el vial para establecer la fecha de máxima utilización.
- Si ocurre algún incidente durante la manipulación que pueda comprometer la esterilidad del mismo, deberá desecharse el vial.

En caso de que el fármaco sea citotóxico, deberán emplearse Cabinas de Flujo Vertical y la técnica de presión negativa de Wilson y Solimando. Para este tipo de preparaciones se debe disponer de una zona confinada y exclusiva que minimice los riesgos.

D Cada componente debe medirse con una jeringa de capacidad igual o inmediatamente superior al volumen a medir.

E Emplear agujas y jeringas distintas para cada componente.

F Mezclar las materias primas en contenedores estériles. Para este proceso es posible introducir la aguja de la jeringa de menor capacidad en el cono libre de la mayor, de modo que ésta sea lo suficientemente grande para permitir el correcto mezclado de todos los componentes.

G Rotular los contenedores intermedios en el caso de ser necesarias diluciones múltiples.

H Asegurar la completa homogeneización de la mezcla para evitar imprecisiones en la dosis [17,18].

Debido a que los márgenes terapéuticos en oftalmología son estrechos, es importante la precisión a la hora de llevar a cabo la preparación de formas farmacéuticas peri e intraoculares. La precisión se ve incrementada cuanto mayor es el volumen preparado, ya que el efecto de posibles errores cometidos en las medidas intermedias como consecuencia de la imprecisión en los instrumentos de medida (jeringas, etc.), se minimiza. A pesar de ello, no es recomendable preparar grandes cantidades de este tipo de formulaciones debido a su corto periodo de validez, por ello es necesario valorar la duración prevista del tratamiento y la estabilidad de la preparación.

PERIODO DE VALIDEZ

Los datos de estabilidad documentados del principio activo, conservantes y material de acondicionamiento permiten asignar un periodo de validez a la preparación, así como los riesgos de contaminación microbiológica. En el caso de las preparaciones multidosis, deberá determinarse el periodo de validez del contenido una vez abierto el envase que, salvo excepciones justificadas, no deberá superar 7 días [3,5].

ACONDICIONAMIENTO, ETIQUETADO Y CONTROL DE CALIDAD

El envase final y su sistema de cierre deberán mantener la estabilidad, limpidez, esterilidad y eficacia de la formulación. Se emplean envases de vidrio y de plástico. El vidrio se emplea en el caso de principios activos oxidables, o cuando se somete el producto final a esterilización en autoclave, pero tiene como inconveniente su coste y fragilidad. Cuando se emplean envases de plástico es preciso tener en cuenta que éstos no cedan ningún componente a la formulación ni interaccionen con los conservantes.

En el caso de que sea precisa la ausencia de conservantes, deberá suministrarse el colirio en envases unidosis (habitualmente en jeringas cerradas con tapón estéril). El volumen que albergan estos envases se encuentra entre 0,1 y 0,6 ml, y no deberán ser usados una vez transcurridas 12 horas tras su apertura [5].

El etiquetado deberá ser claro y conciso, indicando la dosis, concentración de principio activo, forma farmacéutica, presentación, vía de administración tamaño del envase y, en caso de que proceda, el nombre de todos los conservantes antimicrobianos añadidos y materias primas de declaración obligatoria. Asimismo, también deberá contener las condiciones especiales de conservación, precauciones especiales de empleo, lote de la preparación, fecha de preparación, fecha máxima de utilización y plazo de validez en uso [10].

El control de calidad de producto terminado en las preparaciones estériles, como es el caso de los colirios, debe incluir el control de limpidez y aspecto final. En el caso de preparaciones compuestas por más de 25 unidades/lote se debe llevar a cabo un control de calidad fisicoquímico y microbiológico antes de la aprobación y liberación del producto terminado [10].

BIBLIOGRAFÍA

1 *Vila, J. Tecnología farmacéutica. Vol. II: Formas farmacéuticas. Síntesis (Ed). Madrid. Capítulo 2, 55-157 (1997).*

2 *García-Gamiz M.L., Molinero-Leyva M. J., Formulación magistral. Paraninfo ciclos formativos. Sanidad, farmacia y parafarmacia. 1ª ed. Madrid: Paraninfo; 2005.*

3 *Preparaciones oftálmicas. Real Farmacopea Española. 5.0 ed., Vol. 5.0 ed. (Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008).*

4 *Guerrero, V. A., Martínez, I. T. M. & Vanrell, R. H. Formulaciones oftálmicas y nuevos vehículos en el tratamiento médico hipotensor y neuroprotector del glaucoma. 2013.*

5 *González Barcia y cols. H. Formulación magistral en oftalmología. Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de farmacia. 2011.*

6 *Bartlett, J. D. & Jaanus, S. D. Clinical Ocular Pharmacology. (Butterworth-Heinemann/Elsevier, 2008).*

7 *Batistuzzo, J. A. I., M. Formulario Médico Farmacéutico en español. (Pharmabooks, 2010).*

8 *McElhiney, L. F. & Association, A. P. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations. (American Pharmacists Association, 2013).*

9 *Fernández-Ferreiro A. Manejo, seguridad y optimización de las formulaciones tópicas oftálmicas en Servicios de Farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidade de Santiago de Compostela. (2015).*

10 *Ministerio de Sanidad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [internet]. 2014 [consultado el 7 de octubre de 2017]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf.*

11 *Troy DB. Beringer P. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott Williams & Wilkins, 2527 p. (2006).*

12 *Herreros, J. M. A. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. (Ediciones Díaz de Santos, 2003).*

13 *Dumitriu, S. Polymeric Biomaterials, Revised and Expanded. (CRC Press, 2001).*

14 *Gupta, H. & Aqil, M. Contact lenses in ocular therapeutics. Drug discovery today 17, 522-527, doi:10.1016/j.drudis.2012.01.014 (2012).*

15 *Gaudana, R., Ananthula, H. K., Parenky, A. & Mitra, A. K. Ocular drug delivery. The AAPS journal 12, 348-360 (2010).*

16 *Kompella, U. B., Kadam, R. S. & Lee, V. H. L. Recent advances in ophthalmic drug delivery. Therapeutic delivery 1, 435-456, doi:10.4155/tde.10.40 (2010).*

17 *Lockington, D., Flowers, H., Young, D. & Yorston, D. Assessing the accuracy of intracameral antibiotic preparation for use in cataract surgery. Journal of Cataract & Refractive Surgery 36, 286-289, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.08.034 (2010).*

18 *Fuentes-Irigoyen, R. et al. Consensus SEO-SEFH of recommendations for use and compounding of ophthalmic preparations. Farm. Hosp. Organo Of. Expresion Cient. Soc. Espanola Farm. Hosp. 42, 82–88 (2018).*

CAPÍTULO 2

ELABORACIÓN DE COLIRIOS ANTIBACTERIANOS

José Mª Alonso Herreros | Jaime González López | Ana Cristina Riestra

1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos de aplicación oftálmica sólo suponen el 1,5% del total de medicamentos disponibles en España. De estos, los colirios acuosos multidosis corresponden al 90% las formas oftálmicas utilizadas actualmente, aunque también se utilizan de forma habitual pomadas o soluciones para irrigación/aplicación intraoperatoria.

Los colirios presentan algunos aspectos diferenciales respecto a las pomadas oftálmicas, resumidos en la tabla 1.

	COLIRIO	POMADA OFTÁLMICA
FORMA FARMACÉUTICA	Soluciones/suspensiones acuosas Soluciones/ suspensiones oleosas	FF consistencia semisólida
REQUERIMIENTOS	Esterilidad Tonicidad Neutralidad Tamaño de partícula	Esterilidad Tamaño de partícula
TIEMPO DE ACCIÓN	Breve (no<30 min)	Más duradero
VENTAJAS	No interfiere la visión Fácil aplicación No interfiere en la regeneración del epitelio	Mejor biodisponibilidad ocular Menor absorción sistémica/drenaje por canalículo lagrimal Menos contaminación Mayor estabilidad Protegen de exposición ambiental Aplicaciones espaciadas Más adecuadas para tto nocturno
INCONVENIENTES	Mayor contaminación (más excipientes) Menor biodisponibilidad (dilución, drenaje..) Administración más frecuente	Dificultan la visión Pueden retrasar la cicatrización

Tabla 1. *Ventajas e inconvenientes de los colirios vs pomadas oftálmicas. FF: Forma farmacéutica. Tto: tratamiento.*

Los colirios pueden contener excipientes, por ejemplo, para ajustar la tonicidad o la viscosidad de la

preparación, ajustar o estabilizar el pH, aumentar la solubilidad del principio activo o estabilizar la preparación. Estas sustancias no afectan negativamente a la acción medicamentosa deseada, ni deberían, a las concentraciones utilizadas, provocar irritación o efectos adversos.

Sin embargo, es conocido que la presencia de algunos conservantes supone una contraindicación en determinadas patologías de la superficie ocular. Así, la queratopatía en banda y calcificaciones calcáreas más profundas se han relacionado con la presencia de fosfatos en las formulaciones, utilizados como reguladores del pH y/o isotonizantes[1]. La Agencia Europea del Medicamento ha concluido que los pacientes con alguna patología de la superficie ocular de base presentan un mayor riesgo, por lo que se han de utilizar con precaución en estos casos[2].

La Real Farmacopea Española establece que las preparaciones acuosas que se presenten en envases multidosis deben contener un conservante antimicrobiano apropiado y a la concentración adecuada, excepto cuando la preparación tiene por sí misma suficientes propiedades antimicrobianas. Si un colirio no contiene conservantes antimicrobianos, se suministra, siempre que sea posible, en envases unidosis o en envases multidosis evitando la contaminación microbiana de su contenido una vez abiertos. Además, los colirios destinados al uso en intervenciones quirúrgicas no deben contener conservantes antimicrobianos[3].

El cloruro de benzalconio, compuesto de amonio cuaternario, es el conservante más utilizado en las preparaciones oftálmicas. Es activo frente a un amplio espectro de bacterias y hongos, especialmente frente a bacterias gram-positivas. Es poco activo frente a esporas y hongos filamentosos, pero eficaz frente a algunos virus. La eficacia antimicrobiana frente a *Pseudomonas* se ve aumentada cuando se combina con EDTA 0,1%.

Las soluciones de cloruro de benzalconio son estables en un amplio rango de pH y temperatura, pudiendo ser autoclavadas sin perder su actividad antimicrobiana. Aunque pueden ser almacenadas durante largos periodos de tiempo, las soluciones diluidas en envases de cloruro de polivinilo o poliuretano pueden perder eficacia.

Algunos pacientes que utilizan el cloruro de benzalconio de forma crónica pueden desarrollar alergias. El cloruro de benzalconio también se une a hidrogeles, como las lentes de contacto. Se deben retirar las lentes de contacto antes de la administración de compuestos con cloruro de benzalconio y no volver a utilizarlas hasta pasada 1 hora de la administración, para evitar que actúen como reservorio.

Por otra parte, el cloruro de benzalconio ha mostrado efectos tóxicos para las células del epitelio corneal en estudios clínicos y preclínicos por lo que se debe cuestionar su uso en patologías que requieran un tratamiento crónico, como el glaucoma, administraciones muy frecuentes o en pacientes con una patología de la superficie ocular preexistente [4].

En muchos casos la presencia de conservantes antimicrobianos en las presentaciones comerciales es una de las causas de utilización fórmulas magistrales.

Otro de los factores que se ha de tener en cuenta en la aplicación de preparados comerciales en la patología ocular infecciosa es el uso de combinaciones de antiinfecciosos con corticosteroides.

El uso de corticosteroides tópicos en el tratamiento de la queratitis bacteriana sigue siendo controvertido. La respuesta inflamatoria de la córnea, en algunos casos, puede causar más daño que la infección misma; se suele decir que el ojo se defiende mejor de la infección que de la inflamación. La actividad antiinflamatoria de los corticoides puede ayudar a controlar la respuesta del huésped, reducir la neovascularización y la cicatrización corneal y así favorecer el resultado clínico. Pero, por otro lado, el efecto inmunosupresor de los corticosteroides puede favorecer la replicación bacteriana y una lenta recuperación del paciente. Esto es de especial importancia en caso de tratamientos empíricos en los que se dude del origen bacteriano o vírico del proceso infeccioso. Además, se debe considerar su efecto sobre el aumento de la presión intraocular.

Aunque actualmente es ampliamente recomendado esperar al menos 24 horas antes de establecer el tratamiento con corticosteroides, en realidad no hay pruebas disponibles en contra de establecer inmediatamente el tratamiento con corticosteroides concurrentemente con el tratamiento con antibióticos. En el caso de que la curación se retrasase, es prudente reducir o interrumpir el tratamiento con corticosteroides. Pero estas recomendaciones no son apoyadas por evidencia de calidad[4].

A continuación se detallan los medicamentos oftalmológicos antiinfecciosos tópicos actualmente disponibles en el mercado:

*VER SIGUIENTE PÁGINA_*

	PRINCIPIOS ACTIVOS	ESPECIALIDADES	CARACTERÍSTICAS RESALTABLES
AMINOGLUCÓSIDOS	Gentamicina	COLIRCUSI GENTAMICINA®* OFTALMOLOSA CUSI GENTAMICINA®	Los aminoglucósidos en general y la gentamicina en particular son tóxicos para el epitelio corneal, una toxicidad relacionada con la dosis, la concentración y la frecuencia de administración. La neomicina tópica puede causar alergia hasta en un 8% de los pacientes con tratamientos de más una semana. * Contiene cloruro de Benzalconio como excipiente. T Presentación en monodosis.
	Tobramicina	TOBRABACT®*, TOBREX®* TOBREXAN®, URSITAN®T	
	Neomicina	OFTALMOLOSA CUSI PREDNISONA NEOMICINA®	
	Azitromicina	AZYDROP®	Macrólido de 2ª generación indicado en conjuntivitis bacteriana purulenta causadas por cepas sensibles, y en la conjuntivitis tracomatosa causada por Chlamydia trachomatis. También se utiliza en el tratamiento de determinadas blefaritis. T Presentación en monodosis.
	Eritromicina	OFTALMOLOSA CUSI ERITROMICINA®	Indicada en orzuelos, conjuntivitis y blefaritis.
TETRACICLINAS	Clortetraciclina	OFTALMOLOSA CUSI AUREOMICINA®	Antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro, actúan interfiriendo la síntesis proteica bacteriana. Indicados en las infecciones oftalmológicas superficiales, como blefaritis bacterianas y orzuelos.
	Oxitetraciclina	TERRAMICINA OFTÁLMICA®	
OTROS	Ácido Fusídico	FUCITHALMIC®*	Inhibe la síntesis proteica pudiendo comportarse como bacteriostático o bactericida. Utilizado en infecciones oculares y perioculares superficiales. *Contiene cloruro de benzalconio como excipiente.
	Cloranfenicol	OFTALMOLOSA CUSI CLORAMFENICOL®	Presenta buena penetración en el epitelio corneal. El riesgo de anemia aplásica por cloranfenicol tópico es del orden de 1/1.000.000 tratamientos[5].
FLUOROQUINOLONAS	Ciprofloxacino	OFTACILOX COLIRIO®* OFTACILOX POMADA® CETRAFLUX® T	Actividad bactericida. Inhibición DNA girasa. (Topoisomerasa II) Destacan por su buena penetración corneal. Son bien toleradas y no debe sorprender un precipitado blanquecino cristalino en el área de ulceración epitelial, pues este se resuelve tras el cese del tratamiento. * Cloruro de benzalconio como excipiente. Presentación en monodosis.
	Ofloxacino	EXOCIN®* OFLOXACINO NICOX FARMA®*	
	Norfloxacino	CHIBROXIN®*	
	Moxifloxacino	VIGAMOX®	
	Gramicidina Polimixina Neomicina	OFTALMOWELL®	*Contiene cloruro de benzalconio como excipiente.
COMBINACIONES ANTIINFECCIOSO + CORTICOIDE	Polimixina B Neomicina Dexametasona	MAXITROL®	*Contiene cloruro de benzalconio como excipiente.
	Gentamicina Dexametasona Tetrizolina	COLIRCUSI GENTADEXA®*	El uso de vasonstrictores puede enmascarar signos de patología grave por lo que de forma general no está recomendado. *Contiene cloruro de benzalconio como excipiente. TContiene sales de fenilmercurio como excipiente por lo que puede provocar reacciones alérgicas. Contienen fosfatos.
	Cloranfenicol Dexametasona	OFTALMOLOSA CUSI DE ICOL®	Contiene fosfatos.
	Neomicina Prednisona	OFTALMOLOSA CUSI PREDNISONA NEOMICINA®	
	Tobramicina Dexametasona	TOBRADEX®	Contiene cloruro de benzalconio como excipiente.

Dado que el tratamiento farmacológico de las enfermedades oftálmicas entraña una gran complejidad, en muchas ocasiones no se puede resolver con los preparados comerciales por la gran especificidad anatómica y funcional del aparato visual. Las presentaciones disponibles no se ajustan a la dosis necesaria, porque contienen conservantes que pueden ser dañinos para la superficie ocular o bien porque no se dispone de ese principio activo comercializado para una vía de administración concreta. De ahí deriva la gran importancia de la formulación magistral en oftalmología.

2. TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

Los tratamientos específicos en infecciones bacterianas son fármacos dirigidos por antibiograma. En la siguiente tabla se recoge el espectro de acción actual, de algunos de los antibióticos oftálmicos más utilizados:

		VANCO	CEFAZO	CEFTAZI	CIPRO	OFLO	MOXI	GENTA	TOBRA
GRAM POSITIVOS	Streptococco ssp. (Grupos A,B,C,G)	+	+	+	±	±	+		
	Strept. pneumoniae	+	+	±	±	±	+		
	Streptococcus viridans	+	+	±					
	Enterococcus faecalis	±					+		
	Enterococcus faecium	±					±		
	S. aureus MSSA	+	+	±	+	+	+	+	+
	S. aureus MRSA	+					±		
	S. epidermidis	+	±	±				±	±
	Corynebacterium jeikeium	+			+	+	+		
	Listeria monocytogenes	+			+		+		
GRAM NEGATIVOS	Neisseria gonorrhoeae		+	±	+	+	+		
	Neisseria meningitidis			±	+	+	+		
	Moraxella catarrhalis		±	+	+	+	+	+	+
	Haemophilus influenzae		+	+	+	+	+	+	+
	E. Coli		+	+	+	+	+	+	+
	Klebsiella		+	+	+	+	+	+	+
	Enterobacter spp			+	+	+	+	+	+
	Serratia spp			+	+	+	+	+	+
	Salmonella spp			+	+	+	+		
	Shigella spp			+	+	+	+	+	+
	Proteus mirabilis		+	+	+	+	+	+	+
	Proteus vulgaris			+	+	+	+	+	+
	Providencia spp			+	+	+	+		
	Morganella spp			+	+	+	+		
	Pseudomona aeruginosa			+	+	±	±	+	+
	Legionella spp				+	+	+		
ANAEROBIOS	Actinomyces	+							
	Bacteroides fragilis						+		
	Clostridium difficile	+							
	Clostridium no difficile	+		+			+		
	Peptostreptococcus			+			+		

(+): Activo (±): Variable ( ): No activo

VANCO: Vancomicina; CEFAZO: Cefazolina; CEFTAZI: Ceftazidima; CIPRO: Ciprofloxacino; OFLO: Ofloxacino; MOXI: Moxifloxacino; GENTA: Gentamicina; TOBRA: Tobramicina

BIBLIOGRAFÍA

1. Corneal Calcification and Phosphates: Do You Need to Prescribe Phosphate Free? Journal of ocular pharmacology and therapeutics.Volume 30, Number 10, 2014

2. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Questions and answers on the use of phosphates in eye drops. Disponible en:www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/12/WC500136247.pdf, fecha ultimo acceso 11/11/2017.

3. Real Farmacopea Española. 5ª Edición.

4. Suwan-apichon O, Reyes JM, Herretes S, Vedula SS, Chuck RS. Tratamiento adyuvante con corticosteroides tópicos para la queratitis bacteriana. La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford.

5. Sanford., J.P. "Guía de terapéutica antimicrobiana". Versión Española.

Editores Díaz de Santos. Madrid 2008.

6. PDR for Ophthalmic Medicines (Physicians' Desk Reference for Ophthalmic Medicines). Edition. 38th Edition. Publication Year. 2009. Publisher. PDR Network.

MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIBIÓTICAS

ÁCIDO FUSÍDICO COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 20 ml
Fusidato sódico	200 mg
Suero salino fisiológico ampollas 10 ml	20 ml csp

1. Pesar el fusidato sódico en un vaso de plástico estéril de 100 ml.
2. En condiciones asépticas, utilizando una cabina de flujo laminar horizontal, disolver 200 mg de fusidato sódico en 18 ml de suero salino estéril.
3. Añadir suero salino hasta alcanzar un volumen de 20 ml y homogeneizar.
4. Llenar 2 frascos cuentagotas de vidrio topacio estériles (10 ml por envase) filtrando a través de un filtro de 0,22 µm.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Ácido fusídico 1% colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Fusidato sódico 100 mg.
  - · Suero fisiológico csp 10 ml.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

4 días refrigerado y protegido de la luz.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Control de esterilidad y presencia de partículas. Realizar control de pH: una disolución al 1% debe encontrarse entre 7,5 - 9.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:
Acofarma, Fagron.

G. Uso principal:
Tratamiento de la conjuntivitis bacteriana purulenta producida por bacterias sensibles a ácido fusídico. Los microorganismos habitualmente sensibles son Gram positivos aerobios* (*Corynebacterium spp, Staphylococcus aureus, Staphylococcus spp. coagulasa-negativa*), Gram negativos aerobios (*Moraxella catarrhalis*).
* Debe considerarse que es frecuente encontrar resistencias adquiridas en *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae.*

H. Datos de uso:
La principal indicación de uso es la conjuntivitis bacteriana, especialmente la causada por *Staphylococcus spp.* Sin embargo, también ha mostrado eficacia en el tratamiento de abrasiones corneales y daños por cuerpos extraños. Puede ser una alternativa para pacientes alérgicos a cloranfenicol o a los excipientes de otras formulaciones. Además, tiene una ventaja posológica, ya que se administra 2 veces al día, al contrario que otros antiinfecciosos con un mayor número de administraciones diarias. Esta característica puede resultar interesante en pacientes con dificultades para mantener una correcta adherencia, problema habitual en pacientes de edad avanzada. La misma consideración de cumplimiento podría ser de interés en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana en pacientes en edad pediátrica, pero con especial cuidado para verificar que las infecciones no estén asociadas con otras infecciones sistémicas del tracto respiratorio.
En 2006, Doughty publicó una revisión sobre el uso de ácido fusídico en conjuntivitis bacteriana. En esta revisión se incluían pacientes con un amplio rango de edad (0,5 - 90 años). Se recogen los datos de eficacia de 16 estudios, situándose aproximadamente en torno al 90%, con una duración media de tratamiento de 10 días.

I. Datos de seguridad:
El ácido fusídico es bien tolerado. La estimación de la frecuencia de reacciones adversas se basa en un análisis combinado de los datos procedentes de ensayos clínicos y de notificaciones espontáneas de la presentación de las gotas oculares viscosas (Fucithalmic®). Basándose en estos datos combinados, que incluyeron 2.499 pacientes con infecciones oculares, incluyendo conjuntivitis aguda, la frecuencia de reacciones adversas fue del 11,3%.
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento son diversas reacciones en el lugar de aplicación, como dolor, prurito e irritación ocular en aproximadamente un 8,5% de pacientes. Los datos post-comercialización incluyen casos aislados de pacientes que presentaron angioedema.
En la mayor parte de los casos se ha relacionado la irritación provocada por las presentaciones de ácido fusídico con el cloruro de benzalconio empleado como conservante.

J. Otros datos de interés:
No se han encontrado otros datos de interés.

K. Otras alternativas de formulación:
No se han encontrado otras alternativas de formulación.

Existe una presentación comercial de ácido fusídico 1% en gel (Fucithalmic® gel oftálmico) comercializada por Amdipharm Limited. Está indicada en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana purulenta producida por bacterias sensibles en adultos y niños (0 - 17 años).

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Doughty MJ, Dutton GN. Fusidic acid viscous eyedrops - an evaluation of pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical use for UK optometrists. Ophthalmic Physiol Opt. 2006; 26(4): 343-61.*

2. *Jackson WB, Low DE, Dattani D, Whitsitt PF, Leeder RG, MacDougall R. Treatment of acute bacterial conjunctivitis: 1% fusidic acid viscous drops vs. 0.3% tobramycin drops. Can J Ophthalmol. 2002; 37(4): 228-37; discussion 237.*

AMIKACINA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD POR UNIDAD	
	33 mg/ml (3,3%)	50 mg/ml (5%)
Amikacina vial 500 mg/ 2 ml	2 ml	2 ml
Solución salina balanceada para irrigación oftálmica (BSS)	13 ml	8 ml

1. Extraer la cantidad adecuada de BSS con una jeringa de 20 ml.
2. Del vial de amikacina, retirar 2 mL (500 mg) con una jeringa de 2 mL y añadir al BSS.
3. Homogeneizar con agitación suave.
4. Filtrar la solución a través de un filtro de 5 µm.
5. Dispensar 10 ml en un envase cuentagotas de vidrio topacio para colirio.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Amikacina (especificar concentración) colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Amikacina (contiene metabisulfitos).
  - · BSS
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

30 días refrigerado entre 2 y 8 ºC. 180 días congelado a -20 ºC. Siempre protegido de la luz. Estos datos de estabilidad son especialmente relevantes ya que son de los pocos estudiados empleando BSS como disolvente.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Los restos del vial y de la saturación del filtro se pueden emplear para control de esterilidad y pH. Como referencia pueden tomarse los valores de la amikacina disuelta en agua, que oscilan entre un pH de 3,5 y 5.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:
Laboratorios Normon y Sala.

G. Uso principal:
Infecciones oculares y úlceras corneales causadas por gérmenes sensibles (gramnegativos). Frecuentemente, en terapia empírica asociado a cefazolina o vancomicina.

H. Datos de uso:
Existe una amplia experiencia de uso con la amikacina sola o combinada con otros antibióticos. Se ha empleado durante muchos años, sin embargo, en tratamientos prolongados y con altas concentraciones deben considerarse los efectos tóxicos que los aminoglucósidos ejercen sobre los queratocitos.

I. Datos de seguridad:
La gentamicina parece ser más tóxica que la amikacina. Esta toxicidad ha hecho que su uso disminuya a favor de otras alternativas más seguras como ceftazidima. Esta última tiene un porcentaje elevado de resistencias, lo que hace que la amikacina todavía tenga interés en la terapéutica.

J. Otros datos de interés:
Es útil para infecciones causadas por organismos Gram negativos resistentes a tobramicina y gentamicina. También se usa en infecciones causadas por micobacterias atípicas y *Nocardia*. La amikacina al 5% disuelta en suero fisiológico tiene una osmolaridad aproximada de 300 mOsm/L. Contiene metabisulfitos, precaución en pacientes alérgicos a sulfitos.

K. Otras alternativas de formulación:
No se han encontrado otras alternativas de formulación.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Lin CP y Boehnke M. Effect of fortified antibiotic solutions on corneal epithelial wound healing. Cornea. 2000; 19(2): 204-6.*
2. *Chédru-Legros V, Fines-Guyon M, Chérel A et al. In vitro stability of fortified ophthalmic antibiotics stored at -20 ºC for 6 months. Cornea. 2010; 29(7): 807-811.*
3. *Hansen KD, Meyer RF. Amikacin treatment of pseudomonas-caused corneal ulcer. Arch Ophtalmology. 1980; 98: 1991-2.*
4. *McElhiney LF. Compounding guide for ophthalmic preparations. American Pharmacist Association. Washington, DC. 2013. Pag. 80.*
5. *Fernández-Ferreiro Anxo y cols. Evaluación de la toxicidad ocular in vitro de los colirios fortificados antibióticos elaborados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Farm Hosp. 2016; 40(5): 352-370*
6. *Borst DL, Sesin GP, Cersosimo RJ. Stability of selected betalactam antibiotics stored in plastic syringes. NITA. 1987: 10(5): 368-372.*

AMPICILINA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD POR UNIDAD
Ampicilina 1 g	1 vial
Agua para inyección	10 ml csp

1. Reconstituir el vial de ampicilina con 9,5 ml de agua para inyección (el volumen aumentará hasta 10 ml, resultando una concentración de 100 mg/ml).
2. Extraer 5 ml (500 mg) del vial reconstituido y transferirlo a una jeringa de 10 ml.
3. Añadir a la jeringa 5 ml de agua para inyección hasta obtener una concentración de 50 mg/ml. Homogeneizar.
4. Filtrar a través de un filtro de 5 µm y depositar en frasco de colirio ésteril.
5. Cerrar y etiquetar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Ampicilina 50 mg/ml colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Ampicilina 1 g.
  - · Agua para inyección 10 ml.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

48 h refrigerado.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Control de esterilidad y presencia de partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Britapen 500 mg y 1 g vial, laboratorios Reig Jofre, S.A. Gobemicina 500 mg y 1 g vial, laboratorios NORMON, S.A.

G. Uso principal:
Útil en infecciones oculares y úlceras corneales en que se encuentran implicados gérmenes sensibles.

H. Datos de uso:
Útil en el tratamiento de la queratitis por *Nocardia*. Es una patología poco frecuente y además puede confundirse con una queratitis micótica. En estos casos, las gotas fortificadas de ampicilina al 5% pueden resultar una alternativa de interés.

I. Datos de seguridad:
No se dispone de información adicional de seguridad.

J.Otros datos de interés:
La ampicilina sufre ruptura hidrolítica del anillo betalactamico tanto en condiciones ácidas como alcalínas. Un pH de 5,8 se considera el que aporta mayor estabilidad molecular.
La ampicilina es incompatible con aminoglucósidos, anfotericina B y heparina.

K. Otras alternativas de formulación:
No se han encontrado otras alternativas de formulación.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Bhusal B et al. Nocardia Keratitis following penetrating corneal injury treated with topical ampicillin. Nepal J Ophthalmol. 2016; 8(15): 82-86.*
2. *Ellis P. Ocular therapeutics and pharmacology. 7 th ed. St. Louis CV Mosby 1985: 190-93.*
3. *Real Farmacopea Española 2ª Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2002; Pag. 289 – 290, 600 – 601*
4. *Trissel, L. A. A Trissel's Stability of Compounded Formulations. (Amer Pharmaceutical Assn, 2012).*
5. *Alonso Herreros, JM. Preparación Medicamentos y Formulación Magistral para Oftalmología. Ediciones Díaz de Santos. Madrid 2003. ISBN 84-7978-571-3. Pag. 23*

CEFAZOLINA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ml		
	3,3%	5%	10%
Cefazolina vial 500 mg	1 vial	1 vial	-
Cefazolina vial 1 g	-	-	1 vial
Lágrimas artificiales (Liquifilm®)	15 ml	-	-
Agua para inyección	-	10 ml	-
Suero fisiológico	-	-	10 ml

CEFAZOLINA COLIRIO AL 3,3%:

1. Reconstituir los 500 mg de polvo con 2 ml de lágrimas artificiales.
2. Retirar la solución reconstituida con una jeringa de 3 ml.
3. Filtrar a través de un filtro de 0,22 µm a un frasco con gotero estéril y libre de pirógenos.
4. Añadir 13 ml más de lágrimas artificiales.
5. Agitar bien para mezclar.
6. Desechar 5 ml de disolución para obtener un volumen final de 10 ml.

CEFAZOLINA COLIRIO AL 5%:

1. Reconstituir los 500 mg de polvo con 2 ml de API.
2. Retirar la solución reconstituida con una jeringa de 3 ml.
3. Filtrar a través de un filtro de 0,22 µm a un frasco con gotero estéril y libre de pirógenos.
4. Añadir 8 ml más de API.
5. Agitar bien para mezclar.

CEFAZOLINA COLIRIO AL 10%:

1. Reconstituir 1 g del polvo con 4 ml de suero fisiológico.
2. Retirar la solución reconstituida con una jeringa de 5 ml.
3. Filtrar a través de un filtro de 0,22 µm a un frasco con gotero estéril y libre de pirógenos.
4. Añadir 6 mL más de suero fisiológico.
5. Agitar bien para mezclar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Cefazolina (especificar concentración) colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Cefazolina.
  - · Agua para inyección.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante

D. Estabilidad:

42 días refrigerado, 7 días a temperatura ambiente.
Aunque existen diferencias en cuanto a la estabilidad química del colirio de cefazolina al 5%, la mayoría de los estudios la sitúan entre 5 y 7 días a temperatura ambiente. Algunos estudios han demostrado estabilidad hasta 30 días. Sin embargo, para evitar riesgos de contaminación y aumentar su validez de uso a nivel microbiológico, se recomienda conservar entre 2 y 8 ºC. A esta temperatura, puede mantener la actividad durante 42 días.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Debe tenerse en cuenta que durante la reconstitución del contenido del vial se produce un fenómeno de expansión de volumen.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Cefazolina: Ldp Laboratorios Torlan, Laboratorio Reig Jofre, Normon; Laboratorio Reig Jofre, Laboratorio Ramon Sala. Liquifilm lágrimas 14 mg/ml colirio en solución (alcohol polivinílico): Allergan S.A. Agua para inyección: Fresenius Kabi (Fresenius Kabi España, S.A.U.), B. Braun (B. Braun Medical, S.A.), Grifols (Laboratorios Grifols, S.A.), etc. Suero fisiológico Braun (B. Braun Medical, S.A.), suero fisiológico Baxter 9 mg/ml (Baxter, S.L.), etc.

G. Uso principal:

Queratitis bacteriana. La cefazolina es una cefalosporina de primera generación útil en infecciones oculares (úlceras corneales, queratitis bacterianas) en las que se encuentran implicados gérmenes sensibles. Suele utilizarse en terapia empírica asociada a aminoglucósidos.

H. Datos de uso:

La eficacia y la seguridad de la cefazolina fortificada asociada a aminoglucósidos se ha comparado con quinolonas en monoterapia y vancomicina asociada ceftazidima, en el tratamiento de la queratitis bacteriana leve y moderada. El levofloxacino 0,5% es superior en el tratamiento de la queratitis bacteriana infecciosa, además de proporcionar una mayor adherencia al tratamiento por parte de paciente debido a su posología más simple.
La asociación de vancomicina con ceftazidima parece ser más efectiva que la asociación de cefazolina con gentamicina para el tratamiento de úlceras corneales bacterianas y probablemente sean mejor toleradas localmente.

La frecuencia de administración de los colirios depende de la gravedad de la infección. La frecuencia de dosificación habitual consiste en un período de carga con gotas cada 30 minutos durante 24 horas para la mayoría de los pacientes. Puede emplearse una dosis de carga de una gota cada 5 minutos durante los primeros 30 min en úlceras graves. La frecuencia se reduce en función de la respuesta clínica para la dosis de mantenimiento.

I. Datos de seguridad:

La mayor parte de los datos de seguridad proceden de la administración conjunta de cefazolina con aminoglucósidos, lo que hace difícil asignar la toxicidad relativa de cada componente. La irritación ocular es el signo más frecuente (>70%).

La queratitis bacteriana grave suele requerir una terapia antimicrobiana intensiva. La terapia empírica se realiza habitualmente con un colirio de una fluoroquinolona o una combinación de un aminoglucósido con una cefalosporina. Los ensayos hasta la fecha no han aclarado el tratamiento más eficaz. Existe una revisión sistemática y un metanálisis donde evalúa la efectividad de los antibióticos tópicos en el tratamiento de las queratitis bacterianas (McDonald EM et al, 2014). Las variables analizadas fueron el éxito del tratamiento, el tiempo transcurrido hasta curación, complicaciones graves de infecciosas y efectos adversos. Se analizaron un total de 27.956 resúmenes de comunicaciones para su revisión. Se obtuvieron 16 ensayos clasificados como de alta calidad con lo que finalmente se analizaron 1.823 pacientes en la revisión. El éxito del tratamiento, el tiempo de curación y las complicaciones graves de la infección fueron comparables entre todos los tratamientos con antibióticos incluidos en la revisión. Además, no hubo evidencia de diferencia en el riesgo de perforación corneal. Las fluoroquinolonas redujeron significativamente el riesgo de incomodidad ocular y conjuntivitis química, pero aumentaron el riesgo de formación de precipitados en comparación con la combinación de aminoglucósido - cefalosporina. La combinación tobramicina con cefazolina fue peor tolerada, provocando tres veces más incomodidad ocular que otros antibióticos tópicos.

Los resultados de esta revisión sugieren que no hay evidencia de diferencias en la efectividad comparada entre las fluoroquinolonas y las opciones de tratamiento con aminoglucósidos y cefalosporinas en el tratamiento de la queratitis bacteriana. Sin embargo, hubo diferencias en el perfil de seguridad. Las fluoroquinolonas disminuyen el riesgo de molestias oculares y de conjuntivitis química. El ciprofloxacino aumentó el riesgo de precipitado corneal en comparación con la combinación aminoglucósido-cefalosporina.

J. Otros datos de interés:

No se han encontrado otros datos de interés.

K. Otras alternativas de formulación:

Para elaborar 10 ml de cefazolina se pueden utilizar lágrimas artificiales con metilcelulosa, ya que se ha descrito una estabilidad similar.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Real Farmacopea Española 2ª Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2002; Pag. 289 – 290, 600 – 601, 289 – 290, 601, 953 - 954*
2. *Kodym A et al. Physical and chemical properties and stability of sodium cefazolin in buffered eye drops determined with HPLC method. Acta Poloniae Pharmaceutica and Drug Research. 2012; 69(1): 95-105*

3. *McElhiney LF. Compounding guide for ophthalmic preparations. American Pharmacist Association. Washington, DC. 2013. Pag. 89*
4. *Kasetsuwan N et al. The efficacy and safety of 0.5% levofloxacin versus fortified cefazolin and amikacin ophthalmic solution for the treatment of suspected and culture-proven cases of infectious bacterial keratitis: a comparative study. Asian Biomedicine. 2017; 5(1): 77 - 83*
5. *Raymond L et al. New treatments for bacterial keratitis. Journal of Ophthalmology. 2012: 1 - 7*
6. *Gokhale NS. Medical management approach to infectious keratitis. Indian Journal of Ophthalmology. 2008; 56(3): 215 - 220*
7. *Dehghani A et al. Cefazolin-Gentamicin versus Vancomycin - Ceftazidime Eye Drops for Bacterial Corneal Ulcers; a Randomized Clinical Trial. Journal of Ophthalmic & Vision Research. 2009; 4(1): 19 - 23*
8. *Dehghani A et al. Fortified Cefazolin - Gentamicin versus Fortified Vancomycin - Ceftazidime Drops for Treatment of Bacterial Corneal Ulcers. 2008; 13 (4): 381 - 386*
9. *McDonald EM, et al. Topical antibiotics for the management of bacterial keratitis: an evidence-based review of high quality randomised controlled trials. Br J Ophthalmol. 2014; 98: 1470–1477*
10. *Alonso Herreros, JM. Preparación Medicamentos y Formulación Magistral para Oftalmología. Ediciones Díaz de Santos. Madrid 2003. ISBN 84-7978-571-3. Pag. 38 – 41*
11. *Garg A et al. Clinical applications of antibiotics and anti-inflammatory drugs in ophthalmology. Jaypee Brothers Medical Publishers. New Delhi. 2007; pag. 94*
12. *How TH et al. Stability of cefazolin sodium eye drops. J Clin Pharm Ther, 1998; 23: 41 – 47*

CEFTAZIDIMA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ml
Ceftazidima 500 mg vial	500 mg
Suero fisiológico	10 ml

1. Reconstituir el vial de ceftazidima con 10 ml de suero fisiológico.
2. Retirar los 10 ml de solución reconstituida con una jeringa de 20 ml, filtrar por 5 µm y llevarlo a un frasco de colirios, con gotero estéril y libre de pirógenos.
3. Homogeneizar mediante agitación suave.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible de 10 ml con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Ceftazidima 5% colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Ceftazidima.
  - · Suero salino fisiológico.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

El colirio de ceftazidima 5% es estable 24 horas a temperatura ambiente. Entre 2 y 8 ºC su estabilidad se prolonga hasta 7 días, aunque existen estudios que han evaluado su estabilidad hasta 15 días. Puede congelarse a -20 ºC durante 180 días. Sin embargo, una vez descongelado no debe volver a congelarse.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Se puede formar dióxido de carbono, que debe eliminarse durante la preparación. Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado, o si se torna amarillo oscuro.

F. Fuente de obtención materia prima:

Ceftazidima 500 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG. Laboratorios Torlan, S.A. y NORMON, S.A. Suero fisiológico 0,9% de laboratorios Braun Medical, S.A. o suero fisiológico de laboratorios Baxter, S.L.

G. Uso principal:

Tratamiento de la queratitis leve o moderada y de las úlceras corneales, de origen bacteriano. La ceftazidima se considera una cefalosporina de tercera generación. Tiene especial actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa* y otras bacterias gramnegativas aeróbicas susceptibles: *Escherichia coli, Klebsiella spp, Proteus spp, Pseudomonas aeruginosa.*

H. Datos de uso:

Algunos datos de eficacia y seguridad de la ceftazidima derivan de su asociación con vancomicina comparada con la cefazolina asociada a aminoglucósidos, en el tratamiento de la queratitis bacteriana leve y moderada. *Pseudomonas spp* es uno de los principales patógenos asociados con las úlceras corneales y la ceftazidima es la única cefalosporina de tercera generación con buena cobertura contra esta. Por lo tanto, es habitual combinar la ceftazidima con otros antibióticos para el tratamiento de las úlceras corneales. La asociación ceftazidima - vancomicina es más efectiva que la cefazolina-gentamicina para el tratamiento de las úlceras corneales bacterianas. Siendo además la duración media del tratamiento significativamente más corta (4 días). Según Karimian et al, la duración media del tratamiento de las úlceras corneales bacterianas con cefazolina - gentamicina fue de 17,3 ± 9 días y de 15,5 ± 3 días con cefazolina - tobramicina en el estudio de Khokhar et al. Según Dehghani et al, el colirio de ceftazidima - vancomicina es superior a la cefazolina-gentamicina en el tratamiento de úlceras corneales bacterianas en términos de curación epitelial, resolución de infiltrados estromales y eliminación de la inflamación de la cámara anterior. Considerando el hecho de que los principales patógenos asociados con úlceras corneales bacterianas, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas spp*, son más sensibles a vancomicina y ceftazidima respectivamente, esta combinación podría emplearse en lugar de cefazolina-gentamicina como terapia empírica en el tratamiento de úlceras corneales bacterianas.

I. Seguridad:

No utilizar en casos de alergia comprobada a la cefalosporina o en pacientes que hayan tenido una reacción anafiláctica a la penicilina. El colirio de ceftazidima, al igual que el de cefazolina, es ligeramente irritante a nivel corneal.

J. Otros datos de interés:

La osmolalidad del colirio formulado con salino fisiológico es de 330 mOsm/Kg.
Puede existir una ligera modificación de volumen al reconstituir la ceftazidima, del orden de 0.6 ml/gr

K. Otras alternativas de formulación:

No hay información.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Real Farmacopea Española 2ª Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2002; Pag. 289 – 290, 600 – 601, 289 – 290, 601, 953 - 954*
2. *Che´dru-Legros V et al. In Vitro Stability of Fortified Ophthalmic Antibiotics Stored at -20 ºC for 6 Months. Cornea. 2010; 29(7): 807 – 811*
3. *McElhiney LF. Compounding guide for ophthalmic preparations. American Pharmacist Association. Washington, DC. 2013. Pag. 90*

4. *Barnes AR y Nash S. Stability of ceftazidime in a viscous eye drop formulation. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 1999; 24(4): 299 - 302*
5. *Alonso Herreros, JM. Preparación Medicamentos y Formulación Magistral para Oftalmología. Ediciones Díaz de Santos. Madrid 2003. ISBN 84-7978-571-3. Pag. 45 – 50*
6. *Borst DL, Sesin GP, Cersosimo RJ. Stability of selected betalactam antibiotics stored in plastic syringes. NITA. 1987: 10(5): 368-372*
7. *Dehghani A et al. Cefazolin - Gentamicin versus Vancomycin - Ceftazidime Eye Drops for Bacterial Corneal Ulcers; a Randomized Clinical Trial. Journal of Ophthalmic & Vision Research. 2009; 4(1): 19 – 23*
8. *Karimian F, Javadi MA, Babai M, Einollahi B, Zare M. Comparison of ciprofloxacin 0.3% with fortified topical gentamicin and cefazolin in treatment of bacterial keratitis. Bina J Ophthalmol. 1998; 4: 235 – 242*
9. *Khokhar S, Sindhu N, Mirdha BR. Comparison of topical 0.3% ofloxacin to fortified tobramycincefazolin in the therapy of bacterial keratitis. Infection. 2000; 28: 149 – 152*
10. *Anxo Fernández-Ferreiro et al. Evaluation of the in vitro ocular toxicity of the fortified antibiotic eye drops prepared at the Hospital Pharmacy Departments. Farm Hosp. 2016;40(5): 352-370 - 357*

CEFTRIAXONA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ml	
	5%	10%
Vial de 500 mg de cefriaxona	1 vial	-
Vial de 1 g de ceftriaxona	-	1 vial
Agua para inyección	10 ml csp	10 ml csp

CEFTRIAXONA 5%:

1. Reconstituir el vial de 500 mg con 2 ml de API. La solución reconstituida debe agitarse durante 60 segundos para asegurar la completa disolución de ceftriaxona.
2. Retirar la solución reconstituida con una jeringa de 3 ml.
3. Filtrar a través de un filtro de 5 µm a un frasco de colirios con gotero estéril y libre de pirógenos.
4. Añadir API hasta 10 ml.
5. Homogeneizar mediante agitación suave.

