

Conocimientos básicos para la preparación y uso de fórmulas magistrales en oftalmología

Basic Knowledge for the Preparation and Use of Masterful Formulas in Ophthalmology

Niurka Valentina Campos Basterrechea^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8091-3093>

Iraisi Francisca Hormigó Puertas¹ <https://orcid.org/0000-0002-7728-2208>

Zaadia Pérez Parra¹ <https://orcid.org/0000-0001-7019-3491>

Yoriel Cuan Aguilar¹ <https://orcid.org/0000-0002-3617-7313>

Juan Raúl Hernández Silva¹ <https://orcid.org/0000-0002-6991-3567>

¹Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: niurkampos@infomed.sld.cu

RESUMEN

Los colirios fortificados o reforzados son fórmulas magistrales que reciben ese nombre por la vigorización que se les realiza a los colirios industriales con principios activos de antibióticos, antivirales, citostáticos y antimicóticos, en dependencia de los requerimientos individuales de los pacientes. Por tanto, la utilización de la formulación magistral es, por su capacidad y flexibilidad, un potencial para concebir nuevas pautas terapéuticas y posibilitar la creación de nuevas formulaciones o bien la actualización de antiguas fórmulas con principios activos más modernos, con el fin de lograr una alternativa a los colirios industriales de manera potente, eficaz y segura. El objetivo de este trabajo es describir los fundamentos teóricos, las tendencias nacionales e internacionales de la preparación y el uso oftalmológico de los colirios fortificados. Se realizó una

revisión bibliográfica y documental actualizada, se utilizaron fuentes primarias, secundarias y terciarias y experiencias nacionales. La utilización de los colirios fortificados es cada día más frecuente en la especialidad de oftalmología, lo que obliga al farmacéutico hospitalario y al oftalmólogo a estar actualizado en temas como elaboración segura, composición, indicación y uso correctos.

Palabras clave: colirios fortificados; fórmulas magistrales; farmacoterapia.

ABSTRACT

Fortified or reinforced eye drops are masterful formulas that receive such name due to the industrial eye drops' invigoration with antibiotic, antiviral, cytostatic and antifungal active ingredients, depending on the patients' individual requirements. Therefore, the use of a masterful formulation is, due to its capacity and flexibility, a potential for conceiving new therapeutic guidelines and also for making possible the creation of new formulations or the updating of old formulations with more modern active ingredients, in order to achieve an alternative to industrial eye drops in a potent, effective and safe way. The objective of this work is to describe the theoretical foundations, the national and international trends in the preparation of fortified eye drops, as well as their ophthalmologic use. An updated bibliographic and documentary review was carried out, using primary, secondary and tertiary sources, together with national experiences. The use of fortified eye drops is becoming increasingly frequent in the ophthalmology specialty, which obliges the hospital pharmacist or the ophthalmologist to be updated on issues such as safe preparation, composition, prescription and correct use.

Keywords: fortified eye drops; master forms; pharmacotherapy.

Recibido: 15/02/2023

Aceptado: 18/04/2023

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2019 estimó que, de los 2200 millones de personas con discapacidad visual o ceguera, al menos la mitad de los casos podrían haberse evitado con el tratamiento adecuado.⁽¹⁾ En parte, esto se debe a que el acceso no garantiza el mejor tratamiento debido al gran vacío terapéutico que continúa existiendo en el tratamiento farmacológico de enfermedades oculares como la degeneración macular relacionada con la edad, ojo seco, con especial énfasis en las infecciones oculares. A pesar del surgimiento de nuevos antibióticos, algunos no se adaptan a la vía ocular ya que requieren una gran inversión en investigación y desarrollo debido a la complejidad de la anatomía y fisiología del ojo y a que el rendimiento económico para la industria farmacéutica es bajo.⁽²⁾

Hasta la segunda mitad del siglo pasado, la fórmula magistral fue la forma habitual de prescripción en medicina. El desarrollo alcanzado por la industria farmacéutica favoreció al abandono casi total de esta opción terapéutica. Sin embargo, en los últimos años y con el fin de cubrir lagunas terapéuticas, se observa un incremento del uso de formulaciones magistrales que constituyen medicamentos o soluciones obtenidos, mediante la manipulación, reformulación o adaptación a la vía ocular de formulaciones fabricadas para su administración por otras vías o a otras concentraciones. Desde los años 70, estas reformulaciones constituyen una práctica habitual en la especialidad de Oftalmología.⁽³⁾

