

**Cómo citar este artículo:**

Fuentes-Irigoyen R, Martín de Rosales Cabrera AM, Riestra AC, Vila MN, Dávila-Pousa C, Alonso Herreros JM, et al. Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas. *Farm Hosp.* 2018;42(2):82-88.

**ARTÍCULO ESPECIAL**

Artículo bilingüe inglés/español

**Consenso SEO-SEFH sobre recomendaciones de utilización y elaboración de preparaciones oftálmicas****Consensus SEO-SEFH of recommendations for use and compounding of ophthalmic preparations**

Raquel Fuentes-Irigoyen<sup>1</sup>, Ana María Martín de Rosales Cabrera<sup>2</sup>, Ana Cristina Riestra<sup>3</sup>, María Nieves Vila<sup>4</sup>, Carmela Dávila-Pousa<sup>5</sup>, José María Alonso Herreros<sup>6</sup>, Carmen López-Cabezas<sup>7</sup>, Carme Cañete<sup>8</sup>, María Sagrario Pernía-López<sup>9</sup>, Marta García-Palomo<sup>10</sup>, Pedro Arriola Villalobos<sup>11</sup>, Lucía Ibares-Frías<sup>12</sup>, José Luis Urcelay Segura<sup>12</sup>, Jacobo Ramón Yañez Martínez<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela, Madrid. España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Fundación de Alcorcón, Madrid. España. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Instituto Oftalmológico Fernández-Vega, Oviedo. España. <sup>4</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia. España. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España. <sup>6</sup>Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor, San Javier, Murcia. España. <sup>7</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona. España. <sup>8</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. España. <sup>9</sup>Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España. <sup>10</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la Salud, Toledo. España. <sup>11</sup>Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid. España. <sup>12</sup>Servicio de Oftalmología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España.

**Autor para correspondencia**

Raquel Fuentes Irigoyen  
Avenida de la Albufera, 15. Portal 6, 1º-A.  
C.P.: 28701. San Sebastián de los Reyes,  
Madrid. España.

Correo electrónico:  
rfuentesi@salud.madrid.org

Recibido el 22 de noviembre de 2017;  
aceptado el 3 de febrero de 2018.  
DOI: 10.7399/fh.10943

**Resumen**

Son muchos los medicamentos que, aun habiendo demostrado eficacia y seguridad en diferentes indicaciones oftalmológicas, no están autorizados ni disponibles comercialmente en una forma adecuada para esta vía de administración. Esto implica, por un lado, que se deban utilizar según la legislación que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales y, por otro, que se deban preparar en los Servicios de Farmacia para su administración por vía oftálmica, conforme a unos criterios de calidad que aseguren su efectividad, estabilidad y esterilidad. Este documento recoge un consenso entre la Sociedad Española de Oftalmología y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre aquellas preparaciones con suficiente evidencia respecto a su eficacia y seguridad para su uso no autorizado en indicaciones y vía de administración oftálmicas. Se incluyen recomendaciones para su utilización de acuerdo con la legislación vigente. Además, con el ánimo de armonizar la preparación de inyecciones intraoculares en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, se establecen unas recomendaciones generales para su elaboración siguiendo los estándares establecidos en la *Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia Hos-*

**Abstract**

There are many medicinal products that, although having shown efficacy and safety in different ophthalmological indications, they are not authorized or commercially available for ophthalmic administration. This implies, on one hand, that they must be used according to legislation that regulates the availability of medicines in special situations and, on the other hand, that they must be prepared in the pharmacy services for ophthalmic administration, according to quality criteria to ensure its effectiveness, stability and sterility. This document gathers the consensus between the Spanish Society of Ophthalmology and the Spanish Society of Hospital Pharmacy about these selected preparations which have shown enough evidence in their efficacy and safety for their ophthalmic use (off label) and ophthalmic administration. This document includes recommendations about its use according to the current legislation. In addition, with the aim of harmonizing the preparation of intraocular injections in the hospital pharmacy services, general recommendations are set in this document to ensure the compliance with standards established in the *Spanish Guideline for Good Preparation Practices of Medicinal Products in Hospital Pharmacies*. The-

**PALABRAS CLAVE**

Colirios; Consenso; Degeneración macular; Endoftalmitis;  
Inyecciones intraoculares; Inyecciones intravítreas;  
Preparaciones farmacéuticas; Queratitis.

**KEYWORDS**

Ophthalmic solutions; Consensus; Macular Degeneration;  
Endophthalmitis; Intraocular Injections; Intravitreal Injections;  
Pharmaceutical Preparations; Keratitis.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution 4.0  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

*pitalaria*. En estas recomendaciones se incluyen apartados como el lugar de preparación, el material, la técnica, el envasado, el periodo de validez, el control de calidad, la prescripción y la trazabilidad de las preparaciones intraoculares.

se recommendations include sections such as the area of preparation, material, technique, packaging, stability, quality control, prescription and traceability of intraocular preparations.