CEFTRIAXONA 10%:

1. Reconstituir el polvo en el vial con 3,5 ml de API. La solución reconstituida debe agitarse durante 60 segundos para asegurar la completa disolución de ceftriaxona.
2. Retirar la solución reconstituida con una jeringa de 5 ml.
3. Filtrar a través de un filtro de 5 µm a un frasco de colirios con gotero estéril y libre de pirógenos.
4. Añadir API hasta 10 ml.
5. Homogeneizar mediante agitación suave.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible de 10 mL con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Ceftriaxona 5% - 10 % colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Ceftriaxona vial 500 mg – 1 g.
  - · Agua para inyección csp 10 ml.

- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

Es estable 48 horas a temperatura ambiente y protegido de la luz. Sin embargo, se recomienda su uso dentro de las 24 horas siguientes a su apertura. Se puede conservar hasta 10 días refrigerado y 180 días congelado a -20 ºC.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Desechar la solución si contiene partículas o precipitados. La reconstitución de cefalosporinas lleva asociado un fenómeno de expansión de volumen. En el caso de la ceftriaxona el desplazamiento producido es de aproximadamente 0,4 ml/g. Las soluciones que contienen calcio, (por ejemplo solución Ringer o solución Hartmann), no se deben utilizar para reconstituir los viales de ceftriaxona ni para diluir un vial reconstituido ya que pueden formarse precipitados. La ceftriaxona y las soluciones que contienen calcio no deben mezclarse ni administrarse simultáneamente.

F. Fuente de obtención materia prima:

Cefriaxona 500 mg vial. Laboratorios Torlan, S.A. y Normon, S.A. Cefriaxona 1 g vial. Laboratorios Fresenius Kabi España, S.A.U., Torlan, S.A, Normon, S.A, Ramon Sala, S.L. Agua para inyección. Laboratorios Fresenius Kabi España, S.A.U., B. Braun Medical, S.A., Grifols, S.A.

G. Uso principal:

La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación. Su uso principal es el tratamiento de infecciones oculares y ulceraciones corneales producidos por gérmenes sensibles a ceftriaxona, grampositivos (*Staphylococcus meticilin sensibles, Streptococcus spp*) y gramnegativos aeróbicos (*Escherichia coli, Klebsiella spp, Proteus spp*). Es especialmente útil contra *H. influenzae, S. pneumoniae y N. gonorrhoeae.*

H. Datos de uso:

Los datos de uso de la ceftriaxona en colirio son escasos. Keshav BR et al describen su empleo para terapia alternativa al fallo de otros antimicrobianos. En 188 pacientes con sospecha de infección por ulcera corneal, se inició el tratamiento empírico con la asociación gentamicina (14 mg/mL) y cefuroxima (50 mg/mL). A un total de 16 pacientes se les llegó a administrar el colirio de ceftriaxona (50 mg/mL) como tratamiento dirigido por cultivo microbiológico por fracaso del tratamiento empírico. En este estudio sólo se menciona su uso pero no se especifica ni la eficacia ni la seguridad del colirio de ceftriaxona.

En la conjuntivitis por *Neisseria gonorrhoeae* puede asociarse cefuroxima oftálmica con la ceftriaxona, aunque esta última por vía intravenosa, no oftálmica. Esta alternativa es de interés debido a la alta prevalencia de resistencias a penicilinas, tanto en adultos como en recién nacidos. En este caso se debe administrar una dosis única de 1 g por vía intramuscular en los adultos o de 125 mg en los recién nacidos. Si hay afectación corneal, se puede emplear una fluoroquinolona tópica o tobramicina.

I. Seguridad:

No utilizar en casos de alergia comprobada a la cefalosporina o en pacientes que hayan tenido una reacción anafiláctica a la penicilina. Debe prestarse especial atención ya que no debe confundirse con su administración vía oftálmica.

J. Otros datos de interés:

No utilizar en casos de alergia comprobada a la cefalosporina o en pacientes que hayan tenido una reacción anafiláctica a la penicilina. La ceftriaxona en disolución proporciona un pH cercano a 6,7 y una osmolalidad de 364 mOsm/kg.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado otras alternativas de formulación.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Real Farmacopea Española 2ª Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2002; Pag. 953 – 954*
2. *Ficha técnica de Ceftriaxona Fresenius Kabi 500 mg y 1 g. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Fecha de acceso: diciembre 2017.*
3. *McElhiney LF. Compounding guide for ophthalmic preparations. American Pharmacist Association. Washington, DC. 2013. Pag. 92*
4. *Alonso Herreros, JM. Preparación Medicamentos y Formulación Magistral para Oftalmología. Ediciones Díaz de Santos. Madrid 2003. ISBN 84-7978-571-3. Pag. 50*
5. *Lin CP et al. Stability of self-prepared fortified antibiotic eyedrops. Kaohsiung J Med Sci. 1999; 15(2): 80 - 6.*
6. *Keshav BR et al. Epidemiological Characteristics of Corneal Ulcers in South Sharqiya Region. Oman Medical Journal. 2008; 23(1): 34 - 39*
7. *O'Brien TP. Management of bacterial keratitis: beyond exorcism towards consideration of organism and host factors. Eye. 2003; 17: 957–974*
8. *Haimovici R y Roussel TJ. Treatment of Gonococcal Conjunctivitis With Single-Dose Intramuscular Ceftriaxone. American Journal of Ophthalmology. 1989; 107(5): 511 – 514*
9. *Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust Pharmacists Handbook. Moorfields Pharmaceuticals. 2006; Pag. 64*
10. *Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Fecha de acceso: diciembre 2017*

CEFOTAXIMA COLIRIO

A. Método de preparación:

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 12,5 ml
	5% (50 mg/ml)
Cefotaxima 1 g vial	1 vial
Solución salina balanceada para irrigación oftálmica (BSS)	15 ml

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

1. Tomar en una jeringa 5 ml de BSS. Pueden retirarse introduciendo una aguja de insulina a través del orificio del frasco de BSS.
2. Desechar 1 ml para ajustar con precisión los 4 ml. Deberían quedar 10 ml en el frasco original de BSS (preservar, puesto que se usarán posteriormente) y 4 ml de BSS en la jeringa.
3. Reconstituir con los 4 ml de BSS de la jeringa, el vial de cefotaxima 1 g.
4. Retirar 2,5 ml (625 mg) de la solución de cefotaxima reconstituida (250 mg/ml) e introducirlos en el vial original de BSS donde quedaban 10 ml, a través de un filtro de 0,22 µm. Resultando un volumen final de 12,5 ml con una concentración final de 50 mg/ml.
5. Homogeneizar mediante agitación suave.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Cefotaxima 5% colirio, 12,5 ml.
- Composición:
  - · Cefotaxima vial 1 g.
  - · BSS 12,5 ml.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad de la cefotaxima en condiciones refrigeradas, entre 2 y 8 ºC, es de 20 días. Sin embargo, algún autor recomienda reducir su periodo validez en uso en la práctica a 7 días.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Cuando se realicen introducciones de agujas en el orificio de los frascos dispensadores de colirios, debe realizarse sin excesiva presión para evitar que aumente el diámetro del orificio (podría aumentar el tamaño de la gota), y que partículas de plástico caigan al interior del medicamento.

F. Fuente de obtención materia prima:

Cefotaxima 500 mg vial. Laboratorios Laboratorios Torlan, S.A, SALA, NORMON, S.A. BSS colirio. Solución salina balanceada para irrigación oftálmica. Alcon Laboratories Inc.

G. Uso principal:

Tratamiento de infecciones por *Staphylococcus meticilin sensibles, Streptococcus* y algunos microorganismos gramnegativos. Profilaxis de endoftalmitis postoperatoria. La administración intravenosa de la ceftriaxona tras su administración intravenosa alcanza concentraciones en el vítreo que superan la CMI 90 de la mayor parte de los microorganismos frente a los que es activa (*Staphylococcus aureus*, gramnegativos, salvo *Pseudomonas aeruginosa* y *S. epidermidis*). El resto de las cefalosporinas no alcanzan concentraciones suficientes para ejercer su acción bactericida. Por lo que su administración sistémica tiene un papel limitado en el tratamiento de las endoftalmitis, debiendo administrarse de forma intravítrea para conseguir efectos terapéuticos. Su administración subconjuntival puede ser útil asociada a aminoglucósidos como profilaxis quirúrgica.

Las cefalosporinas tópicas pueden ser interesantes como terapia adyuvante a los aminoglucósicos tópicos en el tratamiento de las queratitis infecciosas graves. La formulación más empleada es el colirio de cefazolina 50 mg/mL con aminoglucósidos alternando su administración cada media hora en el tratamiento de las úlceras corneales graves.

H. Datos de uso:

Además de los usos comentados en el apartado anterior, en la literatura se recoge su utilidad en el tratamiento satisfactorio de conjuntivitis por *Serratia liquefaciens*, empleando una posología de 2 gotas cada 4 h durante 15 días.

I. Seguridad:

No utilizar en casos de alergia comprobada a la cefalosporina o en pacientes que hayan tenido una reacción anafiláctica a la penicilina.

J. Otros datos de interés:

No utilizar en casos de alergia comprobada a la cefalosporina o en pacientes que hayan tenido una reacción anafiláctica a la penicilina.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado otras alternativas de formulación.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Real Farmacopea Española 2ª Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2002; Pag. 953 - 954*
2. *McElhiney LF. Compounding guide for ophthalmic preparations. American Pharmacist Association. Washington, DC. 2013. Pag. 92*

3. *Alonso Herreros, JM. Preparación Medicamentos y Formulación Magistral para Oftalmología. Ediciones Díaz de Santos. Madrid 2003. ISBN 84-7978-571-3. Pag. 44*
4. *Garg A et al. Clinical applications of antibiotics and anti-inflammatory drugs in ophthalmology. Jaypee Brothers Medical Publishers. New Delhi. 2007; pag. 96*
5. *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.*
6. *Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2017*
7. *Ang GS y Barras CW. Prophylaxis against infection in cataract surgery: A survey of routine practice. European Journal of Ophthalmology. 2006; 16(3): 394 - 400*

CEFUROXIMA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ml	
	10 mg/ml (1%)	50 mg/ml (5%)
Vial de 250 mg de cefuroxima	1	-
Vial de 750 mg de cefuroxima	-	1
Solución salina balanceada para irrigación oftálmica (BSS)	25 ml	15 ml

CEFUROXIMA 1%:

1. Reconstituir los 250 mg de polvo contenidos en el vial con 2 ml de solución salina balanceada para irrigación oftálmica (BSS).
2. Retirar los 2 ml de la solución reconstituida y llevarla a una jeringa de 50 ml.
3. Añadir BSS hasta un volumen de 25 ml csp.
4. Homogeneizar mediante agitación suave.
5. Filtrar por 5 µm y envasar 10 ml eliminando el volumen sobrante.

CEFUROXIMA 5%:

1. Reconstituir los 750 mg de polvo del vial con 6 ml de solución salina balanceada para irrigación oftálmica (BSS).
2. Retirar los 6 ml de la solución reconstituida con una jeringa de 20 ml y añadir 9 ml más de BSS.
3. Homogeneizar mediante agitación suave, filtrar por 5 µm y envasar desechando la solución sobrante.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Cefuroxima 1% o 5% colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Cefuroxima vial 250 mg – 750 mg.
  - · BSS.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 2 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

Los tiempos de conservación del vial reconstituido no deberían ser superiores a 5 horas si se conservan por debajo de los 25 ºC. Puede prolongarse su estabilidad hasta 48 horas si se conserva entre 2 y 8 ºC. En el caso de soluciones más diluidas (ej. 30 mg/ml en API) la estabilidad es de 24 horas por debajo de 25 ºC o 72 horas en condiciones refrigeradas.

Aunque existen bastantes datos sobre la estabilidad de la cefuroxima, deben interpretarse con cuidado. Esto es debido a que no siempre se corresponden con las presentaciones comerciales empleadas como material de partida y excipientes disponibles en España. Entre estos datos orientativos podemos encontrar estabilidades de 15 días a 4 ºC tanto en la concentración del 1% como del 5%. Se puede prolongar la estabilidad añadiendo alcohol polivinílico a la solución tamponada, aumentando la estabilidad hasta 18 días para la concentración del 1% y 30 días en la del 5%. Sin embargo, pese a que los estudios publicados utilizan diferentes disolventes similares al BSS, es importante destacar que ninguno utiliza este mismo disolvente. Por lo tanto, los datos de estabilidad deben tomarse con precaución y desechar el producto ante cualquier indicio de inestabilidad química o contaminación microbiológica.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Cuando se realicen introducciones de agujas en el orificio de los frascos dispensadores de colirios, debe realizarse sin excesiva presión para evitar que aumente el diámetro del orificio (podría aumentar el tamaño de la gota), y que partículas de plástico caigan al interior del medicamento.

F. Fuente de obtención materia prima:

Cefuroxima 250 mg vial. Laboratorios Normon, S.A, Laboratorio Ramon Sala, S.L. Cefuroxima 750 mg vial. Laboratorios Normon, S.A, Laboratorio Ramon Sala, S.L. BSS colirio. Solución salina balanceada para irrigación oftálmica. Alcon Laboratories Inc.

G. Uso principal:

Queratitis bacteriana. La cefuroxima es una cefalosporina de segunda generación activa frente a microorganismos grampositivos como *Staphylococcus y Streptococcus*, excepto *S. faecalis*. Posee mayor actividad frente a bacterias gramnegativas (ej. *Escherichia coli, Haemophilus influenzae*) que las cefalosporinas de primera generación. No es activa frente a *Bacteroides* ni *Pseudomonas*.

H. Datos de uso:

Los datos de uso de la cefuroxima se han extraido de su uso como comparador para estimar la eficacia de las quinolonas como la ofloxacina, en el tratamiento de la queratitis bacteriana. La ofloxacina (0,3%) en monoterapia se comparó con la terapia dual convencional de gentamicina fortificada (1,5%) y cefuroxima (5%). El estudio de Pavesio et al reclutó 122 pacientes con un diagnóstico de queratitis microbiana. Es un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, de doble enmascaramiento. En los resultados no se observaron diferencias entre los dos tratamientos, obteniéndose curación en el día 14 en un 67,9% del grupo de tratamiento convencional y un 62,1% en el grupo de ofloxacina. Sin embargo, se encontró una toxicidad significativamente mayor con el grupo de tratamiento convencional. Los autores concluyen que la terapia combinada de gentamicina-cefuroxima es igual de eficaz que la monoterapia con ofloxacino, pero con mayor toxicidad conjuntival y corneal.

I. Seguridad:

No utilizar en casos de alergia comprobada a la cefalosporina o en pacientes que hayan tenido una reacción anafiláctica a la penicilina. Al igual que otras cefalosporinas, puede producir toxicidad conjuntival y corneal.

J. Otros datos de interés:

No hay información.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado otras alternativas de formulación.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF. Compounding guide for ophthalmic preparations. American Pharmacist Association. Washington, DC. 2013. Pag. 93*
2. *Alonso Herreros, JM. Preparación Medicamentos y Formulación Magistral para Oftalmología. Ediciones Díaz de Santos. Madrid 2003. ISBN 84-7978-571-3. Pag. 51*
3. *Kodym A et al. Stability of cefuroxime in 1% and 5% buffered eye drops determined with HPLC method. Acta poloniae pharmaceutica and drug research. 2011; 68(4): 555 – 564*
4. *Oldham GB. Formulation and stability of cefuroxime eye-drops. International Journal of Pharmacy Practice. 1991; 1(1): 19 - 22*
5. *Garg A et al. Clinical applications of antibiotics and anti-inflammatory drugs in ophthalmology. Jaypee Brothers Medical Publishers. New Delhi. 2007; pag. 96*
6. *Pavesio C et al. Ofloxacin monotherapy for the primary treatment of microbial keratitis: a double - masked, randomized, controlled trial with conventional dual therapy. The Ofloxacin StudyGroup. Ophthalmology. 1997; 104: 1902 - 9.*
7. *Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2017*

CLARITROMICINA COLIRIO

Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD POR UNIDAD
Claritromicina 500 mg vial	1 vial
Agua para inyección	10 ml
Suero Salino Fisiológico	10 ml csp

1. Partiendo de un vial comercial de claritromicina 500 mg vial, reconstituirlo con 10 ml de agua para inyección.
2. Tras comprobar la correcta reconstitución del antibiótico, tomar 2 ml en una jeringa de 10 ml. Completar el volumen de esta jeringa con suero salino fisiológico (volumen final 10 ml).
3. Mezclar agitando suavemente. Acoplar un filtro de 5 µm a la jeringa de 10 ml y filtrar su contenido en un frasco estéril de colirio.
4. Cerrar, agitar y etiquetar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Claritromicina 10 mg/ml colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Claritromicina 100 mg.
  - · Suero fisiológico csp 10 ml.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

48 h. refrigerado.

No se dispone de estudios de estabilidad de la formulación en colirio por lo que debemos extrapolar la disponible para el uso intravenoso. Además la información tanto sobre la estabilidad de la claritromicina diluida como la compatibilidad con el material de los envases es limitada. El fabricante la reduce a 48 h. a 5ºC sin especificar el tipo de envase. Algunos autores recomiendan envases de vidrio para su administración IV aunque algunos fabricantes extrapolan la compatibilidad de la eritromicina con envases de poleolefinas a la claritromicina. (ref 4, 5)

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

La reconstitución sólo debe realizarse con API. Otros disolventes podrían causar la precipitación del medicamento.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Klacid (Abbie), EFG (GES, Pfiezer).

G. Uso principal:

La claritromicina pertenece a la familia de los macrólidos, de la que existen presentaciones oftalmológicas comerciales. Este hecho, junto a la escasa estabilidad del colirio, ha producido que sea un colirio poco empleado, reservándose para el tratamiento de infecciones superficiales de gérmenes sensibles como son los del género *Mycobacterium*.

H. Datos de uso:

Hay algunos casos aislado de pacientes tratados con politerapia antibiótica (fluorquinolonas tópicas y sistémicas entre otros).

I. Datos de seguridad:

No se han encontrado otras alternativas de formulación para humanos.

J. Otros datos de interés:

No se han encontrado otros datos de interés.

K. Otras alternativas de formulación:

Hay referencias bibliográficas con colirios de concentraciones superiores (hasta 40 mg/ml) o en gel en modelos animales.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *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; 129 (3): 382-4.*
2. *Gelender H, Carter HL, Bowman B, Beebe WE, Walters GR. Mycobacterium keratitis after laser in situ keratomileusis. J Refract Surg. 2000 Mar-Apr;16(2):191-5.*
3. *Van Der Beek MT, Bernards AT, Lapid-Gortzak R. Mycobacterium chelonae keratitis in a patient with Sjögren's syndrome. Eur J Ophthalmol. 2008 Mar-Apr;18(2):294-6.*
4. *Pilar Carrascal Rosique P, Abellón Ruiz J, Alonso Herreros JM, Gonzalez Cuello AM. Guía de administración y compatibilidad de medicamentos parenterales.Bubok Publishing SL 2014. ISBN 978-84-686-6763-8*
5. *Wang J, Li X, Xiong L, Sun N. Different concentrations of clarithromycin ophthalmic gel for rabbits corneal ulcers induced by Staphylococcus aureus. Yan Ke Xue Bao. 2008 Mar;24(1):18-22.*

CLINDAMICINA COLIRIO

Método de preparación:

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD POR UNIDAD
Clindamicina 150 mg/ml ampollas (2 ml o 4 ml)	3 ampollas de 2 ml o 2 ampollas de 4 ml
Suero Salino Fisiológico	15 ml csp

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

1. Tomar 5 ml del contenido de las ampollas comerciales (150 mg/ml) en una jeringa de 20 ml.
2. Retirar el émbolo de la jeringa hasta la marca de 15 ml, y completar el volumen con suero salino fisiológico, añadiéndolo por el cono de la jeringa.
3. Mezclar suavemente, y pasarlo a través de un filtro de 5 µm (recomendable 0,22 µm) a un frasco estéril de colirio.
4. Cerrar, agitar y etiquetar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable

C. Etiquetado:

- Composición:
  - · Clindamicina (contiene alcohol bencílico).
  - · Suero fisiológico.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

48 h. temperatura ambiente.

La clindamicina fosfato es una molécula bastante estable con referencias de hasta 30 días conservada en nevera y protegida de la luz, pero a concentraciones inferiores a las que se emplea en forma de colirio (entre 6 y 12 mg/ml). Por otro lado, almacenado en frigorífico puede formar cristales. También existen referencias que proporcionan hasta 48 h. de estabilidad a concentraciones superiores a la del colirio (48 h. a temperatura ambiente a concentraciones de 60 mg/ml) por lo que según lo descrito parece posible asignarle al colirio una estabilidad de 48 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

No se han encontrado datos de interés.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:
Dalacin, Normon, Accord.

G. Uso principal:
Infecciones superficiales del ojo por anaerobios y otros gérmenes sensibles.

H. Datos de uso:
Su utilización aparece en la bibliografía médica desde 1984.

J. Otros datos de interés:
Contiene alcohol bencílico en su composición.

K. Otras alternativas de formulación:
Si se plantease formularlo desde materia prima, es indispensable usar la clindamicina en forma de sulfato en lugar de la clorhidrato que se usa para vía oral.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Xu QA, Trissel LA. Stability of clindamycin phosphate in autodose infusion system bags. Int J Pharm Compound; 7, 2: 149-151. 2003 http://www.ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=825*
2. *Marble DA, Bosso JA, Townsend RJ. Compatibility of clindamycin phosphate with aztreonam in polypropylene syringes and with cefoperazone sodium, cefonicid sodium, and cefuroxime sodium in partial-fill glass bottles. Drug Intell Clin Pharm ; 22: 54-57. 1988) y 150 mg/ml*
3. *Zbrozek AS, Marble DA, Bosso JA, Bair JN, Townsend RJ. Compatibility and stability of clindamycin phosphate - aminoglycoside combinations within polypropylene syringes. Drug Intell Clin Pharm ; 21: 806-810. 1987*
4. *Willhelmus KR. Bacterial corneal ulcers. Int Ophtalmol Clin. 1984; 24 (2): 1-6*

CLOXACILINA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD POR UNIDAD
Cloxacilina 500 mg vial	1 vial
Agua para inyección	10 ml
Suero Salino Fisiológico	20 ml csp

1. Partimos de viales comerciales de cloxacilina 500 mg. Se reconstituyen con 10 ml de API.
2. Tomamos todo el volumen del antibiótico en una jeringa de 20 ml y completamos el volumen con suero fisiológico.
3. Mezclamos con suavidad. Se acopla a la jeringa un filtro de 5 µm y repartir el contenido entre 2 a 4 frascos de colirio.
4. Cerrarlos y etiquetar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Cloxacilina 25 mg/ml colirio
- Composición:
  - · Cloxacilina.
  - · Suero fisiológico.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

7 días refrigerado.

No hay estudios de estabilidad de cloxacilina colirio, pero si son numerosos los realizados como mezclas intravenosas, con la misma o muy parecida concentración y composición. Hay estudios que indican una estabilidad de 100 días congelado a -20ºC y de 7 días conservado en nevera.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

No se han encontrado otros datos de interés.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:
Actualmente la presentación en viales está comercializada por laboratorios Normon.

G. Uso principal: Se trata de una Isoxazolil penicilina eficaz en el tratamiento de infecciones por grampositivos. Los casos descritos en humanos han sido como alternativa a cloranfenicol o eritromicina para tratar infecciones oculares por *Streptococcus pneumoniae*.

H. Datos de uso:
Series de casos clínicos descritos y estudios en modelos animales.

I. Datos de seguridad:
No se han encontrado otros datos.

J. Otros datos de interés:
No se han encontrado otros datos de interés.

K. Otras alternativas de formulación:
No se han encontrado otras alternativas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Sanburg AL, LyndonRC, Sunderland B. Effects of freezing, long term storage and microwave thawing on the stability of three antibiotics reconstituted in minibags. Aust J Hosp Pharm ; 17: 31-34. 1987*
2. *Walker SE, Dufour A, Iazetta J. Concentration and solution dependent stability of cloxacillin intravenous solutions. Can J Hosp Pharm ; 51: 13-19. 1998.*
3. *Mahajan VM, Bareja U, Prakash K, Ghose S. Pneumococci in ocular disease children and their treatment. Ann Trop Paediatr 1987; 7 (4): 270-3.*
4. *Mahajan VM. Postoperative ocular infections: an analysis of laboratory data on 750 cases. Ann Ophthalmol. 1984 Sep;16(9):847-8.*
5. *Iroha EO, Kesah CN, Egri-Okwaji MT, Odugbemi TO. Bacterial eye infection in neonates, a prospective study in a neonatal unit. West Afr J Med. 1998 Jul-Sep;17(3):168-72.*
6. *Daigneault J, George LW. Topically applied benzathine cloxacillin for treatment of experimentally induced infectious bovine keratoconjunctivitis. Am J Vet Res. 1990 Mar;51(3):376-80.*

COLISTIMETATO COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD POR UNIDAD
Colistimetato Sodico 1 MUI	1 vial
Agua para inyección 10 ml	1 ampolla

1. Partimos de viales comerciales de colistimetato sódico 1 MUI y se reconstituyen con 3,2 ml de API.
2. Mezclamos con suavidad. Se acopla a la jeringa un filtro de 5 µm y transferimos el contenido a un frasco de colirio.
3. Cerrar y etiquetar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Colistimetato 10 mg/ml colirio.
- Composición:
  - · Colistimetato.
  - · Suero fisiológico.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

24 h. refrigerado.

La información sobre la estabilidad de colistimetato en solución es limitada. Se recomienda siempre mantener concentraciones por encima de 80.000 UI/ml para evitar la degradación de la molécula.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Es necesario tener en cuenta la distinta forma de expresar la cantidad de medicamento según las normas de EEUU o de la Unión Europea (ver apartado J).

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Actualmente la presentación en viales está comercializada por laboratorios GES o Accord.

G. Uso principal:

Tratamiento de infecciones por gérmenes sensibles, resistentes a otras alternativas. En el tratamiento de infecciones sistémicas se recomienda utilizar una combinación de fármacos para evitar la aparición de resistencias al colistimetato durante el tratamiento.

H. Datos de uso:

Se cita en varios formularios de EEUU, aunque no se han encontrado referencias publicadas a su uso en clínica.

I. Datos de seguridad:

En estudios in vitro ha demostrado ser uno de los colirios con mayor toxicidad celular entre los preparados habitualmente en los servicios de farmacia aunque podría estar relacionada con la baja osmolaridad de la preparación, realizada con API, mientras que el fabricante recomienda la dilución con suero salino fisiológico para su administración IV.

J. Otros datos de interés:

Hay un problema importante en la forma de expresar las dosis y concentraciones de colistimetato, habiéndose producido errores de medicación por este motivo**.** En la Unión Europea, la dosis de colistimetato sódico se tiene que expresar en unidades internacionales (UI). En USA y otras partes del mundo la dosis está expresada como miligramos de actividad de colistina base (mg ACB). De forma aproximada, se puede decir que 1 mg de colistimetato sodico, equivale a 0,4 mg de actividad de colistina base (mg ACB), y a 12.500 UI. Dado que la fórmula procede de formularios de EEUU se ha respetado la forma original de nombrarla, según el contenido mg ACB.

K. Otras alternativas de formulación:

Allen VL et y cols describen otra forma de preparación para la preparación de un colirio de colistimetato 1,2 mg/ml:

1. Reconstituir el vial de colistimetato 1 MUI con 8 ml de API.
2. Extraer con una jeringa de 10 ml, 3 ml del contenido del vial.
3. Completar la jeringa con API (hasta 10 ml).
4. Traspasar el contenido de la jeringa a un frasco de colirio (recomendable por medio de un filtro de 0,22 µm).
5. Cerrar y etiquetar.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Ficha técnica Colistimetato Sodico AEMPS. Disponible en https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78208/FT_78208.pdf. (última consulta diciembre 2017)*
2. *McElhiney LF. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations. 1 edition. Washington, D.C: American Pharmacists Association; 2013. (pág 100)*
3. *Reynolds LA, Closson RG. Extemporaneous Ophthalmic Preparations. Applied Therapeutics Inc. Vancouver 1993. ISBN 0915486180 (pág 122-123)*
4. *Fernández-Ferreiro Anxo y cols. Evaluation of the in vitro ocular toxicity of the fortified antibiotic eye drops prepared at the Hospital Pharmacy Departments. Farm Hosp. 2016 Sep 1;40(5):352-70).*
5. *Allen LV. Colistimethate Sodium 1.2 mg/mL Ophthalmic Solution. US Pharm. 2011;36(4):44-45. Disponible en https://www.uspharmacist.com/article/colistimethate-sodium-12-mgml-ophthalmic-solution.*

ERITROMICINA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD POR UNIDAD
Eritromicina 1000 mg vial	1 vial
Agua para inyección 10 ml	3 viales

1. Reconstituir el vial de eritromicina con 20 ml de API. No usar el propio disolvente de la presentación comercial pues contiene alcohol bencílico.
2. En una jeringa de 10 ml, extraer la cantidad indicada según la concentración final de eritromicina que se desee en el colirio:
3. Completar el volumen de la jeringa con API (hasta 10 ml) y homogeneizar. Si la concentración deseada es 50 mg/ml de eritromicina, este paso no será necesario.
4. Acoplar a la jeringa un filtro de 5 µm (recomendable de 0,22 µm) y transferir el contenido a un frasco de colirio.
5. Cerrar y etiquetar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Eritromicina (concentración) colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Eritromicina.
  - · Agua para inyección.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

24 h. en nevera y protegido de la luz.

No hay estudios disponibles sobre la estabilidad de la eritromicina en forma de colirio. Los datos deben extrapolarse de estudios realizados sobre mezclas intravenosas, en las que se confirma la compatibilidad de la eritromicina con envases de plástico que contienen PVC aunque a concentraciones inferiores a las empleadas por esta vía (14 días a 5ºC a 0,15 mg/ml). A 10 mg/ml, en envase con PVC, y congelado a - 20ºC la eritromicina es estable 30 días. Algunos autores amplían la estabilidad del colirio a 24 h. a temperatura ambiente y 14 días refrigerado.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:
No se han encontrado otros datos de interés.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:
Actualmente la presentación en viales está comercializada con el nombre comercial de Pantomicina® (Ferrer Internacional Lab).

G. Uso principal:
Infecciones oculares por gérmenes sensibles que no respondan a otros tratamientos.

H. Datos de uso:
Se cita en varios formularios, pero no se dispone de experiencia clínica publicada.

I. Datos de seguridad:
No se han encontrado otros datos.

J. Otros datos de interés:
En España se encuentra comercializada la pomada oftálmica de eritromicina (5 mg/g) (Oftalmolosa Cusi Eritromicina), por lo que la utilidad de formular un colirio de este macrólido es bastante limitada.

K. Otras alternativas de formulación:
El laboratorio fabricante recomienda, tras la reconstitución del vial con API, el uso de diluyentes isotónicos (suero salino fisiológico) para la administración IV, por lo que podría plantearse su uso en colirio.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations. 1 edition. Washington, D.C: American Pharmacists Association; 2013. (pág 107)*
2. *Reynolds LA, Closson RG. Extemporaneous Ophthalmic Preparations. Applied Therapeutics Inc. Vancouver 1993. ISBN 0915486180 (pág 148-150)*
3. *Kane MP, Bailie GR, Moon DG, Siu I, Eisele G. Stability of erythromycin lactobionate in peritoneal dialysate solutions. Perit Dial Int ; 14: 79-81. 1994*
4. *Dinel BA, Ayotte DL, Behme RJ, Black BL, Whitby JL. Stability of antibiotic admixtures frozen in minibags. Drug Intell Clin Pharm; 11: 542-548. 1977*

ESTREPTOMICINA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD POR UNIDAD
Estreptomicina 1000 mg vial	150 mg
Agua para inyección 10 ml	15 ml csp

1. Reconstituir el vial de estreptomicina con 4,5 ml de API. Se obtendrá 5 ml de estreptomicina 200 mg/ml.
2. Extraer 0,75 ml de la solución de estreptomicina y traspasarla a una jeringa de 20 ml con el émbolo marcando 15 ml.
3. Completar el volumen de la jeringa con API (hasta 15 ml) y homogeneizar.
4. Acoplar a la jeringa un filtro de 5 µm y repartir el contenido entre 1 a 3 frascos de colirio.
5. Cerrarlos y etiquetar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Estreptomicina 10 mg/ml colirio, 15 ml,
- Composición:
  - · Estreptomicina.
  - · Agua para inyección.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

24 h. en nevera y protegido de la luz.

Hay muy poca información disponible sobre la estabilidad de la estreptomicina tanto en forma de colirios como otras mezclas intravenosas. Aunque los aminoglúcosidos son moléculas relativamente estables, no parece prudente extrapolar datos de otras moléculas a la estreptomicina, especialmente si atendemos a la situación clínica en que sería necesario utilizarlo. Aún así algunos autores amplían su estabilidad a 7 días a temperatura ambiente y 14 refrigerados.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:
No se han encontrado otros datos de interés.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:
Actualmente la presentación en viales está comercializada por laboratorios Reig Jofre.

G. Uso principal:
La estreptomicina es un aminoglucósido que se considera de reserva para el tratamiento de Mycobacterias, y germenes sensibles que no respondan a otros tratamientos.

H. Datos de uso:
Se cita en varios formularios pero no se dispone de experiencia clínica publicada.

I. Datos de seguridad:
No se han encontrado otros datos.

J. Otros datos de interés:
No se han encontrado otros datos de interés.

K. Otras alternativas de formulación:
No se han encontrado otras alternativas de formulación.

BIBLIOGRAFÍA:
1. *McElhiney LF. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations. 1 edition. Washington, D.C: American Pharmacists Association; 2013. (pág 129)*
2. *Reynolds LA, Closson RG. Extemporaneous Ophthalmic Preparations. Applied Therapeutics Inc. Vancouver 1993. ISBN 0915486180 (pág 291-4)*

GENTAMICINA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD POR UNIDAD
Gentamicina 80 mg/2ml vial	2 viales
Suero Salino Fisiológico	6,7 ml

1. Tomar el contenido de dos viales de gentamicina 80 mg/2 ml en una jeringa de 20 ml. Añadir por el cono de la jeringa 6,7 ml de suero fisiológico.
2. Agitarlo con suavidad, acoplar un filtro de 5 µm a la jeringa y repartirlo, en 2 o 3 frascos de colirio estéril.
3. Cerrar y etiquetar.

B. Envasado: frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Gentamicina 15 mg/ml colirio.
- Composición:
  - · Gentamicina sulfato.
  - · Suero salino fisiologico.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

Mantiene actividad al menos 28 días en nevera.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Nada que señalar.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

La gentamicina vial 80 mg/2ml está disponible en Normon o B. Braun.

G. Uso principal:

Infecciones oculares por gérmenes sensibles, aunque actualmente se tiende a usar otras moléculas como amikacina o ceftazidima.

H. Datos de uso:

Fue ampliamente utilizado al ser una de las primeras formulaciones de colirios reforzados disponibles en la bibliografía internacional, pero actualmente se tiende a usar otros aminoglucósidos más modernos como la amikacina, o incluso una cefalosporina como la ceftazidima. Amplia experiencia en la bibliografía.

I. Datos de seguridad:

No se han encontrado otros datos.

J. Otros datos de interés:

No se han encontrado otros datos de interés.

K. Otras alternativas de formulación:

Algunos autores describen esta formulación desde el colirio comercial de gentamicina 6 mg/ml, pero ya no está disponible en España. También se describe su formulación partiendo del colirio comercial de 3 mg/ml.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Ho PC, Soh H, Lim SM, Yow KL. Stability of extemporaneously prepared gentamicin ophthalmic solutions. Ann Pharmacotherapy ;35:1293-1294. 2001*
2. *Kanski JJ. Oftalmología Clínica (6º Ed). Elsevier España. Barcelona 2009. ISBN 9788480864411 McBride HA, Martinez DR, Trang JM et al. Stability of gentamicin sulfate and tobramycin sulfate in extemporaneously ophthalmic solutions at 8 de grades C. Am J Hosp Pharm 1991; 48: 507-9)*
3. *Abreu Reyes JA, Alfonso Sanchez J, Benítez del Castillo JM et al. Protocolos de la Sociedad Española de Oftalmología. SEO 2006. Disponible en: http://www.oftalmo.com/ergo/sites/default/files/vocalias/legal/protocolos-SEO.pdf (última consulta diciembre 2017)*
4. *Alonso Herreros JM. Preparación de Medicamentos y Formulación Magistral en Oftalmología. Editorial Díaz de Santos. Madrid 2003 ISBN 9788479785710*

IMIPENEM CILASTATINA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD POR UNIDAD
Imipenem/Cilastatina 500 mg	50 mg
Suero Salino Fisiológico 10 ml	10 ml

1. Reconstituir el vial de Imipenem/Cilastatina 500 mg con 10 ml suero fisiológico.
2. Tomar 1 ml en una jeringa de 10 ml, y completarla con suero fisiológico, añadiéndolo por el cono de la jeringa. Mezclar suavemente.
3. Acoplar un filtro de 5 µm y traspasar la mezcla a un frasco de colirios estéril.
4. Cerrar y etiquetar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Imipenen/cilastatina 5 mg/ml colirio, 10 ml.
- Composición (por ml):
  - · Imipenem cilastatina.
  - · Suero salino fisiológico.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

48 h. refrigerado.

No se disponen de estudios específicos de la estabilidad del colirio, pero se pueden extrapolar los resultados de estudios de mezclas intravenosas con la misma concentración y composición. En estos estudios se encuentran una estabilidad de 48 h. conservado en frío, protegido de la luz, y en envases de cristal y de 72 h. en las mismas condiciones pero en envases de EVA.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

No se han encontrado otros datos de interés.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Actualmente está comercializado en nuestro país por Aurobitas, Kabi y Teva.

G. Uso principal:
Infecciones oculares por gérmenes sensibles.

H. Datos de uso:
Hay algunos casos descritos en la bibliografía pero su uso no es tan amplio como otras alternativas en parte por la falta de estudios que aseguren su estabilidad, como las limitaciones lógicas al empleo indiscriminado de carbapenems.

I. Datos de seguridad:
En estudios in vitro se muestra como uno de los colirios reforzados más seguros y menos irritantes.

J. Otros datos de interés:
La cilastatina es un inhibidor de la dipeptidasa renal que permite reducir la degradación del antibiótico y aumentar la permanencia del fármaco en plasma. Su aplicación en colirio no tiene sentido salvo que no podemos disponer de imipenem sola.

K. Otras alternativas de formulación:
No se han encontrado otras alternativas de formulación.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Bigley FP, Forsyth RJ, Henley MW. Compatibility of imipenem-cilastatin sodium with commonly used intravenous solutions. Am J Hosp Pharm ; 43: 2803-2809. 1986*
2. *Trissel LA, Xu QA. Stability of imipenem-cilastatin sodium in autodose infusion system bags. Hosp Pharm; 38: 130-134. 2003)*
3. *Reynolds LA, Closson RG. Extemporaneous Ophthalmic Preparations. Applied Therapeutics Inc. Vancouver 1993. ISBN 0915486180*
4. *Fernández-Ferreiro Anxo y cols. Evaluation of the in vitro ocular toxicity of the fortified antibiotic eye drops prepared at the Hospital Pharmacy Departments. Farm Hosp. 2016 Sep 1;40(5):352-70).*

LINEZOLID COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal (CFLH) con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ml
Linezolid 600 mg bolsa 300 ml	20 mg

1. Retirar 10 ml directamente de la bolsa de linezolid 2 mg/ml.
2. Transferir el contenido un frasco de colirio estéril a través de un filtro de 5 µm.
3. Envasar y etiquetar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible de 10ml con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Linezolid 2 mg/ml colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Linezolid.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

6 meses química y microbiológicamente a temperatura ambiente, nevera o congelación (-80º).

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

No precisa.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Zyvoxid 2mg/ml solución para perfusión, Lab. Pfizer, S.L., Linezolid Sandoz 2mg/ml solución para perfusión, Lab. Sanzoz farmacéutica, S.A., Linezolid Accordpharma 2mg/ml solución para perfusión, Lab. Accord Healthcare, S.L.U, Linezolid Aurovitas Spain 2mg/ml solución para perfusión, Lab. Aurovitas Spain, S.A.U., Linezolid B. Braun 2mg/ml solución para perfusión, Lab. B. Braun Melsungen AG, Linezolid G.E.S 2mg/ml solución para perfusión, Lab. G.E.S. Genéricos Españoles Laboratorio, S.A., Linezolid Kabi 2mg/ml solución para perfusión, Lab. Fresenius Kabi España, S.A.U., Linezolid Normon 2mg/ml solución para perfusión, Lab. Normon, S.A.

G. Uso principal:
Tratamiento de queratitis bacterianas por grampositivos resistentes o intolerancia al antibiótico vancomicina.

H. Datos de uso:
Datos limitados de uso a series de casos, aunque parece ser efectivo en tratamientos refractarios a vancomicina.

I. Datos de seguridad:
Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado. El colirio de linezolid es bien tolerado y menos tóxico para la superficie ocular que la vancomicina tópica.

J. Otros datos de interés:
Solución transparente entre incolora y ligeramente parduzca con un intervalo de pH de 4,6-5,0 y una osmolalidad entre 280-340 mOsm/kg. Contiene 0,38 mg/ml de sodio y 45,7 mg/ml de glucosa. Químicamente incompatible con ceftriaxona sódica.

K. Otras alternativas de formulación:
Linezolid 1mg/ml diluido con suero salino fisiológico.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Slover CM, Sheth V, Danziger LH, Tu E, Fiscella RG. Evaluation of Topical Linezolid (LN), Daptomycin (DP), and Tigecycline (TG) Compared to Vancomycin (VN) in a Rabbit (RB) Model of Streptococcus pneumoniae (SP) Corneal Ulceration (CU). Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 May 10;48(13):4744–4744.*
2. *Tu EY, Jain S. Topical Linezolid 0.2% for the Treatment of Vancomycin-Resistant or Vancomycin-Intolerant Gram-Positive Bacterial Keratitis. Am J Ophthalmol. 2013 Jun 1;155(6):1095–1098.e1.*
3. *Saleh M, Jehl F, Dory A, Lefevre S, Prevost G, Gaucher D, et al. Ocular penetration of topically applied linezolid in a rabbit model. J Cataract Refract Surg. 2010 Mar 1;36(3):488–92.*
4. *Perez Huertas et al., Estabilidad de una formulación de linezolid en colirio, Comunicación a 59 Congreso Sefh, Valladolid, 2014.*

OXACILINA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 15 ml
Oxacilina sódica vial 1 g	1 vial
Suero fisiológico	14,7 ml

1. Reconstituir la oxacilina sódica con 6,7 ml de suero fisiológico.
2. Agitar hasta la completa disolución del polvo.
3. Cargar el contenido del vial en una jeringa de 20 ml y completar con 8 ml de suero fisiológico.
4. Agitar para homogeneizar la solución.
5. Envasar y etiquetar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Oxacilina 66 mg/ml colirio, 15 ml.
- Composición:
  - · Oxacilina sódica.
  - · Suero fisiológico.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 4 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

7 días refrigerados, 4 días a temperatura ambiente.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

El volumen de desplazamiento del polvo es de 0,3 ml/g. Si se parte de principio activo no estéril es necesario realizar filtración esterilizante.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Bioquim S.A., Deltapharma S.L.

G. Uso principal:

Tratamiento de queratitis por microorganismos susceptibles, principalmente cocos grampositivos y gramnegativos aerobios y algunos bacilos grampositivos aerobios y anaerobios.

H. Datos de uso:

Penicilina resistente a penicilinasa, no muy frecuentemente utilizada.

I. Datos de seguridad:

No se han encontrado estudios de toxicidad preclínica o clínica de esta formulación.

J. Otros datos de interés:

Rango de pH de oxacilina sódica en suero fisiológico de 7,7 a 7,9. Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado.

K. Otras alternativas de formulación:

Se puede utilizar agua para inyección o lágrima artificial como vehículo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations. 1 edition. Washington, D.C: American Pharmacists Association; 2013.*
2. *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.*

PENICILINA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	100.000 ui/ml	333.000 ui/ml
Penicilina G sódica vial	1 MU	5 MU
Agua para inyección	10 ml csp	13 ml csp

1. Reconstituir el vial de penicilina con API.
2. Mezclar sin agitar hasta completa disolución.
3. Cargar y transferir el contenido al envase a través de un filtro de 5 µm.
4. Etiquetar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II.

C. Etiquetado:

- Penicilina G 100.000 UI/ml /333.000 UI/ml colirio, 10/13 ml.
- Composición:
  - · Penicilina G sódica 1/5 MU.
  - · Agua para inyección csp 10/13 ml.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

3 días refrigerado.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

El volumen de desplazamiento del polvo es de 0,4 ml/MU.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Penibiot® Laboratorios Normon, Penilevel® Laboratorios Ern, Sodiopen® Laboratorio Reig Jofre.

G. Uso principal:

Tratamiento de infecciones oculares y úlceras corneales por microorganismos sensibles, tales como *Streptococcus spp* no productores de penicilinasas, *Staphylococcus spp* y *Neisseria gonorrhoeae*.

H. Datos de uso:

No administrar conjuntamente con aminoglucósidos o vancomicina, ya que pueden producirse fenómenos de inactivación o precipitación por diferencias de pH.

I. Datos de seguridad:

No se han encontrado datos de interés.

J. Otros datos de interés:

Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado. Rango de pH de máxima estabilidad 6,8-7. Altamente sensible a la hidrólisis se puede inactivar a pH por debajo de 5,5 o por encima de 8.