Las formas farmacéuticas de uso oftálmico pueden utilizarse tanto en el ámbito clínico como en cirugía ocular. Son preparaciones estériles líquidas, sólidas o semisólidas, soluciones, suspensiones y algunos dispositivos como el lente de contacto que favorecen la liberación del principio activo y aumentan el tiempo de contacto, destinadas a ser administradas en la superficie ocular. Son ampliamente utilizadas ya que constituyen una vía no invasiva y bien tolerada por el paciente.⁽⁴⁾ Su preparación y composición requiere un enfoque meticuloso y preciso para garantizar la calidad y eficacia de la preparación final. En su elaboración se deben

cumplir estrictas normas de esterilidad, isotonía, pH y viscosidad. En relación con la esterilidad, la presencia de aditivos no evita de manera absoluta la posible contaminación de las soluciones oftálmicas una vez abierto el envase. Este tipo de formulaciones son multidosis por lo cual en la mayoría de los casos contienen un agente conservante.^(5,6)

Entre las necesidades que cubren se incluyen contar con medicamentos cuyos principios activos, vías de administración o dosis no se comercializan o no se disponen en presentaciones comerciales, necesidad de eliminar conservantes por sus efectos indeseables demostrados en tratamientos continuados, medicamentos o sustancias diagnósticas dejadas de fabricar, definitiva o temporalmente por la industria farmacéutica, medicamentos novedosos no registrados o no existentes en el país, empleo de sustancias poco estables, asociación de medicamentos, preparación de soluciones para cirugía, individualización del tratamiento.⁽⁷⁾

Los colirios antibióticos fortificados o reforzados constituyen un ejemplo que engloba algunas de las necesidades mencionadas anteriormente. Se emplean, principalmente, en el tratamiento de infecciones de la conjuntiva, la córnea y la esclera, así como en endoftalmitis asociados a otras vías de administración. Los objetivos de la terapia incluyen la erradicación de los microorganismos causantes de la infección y la supresión rápida de la respuesta inflamatoria inducida por estos microorganismos, evitándose de este modo un daño estructural al tejido ocular.⁽⁸⁾

Los colirios fortificados o reforzados reciben ese nombre por la vigorización que se le realiza a la preparación industrial con principios activos de antibióticos, antivirales, antimicóticos y citostáticos en dependencia de los requerimientos individuales de los pacientes. Los componentes de los colirios vienen determinados por el grado de cumplimiento de sus propiedades como solución base o vehículo, principio activo, agentes farmacológicos, reguladores de la tonicidad, reguladores del pH, se incluyen soluciones tampón y agentes viscosantes en ocasiones.⁽⁹⁾

En Cuba existe un número importante de medicamentos oftálmicos de eficacia comprobada que no han sido comercializados por motivos económicos o por problemas de estabilidad. Con el fin de cubrir este déficit terapéutico a nivel

institucional se hace necesario el incremento del uso de colirios fortificados o reforzados elaborados por el departamento de Farmacia del Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer, para su uso en infecciones oculares graves como queratitis bacterianas y endoftalmitis. El objetivo del estudio fue describir los fundamentos teóricos y las tendencias nacionales e internacionales de la preparación y el uso oftalmológico de los colirios fortificados.

Métodos

Se realizó una revisión de artículos científicos en bases de datos como Scholar Google y PubMed, relacionados con los fundamentos teóricos y las tendencias nacionales e internacionales de la preparación y el uso oftalmológico de los colirios fortificados. Como palabras clave se utilizó colirios fortificados, fórmulas magistrales, farmacoterapia. Se localizaron 132 estudios, de los que se excluyeron 88 que no fueron relevantes para el objetivo de la revisión al no cumplir con el objetivo de la investigación.