## Introducción

En la actualidad, la industria farmacéutica no ofrece presentaciones que cubran todas las necesidades de la terapéutica oftalmológica. Por ello, es necesaria la preparación centralizada de medicamentos en el Servicio de Farmacia (SF) de los hospitales para su aplicación terapéutica en el ojo partiendo de medicamentos autorizados para otras indicaciones o vías de administración.

La utilización de medicamentos en estas condiciones, distintas a las descritas en ficha técnica, se regula por el Real Decreto 1015/2009<sup>1</sup>, que la define como "Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas" (UMCDA). En el capítulo III, art. 13 del citado Real Decreto se establecen los requisitos para poder recurrir a estos usos, que entre otros son:

- El médico deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad de uso del medicamento.
- El médico responsable deberá obtener el consentimiento del paciente conforme a la Ley 41/2002 de Autonomía del paciente.
- Se notificarán las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007 por el que se regula la Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.
- Se respetarán las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro.

El hecho de que el UMCDA pueda estar ligado a un protocolo elaborado por el centro sanitario que atiende al paciente implica la necesidad de valorar cuidadosamente la evidencia disponible de cada fármaco en cada una de las indicaciones en que se desea usar.

Por otro lado, en el año 2011 el Consejo de Europa en su resolución CM/ResAP (2011)<sup>12</sup> con el objetivo de armonizar la calidad en la prepara-

ción de medicamentos recomienda la elaboración de unas directrices prácticas sobre preparación de medicamentos con el fin de evitar diferencias de calidad y seguridad entre las preparaciones de medicamentos realizadas en las farmacias y los medicamentos fabricados a escala industrial. Por lo que en el año 2012, en su adaptación a la normativa española, se publica el Real Decreto Ley 16/2012 de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones<sup>3</sup>, en cuyo artículo 7 se establece que los SF donde se lleven a cabo estas operaciones deben garantizar el cumplimiento de las guías técnicas de buena práctica. Por tanto, la calidad en la preparación de medicamentos debe cumplir los criterios reflejados en la *Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos (GBPP)*<sup>4</sup> para poder ser dispensados en un formato listo para administrar con las condiciones exigidas tras la evaluación del riesgo y la asignación de los criterios de calidad necesarios. El fraccionamiento se incluye como una de las operaciones de manipulación y adecuación de preparaciones<sup>3</sup>. Concretamente, el fraccionamiento de sustancias terapéuticas de muy alto coste en múltiples dosis individuales a partir de un vial comercializado de un solo uso es una práctica llevada a cabo de forma extensa por los Servicios de Farmacia Hospitalaria para tratar de minimizar el alto impacto económico que suponen estas terapias.

En base a la evaluación de los riesgos, las preparaciones para vía intraocular deben prepararse de forma centralizada en los SF en cabina de flujo laminar con entorno controlado dadas las consecuencias negativas para el paciente que puede tener una contaminación de este tipo de preparaciones<sup>4</sup>. Sin embargo, aunque hay numerosas recomendaciones generales para la elaboración de este tipo de productos, hasta la fecha no existía un consenso unánime sobre la técnica concreta que maximice los beneficios, obteniendo el mayor número de jeringas individuales posible,

**Tabla 1.** Propuesta de protocolo para la utilización de medicamentos por vía oftálmica en condiciones diferentes a las autorizadas

<p><b>Objetivo:</b> Definir el tratamiento e indicación.</p>
<p><b>Alcance y exclusiones:</b>  <b>Alcance:</b> Paciente con la patología a tratar y el ámbito.  <b>Exclusiones:</b> Contraindicaciones del tratamiento y otras si es preciso.</p>
<p><b>Documentación relacionada y bibliografía.</b></p>
<p><b>Definiciones:</b>                  – Definir el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas según Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.                  – Definir o incluir explicaciones de otros términos que se utilicen en el contenido del documento si fuera necesario.</p>
<p><b>Responsabilidades.</b></p>
<p><b>Desarrollo del procedimiento:</b>  <b>Introducción y justificación:</b> Mencionar la normativa sobre el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas y justificar la necesidad de elaboración del documento.  <b>Diagnóstico y establecimiento del tratamiento:</b>                  – Criterios de inclusión en cada escalón terapéutico.                  – Evidencia de la eficacia y seguridad del tratamiento.                  – En qué consiste el tratamiento: vía de administración, dosis, pauta, lugar (Ej.: quirófano), medidas previas o posteriores importantes, periodicidad de las revisiones                  – Duración del tratamiento.                  – Criterios de refractariedad al tratamiento.</p>
<p><b>Normas de prescripción y dispensación.</b>  <b>Diagrama de flujo.</b></p>
<p><b>Gestión de la implantación del procedimiento:</b> Dirección/ Comisión/ Grupo de trabajo promotor del protocolo, personas que lo han elaborado, fecha de entrada en vigor, difusión, fecha de revisión, indicadores para la evaluación de los objetivos y responsables de su medición.</p>
<p><b>Anexos:</b>                  – Modelo de consentimiento informado.                  – Información al paciente (en caso de paciente externo).</p>

asegurando al mismo tiempo la esterilidad, estabilidad y efectividad de las dosis preparadas.