K. Otras alternativas de formulación:

Se ha descrito la formulación con Penicilina G potásica logrando una mayor estabilidad. En la bibliografía se ha descrito también la formulación con lágrimas artificiales.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Alonso Herreros JM. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. Díaz de Santos; 2003.*
2. *McElhiney LF. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations. 1 edition. Washington, D.C: American Pharmacists Association; 2013.*
3. *www.stabilis.org Fecha acceso último 12/09/2017.*
4. *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.*
5. *Kwok AK, Hui M, Pang CP, Chan RC, Cheung SW, Yip CM, Lam DS, Cheng AF. An in vitro study of ceftazidime and vancomycin concentrations in various fluid media: implications for use in treating endophthalmitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002 Apr;43(4):1182-8.*

PIPERACILINA TAZOBACTAM COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	12 mg/ml
	CANTIDAD PARA 15 ml
Piperacilina tazobactam 2g/0,25 g	1 vial
Suero fisiológico	15 ml

1. Reconstituir 2 g de piperacilina con 10 ml de suero fisiológico (200 mg/ml).
2. Cargar 0,9 ml de la solución de piperacilina-tazobactam.
3. Completar hasta 15 ml con suero fisiológico.
4. Cargar y transferir el contenido al envase a través de un filtro de 5 µm.
5. Etiquetar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II.

C. Etiquetado:

- Piperacilina 12 mg/ml colirio, 15 ml.
- Composición:
  - · Piperacilina tazobactam.
  - · Suero fisiológico.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

71 días congelado, 49 refrigerado y 7 a temperatura ambiente.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Una vez reconstituida la solución va de incolora a amarillo claro. El polvo puede oscurecerse como consecuencia de la exposición a la luz sin que esto afecte a su potencia. Si se parte de principio activo no estéril es necesario realizar filtración esterilizante.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Eumedica Pharmaceuticals Industries, S.L., Sandoz Industrial Products, S.A.

G. Uso principal:

Antibiótico betalactámico utilizado por vía tópica oftálmica principalmente para el tratamiento de queratitis por *Pseudomonas aeruginosa*.

H. Datos de uso:

El uso del colirio de piperacilina/tazobactam se ha descrito en una serie de 3 casos clínicos en la que no se hace referencia a la formulación[3]. No administrar conjuntamente con aminoglucósidos o vancomicina ya que pueden producirse fenómenos de inactivación o precipitación por diferencias de pH.

I. Datos de seguridad:

No se han encontrado datos de interés.

J. Otros datos de interés:

El rango de pH va de 5,5 a 7,5. No se dispone de piperacilina sin tazobactam. Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado.

K. Otras alternativas de formulación:

Se ha descrito la formulación utilizando API y glucosa 5% como diluyentes. También se ha descrito el uso del colirio de piperacilina tazobactam a una concentración de 6 mg/ml.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations. 1 edition. Washington, D.C: American Pharmacists Association; 2013.*
2. *Alonso Herreros JM. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. Díaz de Santos; 2003.*
3. *Chew FL1, Soong TK, Shin HC, Samsudin A, Visvaraja S. Topical piperacillin/tazobactam for recalcitrant pseudomonas aeruginosa keratitis. J Ocul Pharmacol Ther. 2010 Apr;26(2):219-22.*
4. *Kwok AK, Hui M, Pang CP, Chan RC, Cheung SW, Yip CM, Lam DS, Cheng AF. An in vitro study of ceftazidime and vancomycin concentrations in various fluid media: implications for use in treating endophthalmitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002 Apr;43(4):1182-8.*

POLIMIXINA B COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	1 MG/ML (10.000 ui/ml)	5 mg/ml (50.000 ui/ml)
	CANTIDAD PARA 10 ML	CANTIDAD PARA 10 ML
Polimixina B sulfato	10 mg	50 mg
Agua para inyección	10 ml	10 ml

1. Pesar la cantidad necesaria de polimixina B sulfato.
2. Reconstituir con 10 ml de agua para inyección.
3. Cargar y transferir el contenido al envase a través de un filtro de 0,22 µm.
4. Envasar y etiquetar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible de 10ml con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Polimixina B 1-5 mg/ml colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Polimixina B sulfato.
  - · Agua para inyección.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

30 días refrigerado.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

El rango de pH de máxima estabilidad para polimixina en solución acuosa va de 5 a 7,5.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Fagron. Polimixina B Sulfato (10.000 UI equivalen a 1 mg).

G. Uso principal:

Utilizado por vía tópica oftálmica principalmente para el tratamiento de queratitis por *Pseudomonas aeruginosa*.

H. Datos de uso:
Utilizada habitualmente en combinación con presentaciones comerciales.

I. Datos de seguridad:
Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado.

J. Otros datos de interés:
Existe una presentación comercial extranjera que también contiene Trimetropim (Polytrim®).

K. Otras alternativas de formulación: existen presentaciones comerciales en combinación.

BIBLIOGRAFÍA:
1. *McElhiney LF. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations. 1 edition. Washington, D.C: American Pharmacists Association; 2013.*
2. *https://www.drugs.com/mtm_esp/polytrim.html. (Fecha último acceso 04/12/2017).*

TOBRAMICINA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ml
Tobramicina 100 mg/2 ml vial	3 ml
Agua para inyección	10 ml csp

1. Tomar 3 ml del vial de tobramicina en una jeringa de 10 ml, y completarla con API hasta 10 ml.
2. Mezclar suavemente.
3. Acoplar un filtro de 5 µm y traspasar la mezcla a un frasco de colirios estéril.
4. Cerrar y etiquetar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Tobramicina 15 mg/ml colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Tobramicina (contiene metabisulfito de sodio, fenol, edetato disódico y ácido sulfúrico).
  - · Agua para inyección.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

Esta fórmula magistral tiene un plazo de validez de 28 días desde su elaboración refrigerada (4-8ºC).

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Si se parte de principio activo no estéril es necesario realizar filtración esterilizante. Tener en cuenta que cuando se parte de la solución oftálmica comercial o cuando se utilizan lágrimas artificiales como diluyentes pueden contener conservantes no adecuados para determinadas situaciones clínicas. Si se quiere alargar el tiempo de uso por contener conservantes se debe comprobar que la concentración de estos en la solución final sea eficaz. Además recordar que es necesario declarar todos los excipientes utilizados en las preparaciones oftálmicas. El colirio contiene metabisulfito de sodio (E-223), fenol, edetato disódico, ácido sulfúrico por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes alérgicos.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Normon, Braun.

G. Uso principal:

Antibiótico aminoglucósido bactericida de amplio espectro. Actúa principalmente sobre las células bacterianas por inhibición de la síntesis y unión de los polipéptidos en el ribosoma. La tobramicina por vía tópica oftálmica se emplea para el tratamiento de infecciones bacterianas del ojo causadas por bacterias sensibles, o previsiblemente sensibles a tobramicina. La posología varía en función de la gravedad de la infección.

H. Datos de uso:

No administrar conjuntamente con colirios de cefalosporinas, espaciar al menos 15 minutos.

I. Datos de seguridad:

Se sabe que los aminoglucósidos son tóxicos para el epitelio corneal, una toxicidad relacionada con la dosis, la concentración y la frecuencia de administración que de forma general no limita su uso.

J. Otros datos de interés:

El pH de la solución va de 6 a 8. Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado.

K. Otras alternativas de formulación:

Se han descrito alternativas de preparación añadiendo tobramicina al colirio comercial o utilizando lágrimas artificiales. Sin embargo, no se dispone de estudios de estabilidad de estas formulaciones.

Bibliografía:

1. *McElhiney LF. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations. 1 edition. Washington, D.C: American Pharmacists Association; 2013.*
2. *Alonso Herreros JM. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. Díaz de Santos; 2003.*
3. *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 48, no. 3 (1991): 507-9.*
4. *Arici MK, Sümer Z, Güler C, Elibol O, Saygi G, Cetinkaya S.. In Vitro Potency and Stability of Fortified Ophthalmic Antibiotics. Aust N Z J Ophthalmol 27, no. 6 (1999): 426-30.*

VANCOMICINA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ML
Vancomicina hidrocloruro vial	500 mg
BSS® (Balanced salt solution)	10 ml

1. Reconstituir el vial de vancomicina 500 mg con 10 ml de BSS. Agitar hasta completa disolución.
2. Cargar en una jeringa estéril de 10 ml, acoplar el filtro de 5 µm.
3. Envasar, previa filtración, en un frasco cuentagotas.
4. Cerrar y etiquetar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible de 10ml con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Vancomicina 50 mg/mL colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Vancomicina hidrocloruro.
  - · BSS.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

Conservar en nevera protegido de la luz. Estabilidad en estas condiciones superior a 4 semanas, sin embargo no se recomienda conservar más de 7 días por riesgo de contaminación microbiológica. Cuando se utiliza cloruro sódico como diluyente la estabilidad descrita es de 45 días refrigerado o 15 días a temperatura ambiente. Si se utiliza como diluyente glucosa 5%, el plazo de validez es de 30 días desde su elaboración conservada en nevera (4-8ºC) y 6 meses en congelador (-20ºC).

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Si se parte de principio activo no estéril se debe realizar filtración esterilizante (filtro 0,22 µm). Tener en cuenta que cuando se utilizan lágrimas artificiales como diluyentes pueden contener conservantes. Si se quiere alargar el tiempo de uso por contener conservantes se debe comprobar que la concentración de estos en la solución final sea eficaz. Además, recordar que es necesario declarar todos los excipientes utilizados en las preparaciones oftálmicas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:
Normon, Braun.

G. Uso principal:
La vancomicina es un antibiótico con acción bactericida perteneciente al grupo de los glucopéptidos. Actúa fundamentalmente sobre cocos grampositivos, tanto aerobios como anaerobios. La vancomicina por vía tópica oftálmica se emplea para tratar infecciones localizadas en el ojo, como es el caso de queratitis y endoftalmitis bacterianas, de forma empírica o provocada por bacterias sensibles a este antibiótico. La posología varía en función de la gravedad de la infección. La posología habitual durante los primeros días de tratamiento es de 1 gota cada hora.

H. Datos de uso:
No administrar conjuntamente con colirios de cefalosporinas, espaciar al menos 15 minutos.

I. Datos de seguridad:
Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado.

J. Otros datos de interés:
El producto final es un líquido trasparente e incoloro, libre de partículas en suspensión El pH de la preparación es de 3,72–3,77 y la osmolaridad de aproximadamente 350 mOsm/L.

K. Otras alternativas de formulación:
Se han descrito alternativas de preparación utilizando lágrimas artificiales. Sin embargo, se han descrito problemas de solubilidad de la vancomicina con algunas de ellas. Así mismo se han descrito formulaciones utilizando glucosa 5%, BSS o API. Por otro lado, también existen descritas concentraciones menores como la de 25 mg/ml.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Chédru-Legros V, Fines-Guyon M, Chérel A, Perdriel A, Albessard F, Debruyne D, Mouriaux F. In Vitro Stability of Fortified Ophthalmic Antibiotics Stored at -20 Degrees C for 6 Months. Cornea 29, no. 7 (2010): 807-11.*
2. *McElhiney, Linda F. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations, Edited by American Pharmacist Association. 259, 2013.*
3. *Alonso Herreros JM. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. Díaz de Santos; 2003.*
4. *Karampatakis V, Papanikolaou T, Giannousis M, et al. Stability and antibacterial potency of ceftazidime and vancomycin eyedrops reconstituted in BSS ® against Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus. Acta Ophthalmol (Copenh). 2009;87(5):555-558. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01306.x*

VANCOMICINA CON AMIKACINA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ml
Amikacina 250 mg/ml vial	0,8 ml
Vancomicina 100 mg/ml vial	5 ml
API	4,2 ml

1. Reconstituir el vial de vancomicina 500 mg con 5 ml de API y agitar hasta completa disolución.
2. Cargar en una jeringa estéril de 10 ml.
3. Añadir 0,8 ml de Amikacina 250 mg/ml y completar hasta 10 ml con API.
4. Homogeneizar la solución.
5. Envasar, previa filtración con un filtro de 5 µm, en un frasco cuentagotas.
6. Cerrar y etiquetar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible de 10ml con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Vancomicina 5% Amikacina 2% colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Vancomicina 500 mg.
  - · Amikacina 200 mg.
  - · Agua para inyección csp 10 ml.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

Conservar en nevera protegido de la luz. Esta fórmula magistral tiene un plazo de validez de 14 días desde su elaboración conservada en nevera.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Si se parte de principio activo no estéril se debe realizar filtración esterilizante (filtro 0,22 µm).

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Normon, Braun.

G. Uso principal:

La combinación de vancomicina y amikacina se utiliza para obtener un amplio espectro en el tratamiento de queratitis en situaciones en las que sea necesario facilitar la adherencia del paciente. La posología varía en función de la gravedad de la infección. La posología habitual durante los primeros días de tratamiento es de 1 gota cada hora.

H. Datos de uso:

No administrar conjuntamente con colirios de cefalosporinas, espaciar al menos 15 minutos ya que se forma un precipitado que puede dañar el epitelio corneal[3].

I. Datos de seguridad:

Un estudio clínico ha mostrado que la combinación presenta una buena tolerancia, facilita la adherencia de los pacientes y evita el efecto de lavado[4].

J. Otros datos de interés:

El producto final es un líquido trasparente e incoloro, libre de partículas en suspensión. El pH de la preparación es de 5 – 5,2 y la osmolaridad de aproximadamente 193-202 mOsm/L. Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado.

K. Otras alternativas de formulación:

No descritas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney, Linda F. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations, Edited by American Pharmacist Association. 259, 2013.*
2. *Lin JM, Tsai YY, Fu YL. The fixed combination of fortified vancomycin and amikacin ophthalmic solution--VA solution: in vitro study of the potency and stability. Cornea. 2005 Aug;24(6):717-21.*
3. *Raju B, Bali T, Thiagarajan G, Rao V, Das T, Sharma S. Physicochemical properties and antibacterial activity of the precipitate of vancomycin and ceftazidime: implications in the management of endophthalmitis. Retina. 2008 Feb;28(2):320-5.*
4. *Chiang CC1, Lin JM, Chen WL, Chiu YT, Tsai YY. Comparison of topical fixed-combination fortified vancomycin-amikacin (VA solution) to conventional separate therapy in the treatment of bacterial corneal ulcer. Eye (Lond). 2009 Feb;23(2):294-8.*

CAPÍTULO 3

ELABORACIÓN DE COLIRIOS ANTIFÚNGICOS

Victoria Díaz Tomé | Ana Cristina Riestra | Francisco J. Otero Espinar

1. INTRODUCCIÓN

La queratitis fúngica representa una de las formas más difíciles de queratitis infecciosa debido a su difícil diagnóstico y a la dificultad de obtención de preparaciones antifúngicas tópicas que sean tan efectivas como los antibióticos tópicos. Las queratitis fúngicas están producidas por hongos filamentosos (*Fusarium* spp y *Aspergilus* spp son los más habituales) y levaduras (*Candida albicans*) [1,2]. Son más frecuentes en regiones subdesarrolladas tropicales con clima cálido, como India o Nigeria (entre otros), aunque también se dan casos en países desarrollados sobre todo por el mal uso de lentes de contacto [3], ojo seco, uso prolongado de esteroides tópicos y en pacientes inmunocomprometidos.

El factor de riesgo más habitual para contraer una queratitis fúngica por hongos filamentosos son los traumatismos con vegetales [4]; las producidas por levaduras, son más frecuentes cuando hay una lesión corneal preexistente. Los pacientes con queratitis fúngica tienden a tener menos signos y síntomas inflamatorios durante el periodo inicial que aquellos con queratitis bacteriana. El agente infeccioso y el estadio de la enfermedad son los que determinan la apariencia clínica.

Se han probado muchas sustancias químicas para el tratamiento de la queratitis fúngica, desde antisépticos a antibióticos, pero actualmente sólo 3 grupos de compuestos se han convertido en los fármacos principales para el tratamiento de la queratitis fúngica: los polienos, los azoles y las pirimidinas.

De los polienos los más utilizados son la natamicina (disponible para aplicación tópica como medicamento extranjero llamado Natacyn®) y la anfotericina B, el cual fue el primer agente antifúngico con amplio expectro descubierto [5].

Los azoles se introdujeron en el tratamiento antifúngico como alternativa a la anfotericina B ya que presentan amplios espectros de acción y menos efectos adversos. Se clasifican en imidazoles (miconazol, econazol, ketoconazol) y triazoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol).

De las pirimidinas la 5-fluorocitosina (flucitosina) es el primer antineoplásico de síntesis con actividad antifúngica.

2. TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

Los tratamientos específicos se deben dirigir por antifúngigrama. En la siguiente tabla se recogen las sensibilidades más habituales de los antífungicos oculares tópicos actualmente disponibles:

GRUPO	PRINCIPIO ACTIVO	PATÓGENO	MEDICAMENTOS OFTÁLMICOS EXTRANJEROS	FORMULACIONES MAGISTRALES
Polienos	**Natamicina**	*Candida* spp *Fusarium* spp *Aspergillus* spp *Penicillium marneffei* *Criptococus* spp	Natacyn® (EE.UU)	-
	Anfotericina B	*Candida* spp *Aspergillus* spp *Fusarium* spp (susceptibilidad variable) *Pseudoallescheria boydii*	-	0,15%-0,2%
Imidazoles	**Miconazol**	*Candida* spp *Aspergillus* spp *Scedosporium* spp *Fusarium* spp (susceptibilidad variable)	-	1%
	Econazol	*Aspergillus* spp *Fusarium* spp *Candida* spp *(susceptibilidad variable)*	Aurozole® (India)	0,2%
	Ketoconazol	*Candida* spp *Aspergillus flavus* *Curvularia* spp *Pseudoallescheria boydii*	-	-
Triazoles	**Itraconazol**	*Aspergillus* spp (susceptibilidad variable) *Candida* spp *Curvularia* spp (susceptibilidad variable)	Itral® Entozole®	-
	Fluconazol	*Candida* spp	Zocon® (India)	0,2%
	Voriconazol	*Candida* spp *Aspergillus* spp *Fusarium* spp *Scedosporium* apiospermun *Paelcilomyces* spp *Curvularia* spp *Acremonium* spp *Criptococcus neoformans*	Vozole® (India)	1%
Pirimidinas	**5-Flucitosina**	*Candida* spp *Cryptococcus* spp	-	1% (siempre en combinación con anfotericina B)

3. TRATAMIENTOS EN INVESTIGACIÓN

Actualmente, existen muchas líneas de investigación para mejorar el tratamiento de las queratitis fúngicas. Estos estudios se centran principalmente en mejorar las formulaciones disponibles hasta ahora, incrementando el tiempo de permanencia ocular (mediante hidrogeles) [6, 7] o disminuyendo los efectos adversos que provocan las formulaciones realizadas a partir de formulaciones parenterales.

También existen líneas de investigación que se centran en el estudio de nuevos fármacos antifúngicos eficaces en patologías resistentes a los antifúngicos habituales como puede ser el posaconazol [8] o en antifúngicos con espectros de acción similares a los fármacos más usados [9].

BIBLIOGRAFÍA

1. Gower, E. W. et al. Trends in Fungal Keratitis in the United States, 2001 to 2007. Ophthalmology 117, 2263–2267 (2010).

2. Passos, R. M., Cariello, A. J., Yu, M. C. Z. & Höfling-Lima, A. L. Microbial keratitis in the elderly: a 32-year review. Arq. Bras. Oftalmol. 73, 315–319 (2010).

3. Iyer, S. A., Tuli, S. S. & Wagoner, R. C. Fungal Keratitis: Emerging Trends and Treatment Outcomes: Eye Contact Lens Sci. Clin. Pract. 32, 267–271 (2006).

4. Dóczi, I., Gyetvai, T., Kredics, L. & Nagy, E. Involvement of Fusarium spp. in fungal keratitis. Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 10, 773–776 (2004).

5. Gubert Müller, G., Kara-José, N. & Silvestre de Castro, R. Antifungals in eye infections: Drugs and routes of administration. Rev. Bras. Oftalmol. 72, 132–141 (2013).

6. Pawar, P. et al. Hp--CD-Voriconazole In Situ Gelling System for Ocular Drug Delivery: In Vitro, Stability, and Antifungal Activities Assessment, Hp--CD-Voriconazole In Situ Gelling System for Ocular Drug Delivery: In Vitro, Stability, and Antifungal Activities Assessment. BioMed Res. Int. BioMed Res. Int. 2013, 2013, e341218 (2013).

7. Victoria Díaz-Tomé, Andrea Luaces-Rodríguez & Anxo Fernández-Ferreiro. Ophthalmic econazole hydrogels for the treatment of fungal keratitis. J. Pharm. Sci.. In Press (2017).

8. Tu, E. Y. et al. Successful Treatment of Resistant Ocular Fusariosis With Posaconazole (SCH-56592). Am. J. Ophthalmol. 143, 222–227.e1 (2007).

9. Prajna, N. V., John, R. K., Nirmalan, P. K., Lalitha, P. & Srinivasan, M. A randomised clinical trial comparing 2% econazole and 5% natamycin for the treatment of fungal keratitis. Br. J. Ophthalmol. 87, 1235–1237 (2003).

MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIFÚNGICAS

ANFOTERICINA DESOXICOLATO COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 20 ml		
	0,05%	0,15%	0,5%*
Anfotericina B desoxicolato 5 mg/ml	2 ml	6 ml	1 vial
Agua para inyección	18 ml	14 ml	-

1. Reconstituir el vial de 50 mg de anfotericina B con 10 ml de API para lorgar una concentración de 5 mg/ml (0,5%). Agitar suavemente el vial de anfotericina B hasta que no se observe ningún precipitado amarillo en el fondo del vial.
2. Medir con una jeringa estéril (Jeringa A), el volumen correspondiente del vial de anfotericina reconstituido para que se adecue a los volúmenes indicados.
3. Con otra jeringa (Jeringa B) se toma el volumen de API indicado en la tabla.
4. *Para la preparación de la concentración de 0,5% (5 mg/ml) se procederá exclusivamente a envasar el contenido del vial en un frasco estéril con cuentagotas.
5. Se toma aire en la jeringa B y se pasan los mililitros correspondientes de anfotericina B desde la jeringa A a la B.
6. Mezclar el agua y la anfotericina B homogéneamente haciendo rotar la jeringa.
7. Añadir a cada frasco de colirio, previa filtración mediante un filtro de 5 µm.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible de 10 ml con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Anfotericina B desoxicolato (especificar según concentración) colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Anfotericina B.
  - · Agua para inyección.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.

- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La formulación descrita con agua para inyección presenta una estabilidad de 7 días refrigerado. La solución oftálmica de amfotericina B formulada con una solución de dextrosa al 5 % asépticamente preparada envasada en botellas de polietileno de baja densidad puede almacenarse de manera segura durante 120 días sin abrir a 4 ° C y protegida de la luz; durante 16 días cuando se almacena a 22 ° C protegida de la luz y durante 13 días cuando se almacena a 22 ° C y se expone a la luz.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

No sustituir el agua para inyección por soluciones de cloruro sódico ya que la anfotericina B es incompatible con soluciones que contienen cloruros.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Amphotericin x-gen 50 mg (Medicamento extranjero).

G. Uso principal:

Polieno macrólido con acción antifúngica de amplio espectro muy efectivo en la mayoría de las especies de *Candida* así como frente a hongos filamentosos como *Aspergillus* spp. Se considera el fármaco de primera elección en casos de infección por *Candida* spp.

H. Datos de uso:

El tratamiento combinado con voriconazol tópico ha sido más eficaz en queratitis causadas por *Scedosporium apiospermum*.

I. Datos de seguridad:

Concentraciones superiores a 1,5 mg/ml pueden presentar problemas de tolerancia. Se ha utilizado en forma de ungüento mostrando alta tolerabilidad.

J. Otros datos de interés:

Se han descrito preparaciones con una concentración del 0,2%. Se recomiendan frecuentes raspados corneales debido a que el gran tamaño de la molécula impide la penetración corneal.
Existen cuatro tipos diferentes de anfotericina de uso comercial: anfotericina B desoxicolato, anfotericina B en dispersión coloidal, anfotericina B en complejo lipídico y la anfotericina B liposomal.

K. Otras alternativas de formulación:

Podría utilizarse el polvo para realizar la formulación. El principio activo lo distribuye Acofarma, Fagron, Sigma Aldrich así como ND Pharma and Biotech. Por otra parte, indicar que también se ha descrito su formulación con dextrosa en vez de API.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Gubert Müller, G., Kara-José, N. & Silvestre de Castro, R. Antifungals in eye infections: Drugs and routes*

of administration. Rev. Bras. Oftalmol. 72, 132–141 (2013).

2. *McElhiney, L. F. Compounding guide for ophthalmic preparations. (American Pharmacists Association, 2013).*
3. *Herreros, J. M. A. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. (Ediciones Díaz de Santos, 2003).*
4. *AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador principal. Available at: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do. (Accessed: 16th November 2017)*
5. *L. Brunton. Las bases farmacológicas de la terapéutica. (Mc Graw Hills, 2011).*
6. *Hirose, H., Terasaki, H., Awaya, S. & Yasuma, T. Treatment of Fungal Corneal Ulcers With Amphotericin B Ointment. Am. J. Ophthalmol. 124, 836–838 (1997).*
7. *Amphotericin B 2-mg/mL Ophthalmic Solution. IJPC Available at: http://www.ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=894. (Accessed: 11th November 2017).*
8. *Fadzillah, M.-T., Ishak, S.-R. & Ibrahim, M. Refractory Scedosporium apiospermum Keratitis Successfully Treated with Combination of Amphotericin B and Voriconazole. Case Rep. Ophthalmol. Med. 2013, 413953 (2013).*
9. *Peyron, F. et al. Stability of amphotericin B in 5% dextrose ophthalmic solution. Int. J. Pharm. Compd. 3, 316–320 (1999).*

ANFOTERICINA B LIPOSOMAL COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ml
Anfotericina B. Polvo para dispersión para perfusión 5 mg/ml	50 mg
Agua para inyección, sin conservantes.	10 ml

1. Reconstituir el vial de anfotericina B con la cantidad suficiente de agua estéril para inyección para preparar una concentración de 5 mg/ml.
2. Retirar los 10 ml de la solución de anfotericina con una jeringuilla estéril y añadirlo a un frasco topacio con gotero, filtrado previamente el contenido por un filtro de 5 µm.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible de 10 ml con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Anfotericina B liposomal 0,5% colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Anfotericina B liposomal.
  - · Agua para inyección.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

180 días refrigerado (preferiblemente) o a temperatura ambiente.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

No sustituir el agua para inyección por soluciones de cloruro sódico ya que la anfotericina B es incompatible con soluciones que contienen cloruros. La solución de anfotericina B liposomal no debería ser filtrada por un filtro con diámetro de poro menor de 1 µm dado que podría perder parte de la actividad.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Ambisome® 50 mg de Anfotericina B liposomal/vial. Gilead Sciences, S.L.

G. Uso principal:

Polieno macrólido con acción antifúngica de amplio espectro en forma de liposomas. Útil en infecciones fúngicas que son resistentes a la anfotericina B convencional.

H. Datos de uso:

En casos clínicos de queratitis fúngica por *Fusarium solani* en los que el tratamiento con anfotericina B deoxicolato no fue eficaz, el uso combinado de anfotericina B liposomal tópica con voriconazol tópico resolvió la infección.

I. Datos de seguridad:

La toxicidad de la anfotericina B liposomal, en concreto, la opacidad vitreal y el daño de la retina es menor que con la sal de anfotericina B.

J. Otros datos de interés:

Existen cuatro tipos diferentes de anfotericina de uso comercial: anfotericina B desoxicolato, anfotericina B en dispersión coloidal, anfotericina B en complejo lipídico y la anfotericina B liposomal.

K. Otras alternativas de formulación:

No descritas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney, L. F. Compounding guide for ophthalmic preparations. (American Pharmacists Association, 2013).*
2. *Herreros, J. M. A. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. (Ediciones Díaz de Santos, 2003).*
3. *AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador principal. Available at: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do. (Accessed: 16th November 2017).*
4. *Morand, K. et al. Liposomal amphotericin B eye drops to treat fungal keratitis: Physico-chemical and formulation stability. Int. J. Pharm. 344, 150–153 (2007).*
5. *Bes, D., Sberna, N. & Rosanova, M. Ventajas y desventajas de los distintos tipos de anfotericina en pediatría: revisión de la bibliografía. Arch. Argent. Pediatría 110, 46–51 (2012).*
6. *Touvron, G. et al. [Successful treatment of resistant Fusarium solani keratitis with liposomal amphotericin B]. J. Fr. Ophtalmol. 32, 721–726 (2009).*

ECONAZOL COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ml
Econazol nitrato, polvo	0,02 g
α-ciclodextrina	1,5 g
Ácido Hialurónico	0,04 g
Agua estéril para inyección	10 ml csp

1. Pesar 1,5 g de α-ciclodextrina en un vaso de precipitados.
2. Añadir 8 ml de API y agitar mediante agitación magnética a 40ºC hasta la completa disolución de la ciclodextrina.
3. Añadir 0,02 g de econazol nitrato y agitar hasta su completa disolución.
4. Añadir 0,04 g de hialuronato de sodio y agitar hasta su completa disolución.
5. Añadir disolución en un matraz aforado y enrasar hasta 10 ml.
6. Filtrar por un filtro de 0,22 µm y envasar en frasco topacio estéril.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible de 10 ml con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Econazol 0,2% colirio, 10ml.
- Composición:
  - · Econazol.
  - · Agua estéril para inyección.
  - · α-ciclodextrina.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

4 meses independientemente de la temperatura. Estudio realizado a 25ºC y 4ºC.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

La formulación es incompatible con soluciones salinas como BSS® debido a la solubilidad del fármaco.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Econazol nitrato (Acofarma Distribución S.A, Fagron Ibérica S.A.U, Sigma Aldrich), α-ciclodextrina (Cavamax ® W6, Wacker Chemie AG 972.8436 g/mol, Sigma Aldrich), Hialuronato de sodio (Acofarma Distribución, Fagron Ibérica, Sigma Aldrich).

G. Uso principal:

Antifúngico azólico (imidazol) con estructura similar al miconazol con amplio espectro de acción frente a levaduras (*Candida* spp) y hongos filamentosos (*Aspergillus* spp y *Fusarium* spp).

H. Datos de uso:

Varios estudios demuestran la eficacia del econazol en el tratamiento de úlceras por hongos filamentosos. Otros estudios han concluido que puede ser menos efectivo que otros azoles en queratitis fúngicas producida por *Candida* spp. El uso de una pomada de econazol en un ensayo clínico ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de queratomicosis así como su uso como profilaxis en úlceras corneales traumáticas.

I. Datos de seguridad:

La administración tópica oftálmica del econazol se ha asociado con irritación ocular. Estudios de citotoxicidad celular han mostrado mayor toxicidad que otros antifúngicos oftálmicos como voriconazol y fluconazol, por lo que su uso debería restrigirse a casos en los que los anteriores no han sido suficientes.

J. Otros datos de interés:

Un estudio ha comparado la natamicina con el econazol mostrando eficacias similares entre ambos fármacos.

K. Otras alternativas de formulación:

Existe una formulación oftálmica de econazol comercializada en India: Aurozole® Eye Drops, Econazol 2% (5ml); Aurolab.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Díaz-Tomé, V. Diseño de hidrogeles oftálmicos conteniendo antifúngicos destinados al tratamiento de la queratitis fúngica. Trabajo Fin de Grado. Universidad de Santiago de Compostela. (2016).*
2. *Díaz-Tomé, V. et al. Ophthalmic Econazole Hydrogels for the Treatment of Fungal Keratitis. J. Pharm. Sci. 107, 1342–1351 (2018).*
3. *Arora, I., Kulshrestha, O. P. & Upadhaya, S. Treatment of fungal corneal ulcers with econazole. Indian J. Ophthalmol. 31, 1019 (1983).*
4. *Martin, M. J., Rahman, M. R., Johnson, G. J., Srinivasan, M. & Clayton, Y. M. Mycotic keratitis: susceptibility to antiseptic agents. Int. Ophthalmol. 19, 299–302 (1995).*
5. *Thomas, P. A. Fungal infections of the cornea. Eye Lond. Engl. 17, 852–862 (2003).*
6. *Mahashabde, S., Nahata, M. C. & Shrivastava, U. A comparative study of anti-fungal drugs in mycotic corneal ulcer. Indian J. Ophthalmol. 35, 149–152 (1987).*
7. *Prajna, N. V., John, R. K., Nirmalan, P. K., Lalitha, P. & Srinivasan, M. A randomised clinical trial comparing 2% econazole and 5% natamycin for the treatment of fungal keratitis. Br. J. Ophthalmol. 87, 1235–1237 (2003).*

FLUCONAZOL COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ml
Fluconazol 2 mg/ml solución para perfusión 50 ml	10 ml

1. Bajo cabina de flujo laminar recoger el contenido de un vial con una jeringa estéril.
2. Añadir a cada frasco estéril 10 ml de colirio, siendo este filtrado previamente por un filtro de 5 µm.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible de 10 ml con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Fluconazol 0,2% colirio, 10ml.
- Composición:
  - · Fluconazol.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

30 días, aunque la ausencia de conservantes hace recomendable que se limite su uso a 7 días después de su primera utilización.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Existe la posibilidad de elaborarlo a partir del principio activo puro, pero el procedimiento es más laborioso.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Diflucan 2 mg/ml solución para perfusión. Vinci Farma S.A. Hay varios laboratorios en España que elaboran genéricos de fluconazol 2 mg/ml para perfusión como Normon o Braun.

G. Uso principal:

Antifúngico del grupo de los imidazoles (triazólico) eficaz frente a *Candida* spp y *Cryptococcus* spp, entre otros.

H. Datos de uso:

Clínicamente ha mostrado unos resultados excelentes en queratitis con lesiones profundas por *Candida* natamicina-resistente y miconazol-resistente.

Recientes estudios han demostrado que el tratamiento combinado de fluconazol tópico con inyecciones intraestromales de anfotericina B puede proporcionar una buena respuesta en el tratamiento de casos resistentes de queratitis fúngica, presentando efectos antifúngicos altamente potentes, un período de recuperación más corto y toxicidad corneal reducida. El tratamiento combinado es eficaz también con fluconazol oral.

I. Datos de seguridad:

Aunque presenta un buen perfil de seguridad puede aparecer hepatotoxicidad, trastornos gastrointestinales y toxicidad hematológica.

J. Otros datos de interés:

Presenta una buena penetración corneal con el epitelio intacto debido a su bajo peso molecular.

K. Otras alternativas de formulación:

Se podría realizar la formulación a partir del polvo, pero hay que tener en cuenta la solubilidad. Se han descrito formulaciones más concentradas de fluconazol solubilizado con ciclodextrinas (10 mg/ml), que han mostrado seguridad y eficacia en estudios *in vitro,* sin embargo aún no han sido utilizadas en la práctia clínica. El polvo se puede obtener en: Acofarma Distribución S.A. Fagron Ibérica S.A.U. Existe una formulación oftálmica comercializada en India: Zocon® Eye Drops, Fluconazol 0,3% (5ml); FDC Limited.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Fernández-Ferreiro A, González Barcia M, Gil Martínez M, Blanco Mendez J, Díaz L, J M, et al. Análisis de la toxicidad ocular de los colirios de voriconazol y fluconazol con HET-CAM. Farm Hosp. 2014 Aug;38(4):300–4.*
2. *Fernández-Ferreiro A, Bargiela NF, Varela MS, Martínez MG, Pardo M, Ces AP, et al. Cyclodextrin–polysaccharide-based, in situ-gelled system for ocular antifungal delivery. Beilstein J Org Chem. 2014 Dec 8;10(1):2903–11.*
3. *Díaz-Tomé V, Luaces-Rodríguez A, Silva-Rodríguez J, Blanco-Dorado S, García-Quintanilla L, Llovo-Taboada J, et al. Ophthalmic Econazole Hydrogels for the Treatment of Fungal Keratitis. J Pharm Sci. 2018 May;107(5):1342–51.*
4. *Herreros, J. M. A. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. (Ediciones Díaz de Santos, 2003).*
5. *McElhiney, L. F. Compounding guide for ophthalmic preparations. (American Pharmacists Association, 2013).*
6. *Fluconazole 0.2% Ophthalmic Solution. IJPC Available at: http://www.ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=899. (Accessed: 11th November 2017)*

7. *AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador principal. Available at: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do. (Accessed: 16th November 2017)*
8. *Abbasoglu, Ö. E., Hoşal, B. M., Şener, B., Erdemoglu, N. & Gürsel, E. Penetration of Topical Fluconazole into Human Aqueous Humor. Exp. Eye Res. 72, 147–151 (2001).*
9. *Pérez-Santonja JJ, Hervás-Hernandis JM. Queratitis infecciosas: fundamentos, técnicas diagnósticas y tratamiento. Ergon, 2006.*
10. *Nada, W. M., Al Aswad, M. A. & El-Haig, W. M. Combined intrastromal injection of amphotericin B and topical fluconazole in the treatment of resistant cases of keratomycosis: a retrospective study. Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ 11, 871–874 (2017).*
11. *Li, P.-H., Chen, C.-C. & Liou, S.-W. Candida parapsilosis keratitis treated successfully with topical and oral fluconazole. Taiwan J. Ophthalmol. 6, 155–157 (2016).*

VORICONAZOL COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 20 ml
Voriconazol 200mg polvo (Vfend® 200mg)	1 vial
Agua estéril para inyección, sin conservantes	19 ml

1. Reconstituir el vial de voriconazol inyectable con agua para inyectables para preparar la concentración deseada.
2. Recoger con una jeringa los 20 ml del vial reconstituido y pasarlos a un frasco estéril a través de un filtro de 5 µm.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible de 10 ml con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Voriconazol 1% colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Voriconazol.
  - · Agua estéril para inyección.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

Según el fabricante, la estabilidad del vial de voriconazol resuspendido es de tan sólo 24 horas refrigerado entre 2 y 8 ºC a no ser que la reconstitución se realice en condiciones asépticas controladas. Varios estudios han demostrado que la formulación oftálmica descrita con agua estéril para inyección tiene una estabilidad más elevada, describiendo estabilidades desde 30 días a 14 semanas en nevera, mientras que la misma formulación congelada a 20ºC mantiene la estabilidad hasta 90 días. Otras formulaciones basadas en hidrogeles con goma xantana a los que se les añadieron conservantes como EDTA y cloruro de benzalconio mantuvieron la estabilidad durante 2 años.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Esta solución es incompatible con soluciones alcalinas, sodio bicarbonato y soluciones electrolíticas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Vfend® 200 mg/vial. (Pfizer). Existe un gran número de laboratorios de genéricos que comercializan Voriconazol 200 mg/vial como Normon o Sandoz. La diferencia con el Vfend® radica principalmente en la ciclodextrina utilizada para solubilizar el fármaco. Para el Vfend® la ciclodextrina utilizada es la sulfo-butil-éter-β-ciclodextrina, mientras que en los genéricos se utiliza la hidroxi-propil-β-ciclodextrina.

G. Uso principal:

Antifúngico azólico (triazólico) de segunda generación derivado del fluconazol con amplio espectro de actividad frente a levaduras y hongos filamentosos incluso en los resistentes a anfotericina B, fluconazol e itraconazol.

H. Datos de uso:

Numerosos estudios han demostrado la eficacia del voriconazol en el tratamiento de la queratitis fúngica. En general, el tratamiento de la queratitis fúngica con voriconazol se lleva a cabo mediante una terapia combinada con otros antifúngicos (anfotericina, natamicina, fluconazol), o con antibióticos. La aplicación intravenosa, oral, o la inyección intravítrea con la aplicación tópica del voriconazol incrementa su concentración en el humor vítreo, por lo que el tratamiento que combina varias formas farmacéuticas resulta más eficaz.

I. Datos de seguridad:

El perfil de seguridad del voriconazol representa una mejora clara respecto a los efectos adversos de la anfotericina.

J. Otros datos de interés:

Se ha utilizado con éxito voriconazol tópico en el tratamiento de queratitis por *Acanthamoeba* resistente a clorhexidina. El pH del colirio de voriconazol al 1% es próximo a 7 y su osmolalidad de 562 mOsm/Kg.

K. Otras alternativas de formulación:

Se ha descrito otra formulación de voriconazol a una concentración de 10 µg/ml formulado con API y BSS®.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Fernández-Ferreiro A, González Barcia M, Gil Martínez M, Blanco Mendez J, Díaz L, J M, et al. Análisis de la toxicidad ocular de los colirios de voriconazol y fluconazol con HET-CAM. Farm Hosp. 2014 Aug;38(4):300–4.*
2. *Herreros, J. M. A. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. (Ediciones Díaz de Santos, 2003).*
3. *McElhiney, L. F. Compounding guide for ophthalmic preparations. (American Pharmacists Association, 2013).*
4. *Al-Ladrille, D. et al. Stability of extemporaneously prepared voriconazole ophthalmic solution. Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm. 66, 1478–1483 (2009).*

5. *Hari Prasad, S. M., Miele, W. F., Lin, T. K., Spinel, W. E. & Greybull, J. R. Voriconazole in the treatment of fungal eye infections: a review of current literature. Br. J. Ophthalmic. 92, 871–878 (2008).*
6. *Al-Badriyeh, D., Neoh, C. F., Stewart, K. & Kong, D. C. M. Clinical utility of voriconazole eye drops in ophthalmic fungal keratitis. Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ 4, 391–405 (2010).*
7. *Klont, R. R., Eggink, C. A., Rijs, A. J. M. M., Wesseling, P. & Verweij, P. E. Successful treatment of Fusarium keratitis with cornea transplantation and topical and systemic voriconazole. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 40, e110-112 (2005).*
8. *Ozbek, Z. et al. Voriconazole in the management of Alternaria keratitis. Cornea 25, 242–244 (2006).*
9. *Mehta, H., Mehta, H. B., Garg, P. & Kodial, H. Voriconazole for the treatment of refractory Aspergillus fumigatus keratitis. Indian J. Ophthalmol. 56, 243–245 (2008).*
10. *Dupuis, A., Tournier, N., Le Moal, G. & Venisse, N. Preparation and Stability of Voriconazole Eye Drop Solution. Antimicrob. Agents Chemother. 53, 798–799 (2009).*
11. *Amorós-Reboredo, P., Bastida-Fernandez, C., Guerrero-Molina, L., Soy-Muner, D. & López-Cabezas, C. Stability of frozen 1% voriconazole ophthalmic solution. Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm. 72, 479–482 (2015).*
12. *Malhotra, S., Khare, A., Grover, K., Singh, I. & Pawar, P. Design and Evaluation of Voriconazole Eye Drops for the Treatment of Fungal Keratitis. J. Pharm. 2014, (2014).*
13. *Lau, D., Leung, L., Fullinfaw, R. & Davies, G. E. Chemical Stability of Voriconazole 1% Eye Drops. J. Pharm. Pract. Res. 38, 179–182 (2008).*
14. *Monno, R. et al. alternaria: A Case Report and Review of the Literature is an Infrequent Cause of Keratitis: A Case Report and Review of the Literature. Eye Contact Lens Sci. Clin. Pract. 41, (2015).*
15. *Gianoli, F., Guex-Crosier, Y., Marchetti, O., Wolfensberger, T. J. & Spahn, B. [Anterior segment necrosis in multidrug-resistant Fusarium keratomycosis: a case study]. J. Fr. Ophtalmol. 28, 498–501 (2005).*
16. *Polizzi, A., Siniscalchi, C., Mastromarino, A. & Saccà, S. C. Effect of voriconazole on a corneal abscess caused by fusarium. Acta Ophthalmol. Scand. 82, 762–764 (2004).*
17. *Naik, A. U. & Gadewar, S. B. Paecilomyces Keratitis in Western India: A Case Report. J. Clin. Diagn. Res. JCDR 11, ND01-ND02 (2017).*
18. *Bang, S., Edell, E., Eghrari, A. O. & Gottsch, J. D. Treatment with voriconazole in 3 eyes with resistant Acanthamoeba keratitis. Am. J. Ophthalmol. 149, 66–69 (2010).*
19. *Fadzillah, M.-T., Ishak, S.-R. & Ibrahim, M. Refractory Scedosporium apiospermum Keratitis Successfully Treated with Combination of Amphotericin B and Voriconazole. Case Rep. Ophthalmol. Med. 2013, 413953 (2013).*

CAPÍTULO 4

ELABORACIÓN DE COLIRIOS ANTIACANTHAMOÉBICOS

Anxo Fernández Ferreiro | Francisco Otero Espinar | Maria Teresa Rodríguez Ares

1. INTRODUCCIÓN

La ameba de vida libre, *Acanthamoeba spp*. es el agente causal de la queratitis acanthamoebica, una infección ocular que plantea un riesgo para la integridad corneal. El número de casos notificados en todo el mundo está aumentando anualmente, especialmente entre los usuarios de lentes de contacto, y la tasa de tratamiento exitoso es baja, a pesar de los avances en la quimioterapia antimicrobiana. Actualmente, no existen protocolos universales para el tratamiento terapéutico de esta patología. El protocolo más común es un tratamiento intensivo inicial que combina una diamidina y una biguanida, que produce una rápida lisis de trofozoítos para evitar que vuelvan a formas quísticas más resistentes. Después de un tratamiento inicial intensivo, el número de instilaciones se reduce debido a la frecuente incidencia de fenómenos tóxicos. En algunos casos, incluso es necesario continuar con la monoterapia usando sólo uno de los medicamentos. El tratamiento terapéutico con agentes farmacológicos oftálmicos tópicos se prolonga, con una duración mínima de 4 semanas, y algunos autores recomiendan la terapia por lo menos durante 6 o 12 meses [1,2,3].

2. TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

La escasa inversión en investigación y desarrollo para patologías de baja incidencia dificulta el desarrollo y comercialización de fármacos eficaces por parte de la industria farmacéutica. Actualmente, ningún tratamiento tópico oftálmico esta comercializado en España para la queratitis por Acanthamoeba. Por lo tanto, los Servicios de Farmacia son los responsables de la adquisición y la tramitación de los medicamentos extranjeros. Este es el caso de la propamidina-isetionato 0,1% (Brolene® o Golden Eye®) o de las biguanidas (formulación magistral del colirio de clorhexidina 0,02%) [4]. Otras de las alternativas de tratamiento se basa en la utilización de la natamicina, medicamento disponible en el extranjero (Natamicyn®). Por otra parte, se debe indicar la utilización como potenciador farmacológico del voriconazol como antiacanthamoebico, debiendo de ser este elaborado como formulación magistral.