Aspectos a tener en cuenta de la vía tópica ocular

Anatomía y fisiología ocular

El ojo es uno de los órganos de los sentidos más complejos y sofisticado, posee una estructura anatómica y una fisiología diseñada para permitir el paso de la luz y participar como barrera en la protección frente a agentes externos.

Desde el punto de vista anatómico, está compuesto por párpados, aparato lagrimal, conjuntiva, córnea, humor acuoso, cámara anterior y posterior, iris, cuerpo ciliar y cristalino, esclera, coroides, retina, membrana de Bruch, humor vítreo, nervio óptico y vasos sanguíneos de la retina hacen que se comporte como un complejo sistema. Posee tres barreras: hematorretiniana, hematoacuosa y hemovítrea, todo esto le

aporta atributos farmacodinámicos y farmacocinéticos peculiares.⁽³⁾

Los párpados son la primera barrera mecánica de protección ocular, ya que eliminan las sustancias de desecho, evitan la desecación de la superficie ocular y renuevan la película lagrimal.

La conjuntiva y las glándulas lagrimales garantizan la producción y estabilidad de la película lagrimal. Además, posee numerosos vasos sanguíneos en la región bulbar tanto superficiales como profundos que se anastomosan con los vasos profundos episclerales.

La córnea posee cinco capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio. El epitelio corneal está formado por cinco capas de células en permanente renovación y posee fuertes uniones intercelulares y hemidesmosomas. Su principal función es servir de barrera a los agentes patógenos. El estroma corneal, constituye el 90 % del espesor corneal, formada por matriz extracelular y fibras de colágeno, cuya disposición contribuye a la transparencia de la córnea. El endotelio corneal, es la capa más interna, formada por una única capa de células, posee una bomba Na-K-ATPasa que regula el nivel de hidratación de la córnea.

El epitelio y el endotelio son lipídicos y el estroma es acuoso, por lo que constituyen barreras para fármacos hidrófilos y lipófilos respectivamente, por lo que limitan su penetración. Debido a estas barreras anatómicas y fisiológicas, el suministro tópico a la cámara anterior y hacia el segmento anterior a través de la córnea constituye un desafío.⁽¹⁰⁾

Vía ocular

La administración oftálmica de fármacos representa un papel importante en el tratamiento de enfermedades oculares como son el glaucoma, la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía diabética, las infecciones y los trastornos autoinmunes. Existen tres tipos principales de vías de administración de sustancias en el ojo: la tópica (superficie ocular), inyectables en cámara anterior, intraocular y retrobulbar e inyectables en zonas periorbitales. Cada una de las vías de

administración oftálmica (tópica, intravítrea y periocular) posee ventajas y desventajas, no obstante, la baja disponibilidad del fármaco en el lugar de acción es sin duda un aspecto crítico común en todas ellas.^(11,12)

La vía sistémica no resulta adecuada debido a que la superficie ocular es poco vascularizada, por lo que se requiere de dosis elevadas del fármaco que provocan aparición de efectos secundarios y toxicidad. A su vez, las barreras hematooculares actúan como una membrana impermeable al paso de ciertas sustancias circulantes en la sangre y, por tanto, impiden el acceso de muchos fármacos administrados por vía sistémica hacia el interior del ojo, aunque existen factores como la inflamación o el edema que pueden hacerlas más permeables y permitir, a nivel intraocular, concentraciones de los fármacos superiores a las esperadas. Debido a su aislamiento anatómico, ofrece un singular laboratorio farmacológico específico, con oportunidades singulares además de desafíos, para el suministro de fármacos.^(13,14)

La vía tópica es bien tolerada, sencilla, sin embargo, existen barreras a la absorción de fármacos, tales como el parpadeo, el drenaje de lágrima por el conducto nasolagrimal, las enzimas contenidas en la lágrima, la unión de sus proteínas con la molécula del fármaco y el recambio lagrimal continuo (1ml/min) reducen la concentración efectiva del fármaco en un 90 % a los 20 min de aplicado.^(3,10)

La forma más común de penetración del principio activo es mediante difusión pasiva. La absorción corneal va a estar condicionada por su balance hidrofílico/lipofílico. Las sustancias hidrófilas penetran a través de los espacios intercelulares y las sustancias lipófilas lo hacen a través de las células. Por tanto, aquellos fármacos que posean ambas características tendrán una mejor penetración corneal.⁽¹⁰⁾