Los objetivos de este documento son: 1) establecer qué medicamentos y en qué condiciones tienen suficiente evidencia, tanto galénica como clínica, para ser utilizados fuera de ficha técnica cubriendo las lagunas terapéuticas más frecuentes en el campo de la oftalmología, y así facilitar la elaboración de protocolos asistenciales en los centros sanitarios; y 2) establecer una serie de recomendaciones generales para la elaboración de inyecciones intraoculares que sean de utilidad para el personal sanitario implicado en su preparación y que aumenten la seguridad del paciente.

## Métodos

Este documento se ha desarrollado en el seno de un grupo de trabajo compuesto por miembros del Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y miembros designados por la dirección de la Sociedad Española de Oftalmología (SEO).

Se desarrolló en varias fases:

- Inicialmente los miembros del Grupo de Farmacotecnia pusieron en común las preparaciones oftalmológicas que realizaban con más frecuencia en sus propios centros y para qué indicaciones, así como la evidencia, tanto galénica como clínica, en la que se basaban.
- Tras unificar un primer listado se pasó a revisión por parte del grupo evaluador de la SEO para que propusiesen correcciones o nuevas preparaciones.
- Sobre el listado revisado por la SEO, se realizó una última revisión bibliográfica en Pubmed sobre la evidencia galénica de las preparaciones seleccionadas. Para ello se usaron las siguientes palabras claves junto a cada principio activo seleccionado: *ophthalmic solutions, drug stability, keratitis, endophthamitis therapy, intravitreal injections, intraocular injections* y *drug compounding*.
- Por otra parte, los miembros del Grupo de Farmacotecnia utilizaron como referencia la *GBPP<sup>a</sup>* para establecer las recomendaciones sobre la preparación de inyecciones intraoculares. Además, llevaron a cabo una

**Tabla 2.** Preparaciones de colirios, indicaciones y posología habitual

PREPARACIÓN	INDICACIONES	POSOLOGÍA HABITUAL
Acetilcisteína 50-100 mg/mL colirio <sup>5</sup>	Situaciones que requieren ruptura de los mucopolisacáridos de la lágrima: quemaduras, queratitis seca, etc.	Instilar en fondo de saco conjuntival, una gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido.
Amikacina 50 mg/mL colirio <sup>6</sup>	Keratitis y otras infecciones oculares graves (fundamentalmente del segmento anterior del ojo) sensibles a este fármaco o en terapia empírica antibiótica.	Instilar en fondo de saco conjuntival, una gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido. Se suele comenzar con 1 gota cada hora.
Bevacizumab 5-25 mg/ml colirio <sup>7</sup>	Procesos que cursen con neovascularización indeseada del segmento anterior del ojo, especialmente de la córnea.	Instilar en fondo de saco conjuntival, una gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido, habitualmente 1 gota cada 6 horas.
Ceftazidima 50 mg/ml colirio <sup>6</sup>	Keratitis y otras infecciones oculares graves (fundamentalmente del segmento anterior del ojo) sensibles a este fármaco o en terapia empírica antibiótica.	Instilar en fondo de saco conjuntival, una gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido. Se suele comenzar con 1 gota cada hora.
Ciclosporina 0,5-20 mg/ml colirio <sup>8,9</sup>	Afecciones del segmento anterior del ojo que cursan con una respuesta autoinmune que quiera ser suprimida: ojo seco, conjuntivitis alérgicas, enfermedad injerto contra huésped, etc. La concentración superior se reserva a afecciones graves.	Instilar en fondo de saco conjuntival, una gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido, habitualmente 1 gota cada 6-8 horas.
Clorhexidina 0,02% colirio <sup>10</sup>	Infecciones del segmento anterior del ojo por gérmenes sensibles a este fármaco, como queratitis por acanthamoeba.	Instilar en fondo de saco conjuntival, una gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido. Se suele comenzar con una dosis de una gota cada 1-2 horas
Interferon alfa-2B 1 MUI/ml colirio <sup>11,12</sup>	Se utiliza para el tratamiento de las lesiones neoplásicas corneo-conjuntivales intraepiteliales, en los papilomas conjuntivales y en el pterigion recidivado.	Administrar 1 gota 4 veces al día hasta la desaparición de la lesión.
Mitomicina 0,2 y 0,4 mg/ml colirio <sup>13</sup>	Afecciones del segmento anterior del ojo que cursan con una mitosis acelerada, como tumores de la conjuntiva. También en postcirugía para evitar la excesiva fibrosis/cicatrización postoperatoria, como en la cirugía del pterigion, de la dacriocistorrinostomía o del glaucoma. Existen dos concentraciones dependiendo del efecto que se desee conseguir.	Instilar en fondo de saco conjuntival, una gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido.
Suero autólogo 20%- 50% colirio <sup>8,14</sup>	Enfermedades del segmento anterior del ojo que requieran del aporte de sustancias tróficas o factores de crecimiento presentes en el plasma sanguíneo, como queratitis neurotróficas, queratoplastias, etc.	Instilar en fondo de saco conjuntival, una gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido.
Vancomicina 50 mg/ml colirio <sup>6,15</sup>	Prevención y/o tratamiento de keratitis y otras infecciones oculares graves (fundamentalmente del segmento anterior del ojo) por gérmenes sensibles a este fármaco o en terapia empírica antibiótica.	Instilar en fondo de saco conjuntival, 1 gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido. Se suele comenzar con una gota cada hora.
Voriconazol 10mg/ml colirio <sup>16</sup>	infecciones de la superficie ocular por hongos sensibles a este fármaco	Instilar en fondo de saco conjuntival, 1 gota varias veces al día dependiendo del efecto requerido. Se suele comenzar con una gota cada hora.