Actualmente los principios activos disponibles para el tratamiento de la acanthamoeba, son los que se detallan a continuación, indicándose por otra parte si están comercializados como colirios en España, en el extranjero y/o si se pueden elaborar como formulación magistral:

PRINCIPIO ACTIVO	COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA	MEDICAMENTOS EXTRANJEROS*	FORMULACIONES MAGISTRALES
Clorhexidina	X	X	Clorhexidina 0.02 %
Hexamidina	X	Desomedine®	-
Polihexanida	X	ODAK *Orphan Drug Acanthamoeba Keratitis (Fase III)	Polihexanida 0.02%
Propamidina iseotionato	X	Brolene® (South Africa, Greece, Australia, Ireland, New Zealand, United Kingdom) Golden Eye® (Ireland, United Kingdom)	
Natamicina	X	Natamycin ®	
Voriconazol	X	X	Voriconazol 10 mg/ml

**Los nombres comerciales de los medicamentos extranjeros, se detallaran a continuación en cada una de las formulaciones o en el apartado "Medicaciones extranjeras disponibles"*

3. TRATAMIENTOS EN INVESTIGACIÓN

En la actualidad, varias líneas de investigación se centran en la determinación de nuevos tratamientos para tratar este tipo de queratitis. Se están estudiando fármacos como las estatinas y la miltefosina y se están desarrollando estrategias basadas en la reticulación. Sin embargo, estas estrategias no se han adoptado en las guías de tratamiento clínico porque la mayoría de los estudios sólo muestran resultados in vitro o son estudios de casos [5,6,7].

BIBLIOGRAFÍA

1. *Lorenzo-Morales J, Martín-Navarro CM, López-Arencibia A, Arnalich-Montiel F, Piñero JE, Valladares B. Acanthamoeba keratitis: an emerging disease gathering importance worldwide? Trends Parasitol. 2013;29(4):181-187. doi:10.1016/j.pt.2013.01.006.*
2. *Lorenzo-Morales J, Khan NA, Walochnik J. An update on Acanthamoeba keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment. Parasite. 2015;22. doi:10.1051/parasite/2015010.*
3. *Pammolli F, Magazzini L, Riccaboni M. The productivity crisis in pharmaceutical R&D. Nat Rev Drug Discov. 2011;10(6):428-438. doi:10.1038/nrd3405.*
4. *Lim N, Goh D, Bunce C, et al. Comparison of polyhexamethylene biguanide and chlorhexidine as monotherapy agents in the treatment of Acanthamoeba keratitis. Am J Ophthalmol. 2008;145(1):130-135. doi:10.1016/j.ajo.2007.08.040.*
5. *Martín-Navarro CM, Lorenzo-Morales J, Machin RP, et al. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase and application of statins as a novel effective therapeutic approach against Acanthamoeba infections. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(1):375-381. doi:10.1128/AAC.01426-12.*
6. *Barisani-Asenbauer T, Walochnik J, Mejdoubi L, Binder S. Successful management of recurrent Acanthamoeba keratitis using topical and systemic miltefosine. Acta Ophthalmol (Copenh). 2012;90:0-0. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.F095.x.*
7. *Khan YA, Kashiwabuchi RT, Martins SA, et al. Riboflavin and ultraviolet light a therapy as an adjuvant treatment for medically refractive Acanthamoeba keratitis: report of 3 cases. Ophthalmology. 2011;118(2):324-331. doi:10.1016/j.ophtha.2010.06.041.*

MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIACANTHAMOÉBICAS

CLORHEXIDINA DIGLUCONATO COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 50 ml		
	0,02%	0,04%	0,05%
Solución de Gluconato de clorhexidina 0,5% (Bohmclorh®)	2 ml	4 ml	5 ml
Agua para inyección	48 ml	46 ml	45 ml

1. Medir el volumen correspondiente de clorhexidina al 0,5% con una jeringa que se adecue a los volúmenes indicados (Jeringa A).
2. Con una jeringa de 50 ml, se toman los volúmenes indicados de agua para inyección (Jeringa B).
3. Se toma aire en la jeringa B y se pasan los mililitros correspondientes desde la jeringa A.
4. Mezclar el agua y la clorhexidina homogéneamente, haciendo rotar la jeringa.
5. Añadir a cada frasco topacio 10 ml de colirio, siendo este filtrado previamente por un filtro de 0,22 µm.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Clorhexidina (especificar según concentración) colirio, 10ml.
- Composición:
  - · Clorhexidina.
  - · Agua para inyección.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

28 días refrigerado. Una vez abierto desechar a los 7 días.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Existen presentaciones de clorhexidina digluconato al 20% descritas en otras metódicas, por lo que las cantidades arriba indicadas no serían aplicables. No utilizar en ningún caso clorhexidinas coloreadas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Fagron, Guinama y Acofarma.

G. Uso principal:

Biguanida con acción amebicida y cisticida frente a *Acanthamoeba***.** Se utiliza principalmente en el tratamiento de la queratitis por acanthamoeba, aunque también se ha utilizado para el tratamiento de queratitis fúngicas.

H. Datos de uso: es una formulación ampliamente utilizada, existiendo ensayos clínicos que avalan su uso, en la actualidad es una de las más utilizadas en el tratamiento de la queratitis por acanthamoeba.

I. Datos de seguridad:

Estudios *in vitro* han demostrado su seguridad frente a otras presentaciones antiacanthamoebicas como el Brolene®. Sin embargo, su utilización en humanos se ha asociado en ciertos casos a ulceras corneales y reacciones anafilácticas.

J. Otros datos de interés:

Se han realizado estudios con la clorhexidina y con la polihexanida, observándose una penetración nula de estos compuestos a cámara anterior.

K. Otras alternativas de formulación:

Existe bibliografía sobre su formulación con PBS o con buffers de acetatos que requieren más manipulación de la materia prima.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Lin S-C, Huang C-F, Shen L-J, Wang H-J, Lin C-Y, Wu F-LL. Formulation and stability of an extemporaneous 0.02% chlorhexidine digluconate ophthalmic solution. J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi. 2015;114(12):1162-1169. doi:10.1016/j.jfma.2014.08.0*
2. *Rahimi F, Hashemian SMN, Tafti MF, et al. Chlorhexidine Monotherapy with Adjunctive Topical Corticosteroids for Acanthamoeba Keratitis. J Ophthalmic Vis Res. 2015;10(2):106-111. doi:10.4103/2008-322X.163782.*
3. *Rahman MR, Johnson GJ, Husain R, Howlader SA, Minassian DC. Randomised trial of 0.2% chlorhexidine gluconate and 2.5% natamycin for fungal keratitis in Bangladesh. Br J Ophthalmol. 1998;82(8):919-925.*

4. *Fernández-Ferreiro A, Santiago-Varela M, Gil-Martínez M, et al. In Vitro Evaluation of the Ophthalmic Toxicity Profile of Chlorhexidine and Propamidine Isethionate Eye Drops. J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther. 2017;33(3):202-209. doi:10.1089/jop.2016.0053.*

5. *Moka E, Argyra E, Siafaka I, Vadalouca A. Chlorhexidine: Hypersensitivity and anaphylactic reactions in the perioperative setting. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2015;31(2):145-148. doi:10.4103/0970-9185.155138.*

6. *Murthy S, Hawksworth NR, Cree I. Progressive ulcerative keratitis related to the use of topical chlorhexidine gluconate (0.02%). Cornea. 2002;21(2):237-239.*

7. *Vontobel S, Abad-Villar EM. Corneal penetration of polyhexamethylene biguanide and clorhexidine digluconate. Clin Experiment Ophthalmol. 2015;6(3). doi:doi:10.4172/2155-9570.1000430.*

8. *Lin S-C, Huang C-F, Shen L-J, Wang H-J, Lin C-Y, Wu F-LL. Formulation and stability of an extemporaneous 0.02% chlorhexidine digluconate ophthalmic solution. J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi. 2015;114(12):1162-1169. doi:10.1016/j.jfma.2014.08.003.*

9. *Trissel, L. A. A Trissel's Stability of Compounded Formulations. (Amer Pharmaceutical Assn, 2012).*

POLIHEXANIDA O POLIHEXAMETILEN BIGUANIDA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 50 ml
	0,02%
Solución de Polihexanida o polihexametilen biguanida PHMB al 20%	1 ml
Agua estéril para inyección	50 ml csp

1. Extraer 1 ml de PHMB 20% con una jeringa y llevarla hasta 10 ml de API. Homogeneizar y filtrar por 0,22 µm (Solución A).
2. Extraer 0,5 ml de la solución A y depositar en jeringa de 50 ml. Añadir API hasta 50 mL (csp 50 ml).
3. Realizar un control de pH antes de dar por finalizada la elaboración del colirio. Ajustar a pH 7, utilizando para ello hidróxido sódico al 0,1% estéril.
4. Homogeneizar y mediante un filtro de 0,22 µm, introducir el contenido en un frasco topacio.
5. Cerrar el frasco y agitar.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Polihexanida colirio, 10ml.
- Composición:
  - · Polihexanida.
  - · Agua para inyección.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

14 días refrigerado y 45 días congelado. Una vez abierto desechar a los 7 días.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Las presentaciones de polihexanida al 20% se encuentran habitualmente disponibles como productos de desinfección de piscinas. Se debe asegurar que el producto utilizado no contiene otros productos químicos que puedan ser perjudiciales para el ojo.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Cosmocil CQ® Fagron.

G. Uso principal:

Biguanida con acción amebicida y cisticida frente a *Acanthamoeba*. Se utiliza principalmente en el tratamiento de la queratitis por acanthamoeba, aunque también se ha utilizado para el tratamiento de queratitis fúngicas.

H. Datos de uso:

Es una formulación ampliamente utilizada, existiendo ensayos clínicos que avalan su uso, en la actualidad una de las más utilizadas en el tratamiento de la queratitis por acanthamoeba. Se encuentra en periodo de ensayo clínico un medicamento huérfano que contiene polihexanida (ODAK).

I. Datos de seguridad:

La PHMB es un producto muy tóxico para el ojo a las concentraciones en las que está comercializado, provocando gran irritación en los test oculares realizados. La concentración del 0,02% ha resultado segura en los estudios realizados y existen concentraciones superiores con buena tolerabilidad y sin demostrar toxicidad ocular, siendo la actual formulación en vías de comercialización al 0,08%.

J. Otros datos de interés:

Se han realizado estudios con la clorhexidina y con la polihexanida, observándose una penetración nula de estos compuestos a cámara anterior.

K. Otras alternativas de formulación:

Se han descrito diversas concentraciones para su utilización, aunque la más utilizada es la descrita previamente. Concentraciones mayores suelen requerirse cuando la acanthamoeba ha alcanzado el estroma corneal.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Polyhexamethylene Biguanide (PHMB) Ophthalmic Solution in Subjects Affected by Acanthamoeba Keratitis - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03274895. (Accessed: 14th January 2018)*
2. *Comisión Europea : CORDIS : Proyectos y Resultados : Colirios de PHMB para tratar infecciones oculares por Acanthamoeba. Available at: http://cordis.europa.eu/result/rcn/159866_es.html. (Accessed: 14th January 2018)*
3. *Fernández-Ferreiro A, Santiago-Varela M, Gil-Martínez M, González-Barcia M, Luaces-Rodríguez A, Díaz-Tome V, et al. In Vitro Evaluation of the Ophthalmic Toxicity Profile of Chlorhexidine and Propamidine Isethionate Eye Drops. J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther. 2017 Apr;33(3):202–9.*
4. *(EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products Evaluation of active substances.*

5. *V. Papa, Van Der Meulen et al. Ocular safety and tolerability of high dose PHMB (Polyhexanide) in healthy volunteers. Orphan Drug Acanthamoeba Keratitis (ODAK)*
6. *Antonino Asero; Michela Salvador et al . Ocular tolerability assessment of PHMB (Polyhexanide) 0.8%, 0.25% a*

CAPÍTULO 5

ELABORACIÓN DE OTROS COLIRIOS ANTIINFECCIOSOS

Irene Zarra Ferro | Victoría Díaz Tomé | Jose Maria Alonso Herreros

1.INTRODUCCIÓN

Enfermedad ocular herpética

La enfermedad herpética (blefaroconjuntivitis, queratitis epitelial, queratitis estromal, endotelitis e iridociditis) está producida mayoritariamente por el virus causante del herpes simple (VSH). Aunque también se debe destacar que el virus varicela-zóster (VVZ), los adenovirus, el virus de Epstein-Bar y otros muchos (enterovirus, paramixovirus, togavirus, papovavirus, ortomixovirus, poxvirus,) pueden infectar al ojo, causando estas u otras enfermedades como varicela con afectación ocular, herpes zóster oftálmico, queratoconjuntivitis epidérmica o conjuntivitis hemorrágica aguda entre otras [1].

Las opciones de tratamiento para el virus herpes simple (VHS) son el uso de agentes antivirales tópicos (trifluridina en solución, ganciclovir en gel, aciclovir pomada oftálmica), antivirales orales (aciclovir, valaciclovir y famciclovir) o el uso tópico de interferón α2B.

En el caso del virus varizela-zóster no existe un tratamiento curativo ni profiláctico claro, por lo que el objetivo del tratamiento será la de acelerar la regeneración de la piel sin que existan secuelas. El aciclovir, valaciclovir o famciclovir orales se usan con el objetivo de reducir la formación de vesículas y acelerar la curación. Puede combinarse el tratamiento con aciclovir en crema y una combinación de antibióticos y corticoides para disminuir el riesgo de sobreinfecciones por otros patógenos y favorecer la curación de las lesiones dérmicas.

Para el resto de las enfermedades oculares víricas, no existe ningún tratamiento específico y va enfocado a mejorar la sintomatología del paciente y evitar la aparición de complicaciones.

La utilización de corticoides, ayuda al tratamiento de la inflamación, pero pueden provocar un proceso herpético ocular severo al inhibir la respuesta inmunológica y estimular la replicación vírica.

Otras patologías oculares infecciosas: Queratitis por protozoos: microsporidios

Los microsporidios pertenecen al orden *Microscoporidia* del phylum *Microspora.* Son parásitos intracelulares obligados. Las especies que infectan al hombre son pocas, y sólo tres afectan al ojo. La queratitis estromal o nosematosis corneal en pacientes inmunocompetes es muy rara y todos los

casos descritos son unilaterales. Está provocada por microsporidios de la especie *Nosema, Microsporidium africanum, Microsporidium ceylonensis, Trachipeistophora hominis y Vittaforma corneae* siendo éste último el más común.

Las queratoconjuntivitis en pacientes inmunocomprometidos (SIDA) han sido referidas más veces que las provocadas en pacientes inmunocompetentes y están producidas por *Encephalitozoon hellen, Encephalitozoon cuniculi, Encephalitozoon intestinalis y Trachipeistophora hominis.* Actualmente, gracias a la terapia combinada de antiretrovirales, la restauración del sistema inmune en pacientes con SIDA ha logrado una disminución notable en las infecciones oportunistas, y las queratoconjuntivitis por microsporidios que se diagnostican corresponden generalmente en enfermos de SIDA reciente y pacientes con cifras de linfocitos bajas.

En 1997 y 2001 se describieron los primeros casos de queratitis por microsporidios en pacientes sanos. La infección la predisponen el uso tópico de corticoides, el uso de lentes de contacto, traumatismos corneales o cirugía LASIK aunque pueden aparecer sin ninguno de estos antecedentes.

Los fármacos utilizados para el tratamiento de queratitis por microsporidios son la propamidina, la fumagillina, TPN-470 un derivado sintético de la fumagillina, el albendazol y el itraconazol. Solamente la propamidina y la fumagillina se administran de forma tópica.

2. TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

PRINCIPIO ACTIVO	COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA	MEDICAMENTOS EXTRANJEROS	FORMULACIONES MAGISTRALES
Aciclovir 3% pomada	Zovirax® 3 mg/ml pomada oftálmica, Stiefel Farma, S.A	Hay numerosas formulaciones oftálmicas de Aciclovir comercializadas en todo el mundo; desde aciclosina® en Argelia, avirex-u® en Mexico hasta virucid® en India.	-
Ganciclovir	VIRGAN® 1,5 mg/g GEL OFTALMICO Laboratorios THEA Zirgan®	Virgan® está comercializado en todos los continentes menos en Oceanía.	1,5 mg/g
Vidarabina 3% pomada	Estuvo comercializado como Viromidin® pero la AEMPS lo dio de baja en 2008.	-	-
Trifuridina 1% colirio	-	Viroptic®, Monarch Pharmaceuticals, Inc.	-
Bromovinildeoxiuridina	-	-	-
Idoxuridina	-	Herplex® se comercializa en Canadá, EEUU, Hong Kong, Sudáfrica.	0,1% (asociado a Timerosal)

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Pérez-Santonja JJ, Hervás-Hernandis JM. Queratitis infecciosas: fundamentos, técnicas diagnósticas y tratamiento. Ergon, 2006.*
2. *Herpes Simplex Virus Keratitis: A Treatment Guideline - 2014. American Academy of Ophthalmology (2014). Available at: https://www.aao.org/clinical-statement/herpes-simplex-virus-keratitis-treatment-guideline. (Accessed: 22nd November 2017)*
3. *Kibrick, S., Takahashi, G. H., Leibowitz, H. M. & Laibson, P. R. Local Corticosteroid Therapy and Reactivation of Herpetic Keratitis. Arch. Ophthalmol. 86, 694–698 (1971).*
4. *Martindale The Complete Drug Reference. (2003).*

MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIVÍRICAS

GANCICLOVIR COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar vertical con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	1,5 mg/ml
Ganciclovir 500 mg vial	0,3 ml
Agua para inyección	10 ml
Carbómero	9,7 ml

1. Bajo campana de flujo laminar reconstituir el vial de ganciclovir con 10 ml de agua para inyección.
2. Tomar 0,3 ml del vial y colocarlo en un frasco estéril.
3. Añadir 9,7 ml de lágrima artificial.
4. Agitar hasta completa homogeinización.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Ganciclovir 0,15%, colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Ganciclovir.
  - · Agua para inyección.
  - · Carbómero.
- Nombre, concentración.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

30 días a temperatura ambiente.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

El ganciclovir presenta potencial mutagénico y carcinogénico. Para su manipulación deben emplearse las mismas técnicas y precauciones que en la manipulación de medicamentos citostáticos o citotóxicos.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Cymevene 500mg Polvo concentrado para solución para perfusión, Roche Farma S.A. Viscotears 2 mg/g Gel oftálmico, Dr. Gerhard Mann. Chem.

G. Uso principal:

Antiviral de amplio espectro. Inhibe la replicación de todos los herpes virus humanos incluyendo VSH-1, VSH-2, virus herpes zóster, virus Epstein-Barr.

H. Datos de uso:

El ganciclovir al 0,15% en gel ha demostrado ser mejor tolerado que el aciclovir en pomada y no menos efectivo. Además, el ganciclovir tópico no causa efectos secundarios sistémicos adversos y es terapéutico en concentraciones más bajas.

I. Datos de seguridad:

Se dirige selectivamente al ADN viral dando como resultado una menor toxicidad para las células normales y un perfil de tolerabilidad favorable.

J. Otros datos de interés:

Las principales toxicidades son granulocitopenia y trombocitopenia. En estudios animales, ha sido carcinogénico y teratogénico.

K. Otras alternativas de formulación:

Existe una formulación comercializada en España con la misma concentración: Virgan 1,5 mg/g Gel oftálmico (Laboratorios Thea). También se puede utilizar una concentración mayor de ganciclovir al 0,2% reconstituyendo el vial de 500 mg con 25 ml de API y envasando directamente el contenido en un frasco de colirio.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador principal. Available at: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do. (Accessed: 16th November 2017)*
2. *Kaufman, H. E. & Haw, W. H. Ganciclovir Ophthalmic Gel 0.15%: Safety and Efficacy of a New Treatment for Herpes Simplex Keratitis. Curr. Eye Res. 37, 654–660 (2012).*
3. *Chou, T. Y. & Hong, B. Y. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15% for the treatment of acute herpetic keratitis: background, effectiveness, tolerability, safety, and future applications. Ther. Clin. Risk Manag. 10, 665–681 (2014).*

4. *Tabbara, K. F. & Al Balushi, N. Topical ganciclovir in the treatment of acute herpetic keratitis. Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ 4, 905–912 (2010).*
5. *Hoh, H. B. et al. Randomised trial of ganciclovir and acyclovir in the treatment of herpes simplex dendritic keratitis: a multicentre study. Br. J. Ophthalmol. Br. J. Ophthalmol. 80, 80, 140, 140–143 (1996).*
6. *Keorochana et al. Efficacy and safety of an extemporaneous preparation of 2% ganciclovir eye drops in CMV anterior uveiris. BMJ Open Opthalmol. 2017*
7. *Nakagawa et al. Evaluation of the safety of 2.0% ganciclovir eye drops hospital preparation. 2018;138(1):107-110.*
8. *Antoun et al. Topical Ganciclovir in cytomegalovirus anterior uveitis J Ocul Pharmacol Ther. 2017 May;33(4):313-318*
9. *L. V. Allen. Remington: the science and practice of pharmacy. (Pharmaceutical Press, 2012)*

IDOXURIDINA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar vertical con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 100 ml
Idoxuridina	100 mg
Timerosal	2 mg
Agua estéril para inyección	100 ml csp

1. En una balanza de precisión pesar las cantidades necesarias de idoxuridina y timerosal y añadirlas a un vaso de precipitados.
2. Añadir aproximadamente 95 ml de agua para inyección y disolver ambos fármacos.
3. Enrasar hasta 100 ml en un matraz aforado con agua para inyección.
4. Bajo cabina de flujo laminar filtrar la solución con un filtro de 0,22 µm directamente a los frascos estériles.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Idoxiuridina 1 mg/ml, colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Idoxiuridina.
  - · Timerosal.
  - · Agua para inyección.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

1 año a temperatura ambiente.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

No se han encontrado datos en la bibliografía.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Sigma Aldrich. Acofarma Distribución S.A. Fagron Ibérica. ND Pharma and Biotech.

G. Uso principal:

Análogo nucleósido, es una forma modificada de deoxiuridina. Se usa para tratar infecciones por herpes virus.

H. Datos de uso:

La penetración corneal es escasa.

I. Datos de seguridad:

La aplicación tópica presenta alta toxicidad. La aplicación excesiva en el ojo puede producir lesiones punteadas en la córnea.

J. Otros datos de interés:

Sólo se usa tópicamente debido a la cardiotoxicidad que presenta.

K. Otras alternativas de formulación:

No hay información.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *International Journal of Pharmaceutical Compounding. Vol.2, No.3 (1998).*
2. *Trissel, L. A. A Trissel's Stability of Compounded Formulations. (Amer Pharmaceutical Assn, 2012).*
3. *L. V. Allen. Remington: the science and practice of pharmacy. (Pharmaceutical Press, 2012).*

PAROMOMICINA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	10 mg/ml	15 mg/ml	16,6 mg/ml
Paromomicina sulfato cápsulas 250 mg	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
Agua para inyección, sin conservantes.	25 ml	16,6 ml	15 ml

1. Tarar una balanza de precisión con el cuerpo de una jeringa de 50 ml.
2. Vaciar el contenido de una cápsula en el interior de la jeringa.
3. Poner el émbolo y aspirar 20 ml de agua para inyección.
4. Tapar el cono de la jeringa y, dejando una cámara de aire en el interior, agitar vigorosamente hasta su disolución.
5. En campana de flujo laminar horizontal, pasar el contenido a través de un filtro de 5 µm a otra jeringa de 50 ml.
6. Completar hasta 25 ml con agua para inyección.
7. Filtrar de nuevo con un filtro de 0,22 µm directamente a un frasco estéril.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible de 10 ml con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Paromomicina (especificar concentración) colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Paromomicina 100 mg.
  - · Agua para inyección 10 ml.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

48 horas refrigerado. Existen referencias que indican una estabilidad de hasta 14 días refrigerado.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

El filtrado por filtro de 5 µm no es absolutamente necesario, pero facilita el filtrado posterior por el filtro de 0.22 µm.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Humatin® cápsulas 250 µm. Principio activo también disponible en ND Pharma and Biotech.

G. Uso principal:

Antibiótico aminoglucósido con actividad antiparasitaria (amebas y cestodos).

H. Datos de uso:

La utilización suele ser conjunta con una combinación de polimixina, gramicidina y neomicina o isotianato de propamidina en colirio o en pomada ocular.

I. Datos de seguridad:

No se han encontrado datos en la bibliografía.

J. Otros datos de interés:

Se considera un fármaco huérfano en EEUU para el tratamiento de la Leischmaniosis.

K. Otras alternativas de formulación:

No hay información.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Jose María Alonso Herreros. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. (2013).*
2. *McElhiney, L. F. Ophthalmic topical liquids, Compounding guide for ophthalmic preparations. (American Pharmacists Association, 2013).*
3. *Skarin, A., Florén, I., Kiss, K., Miörner, H. & Stenevi, U. Acanthamoeba keratitis in the south of Sweden. Acta Ophthalmol. Scand. 74, 593–597 (1996).*
4. L. V. Allen. *Remington: the science and practice of pharmacy*. (Pharmaceutical Press, 2012).

POVIDONA IODADA COLIRIO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 50 ml
Povidona iodada	1,25 g
API	50 ml

1. Pesar 1,25 g de povidona iodada en balanza analítica.
2. Disolver en 40 ml de API. Agitar hasta completa disolución. Ajustar a volumen final de 50 ml.
3. Filtrar a través de un filtro de 0,22 µm a frascos de colirio estériles de 10 ml.

B. Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible de 10 ml con gotero y cierre inviolable.

C. Etiquetado:

- Povidona iodada 2,5% colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Povidona iodada.
  - · Agua para inyección.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

180 días a temperatura ambiente, aunque microbiológicamente se aconseja desechar tras una semana de apertura.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

El producto acabado es una solución translúcida, de color pardo-rojizo, libre de partículas en suspensión. Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Fagron.

G. Uso principal:

Preparación para cirugía en región periocular y como uso compasivo en profilaxis de la oftalmia neonatorum y conjuntivitis por adenovirus.

H. Datos de uso:

La povidona iodada es un antiséptico de amplio uso. Se utiliza cómo antiséptico preoperatorio en cirugía ocular.

I. Datos de seguridad:

Se han descrito casos de daño epitelial por la aplicación directa de la solución dérmica sobre la córnea. Concentraciones más elevadas han mostrado más toxicidad, si bien presentan un mayor efecto antiséptico.

J. Otros datos de interés:

Presenta un pH próximo a 2 que provoca incomodidad tras la administración. Es más efectiva que el tratamiento con nitrato de plata o eritromicina en la oftalmía neonatorum, presentando menos toxicidad y menor coste. No induce resistencia cruzada con antibióticos.

K. Otras alternativas de formulación:

En la bibliografía se encuentran formulaciones magistrales al 5% y al 10%, de las cuales existen presentaciones comerciales comercializadas en otros países y se pueden obtener por medicamentos extranjeros. También se han descrito fórmulas partiendo de Povidona Yodada solución dérmica (Betadine®) y utilizando suero fisiológico, Solución Salina Balanceada (BSS®) y/o tampón fosfato como disolventes.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Isenberg S.J, Apt L Wood M. A controlled trial of povidone - iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum. NEJM. 1995; 332 (9); 562- 66.*
2. *Maloney T, O'Neill B. Stability of povidone-iodine antiseptic solution stored at 37 degrees C. The Medical journal of Australia. 1986;144(7):389 Özen Tunay Z, Ozdemir O, Petricli IS. Povidone iodine in the treatment of adenoviral conjunctivitis in infants. Cutaneous and ocular toxicology. 2015;34(1):12-5.*
3. *Isenberg SJ, Apt L, Yoshimori R, Pham C, Lam NK. Efficacy of topical povidone-iodine during the first week after ophthalmic surgery. American journal of ophthalmology. 1997;124(1):31-5.*
4. *Najafi R, Samani S, Pishva N, Moheimani F. Formulation and Clinical Evaluation of Povidone-Iodine Ophthalmic Drop. Iranian Journal of Pharmaceutical Research (2003) 157-160*

FUMAGILIN EN COLIRIO

Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 20 ml
Fumidil B®	60 mg
Suero salino fisiologico	20 ml

1. Pesar 60 mg de Fumidil-B ® (contiene 23 mg de Fumagillin por gramo).
2. Añadir 20 ml de suero salino fisiológico.
3. Agitar hasta su completa disolución.
4. Bajo campana de flujo laminar filtrar con un filtro de acetato de celulosa de 0,22 µm directamente a envases de 10 ml.

Envasado:

Frascos herméticos estériles de vidrio topacio tipo I (neutro borosilicatado) o tipo II o plástico compatible de 10 ml con gotero y cierre inviolable.

Etiquetado:

- Fumagillin 70 µg/ml, colirio, 10 ml.
- Composición:
  - · Fumagilin.
  - · Solución salina fisiológica.
- Vía oftálmica.
- Lote, caducidad, una vez abierto desechar a los 7 días.
- Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

Estabilidad:

28 días a temperatura ambiente.

Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

No se han encontrado datos en la bibliografía.

Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Fumagillin-B®. Medivet Pharmaceutical Ltd. Canadá. Medicamento veterinario. Fumidil-B®. Mid-Continent Agrimarketing Inc. EEUU. Medicamento veterinario.

Uso principal:

Antibiótico natural producido por *Aspergillus* spp que posee propiedades antiangiogénicas. Tiene propiedades antiprotozoarias frente a *Enthamoeba histolytica.*

Datos de uso:

Se ha utilizado de forma tópica en el tratamiento de la microsporidiosis ocular en pacientes con SIDA mostrando alta eficacia.

Datos de seguridad:

Su uso en tratamientos prolongados de más de 12 meses no ha presentado toxicidad ocular ni sistémica.

Otros datos de interés:

Es ampliamente utilizado en la veterinaria para el control de la microsporidiosis de las abejas producida por *Nosema apis*.

Otras alternativas de formulación:

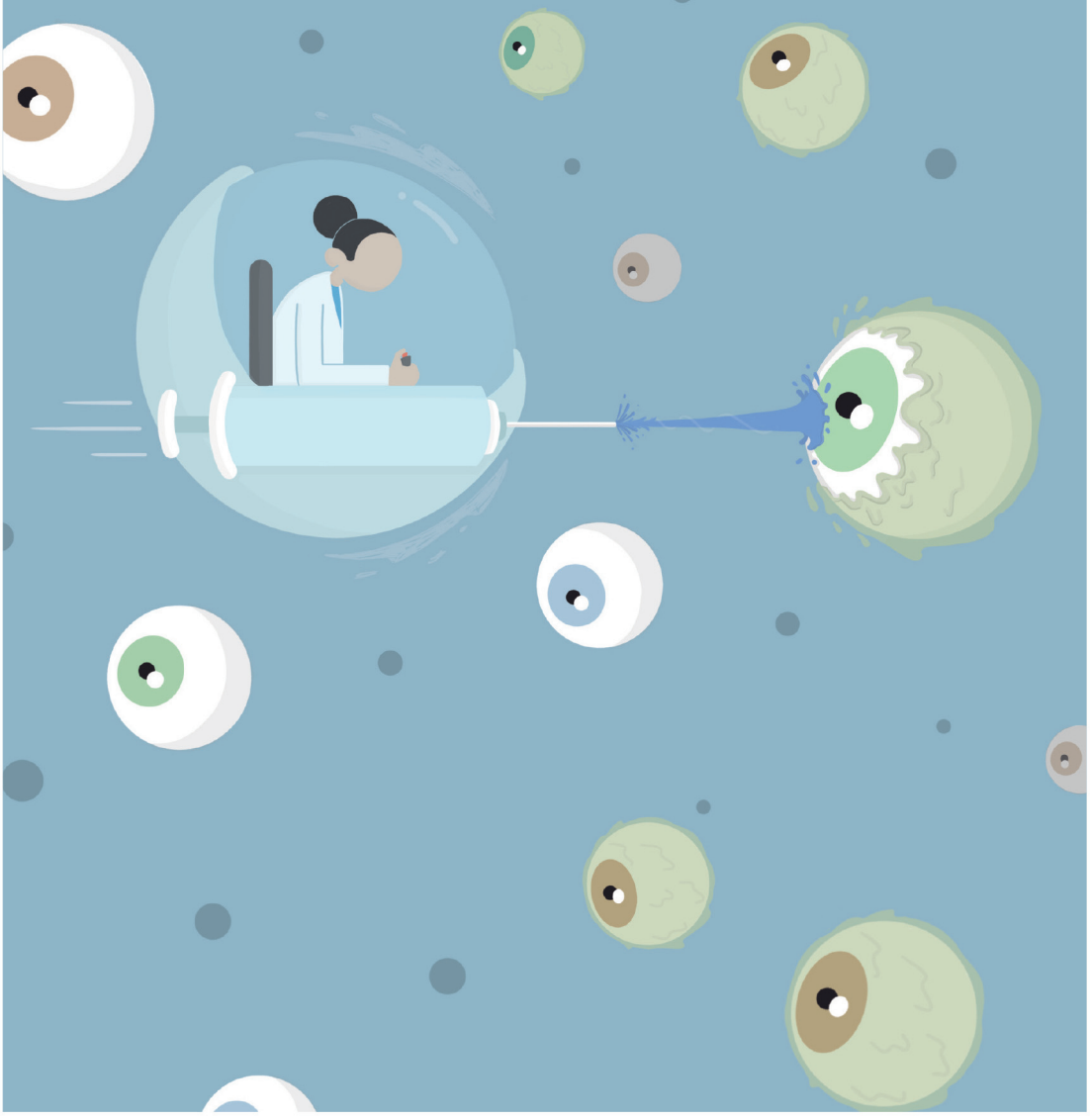
No hay información.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Diesenhouse, M. C. et al. Treatment of microsporidial keratoconjunctivitis with topical fumagillin. Am. J. Ophthalmol. 115, 293–298 (1993).*
2. *Rosberger, D. F. et al. Successful treatment of microsporidial keratoconjunctivitis with topical fumagillin in a patient with AIDS. Cornea 12, 261–265 (1993)*
3. *Garvey, M. J., Ambrose, P. G. & Ulmer, J. L. Topical fumagillin in the treatment of microsporidial keratoconjunctivitis in AIDS. Ann. Pharmacother. 29, 872–874 (1995).*
4. *Trissel, L. A. A Trissel's Stability of Compounded Formulations. (Amer Pharmaceutical Assn, 2012).*

SECCIÓN 3

ELABORACIÓN DE INTRAVÍTREAS



CAPÍTULO 1

REQUERIMIENTOS BÁSICOS PARA LA ELABORACIÓN DE INTRAVÍTREAS

Ana Castro Balado | María Gil Martinez | José Blanco Méndez

1. INTRODUCCIÓN

La penetración de los fármacos administrados por vía sistémica en el interior del ojo resulta limitada debido a la presencia de las barreras hematooculares (barrera hematoacuosa y barrera hematorretiniana)[1]. Por esta razón, en casos graves, se recurre a la administración directa de los fármacos en esta cavidad. Es preciso valorar la relación beneficio-riesgo para el paciente ya que la inyección intraocular es una técnica que tiene riesgos asociados como son los posibles desprendimientos de retina, infecciones exógenas, incrementos de la presión intraocular o toxicidades retinianas asociadas a algunos medicamentos [1,2].

La inyección intravítrea es una técnica mínimamente invasiva cuya eficacia ha sido demostrada en el tratamiento de numerosas enfermedades vitreorretinianas. En los últimos años se ha generalizado su uso debido a la aparición de nuevos fármacos e indicaciones. Constituye un importante escalón terapéutico para el control de muchas patologías oftalmológicas como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el edema macular diabético (EMD), la oclusión de la rama venosa de la retina (ORVR) o la neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica [3,4].

2. REQUERIMIENTOS PARA LA FORMULACIÓN MAGISTRAL DE INYECCIONES INTRAVÍTREAS

El humor vítreo ocupa alrededor del 80% del volumen interno del ojo, aproximadamente 4 ml. Es una estructura avascular compuesta por colágeno, ácido hialurónico, polisacáridos y vitrosina, siendo el agua su componente mayoritario (98%) [5].

Las dosis de fármaco que se emplean en esta vía son muy bajas, generalmente del orden de microgramos, siendo el volumen máximo admitido de 0,1 ml. Una formulación intravítrea debe respetar las características del humor vítreo para evitar daños en el interior de la cámara. Además de esto, es necesario tener en cuenta la posible interacción electrostática entre los componentes del preparado y la carga negativa del humor vítreo, lo que daría lugar a la disminución de la difusividad del principio activo [6,7]. Muchos de los requerimientos a la hora de llevar a cabo su formulación son comunes a los comentados anteriormente para la elaboración de colirios y que serán enumerados a continuación.

PH Y OSMOLARIDAD

De acuerdo con el grupo de trabajo encargado de la elaboración y actualización de las monografías de la Farmacopea Británica (British Pharmacopoeia), los preparados intravítreos deben cumplir los mismos estándares que los exigidos para preparaciones parenterales. De acuerdo con ello, en el borrador de la monografía dedicada a las "Inyecciones intraoculares" que tiene previsto su publicación en el volumen BP2019, se establecen los intervalos de pH y osmolalidad que se aplica a las inyecciones intraoculares más comunes, es decir, a las intracamerulares e intravítreas. Para las inyecciones intravítreas se establece como intervalo de pH 3,0-8,0 y de osmolalidad 250-350 mOsmol/kg [8-12].

AUSENCIA DE PARTÍCULAS

Las formulaciones oftálmicas deben carecer de partículas contaminantes en suspensión [12], las cuales darían lugar a la aparición de molestias en la visión, además de ser abrasivas para las estructuras intraoculares[9,14]. Los preparados intravítreos en forma de disolución deberán ser límpidos y estar exentos de partículas, cuando se examinan en condiciones adecuadas de visibilidad. La filtración de la solución a través de un filtro de 0,4 µm es suficiente para eliminar cualquier partícula causante de daño sobre la superficie ocular [15], sin embargo es recomendable la filtración a través de filtros de 0,22 µm para garantizar la esterilidad del preparado. En el caso de suspensiones, el tamaño de partícula debe encontrarse entre unos límites perfectamente establecidos. Además, en caso de sedimentación, deben presentar un sedimento de fácil redispersión por simple agitación, de modo que resulte una suspensión lo suficientemente estable y homogénea para que permita la administración de la dosis correcta [16].

Este requisito es posible gracias a las condiciones de trabajo en ambientes limpios. En el caso de partir de polvo reconstituido o de una solución contenida en ampollas de vidrio, los componentes deberán ser filtrados a través de filtros de 5 µm que permitan eliminar las posibles partículas en suspensión (filtración clarificante).

ESTERILIDAD

Es el requisito más importante a la hora de formular una preparación oftálmica, ya que el uso de formulaciones contaminadas se asocia con la aparición de infecciones. La composición del humor vítreo, que es una sustancia gelatinosa rica en ácido hialurónico y colágeno de base acuosa, propicia la proliferación de microorganismos. Además, no presenta vascularización alguna, lo que hace que el sistema inmune sea incapaz de controlar la presencia de un microorganismo dentro de la cavidad vítrea [9,14,17,18].

La elaboración deberá llevarse a cabo en una zona estéril equipada con cabinas de flujo laminar horizontal con el objetivo de garantizar que el proceso se realice en condiciones estrictas de asepsia.

Por ello, en función de las características de la formulación y del material de acondicionamiento final también será necesario disponer de un método validado de esterilización. Los preparados deben estar sujetos a un control de esterilidad que garantice la ausencia de microorganismos, ya que la formulación final debe ser estéril.

Los métodos de esterilización más frecuentemente empleados en formulación magistral en oftalmología son:

- *Filtración esterilizante:* consiste en someter a filtración el preparado a través de filtros de membrana de 0.22 µm o menor, de forma que los microorganismos no son destruidos pero sí retenidos [15]. En el caso de los preparados intravítreos es recomendable realizar una doble filtración esterilizante [19] antes del llenado en el envase final. Es necesario asegurar que ningún componente de la formulación es retenido en el filtro. Tiene la ventaja de ser el método más sencillo, pero no es aplicable a suspensiones. Suele ser el último paso del proceso de elaboración.
- *Esterilización mediante calor seco:* empleada para la esterilización de componentes en polvo no termolábiles.
- *Esterilización por vapor:* en suspensiones o geles termoestables se lleva a cabo el autoclavado del preparado ya en su envase final.

En el caso de partir de materias primas que han sido previamente esterilizadas por uno de los métodos anteriores, se requiere un método de procesamiento aséptico que permita mantener la esterilidad del producto final. Es recomendable realizar un control de calidad cuando se preparen lotes de mayor tamaño, mediante la realización del análisis microbiológico de una muestra representativa del producto acabado [9].

Los preparados intravítreos deberán estar exentos de conservantes antimicrobianos siempre que sea posible, ya que ejercen una gran toxicidad sobre los tejidos internos del ojo [9,12,20].

EXCIPIENTES EMPLEADOS EN FORMULACIÓN OFTÁLMICA

El vehículo es aquel componente que forma parte de la preparación oftálmica aparte del principio activo o agentes coadyuvantes. En términos generales, se distingue entre vehículos acuosos y oleosos. En las formas de administración intraocular se emplean únicamente los vehículos acuosos. Los más frecuentemente empleados son agua para inyección, suero salino isotónico estéril (SF) y solución salina balanceada (BSS®). Mayoritariamente, cuando la concentración de principio activo es baja (inferior al 2,5-3%), es posible disolver el fármaco directamente en un vehículo isotónico como el SF [21]. Otras veces se emplean soluciones salinas balanceadas como base del vehículo, cuya composición es similar a la del medio interno ocular.

Como se comentó anteriormente, los preparados intravítreos deberán estar exentos de conservantes antimicrobianos siempre que sea posible, ya que ejercen una gran toxicidad sobre los tejidos internos del ojo [9,12,20].

3. NORMAS GENERALES PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS EN OFTALMOLOGÍA

Al igual que se comentó anteriormente para los colirios, es necesario cumplir una serie de requisitos a la hora de llevar a cabo la elaboración de una formulación oftálmica, como es el caso de las inyecciones intravítreas, que permitan la obtención de preparados con características adecuadas para su administración intraocular [9,16,22]:

a) El proceso debe ser realizado por personal entrenado y competente, en un lugar adecuado.

b) Preparar todo el material necesario y hacer los cálculos inherentes a las diluciones antes de comenzar la fabricación.

c) Es preciso trabajar en campana de flujo laminar certificada y con técnica aséptica. En caso de que el fármaco sea citotóxico, deberán emplearse cabinas de flujo vertical y la técnica de Wilson y Solimando.

d) Cada componente debe medirse con una jeringa de capacidad igual o inmediatamente superior al volumen a medir.

e) Emplear agujas y jeringas distintas para cada componente.

f) Mezclar las materias primas en contenedores estériles. Para este proceso es posible introducir la aguja de la jeringa de menor capacidad en el cono libre de la mayor, de modo que ésta sea lo suficientemente grande para permitir el correcto mezclado de todos los componentes.

g) Rotular los contenedores intermedios en el caso de ser necesarias diluciones múltiples.

h) Asegurar la completa homogeneización de la mezcla para evitar imprecisiones en la dosis [23].

Debido a que los márgenes terapéuticos en oftalmología son estrechos, es especialmente importante la precisión a la hora de llevar a cabo la preparación de formas farmacéuticas peri e intraoculares. La precisión se ve incrementada cuanto mayor es el volumen preparado, ya que el efecto de posibles errores cometidos en las medidas intermedias como consecuencia de la imprecisión en los instrumentos de medida (jeringas, etc.), se minimiza. A pesar de ello, no es recomendable preparar grandes cantidades de este tipo de formulaciones debido a su corto periodo de validez, por ello es necesario establecer un compromiso entre la duración prevista del tratamiento y la estabilidad de la preparación.

PERIODO DE VALIDEZ

Los datos de estabilidad documentados del principio activo, conservantes y material de acondicionamiento permiten asignar un periodo de validez a la preparación, así como minimizar los riesgos de contaminación microbiológica[9,16].

ACONDICIONAMIENTO Y ETIQUETADO

El envase final y su sistema de cierre deberán mantener la estabilidad, limpidez, esterilidad y eficacia de la formulación [9,22]. Generalmente se emplean jeringas del menor volumen que contenga el preparado, como son las jeringas estériles de 1 ml. Aquellos preparados que no sean de uso inmediato deben almacenarse preferentemente en viales estériles. En el caso de que el envasado se realice en jeringas, es necesario tener en cuenta que las agujas con un calibre mayor de 25 G son consideradas inapropiadas para administración intravítrea debido al mayor riesgo de producir lesiones en las estructuras intraoculares. Es importante tener en cuenta la presencia de una fina capa de silicona en la superficie de las agujas que se emplean para la administración y que actúa como lubricante, facilitando el proceso de penetración de la aguja y disminuyendo la sensación de dolor en el paciente. Este hecho debe ser tenido en cuenta en el caso de administraciones múltiples, ya que el desprendimiento de parte de la silicona podría ocasionar daños en las estructuras oculares, así como interaccionar con el fármaco y su degradación [24-26]. De la misma forma, también es importante seleccionar adecuadamente la longitud de la aguja, para evitar el riesgo de lesión de la retina y otras estructuras intraoculares [24,27].

Al realizar el envasado deberá incluirse 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 también conocido por el médico prescriptor para evitar errores en la administración.

El etiquetado deberá ser claro y conciso, indicando la dosis, concentración de principio activo y el volumen a administrar (siendo éste mayor debido al sobrellenado). Asimismo, también deberá contener las condiciones de conservación, manipulación y periodo de validez del preparado.