Los capilares de la retina a diferencia del resto del organismo no están fenestrados lo que limita la difusión de aquellos antibióticos que tienen una alta fijación proteica o una baja liposolubilidad. El flujo de sangre a través de los vasos de la retina es menor que el de la coroides, esta última es uno de los tejidos mejor perfundidos del organismo.⁽¹⁵⁾

Estas características anatómo-fisiológicas y las propiedades fisicoquímicas del fármaco y de los demás componentes son necesarias para desarrollar una fórmula para uso oftalmológico. La combinación de estos aspectos ofrecerá un producto bien tolerado y eficaz desde el punto de vista terapéutico.⁽¹⁶⁾

Fórmula magistral

La *fórmula magistral* es un medicamento preparado por el farmacéutico de manera individualizada para el paciente, se considera hija de la colaboración entre dos profesionales, el médico y el farmacéutico, va destinada a un paciente concreto, lo cual es fundamental para solucionar problemas terapéuticos individualizados. Fue hasta la segunda mitad del siglo pasado la forma habitual de prescripción utilizada en medicina. Con el desarrollo de las especialidades farmacéuticas quedó relegada como una forma especial de tratamiento en el ejercicio de la medicina especializada con el fin de subsanar lagunas terapéuticas, o bien para aplicar una medicación con dosificación especial.⁽¹⁷⁾

La formulación magistral en oftalmología es compleja porque debe cumplir una serie de requisitos galénicos de estabilidad fisicoquímica del principio activo, inocuidad del vehículo, pH, osmolaridad, limpidez, esterilidad y estabilidad microbiológica para obtener medicamentos adecuados a las características de la superficie ocular que precisan de un alto conocimiento sobre las características de la vía ocular y de los últimos avances científicos.⁽²⁾

La farmacoterapia eficaz requiere de una acción farmacológica conocida sobre un tejido específico, en un receptor farmacológico particular, que es el autor de la selectividad de la acción farmacológica. Cuando un fármaco penetra en el organismo, de inmediato empieza a trabajar sobre este, lo absorbe, distribuye, metaboliza (biotransforma) y elimina.⁽¹⁷⁾ Es importante reconocer los procesos por los cuales los fármacos atraviesan el tejido específico, sus propiedades fisicoquímicas de las moléculas y la membrana plasmática que representan la barrera que modifican esta transferencia, para comprender la distribución de los

fármacos en el cuerpo humano.^(18,19)

Existen parámetros obligatorios para la circulación de los colirios en el mercado farmacéutico, estos parámetros deben cumplir con esterilidad, isotonía, pH neutral, viscosidad y tamaño de las partículas.⁽²⁰⁾

- Esterilidad. Una vez abierto el envase se pierde la esterilidad, por lo que es necesario que el principio activo vaya acompañado de una serie de conservantes que mantengan este parámetro el mayor tiempo posible. Esto se consigue mediante sustancias de amplio espectro microbiano, no irritantes para la mucosa ocular, que no reaccionen con el principio activo, y que reúnan una serie de propiedades físicas (ej. punto de solubilidad) que las hagan idóneas para este uso. Los colirios tienden a usarse cada vez más en envases monodosis, que además de asegurar la esterilidad hacen innecesario el uso de los conservantes, se recomienda desecharlos como máximo dos semanas después de su apertura.⁽²⁰⁾
- Isotonía. La lágrima es isotónica con el plasma, es decir, equivalente a una solución 0,9 % m/v de cloruro de sodio (NaCl 0,9 %). A pesar de que el ojo puede tolerar de forma fácil desviaciones respecto a la isotonicidad, el tener que actuar sobre un ojo irritado hace aconsejable que el colirio mantenga esta isotonicidad. Los diferentes principios activos influyen en el punto isotónico, por lo que será necesario un reequilibrio, habitualmente con agua o con NaCl.⁽²⁰⁾
- pH. La discusión respecto al pH es importante, lo ideal es que el colirio mantenga un pH cercano al de la lágrima, es decir entre 7,4 y 7,7. Sin embargo, los pH de máxima estabilidad y de máxima biodisponibilidad del fármaco rara vez coinciden con este margen. Para corregir el fenómeno, en lo posible, será necesario la adición de una sustancia tampón que mantiene el pH más cercano a las características del fármaco, que en contacto con la lágrima actúe y lo modifique hasta su agotamiento.⁽²⁰⁾
- Viscosidad. Es la propiedad que describe la adherencia del producto, esto