búsqueda bibliográfica en Pubmed y otras fuentes bibliográficas electrónicas utilizando las siguientes palabras clave: *intraocular injections, intravitreal Injections, pharmaceutical preparations, drug compounding, drug stability*. Así, se realizó un borrador de recomendaciones sobre las características del entorno, el material necesario, la técnica de preparación, el periodo de validez y el control de calidad de las preparaciones intraoculares. Este borrador fue puesto en común entre los miembros para su revisión y realización de aportaciones teniendo en cuenta la experiencia de cada profesional en cada uno de los apartados mencionados. En esta fase se decidieron incluir los aspectos referidos al envasado de las jeringas, prescripción y trazabilidad de las muestras.

- Por último, el trabajo fue revisado por los miembros evaluadores de la SEO y avalado por esta sociedad (documento firmado por su dirección con fecha 16 de noviembre de 2017), en el marco del acuerdo de colaboración SEO-SEFH.

## Resultados

### Recomendaciones de utilización de medicamentos por vía oftálmica

Como se ha mencionado, la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas requiere respetar las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro. Este protocolo (o protocolos si se decide hacer de forma individual por cada principio activo) debe ser consensuado entre los servicios implicados en la utilización del medicamento y aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica y por la Dirección del centro.

En la tabla 1 se propone un esquema de protocolo para la utilización de medicamentos por vía oftálmica en condiciones diferentes a las autorizadas.

En cada solicitud, el médico prescriptor debe justificar en la historia clínica la necesidad de uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento informado.

En las tablas 2 y 3 se describen algunos ejemplos de colirios e inyecciones intraoculares respectivamente y sus indicaciones (no autorizadas) y posología más frecuentes.

### Recomendaciones generales de elaboración de preparaciones intraoculares

En el anexo 1 se presentan las recomendaciones para la elaboración de preparaciones intraoculares. Se recogen los siguientes aspectos: lugar de preparación, características del material, técnica de preparación, envasado, periodo de validez, control de calidad, prescripción y trazabilidad.

En función del tipo de preparación, se tendrán en cuenta los requisitos especiales para la preparación de productos de esterilización terminal o los requisitos especiales para la preparación aséptica de la GBPP<sup>4</sup>.

## Conclusiones

Existe una amplia evidencia clínica que avala la utilización de los medicamentos seleccionados en este trabajo para su uso oftálmico, aunque tal uso no esté reconocido para todos ellos por las autoridades sanitarias.

Legalmente, estas preparaciones se encuadrarían en lo que se denomina utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas y su uso debería incorporarse a los protocolos asistenciales consensuados con los Servicios de Oftalmología y aprobados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica y por la Dirección del centro.

Existe también evidencia galénica que permite la preparación de esos medicamentos de forma que puedan ser administrados por vía oftálmica, en forma de colirios o en forma de inyecciones intraoculares. La preparación de medicamentos oftálmicos se debe hacer respetando las directrices establecidas en la GBPP. Además, las recomendaciones específicas sobre la preparación de intraoculares establecidas en este documento ayudarán a armonizar y facilitarán la preparación de estos medicamentos en los SF hospitalaria contribuyendo a la equidad en el acceso de todos los pacientes a este tipo de preparaciones.