4. INYECCIONES INTRAVÍTREAS EN LA ACTUALIDAD

El inicio del empleo de las inyecciones intravítreas se remonta un siglo en la historia. Fue en 1911 cuando Ohm inyectó por primera vez aire en la cavidad intraocular para tratar el desprendimiento de retina [28]. No fue hasta mediados de la década de 1940 cuando se emplearon para la administración de fármacos, concretamente penicilina, para el tratamiento de la endoftalmitis [29,30]. Los primeros estudios sobre el tratamiento con éxito de este tipo de infección mediante el empleo de inyecciones intravítreas fueron publicados en los años 70 [31]. Posteriormente se logró el éxito terapéutico en otras

patologías intraoculares, como el caso de la proliferación fibroblástica post-vitrectomía [32], la retinitis por citomegalovirus [33], la retinopatía diabética [34], la degeneración macular [35], el linfoma ocular [36] y el manejo de la hemorragia submacular [37]. A día de hoy pueden distinguirse los preparados oftálmicos para administración intravítrea comerciales y los elaborados en servicios de farmacia.

INYECCIONES INTRAVÍTREAS COMERCIALIZADAS

El primer fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para inyecciones intravítreas fue el Vitravene® (fomivirsen sódico) cuya indicación era la retinitis por citomegalovirus [20,38,39]. Más tarde se hicieron hueco en el mercado farmacéutico de formas administración intravítreas los fármacos anti-VEGF empleados para el tratamiento de la DMAE. Actualmente se encuentran comercializados cuatro fármacos: pegaptanib (Macugen®) [40], ranibizumab (Lucentis®) [41], aflibercept (Eylea®) [42] y bevacizumab intravítreo (Avastin®) [43]. Éste último está aprobado para su uso por vía intravenosa para el tratamiento de cáncer colorrectal metastático, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma renal metastático y glioblastoma. Su uso ocular se considera "fuera de ficha técnica". Otra patología abordada por el mercado farmacéutico es el edema macular diabético (EMD). El primer fármaco empleado por vía intravítrea con esta finalidad fue el acetónido de triamcinolona, a pesar de no disponer de indicación terapéutica. Su capacidad de producir importantes mejorías anatómicas y funcionales a corto plazo favoreció su uso generalizado en la práctica clínica a la dosis de 4 mg. Sin embargo, el hecho de que su efecto fuera transitorio y que inyecciones repetidas dieran lugar a la aparición de importantes efectos secundarios, ha favorecido el desarrollo de nuevas formulaciones de corticoides para su uso intravítreo que permitan reducir tanto el número de inyecciones como los efectos adversos de la triamcinolona [44].

Existe otro fármaco comercializado para administración intravítrea que es la ocriplasmina (Jetrea®), forma truncada de plasmina humana fabricada con tecnología de ADN recombinante. Su indicación en ficha técnica incluye el tratamiento de la tracción vitreomacular (TVM), incluidos los casos en que ésta se asocie a agujero macular de espesor completo (AMEC) de ≤400 micras.

Además de las inyecciones en forma de solución, también se encuentran comercializados implantes intravítreos que actúan como sistemas de liberación prolongada de fármacos. En el caso de los sistemas liberadores de corticoides se encuentran Retisert®, Ozurdex® e Iluvien® [45], aunque solo estos dos últimos han conseguido la aprobación de la indicación del edema macular diabético por parte de las autoridades sanitarias (FDA, EMA). El Ozurdex® [46] (dexametasona) es un dispositivo de inyección desechable que contiene un implante invisible en forma de varilla que mide aproximadamente 0,46 mm de diámetro y 6 mm de largo. Está indicado para el tratamiento del deterioro de la visión debido a (EMD) en pacientes pseudofáquicos; en edema macular después de una oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión venosa retiniana central (OVCR) y en la inflamación del

segmento posterior del ojo que se presenta como uveítis no infecciosa. Además de estos implantes liberadores de corticoides, también se ha comercializado Vitrasert®, un dispositivo que libera ganciclovir para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus. Éste se implanta quirúrgicamente en el humor vítreo y es aquí donde libera el antiviral, siendo preciso su reemplazo cada seis u ocho meses [47]. Lo mismo sucede con el Retisert®, anteriormente comentado, ya que la naturaleza de sus excipientes los convierte en dispositivos no biodegradables. Todo lo contrario ocurre con el Ozurdex®, ya que el sistema polimérico D,L-lactico-*co*-glicólico se degrada en las condiciones que se dan en la cámara vítrea [20].

INYECCIONES INTRAVÍTREAS ELABORADAS EN SERVICIOS DE FARMACIA

En la actualidad son numerosos los medicamentos oftálmicos no comercializados por la industria por motivos económicos o problemas de estabilidad, lo que ha dado lugar a la inexistencia de tratamientos para ciertos pacientes a través de esta vía, obligando a los oftalmólogos a recurrir a otras alternativas [48]. Los hospitales terciarios adquieren un importante papel en estas circunstancias, los cuales, a través de los Servicios de Farmacia, permiten cubrir este vacío terapéutico mediante la elaboración de fórmulas magistrales o de medicamentos obtenidos mediante la manipulación, "reformulación" o adaptación a la vía ocular de formulaciones fabricadas para su administración por otras vías [17].

El Real Decreto 1015/2009 regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales y proporciona cobertura legal para la vía del uso «fuera de indicación», aspecto de fundamental importancia, pues implica la elaboración y la dispensación de medicamentos que no presentan indicación en ficha técnica. Este nuevo contexto genera la necesidad ineludible de evaluar en el ámbito de las comisiones clínicas las preparaciones más frecuentes e incluirlas en los correspondientes protocolos y guías para que los trámites administrativos obstaculicen lo menos posible la agilidad en la práctica clínica. Igualmente, es necesario habilitar un procedimiento aprobado por los responsables del hospital que respalde las elaboraciones que, bajo la competencia y responsabilidad del facultativo, puedan asegurar una eficacia y seguridad aceptables [49-51].

El afán de encontrar soluciones ha provocado la elaboración de fórmulas basadas en expectativas pero sin garantías de seguridad clínica [52]; por este motivo, en los Servicios de Farmacia hospitalarios se ha intentado mejorar e impulsar recientemente la búsqueda de la calidad en la preparación y manipulación de medicamentos [53]. En los últimos años se han publicado los principios y directrices sobre buenas prácticas de preparación de medicamentos en los hospitales españoles, marcadas por la Guía de Buenas Prácticas en Farmacia Hospitalaria (BPP). Ésta se centra principalmente en los requisitos que deben cumplir los espacios destinados a la elaboración de medicamentos, y se basa en unas matrices de riesgo que se fundamentan en directrices aprobadas por instituciones su-

pranacionales (Consejo de Europa y Convenio sobre la inspección farmacéutica/Régimen de cooperación de la inspección farmacéutica [PIC/S]) [19]. Por otra parte, también se ha publicado la Resolución CM/ResAP, sobre las exigencias relativas a la garantía de calidad e inocuidad de los medicamentos preparados en las farmacias para las necesidades especiales de los pacientes, que establece una serie de requisitos de elaboración de medicamentos en el ámbito de la farmacia no industrial; dicha resolución fue incorporada y adaptada al ámbito nacional con el Real Decreto 16/2012 [54]. Además, es importante destacar la Iniciativa 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), que establece una serie de requerimientos exigibles en el futuro a los servicios de farmacia en relación a la elaboración de medicamentos. Este documento centra la atención principalmente en la automatización de procesos y en la necesidad de establecer procedimientos normalizados de trabajo que contemplen la seguridad y la administración de los medicamentos [55].

La aparición de estas guías y documentos ha permitido alcanzar una mejoría en relación a la formulación magistral de preparados estériles, aunque en ninguno de ellos se establecen las condiciones usuales de empleo de este tipo de fórmulas ni una evaluación firme sobre la relación beneficio/riesgo de su administración. Esto es posiblemente debido a la escasa evidencia científica disponible que permita garantizar su eficacia y seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Cunha-Vaz, J. The blood-ocular barriers. Survey of ophthalmology 23, 279-296 (1979).*
2. *Baum, U., Peyman, G. A. & Barza, M. Intravitreal administration of antibiotic in the treatment of bacterial endophthalmitis. III. Consensus. Survey of ophthalmology 26, 204-206, doi:http://dx.doi.org/10.1016/0039-6257(82)90080-7 (1982).*
3. *Inyecciones intravítreas. Efectividad y seguridad en función del lugar del procedimiento. Maceira Rozas MC, Cantero Muñoz P. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2016).*
4. *Gómez-Ulla, F., Basauri, E., Arias, L. & Martínez-Sanz, F. Manejo de las inyecciones intravítreas. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología 84, 377-388 (2009).*
5. *Khutoryanskiy, V. V. Mucoadhesive Materials and Drug Delivery Systems. 44 (Wiley, 2014).*
6. *Del Amo, E. M. et al. Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. Progress in Retinal and Eye Research (2016).*
7. *Fernández-Ferreiro, A. et al. Preclinical PET Study of Intravitreal InjectionsIntravitreal Preclinical PK Study With PET/CT Imaging. Investigative ophthalmology & visual science 58, 2843-2851 (2017).*
8. *Guerrero, V. A., Martínez, I. T. M. & Vanrell, R. H. Formulaciones oftálmicas y nuevos vehículos en el tratamiento médico hipotensor y neuroprotector del glaucoma. 2013.*
9. *González Barcia, M. & Esteban Cartelle, H. Formulación magistral en oftalmología. Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de farmacia. Galpagar: Master Line Prodigio (2011).*

10. *Vila, J. Tecnología farmacéutica. Vol. II: Formas farmacéuticas. Síntesis (Ed). Madrid. Capítulo 2, 55-157 (1997).*

11. *Sobolewska, B., Heiduschka, P., Bartz-Schmidt, K.-U. & Ziemssen, F. pH of anti-VEGF agents in the human vitreous: low impact of very different formulations. International Journal of Retina and Vitreous 3, 22, doi:10.1186/s40942-017-0075-x (2017).*

12. *Remington, J. P. & Gennaro, A. R. Remington: ciencia y práctica de la Farmacia. Vol. 2 2401-2402 (Editorial Médica Panamericana, 1998).*

13. *Kokavec, J. et al. Biochemical analysis of the living human vitreous. Vol. 44 (2016).*

14. *Batistuzzo, J. A. I., M. Formulario Médico Farmacéutico en español. (Pharmabooks, 2010).*

15. *McElhiney, L. F. & Association, A. P. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations. (American Pharmacists Association, 2013).*

16. *Preparaciones oftálmicas. Real Farmacopea Española. 5.0 ed., Vol. 5.0 ed. (Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008).*

17. *Fernández-Ferreiro A. Manejo, seguridad y optimización de las formulaciones tópicas oftálmicas en Servicios de Farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidade de Santiago de Compostela. (2015).*

18. *Lopez-Cabezas, C., Muner, D. S., Massa, M. R. & Mensa Pueyo, J. M. Antibiotics in endophthalmitis: microbiological and pharmacokinetic considerations. Current clinical pharmacology 5, 47-54 (2010).*

19. *Ministerio de Sanidad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [internet]. 2014 [consultado el 7 de octubre de 2017]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf.*

20. *Al-Achi, A., Gupta, M. R. & Stagner, W. C. Integrated Pharmaceutics: Applied Preformulation, Product Design, and Regulatory Science. (Wiley, 2013).*

21. *Troy DB. Beringer P. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott Williams & Wilkins, 2527 p. (2006).*

22. *Herreros, J. M. A. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. (Ediciones Díaz de Santos, 2003).*

23. *Lockington, D., Flowers, H., Young, D. & Yorston, D. Assessing the accuracy of intracameral antibiotic preparation for use in cataract surgery. Journal of Cataract & Refractive Surgery 36, 286-289, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.08.034 (2010).*

24. *De Stefano, V. S. et al. Experimental investigation of needles, syringes and techniques for intravitreal injections. Clinical & Experimental Ophthalmology 39, 236-242, doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02447.x (2011).*

25. *Bakri, S. J. & Ekdawi, N. S. Intravitreal Silicone Oil Droplets After Intravitreal Drug Injections. RETINA 28, 996-1001, doi:10.1097/IAE.0b013e31816c6868 (2008).*

26. *Sampat, K. M. & Garg, S. J. Complications of intravitreal injections. Current Opinion in Ophthalmology 21, 178-183, doi:10.1097/ICU.0b013e328338679a (2010).*

27. *Kozak, I., Dean, A., Clark, T. M., Falkenstein, I. & Freeman, W. R. Prefilled syringe needles versus standard removable needles for intravitreous injection. RETINA 26, 679-683 (2006).*

28. *Ohm, J. Über die Behandlung der Netzhautablösung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 79, 442-450 (1911).*

29. *Rycroft, B. Penicillin and the control of deep intra-ocular infection. The British Journal of Ophthalmology 29, 57 (1945).*

30. *Praus, R., Brettschneider, I., Havránek, M. & Krejčí, L. Penetration of Radioactive Sulphate and Glucose from Hydrophilic Gel Contact Lenses into the Eye of the Rabbit. Ophthalmic Research 6, 291-300 (1974).*

31. *Forster, R. K., Zachary, I. G., Cottingham, A. J. & Norton, E. W. Further observations on the diagnosis, cause, and treatment of endophthalmitis. American journal of ophthalmology 81, 52-56 (1976).*

32. *Blumenkranz, M., Hernandez, E., Ophir, A. & Norton, E. W. 5-fluorouracil: new applications in complicated retinal detachment for an established antimetabolite. Ophthalmology 91, 122-130 (1984).*

33. *Henry, K., Cantrill, H., Fletcher, C., Chinnock, B. J. & Balfour, H. H. Use of Intravitreal Ganciclovir (Dihydroxy Propoxymethyl Guanine) for Cytomegalovirus Retinitis in a Patient With AIDS. American journal of ophthalmology 103, 17-23, doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(14)74163-7 (1987).*

34. *Blankenship, G. W. Evaluation of a single intravitreal injection of dexamethasone phosphate in vitrectomy surgery for diabetic retinopathy complications. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 229, 62-65 (1991).*

35. *Penfold, P. L., Gyory, J. F., Hunyor, A. B. & Billson, F. A. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone A pilot study. Clinical & Experimental Ophthalmology 23, 293-298 (1995).*

36. *Fishburne, B. C., Wilson, D. J., Rosenbaum, J. T. & Neuwelt, E. A. Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. Archives of Ophthalmology 115, 1152-1156 (1997).*

37. *Hassan, A. S. et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreous tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. Ophthalmology 106, 1900-1907 (1999).*

38. *Ho, A. C. et al. Anti–Vascular Endothelial Growth Factor Pharmacotherapy for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 119, 2179-2188, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.07.058 (2012).*

39. *American Academy of Ophthalmology. Intravitreal Injections, Preferred Practice Pattern. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2015. [Internet]. Disponible en: www.aao.org/ppp. [Consultado 3 Septiembre 2017].*

40. *Ficha Técnica Macugen 0,3 mg solución inyectable [Internet]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170626138308/anx_138308_es.pdf.*

41. *Ficha Técnica Lucentis 10 mg/ml solución inyectable [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf.*

42. *Ficha Técnica Eylea 40 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada. [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf.*

43. *Ficha Técnica Avastin 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.*

44. *Ramoa Osorio, M. R. Análisis de factores tomográficos predictores de respuesta a tratamientos con corticoides intravítreos en pacientes con edema macular diabético refractario de larga duración. (2015).*

45. *Ficha Técnica ILUVIEN 190 microgramos implante intravítreo en aplicador. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76832/FichaTecnica_76832.html.pdf.*

46. *Ficha Técnica OZURDEX 700 microgramos implante intravítreo en aplicador. [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001140/WC500095499.pdf.*

47. *Garg, A., Sheppard, J. D., Donnenfeld, E. D. & Friedlaender, M. Tratamiento antibiotico y antiinflamatorio en oftalmologia / Antibiotic and Anti-inflammatory Therapy in Ophthalmology. 17 (Editorial Medica Panamericana Sa de, 2010).*

48. *Menéndez, d. L. J. & Morcillo, L. R. Medical and legal issues related to the drugs currently used in the treatment of Age-Related Macular Degeneration (ARMD). Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología 81, 359 (2006).*

49. *Saloma, P. G. & Herrerosb, J. A. El real decreto de medicamentos en situaciones especiales y la farmacotecnia hospitalaria. Farm Hosp 34, 103-105 (2010).*

50. *Reche-Castex, F. & Herreros, J. A. Estudio jurisprudencial de la responsabilidad legal del personal sanitario en la reformulación de medicamentos. Farmacia Hospitalaria 29, 389-392 (2005).*

51. *Alonso Herreros, J. M. Seguridad del paciente y farmacotecnia hospitalaria. Rev OFIL, 24(21): 27-29. (2014).*

52. *Drazen, J. M., Curfman, G. D., Baden, L. R. & Morrissey, S. (Mass Medical Soc, 2012).*

53. *Rich, D. S., Fricker Jr, M. P., Cohen, M. R. & Levine, S. R. Guidelines for the safe preparation of sterile compounds: results of the ISMP sterile preparation compounding safety summit of October 2011. Hospital pharmacy 48, 282 (2013).*

54. *Boletín Oficial del Estado. Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones [internet]. 2012. Disponible en: http://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf.*

55. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Iniciativa 2020. Líneas estratégicas y objetivos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [internet]. Disponible en: http://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo_2020.pdf.*

CAPÍTULO 2

ELABORACIÓN DE INYECCIONES INTRAVÍTREAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENDOFTALMITIS BACTERIANAS

Andrea Luaces Rodríguez | Laura García Quintanilla | Maria José Blanco Teijeiro

1. INTRODUCCIÓN

La endoftalmitis se caracteriza por la inflamación de fluidos y tejidos intraoculares, debida a la entrada de microorganismos al interior del globo ocular, bien sea por una herida ocular abierta (quirúrgica o traumática) o más infrecuentemente por diseminación hematógena en una sepsis. Aún con un diagnóstico y tratamiento precoces, esta patología puede dar lugar a una pérdida visual severa e incluso compromiso del globo ocular [1,2].

Las bacterias más frecuentemente identificadas en la endoftalmitis después de cirugía de catarata incluyen entre los microorganismos grampositivos: *S. epidermidis*, *S. aureus*, estreptococos β-hemolíticos y *E. faecalis* y entre los microorganismos gramnegativos, *Haemophilus influenzae* y *Ps. aeruginosa*.

Una vez establecido el diagnóstico clínico de endoftalmitis y dado que se trata de un proceso dinámico, se debe actuar en el menor plazo de tiempo posible. La endoftalmitis constituye una urgencia médica en la que el diagnóstico y tratamiento precoces pueden cambiar el pronóstico visual final.

Como se ha expuesto en el capítulo 2 de la Sección 1, gracias a los avances técnicos en la cirugía de vitreorretina, actualmente, la mayoría de los autores defienden la realización precoz de una vitrectomía diagnóstica y terapéutica. Ésta ha demostrado mejores resultados visuales en casos de endoftalmitis postoperatorias, incluidos aquellos que presentan una agudeza visual superior a percepción de luz (91% ³ AV final de 20/40, frente al 53% en el EVS) [3].

Cuando no es posible realizar esta técnica debido a la no disponibilidad de un cirujano y un quirófano de vitreorretina, una opción adecuada es la de efectuar una biopsia vítrea seguida de la inyección de antibióticos intravítreos sin una vitrectomía terapéutica adicional.

Ante el diagnóstico de endoftalmitis y después de la cirugía/biopsia vítrea se realiza la administración empírica de antibióticos intravítreos[1,2]. Sin el tratamiento adecuado, entre el 40-70% de los pacientes con endoftalmitis pueden desarrollar una pérdida de visión permanente [3]. Por esta razón, se utilizan pautas de antibióticos de amplio espectro. Normalmente se inyecta por vía intravítrea y por separado una combinación de vancomicina 0,1 mg (se considera que cubre el 99% de los bacterias gram-positivas) y ceftazidima 2 mg (cubre aproximadamente el 90% de los microorganismos gran-negativos) [4,5].

En casos de alergia a antibióticos betalactámicos, se puede sustituir ceftazidima por amikacina 0,4 mg, aunque esta ha demostrado presentar toxicidad retiniana [6,7]. La inyección intravítrea de antibióticos se repite si es necesario, según la respuesta clínica, a intervalos de 48 a 72 horas según la persistencia del fármaco después de la inyección.

2. TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

Las guías sobre el tratamiento de las endoftalmitis bacterianas recomiendan la combinación de vancomicina 0,1 mg y ceftazidima 2 mg como el tratamiento empírico estándar [8–10].

Tras el análisis microbiológico de la muestra obtenida, la identificación del microorganismo causante y el estudio de su sensibilidad antibiótica pueden requerir un cambio en el tratamiento antibiótico utilizado.

En los últimos años ha habido un aumento en la resistencia a los antibióticos utilizados en el tratamiento de la endoftalmitis. La resistencia a vancomicina y ceftazidima, por ser estos el dúo de antibióticos utilizados de forma empírica, es un factor a tener en cuenta a la hora de implantar un tratamiento.

Diversos artículos han demostrado que la mayoría de las cepas grampositivas causantes de endoftalmitis son sensibles a la vancomicina [4,5,11,12]. Tan solo se han encontrado algunos *Enterococcus* resistentes a vancomicina [13]. En los últimos años se ha observado un aumento de las resistencias a ceftazidima, con datos variables según las regiones consideradas [11,14–17]. Pese a esto, los porcentajes de resistencia a estos dos antibióticos son bajas [4,5,11,12] y pueden seguir siendo empleados en el tratamiento empírico de la endoftalmitis [11].

BIBLIOGRAFÍA

1. *Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960 113, 1479–1496 (1995).*
2. *Baum, J., Peyman, G. A. & Barza, M. Intravitreal administration of antibiotic in the treatment of bacterial endophthalmitis. III. Consensus. Surv. Ophthalmol. 26, 204–206 (1982).*
3. *Kuhn F, Gini G et al . Vitrectomy for endophthalmitis. Ophthalmology 2006; 113:714.*
4. *Recchia, F. M., Busbee, B. G., Pearlman, R. B., Carvalho-Recchia, C. A. & Ho, A. C. Changing trends in the microbiologic aspects of postcataract endophthalmitis. Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960 123, 341–346 (2005).*
5. *Gentile, R. C. et al. Microbiological spectrum and antibiotic sensitivity in endophthalmitis: a 25-year review. Ophthalmology 121, 1634–1642 (2014).*

6. *Campochiaro, P. A. & Lim, J. I. Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis. The Aminoglycoside Toxicity Study Group. Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960 112, 48–53 (1994).*

7. *D'Amico, D. J. et al. Comparative toxicity of intravitreal aminoglycoside antibiotics. Am. J. Ophthalmol. 100, 264–275 (1985).*

8. *Barry, P., Cordovés, L. & Gardner, S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions. (2013).*

9. *Achurra, A. et al. Endoftalmitis infecciosa. Guías de Práctica Clínica de la SERV. (2014).*

10. *Wakely, L. & Sheard, R. Recent advances in Endophthalmitis Management. (2014).*

11. *Reddy, A. K. et al. Susceptibility of bacterial isolates to vancomycin and ceftazidime from patients with endophthalmitis: Is there a need to change the empirical therapy in suspected bacterial endophthalmitis? Int. Ophthalmol. 35, 37–42 (2015).*

12. *Benz, M. S., Scott, I. U., Flynn, H. W., Unonius, N. & Miller, D. Endophthalmitis isolates and antibiotic sensitivities: a 6-year review of culture-proven cases. Am. J. Ophthalmol. 137, 38–42 (2004).*

13. *Relhan, N. et al. Endophthalmitis caused by Gram-positive organisms with reduced vancomycin susceptibility: literature review and options for treatment. Br. J. Ophthalmol. 100, 446–452 (2016).*

14. *Jindal, A. et al. Combined ceftazidime and amikacin resistance among Gram-negative isolates in acute-onset postoperative endophthalmitis: prevalence, antimicrobial susceptibilities, and visual acuity outcome. J. Ophthalmic Inflamm. Infect. 3, 62 (2013).*

15. *Sharma, S. et al. Endophthalmitis patients seen in a tertiary eye care centre in Odisha: a clinico-microbiological analysis. Indian J. Med. Res. 139, 91–98 (2014).*

16. *Falavarjani, K. G. et al. Isolates and Antibiotic Resistance of Culture-Proven Endophthalmitis Cases Presented to a Referral Center in Tehran. Middle East Afr. J. Ophthalmol. 19, 361–363 (2012).*

17. *Jindal, A. et al. Endophthalmitis after open globe injuries: changes in microbiological spectrum and isolate susceptibility patterns over 14 years. J. Ophthalmic Inflamm. Infect. 4, 5 (2014).*

MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES

AMIKACINA INTRAVÍTREA

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 50 ML	
	4 mg/ml	1 mg/ml
Amikacina vial 500 mg/2 ml	0,8 ml	2 ml
NaCl 0,9%	50 ml CSP	50 ml CSP

PARA 4 MG/ML

1. Tomar 40-45 ml de NaCl 0,9% en una jeringa de 50 ml.
2. Extraer 0,8 ml del vial de amikacina (=200 mg) con una jeringa de 1 ml y añadirlo a la jeringa anterior.
3. Homogenizar y completar con NaCl 0,9% hasta 50 ml.
4. Llenar, filtrando a través de un filtro de 5 µm, una jeringa de 0,5 ml.
5. Purgar, ajustar el volumen y cerrar.

PARA 1 MG/ML

1. Tomar 2 ml del vial de amikacina en una jeringa de 5 ml y completar con NaCl 0,9% hasta 5 ml (jeringa A).
2. Coger 40-45 ml de NaCl 0,9% en una jeringa de 50 ml (jeringa B).
3. Tomar 0,5 ml de la jeringa A con una jeringa de 1 ml y añadirlos a la jeringa B.
4. Homogeneizar y completar con NaCl 0,9% hasta 50 ml.
5. Llenar, filtrando a través de un filtro de 5 µm, una jeringa de 0,5 ml.
6. Purgar, ajustar el volumen y cerrar.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Amikacina 4 mg/ml o 1 mg/ml intravítrea 0,5 ml.
- Composición:
  - · Amikacina.
  - · Solución salina fisiológica.

- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad físico-química de la amikacina en NaCl 0,9% es de 60 días refrigerado. Sin embargo, debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda no asignar una caducidad superior a las 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de utilizarla. Tras elaborar la formulación, comprobar la ausencia de partículas. La amikacina es incompatible con cefalosporinas y penicilinas, por lo que debe evitarse su administración conjunta. Debido a la toxicidad de la amikacina, relacionada con la inyección de dosis altas, se debe prestar especial precaución en el cálculo y la preparación de las diluciones.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Amikacina solución inyectable de 500 mg/2 mL (ej. Normon®, Braun®).

G. Uso principal:

Endoftalmitis causadas por microorganismos gram negativos. En combinación con vancomicina 10 mg/ml, representa el tratamiento empírico estándar en los pacientes alérgicos a betalactámicos. La amikacina también puede ser usada en el tratamiento de las endoftalmitis causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

H. Datos de uso:

Pese a poseer una potente actividad frente a bacterias gram negativas, su uso está limitado por su demostrada toxicidad en la retina. La inyección de 0,4 mg de amikacina es la más utilizada en la práctica clínica. Además de como ser utilizada como tratamiento alternativo empírico para microorganismos gram negativos y para el tratamiento de las endoftalmitis causadas por *Pseudomonas*, la amikacina también ha sido utilizada con éxito en el tratamiento de las endoftalmitis causadas por *Enterococcus* resistentes a vancomicina.

I. Datos de seguridad:

La amikacina ha demostrado poseer toxicidad retiniana, la cual conlleva la pérdida de visión generalmente irreversible. La reacción tóxica está confinada al epitelio pigmentario de la retina, el cual está relacionado con el metabolismo de los lípidos como parte de la renovación de conos y bastones. Los aminoglucósidos inducen inclusiones de lisosomas en las células del epitelio pigmentario, a la

vez que producen zonas necróticas en otras partes de la retina. Existe un limitado número de casos descritos en la literatura en los que asocian el infarto macular como una reacción adversa común a los antibióticos aminoglucósidos, especialmente gentamicina, amikacina y tobramicina. Aunque esta reacción tradicionalmente se ha relacionado con dosis altas de aminoglucósidos o con inyecciones repetidas, existen casos con inyecciones de amikacina a dosis de 4 mg/ml. La amikacina está considerada el antibiótico aminoglucósido que menor toxicidad presenta. En cuanto al orden de toxicidad de los aminoglucósidos: gentamicina > tobramicina > amikacina.

J. Otros datos de interés:

Amikacina presenta un tiempo de vida media en el humor vítreo de 24 h. En caso de ser necesario repetir la inyección intravítrea de amikacina, se recomienda hacerlo cada 24 – 48 h.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado alternativas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Herreros, J. M. A. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. (Ediciones Díaz de Santos, 2003).*
2. *McElhiney, L. F. Compounding guide for ophthalmic preparations. (American Pharmacists Association, 2013).*
3. *Barry, P., Cordovés, L. & Gardner, S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions. (2013).*
4. *Sridhar, J., Kuriyan, A. E., Flynn, H. W. & Miller, D. Endophthalmitis caused by Pseudomonas aeruginosa: Clinical Features, Antibiotic Susceptibilities, and Treatment Outcomes. Retina Phila. Pa 35, 1101–1106 (2015).*
5. *Falavarjani, K. G. et al. Pseudomonas aeruginosa Endophthalmitis: Clinical Outcomes and Antibiotic Susceptibilities. Ocul. Immunol. Inflamm. 25, 377–381 (2017).*
6. *Nguyen, J. & Hartnett, M. E. Successful management of post-traumatic vancomycin-resistant enterococcus endophthalmitis. Am. J. Ophthalmol. Case Rep. 5, 117–118 (2017).*
7. *Hillier, R. J., Arjmand, P., Rebick, G., Ostrowski, M. & Muni, R. H. Post-traumatic vancomycin-resistant enterococcal endophthalmitis. J. Ophthalmic Inflamm. Infect. 3, 42 (2013).*
8. *Campochiaro, P. A. & Lim, J. I. Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis. The Aminoglycoside Toxicity Study Group. Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960 112, 48–53 (1994).*
9. *D'Amico, D. J. et al. Comparative toxicity of intravitreal aminoglycoside antibiotics. Am. J. Ophthalmol. 100, 264–275 (1985).*
10. *Oum, B. S., D'Amico, D. J., Kwak, H. W. & Wong, K. W. Intravitreal antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycoside: examination of the retinal toxicity of repetitive injections after vitreous and lens surgery. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol. 230, 56–61 (1992).*

11. *Galloway, G., Ramsay, A., Jordan, K. & Vivian, A. Macular infarction after intravitreal amikacin: mounting evidence against amikacin. Br. J. Ophthalmol. 86, 359–360 (2002).*
12. *Doft, B. H. & Barza, M. Macular infarction after intravitreal amikacin. Br. J. Ophthalmol. 88, 850 (2004).*
13. *Seawright, A. A., Bourke, R. D. & Cooling, R. J. Macula toxicity after intravitreal amikacin. Aust. N. Z. J. Ophthalmol. 24, 143–146 (1996).*
14. *Peyman, G. A., Lad, E. M. & Moshfeghi, D. M. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila. Pa 29, 875–912 (2009).*
15. *Verma, A., Muralidharan, V. & Nigam, E. Endophthalmitis: Current Trends, Drugs and Protocols. Sci. J. Med. Vis. Res. Found. XXXIII, (2015).*

AMPICILINA INTRAVÍTREA

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 1 ml 50 mg/ml
Ampicilina 1 g polvo	1 vial
Agua para Preparaciones Inyectables	10 ml + 0,5 ml

1. Reconstituir el vial de 1 g de polvo de ampicilina con 10 ml de API (concentración de 100 mg/ml).
2. Retirar 0,5 ml del vial reconstituido con una jeringa de 1 ml.
3. Completar el volumen con API hasta 1 ml.
4. Homogeneizar.
5. Llenar a través de un filtro de 5 µm una jeringa de 0,5 ml.
6. Purgar, ajustar el volumen y cerrar.

** Nota: no se tiene en cuenta el desplazamiento de volumen producido por el polvo en la disolución para calcular la concentración. Considerar que la concentración final puede ser ligeramente menor a la indicada.*

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Ampicilina 50 mg/ml intravítrea 0,5 ml.
- Composición:
  - · Ampicilina.
  - · Agua para Preparaciones Inyectables 0,5 ml.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

Debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad máxima de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de utilizarla. Tras elaborar la formulación comprobar la ausencia de partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Ampicilina polvo para solución inyectable (ej. Reig Jofre®, Normon®)

G. Uso principal:

La ampicilina es usada para el tratamiento de las endoftalmitis causadas por microorganismos gram-positivos, tales como *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, y gramnegativos como *H. influenzae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.

H. Datos de uso:

En general, la ampicilina es raramente usada para el tratamiento de endoftalmitis bacterianas debido a la gran aparición de microorganismos resistentes a las penicilinas. Pese a esto, existen descritos algunos casos en el que el tratamiento con ampicilina intravítrea permitió la remisión de la infección. Se ha utilizado para el tratamiento de *Enterococcus* resistentes a vancomicina en combinación con amikacina intravítrea, obteniendo resultados favorables. Existe un caso de endoftalmitis causada por *Streptococcus uberis* resistente a numerosos antibióticos y solo sensible a ampicilina. La inyección de ampicilina intravítrea junto con la administración de ampicilina intravenosa produjo una mejoría notable en el paciente.

I. Datos de seguridad:

No se han encontrado datos de toxicidad de la ampicilina administrada por vía intravítrea.

J. Otros datos de interés:

No administrar conjuntamente con aminoglucósidos o amikacina. Ampicilina presenta un tiempo de vida media en el humor vítreo de 6 h. En caso de ser necesario, repetir la inyección intravítrea de ampicilina se recomienda hacerlo cada 24 h. La ampicilina es sensible a la concentración, al pH y a la temperatura, por lo que las formulaciones deben presentar concentraciones menores a 30 mg/mL, con un rango de pH entre 5-6 y se deben mantener refrigeradas para evitar la degradación de la ampicilina.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado alternativas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Herreros, J. M. A. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. (Ediciones Díaz de Santos, 2003).*
2. *Peyman, G. A., Lad, E. M. & Moshfeghi, D. M. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila. Pa 29, 875–912 (2009).*

3. *Hillier, R. J., Arjmand, P., Rebick, G., Ostrowski, M. & Muni, R. H. Post-traumatic vancomycin-resistant enterococcal endophthalmitis. J. Ophthalmic Inflamm. Infect. 3, 42 (2013).*
4. *Berenger, B. M., Kulkarni, S., Hinz, B. J. & MD, S. E. F. Exogenous endophthalmitis caused by Enterococcus casseliflavus: A case report and discussion regarding treatment of intraocular infection with vancomycin-resistant enterococci. Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. 26, 330–332 (2015).*
5. *Velez-Montoya, R., Rascón-Vargas, D., Mieler, W. F., Fromow-Guerra, J. & Morales-Cantón, V. Intravitreal Ampicillin Sodium for Antibiotic-Resistant Endophthalmitis: Streptococcus uberis First Human Intraocular Infection Report. J. Ophthalmol. 2010, (2010).*
6. *Verma, A., Muralidharan, V. & Nigam, E. Endophthalmitis: Current Trends, Drugs and Protocols. Sci. J. Med. Vis. Res. Found. XXXIII, (2015).*

AZTREONAM INTRAVÍTREO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 50 ml 1 mg/ml
Aztreonam 1 g polvo	1 vial
Agua para Preparaciones Inyectables	10 ml
Cloruro sódico 0,9%	50 ml csp

1. Reconstituir el vial de 1 g de aztreonam con 10 ml de API (concentración de 100 mg/ml).
2. Retirar 0,5 ml del vial reconstituido con una jeringa de 1 ml y pasarlo a una jeringa de 50 ml.
3. Completar el volumen con NaCl 0,9% hasta 50 mL (concentración 1 mg/mL)
4. Llenar, a través de un filtro de 5 µm, una jeringa de 0,5 ml.
5. Purgar, ajustar el volumen y cerrar.

** Nota: no se tiene en cuenta el desplazamiento de volumen producido por el polvo en la disolución para calcular la concentración. Considerar que la concentración final puede ser menor a la indicada.*

*** Nota: la metódica de partida se prepara a partir de aztreonam Fresenius® 500 mg, por lo que fueron realizados los correspondientes ajustes para las diluciones.*

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Aztreonam 1 mg/ml intravítrea, 0,5 ml.
- Composición:
  - · Aztreonam.
  - · Agua para Preparaciones Inyectables.
  - · NaCl 0,9%.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad físico-química del aztreonam en agua para preparaciones inyectables es de 7 días refrigerado, 48 h a temperatura ambiente y 90 días congelado. Sin embargo, debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de utilizarla. Tras elaborar la formulación comprobar la ausencia de partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Aztreonam solución inyectable 1 g (ej: Azactam®).

G. Uso principal:

Endoftalmitis causadas por bacilos gramnegativos. Alternativa a aminoglucósidos en el tratamiento de endoftalmitis pues presenta una potencia similar, salvo en el caso de *Pseudomonas aeruginosa* contra el cual es menos efectivo. Presenta una excelente actividad frente a la familia de las bacterias *Enterobacteriaceae*.

H. Datos de uso:

En general el uso de aztreonam está reservado para el tratamiento de endoftalmitis severas causadas por microorganismos resistentes a otros antibióticos.

I. Datos de seguridad:

Estudios llevados a cabo en conejos albinos muestran que a dosis altas (10 mg) la inyección de aztreonam intravítreo produce daño en la retina, mientras que dosis menores a 5 mg, como es el caso de la presente fórmula magistral, no han demostrado producir ningún tipo de toxicidad retiniana. Pese a esto, se debe tener en cuenta que el vial comercial de aztreonam 1 g (Azactam®) contiene L-arginina, la cual ha sido asociada como la principal causa de la toxicidad del aztreonam intravítreo a dosis altas.

J. Otros datos de interés:

Aztreonam presenta un tiempo de vida media en el humor vítreo de 7,5 h. En caso de ser necesario repetir la inyección intravítrea de aztreonam, se recomienda hacerlo cada 12 h.

BIBLIOGRAFÍA

1. *McElhiney, L. F. Compounding guide for ophthalmic preparations. (American Pharmacists Association, 2013).*
2. *Barza, M. & McCue, M. Pharmacokinetics of aztreonam in rabbit eyes. Antimicrob. Agents Chemother. 24, 468–473 (1983).*
3. *Loewenstein, A., Zemel, E., Lazar, M. & Perlman, I. Drug-induced retinal toxicity in albino rabbits: the effects of imipenem and aztreonam. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 34, 3466–3476 (1993).*
4. *Peyman, G. A., Lad, E. M. & Moshfeghi, D. M. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila. Pa 29, 875–912 (2009).*
5. *Verma, A., Muralidharan, V. & Nigam, E. Endophthalmitis: Current Trends, Drugs and Protocols. Sci. J. Med. Vis. Res. Found. XXXIII, (2015).*

CEFAZOLINA INTRAVÍTREA

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ml 25 mg/ml
Cefazolina 1 g iv	1 vial
Agua para Preparaciones Inyectables	9 ml

1. Reconstituir el vial de 1 g de cefazolina con 4 ml de API (concentración 250 mg/ml).
2. Retirar 1 ml del vial reconstituido con una jeringa de 1 ml y pasarlo a una jeringa de 10 ml.
3. Completar el volumen con API hasta 10 ml.
4. Homogeneizar.
5. Llenar, a través de un filtro de 5 µm, una jeringa de 0,5 ml.
6. Purgar, ajustar el volumen y cerrar.

**Nota: no se tiene en cuenta el desplazamiento de volumen producido por el polvo en la disolución para calcular la concentración. Considerar que la concentración final puede ser menor a la indicada.*

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Cefazolina 25 mg/ml intravítrea 0,5 ml.
- Composición:
  - · Cefazolina.
  - · Agua para Preparaciones Inyectables.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad físico-química de la cefazolina en NaCl 0,9% es de 28 días refrigerado, 13 días a temperatura ambiente y 90 días congelado. Sin embargo, debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de utilizarla. Tras elaborar la formulación comprobar la ausencia de partículas. No se recomienda la administración conjunta de cefazolina con aminoglucósidos.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Cefazolina polvo 1 g para vía intravenosa (Normon®, Sala®, Torlan®).

G. Uso principal:

Endoftalmitis causadas por microorganismos grampositivos (excepto *Enterococcus*) y algunas bacterias gramnegativas, como *Escherichia coli*, *Proteus* y *Klebsiella*.

H. Datos de uso:

Actualmente, la cefazolina no está recomendada para su uso por vía intravítrea debido al aumento de resistencias.

I. Datos de seguridad:

No se han descrito reacciones adversas tras la administración de cefazolina intravítrea, salvo un caso de una reacción anafiláctica aguda sistémica.

J. Otros datos de interés:

Cefazolina presenta un tiempo de vida media en el humor vítreo de 7 h. En caso de ser necesario repetir la inyección intravítrea de cefazolina, se recomienda hacerlo cada 16 h.

La cefazolina se usa por vía intracamerular a dosis de 10 mg/mL como profilaxis en la cirugía de catarata.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Herreros, J. M. A. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. (Ediciones Díaz de Santos, 2003).*
2. *McElhiney, L. F. Compounding guide for ophthalmic preparations. (American Pharmacists Association, 2013).*
3. *Mochizuki, K. et al. Retinal toxicity of antibiotics: evaluation by electroretinogram. Doc. Ophthalmol. Adv. Ophthalmol. 69, 195–202 (1988).*
4. *Peyman, G. A., Lad, E. M. & Moshfeghi, D. M. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila. Pa 29, 875–912 (2009).*
5. *Fisher, J. P., Civiletto, S. E. & Forster, R. K. Toxicity, efficacy, and clearance of intravitreally injected of cefazolin. Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960 100, 650–652 (1982).*
6. *Kraushar, M. F., Nussbaum, P. & Kisch, A. L. Anaphylactic reaction to intravitreal cefazolin. Retina Phila. Pa 14, 187–188 (1994).*
7. *Barry, P., Cordovés, L. & Gardner, S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions. (2013).*
8. *Romero-Aroca, P. et al. Results at seven years after the use of intracamerular cefazolin as an endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery. BMC Ophthalmol. 12, 2 (2012).*

CEFOTAXIMA INTRAVÍTREA

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 25 ml 4 mg/ml
Cefotaxima vial 500 mg	1 vial
Agua para Preparaciones Inyectables	10 ml
NaCl 0,9%	23 ml

1. Reconstituir el vial de 500 mg de cefotaxima con 10 ml de API (concentración 50 mg/ml).
2. Retirar 20 ml de NaCl 0,9% con una jeringa de 25 ml.
3. Tomar 2 ml del vial reconstituido con una jeringa de 2 ml y añadirlo a la jeringa anterior de 25 ml.
4. Homogeneizar y completar con NaCl 0,9% hasta 25 ml.
5. Llenar a través de un filtro de 5 µm una jeringa de 0,5 ml.
6. Purgar, ajustar el volumen y cerrar.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Cefotaxima 4 mg/ml intravítrea 0,5 ml.
- Composición:
  - · Cefotaxima.
  - · Agua para Preparaciones Inyectables.
  - · NaCl 0,9%.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad físico-química de la cefotaxima en agua para preparaciones inyectables es de 7 días refrigerado, 24 h a temperatura ambiente y 13 semanas congelado. Sin embargo, debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de utilizarla. Tras elaborar la formulación comprobar la ausencia de partículas. Cefotaxima es incompatible con solución de bicarbonato sódico. No se recomienda su administración concomitante con aminoglucósidos o metronidazol.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Cefotaxima polvo 1 g para solución inyectable (ej: Normon®, Torlan®).

G. Uso principal:

Tratamiento de las endoftalmitis causadas por bacilos gram negativos (excepto *Pseudomonas*) y cocos gram positivos (excepto *Enterococcus*).

H. Datos de uso:

No se dispone de datos de uso de la cefotaxima por vía intravítrea.

I. Datos de seguridad:

No hay datos sobre seguridad de la cefotaxima intravítrea en la bibliografía. La toxicidad de la cefotaxima por vía intracamerular ha sido estudiada, no mostrando efectos dañinos en un modelo de endotelio corneal.

J. Otros datos de interés:

La estabilidad de la cefotaxima está condicionada por el pH, siendo estable en soluciones con pH entre 5-7.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney, L. F. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations. (American Pharmacists Association, 2013).*
2. *Kramann, C. et al. Effects of intraocular cefotaxime on the human corneal endothelium11None of the authors has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned. J. Cataract Refract. Surg. 27, 250–255 (2001).*

CEFTAZIDIMA INTRAVÍTREA

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	PRE-VITRECTOMIA	POST-VITRECTOMÍA
	20 mg/ml	10 mg/ml
Ceftazidima 1 g vial	1 vial	1 vial
Agua estéril para inyección	10 ml (2 ml)	10 ml (1 ml)
NaCl 0,9%	9 ml	8 ml

1. Reconstituir el vial de 1 g de ceftazidima con 10 ml de agua para inyección (concentración 100 mg/ml).
2. Para realizar la intravítrea destinada a la pre-vitrectomía, tomar 2 ml del vial reconstituido y completar hasta los 10 ml con cloruro sódico 0,9%.
3. Para realizar la intravítrea destinada a la post-vitrectomía, tomar 1 ml del vial reconstituido y completar hasta los 10 ml con cloruro sódico 0,9%.
4. Homogeneizar.
5. Llenar a través de un filtro de 5 µm una jeringa de 0,5 ml.
6. Purgar, ajustar el volumen y cerrar.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Ceftazidima 20 mg/ml o 10 mg/ml.
- Composición:
  - · Ceftazidima.
  - · NaCl 0,9%.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad físico-química de la ceftazidima en NaCl 0,9% es de 180 días refrigerado y 180 días congelado. Otro estudio, concluyó que la cefotaxima es estable durante 24 semanas conservado a – 20ºC y a – 80ºC. Sin embargo, debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de utilizarla. Tras elaborar la formulación comprobar la ausencia de partículas. Ceftazidima produce gas que produce una presión positiva dentro del vial.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Ceftazidima polvo 1 g para solución inyectable (Accord®, Kabi®, Torlan®, Normon®, Sala®, Fortam®).