favorece el contacto del principio activo con la mucosa conjuntival y por tanto, su eficacia. Para conseguir la máxima viscosidad sin afectar la estabilidad del colirio ni que sea irritante, se añaden diferentes sustancias inertes del tipo de la metilcelulosa.⁽²⁰⁾

- Tamaño de partículas. Durante su elaboración resulta indispensable el proceso de filtración y realizar un examen microscópico para comprobar que el tamaño de la mayoría de las partículas no exceda los 25 μm .⁽²⁰⁾

En los últimos tiempos existe un avance de la terapéutica personalizada con el empleo de medicamentos en fórmulas magistrales ajustados a las necesidades para cada paciente, no cubiertas por los medicamentos industriales. En oftalmología, la formulación magistral permite cubrir una serie de necesidades que, a su vez, suponen una serie de ventajas para el paciente y las instituciones como son la eliminación de conservantes, dosificaciones mejor ajustadas, cambios en la forma farmacéutica, posibilidad de elaborar principios activos que no se encuentran en el mercado, la utilización de fármacos novedosos, la asociación de medicamentos y permite además disminuir la excesiva demora y el costo.⁽⁵⁾

El farmacéutico es el responsable técnico de la preparación de medicamentos en las oficinas de farmacia y servicios de farmacia de los hospitales, así como de la formación del profesional sanitario que interviene en el proceso de acuerdo con la legislación vigente.⁽²⁾ Solo él, o bajo su dirección, puede elaborar una fórmula magistral. Debe realizarse en la farmacia, en una zona habilitada para ello denominada "sala blanca". Por tanto, la utilización de la formulación magistral es, por su capacidad y flexibilidad, un potencial para concebir nuevas pautas terapéuticas y posibilitar la creación de nuevas formulaciones o bien la actualización de antiguas fórmulas con principios activos más modernos.⁽²¹⁾

Además, debe conocer los ensayos de esterilidad y validación galénica incluida la aplicación de las matrices de riesgo, las especificaciones técnicas del área de farmacotecnia, de las salas blancas y de las campanas de flujo laminar, y demás dispositivos (ej. calibración de las balanzas de precisión) así como establecer la

metodología de limpieza, periodicidad, agentes químicos permitidos y límites de tolerancia.⁽²⁾

Colirios fortificados

Los colirios fortificados son preparados oftálmicos (fórmulas magistrales), en su gran mayoría de antibióticos a altas concentraciones. En la actualidad no hay un registro, en los dispensarios de medicamentos, de formulaciones oftálmicas con determinadas características, lo cual conlleva al aumento de preparaciones de fórmulas magistrales a través de la utilización de productos farmacéuticos de uso sistémico, reformulados para su uso en la vía tópica ocular.⁽¹⁰⁾

Los medicamentos más solicitados en formulación magistral de uso oftálmico son los colirios fortificados antibióticos, que se aplican en infecciones oculares graves, con más frecuencia en la córnea por ser esta avascular. La utilización de la vía oral u otra vía sistémica para tratamiento de enfermedades oculares no resulta adecuada, debido a que la disponibilidad en los tejidos oculares de los medicamentos por estas vías acaba siendo en muchas ocasiones poco eficiente. Esto hace que se requieran dosis elevadas del fármaco lo que lleva asociado problemas de toxicidad, resistencia y aparición de efectos secundarios sistémicos.⁽²⁰⁾