**Tabla 3.** Preparaciones intraoculares, indicaciones y posología habitual

PREPARACIÓN	VIA DE ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES	POSOLOGÍA HABITUAL
Bevacizumab 2,5 mg/ 0,1 ml jer prec <sup>17</sup>	Inyección Intravítrea	Tratamiento de enfermedades intraoculares que cursan con neovascularización, como la degeneración macular asociada a la edad o miópica, la retinopatía diabética, la obstrucción venosa retiniana, el glaucoma neovascular, etc. También para prevenir el sangrado intraocular previamente a vitrectomía o cirugía del glaucoma.	Suele administrarse en dosis única y repetirse cada 30 días si es necesario.
Ceftazidima 2mg/0,1 ml jer prec <sup>6,18</sup>	Inyección intravítrea	Prevención y tratamiento de infecciones intraoculares graves (endofthalmitis) por gérmenes sensibles a este antibiótico.	Suele administrarse en dosis única y repetirse cada 24 o más horas.
Mitomicina C 0,2-0,4 mg/ml jer prec <sup>19,23</sup>	Inyección subconjuntival	Situaciones en las que se trata de evitar que haya una gran cicatrización (fibrosis postoperatoria, como en la cirugía del glaucoma o del pterigion).	Intraoperatoriamente, se aplica con esponja quirúrgica sobre la esclera durante 0,5-5 min; postoperatoriamente, en forma de inyecciones subconjuntivales (0,1 ml) repetidas cada 24 o más horas hasta conseguir el resultado deseado.
Fenilefrina 15mg/ml vial <sup>24</sup>	Inyección intracamerular	Tratamiento del iris flácido intraoperatorio.	Suele administrarse 0,1 ml por vía intracamerular al finalizar la intervención.
5-Fluorouracilo 25-50 mg/ml jer prec <sup>19,20,22</sup>	Inyección subconjuntival	Situaciones en las que se trata de evitar que haya una gran cicatrización (fibrosis postoperatoria, como en la cirugía del glaucoma o del pterigion).	Intraoperatoriamente, se aplica con esponja quirúrgica sobre la esclera durante 3-5 min; postoperatoriamente se utiliza en forma de inyecciones subconjuntivales (0,1-0,25 ml), repetidas cada 24 o más horas hasta conseguir el resultado deseado.
Vancomicina 1 mg/0,1 ml jer prec <sup>6,18</sup>	Inyección intravítrea e intracamerular	Prevención de la infección postquirúrgica y tratamiento de infecciones intraoculares graves (endofthalmitis) por gérmenes sensibles a este antibiótico.	Suele administrarse en dosis única intracamerular al final de la cirugía ocular, o bien por vía intracamerular o intravítrea en endofthalmitis, en dosis única o repetirse cada 24 o más horas.
Voriconazol 100 mcg/0,1 ml jer prec <sup>6,25</sup>	Inyección intravítrea	Prevención y tratamiento de infecciones intraoculares graves (endofthalmitis) por hongos sensibles a este antibiótico.	Suele administrarse en dosis única y repetirse cada 24 o más horas.

**Anexo 1. Recomendaciones de elaboración de preparaciones intraoculares****1. LUGAR DE PREPARACIÓN**

- Las preparaciones intraoculares se deben preparar en cabina de flujo laminar (CFL) horizontal o vertical (según valoración del riesgo de peligrosidad del medicamento) con entorno controlado: en cabina Grado A según la UE (o clase ISO 5 según la UNE-EN ISO 14644-1 tomado en reposo o funcionamiento) y entorno de la zona de trabajo grado B (o clase ISO 5 tomado en reposo) si se parte de algún material no estéril, o grado C (o clase ISO 7 tomado en reposo) si todos los materiales de partida son estériles. En la preparación aséptica también se puede trabajar en un aislador farmacéutico de presión positiva (si la sustancia no es peligrosa) con entorno grado D (o clase ISO 8 tomado en reposo)<sup>4</sup>.
- Debe minimizarse la presencia en zonas limpias de materiales que puedan desprender fibras por lo que se recomienda uso de paño estéril en lugar de gasas.

**2. MATERIAL**

- Los materiales utilizados como el tipo de aguja, los filtros o las jeringas serán las apropiadas a las sustancias de partida y al tipo de preparación comprobando siempre la compatibilidad. Ej.: no se recomienda filtrar bevacizumab en el proceso de preparación de la jeringas<sup>26</sup>.
- En el caso de la preparación de productos de esterilización terminal se debe usar filtros de 0,22 µm aptos para el tipo de solución a esterilizar. Debido al riesgo de la vía intraocular, se debe realizar una doble filtración esterilizante antes del llenado en el envase final<sup>4</sup>.
- En caso de partir de sustancias estériles y siempre que la sustancia sea compatible, se deben usar filtros de partículas (5 µm) para evitar la presencia de restos de vidrio de las ampollas o del elastómero de los viales en la preparación. Antes del llenado en el envase final se pueden usar filtros de 0,22 µm, para mayor seguridad respecto a la esterilidad de la preparación y siempre que la sustancia sea compatible. Esta filtración esterilizante cubriría también la de partículas.