G. Uso principal:

Tratamiento de las endoftalmitis causadas por microorganismos gram negativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*.

H. Datos de uso:

Es uno de los dos antibióticos de amplio espectro (junto con vancomicina) que se utilizan para el tratamiento empírico de la endoftalmitis bacteriana. En los últimos años se ha observado un aumento de las resistencias a ceftazidima, con datos variables según las regiones consideradas. Se ha descrito un caso de endoftalmitis endógena secundaria a una meningitis causada por *Neisseria meningitidis*, que fue erradicada tras la inyección de ceftazidima intravítrea pero con disminución de la agudeza visual.

I. Datos de seguridad:

Se ha estudiado la posible toxicidad retiniana de la ceftazidima intravítrea en monos ardilla a diferentes dosis. A dosis superiores a 2,25 mg produjeron daños en los fotorreceptores de la retina. La toxicidad también ha sido estudiada mediante electrorretinografía en conejos obteniendo que dosis menores a 10 mg no presentaron ningún tipo de afectación en la retina.

Se ha estudiado también la toxicidad en ojos vitrectomizados rellenos de silicona en los cuales la toxicidad ha aumentado como consecuencia de la reducción del espacio prerretinal.

J. Otros datos de interés:

Ceftazidima presenta un tiempo de vida media en el humor vítreo de 16 h. La vida media de la ceftazidima se ve disminuida cuando la inyección se realiza en ojos a los que se les ha eliminado el humor vítreo o el cristalino. En caso de ser necesario repetir la inyección intravítrea de ceftazidima, se recomienda hacerlo cada 16–24 h.

La ceftazidima y la vancomicina son incompatibles físicamente. La ceftazidima precipita de forma instantánea cuando se inyecta conjuntamente con vancomicina y viceversa. El distinto pH de las formulaciones de vancomicina y ceftazidima puede ser el responsable de la precipitación de ambas, aunque también se ha achacado a la presencia de bicarbonato sódico en las formulaciones. Esta precipitación se produce en la jeringa si se utiliza la misma para inyectar los dos antibióticos.

También se puede producir la precipitación en el humor vítreo, en zonas cercanas, incluso cuando se inyectan de forma separada. Por lo tanto, se deben tomar especiales precauciones a la hora de administrar vancomicina y ceftazidima de forma conjunta. Se recomienda utilizar jeringas y agujas separadas así como inyectarlos en zonas separadas del humor vítreo. Pese a esto, parece ser que la eficacia de la combinación de ceftazidima y vancomicina se mantiene y que los precipitados formados por vancomicina y ceftazidima se eliminan completamente del humor vítreo alrededor de 2 meses post-inyección. La ceftazidima no se debe formular en disolventes que contengan carbonato sódico ya que es inestable.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney, L. F. Compounding guide for ophthalmic preparations. (American Pharmacists Association, 2013).*
2. *Herreros, J. M. A. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. (Ediciones Díaz de Santos, 2003).*
3. *Mehta, S. et al. Long-term potency, sterility, and stability of vancomycin, ceftazidime, and moxifloxacin for treatment of bacterial endophthalmitis. Retina Phila. Pa 31, 1316–1322 (2011).*
4. *Falavarjani, K. G. et al. Pseudomonas aeruginosa Endophthalmitis: Clinical Outcomes and Antibiotic Susceptibilities. Ocul. Immunol. Inflamm. 25, 377–381 (2017).*
5. *Sridhar, J., Kuriyan, A. E., Flynn, H. W. & Miller, D. endophthalmitis caused by Pseudomonas aeruginosa: Clinical Features, Antibiotic Susceptibilities, and Treatment Outcomes. Retina Phila. Pa 35, 1101–1106 (2015).*
6. *Reddy, A. K. et al. Susceptibility of bacterial isolates to vancomycin and ceftazidime from patients with endophthalmitis: Is there a need to change the empirical therapy in suspected bacterial endophthalmitis? Int. Ophthalmol. 35, 37–42 (2015).*
7. *Recchia, F. M., Busbee, B. G., Pearlman, R. B., Carvalho-Recchia, C. A. & Ho, A. C. Changing trends in the microbiologic aspects of postcataract endophthalmitis. Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960 123, 341–346 (2005).*
8. *Gentile, R. C. et al. Microbiological spectrum and antibiotic sensitivity in endophthalmitis: a 25-year review. Ophthalmology 121, 1634–1642 (2014).*
9. *Benz, M. S., Scott, I. U., Flynn, H. W., Unonius, N. & Miller, D. Endophthalmitis isolates and antibiotic sensitivities: a 6-year review of culture-proven cases. Am. J. Ophthalmol. 137, 38–42 (2004).*
10. *Jindal, A. et al. Combined ceftazidime and amikacin resistance among Gram-negative isolates in acute-onset postoperative endophthalmitis: prevalence, antimicrobial susceptibilities, and visual acuity outcome. J. Ophthalmic Inflamm. Infect. 3, 62 (2013).*
11. *Sharma, S. et al. Endophthalmitis patients seen in a tertiary eye care centre in Odisha: a clinico-microbiological analysis. Indian J. Med. Res. 139, 91–98 (2014).*
12. *Falavarjani, K. G. et al. Isolates and Antibiotic Resistance of Culture-Proven Endophthalmitis Cases Presented to a Referral Center in Tehran. Middle East Afr. J. Ophthalmol. 19, 361–363 (2012).*

13. *Jindal, A. et al. Endophthalmitis after open globe injuries: changes in microbiological spectrum and isolate susceptibility patterns over 14 years. J. Ophthalmic Inflamm. Infect. 4, 5 (2014).*
14. *Balaskas, K. & Potamitou, D. Endogenous endophthalmitis secondary to bacterial meningitis from Neisseria Meningitidis: a case report and review of the literature. Cases J. 2, 149 (2009).*
15. *Campochiaro, P. A. & Green, W. R. Toxicity of intravitreous ceftazidime in primate retina. Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960 110, 1625–1629 (1992).*
16. *Hegazy, H. M. et al. Evaluation of toxicity of intravitreal ceftazidime, vancomycin, and ganciclovir in a silicone oil-filled eye. Retina Phila. Pa 19, 553–557 (1999).*
17. *Peyman, G. A., Lad, E. M. & Moshfeghi, D. M. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila. Pa 29, 875–912 (2009).*
18. *Shaarawy, A. et al. Intraocular injection of ceftazidime. Effects of inflammation and surgery. Retina Phila. Pa 15, 433–438 (1995).*
19. *Verma, A., Muralidharan, V. & Nigam, E. Endophthalmitis: Current Trends, Drugs and Protocols. Sci. J. Med. Vis. Res. Found. XXXIII, (2015).*
20. *Lifshitz, T., Lapid-Gortzak, R., Finkelman, Y. & Klemperer, I. Vancomycin and ceftazidime incompatibility upon intravitreal injection. Br. J. Ophthalmol. 84, 117–118 (2000).*
21. *Fiscella, R. G. Physical incompatibility of vancomycin and ceftazidime for intra-vitreal injection [letter]. 11, 730 (1993).*

CEFTRIAXONA INTRAVÍTREA

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ml 20 mg/ml
Ceftriaxona 500 mg vial polvo	1 vial
NaCl 0.9%	8 ml + 5 ml

1. Reconstituir el vial de 500 mg de ceftriaxona con 5 ml de NaCl 0,9% (concentración 100 mg/ml).
2. Retirar 6-7 ml de NaCl 0,9% con una jeringa de 10 ml.
3. Tomar 2 ml del vial reconstituido con una jeringa de 2 ml y añadirlo a la jeringa anterior.
4. Homogeneizar y completar con NaCl 0,9% hasta 10 ml.
5. Llenar a través de un filtro de 5 µm una jeringa de 0,5 ml.
6. Purgar, ajustar el volumen y cerrar.

** Nota: no se tiene en cuenta el desplazamiento de volumen producido por el polvo en la disolución para calcular la concentración. Considerar que la concentración final puede ser menor a la indicada.*

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine

C. Etiquetado:

- Ceftriaxona 20 mg/ml intravítrea 0,5 ml.
- Composición:
  - · Ceftriaxona.
  - · NaCl 0,9%.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad físico-química de la ceftriaxona en NaCl 0,9% es de 10 días refrigerado, 72 horas a temperatura ambiente y 26 semanas congelado. Sin embargo, debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de utilizarla. Tras elaborar la formulación comprobar la ausencia de partículas.

Ceftriaxona se no debe administrar en ningún disolvente que contenga calcio ya que puede formar precipitados.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Ceftriaxona 500 mg polvo para solución inyectable (ej: Torlan®, Normon®).

G. Uso principal:

Tratamiento de endoftalmitis causadas por microorganismos gram negativos y cocos grampositivos aeróbicos.

H. Datos de uso:

No se dispone de datos de uso de la ceftriaxona por vía intravítrea.

I. Datos de seguridad:

Estudios llevados a cabo en conejos y monos no han mostrado ningún tipo de toxicidad tras la administración intravítrea de ceftriaxona a dosis de 2 mg. En cambio, sí que se han detectado ciertas alteraciones mediante electroretinogramas a dosis superiores.

J. Otros datos de interés:

Ceftriaxona presenta un tiempo de vida media en el humor vítreo de 12 h.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney, L. F. Compounding guide for ophthalmic preparations. (American Pharmacists Association, 2013).*
2. *Jay, W. M., Aziz, M. Z., Rissing, J. P. & Shockley, R. K. Pharmacokinetic analysis of intravitreal ceftriaxone in monkeys. Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960 103, 121–123 (1985).*
3. *Shockley, R. K. et al. Intravitreal ceftriaxone in a rabbit model. Dose- and time-dependent toxic effects and pharmacokinetic analysis. Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960 102, 1236–1238 (1984).*
4. *Peyman, G. A., Lad, E. M. & Moshfeghi, D. M. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila. Pa 29, 875–912 (2009).*

CIPROFLOXACINO INTRAVÍTREO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ml 1 mg/ml
Ciprofloxacino 2 mg/mL solución para perfusión	5 ml
NaCl 0,9%	10 ml csp

1. Retirar 5 ml de la solución de ciprofloxacino 2 mg/ml con una jeringa de 10 ml.
2. Completar el volumen restante con NaCl 0,9% y homogeneizar.
3. Llenar a través de un filtro de 5 µm una jeringa de 0,5 ml.
4. Purgar, ajustar el volumen y cerrar.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Ciprofloxacino 1 mg/ml intravítrea 0,5 ml.
- Composición:
  - · Ciprofloxacino.
  - · NaCl 0,9%.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad físico-química de la ciprofloxacino en NaCl 0,9% es de 90 días refrigerado y 30 días a temperatura ambiente. Sin embargo, debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de utilizarla. Tras elaborar la formulación comprobar la ausencia de partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Ciprofloxacino 2 mg/ml solución para perfusión (Fresenius Kabi®, Kern Pharma®, Normon®).

G. Uso principal:

Endoftalmitis causadas por microorganismos gramnegativos, incluidos microorganismos multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa* y las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*.

H. Datos de uso:

En modelos experimentales de *Pseudomonas aeruginosa* en conejos, el tratamiento con ciprofloxacino intravítreo fue efectivo cuando se administró de forma prematura, en cambio, cuando el tratamiento se inició tardíamente, la infección bacteriana persistió.

I. Datos de seguridad:

La toxicidad en la retina del ciprofloxacino parece ser dosis dependiente. Existen resultados variables en cuanto a la dosis mínima tóxica, siendo segura en todos los estudios realizados en conejos la dosis de 0,1 mg de la presente fórmula magistral. Estudios llevados a cabo mediante electroretinogramas determinaron que la máxima dosis que no produjo efectos adversos fue la de 0,25 mg. En cambio, en otro estudio la toxicidad fue estudiada mediante microscopía de transmisión electrónica, obteniendo que la máxima dosis que no produjo toxicidad en la retina fue la de 0,1 mg. Por otro lado, otro estudio determinó la toxicidad del ciprofloxacino intravítreo mediante estos dos métodos concluyendo que la dosis de 0,2 mg como la máxima que no produjo efectos tóxicos en la retina.

J. Otros datos de interés:

Ciprofloxacino presenta un tiempo de vida media en el humor vítreo de 5-6 h. En caso de ser necesario repetir la inyección intravítrea de ciprofloxacino, se recomienda hacerlo cada 12 h.

Un estudio llevado a cabo en conejos determinó el efecto de la infección bacteriana en la farmacocinética del ciprofloxacino intravítreo. La infección de por sí aumentó la vida media del ciprofloxacino hasta 15 h, siendo cuantificable el ciprofloxacino hasta 48 h post-inyección. De acuerdo con estos resultados, los autores recomiendan la administración de ciprofloxacino por vía intravítrea cada 48 h.

Ciprofloxacino es estable en pH en torno a 4,5, pero empieza a precipitar si el pH aumenta a 7. Un estudio determinó la precipitación del ciprofloxacino en el humor vítreo cuando este se inyectaba por vía intravítrea. Inicialmente achacada a la inyección concomitante con vancomicina, dicho estudio concluyó que el ciprofloxacino precipitaba en el humor vítreo a la temperatura corporal independientemente de si existía vancomicina en el medio o no. Sin embargo, también determinaron que la cantidad de ciprofloxacino disuelto aún era superior a la concentración mínima inhibitoria para la mayoría de los microorganismos gram negativos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney, L. F. Compounding guide for ophthalmic preparations. (American Pharmacists Association, 2013).*
2. *Davey, P. G., Barza, M. & Stuart, M. Dose response of experimental Pseudomonas endophthalmitis to ciprofloxacin, gentamicin, and imipenem: evidence for resistance to 'late' treatment of infections. J. Infect. Dis. 155, 518–523 (1987).*

3. *Kim, I. T., Chung, K. H. & Koo, B. S. Efficacy of ciprofloxacin and dexamethasone in experimental pseudomonas endophthalmitis. Korean J. Ophthalmol. KJO 10, 8–17 (1996).*
4. *Thompson, A. M. Ocular toxicity of fluoroquinolones. Clin. Experiment. Ophthalmol. 35, 566–577 (2007).*
5. *Marchese, A. L., Slana, V. S., Holmes, E. W. & Jay, W. M. Toxicity and pharmacokinetics of ciprofloxacin. J. Ocul. Pharmacol. 9, 69–76 (1993).*
6. *Stevens, S. X., Fouraker, B. D. & Jensen, H. G. Intraocular safety of ciprofloxacin. Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960 109, 1737–1743 (1991).*
7. *Kim, S. H., Kim, J. H., Cho, K. S. & Kwak, J. S. Safety of intravitreally injected ciprofloxacin in phakic rabbit eyes. Korean J. Ophthalmol. KJO 9, 12–18 (1995).*
8. *Peyman, G. A., Lad, E. M. & Moshfeghi, D. M. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila. Pa 29, 875–912 (2009).*
9. *Verma, A., Muralidharan, V. & Nigam, E. Endophthalmitis: Current Trends, Drugs and Protocols. Sci. J. Med. Vis. Res. Found. XXXIII, (2015).*
10. *Oztürk, F. et al. Effects of trauma and infection on ciprofloxacin levels in the vitreous cavity. Retina Phila. Pa 19, 127–130 (1999).*
11. *Hui, M. et al. An in vitro study on the compatibility and precipitation of a combination of ciprofloxacin and vancomycin in human vitreous. Br. J. Ophthalmol. 88, 218–222 (2004).*

CLINDAMICINA INTRAVÍTREA

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA	
	5 mg/ml	10 mg/ml
Clindamicina 150 mg/ml	0,5 ml	1 ml
Cloruro sódico 0,9%	14,5 ml	14 ml

1. En una jeringa de un 1 ml se extraen un volumen de 0,5 ml o 1 ml de la ampolla de clindamicina 150 mg/ml dependiendo de la concentración final a preparar.
2. Se pasa a otra jeringa de 20 ml y se completa hasta 15 ml con NaCl 0,9%.
3. Se agita el conjunto haciendo rotar la jeringa.
4. Llenar con 0,5 ml de la mezcla una jeringa de 1 ml a través de un filtro de 0,5 µm.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Clindamicina intravítrea 5 mg/ml ó 10 mg/ml.
- Composición:
  - · Clindamicina.
  - · Cloruro sódico 0,9%.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

24 horas en nevera.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de ser utilizada. Una vez realizada la formulación, asegurarse de la ausencia de partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Clindamicina Accord 150 mg/ml solución inyectable, Accord Healthcare, S.L.U., Clindamicina Kabi 150mg/ml solución inyectable, Fresenius Kabi España, S.A.U., Clindamincina Normon 300mg/2ml solución inyectable, Lab. Normon, S.A.

G. Uso principal:

Terapia empírica de infección ocular causada por anaerobios (endoftalmitis postraumática). Alergia a penicilinas. Infecciones oculares por toxoplasma.

H. Datos de uso:

Su eficacia en la prevención de endoftalmitis posttraumática es conocida y estudiada. Es también una alternativa en el tratamiento de la coriorretitinis causada por toxoplasma cuando el tratamiento por vía sistémica no es posible.

I. Datos de seguridad:

Su seguridad ha sido estudiada en los mismos estudios que avalan su eficacia. También se ha estudiado la toxicidad de la clindamicina a dosis de 1 mg en ojos de ratas albinas, siendo bien tolerada.

J. Otros datos de interés:

La clindamicina pertenece a la familia de las lincosamidas y tiene un pH entre 5,5-7. Tiene una vida media en el vítreo de 40 h.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado alternativas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Alonso-Herreros JM, Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología, Díaz de Santos.2003.p.61.*
2. *McElhiney LF, Compounding guide for ophthalmic preparations, American Pharmacists Association. 2013. p200.*
3. *Soheilian M, Rafati N, Mohebbi M-R, Yazdani S, Habibabadi HF, Feghhi M, et al. Prophylaxis of acute posttraumatic bacterial endophthalmitis: a multicenter, randomized clinical trial of intraocular antibiotic injection, report 2. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 2007 Apr;125(4):460–5.*
4. *Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila Pa. 2009 Aug;29(7):875–912.*
5. *Sobrin L, Kump LI, Foster CS. Intravitreal clindamycin for toxoplasmic retinochoroiditis. Retina Phila Pa. 2007 Sep;27(7):952–7.*
6. *Zamora YF, Arantes T, Reis FA, Garcia CR, Saraceno JJF, Belfort Jr R, et al. Local treatment of toxoplasmic retinochoroiditis with intravitreal clindamycin and dexamethasone. Arq Bras Oftalmol. 2015 Aug;78(4):216–9.*

7. *Lasave AF, Díaz-Llopis M, Muccioli C, Belfort R, Arevalo JF. Intravitreal clindamycin and dexamethasone for zone 1 toxoplasmic retinochoroiditis at twenty-four months. Ophthalmology. 2010 Sep;117(9):1831–8.*
8. *Habot-Wilner Z, Mazza O, Shahar J, Massarweh A, Mann I, Loewenstein A, et al. Safety of intravitreal clindamycin in albino rabbit eyes. Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol. 2017 Jul 25;*
9. *Radhika M, Mithal K, Bawdekar A, Dave V, Jindal A, Relhan N, et al. Pharmacokinetics of intravitreal antibiotics in endophthalmitis. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2014;4:22.*

GENTAMICINA INTRAVÍTREA

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 2 mg/ml
Gentamicina 40 mg/ml	0,5 ml
Cloruro sódico 0,9%	9,5 ml

1. Extraer 0,5 ml de la ampolla de gentamicina 40 mg/ml con una jeringa de 1 ml y trasvasarlo a una de 10 ml.
2. Completar hasta 10 ml con suero fisiológico y agitar la mezcla haciendo rotar la jeringa.
3. Llenar con 0,5 ml de la mezcla jeringas de 1 ml y envasar.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Gentamicina intravítrea 2 mg/ml.
- Composición:
  - · Gentamicina.
  - · Cloruro sódico 0,9%.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

24 horas refrigerado.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de ser utilizada. Una vez realizada la formulación, asegurarse de la ausencia de partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Genta Gobens 40 mg/ml solución inyectable®, Lab Normon S.A., Gentamicina Braun 40 mg solución inyectable®, Braun Medical, S.A.

G. Uso principal:

Endoftalmitis bacterianas por gramnegativos asociado a cefalosporinas o vancomicina. Endoftalmitis postraumáticas.

H. Datos de uso:

Se ha demostrado su eficacia en endoftalmitis postraumáticas y las causadas por gramnegativos.

I. Datos de seguridad:

Actualmente, se prefiere usar otros aminoglucósidos como tobramicina o amikacina por su menor toxicidad a nivel de la retina. En cuanto a toxicidad gentamicina > tobramicina > amikacina. La toxicidad de la gentamicina puede ocurrir a partir de dosis de 10-200 µm.

J. Otros datos de interés:

La gentamicina pertenece a la familia de los aminoglucósidos. Tiene un pH entre 3-5,5 y tiene una vida media en el humor vítreo de 12 a 35 horas.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado alternativas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Alonso-Herreros JM, Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología, Díaz de Santos.2003.p.89.*
2. *McElhiney LF, Compounding guide for ophthalmic preparations, American Pharmacists Association. 2013. p210-11.*
3. *Soheilian M, Rafati N, Mohebbi M-R, Yazdani S, Habibabadi HF, Feghhi M, et al. Prophylaxis of acute post-traumatic bacterial endophthalmitis: a multicenter, randomized clinical trial of intraocular antibiotic injection, report 2. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 2007 Apr;125(4):460–5.*
4. *Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila Pa. 2009 Aug;29(7):875–912.*
5. *Radhika M, Mithal K, Bawdekar A, Dave V, Jindal A, Relhan N, et al. Pharmacokinetics of intravitreal antibiotics in endophthalmitis. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2014;4:22.*

LEVOFLOXACINO INTRAVÍTREO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 6,25 mg/ml
Levofloxacino 25 mg/ml	2,5 ml
Cloruro sódico 0,9%	7,5 ml

1. Extraer 2,5 ml del vial de Levofloxacino 25 mg/ml y pasarlo a una jeringa de 10 ml.
2. Añadir 7,5 ml de cloruro sódico 0,9%. Mezclar suavemente rotando la jeringa.
3. Llenar con 0,5 ml jeringas de 1 ml a través de un filtro de 0,5 µm.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Levofloxacino intravítreo 6,25 mg/ml.
- Composición:
  - · Levofloxacino.
  - · Cloruro sódico 0,9%.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad físico-química del levofloxacino es de 14 días refrigerado y 72 h a temperatura ambiente. Sin embargo, debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de ser utilizada. Una vez realizada la formulación, asegurarse de la ausencia de partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

En la actualidad en España, no existe ninguna especialidad de levofloxacino que contenga esa concentración.

G. Uso principal:

Tratamiento de infecciones por bacterias sensibles, incluida *Pseudomonas*.

H. Datos de uso:

Aunque existen alternativas más seguras como el moxifloxacino para el tratamiento de bacterias sensibles, parece ser eficaz en el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*.

I. Datos de seguridad:

A dosis de 0,625 mg o menores no se ha observado toxicidad y se considera seguro.

J. Otros datos de interés:

Pertenece a la familia de las quinolonas. La solución es transparente amarillo-verdosa con pH entre 4,3 y 5,3 y una osmolaridad entre 282-322 mOsm/litro.

K. Otras alternativas de formulación:

La presentación disponible en España es la solución para perfusión, la cual tiene una concentración de 5 mg/ml. Conociendo su pH (4,4–5,4) y osmolaridad (285 mOsm/L) parece factible su utilización con el propio reenvasado de la presentación intravenosa, pese a utilizarse a una concentración ligeramente inferior a la descrita. Por otra parte, también se debe indicar que se ha encontrado bibliografía con otras dosis utilizadas en preclínica.

Bibliografía:

1. *McElhiney, Linda F. Compounding guide for ophthalmic preparations, Edited by American Pharmacist Association. 214, 2013.*
2. *Sridhar J, Kuriyan AE, Flynn HW, Miller D. Endophthalmitis caused by pseudomonas aeruginosa: Clinical Features, Antibiotic Susceptibilities, and Treatment Outcomes. Retina Phila Pa. 2015 Jun;35(6):1101–6.*
3. *Aziza Y, Kodrat E, Saharman YR, Setiabudy R, Susiyanti M, Sjamsoe S. Efficacy of Intravitreal Levofloxacin 0.5% Ophthalmic Solution in Treating Pseudomonas Aeruginosa Endophthalmitis on a Rabbit Model. Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa. 2013 Jun;2(3):199–205.*
4. *Kazi AA, Jermak CM, Peyman GA, Aydin E, Riazi-Esfahani M. Intravitreal toxicity of levofloxacin and gatifloxacin. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye. 2006 Jun;37(3):224–9.*
5. *Gurler B, Ozkul Y, Bitiren M, Karadede S, Gurkan T. A study on the toxicity of intravitreal levofloxacin in rabbits. Curr Eye Res. 2002 Apr;24(4):253–62.*
6. *Ferrer C, Rodríguez A, Abad JL, Fernandez J, Alió JL. Bactericidal effect of intravitreal levofloxacin in an experimental model of endophthalmitis. Br J Ophthalmol. 2008 May;92(5):678–82.*
7. *Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila Pa. 2009 Aug;29(7):875–912.*
8. *Ficha Técnica Tavanic 5mg/ml solución para perfusión. Disponible en AEMPS-CIMA.*

LINCOMICINA INTRAVÍTREA

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 mg/ml
Lincomicina 600mg/2 ml	0,4 ml
Cloruro sódico 0,9%	11,6 ml

1. Extraer 0,4 ml de la ampolla de lincomicina 600 mg/2 ml y pasarlo a una jeringa de 20 ml.
2. Completar hasta 12 ml con cloruro sódico 0,9% y agitar la mezcla haciendo rotar la jeringa.
3. Llenar con 0,5 ml de la mezcla jeringas de 1 ml a través de un filtro de 0,5 µm.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Lincomicina intravítrea 10 mg/ml.
- Composición:
  - · Lincomicina.
  - · Cloruro sódico 0,9%.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

24 horas a temperatura ambiente.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de ser utilizada. Una vez realizada la formulación, asegurarse de la ausencia de partículas. Descartar la solución si cambia a color marrón.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Lincocin 600 mg/2 ml solución inyectable®, Lab. Pfizer, S.L., Lincomicina 600 mg/2 ml solución inyectable®, lab. Normon, S.A.

G. Uso principal:

Terapia empírica de infección ocular causada por sospecha de anaerobios (endoftalmitis postraumática). Alergia a penicilinas.

H. Datos de uso:

Se prefiere el uso de clindamicina por ser más potente que la lincomicina.

I. Datos de seguridad:

No se ha encontrado bibliografía.

J. Otros datos de interés:

Tiene un pH entre 3-5,5. Tiene una vida media en el vítreo de 7 a 8 horas.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado alternativas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF, Compounding guide for Ophthalmic Preparations, American Pharmacists Association. 2013. p215.*
2. *Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila Pa. 2009 Aug;29(7):875–912.*
3. *Radhika M, Mithal K, Bawdekar A, Dave V, Jindal A, Relhan N, et al. Pharmacokinetics of intravitreal antibiotics in endophthalmitis. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2014;4:22.*

MOXIFLOXACINO INTRAVÍTREO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 1,6 mg/ml
Moxifloxacino 400 mg/250 ml	1 bolsa

1. Extraer directamente de la bolsa los 0,5 ml necesarios para llenar la jeringa.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Moxifloxacino intravítreo 1,6 mg/ml.
- Composición:
  - · Moxifloxacino.
  - · Cloruro sódico 0,9%.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

180 días en nevera o congelado. Sin embargo, debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de ser utilizada. Una vez realizada la formulación, asegurarse de la ausencia de partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Actira 400 mg/250 ml solución para perfusión®, Lab Bayer Hispania, S.L., Moxifloxacino Kabi 400 mg/250 ml solución para perfusión®, Fresenius Kabi España, S.A.U.

G. Uso principal:

Endoftalmitis bacteriana por gérmenes sensibles. Es activo frente a grampositivos y gramnegativos.

H. Datos de uso:

Es un fármaco eficaz en las endoftalmitis por vía intravítrea aunque se ha observado un aumento en la resistencia a este antibiótico tras repetidas administraciones.

I. Datos de seguridad:

En estudios *in vitro* y en estudios donde se inyecta el moxifloxacino en el ojo de conejos albinos se ha observado que el moxifloxacino es tóxico a dosis superiores a 160 mg, en cambio a dosis inferiores es seguro y efectivo.

J. Otros datos de interés:

El moxifloxacino pertenece a la familia de las quinolonas. Es una solución de color amarillo, con un pH entre 4,1-4,6 y una osmolalidad de 260 mOsm/kg. La vida media en el vítreo de 1,5 h.

K. Otras alternativas de formulación:

Se ha encontrado bibliografía de la administración de moxifloxacino intracameral a partir del colirio.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF, Compounding guide for Ophthalmic Preparations, American Pharmacists Association. 2013. p217.*
2. *Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila Pa. 2009 Aug;29(7):875–912.*
3. *Radhika M, Mithal K, Bawdekar A, Dave V, Jindal A, Relhan N, et al. Pharmacokinetics of intravitreal antibiotics in endophthalmitis. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2014;4:22.*
4. *Kernt M, Neubauer AS, Ulbig MW, Kampik A, Welge-Lüssen U. In vitro safety of intravitreal moxifloxacin for endophthalmitis treatment. J Cataract Refract Surg. 2008 Mar;34(3):480–8.*
5. *Aydin E, Kazi AA, Peyman GA, Esfahani MR. Intravitreal toxicity of moxifloxacin. Retina Phila Pa. 2006 Feb;26(2):187–90.*
6. *Kowalski RP, Romanowski EG, Mah FS, Yates KA, Gordon YJ. Intracameral Vigamox (moxifloxacin 0.5%) is non-toxic and effective in preventing endophthalmitis in a rabbit model. Am J Ophthalmol. 2005 Sep;140(3):497–504.*
7. *Hariprasad SM, Shah GK, Mieler WF, et al. Vitreous and aqueous penetration of orally administered moxifloxacin in humans. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 2006;124(2):178-182. doi:10.1001/archopht.124.2.178.*

PENICILINA G INTRAVÍTREA

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 3000 ui/ml
Penicilina 1 MU	1 vial
Agua para inyeccion (API)	9,6 ml + 9,7 ml

1. Reconstituir el vial de Penicilina G con 9,6 ml de agua para inyeccion. Agitar suavemente durante unos minutos para que se disuelva todo el polvo liofilizado.
2. Extraer del vial 0,3 ml de Penicilina G reconstituida y pasarlo a una jeringa de 10 ml.
3. Añadir 9,7 ml de API a la jeringa y mezclar suavemente rotando la jeringa.
4. Llenar con 0,5 ml de la mezcla jeringas de 1ml a través de un filtro de 0,5 µm.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Penicilina G Intravítrea 3000 UI/ml.
- Composición:
  - · Penicilina 1 MU.
  - · Agua para inyección.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

7 días en nevera. Sin embargo, debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de ser utilizada. Una vez realizada la formulación, asegurarse de la ausencia de partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Penibiot 1 Inyectable®, Lab. Normon, S.A., Penilevel 1.000.000 U.I.®, Lab Ern, S.A.

G. Uso principal:

Tratamiento de queratitis infecciosas y úlceras corneales por gramnegativos (especialmente *Neisseria gonorrhoeae*). Tener en cuenta que algunas bacterias pueden ser resistentes y se prefieren otros tratamientos antibacterianos.

H. Datos de uso:

No se han encontrado datos de uso.

I. Datos de seguridad:

No se han encontrado datos de seguridad.

J. Otros datos de interés:

Es más estable en un rango de pH de 6,8 a 7. A pH menores de 5,5 o mayores de 8 es altamente susceptible a hidrólisis. Tiene una vida media en el vítreo de 3 h.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado otras alternativas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF, Compounding guide for Ophthalmic Preparations, American Pharmacists Association. 2013. p221-222.*
2. *Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila Pa. 2009 Aug;29(7):875–912.*
3. *Radhika M, Mithal K, Bawdekar A, Dave V, Jindal A, Relhan N, et al. Pharmacokinetics of intravitreal antibiotics in endophthalmitis. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2014;4:22.*

TOBRAMICINA INTRAVÍTREA

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA			
	1 mg/ml	2 mg/ml	3 mg/ml	4 mg/ml
Tobramicina 100mg/2 ml	0,25 ml	0,5 ml	0,75 ml	1 ml
Cloruro sódico 0,9%	9,75 ml	9,5 ml	9,25 ml	9 ml

1. Añadir 0,5ml de cloruro sódico al 0,9% al vial de tobramicina. Se obtendrá una concentración final de 40 mg/ml.
2. Extraer el volumen necesario del vial de tobramicina y pasarlo a una jeringa de 10 ml.
3. Añadir el volumen correspondiente de cloruro sódico al 0,9% y agitar suavemente rotando la jeringa.
4. Llenar con 0,5 ml jeringas de 1 ml y etiquetar.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Tobramicina intravítrea 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml o 4 mg/ml.
- Composición:
  - · Tobramicina.
  - · Cloruro sódico 0,9%.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

96 días refrigerado, 24 h. a temperatura ambiente. Debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de ser utilizada. Una vez realizada la formulación, asegurarse de la ausencia de partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Tobra-gobens 100 mg/2 ml solución inyectable®, Tobramicina 100 mg/2 ml Normon solución inyectable®, Lab. Normon SA, Tobramicina 100mg Braun solución inyectable®, B. Braun Medical, SA.

G. Uso principal:

Tratamiento de infecciones por bacterias susceptibles incluida *Pseudomonas*.

H. Datos de uso:

En el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* se ha observado que a pesar de ser administrado pronto y ser efectivo, se aprecia una ligera disminución de la capacidad visual.

I. Datos de seguridad:

Puede producir toxicidad a nivel de la retina (infarto), aunque en menor medida que gentamicina. Es más tóxico que amikacina.

J. Otros datos de interés:

Pertenece a la familia de los aminoglucósidos. Es estable en un rango de pH de 1-11 y tiene una vida media en el vítreo de 16 h.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado otras alternativas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Alonso-Herreros JM, Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología, Díaz de Santos.2003.p.119.*
2. *McElhiney LF, Compounding guide for Ophthalmic Preparations, American Pharmacists Association. 2013. p232-233.*
3. *Eifrig CWG, Scott IU, Flynn HW, Miller D. Endophthalmitis caused by Pseudomonas aeruginosa. Ophthalmology. 2003 Sep;110(9):1714–7.*
4. *Sridhar J, Kuriyan AE, Flynn HW, Miller D. Endophthalmitis caused by pseudomonas aeruginosa: Clinical Features, Antibiotic Susceptibilities, and Treatment Outcomes. Retina Phila Pa. 2015 Jun;35(6):1101–6.*
5. *D'Amico DJ, Caspers-Velu L, Libert J, Shanks E, Schrooyen M, Hanninen LA, et al. Comparative toxicity of intravitreal aminoglycoside antibiotics. Am J Ophthalmol. 1985 Aug 15;100(2):264–75.*
6. *Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila Pa. 2009 Aug;29(7):875–912.*
7. *Radhika M, Mithal K, Bawdekar A, Dave V, Jindal A, Relhan N, et al. Pharmacokinetics of intravitreal antibiotics in endophthalmitis. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2014;4:22.*

VANCOMICINA INTRAVÍTREA

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA	
	10 mg/ml Pre-vitrectomía	5 mg/ml Post-vitrectomía
Vancomicina 500 mg	100 mg	50 mg
Cloruro sódico 0,9%	10 ml	10 ml

1. Reconstituir el vial de Vancomicina 500 mg con 10 ml de Cloruro sódico al 0,9% para obtener una concentración final de 50 mg/ml.
2. Para preparar la intravítrea pre-vitrectomía, extraer 2 ml del vial reconstituido y completar hasta 10 ml con cloruro sódico 0,9%.
3. Para preparar la intravítrea post-vitrectomía, extraer 1 ml del vial recosntituido y completar hasta 10 ml con cloruro sódico 0,9%.
4. Agitar suavemente rotando la jeringa.
5. Llenar con 0,5 ml jeringas de 1 ml a través de un filtro de 0,5 µm.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Vancomicina intravítrea 10 mg/ml o 5 mg/ml.
- Composición:
  - · Vancomicina.
  - · Cloruro sódico 0,9%.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

96 h refrigerado. Debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de ser utilizada. Una vez realizada la formulación, asegurarse de la ausencia de partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Vancomicina 500 mg Accord polvo para inyección®, Lab Accord Healthcare. S.L.U., Vancomicina 500 mg kabi polvo para inyección®, Lab Fresenius Kabi España, S.A.U., Vancomicina 500 mg Normon polvo para inyección®, Lab. Normon, S.A., Vancomicina 500 mg Pfizer polvo para inyección®, Lab Pfizer, S.L., Vancomicina 500 mg Sala polvo para inyección®, Lab Ramon Sala, S.L.

G. Uso principal:

Tratamiento de endoftalmitis bacterianas por gérmenes sensibles grampositivos.

H. Datos de uso:

Es considerada el tratamiento de elección por endoftalmitis causadas por grampositivos. Se ha observado el aumento de resistencias a este antibiótico.

I. Datos de seguridad:

Dosis de hasta 2 mg se consideran seguras.

J. Otros datos de interés:

Es un glicopéptido con un pH entre 3-5. Tiene una vida media en el vítreo de 25-30 h.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado otras alternativas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Alonso-Herreros JM, Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología, Díaz de Santos.2003. p128.*
2. *McElhiney LF, Compounding guide for ophthalmic preparations, American Pharmacists Association. 2013. p234-235.*
3. *Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila Pa. 2009 Aug;29(7):875–912.*
4. *Radhika M, Mithal K, Bawdekar A, Dave V, Jindal A, Relhan N, et al. Pharmacokinetics of intravitreal antibiotics in endophthalmitis. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2014;4:22.*
5. *Kodati S, Eller AW, Kowalski RP. The Susceptibility of Bacterial Endophthalmitis Isolates to Vancomycin, Ceftazidime, and Amikacin: a 23 Year-Review. Ophthalmol Retina. 2017 Jun;1(3):206–9.*
6. *Ahmed MO, Baptiste KE. Vancomycin-Resistant Enterococci: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Perspectives of Human and Animal Health. Microb Drug Resist Larchmt N. 2017 Oct 23;*
7. *Pflugfelder SC, Hernández E, Fliesler SJ, Alvarez J, Pflugfelder ME, Forster RK. Intravitreal vancomycin. Retinal toxicity, clearance, and interaction with gentamicin. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 1987 Jun;105(6):831–7.*
8. *Moorfields Eye Hospital, Pharmacists Handbook, edited by Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust. 2006. p63.*

CAPÍTULO 3

ELABORACIÓN DE INYECCIONES INTRAVÍTREAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENDOFTALMITIS FÚNGICAS Y VIRALES

Victoria Díaz Tomé | Laura García Quintanilla | Jaime González López

1. INTRODUCCIÓN

Las endoftalmitis fúngicas se clasifican según su origen endógeno o exógeno. Las endógenas suelen producirse por diseminación hematógena durante una infección sistémica. En la mayoría de los casos el primer tejido alcanzado es la coroides debido a su gran vascularización. Las endoftalmitis exógenas suelen ser secundarias a traumatismos penetrantes, cirugía ocular o a la extensión de una queratitis. El tratamiento varía dependiendo de su origen y del grado de compromiso vítreo. Las especies implicadas con mayor frecuencia son *Candida*, *Aspergillus* y *Fusarium*, aunque en la mayor parte de los casos, no se dispone de cultivo micológico hasta días después del inicio del tratamiento.

El tratamiento suele realizarse con una terapia combinada que puede implicar la administración sistémica y local (intravítrea y/o intracamerular) de antifúngicos, vitrectomía, y la extracción de cuerpos extraños, pudiendo llegar a necesitarse el trasplante de córnea en algunos casos. Pese a su gravedad, la escasa frecuencia de estas infecciones hace que la evidencia disponible se haya extraído de comunicaciones de casos o pequeñas series, sin disponerse en la actualidad de ensayos clínicos controlados.

En la endoftalmitis candidiásica es recomendable el uso de agentes administrados por vía sistémica que alcancen concentraciones adecuadas en el vítreo. El fluconazol, el voriconazol y la flucitosina alcanzan concentraciones intravítreas altas (hasta el 70% de las plasmáticas en el caso del fluconazol). Por el contrario, las candinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) y la anfotericina B no consiguen concentraciones elevadas a nivel ocular. Sin embargo, la anfotericina B y el fluconazol son los fármacos con mayor experiencia de uso. El voriconazol dispone de una escasa evidencia, aunque existen algunos datos sobre la eficacia y seguridad de su administración intravítrea.

A pesar de que las concentraciones intraoculares de anfotericina B cuando se administra por vía sistémica son bajas, este antifúngico proporciona una alta tasa de curación de la endoftalmitis candidiásica. Las guías IDSA recomiendan el uso de anfotericina B con flucitosina para el tratamiento de endoftalmitis candidiásica grave o con afectación de mácula, reservándose el fluconazol para las formas menos graves.

Para aumentar las concentraciones intraoculares de anfotericina B puede recurrirse a su administración local, mediante su inyección directa en el vítreo. Debe considerarse especial atención a su toxicidad retiniana. Se han observado casos de daño en las células ganglionares y desprendimiento de retina que podrían ser secundarios al incremento en la permeabilidad de membrana inducida por la anfotericina B. La toxicidad dosis-dependiente sobre las células ganglionares de la retina se ha observado en todas las formulaciones de anfotericina, aunque parece menos frecuente con la forma liposomal, sin que esté totalmente estudiada su toxicidad a este nivel. Por lo tanto, cuando se emplea anfotericina B ha de tenerse en consideración la formulación más apropiada para el tipo de administración. Para su administración intravenosa se recomienda el uso de la anfotericina B liposomal (Ambisome®) o la lipídica (Abelcet®). Estas formulaciones tienen una menor toxicidad que la forma deoxicolato (Fungizona®). Sin embargo, en la administración intraocular es la forma deoxicolato la que tiene mayor experiencia de uso, no estando bien establecida en la actualidad la seguridad de las formas liposomal y lipídica a este nivel.

El voriconazol puede ser una alternativa en pacientes con efectos adversos producidos por anfotericina B y en el tratamiento de consolidación de endoftalmitis por *Candida* resistente a azoles. Sin embargo, el voriconazol suele tener su uso principal en las infecciones por *Aspergillus* spp, en las que también se recomienda la administración intravítrea de antifúngicos, complementaria a la administración sistémica.

En cuanto a la duración del tratamiento, no existen estudios que establezcan un período de tiempo de manera exacta. Suele recomendarse una duración entre 4 y 6 semanas, estableciéndose la finalización del tratamiento en función de la respuesta observada en los exámenes oftalmológicos repetidos.

	ADMINISTRACIÓN	
	SISTÉMICA	LOCAL
Candida **Corioretinitis**	Fluconazol iv o voriconazol iv	No tratamiento intravítreo No VPP
Vitritis/foco macular	1ª línea: anfotericina B - deoxicolato iv + flucitosina vo	Anfotericina B - deoxicolato iv (5 - 10 µg) ± VPP
	2ª línea: fluconazol iv o vorizonacol iv	Voriconazol (100 µg) ± VPP Fluconazol (100 µg) ± VPP
Aspergillus	Anfotericina B - deoxicolato iv o voriconazol iv	Anfotericina B - deoxicolato iv (5-10 µg) ± VPP voriconazol (100 µg) ± VPP

Fluconazol (dosis de carga 12 mg/Kg, mantenimiento 6-12 mg/Kg/día) o voriconazol (dosis de carga 6 mg/Kg cada 12 horas las primeras 24 horas, mantenimiento con 4 mg/Kg cada 12 horas) durante 4-6 semanas. VPP: vitrectomía vía pars plana. TIV: tratamiento intravítreo.

Tabla adaptada de: Adán Civera A y cols. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones intraoculares. Capítulo 6 Endoftalmitis endógenas fúngicas y bacterianas. Ed. Sociedad Española de Oftalmología. Barcelona 2012. 117 – 132

2. TRATAMIENTOS EN INVESTIGACIÓN

Debido a la gran variabilidad de los resultados encontrados en la literatura, uno de los aspectos en los que se está trabajando actualmente es en el de establecer de manera más precisa el riesgo y la incidencia de las endoftalmitis fúngicas.