Por eso, en el tratamiento de las enfermedades oculares la vía tópica es la más utilizada, pues se administran niveles más altos del medicamento de manera directa, además que tienen el potencial de incrementar aún más la concentración del fármaco en el sitio diana, indicando el tratamiento de forma más frecuente.⁽¹⁰⁾ Esta vía supone, además, una forma sencilla y de autoadministración de la medicación. La penetración de los antibióticos en el estroma corneal puede favorecerse con altas concentraciones y aplicaciones más frecuentes. Por esta razón, hoy día se prefieren las preparaciones fortificadas de los colirios a las preparaciones comerciales dadas la rápida respuesta al tratamiento, concentraciones corneales muy altas en los primeros 30 min, no doloroso y de fácil aplicación, se administran con una frecuencia horaria o incluso cada

treinta minutos.^(22,23)

La vía tópica es tolerada por el paciente, si se pretende que esta sustancia penetre hacia estructuras internas del ojo hay que tener en cuenta que tanto la conjuntiva como la córnea están protegidas por los párpados y las lágrimas. El medicamento instilado, origina una reacción en cadena de producción de lágrima que diluye el principio activo del colirio a la vez que aumenta la frecuencia del parpadeo que favorece la eliminación hacia el conducto nasolagrimal. A la hora de desarrollar una fórmula destinada a ser utilizada por esta vía se deben tener en cuenta, tanto los aspectos anatómicos y fisiológicos del ojo, así como las propiedades fisicoquímicas del fármaco.⁽²⁾

Los colirios fortificados dan respuesta a los requerimientos de los pacientes cuya enfermedad oftalmológica no se soluciona con las preparaciones industriales. Debido a esto, a menudo los oftalmólogos confeccionaban de forma artesanal y en sus consultas los colirios reforzados de vancomicina, amikacina, ceftazidima, cefazolina, tobramicina, mitomicina C e interferón entre otros.^(24,25) No obstante, en opinión de los autores de esta revisión, quedan por establecer los controles analíticos que deben hacerse en cada lote de estas preparaciones para garantizar la calidad del medicamento.

Experiencia en el servicio de farmacia hospitalaria

Para dar respuesta a una serie de enfermedades oftalmológicas que no solucionaban las preparaciones industriales, en el año 2003 se autoriza la elaboración de colirios fortificados en el Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer (ICO RPF), bajo el cumplimiento de las Buenas prácticas farmacéuticas de Cuba. Debido a la necesidad de normalizar la elaboración de estas formulaciones, se realizó la puesta en marcha de un local para la elaboración de colirios fortificados equipado con una cabina de seguridad biológica horizontal, que se ubicó dentro del Servicio Farmacéutico de la institución (fig. A).

Los frascos son debidamente rotulados con el nombre del medicamento, la fecha de fabricación y la de vencimiento (no sobrepasa los siete días de preparación), así como algunas indicaciones para su conservación adecuada durante su uso (fig. B). Una vez preparados los colirios se conservan a la temperatura del refrigerador (2-8 °C) en el área de dispensación sin sobrepasar, en general, los siete días y la entrega para uso de los pacientes se hace, previa presentación de una receta, la cual debe cumplir lo reglamentado en el “Programa Nacional de Medicamentos”, y ser prescrita por un especialista en oftalmología. Debe incluir el diagnóstico y el cuño del facultativo, lo cual es una normativa del Comité Farmacoterapéutico del ICO RPF, con lo que se pretende su regulación y así evitar el abuso de antibióticos y la resistencia antimicrobiana, uso inadecuado. En casos de requerimiento por otras especialidades médicas, debe ser coordinado con la farmacia hospitalaria.



Fig. - Elaboración de colirios fortificados en el Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. A) Preparación de colirios fortificados en cabina de seguridad biológica de flujo laminar por el farmacéutico. B) Colirios fortificados listos para su utilización.

La producción se lleva a cabo por el personal profesional (farmacéutico hospitalario) adiestrado, que funciona desde hace 20 años con una producción promedio de 115 frascos mensuales. Predominan los colirios antibióticos, seguidos de los antifúngicos y los citotóxicos, en la gran mayoría de los casos provenientes de medicamentos de uso sistémico producidos en laboratorios farmacéuticos

nacionales, reformulados para su uso en la vía tópica ocular (tabla).