**3. TÉCNICA DE PREPARACIÓN**

- En el caso de las preparaciones en las que se requiere una disolución o dilución previa del medicamento a una concentración determinada para la administración intravítrea, como puede ser la preparación de antibióticos, el llenado de jeringas se hará a través del cono de las mismas desde la jeringa cargada con la solución y filtrando a través del filtro adecuado y compatible con la sustancia. Las jeringas resultantes se tapan con tapones estériles y las agujas de administración intravítrea se acoplarán a las jeringas en quirófano.
- En el caso del fraccionamiento de viales de medicamentos biológicos de alto coste y para el mayor aprovechamiento de los mismos una posible técnica sería:
  - 1) Dejar reposar unos segundos el vial en posición vertical sobre la superficie de la cabina para favorecer que todo el medicamento resbale por las paredes hasta el fondo del vial.
  - 2) Extraer el medicamento en jeringa a través de aguja con filtro incorporado de succión asegurando la compatibilidad entre la sustancia y la membrana del filtro.
  - 3) Cargar el volumen de medicamento acordado con oftalmología en jeringas sin espacio muerto con aguja incorporada. El tamaño de la jeringa y de la aguja será el acordado con oftalmología ya que el oftalmólogo administrará directamente el medicamento con esta jeringa a través de la aguja incorporada. La técnica sería la siguiente: extraer directamente con las jeringas sin espacio muerto el volumen requerido a través del cono de la jeringa cargada con el medicamento. En este caso se deben extremar las precauciones para evitar que la microaguja de la jeringa sin espacio muerto roce cualquier superficie de la jeringa que contiene el medicamento. La utilización de un porta pipetas para la sujeción de la jeringa cargada con el medicamento en posición vertical puede facilitar la extracción a través del cono con las jeringas sin espacio muerto.
- Es importante no agitar los viales de los anticuerpos monoclonales y que el traspaso del medicamento a la jeringa sea cuidadoso para evitar la agregación de las proteínas. Se debe observar que no hay turbidez lo cual indicaría la formación de agregados<sup>26</sup>.
- Se debe evitar la formación de burbujas e introducción de aire en las jeringas ya que esto puede promover la inestabilidad de las proteínas<sup>26</sup>.

**4. ENVASADO**

- Las jeringas preparadas no se deben etiquetar nunca directamente en el cuerpo y se envasarán en bolsas estériles autosellables dentro de la CFL que serán las que se etiqueten.
- Dependiendo de la metodología particular de trabajo (procedimiento, personal implicado en la apertura de las bolsas y toma de la jeringa en quirófano) puede ser recomendable el uso de doble bolsa estéril para el acondicionamiento de cada jeringa. Es decir, cada una de las bolsas que contienen las jeringas se incluirá en una segunda bolsa estéril. En este caso será esta segunda bolsa la que se etiquete. La necesidad de la segunda bolsa estéril debe ser evaluada previamente con el Servicio de Oftalmología.
- Por último, todas las bolsas etiquetadas se envasarán en una bolsa de fotoprotección para su conservación y transporte.
- Es muy recomendable disponer de personal auxiliar de apoyo en el área estéril que haga la verificación del volumen de la jeringa, el etiquetado de las bolsas, etc., evitando así que el manipulador que prepara las jeringas saque las manos del campo estéril y/o toque material no estéril.

**5. PERIODO DE VALIDEZ**

- Según la GBPP las preparaciones de riesgo medio preparadas en CFL con ambiente controlado, tienen un periodo de validez microbiológico de 9 días en nevera (2 °C-8 °C) y 45 días en congelador (≤-20 °C), siempre que la caducidad físico-química no sea inferior y la sustancia se pueda conservar en frigorífico o congelador<sup>4</sup>.
- Igualmente, las preparaciones de alto riesgo (cuando se utilicen sistemas abiertos o elaboración a partir de productos o materiales no estériles) elaboradas en CFL con ambiente controlado, tienen un periodo de validez microbiológico de tres días en nevera (2 °C-8 °C) y 45 días en congelador, siempre que la caducidad físico-química no sea inferior y la sustancia se pueda conservar en frigorífico o congelador<sup>4</sup>.
- Los medicamentos biológicos no se deben congelar ya que pueden sufrir alteraciones de su estructura molecular<sup>26</sup> y se recomienda hacer el fraccionamiento próximo a su administración.
- Se podrán asignar periodos de validez superiores a los establecidos en la GBPP cuando:
  - Estén documentados bibliográficamente en una publicación de reconocido prestigio y la formulación sea igual a la recogida en la bibliografía<sup>4</sup>, o
  - Cuando el farmacéutico responsable lleve a cabo el test de esterilidad final para validar la preparación y realizar test periódicos de forma rutinaria para ratificar la validez asignada<sup>4</sup>.