Otro aspecto que cada vez parece mostrar más interés es la administración local de candinas. Su administración sistémica, aporta ventajas importantes en cuanto a eficacia y seguridad respecto a la anfotericina y el voriconazol. Sin embargo, son pocos los estudios realizados considerando su administración local, aunque con buenos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Fisher JF, Taylor AT, Clark J, Rao R, Espinel-Ingroff A. Penetration of amphotericin B into the human eye. J Infect Dis. 1983; 147: 164.*
2. *Goldblum D, Rohrer K, Frueh BE, Theurillat R, Thormann W, Zimmerli S. Ocular distribution of intravenously administered lipid formulations of amphotericin B in a rabbit model. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 3719-23.*
3. *Bisbe J, Miro JM, Latorre X, et al. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. Clin Infect Dis. 1992; 15: 910-23.*
4. *Axelrod AJ, Peyman GA, Apple DJ.Toxicity of intravitreal injection of amphotericin B. Am J Ophthalmol. 1973; 76: 578-83.*
5. *Wingard LB Jr, Zuravleff JJ, Doft BH, Berk L, Rinkoff J. Intraocular distribution of intravitreally administered amphotericin B in normal and vitrectomized eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989; 30: 2184-9.*
6. *Cannon P et al. Comparative Toxicity and Concentrations of Intravitreal Amphotericin B Formulations in a Rabbit Model. Investigative Ophthalmology & Visual Science, May 2003, Vol. 44, No. 5: 2112 – 2117.*
7. *Riddell J 4th, Comer GM, Kauffman CA. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents. Clin Infect Dis. 2011;52(5):648 ,*
8. *Durand ML. Endophthalmitis. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds), Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2015. Vol 1, p.1415*
9. *Patel AV, Young LH. Endogenous endophthalmitis. In: Endophthalmitis, Durand ML, Miller JW, Young LH (Eds), Springer International Publishing, Switzerland 2016. p.171*
10. *Kauffman CA. Exogenous fungal endophthalmitis. In: Endophthalmitis, Durand ML, Miller JW, Young LH (Eds), Springer International Publishing, Switzerland 2016. p.185.*
11. *Schwartz et al. Dev Ophthalmol. Ocular Infection: Endophthalmitis Author manuscript; available in PMC 2017 August 08.*
12. *Paulus YM, Cheng S, Karth PA, Leng T. Prospective trial of endogenous fungal endophthalmitis and chorioretinitis rates, clinical course, and outcomes in patients with fungemia. Retina. 2016; 36(7): 1357-63*
13. *Danielescu C, Cantemir A, Chiselita D. Successful treatment of fungal endophthalmitis using intravitreal caspofungin. Arq bras oftalmol. 2017;80(3): 19*

MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIFÚNGICAS

ANFOTERICINA INTRAVÍTREA

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 50 ml	
	0,05 mg/ml	0,2 mg/ml
Anfotericina B deoxicolato vial 50 mg (Fungizona)	0,5 ml (2,5 mg)	2 ml (10 mg)
Agua para inyección (API)	50 ml	50 ml

1. Reconstituir el vial de anfotericina B con 10 ml de agua para inyección (concentración 5 mg/ml).
2. Retirar la cantidad necesaria (0,5 ml o 2 ml) del vial reconstituido en una jeringa de 1 ml (jeringa A).
3. Retirar 40-45 ml de API en una jeringa de 50 ml (jeringa B).
4. Añadir el contenido de la jeringa A sobre la B.
5. Mezclar y completar con API hasta 50 ml.
6. Llenar una jeringa filtrando a través de un filtro de 0,5 µm.
7. Purgar, ajustar el volumen y cerrar.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Anfotericina B deoxicolato 0,05 mg/ml o 0,2 mg/ml intravítrea, 0,5 ml.
- Composición:
  - · Anfotericina B deoxicolato.
  - · Agua para inyección.
- Vía intravítrea.
- Lote y caducidad.
- Tiempo de validez tras apertura: uso inmediato.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

24 h refrigerado y protegido de la luz.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de ser utilizada. Una vez realizada la formulación, asegurarse de la ausencia de partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

La anfotericina B liposomal y lipídica se encuentran disponibles en España. Sin embargo, la anfotericina B deoxicolato debe adquirirse como medicamento en situaciones especiales, ya que es extranjero, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aunque tradicionalmente se identifica la forma deoxicolato con Fungizona, las presentaciones disponibles pueden ir cambiando con el tiempo. Actualmente, se autoriza la importación de la presentación Amphotericin B 50 mg for Injection USP del laboratorio X-Gen Pharmaceuticals Inc.

G. Uso principal:

Endoftalmitis fúngica por *Candida* spp.

H. Datos de uso:

Existen varios estudios del uso de anfotericina B intravítrea desde la década de los 80 hasta la actualidad. La anfotericina B asociada a vitrectomía, se ha mostrado efectiva en el tratamiento de las endoftalmitis fúngicas por *Candida spp* y *Aspergillus* spp. No se dispone de estudios de gran tamaño, siendo las series de casos la forma más habitual de comunicación de resultados.

I. Datos de seguridad:

La toxicidad de la anfotericina es dosis-dependiente y afecta a las células ganglionares de la retina. Se ha observado con todas las formulaciones de anfotericina, aunque parece menos frecuente con la forma liposomal, sin que esté totalmente estudiada su toxicidad a este nivel.

Un aspecto relacionado con la seguridad que debe considerarse con el uso de disoluciones de anfotericina B es la coloración de la disolución. Existen varios casos de toxicidad retiniana relacionados con la administración de disoluciones amarillentas. Por lo tanto, ante la presencia de esta coloración no debe administrarse.

J. Otros datos de interés:

La anfotericina reconstituida forma una suspensión coloidal. Algunos autores recomiendan su filtración (0,22 µm) para evitar la presencia de partículas y reducir las reacciones adversas, aunque ello suponga una posible pérdida de actividad.

K. Otras alternativas de formulación:

Reconstituir el vial de anfotericina deoxicolato con 50 mg con 10 ml de glucosa 5%.

Extraer 0,1 ml (0,5 mg) de la disolución resultante.

Diluir hasta alcanzar 10 ml con 9,9 ml de glucosa 5% para obtener una concentración de 50 mg/ml.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Brod RD, Flynn HW Jr, Clarkson JG, Pflugfelder SC, Culbertson WW, Miller D. Endogenous Candida endophthalmitis. Management without intravenous amphotericin B. Ophthalmology. 1990; 97: 666 – 672; discussion: 672 – 664.*
2. *Weishaar PD et al. Endogenous aspergillus endophthalmitis. Ophthalmology. 1998; 105(1): 57–65*
3. *Payne JF et al. Concentrated Intravitreal Amphotericin B in fungal endophthalmitis. Arch Ophthalmol. 2010; 128(12): 1546-1550.*
4. *Bae JH y Lee SC. Intravitreal liposomal amphotericin B for treatment of endogenous candida endophthalmitis. Jpn J Ophthalmol. 2015; 59: 346.*
5. *Patterson et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. Received 7 May 2016; accepted 11 May 2016.*
6. *Gross JG. Endogenous Aspergillus induced endophtalmitis. Successful treatment without systemic antifungal medication. Retina. 1992; 12(4): 341-5.*
7. *Kolodner H. fungal corneal ulcers. Int Ophtalmol Clin. 1984; 24(2): 17-25.*
8. *Rodilla F, Mari JF, Magraner MD et al. Intravitreal amphotericin B for treating endophthalmic in AIDS patients. Eur J Hosp Pharm. 1994; 4(2): 58-9.*

VORICONAZOL INTRAVÍTREO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA	
	0,1 mg/ml	0,5 mg/ml
Voriconazol 200 mg vial (Vfend)	0,5 ml (5 mg)	1 ml (10 mg)
Agua para inyección (API)	49 ml dilución posterior	19 ml dilución posterior

1. El polvo del vial se reconstituye con 19 ml de agua para inyección. Produciéndose un aumento de volumen hasta 20 ml. La disolución debe ser transparente, con una concentración de 10 mg/ml de voriconazol. Desechar el vial si el vacío no permite introducir el disolvente dentro del vial. Se recomienda el uso de una jeringa estándar de 20 ml (no automática) para asegurar la dispensación de la cantidad exacta (19 ml) de agua.
2. Retirar del vial reconstituido el volumen correspondiente (ver cuadro superior, 0,5 ml o 1 ml) para obtener la concentración que se desee.
3. A continuación, completar la jeringa con 49 o 19 ml de suero fisiológico según se desee preparar 0,1 mg/ml o 0,5 mg/ml.
4. Agitar suavemente.
5. Llenar con 0,5 ml de la mezcla jeringas de 1ml a través de un filtro de 0,5 µm.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Voriconazol 0,5 mg/ml o 0,1 mg/ml intravítreo, 0,5 ml.
- Composición:
  - · Voriconazol.
  - · Agua para inyección.
- Vía intravítrea.
- Lote y caducidad.
- Tiempo de validez tras apertura: uso inmediato.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

21 días refrigerado o a temperatura ambiente. 45 días congelado. Debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de ser utilizada. Una vez realizada la formulación, asegurarse de la ausencia de partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Actualmente, el voriconazol® está comercializado en España por Pfizer GEP, S.L. También existen presentaciones genéricas donde puede variar la ciclodextrina utilizada para su solubilización.

G. Uso principal:

Endoftalmitis fúngica por *Aspergillus* spp.

H. Datos de uso:

La eficacia de la administración intravítrea de voriconazol se ha comparado en modelos animales (cobayas) con la anfotericina liposomal en el tratamiento de la endoftalmitis por *Aspergillus fumigatus*. Aunque los resultados parecen mostrar una mayor eficacia con el uso de voriconazol frente a anfotericina liposomal, faltan estudios, en especial en el ámbito clínico, para confirmar estos resultados.

I. Datos de seguridad:

No se dispone de datos de seguridad adicionales.

J. Otros datos de interés:

Los viales de voriconazol contienen sulfobutiléter beta-ciclodextrina sódica (Sulfobutil éter-β-ciclodextrina) como excipiente.

K. Otras alternativas de formulación:

No hay información.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF. Compounding guide for ophthalmic preparations. American Pharmacist Association. Washington, DC. 2013, Pag. 236*
2. *Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust Pharmacists Handbook. 2006. Moorfields Pharmaceuticals. Londres. Pag. 63*
3. *Alonso Herreros, JM. Preparación Medicamentos y Formulación Magistral para Oftalmología. Ediciones Díaz de Santos. Madrid 2003. ISBN 84-7978-571-3. Pag. 131*

4. *García L, Nájera MD, Iranzo MD, Ventura M, Plaza J. Formulación de un colirio e inyección intravítrea de voriconazol. En: Molero Gómez R (eds.) XLV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Las Palmas de Gran Canaria.*
5. *Zhao J et al. A Comparative Treatment Study of Intravitreal Voriconazole and Liposomal Amphotericin B in an Aspergillus fumigatus Endophthalmitis Model. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56: 7369–7376*
6. *Kernt M et al. Intravitreal voriconazole: in vitro safety-profile for fungal endophthalmitis. Retina (Philadelphia, Pa.) 2009; 29(3): 362-70*
7. *Ficha técnica VFEND 200 mg polvo para solución para perfusion. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2017*

MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIVIRALES

ACICLOVIR INTRAVÍTREO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA	
	0,8 mg/ml	2 mg/ml
Aciclovir 250 mg	0,8 ml	0,4 ml
Cloruro sódico 0,9%	49,2 ml	9,6 ml

1. Se reconstituye el vial con 5 ml de Cloruro sódico 0,9%. Se obtiene una concentración final de 50 mg/ml.
2. Del vial reconstituido se extrae el volumen correspondiente y se traspasa a una jeringa de 10 ml (si se prepara 2 mg/ml) o 50 ml (si se prepara 0,8 mg/ml).
3. Se añade el volumen de cloruro sódico 0,9% que corresponde y se agita suavemente haciendo rotar la jeringa.
4. Se llena con 0,5 ml de la mezcla una jeringa de 1 ml a través de un filtro de 0,5 µm.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Aciclovir intravítrea 0,8 mg/ml ó 2 mg/ml.
- Composición:
  - · Aciclovir.
  - · Cloruro sódico 0,9%.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar a temperatura ambiente. Mantener protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

30 días a temperatura ambiente. Debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

La solución de aciclovir precipita si se refrigera. Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de ser utilizada. Una vez realizada la formulación, asegurarse de la ausencia de partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Aciclovir G.E.S. 250 mg polvo para solución para perfusión®, G.E.S. genéricos españoles laboratorios, S.A. Aciclovir Sala 250 mg polvo para solución para perfusión®, Lab. Ramon Sala, S.L.

G. Uso principal:

Tratamiento de las retinitis por citomegalovirus (CMV) y herpes simple.

H. Datos de uso:

No tiene la potencia adecuada para tratar la infección activa por CMV. Ha sido sustituido por otros de mayor potencia.

I. Datos de seguridad:

No se han encontrado datos de seguridad.

J. Otros datos de interés:

El aciclovir posee un pH básico (pH= 11). Es probable que las ampollas de las que se parte contengan ácido clorhídrico para ajustar el pH.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado alternativas a la formulación.

BIBLIOGRAFÍA

1. *McElhiney, Linda F. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations, Edited by American Pharmacist Association. 159-160, 2013.*
2. *Ling J, Gupta VD. Stability of acyclovir sodium after reconstitution in 0.9% sodium chloride inection and storage in polypropylene syringes for pediatric use. Int J Pharm Compd. 2001 Feb;5(1):75–7.*
3. *Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila Pa. 2009 Aug;29(7):875–912.*
4. *Hoffman VF, Skiest DJ. Therapeutic developments in cytomegalovirus retinitis. Expert Opin Investig Drugs. 2000 Feb;9(2):207–20.*
5. *Ahmed A. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection. Infect Disord Drug Targets. 2011 Oct; 11(5):475–503.*

CIDOFOVIR INTRAVÍTREO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en Cabina Seguridad Biológica IIb (CSB IIb) o Aislamiento Estéril (AE), con doble guante, bata y mascarilla FFP3.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 2 mg/ml
Cidofovir 75 mg/ml	1,33 ml
Cloruro sódico 0,9%	50 ml

1. Extraer de la bolsa los 1,33 ml necesarios de cidofovir.
2. Llenar una jeringa de 50 ml con 40 ml de cloruro sódico 0,9% y añadirle los 1,33 ml de cidofovir.
3. Mezclar suavemente rotando la jeringa.
4. Completar volumen hasta 50 ml con cloruro sódico 0,9%.
5. Llenar con 0,5 ml de la mezcla jeringas de 1 ml a través de un filtro de 0,5 µm.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Cidofovir intravítreo 2 mg/ml.
- Composición:
  - · Cidofovir.
  - · Cloruro sódico 0,9%.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante

D. Estabilidad:

5 días a temperatura ambiente o refrigerado. Debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Preparar en Cabina Seguridad Biológica IIb (CSB IIb) o Aislamiento Estéril (AE), con doble guante, bata y mascarilla FFP3. Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de ser utilizada. Una vez realizada la formulación, asegurarse de la ausencia de partículas. Descartar si la solución si el color cambia a amarillo oscuro.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Cidofovir Tillomed 75mg/ml concentrado para perfusión®, Lab Tillomed Spain, S.L.U.

G. Uso principal:

Tratamiento de retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes con SIDA. También se ha usado en el tratamiento de Herpes Simple resistente a aciclovir.

H. Datos de uso:

Su uso a nivel sistémico ha sido ampliamente estudiado, pero dada su toxicidad, las inyecciones intravítreas deberían reservarse para casos donde los otros antirretrovirales no son efectivos.

I. Datos de seguridad:

Puede producir hipotonía y pérdida de visión a dosis de 20 mg. Dosis menores resultan más seguras, pero menos efectivas.

J. Otros datos de interés:

La solución sin diluir tiene un pH de 7,4.

K. Otras alternativas de formulación:

Se están estudiando formulaciones de administración prolongada.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney, Linda F. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations, Edited by American Pharmacist Association. 51, 2013.*
2. *Jeon S, Lee WK. Cytomegalovirus Retinitis in a Human Immunodeficiency Virus-negative Cohort: Long-term Management and Complications. Ocul Immunol Inflamm. 2015;23(5):392–9.*
3. *Hoffman VF, Skiest DJ. Therapeutic developments in cytomegalovirus retinitis. Expert Opin Investig Drugs. 2000 Feb;9(2):207–20.*
4. *Ahmed A. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection. Infect Disord Drug Targets. 2011 Oct;11(5):475–503.*
5. *Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila Pa. 2009 Aug;29(7):875–912.*
6. *Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Editado septiembre 2016.*

FOSCARNET INTRAVÍTREO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de seguridad biológica IIb (CSB IIb) o aislamiento estéril (AE), con doble guante, bata y mascarilla FFP3.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 12 mg/ml
Foscarnet 24 mg/ml	5 ml
Cloruro sódico 0,9%	5 ml

1. Con una jeringa de 10 ml extraer 5 ml de foscarnet. Añadir 5 ml de cloruro sódico 0,9% hasta un volumen final de 10 ml.
2. Mezclar suavemente rotando la jeringa.
3. Llenar con 0,5 ml de la mezcla jeringas de 1 ml a través de un filtro de 0,5 µm.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Foscarnet intravítreo 12 mg/ml.
- Composición:
  - · Foscarnet.
  - · Cloruro sódico 0,9%.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

30 días. Debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Preparar en cabina de seguridad biológica IIb (CSB IIb) o aislamiento estéril (AE), con doble guante, bata y mascarilla FFP3. Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de ser utilizada. Una vez realizada la formulación, asegurarse de la ausencia de partículas. Descartar la solución si el color cambia a marrón.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Foscavir 24 mg/ml solución para perfusión®, Lab. Clinigen Healthcare Ltd.

G. Uso principal:

Retinitis por citomegalovirus. Puede usarse en casos graves de retinitis herpéticas.

H. Datos de uso:

Hay amplia experiencia en el uso del foscarnet como alternativa o concomitantemente con ganciclovir. Como su vida media es más corta que el ganciclovir, requiere más administraciones durante el periodo de inducción.

I. Datos de seguridad:

El foscarnet ha sido estudiado por su posible toxicidad retiniana y se ha considerado seguro, tanto si se administra sólo o con ganciclovir, incluso a dosis altas.

J. Otros datos de interés:

Su vida media es más corta que la del ganciclovir, por lo que requiere la administración de más dosis. Tiene un pH de 7,4.

K. Otras alternativas de formulación:

Hay descritas formulaciones con concentraciones superiores (2,4 mg/ml) que son bien toleradas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney, Linda F. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations, Edited by American Pharmacist Association. 209, 2013.*
2. *Alonso-Herreros JM, Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología, editado por Díaz de Santos. 79, 2003.*
3. *Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila Pa. 2009 Aug;29(7):875–912.*
4. *Hoffman VF, Skiest DJ. Therapeutic developments in cytomegalovirus retinitis. Expert Opin Investig Drugs. 2000 Feb;9(2):207–20.*
5. *Ahmed A. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection. Infect Disord Drug Targets. 2011 Oct;11(5):475–503.*
6. *Berthe P, Baudouin C, Garraffo R, Hofmann P, Taburet AM, Lapalus P. Toxicologic and pharmacokinetic analysis of intravitreal injections of foscarnet, either alone or in combination with ganciclovir. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994 Mar;35(3):1038–45.*
7. *Velez G, Roy CE, Whitcup SM, Chan CC, Robinson MR. High-dose intravitreal ganciclovir and foscarnet for cytomegalovirus retinitis. Am J Ophthalmol. 2001 Mar;131(3):396–7.*
8. *Moorfields Eye Hospital, Pharmacists Handbook, edited by Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust. 2006.*
9. *Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Editado septiembre 2016.*

GANCICLOVIR INTRAVÍTREO

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de seguridad biológica IIb (CSB IIb) o aislamiento estéril (AE), con doble guante, bata y mascarilla FFP3.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 20 mg/ml
Ganciclovir 500 mg	100 mg
Agua Para Inyecciones (API)	10 ml
Cloruro Sódico 0,9%	3 ml

1. Reconstituir el vial de ganciclovir 500 mg con 10 ml de API. Se obtiene una concentración de 50 mg/ml.
2. Tomar 2 ml del vial reconstituido con una jeringa de 5 ml.
3. Completar hasta 5 ml con cloruro sódico 0,9%. Mezclar suavemente rotando la jeringa.
4. Llenar con 0,5 ml jeringas de 1 ml a través de un filtro de 0,5 µm.

B. Envasado:

Jeringa de insulina interiormente estéril BD Micro-Fine.

C. Etiquetado:

- Ganciclovir intravítreo 20 mg/ml.
- Composición:
  - · Ganciclovir.
  - · Agua para inyección.
  - · Cloruro sódico 0,9%.
- Vía intravítrea.
- Lote, caducidad.
- Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

12 horas a temperatura ambiente. 9 días refrigerado. Debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Preparar en cabina de seguridad biológica IIb (CSB IIb) o aislamiento estéril (AE), con doble guante, bata y mascarilla FFP3. No usar agua bacteriostática para inyección que contenga parabenos ya que éstos son incompatibles con el ganciclovir y pueden producir precipitación. Descartar la solución si el color se oscurece. Comprobar el buen estado de cada jeringa antes de ser utilizada. Una vez realizada la formulación, asegurarse de la ausencia de partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Cymevene 500 mg polvo para solución para perfusión®, Lab. Roche Farma, S.A. Agua para preparaciones inyectables meinsol, disolvente para uso parenteral®, Lab Fresenius Kabi España, S.A.U.

G. Uso principal:

Infecciones intraoculares por citomegalovirus (CMV).

H. Datos de uso:

A la dosis descrita, y con un intervalo de dosificación de una semana, se ha comprobado un aumento de la duración del efecto, mejor eficacia clínica y ausencia de toxicidad retiniana, aunque la experiencia es muy limitada.

I. Datos de seguridad:

El ganciclovir ha sido estudiado a distintas dosis por su posible toxicidad retiniana y se ha considerado seguro incluso a dosis altas. No obstante, no está exento de las posibles reacciones adversas asociadas a las inyecciones intravítreas como son las hemorragias, endoftalmitis o desprendimiento de la retina.

J. Otros datos de interés:

Tiene un pH de 9-11.

K. Otras alternativas de formulación:

Existe en el mercado internacional Vitrasert™ 4,5 mg implante intravítreo estéril (autorización de comercialización revocada en 2002 por la EMA). Este implante, que se cose a la parte posterior del ojo, permite una liberación prolongada del mismo (1 µg/h) y se ha observado que una combinación del implante con el tratamiento de ganciclovir por vía oral previene la recaída durante al menos 270 días en un 25% de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney, Linda F. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations, Edited by American Pharmacist Association. 58-59, 2013.*
2. *Alonso-Herreros JM, Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología, editado por Díaz de Santos. 82-85, 2003.*
3. *Ling J, Gupta VD. Stability of acyclovir sodium after reconstitution in 0.9% sodium chloride inection and storage in polypropylene syringes for pediatric use. Int J Pharm Compd. 2001 Feb;5(1):75–7.*

4. *Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina Phila Pa. 2009 Aug;29(7):875–912.*
5. *Hoffman VF, Skiest DJ. Therapeutic developments in cytomegalovirus retinitis. Expert Opin Investig Drugs. 2000 Feb;9(2):207–20.*
6. *Ahmed A. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection. Infect Disord Drug Targets. 2011 Oct;11(5):475–503.*
7. *Jeon S, Lee WK. Cytomegalovirus Retinitis in a Human Immunodeficiency Virus-negative Cohort: Long-term Management and Complications. Ocul Immunol Inflamm. 2015;23(5):392–9.*
8. *Berthe P, Baudouin C, Garraffo R, Hofmann P, Taburet AM, Lapalus P. Toxicologic and pharmacokinetic analysis of intravitreal injections of foscarnet, either alone or in combination with ganciclovir. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994 Mar;35(3):1038–45.*
9. *Velez G, Roy CE, Whitcup SM, Chan CC, Robinson MR. High-dose intravitreal ganciclovir and foscarnet for cytomegalovirus retinitis. Am J Ophthalmol. 2001 Mar;131(3):396–7.*
10. *Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Editado septiembre 2016.*
11. *Ficha Técnica VitrasertTM 4.5mg implante intravítreo estéril. Disponible página EMEA.*
12. *Kappel PJ, Charonis AC, Holland GN, Narayanan R, Kulkarni AD, Yu F, et al. Outcomes associated with ganciclovir implants in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. Ophthalmology. 2006 Apr;113(4):683.e1-8.*

SECCIÓN 4

ELABORACIÓN DE INTRACAMERULARES Y SUBCONJUNTIVALES

CAPÍTULO 1

REQUERIMIENTOS BÁSICOS PARA LA ELABORACIÓN DE INTRACAMERULARES Y SUBCONJUNTIVALES

Laura García Quintanilla | Miguel González Barcia | María José Blanco Teijeiro

1. INTRODUCCIÓN

La administración por vía subconjuntival ofrece la posibilidad de administrar fármacos en el segmento posterior del ojo por debajo de la conjuntiva, con lo que se puede conseguir niveles de fármacos tanto en la cámara anterior como posterior. La inyección se realiza en el espacio que existe entre la conjuntiva y la cápsula de Tenon.

La administración de fármacos por vía subconjuntival permite obtener concentraciones elevadas de fármaco en el lugar de acción por un periodo corto de tiempo y con poca penetración tanto en el vítreo como a nivel sistémico, lo que supone la disminución de posibles efectos adversos.

Su uso principal ha quedado relegado a la administración de antibióticos, anestésicos y/o corticoides durante cirugías oftálmicas como la de cataratas o al tratamiento agudo de infecciones en la cámara anterior o posterior del ojo. Esto ha sido así ya que esta vía presenta una baja efectividad y no se observan ventajas con respecto al resto de vías de administración incluida la sistémica.

Los riesgos asociados a la administración de las inyecciones subconjuntivales son menores que los asociados a la vía intravítrea aunque no está exenta de complicaciones ya que puede producir dolor e irritación en el lugar de inyección con la posibilidad de que se produzcan hemorragias subconjuntivales o aumento de la presión ocular por el volumen administrado (normalmente 0.5 ml). [1-5]

2. REQUERIMIENTOS PARA LA FORMULACIÓN MAGISTRAL DE INYECCIONES SUBCONJUNTIVALES

Las dosis de fármaco que se emplean en esta vía son más altas que las que se usan por vía intravítrea, siendo el volumen máximo admitido de 0.5 ml. Una formulación subconjuntival deberá respetar las características fisiológicas del ojo para evitar irritación o provocar daños. Los requerimientos a la hora de llevar a cabo la formulación de las jeringas son comunes a los ya comentados previamente para la elaboración de colirios y jeringas intravítreas. Se resumen a continuación:

3. PH Y OSMOLARIDAD

El pH deberá ser lo más cercano al pH de las lágrimas, dentro del rango entre 6,9-7,5, para evitar la irritación y el daño sobre el ojo [5-8]. Deberá evitarse en la medida de lo posible el uso de las soluciones tampón, teniendo siempre en cuenta la estabilidad química del principio activo y siendo en ocasiones necesario alcanzar un equilibrio entre ambos. Hay que tener en cuenta que el ojo es capaz de tolerar preparaciones con un pH entre 3,5-9.[5,7,9]

Las moléculas presentes en la formulación, incluyendo los principios activos y otros compuestos que constituyen el vehículo, son las que aportan osmolaridad al preparado. Las formulaciones elaboradas deberán presentar un valor de osmolalidad similar al del ojo sano (302 mosm/kg) [5,7,10].

4. AUSENCIA DE PARTÍCULAS

Las formulaciones oftálmicas deben carecer de partículas contaminantes en suspensión[9, 11], las cuales causarían molestias, además de ser abrasivas para las estructuras intraoculares. Los preparados subconjuntivales en forma de disolución deberán ser prácticamente límpidos y exentos de partículas al ser examinados en un visor de partículas. Dado que la mayoría de las inyecciones subconjuntivales se prepararan a partir de los viales y/o ampollas estériles y en condiciones de trabajo en ambientes limpios, la filtración de la solución a través de un filtro de 0.5 µm sería suficiente para eliminar cualquier partícula[4].

5. ESTERILIDAD

Es el requisito más importante y que se debe cumplir a la hora de preparar cualquier inyección oftálmica, ya que el uso de formulaciones contaminadas se asocia con la aparición de infecciones [7, 11, 14].

La elaboración deberá llevarse a cabo en una zona estéril equipada con cabinas de flujo laminar horizontal con el objetivo de garantizar que el proceso se realice en condiciones estrictas de asepsia (en caso de que el fármaco sea citotóxico, deberán emplearse Cabinas de Flujo Vertical). Por ello, en función de las características de la formulación y del material de acondicionamiento final también será necesario disponer de un método validado de esterilización. Los preparados deben estar sujetos a un control de esterilidad que garantice la ausencia de microorganismos.

El método de esterilización empleado habitualmente en la elaboración de las inyecciones subconjuntivales es la filtración esterilizante (filtro de membrana de 0.22 µm o menor) [4,15]. Es recomendable realizar un control de calidad mediante análisis microbiológico [7].

Los preparados intraoculares deberán estar exentos de conservantes siempre que sea posible, ya que pueden provocar una gran toxicidad sobre los tejidos internos del ojo [7, 9, 16].

6. EXCIPIENTES EMPLEADOS EN FORMULACIÓN OFTÁLMICA

Los más frecuentemente empleados para las formulaciones intraoculares son agua para inyección (API), suero salino isotónico estéril (SF) y solución salina balanceada (BSS®). En gran parte de las ocasiones, cuando la concentración de principio activo es baja (inferior al 2,5-3%), es posible disolver el fármaco directamente en un vehículo isotónico como el SF. Otras veces se emplean soluciones salinas balanceadas como base del vehículo, cuya composición es similar a la del medio interno ocular.

7. ACONDICIONAMIENTO Y ETIQUETADO

El envase final y su sistema de cierre deberán mantener la estabilidad, limpidez, esterilidad y eficacia de la formulación. Generalmente se emplean jeringas del menor volumen que contenga el preparado, como son las jeringas estériles de 1 ml. Al realizar el envasado deberá incluirse un volumen de sobrellenado suficiente para contrarrestar las pérdidas en los espacios muertos del cono de la jeringa y la aguja[7, 12].

El etiquetado deberá ser claro y conciso, indicando la dosis, concentración de principio activo y el volumen a administrar, así como las condiciones de conservación, manipulación y caducidad del preparado. Es recommendable entregar la jeringa fotoprotegida y termosellada para evitar derrames y contaminaciones externas.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, Mitra AK. Ocular Drug Delivery. AAPS J. 2010 May 1;12(3):348–60.*
2. *Andrés-Guerrero V, Herrero-Vanrell R. Absorción de fármacos por vía tópica: Papel de la conjuntiva. Arch Soc Esp Oftalmol. 2008 Dec;83(12):683–5.*
3. *Moorfields Eye Hospital, Pharmacists Handbook, edited by Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust. 2006.*
4. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013.*
5. *Aulton ME, Taylor KMG, Aulton's Pharmaceutics, The design and manufacture of medicines, Elsevier. 2013. 4th Edition.*
6. *Guerrero VA, Martínez ITM, Vanrell RH. Formulaciones oftálmicas y nuevos vehículos en el tratamiento médico hipotensor y neuroprotector del glaucoma. 2013.*
7. *González Barcia M, Esteban Cartelle H. Formulación magistral en oftalmología. Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de farmacia Galpagar: Master Line Prodigio. 2011.*

8. *Vila J. Tecnología farmacéutica. Vol II: Formas farmacéuticas Síntesis (Ed) Madrid. 1997;2:55-157.*

9. *Remington JP, Gennaro AR. Remington: ciencia y práctica de la Farmacia. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 1998. 2401-2 p.*

10. *Kokavec J, Min S, Tan M, Gilhotra J, S Newland H, Durkin S, et al. Biochemical analysis of the living human vitreous. Clinical and experimental ophthalmology 2016*

11. *Batistuzzo JAI, M. Formulario Médico Farmacéutico en español: Pharmabooks; 2010.*

12. *Herreros JMA. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología: Ediciones Díaz de Santos; 2003.*

13. *Preparaciones oftálmicas. Real Farmacopea Española. 5.0 ed.: Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.*

14. *Fernández-Ferreiro A. Manejo, seguridad y optimización de las formulaciones tópicas oftálmicas en Servicios de Farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidade de Santiago de Compostela. 2015.*

15. *Ministerio de Sanidad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [internet]. 2014 [consultado el 7 de octubre de 2017]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf.*

16. *Weinreb RN, Wood I, Tomazzoli L, Alvarado J. Subconjunctival injections. Preservative-related changes in the corneal endothelium. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1986 Apr;27(4):525–31.*

CAPÍTULO 2

ELABORACIÓN DE INYECCIONES INTRACAMERULARES Y SUBCONJUNTIVALES ANTIINFECCIOSAS

Ana Castro Balado | Maria Teresa Rodriguez Ares | María Gil Martinez

1. INTRODUCCIÓN

Cuando se precisan elevadas concentraciones de fármaco es posible su administración local en los tejidos perioculares. La administración periocular incluye la inyección bajo la conjuntiva bulbar, bajo la cápsula de Tenon (sub-Tenoniana) y debajo del globo ocular en sí mismo, y la ruta peribulbar [1]. La mayoría de los fármacos administrados por esta vía son esteroides y antibióticos[2], siendo estos últimos los que abordaremos en este capítulo. Concretamente, nos centraremos en la ruta subconjuntival y la administración intracameral.

La ruta subconjuntival incluye la inyección bajo la conjuntiva bulbar, permitiendo alcanzar concentraciones elevadas de fármaco en la cámara anterior. Además, se consigue la formación de un depósito de fármaco desde el cual se difunde a las estructuras circundantes [3]. Este tipo de inyección puede provocar ansiedad por parte del paciente, dolor, hemorragia subconjuntival y cicatrices subconjuntivales, de modo que esta vía debe ser empleada en casos extremos de infección ocular (úlceras córneo-esclerales, perforación inminente, pacientes con mal cumplimiento) o infección en el segmento anterior [4]. También se usa en afecciones de la cámara posterior, aunque la penetración en esta zona es mínima.

La inyección intracameral o intracamerular implica la administración del fármaco en el interior de la cámara anterior del ojo. Se asocia frecuentemente con la extracción de cataratas [5], implantes de lentes intraoculares e inyección de sustancias viscoelásticas protectoras del endotelio corneal. La inyección de antibióticos por esta vía no es rutinaria, ya que se asocia con riesgo de complicaciones y toxicidad farmacológica.

2. INYECCIONES INTRACAMERULARES COMERCIALIZADAS

Existen a día de hoy inyecciones intracamerulares disponibles en el mercado. Una de ellas es la cefuroxima intracameral. Cada vial contiene 50 mg de fármaco para reconstruir con 5 ml de disolvente (Prokam®), indicada para la profilaxis antibiótica de la endoftalmitis postoperatoria tras la cirugía de catarata [6]. La otra presentación disponible en el mercado es una combinación en 1 ml de solución (Fydrane®) que contiene 0,2 mg de tropicamida, 3,1 mg de fenilefrina hidrocloruro y 10 mg de lidocaína hidrocloruro. Su indicación es para la cirugía de cataratas en adultos, de forma que se consigue midriasis y anestesia intraocular durante el procedimiento quirúrgico [7].

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Raghava S, Hammond M, Kompella UB. Periocular routes for retinal drug delivery. Expert opinion on drug delivery. 2004;1(1):99-114.*
2. *Fontanet JM, March F, Moron A, Gorgas MQ. 53 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valencia. 21-24 Octubre 2008*
3. *Herreros JMA. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología: Ediciones Díaz de Santos; 2003. 2 p.*
4. *Pérez-Santonja JJ, Hervás-Hernandis JM. Queratitis infecciosas: fundamentos, técnicas diagnósticas y tratamiento: Ergon; 2006.*
5. *Hansen KD, Meyer F. Amikacin treatment of pseudomonas-caused corneal ulcer. Arch Ophthalmol. 1980; 98: 1991-2*
6. *Ficha Técnica Prokam 50 mg polvo para solución inyectable. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76098/FichaTecnica_76098.html.pdf.*
7. *Ficha Técnica FYDRANE, 0,2 mg/ml + 3,1 mg/ml + 10 mg/ml, solución inyectable. [Internet].Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/80177/FichaTecnica_80177.html.pdf.*

MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIBACTERIANAS

AMIKACINA SUBCONJUNTIVAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS	CANTIDAD PARA 1 ml
	250 mg/ml
Amikacina 500 mg/2 ml	1 ml

1. Retirar de forma aséptica 1 ml de amikacina para inyección con una jeringa estéril Luer-Lock, y taparla con un tapón estéril resistente.
2. Redosificar a jeringas destinadas a la adminsitración subconjuntival.

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos con capuchón estéril.

C. Etiquetado:

- Amikacina subconjuntival 250 mg/ml.
- Vía subconjuntival.
- Composición:
  - · Amikacina.
  - · Agua para inyección.
- Lote, caducidad y validez en uso.
- Conservar refrigerado.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad fisicoquímica es de 48 h. en nevera. Debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Descartar en caso de aparición de partículas o precipitados.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Vial de Amikacina 500 mg® (B. Braun Medical, S.A; Laboratorios Normon, S.A.) vial de Amikacina 125 mg® (Laboratorio Ramon Sala, S.L.)

G. Uso principal:

Conjuntivitis y queratitis por gramnegativos. Infecciones oculares y úlceras corneales causadas por gérmenes sensibles.

H. Datos de uso:

Empleada en el tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos entéricos resistentes a otros aminoglucósidos (gentamicina). Frecuentemente asociado a cefazolina o vancomicina en terapia empírica. No se han encontrado publicaciones relacionadas con su uso.

I. Datos de seguridad:

La toxicidad retiniana se presenta con dosis de amikacina de 1.500 mg, sin embargo, no se han encontrado datos de toxicidad en conjuntiva.

J. Otros datos de interés:

La administración subconjuntival de amikacina logra concentraciones bactericidas en la cámara anterior, sin someter al paciente a la toxicidad sistémica.

K. Otras alternativas de formulación:

En la bibliografía también se encuentran preparaciones subconjuntivales entre 20 y 125 mg usando como diluyente SF. Como el resto de antibióticos aminoglucósidos, es incompatible con cefalosporinas, por lo que debe espaciarse su administración.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013. 164 p.*
2. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*
3. *Hansen KD, Meyer RF. Amikacin treatment of pseudomonas-caused corneal ulcer. Archives of Ophthalmology. 1980;98(11):1991-2.*
4. *Herreros JMA. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología: Ediciones Díaz de Santos; 2003. 22 p.*
5. *Garg A, Sheppard JD, Donnenfeld ED, Friedlaender M. Tratamiento antibiotico y antiinflamatorio en oftalmologia / Antibiotic and Anti-inflammatory Therapy in Ophthalmology: Editorial Medica Panamericana Sa de; 2010. 99 p.*

AMPICILINA SUBCONJUNTIVAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 200 mg/ml
Ampicilina 1 g vial	1 g
Agua para inyección	4,5 ml

1. Retirar 4,5 ml de agua para inyectable y reconstituir el vial de ampicilina 1 g. Se obtiene una concentración de 200 mg/ml.
2. Se toman 1,5 ml de la solución reconstituida. Se acopla un filtro de 5 µm y se redosifica en jeringas adecuadas para el uso subconjuntival.
3. Volúmenes a administrar: 0,25 ml (50 mg), 0,5 ml (100 mg), 0,75 ml (150 mg).

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos con capuchón.

C. Etiquetado:

- Ampicilina subconjuntival 200 mg/ml.
- Vía subconjuntival.
- Composición:
  - · Ampicilina.
  - · Agua para inyección.
- Lote, caducidad y validez en uso.
- Conservar refrigerado.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

Debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Descartar el vial de ampicilina si tras la reconstitución se observan partículas o cambio de color. Al reconstituir el vial del antibiótico el volumen final es mayor que el API añadido (0,5 ml de API por g de antibiótico).

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Vial gobemicina 1 g Inyectable® (Ampicilina sódica). (Laboratorios Normon, S.A.) Agua para inyección: Fresenius Kabi® (Fresenius Kabi España, S.A.U.), B. Braun® (B. Braun Medical, S.A.), Grifols® (Laboratorios Grifols, S.A.), etc.

G. Uso principal:

Efectiva contra bacterias grampositivas no productoras de penicilasas y ciertos organismos gramnegativos. Tiene un espectro antibacteriano similar a la tetraciclina.

H. Datos de uso:

Empleada en infecciones oculares y úlceras corneales en que se encuentran implicados gérmenes sensibles.

I. Datos de seguridad:

Los derivados de penicilinas se relacionan con la aparición de reacciones de hipersensibilidad.

J. Otros datos de interés:

No administrar conjuntamente con aminoglucósidos o vancomicina.

K. Otras alternativas de formulación:

Existe bibliografía en la que se recoge la elaboración de ampicilina 100 mg/0,5 ml subconjuntival empleando suero salino 0,9% en lugar de API.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Kleiner RC, Brucker AJ, Schweitzer JG, Eagle RC. Intraocular ampicillin in the treatment of endophthalmitis. American journal of ophthalmology. 1985;100(3):487-8.*
2. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*
3. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013. 171 p.*
4. *Bishara M. Faris, Marwan M. Uwaydah. Intraocular Penetration of Semisynthetic Penicillinsethicillin, Cloxacillin, Ampicillin, and Carbenicillin Studies in Experimental Animals With a Review of the Literature. Arch Ophthalmol. 1974;92(6):501–505*

AZTREONAM SUBCONJUNTIVAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 200 mg/ml
Aztreonam 1 g para inyección	1 vial
Cloruro sódico 0,9 % para inyección	5 ml

1. Retirar asépticamente 5 ml de cloruro sódico 0,9% y añadirlos al vial de 1 g de aztreonam, el cual previamente se ha limpiado el septum con alcohol de 70º y dejado secar, para obtener una concentración de 200 mg/ml.
2. Agitar el vial con suavidad para disolver el polvo de aztreonam.
3. Retirar 1 ml de la solución con una jeringa y tapar con un tapón estéril resistente.
4. Etiquetar la jeringa.
5. Con la solución resultante realizar controles de pH y esterilidad.

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos con capuchón estéril.

C. Etiquetado:

- Aztreonam subconjuntival 200 mg/ml.
- Vía subconjuntival.
- Composición:
  - · Aztreonam.
  - · Cloruro sódico 0,9%.
- Lote, caducidad y validez en uso.
- Conservar refrigerado.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad fisicoquímica es de 90 días congelado, 7 días refrigerado, 48 horas a temperatura ambiente. Debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Descartar en el caso de aparición de precipitados o partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Azactam 1 g polvo y disolvente para solucion inyectable® (Aztreonam) (Bristol Myers Squibb, S.A). Suero fisiológico Braun® (B. Braun Medical, S.A.), suero fisiológico Baxter 9 mg/ml ® (Baxter, S.L.), etc.

G. Uso principal:

Empleado para el tratamiento de infecciones sensibles provocadas por bacilos gramnegativos.

H. Datos de uso:

No se han encontrado a día de hoy datos en la bibliografía.

I. Datos de seguridad:

Aztreonam es el único antibiótico betalactámico que puede ser administrado de forma segura a pacientes con alergia a las penicilinas.

J. Otros datos de interés:

El aztreonam suele ser una de las alternativas antimicrobianas en aquellos pacientes alérgicos a betalactámicos.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado hasta la fecha ninguna alternativa de aztreonam vía subconjuntival diferente a la citada.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013. 175 p.*
2. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*
3. *Frumin J, Gallagher JC. Allergic Cross-Sensitivity Between Penicillin, Carbapenem, and Monobactam Antibiotics: What Are the Chances? The Annals of Pharmacotherapy. 2009;43:304-15.*
4. *Garg A. Ocular Therapeutics: Jaypee Brothers,Medical Publishers Pvt. Limited; 2013.*

BACITRACINA SUBCONJUNTIVAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10.000 ui/ml
Bacitracina 50.000 UI	1 vial
Agua para inyección	4,8 ml

A. Método de preparación:

1. Retirar asépticamente 4,8 ml de agua estéril para inyectables y añadirlos al vial de 50.000 UI de bacitracina al cual se le ha limpiado previamente el septum con alcohol de 70º y dejado secar, para obtener una concentración de 10.000 UI/ml.
2. Girar suavemente para conseguir el mezclado, sin agitar. Es posible que sean necesarios varios minutos para permitir la disolución del polvo liofilizado y permitir que desaparezca la espuma.
3. Retirar 1 ml con una jeringa Luer-Lorck, y tapar con un tapón resistente.
4. Etiquetar cada jeringa.
5. Con el remanente de la solución, comprobar pH y hacer test microbiológico.

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos con capuchón estéril.

C. Etiquetado:

- Bacitracina subconjuntival 10.000 UI/ml.
- Vía subconjuntival.
- Composición:
  - · Bacitracina.
  - · Agua para inyección.
- Lote, caducidad y validez en uso.
- Conservar refrigerado.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

En cuanto a estabilidad fisicoquímica, es de 20 semanas en congelador y 7 días refrigerado. Debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Al reconstituir el vial del antibiótico, el volumen final es mayor que el API añadido. Descartar la solución en el caso de presencia de partículas o precipitados.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Medicamento no disponible en España. Bacitracin for Injection vial 50,000 units® (X-Gen Pharmaceuticals, Inc.); Bacitracin for Injection, USP, 50,000 units per vial® (Fresenius Kabi USA, LLC). Agua para inyección: Fresenius Kabi® (Fresenius Kabi España, S.A.U.), B. Braun® (B. Braun Medical, S.A.), Grifols® (Laboratorios Grifols, S.A.), etc.

G. Uso principal:

Este fármaco está aprobado por la FDA para tratar infecciones bacterianas susceptibles (actividad primaria sobre bacilos gram-positivos) y blefaritis.

H. Datos de uso:

Escasos en la bibliografía debido a su limitado uso.

I. Datos de seguridad:

Su uso debe ser limitado frente a otros tratamientos menos tóxicos.

J. Otros datos de interés:

Medicamento no disponible en España. Para su adquisición sería necesaria su solicitud mediante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como Medicamento Extranjero.

K. Otras alternativas de formulación:

No se ha encontrado en la bibliografía a día de hoy alternativas para la formulación de bacitracina subconjuntival.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013. 176 p.*
2. *Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. [Internet]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm.*
3. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*

CEFAZOLINA SUBCONJUNTIVAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 200 mg/ml
Cefazolina sódica 500 mg/vial	1 vial
Agua para inyección	2,3 ml

1. Retirar asépticamente 2,3 ml de agua para inyección y añadirlos al vial de cefazolina 500 mg para inyección al que previamente se ha limpiado el septum con alcohol de 70º y dejado secar, de forma que se obtiene una concentración aproximada de de 200 mg/ml.
2. Agitar el vial suavemente para mezclar.
3. Llenar, a través de un filtro de 5 µm una jeringa de 1 ml.
4. Purgar, cerrar, ajustar el volumen y tapar con un tapón resistente. Proteger de la luz.
5. Etiquetar cada jeringa.
6. Emplear la solución remanente para realizar controles de pH y microbiológicos.