De esta manera, con la experiencia acumulada de la autora en la elaboración de colirios fortificados por el Servicio de Farmacia del ICO RPF y las evidencias científicas internacionales, en la actualidad se preparan alrededor de 115 frasco de colirios fortificados mensualmente, en los que predominan los antibióticos. En la tabla se presentan, a modo de resumen, los colirios fortificados que se preparan con más frecuencia.

Tabla - Colirios fortificados elaborados en el Servicio de Farmacia del ICO RPF

Colirio fortificado	Medicamento	Diluyente y preparación
Amikacina 5 %	Amikacina (bulbo 500 mg)	-Amikacina extraer 1ml añadir en el frasco de 5 ml lágrimas artificiales.
Anfotericina B 0,5 %	Amfotericina B (bulbo 50mg)	-Anfotericina B (50 mg) polvo diluir en agua para Inyección hasta alcanzar 10 ml.
Cefazolina 5 %	Cefazolina Sódica (bulbo 500 mg)	-Ceftazidima diluir en 5 ml de agua para inyección (solución reconstituida). - Añadir 2,5ml (solución reconstituida) en el frasco de 5 ml lágrimas artificiales.
Ceftazidima 5 %	Ceftazidima (bulbo 1000 mg)	-Ceftazidima diluir en 3 ml de agua para inyección (solución reconstituida). -Añadir 1ml de la solución reconstituida a un frasco de 5ml de lágrimas artificiales.
5-fluorouracilo 1 %	5-fluorouracilo (bulbo 500 mg)	- 5-fluorouracilo diluir 2ml en 8 ml cloruro de sodio 0,9 %.
Gentamicina 1,2 %	Gentamicina sulfato (ámpula 80mg) Gentamicina colirio 0,3%	-Gentamicina sulfato añadir 2 ml en gentamicina colirio al 0,3%. (solución comercial).
Ketoconazol 2 %	Ketoconazol 2 % crema 2 g/ 100 g	Ketoconazol 2 % 25 gramos mezclar en NaCl 0,9 % 10 ml.
Miconazol 10 %	Miconazol ámpula 20%	Miconazol 10 ml añadir en un frasco de gotero estéril.
Mitomicina C 0,04 %*	Mitomicina C bulbo 20 mg	-Mitomicina C diluir en 10 ml de agua estéril (solución reconstituida). - Añadir 2 ml de solución reconstituida y en 8ml de agua estéril.
Mitomicina C 0,02 % *	Mitomicina ámpula 20 mg	-Mitomicina C diluir en 10 ml de agua estéril (solución reconstituida). -Añadir 1 ml de solución reconstituida en 9ml de agua estéril.
Vancomicina (3,1 %)	Vancomicina clorhidrato bulbo 500 mg	- Vancomicina diluir 1 bulbo en 5 ml de agua para inyección (solución reconstituida). - Añadir 2,5 ml de solución reconstituida en el frasco de 5 ml lágrimas artificiales

*Las soluciones de mitomicina C obtenidas al 0,04 % y 0,02 % son fotosensibles, y deben ser frascos estériles con papel de protección para la luz y conservarse a temperatura de refrigeración hasta su uso.

Los colirios fortificados de mayor demanda en el ICO RPF son los antibióticos y

dentro de estos los más prescritos son la amikacina, ceftazidima y la vancomicina en el tratamiento de las úlceras graves de la córnea y en infecciones intraoculares (endofalmitis) posquirúrgicas o de cualquier otra causa, cuyas indicaciones están bien definidas en los protocolos de diagnóstico y tratamiento de la especialidad,⁽²⁶⁾ en los que se hacen referencia clara al uso de los colirios fortificados en estas enfermedades oculares.

Todos estos elementos han permitido acumular una experiencia en la elaboración de estas formulaciones en el Servicio de Farmacia del ICO RPF, con estricto apego a las buenas prácticas farmacéuticas del país, y el gran sentido de responsabilidad y compromiso que ello implica, al servir como referencia a otras instrucciones de salud con servicios oftalmológicos que requieran estas preparaciones.