## Anexo 1 (cont.). Recomendaciones de elaboración de preparaciones intraoculares

### 6. CONTROL DE CALIDAD

- Todos los materiales de partida y materiales de acondicionamiento deben someterse a un análisis visual antes de su uso para asegurarse de que cumplen las especificaciones<sup>4</sup>.
- Test de esterilidad: En las preparaciones de alto riesgo, cuando se prepare un lote de más de 25 unidades será necesario realizar un análisis microbiológico del lote. En las preparaciones de alto coste, no es económicamente viable desechar una o varias unidades para alcanzar el volumen necesario para inocular en el medio de cultivo. En esos casos, son de aplicación otras medidas sobre calidad continua del proceso de preparación como la validación de la técnica aséptica haciendo una simulación de la preparación con un medio de cultivo que sustituya al medicamento, preparándolo con el mismo procedimiento<sup>27</sup>.
- Si un producto se prepara para ser administrado a un solo paciente, requerirá únicamente una comprobación del aspecto y la limpidez final del producto terminado<sup>4</sup>. La *Guía PIC/S de Preparación de Medicamentos en Establecimientos Sanitarios*<sup>28</sup> reconoce que la realización de test de esterilidad en preparaciones extemporáneas individualizadas por paciente no es necesaria, ya que implica manipulación del producto final.

### 7. PRESCRIPCIÓN

- Para la prescripción de estas sustancias, se recomienda la utilización de la aplicación informática que disponga el hospital para pacientes ambulatorios. Esta prescripción servirá, además, para confirmar la programación del parte quirúrgico y gestionar la dispensación por paciente.

### 8. TRAZABILIDAD

- De forma consensuada con el Servicio de Oftalmología y con el fin de contribuir a asegurar la trazabilidad de las preparaciones, se recomienda enviar una etiqueta que identifique el lote y caducidad de la preparación para pegar en la historia clínica del paciente.

### 9. OTRAS OBSERVACIONES

- Una técnica alternativa para el fraccionamiento de viales de medicamentos biológicos de alto coste sería extraer previamente el émbolo de las jeringas sin espacio muerto y cargar por la parte de entrada del émbolo. En este caso, se deben extremar las precauciones al volver a poner el émbolo y extraer el aire de la jeringa para no perder medicamento. Se debe asegurar la ausencia de burbujas en la preparación.
- La utilización de abridores de cápsulas metálicas de viales evitarían el desprendimiento de sus partículas al contenido del vial y a la aguja, además de contribuir al mayor aprovechamiento del vial, ya que se evita la pérdida de medicamento en las paredes del caucho<sup>29</sup>.

## Financiación

Sin financiación.

## Agradecimientos

Los autores de este documento queremos mostrar nuestro agradecimiento al Dr. José Luis Encinas Martín (presidente de la SEO), al Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández (presidente de la SEFH), a la Dra. Ana Lozano Blázquez (Vicepresidenta de la SEFH) y a la Dra. Montserrat Pérez Encinas (Secretaria de la SEFH) por el apoyo al proyecto y la firma del acuerdo de colaboración entre ambas Sociedades.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado, nº 174, (20 de julio de 2009).
2. Resolution CM/ResAP (2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Council of Europe. (Adopted by the Committee of Ministers on 19 January 2011 at the 1103rd meeting of the Ministers' Deputies).
3. 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. Boletín Oficial del Estado, nº 98, (24 de abril de 2014).
4. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014.
5. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de acetilcisteína 50 mg/ml colirio 10 ml [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 18/10/2017 [18/10/2017; 03/11/2017]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN\\_Formulas/A/ACETILCISTENA\\_5\\_COLIRIO\\_PNT.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/A/ACETILCISTENA_5_COLIRIO_PNT.pdf)
6. López-Cabezas C, Muner DS, Massa MR, Mensa Pueyo JM. Antibiotics in endophthalmitis: microbiological and pharmacokinetic considerations. *Curr Clin Pharmacol*. 2010;5(1):47-54.
7. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de bevacizumab 5 mg/ml colirio 5 ml [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 13/10/2017 [13/10/2017; 03/11/2017]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN\\_Formulas/B/BEVACIZUMAB\\_5MG\\_ML\\_COLIRIO\\_PNT.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/B/BEVACIZUMAB_5MG_ML_COLIRIO_PNT.pdf)
8. Dogru M, Tsubota K. Pharmacotherapy of dry eye. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(3):325-34. DOI: 10.1517/14656566.2010.518612
9. Malta JB, Soong HK, Shtein RM, Musch DC, Rhoades W, Sugar A, et al. Treatment of ocular graft-versus-host disease with topical cyclosporine 0.05%. *Cornea*. 2010;29(12):1392-6. DOI:10.1097/ICO.0b013e3181e456f0
10. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de clorhexidina digluconato 0,02% colirio 10 ml [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 15/09/2017 [15/09/2017; 03/11/2017]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN\\_Formulas/C/CLORHEXIDINA\\_DIGLUCONATO\\_002\\_COLIRIO\\_PNT.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/C/CLORHEXIDINA_DIGLUCONATO_002_COLIRIO_PNT.pdf)
11. Esquenazi S. Treatment of early pterygium recurrence with topical administration of interferon alpha-2b. *Can J Ophthalmol*. 2005;40(2):185-7. DOI:10.1016/S0008-4182(05)80031-6
12. Galor A, Karp CL, Chhabra S, Barnes S, Alfonso EC. Topical interferon alpha 2b eye drops for treatment of ocular surface squamous neoplasia: A dose comparison study. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(5):551-4. DOI: 10.1136/bjo.2008.153197
13. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de mitomicina 0,2mg/ml (0,02%) colirio 5 ml [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 16/09/2017 [16/09/2017; 03/11/2017]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN\\_Formulas/M/MITOMICINA\\_02MG\\_ML\\_002\\_COLIRIO\\_PNT.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/M/MITOMICINA_02MG_ML_002_COLIRIO_PNT.pdf)

14. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(11):1467-74. DOI:10.1136/bjo.2004.044347
15. Robert MC, Moussally K, Harissi-Dagher M. Review of endophthalmitis following Boston keratoprosthesis type 1. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(6):776-80. DOI:10.1136/bjophthalmol-2011-301263
16. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de voriconazol 10 mg/ml colirio 5 ml [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 17/09/2017 [17/09/2017; 03/11/2017]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN\\_Formulas/V/VORICONAZOL\\_10MG\\_ML\\_COLIRIO\\_PNT.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/V/VORICONAZOL_10MG_ML_COLIRIO_PNT.pdf)
17. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de bevacizumab 25 mg/ml inyección intravítrea [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 13/10/2017 [13/10/2017; 03/11/2017]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN\\_Formulas/B/BEVACIZUMAB\\_25MG\\_ML\\_INYECCIN\\_INTRAVITREA\\_PNT.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/B/BEVACIZUMAB_25MG_ML_INYECCIN_INTRAVITREA_PNT.pdf)
18. Ahmed Y, Schimel AM, Pathengay A, Colyer MH, Flynn HW Jr. Endophthalmitis following open-globe injuries. *Eye (Lond).* 2012;26(2):212-7. DOI: 10.1038/eye.2011.313.
19. Salim S. Current variation of glaucoma filtration surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(2):89-95. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32834ff401
20. Lama PJ, Fechtner RD. Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(3):314-46.
21. Ang LP, Chua JL, Tan DT. Current concepts and techniques in pterygium treatment. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18(4):308-13. DOI:10.1097/ICU.0b013e3281a7ecbb
22. Yoon PS, Singh K. Update on antifibrotic use in glaucoma surgery, including use in trabeculectomy and glaucoma drainage implants and combined cataract and glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15(2):141-6.
23. Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct; 19(4):CD002897. DOI:10.1002/14651858.CD002897.pub2
24. Lorente R, de Rojas V, Vázquez de Parga P, Moreno C, Varela J, Landaluce MA, et al. Intracameral phenylephrine 1.5% for prophylaxis against intraoperative floppy iris syndrome: prospective, randomized fellow eye study. *Ophthalmology.* 2012;119(10):2053-8. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.04.028
25. Grupo de Farmacotecnia SEFH. Procedimiento normalizado de elaboración de voriconazol 100 mcg/0,1ml inyección intravítrea [Base de datos en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 17/09/2017 [17/09/2017; 03/11/2017]. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN\\_Formulas/V/VORICONAZOL\\_100MCG\\_01ML\\_INYECCIN\\_INTRAVITREA\\_PNT.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/V/VORICONAZOL_100MCG_01ML_INYECCIN_INTRAVITREA_PNT.pdf)
26. Astier A. Practical stability studies of therapeutic proteins in oncology [monografía en internet]. London: Hospital Pharmacy Europe; 2012 [citado 17/09/2017]. Disponible en: <http://www.hospitalpharmacyeurope.com/featured-articles/practical-stability-studies-therapeutic-proteins-oncology>
27. Dávila Pousa C, Vázquez Blanco S. Ensayo de esterilidad en la elaboración de preparaciones estériles. *Boletín Informativo Farmacotecnia del Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la SEFH [revista en internet].* 2014 [citado 17/09/2017]; 4(2): 5-9. Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN\\_2\\_2014\\_final.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2_2014_final.pdf)
28. PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in health-care establishments PE 010-4, 1 March 2014. Disponible en: <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/PICS/PE-010-4-GUIDE-TO-GOOD-PRACTICES-1.PDF>
29. Malmstrom RA, Meier JL, Carmichael JM. Method of preparing multiple doses of a pharmaceutical solution from a single-dose. U.S Patent H2251H [Monografía en internet]. 04/01/2011 [Citado 17/09/2017]. Disponible en: <https://www.google.ch/patents/USH2251>