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos, con capuchón estéril.

C. Etiquetado:

- Cefazolina subconjuntival 200 mg/ml.
- Vía subconjuntival.
- Composición:
  - · Cefazolina.
  - · Agua para inyección.
- Lote, caducidad y validez en uso.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad fisicoquímica es de 90 días congelado, 28 días refrigerado, y 13 días a temperatura ambiente. Debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Al reconstituir el vial del antibiótico, el volumen final es mayor que el API añadido (0,4 ml de API por g de antibiótico). Descartar si se observa algún tipo de partícula o precipitado.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Diversos laboratorios comercializan la cefazolina parenteral® (Laboratorios Normon, Laboratorio Ramon Sala, Laboratorios Torlan, S.A, Laboratorio Reig Jofre). Así mismo el agua para inyección® esta comercializada por laboratorios como Fresenius Kabi, B. Braun o Grifols.

G. Uso principal:

Cefalosporina de primera generación activa en infecciones oculares y queratitis por cocos grampositivos (excepto *Enterococcus*) y algunos bacilos gramnegativos, incluyendo *Escherichia coli, Proteus,* y *Klebsiella.*

H. Datos de uso:

La cefazolina subconjuntival ha resultado ser una alternativa eficaz a vancomicina y ceftazidima en la profilaxis quirúrgica, especialmente debido a la frecuencia de endoftalmitis por *S. epidermidis*.

I. Datos de seguridad:

La dosis de cefazolina 100 mg subconjuntival se considera segura.

J. Otros datos de interés:

No administrar conjuntamente con aminoglucósidos o vancomicina.

K. Otras alternativas de formulación:

Existe en la bibliografía una formulación similar a la anterior, empleando cefazolina 1 g vial como materia prima de partida y 4,6 ml de API.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013. 182 p.*
2. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*
3. *Foster R. Endolphthalmitis. In: Tasman W, Jaeger E, editors. Duane's Clinical ophthalmology. Philadelphia: JB Lippincot; 1989. p .11-2.*
4. *García-Sáenz MC APA, Bañuelos Bañuelos J, Paredes García B, Andrés Alba Y. Antibióticos en cirugía. Cirugía ocular. 2001.*
5. *Penha FM, Rodrigues EB, Maia M, Furlani BA, Regatieri C, Melo GB, et al. Retinal and ocular toxicity in ocular application of drugs and chemicals–part II: retinal toxicity of current and new drugs. Ophthalmic Research. 2010;44(4):205-24.*
6. *Herreros JMA. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología: Ediciones Díaz de Santos; 2003. 43 p.*

CEFOTAXIMA SUBCONJUNTIVAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 200 mg/ml
Cefotaxima 1 g para inyección	1 vial
Agua para inyección sin conservantes	5 ml

1. Retirar asépticamente 5 ml de agua estéril para inyectables y añadirlos al vial de cefotaxima 1 g para inyección, de forma que se obtiene una concentración de 200 mg/ml.
2. Agitar el vial suavemente para disolver el polvo de cefotaxima.
3. Retirar 1 ml con una jeringa estéril Luer-Lock, y tapar con un tapón resistente.
4. Etiquetar cada jeringa.
5. Emplear la solución remanente para realizar controles de pH y microbiológicos.

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos con capuchón.

C. Etiquetado:

- Cefotaxima subconjuntival 200 mg/ml.
- Vía subconjuntival.
- Composición:
  - · Cefotaxima.
  - · Agua para inyección.
- Lote, caducidad y validez en uso.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad fisicoquímica es de 13 semanas congelado, 7 días refrigerado y 12 horas a temperatura ambiente. Debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Existen diferentes laboratorios que comercilizan la cefotaxima® como Novocat Farma, Normon, Sala o Torlan. Así mismo el Agua para inyección® esta comercializada por laboratorios como Fresenius Kabi, B. Braun o Grifols.

G. Uso principal:

Tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por bacilos gram-negativos (excepto *Pseudomonas* sp.) y cocos gramnegativos (excepto enterococos).

H. Datos de uso:

Además de ser empleada como tratamiento, el empleo de las cefalosporinas por vía subconjuntival puede ser útil en la profilaxis quirúrgica como adyuvante junto con los aminoglucósidos. No debe mezclarse en la misma jeringa con otros aminoglucósidos.

I. Datos de seguridad:

Con el empleo de cefalosporinas pueden producirse reacciones de hipersensibilidad similares a las de la penicilina.

J. Otros datos de interés:

Estable a pH entre 5-7. Su estabilidad se encuentra muy afectada por este parámetro, lo cual limita su aplicación en oftalmología.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado a día de hoy alternativas para la formulación de cefotaxima subconjuntival.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013. 185 p.*
2. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*
3. *Garg A, Sheppard JD, Donnenfeld ED, Friedlaender M. Tratamiento antibiotico y antiinflamatorio en oftalmologia / Antibiotic and Anti-inflammatory Therapy in Ophthalmology: Editorial Medica Panamericana Sa de; 2010.*
4. *Vigo JF, Rafart J, Concheiro A, Martinez R, Cordido M. Ocular penetration and pharmacokinetics of cefotaxime: an experimental study. Current Eye Research. 1988;7(12):1149-54.*

CEFUROXIMA INTRACAMERAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 mg/ml
Cefuroxima 250 mg para inyección	1 vial
Cloruro sódico 0,9 % para inyección	2,5 ml

1. Retirar 2,5 ml de suero salino (0,9% de cloruro sódico) e introducir en el vial de 250 mg de cefuroxima. Se agita suavemente hasta la completa reconstitución de la cefuroxima. La concentración de esta disolución es de 100 mg/ml.
2. Se extrae 1 ml de esta disolución con una jeringa A de 1 ml.
3. Se toma aire con una jeringa B de 10 ml y se introduce en su interior la aguja de la jeringa A, transvasando el ml de la disolución de la cefuroxima.
4. Se ajusta el volumen y se toman posteriormente 9 ml de suero salino (0,9% de cloruro sódico) consiguiéndose una concentración de 10 mg/ ml.
5. Esta disolución se reparte en jeringas de 1 ml.

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos con capuchón esteril.

C. Etiquetado:

- Cefuroxima intracameral 10 mg/ml.
- Vía intracameral.
- Composición:
  - · Cefuroxima.
  - · Cloruro sódico 0,9%.
- Lote, caducidad y validez en uso.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

5 h. a temperatura ambiente.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Existen diferentes laboratorios que comercilizan la cefuroxima® como Normon o Reig Jofre. Así mismo el cloruro sódico al 0,9%® esta comercializada por laboratorios como B Braun o Baxter.

G. Uso principal:

Profilaxis de endoftalmitis por cirugía de cataratas. Es un antibiótico que cumple adecuadamente los criterios para profilaxis ocular: es eficaz, cubre un espectro adecuado, relativamente barato y no provoca toxicidad.

H. Datos de uso:

Varios ensayos postulan a la cefuroxima intracamerular al final de la cirugía de catarata como un antibiótico altamente efectivo por la cobertura de la mayoría de los gérmenes causantes de endoftalmitis y por su satisfactorio perfil de seguridad.

I. Datos de seguridad:

Según el estudio multicéntrico y aleatorizado, efectuado por la Sociedad Europea de Cirujanos Refractivos y de Catarata, la cefuroxima intracamerular resulta segura en cuanto a que no generó reacciones de hipersensibilidad ni pérdida de células endoteliales ni edema macular cistoideo en mayor medida que los que no la recibieron.

J. Otros datos de interés:

La cefuroxima ha sido el antibiótico para administración intracameral más estudiado por su eficacia y seguridad, además de resultar una opción rentable.

K. Otras alternativas de formulación:

Existe en la bibliografía otra alternativa a esta formulación cuya concentración de antibiótico es la misma que la descrita en este epígrafe, salvo que se toma como punto de partida un vial de cefuroxima de 7,5 mg que se reconstituye con el suero salino fisiológico correspondiente. Una de las inyecciones intracamerulares disponibles en el mercado es la Cefuroxima intracameral 50 mg/5 ml (Prokam®), indicada para la profilaxis antibiótica de la endoftalmitis postoperatoria tras la cirugía de catarata.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Díez MR, De la Rosa G, Pascual R, Girón C, Arteta M. Profilaxis de la endoftalmitis postquirúrgica con cefuroxima intracamerular: experiencia de cinco años. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2009;84:85-90.*
2. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*
3. *García-Sáenz M. La historia de la cefuroxima intraocular. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2006;81(10):569-70.*

4. *Ricardo Suárez FS, Carballo Hechavarría BL, Orges Ramírez M, Sera Velázquez S, Fernández Domínguez TM, Sanchez Miranda M. Efectividad y costos de la cefuroxima intracameral en la profilaxis de la endoftalmitis poscirugía de catarata. Revista Mexicana de Oftalmología. 2017;91(2):67-72.*
5. *Yu-Wai-Man P, Morgan SJ, Hildreth AJ, Steel DH, Allen D. Efficacy of intracameral and subconjunctival cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2008;34(3):447-51.*
6. *Montan PG, Wejde G, Koranyi G, Rylander M. Prophylactic intracameral cefuroxime: efficacy in preventing endophthalmitis after cataract surgery. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2002;28(6):977-81.*
7. *Group EES. Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2007;33(6):978-88.*
8. *García-Sáenz MC, Arias-Puente A, Rodríguez-Caravaca G, Bañuelos JB. Effectiveness of intracameral cefuroxime in preventing endophthalmitis after cataract surgery: Ten-year comparative study. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2010;36(2):203-7.*
9. *Nguyen ET, Shorstein NH. Preparation of intracameral antibiotics for injection. Journal of cataract and refractive surgery. 2013;39(11):1778-9.*

CEFTAZIDIMA SUBCONJUNTIVAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA	
	200 mg/ml	400 mg/ml
Ceftazidima 1 g para inyección	1 vial	1 vial
Cloruro sódico 0,9% solución para inyección	4,4 ml	1,9 ml

1. Retirar asépticamente la cantidad necesaria de cloruro sódico 0,9% solución para inyección y añadirla al vial de ceftazidima 1 g para inyección.
2. Girar suavemente para conseguir el mezclado, sin agitar. Es posible que sean necesarios varios minutos para permitir la disolución del polvo liofilizado.
3. Retirar 1 ml de la ceftacidima reconstituida con una jeringa estéril Luer-Lock, y tapar con un tapón resistente.
4. Etiquetar cada jeringa.
5. Emplear la solución remanente para realizar controles de pH y microbiológicos.

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos con capuchón.

C. Etiquetado:

- Ceftazidima subconjuntival 200 mg/ml o 400 mg/ml.
- Vía intracameral.
- Composición:
  - · Ceftazidima.
  - · Cloruro sódico 0,9%.
- Lote, caducidad y validez en uso.
- Conservar refrigerado y protegido de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

Estabilidad fisicoquímica de 90 días congelado, 7 días refrigerado, 8 horas a temperatura ambiente. Debido a la posibilidad de contaminación microbiológica, se recomienda una caducidad de 24 h.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado. Al reconstituir la ceftazidima se obtiene un mayor volumen que el disolvente añadido (aproximadamente 0,6 ml/g de antibiótico). En el momento de reconstituir el vial es recomendable mantener una aguja clavada en el vial para ventilarlo y evitar la sobrepresión del dióxido de carbono que se forma durante la reconstitución.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Ceftazidima 1 g polvo para solución inyección EFG® (Fresenius Kabi España, S.A.U.; Ldp Laboratorios Torlan, S.A.; Laboratorios Normon, S.A.; Laboratorio Ramon Sala, S.L.) Agua para inyección: Fresenius Kabi® (Fresenius Kabi España, S.A.U.), B. Braun® (B. Braun Medical, S.A.), Grifols® (Laboratorios Grifols, S.A.), etc.

G. Uso principal:

Tratamiento de infecciones oculares por *Pseudomonas aeruginosa* e infecciones provocadas por otros microorganismos aerobios gramnegativos sensibles.

H. Datos de uso:

Empleada en postvitrectomía.

I. Datos de seguridad:

La administración de ceftazidima subconjuntival a una dosis de 100 mg se considera segura.

J. Otros datos de interés:

Es conveniente avisar al personal que administre la subconjuntival de la posibilidad de que todo el dióxido de carbono no haya sido eliminado. Poco soluble en agua.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado a día de hoy referencias en la bibliografía sobre alternativas en la formulación.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013. 191 p.*
2. *Herreros JMA. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología: Ediciones Díaz de Santos; 2003. 48 p.*
3. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*
4. *Penha FM, Rodrigues EB, Maia M, Furlani BA, Regatieri C, Melo GB, et al. Retinal and ocular toxicity in ocular application of drugs and chemicals–part II: retinal toxicity of current and new drugs. Ophthalmic Research. 2010;44(4):205-24.*
5. *Michael Barza, Bernard Doft, Elizabeth Lynch. Ocular Penetration of Ceftriaxone, Ceftazidime, and Vancomycin After Subconjunctival Injection in Humans. Arch Ophthalmol. 1993;111(4):492–494.*

CLINDAMICINA SUBCONJUNTIVAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 15 ml	
	50 mg/ml	100 mg/ml
Clindamicina 150 mg/ml inyección	5 ml	10 ml
Cloruro sódico 0,9% para inyección	10 ml	5 ml

1. Retirar asépticamente con una jeringa estéril de 20 ml el volumen de clindamicina necesario.
2. Completar hasta 15 ml con cloruro sódico al 0,9%.
3. Homogeneizar y retirar 0,5 ml de la solución con una jeringa estéril. Tapar con un tapón resistente.
4. Etiquetar cada jeringa. Emplear la solución remanente para realizar controles de pH y microbiológicos.

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos con capuchón esteril.

C. Etiquetado:

- Clindamicina subconjuntival 50 mg/ml o 100 mg/ml.
- Composición:
  - · Clindamicina.
  - · Agua para inyección y cloruro sódico 0,9%.
- Vía subconjuntival.
- Lote, caducidad y validez de uso.
- Conservar refrigerado.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad fisicoquímica se considera de 60 días congelado, 30 días refrigerado y 48 h a temperatura ambiente. Sin embargo, según la "Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos", se recomienda un período de validez de 24 h (a temperatura ambiente) para evitar riesgos de contaminación microbiológica.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Clindamicina 150 mg/ml solución inyectable EFG® (Accord Healthcare, S.L.U; Fresenius Kabi España, S.A.U.). Suero fisiológico Braun® (B. Braun Medical, S.A.), suero fisiológico Baxter 9 mg/ml® (Baxter, S.L.), etc.

G. Uso principal:

Antibiótico especialmente útil en infecciones oculares por anaerobios. Permite tratar úlceras corneales asociadas a *Toxoplasma* sp., *Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis, Actinomyces* sp., *Streptococcus* α- y β-hemolíticos, *Streptococcus pneumoniae y Neisseria* sp.

H. Datos de uso:

Frecuentemente empleada como terapia empírica cuando se sospecha infección por microorganismos anaerobios (traumatismos o heridas sucias). También es útil en aquellos pacientes alérgicos a penicilinas y cefalosporinas.

I. Datos de seguridad:

Se consideran seguras las dosis de clindamicina subconjuntival entre 15-50 mg.

J. Otros datos de interés:

La clindamicina en inyección contiene alcohol bencílico. La clindamicina pertenece a la familia de las lincosamidas y tiene un pH entre 5,5-7.

K. Otras alternativas de formulación:

Existe en la bibliografía una formulación similar de clindamicina subconjuntival 50 mg/0,33 ml, partiendo de una ampolla de clindamicina 300 mg/2 ml y repartiendo su contenido a través de un filtro de 5 µm en jeringas de 0,5 ml.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013. 201 p.*
2. *Herreros JMA. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología: Ediciones Díaz de Santos; 2003. 62 p.*
3. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*
4. *Penha FM, Rodrigues EB, Maia M, Furlani BA, Regatieri C, Melo GB, et al. Retinal and ocular toxicity in ocular application of drugs and chemicals–part II: retinal toxicity of current and new drugs. Ophthalmic Research. 2010;44(4):205-24.*

CLORANFENICOL SUBCONJUNTIVAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ml	
	100 mg/ml	200 mg/ml
Cloranfenicol sodio succinato 1 g para inyección	5 ml	10 ml
Agua para inyección sin conservantes	10 ml	10 ml
Cloruro de sodio 0,9%	5 ml	-

1. Retirar asépticamente 10 ml de agua para inyectables y añadirlos a un vial de cloranfenicol 1 g para inyección, de forma que se obtiene una concentración de 100 mg/ml.
2. Girar suavemente para conseguir el mezclado, sin agitar. Es posible que sean necesarios varios minutos para permitir la disolución del polvo liofilizado.
3. Retirar la cantidad necesaria del cloranfenicol reconstituido y añadir a un vial estéril vacío.
4. Retirar la cantidad necesaria de suero salino y añadirla al mismo vial. Agitar suavemente para mezclar.
5. Pasar el volumen anterior a una jeringa, acoplando un filtro de 5 µm.
6. Llenar una jeringa estéril con 1 ml de la solución final. Etiquetar.

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos con capuchón estéril.

C. Etiquetado:

- Cloranfenicol subconjuntival 100 mg/ml o 200 mg/ml.
- Vía subconjuntival.
- Composición:
  - · Cloranfenicol.
  - · Agua para inyección y Cloruro sódico 0,9%.
- Lote, caducidad y validez de uso.
- Conservar a Tª ambiente. Proteger de la luz. Uso inmediato.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante

D. Estabilidad:

La estabilidad fisicoquímica del preparado es de 180 días congelado y 30 días a temperatura ambiente. Sin embargo, se recomienda un período de validez de 24 h (a temperatura ambiente) para evitar riesgos de contaminación microbiológica.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Succinato de Chloromycetin® (Cloranfenicol succinato sódico Inyectable, Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A). Medicamento no disponible en España. Agua para inyección: Fresenius Kabi® (Fresenius Kabi España, S.A.U.), B. Braun® (B. Braun Medical, S.A.), Grifols® (Laboratorios Grifols, S.A.), etc. Suero fisiológico Braun® (B. Braun Medical, S.A.), suero fisiológico Baxter 9 mg/ml® (Baxter, S.L.), etc.

G. Uso principal:

Antibiótico de amplio espectro, útil en infecciones oculares y úlceras por gérmenes sensibles: gram-positivos y gramnegativos aerobios (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza, Neisseria* sp.), algunos anaerobios *(Bacteroides fragilis), Chlamydia s*p. y *Mycoplasma* sp.

H. Datos de uso:

Debe evitarse su uso durante periodos largos de tiempo en relación a la posible aparición de efectos adversos.

I. Datos de seguridad:

El cloranfenicol se ha relacionado con aplasias medulares, incluso en su aplicación ocular tópica, por lo que no se puede descartar este tipo de reacciones adversas.

J. Otros datos de interés:

Medicamento no disponible en España. Para su adquisición sería necesaria su solicitud mediante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como Medicamento Extranjero.

K. Otras alternativas de formulación:

En la bibliografía se han encontrado referencias a una preparación subconjuntival de cloranfenicol con lidocaína y adrenalina, aunque ha sido imposible encontrar las concentraciones a las que se usan estos componentes, una técnica de preparación y la estabilidad del producto.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Koziol J, Peyman G. Intraocular chloramphenicol and bacterial endophthalmitis. Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie. 1974;9(3):316-21.*
2. *Herreros JMA. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología: Ediciones Díaz de Santos; 2003. 64 p.*
3. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013. 197 p.*
4. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*

5. *Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. [Internet]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm.*
6. *Rosenthal RL, Blackman A. Bone-marrow hypoplasia following use of chloramphenicol eye drops. JAMA. 1965;191(2):136-7.*
7. *Carpenter G. Chloramphenicol eye-drops and marrow aplasia. Lancet (London, England). 1975;2(7929):326-7.*
8. *Fraunfelder FT, Bagby GC, Kelly DJ. Fatal Aplastic Anemia Following Topical Administration of Ophthalmic Chloramphenicol. American journal of ophthalmology. 1982;93(3):356-60.*

COLISTIMETATO SUBCONJUNTIVAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y VEHÍCULO	CANTIDAD PARA 2 ml
Colistimetato de sodio 2 MUI para inyección	1 vial
Agua para inyección	2 ml

1. Retirar asépticamente agua estéril para inyección con una jeringa estéril y añadirla al vial de colistimetato.
2. Agitar suavemente para mezclar.
3. Retirar 0,75 ml de la disolución con una jeringa estéril, y tapar con un tapón resistente.
4. Etiquetar cada jeringa.

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos con capuchón esteril.

C. Etiquetado:

- Colistimetato subconjuntival 1 MUI/ml.
- Composición:
  - · Colistimetato.
  - · Agua para inyección y cloruro sódico 0,9%.
- Vía subconjuntival.
- Lote, caducidad y validez de uso.
- Conservar refrigerado. Proteger de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante

D. Estabilidad:

La estabilidad fisicoquímica es de 7 días en nevera. Sin embargo, se recomienda un período de validez de 24 h para evitar riesgos de contaminación microbiológica.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Colistimetato de sodio Accord 2 MUI polvo para solución inyectable y para perfusión EFG® (Accord Healthcare, S.L.U). Colistimetato de sodio G.E.S. 2 MUI polvo para solución inyectable® (G.E.S. Ge-

nericos Españoles Laboratorio, S.A.). Agua para inyección: Fresenius Kabi® (Fresenius Kabi España, S.A.U.), B. Braun® (B. Braun Medical, S.A.), Grifols® (Laboratorios Grifols, S.A.), etc.

G. Uso principal:

Este antibiótico permite tratar infecciones provocadas por bacilos gram-negativos (especialmente *Pseudomonas aeruginosa*). Normalmente se reserva para casos resistentes en los que no han sido efectivos agentes menos tóxicos.

H. Datos de uso:

Normalmente se reserva para casos resistentes en los que no han sido efectivos agentes menos tóxicos.

I. Datos de seguridad:

El uso tópico de colistimetato no se ha asociado con la aparición de efectos adversos relacionados con su uso a nivel sistémico.

J. Otros datos de interés:

En la UE, la dosis de colistimetato de sodio (CMS) se debe prescribir y administrar únicamente en forma de Unidades Internacionales (UI). La etiqueta del producto indica el número de UI por vial. Se han producido confusiones y errores de medicación debido a las diferentes formas de expresar la dosis en términos de potencia. En EEUU y en otras partes del mundo, la dosis se expresa como miligramos de actividad de colistina base (mg CBA). En la siguiente tabla de conversión se recogen los valores aproximados.

POTENCIA		≈ MASA DE cms* (mg)
UI	≈ MG CBA	
2.000.000	68	160

* Potencia nominal del principio activo = 12.500 UI/mg

Las dosis subconjuntivales habituales suelen ser de 0,33 ml. Concentraciones de colistimetato <75 mg/ml pueden degradar el colistimetato, dando lugar a colistina, que es más tóxica.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado a día de hoy alternativas para la formulación subconjuntival de colistimetato de sodio.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013. 203 p.*
2. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*
3. *Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. [Internet]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm.*

4. *Ficha Técnica Colistimetato de sodio ACCORD 2 millones de UI polvo para solución inyectable y para perfusión EFG [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/80899/FichaTecnica_80899.html.pdf.*
5. *Lund MH. Colistin sulfate ophthalmic in the treatment of ocular infections. Archives of Ophthalmology. 1969;81(1):4-10.*
6. *Amdur J, Meleney FL. Colistin in a pyocyaneus infection of the orbit. Archives of Ophthalmology. 1963;69(3):322-4.*

GENTAMICINA SUBCONJUNTIVAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIO ACTIVO	CANTIDAD PARA 1 ml
Gentamicina 40 mg/ml para inyección sin conservantes	1 vial

1. Retirar de forma aséptica 1 ml de gentamicina para inyección con una jeringa estéril Luer-Lock, y tapar con un tapón resistente.
2. Etiquetar cada jeringa.

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos con capuchón esteril.

C. Etiquetado:

- Gentamicina subconjuntival 40 mg/ml.
- Composición:
  · Gentamicina.
- Vía subconjuntival.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad fisicoquímica es de 14 días en nevera. Sin embargo, se recomienda un período de validez de 24 h para evitar riesgos de contaminación microbiológica.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

La sencillez de la preparación permite que se pueda realizar justo antes de la administración. Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Genta Gobens 40 mg/ml® (Laboratorios Normon, S.A.)

G. Uso principal:

aminoglucósido activo contra gramnegativos (*Klebsiella, Serratia, Pseudomonas*…). Se suele utilizar como terapia empírica de úlceras corneales o infecciones oculares graves, asociado a cefalosporinas o vancomicina. Actualmente, en estos casos se prefiere utilizar otros aminoglucósidos como tobramicina o amikacina.

H. Datos de uso:

La gentamicina subconjuntival ha sido empleada en terapia ocular mucho tiempo, pero su toxicidad y la aparición de resistencias han sugerido otras alternativas. La cefazolina subconjuntival parece ser una alternativa eficaz en la profilaxis quirúrgica, especialmente debido a la frecuencia de endoftalmitis por *S. epidermidis*.

I. Datos de seguridad:

Buena tolerancia local, aunque en la actualidad no es de elección, como se comentó anteriormente, por provocar una mayor toxicidad que fármacos como la cefuroxima o la ceztazidima.

J. Otros datos de interés:

La gentamicina subconjuntival logra penetración buena en polo anterior pero pobre en vítreo. Pertenece a la familia de los aminoglucósidos y tiene un pH entre 3-5,5.

K. Otras alternativas de formulación:

Existe en la bibliografía una formulación alternativa con la misma concentración, pero partiendo del vial liofilizado y siendo éste reconstituído con agua para inyectables.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013. 212 p.*
2. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*
3. *Talpur KI, Quraishy MM, Lodhi AA, Surhio SA, Memon M, Memon S, et al. Role of Operative Subconjunctival Antibiotic in Preventing Postoperative Endophthalmitis. Pak J Ophthalmol. 2009;25(3).*
4. *Jenkins C, McDonnell P, Spalton D. Randomised single blind trial to compare the toxicity of subconjunctival gentamicin and cefuroxime in cataract surgery. British Journal of Ophthalmology. 1990;74(12):734-8.*
5. *García-Sáenz MC APA, Bañuelos Bañuelos J, Paredes García B, Andrés Alba Y. Antibióticos en cirugía. Cirugía ocular. 2001.*
6. *Goulstine DB, Marmion VJ. Subconjunctival gentamicin. The British Journal of Ophthalmology. 1971;55(7):478-80.*
7. *Jain M, Bansal V. Gentamicin penetration in human aqueous after subconjunctival injection. Indian Journal of Ophthalmology. 1981;29(3):307-11.*
8. *Mathalone M, Harden A. Penetration and systemic absorption of gentamicin after subconjunctival injection. The British Journal of Ophthalmology. 1972;56(8):609.*
9. *Rubinstein E, Goldfarb J, Keren G, Blumenthal M, Treister G. The penetration of gentamicin into the vitreous humor in man. Investigative ophthalmology & visual science. 1983;24(5):637-9.*

LINCOMICINA SUBCONJUNTIVAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIO ACTIVE	CANTIDAD PARA 1 ml
Lincomicina 300 mg/ml para inyección	1 ml

1. Retirar de forma aséptica 1 ml de la solución comercial sin diluir con una jeringa estéril Luer-Lock.
2. Tapar con un tapón resistente y etiquetar cada jeringa.

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos con capuchón estéril.

C. Etiquetado:

- Lincomicina subconjuntival 300 mg/ml.
- Composición:
  · Lincomicina.
- Vía subconjuntival.
- Lote, caducidad.
- Conservar a temperatura ambiente.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante

D. Estabilidad:

24 h. a temperatura ambiente.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Descartar la jeringa si se observan partículas.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Lincomycin hydrochloride EQ 300 mg base/ml® (X-GEN PHARMS INC). Medicamento no disponible en España.

G. Uso principal:

Streptococcus del Grupo A, *D. pneumonia,* y *Staphylococcus aureus,* incluyendo penicilin-resistentes, así como *Corynebacteria, Clostridia, Bacteroides* y otros anaerobios.

H. Datos de uso:

Fármaco empleado para tratar infecciones bacterianas susceptibles, principalmente aquellas causadas por anaerobios, estreptococos, pneumococos y estafilococos.

I. Datos de seguridad:

Este producto contiene alcohol bencílico como conservante. No comparte antigenicidad con las penicilinas y es generalmente bien tolerado por los tejidos.

J. Otros datos de interés:

Mantener la solución en el vial comercial original hasta la administración. Si la dosis es retirada al inicio del día, descartarla al final del mismo.

La inyección subconjuntival de 75 mg da como resultado niveles de antibacteriano en los fluidos oculares con una duración de al menos 5 horas, suficiente para la mayoría de los patógenos susceptibles.

Medicamento no disponible en España. Para su adquisición sería necesaria su solicitud mediante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como Medicamento Extranjero.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado a día de hoy alternativas para la formulación de lincomicina subconjuntival.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013. 216 p.*
2. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*
3. *Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. [Internet]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm.*
4. *Ficha Técnica Lincocin. Lincomicina para inyección [Internet]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/050317s179s180lbl.pdf.*
5. *Schenk AG, Peyman GA. Lincomycin by direct intravitreal injection in the treatment of experimental bacterial endophthalmitis. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 1974;190(4):281-91.*

PENICILINA G SUBCONJUNTIVAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 5 ml
Penicilina 5 MU vial para inyección	1 vial
Agua para inyección	3 ml

1. Retirar asépticamente agua estéril para inyección con una jeringa estéril y añadirla al vial de penicilina. Produciéndose un aumento de volumen hasta 5 ml (concentración de 1 MUI/ml).
2. Agitar el vial suavemente para mezclar. Es posible que sean necesarios varios minutos para permitir la disolución del polvo de penicilina.
3. A través de un filtro de 5 µm, retirar 1 ml de la solución con una jeringa estéril Luer-Lock y tapar con un tapón resistente.
4. Etiquetar cada jeringa.
5. Emplear la solución remanente para realizar controles de pH y microbiológicos.

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos con capuchón estéril.

C. Etiquetado:

- Penicilina G subconjuntival 1 MUI/ml.
- Composición:
  - · Penicilina G.
  - · Agua para inyección.
- Vía subconjuntival.
- Lote, caducidad y validez de uso.
- Conservar refrigerado.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad fisicoquímica del preparado es de 7 días en nevera. Sin embargo, se recomienda un período de validez de 24 h para evitar riesgos de contaminación microbiológica.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Al reconstituir el vial del antibiótico el volumen final es mayor que el API añadido (0,4 ml de API por MUI de antibiótico).

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Penibiot 5 MUI inyectable® (Laboratorios Normon, S.A.), Penilevel 5 MUI® (Laboratorios Ern, S.A), Sodiopen 5 MUI® (Laboratorio Reig Jofre, S.A.). Agua para inyección: Fresenius Kabi® (Fresenius Kabi España, S.A.U.), B. Braun® (B. Braun Medical, S.A.), Grifols® (Laboratorios Grifols, S.A.), etc.

G. Uso principal:

Antibiótico utilizado en las infecciones oculares y úlceras corneales por organismos sensibles, tales como *Streptococcus* spp. no productores de penicilinasas, *Staphylococcus* spp. y *Neisseria gonorrhoeae*.

H. Datos de uso:

Eficacia demostrada en profilaxis de endoftalmitis tras cirugía de cataratas.

I. Datos de seguridad:

La vía intravítrea se tiende a no utilizar por las reacciones que puede producir. Se consideran seguras las dosis de Penicilina G subconjuntival entre 0,5 y 1 x 10^6 unidades.

J. Otros datos de interés:

La penicilina G potásica no es estable en soluciones de lágrimas artificiales. No administrar conjuntamente con medicamentos que contengan aminoglucósidos o vancomicina. Muy susceptible a la hidrólisis, estable entre pH 5,5-8.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado a día de hoy alternativas para la formulación de Penicilina G subconjuntival.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Herreros JMA. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología: Ediciones Díaz de Santos; 2003. 107 p.*
2. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013. 223 p.*
3. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*
4. *Penha FM, Rodrigues EB, Maia M, Furlani BA, Regatieri C, Melo GB, et al. Retinal and ocular toxicity in ocular application of drugs and chemicals–part II: retinal toxicity of current and new drugs. Ophthalmic Research. 2010;44(4):205-24.*
5. *Pearlman MD. Prophylactic subconjunctival penicillin and streptomycin after cataract extraction. AMA Archives of Ophthalmology. 1956;55(4):516-8.*

PIPERACILINA TAZOBACTAM SUBCONJUNTIVAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ml
Piperacilina tazobactam 2 g vial para inyección	1 vial
Agua para inyección	9 ml

1. Retirar asépticamente 9 ml de agua estéril para inyección y añadirla a un vial de piperacilina tazobactam 2 g para inyección, de forma que se obtiene una concentración de 200 mg/ml.
2. Agitar suavemente para mezclar. Pueden ser necesarios varios minutos para permitir la completa disolución del polvo.
3. Retirar 1 ml con una jeringa estéril y tapar con un tapón estéril resistente.
4. Etiquetar cada jeringa.

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos con capuchón estéril.

C. Etiquetado:

- Piperacilina tazobactam subconjuntival 200 mg/ml.
- Agua para inyección.
- Composición:
  - · Piperazilina-Tazobactam.
- Vía subconjuntival.
- Lote, caducidad y validez en uso.
- Conservar refrigerado.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad fisicoquímica es de 3 meses congelado, 28 días refrigerado y 5 días a temperatura ambiente. Sin embargo, se recomienda un período de validez de 24 h para evitar riesgos de contaminación microbiológica.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Piperacilina tazobactam 2/0,25 g polvo y disolvente para solución para perfusión EFG® (Laboratorio Ramon Sala, S.L.; Accord Healthcare, S.L.U; Fresenius Kabi España, S.A.U.; Sandoz Farmaceutica, S.A.) Agua para inyección: Fresenius Kabi® (Fresenius Kabi España, S.A.U.), B. Braun® (B. Braun Medical, S.A.), Grifols® (Laboratorios Grifols, S.A.), etc.

G. Uso principal:

Tratamiento de infecciones oculares bacterianas susceptibles y queratitis por *Pseudomonas*.

H. Datos de uso:

No se han encontrado a día de hoy datos en la bibliografía.

I. Datos de seguridad:

La dosis de piperacilina subconjuntival de 100 mg se considera segura.

J. Otros datos de interés:

El polvo puede oscurecerse por exposición a la luz, lo cual no afecta a la eficacia.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado a día de hoy alternativas para la formulación de piperacilina tazobactam.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013. 227 p.*
2. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*
3. *Penha FM, Rodrigues EB, Maia M, Furlani BA, Regatieri C, Melo GB, et al. Retinal and ocular toxicity in ocular application of drugs and chemicals–part II: retinal toxicity of current and new drugs. Ophthalmic Research. 2010;44(4):205-24.*

MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIFÚNGICAS

ANFOTERICINA B SUBCONJUNTIVAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 10 ml
Anfotericina B (coloidal) 50 mg *	1 vial
Agua estéril para inyección	10 ml

** IMPORTANTE: en esta metódica de elaboración se hace referencia a la Afotericina B coloidal, no sustituible por otras formulaciones comerciales de anfotericina como la desoxicolato, complejo lipídico o liposomal.*

1. Retirar de forma aséptica 10 ml agua para inyección con una jeringa estéril y añadirla en el vial de anfotericina.
2. Agitar suavemente. El vial precisará varios minutos para la completa disolución de anfotericina B liofilizada.
3. Tomar 0,8 ml del vial reconstituido con una jeringa de 1ml.
4. Trasvasarlos a una jeringa de 5 ml, y completar con API hasta 2 ml. Agitar.
5. Llenar una jeringa de 0,5 ml.
6. Purgar y ajustar el volumen, cerrar, empaquetar como producto estéril, proteger de la luz y etiquetar.

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos con capuchón esteril.

C. Etiquetado:

- Anfotericina B subconjuntival 2 mg/ml.
- Composición:
  - · Anfotericina.
  - · Agua para inyección.
- Vía subconjuntival.
- Lote, caducidad.
- Conservar refrigerado. Proteger de la luz.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

La estabilidad fisicoquímica es de 24 h, aunque existe bibliografía en la que se establece una estabilidad de 7 días en nevera. Sin embargo, se recomienda un período de validez de 24 h para evitar riesgos de contaminación microbiológica.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

La anfotericina reconstituida forma una suspensión coloidal. Podría perder algo de actividad si se procede a su filtración, aunque también parece reducir algo el dolor en el punto de inyección. La anfotericina B es incompatible con soluciones de cloruro sódico.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Amphotec 50 mg Amphotericin B Cholesteryl Sulfate Complex® (Three Rivers Pharmaceuticals, LLC). Agua para inyección: Fresenius Kabi® (Fresenius Kabi España, S.A.U.), B. Braun® (B. Braun Medical, S.A.), Grifols® (Laboratorios Grifols, S.A.), etc.

G. Uso principal:

Endoftalmitis fúngicas.

H. Datos de uso:

Habitualmente se usan dosis de 0,75 mg a 1 mg cada 48 h, aunque su utilización está en entredicho por el dolor que causa en el punto de punción y su pobre absorción.

I. Datos de seguridad:

La vía subconjuntival presenta un potencial efecto tóxico de necrosis conjuntival.

J. Otros datos de interés:

Actualmente, existen cuatro tipos de anfotericina de uso comercial: la anfotericina B desoxicolato, la anfotericina B dispersión coloidal, la anfotericina B complejo lipídico y la anfotericina B liposomal. En esta formulación magistral se debe emplear exclusivamente la dispersión coloidal.
Medicamento no disponible en España. Para su adquisición sería necesaria su solicitud mediante la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como Medicamento Extranjero.

K. Otras alternativas de formulación:

Existe en la bibliografía una alternativa de formulación en la que se añaden 10 ml de dextrosa al 5% a un vial de 50 mg anfotericina B. Se retiran 0,3 ml de esta solución conteniendo 1,5 mg, la dosis a administrar al paciente.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013. 167 p.*
2. *Herreros JMA. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología: Ediciones Díaz de Santos; 2003. 30 p.*
3. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*
4. *Pérez-Santonja JJ, Hervás-Hernandis JM. Queratitis infecciosas: fundamentos, técnicas diagnósticas y tratamiento: Ergon; 2006.*
5. *Bes DF, Sberna N, Rosanova MT. Ventajas y desventajas de los distintos tipos de anfotericina en pediatría: revisión de la bibliografía. Archivos argentinos de pediatría. 2012;110(1):46-51.*
6. *Carrasco MA, Genesoni G. Treatment of severe fungal keratitis with subconjunctival amphotericin B. Cornea. 2011;30(5):608-11.*
7. *Fica C A. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. III parte: Anfotericina B, aspectos farmacoeconómicos y decisiones terapéuticas. Revista chilena de infectología. 2004;21:317-26.*

MÉTODO DE ELABORACIÓN DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES ANTIVÍRICAS

ACICLOVIR SUBCONJUNTIVAL

A. Método de preparación:

Todo el procedimiento se realizará en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD PARA 5 ml
Aciclovir 250 mg para inyección	1 vial
Agua para inyección	5 ml

1. Retirar asépticamente 5 ml de agua estéril para inyección y añadir al vial de aciclovir 250 mg. Se obtiene una concentración de 50 mg/ml.
2. Agitar el vial suavemente para el correcto mezclado.
3. Retirar 0,5 ml de la solución anterior con una jeringa estéril Luer-Lock y tapar con tapón estéril resistente.
4. Etiquetar cada jeringa.

B. Envasado:

Jeringas de 1 ml estériles y libres de pirógenos con capuchón esteril.

C. Etiquetado:

- Aciclovir 50 mg/ml subconjuntival.
- Composición
  - · Aciclovir.
  - · Agua para inyección.
- Vía subconjuntival.
- Lote, caducidad y validez de uso.
- Conservar a temperatura ambiente. No refrigerar.
- Fecha de elaboración, Servicio de Farmacia fabricante.

D. Estabilidad:

12 h. a temperatura ambiente.

E. Precauciones a tener en cuenta en su elaboración:

Descartar la solución si contiene alguna partícula o precipitado.

F. Posibles fuentes de obtención de materia prima:

Aciclovir Accord inyectable EFG® (Accord Healthcare, S.L.U), Aciclovir G.E.S. 250 mg polvo para solución para perfusión. EFG® (G.E.S. Genericos Españoles Laboratorio, S.A), Aciclovir SALA 250 mg polvo para solución para perfusión EFG® (Laboratorios Ramon Sala, S.L.). Agua para inyección: Fresenius Kabi® (Fresenius Kabi España, S.A.U.), B. Braun® (B. Braun Medical, S.A.), Grifols® (Laboratorios Grifols, S.A.), etc.

G. Uso principal:

Este fármaco está aprobado por la FDA para el tratamiento del virus herpes simplex genital y encefalitis por VHS. Su uso fuera de ficha técnica incluye la prevención y tratamiento de retinitis por CMV y el tratamiento de la keratouveitis por herpes (varicela) zóster.

H. Datos de uso:

No tiene la potencia adecuada para tratar la infección activa por CMV. Ha sido sustituido por otros de mayor potencia.

I. Datos de seguridad:

No se han encontrado datos en la bibliografía.

J. Otros datos de interés:

La metódica que se muestra es una adaptación de la metódica inicial en la que se parte de un vial de 500 mg (no disponible en España). Para conseguir la concentración de 50 mg/ml y poder inyectar 25 mg, es necesaria que la reconstitución del vial se realice con 5 ml en lugar de con 10 ml (como indica la ficha técnica). Es un antiviral con un pH básico.

K. Otras alternativas de formulación:

No se han encontrado en la bibliografía alternativas en la formulación de aciclovir subconjuntival.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *McElhiney LF, Association AP. Compounding Guide for Ophthalmic Preparations: American Pharmacists Association; 2013. 161 p.*
2. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do*

EPÍLOGO

MIGUEL GONZÁLEZ BARCIA y FRANCISCO J. OTERO ESPINAR

△

Dos fueron los objetivos que nos propusimos al iniciar este libro. Primero mostrar el estado del arte en la elaboración de fórmulas magistrales oftálmicas antiinfecciosas y el otro ser una herramienta didáctica y formativa, tanto para el farmacéutico elaborador como para el oftalmólogo prescriptor.

La formulación magistral oftálmica es un área de la fabricación de medicamentos en el que la farmacia hospitalaria desempeña un papel esencial y esperamos que el libro que les presentamos sea en los años venideros una obra de consulta básica para los farmacéuticos que se dedican a la elaboración de medicamentos.

Actualmente existe un número elevado de medicamentos oftálmicos de eficacia contrastada que no han sido comercializados por razones económicas o problemas de estabilidad, provocando que haya un número elevado de pacientes en situación precaria, lo que obliga a los oftalmólogos a acudir a cauces alternativos. Para evitar este vacío terapéutico, desde la farmacia hospitalaria llevamos muchos años elaborando fórmulas magistrales a partir de medicamentos obtenidos mediante manipulación, reformulación o adaptación a la vía ocular de formas farmacéuticas fabricadas para su administración por otras vías. Como ejemplo de esta práctica tenemos los colirios reforzados o fortificados de antibióticos. Estos colirios se vienen empleando de forma continuada desde hace años, debido a que no existen alternativas comercializadas. El Real Decreto 1015/2009 regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales y da cobertura legal para la vía de uso "fuera de indicación". Este escenario provoca la necesidad de evaluar en el seno de las comisiones clínicas, las preparaciones más habituales, e incluirlas en los protocolos y guías para que los trámites administrativos obstaculicen lo menos posible la agilidad en la práctica clínica.

Debido a la gravedad y urgencia de muchas patologías oculares infecciosas, desde el punto de vista clínico se favorece el uso de antiinfecciosos a concentraciones muy elevadas que pueden superar en varios órdenes de magnitud las CMI habituales de los patógenos más frecuentes. Esto genera la aparición de efectos secundarios tóxicos como irritaciones e inflamaciones en diferentes estructuras oculares.

Aunque en los últimos años se ha avanzado mucho en la formulación magistral oftálmica, la tendencia mayoritaria en los Servicios de Farmacia hospitalaria es el empleo de fórmulas sencillas que generan sistemas de escasa eficacia, que tienen tiempos de permanencia muy reducidos sobre la mucosa ocular, debido sobre todo a un elevado y eficaz aclaramiento precorneal. Para mantener concentraciones terapéuticas, las pautas prescritas suelen ser instilaciones horarias aplicadas du-

rante largos periodos de tiempo, con la intención de lograr concentraciones lo suficientemente altas para permitir la eliminación de patógenos de la superficie ocular. Estas posologías dificultan la adherencia y muchas veces pueden comprometer el éxito terapéutico.

Las susceptibilidades a los distintos antimicrobianos muchas veces dependen de área geográfica, por lo que deberían conocerse mapas de resistencia a los patógenos más habituales para diseñar una terapéutica más personalizada.

Las características anatómicas del ojo lo hacen un órgano singular a la hora del acceso y administración de medicamentos. Las formas farmacéuticas mayoritarias que aparecen reflejadas en esta monografía son las tópicas y las formas inyectables para administración subconjuntival, intracamerular e intravítrea.

En un futuro próximo, prepararemos en los Servicios de Farmacia de nuestros hospitales, formulaciones oftálmicas más personalizadas y eficientes, tanto desde el punto de vista de la mejora terapéutica porque tendremos herramientas diagnósticas más rápidas y selectivas como desde el punto de vista de la tecnología farmacéutica, que nos permitirán un acceso menos traumático, con mejores aclaramientos de los medicamentos que administramos y conseguir posologías más cómodas para los pacientes.

Finalmente, no nos gustaría terminar estas líneas sin rendir tributo a Anxo Fernández Ferreiro, ya que sin su entusiasmo, tesón e insistencia este libro no habría visto la luz.

Miguel González Barcia

Francisco J. Otero Espinar