Numerosos autores han descrito guías para la correcta elaboración de formulaciones magistrales, que incluyen los colirios fortificados; sin embargo, pocas establecen indicadores para evaluar la calidad, no solo de la elaboración sino también de la prescripción, la dispensación y la distribución de estos. Teniendo en cuenta estos últimos aspectos, se revisaron, se adaptaron y se consideraron las orientaciones del Programa Nacional de Medicamentos de Cuba⁽²⁷⁾ y del Comité Farmacoterapéutico hospitalario del Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer, para confeccionar las propias guías de elaboración de formulaciones magistrales de uso nacional.

Se concluye que la utilización de los colirios fortificados es cada día más frecuente en la especialidad de Oftalmología, lo que obliga al farmacéutico hospitalario y al oftalmólogo a estar actualizado en temas como elaboración segura, composición, indicación y uso correctos, con el fin de lograr una alternativa a los colirios industriales de manera potente, eficaz y segura.

Referencias bibliográficas

1. Lynch CR, Kondiah PPD, Choonara YE, du Toit LC, Ally N, Pillay V. Hydrogel Biomaterials for Application in Ocular Drug Delivery. Front Bioeng Biotechnol.

2020;8:228. DOI: [10.3389/fbioe.2020.00228](https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00228)

2. Lamarca Mateu J, Ladrón de Guevara García M. Capítulo 10. Formación del personal en la manipulación de fármacos en oftalmología. En: González del Valle F, Yañez Martínez J, Alonso Herreros JM. 10 Temas candentes en Oftalmología y Farmacia Hospitalaria. España: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Oftalmología; 2021. ISBN: 978-84-09-30498-1

3. Campos N. Colirios fortificados elaborados por el servicio farmacéutico: garantía de la calidad asistencial [Tesis]. [La Habana]: Instituto de Farmacia y Alimentos; 2016

4. Bilbao A. Colirios. Panorama actual del medicamento. Dialnet. 2018 [acceso 14/01/2023];42(414):602-8. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6514585LAISECA>.

5. Alonso JM. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. Barcelona: Ediciones Díaz de Santos; 2003 [acceso 14/01/2023]. Disponible en: https://books.google.com/cu/books/about/Preparaci%C3%B3n_de_medicamentos_y_formulaci.html?id=6U0V5h5xfJMC&redir_esc=y

6. La voz del patrimonio cubano. Los preparados farmacéuticos oftalmológicos. Habana Radio. 2021 [acceso 14/01/2023]. Disponible en: <http://www.habanaradio.cu/>

7. Corral Aragón A. La formulación magistral en oftalmología: una necesidad terapéutica. Arch Soc Esp Oftalmol. 2006;81:631-632.

8. Fernández-Ferreiro A, González-Barcia M, Gil-Martínez M, Santiago Varela M, Pardo M, Blanco-Méndez J, 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):352-70. DOI: [10.7399/fh.2016.40.5.10416](https://doi.org/10.7399/fh.2016.40.5.10416)

9. Pérez Y. Aseguramiento y control de la calidad. Revista de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. 2018 [acceso 14/01/2023];3. Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?as_ylo=2018&q=Los+colirios+fortificados+o+reforzados+&hl=es&as_sdt=0,5

10. Pariona K, Villalva W. Efectividad de los colirios fortificados de vancomicina - ceftazidima en pacientes con úlcera corneal del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2018. [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2020. [acceso 14/01/2023]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12672/14355>
11. Agrahari V, Agrahari V, Mandal A, Pal D, Mitra AK. How are we improving the delivery to back of the eye? Advances and challenges of novel therapeutic approaches. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(10):1145-62. DOI: [10.1080/17425247.2017.1272569](https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1272569)
12. Ranta VP, Mannermaa E, Lummeppuro K, Subrizi A, Laukkanen A, Antopolsky M, *et al.* Barrier analysis of periocular drug delivery to the posterior segment. *J Control Release.* 2010;148(1):42-8. DOI: [10.1016/j.jconrel.2010.08.028](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.08.028)
- 13, Cabrera FJ, Wang DC, Reddy K, Acharya G, Shin CS. Challenges and opportunities for drug delivery to the posterior of the eye. *Drug Discov Today.* 2019 [acceso 14/01/2023];24(8):1679-84. DOI: [10.1016/j.drudis.2019.05.035](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.05.035)
14. Nayak K, Misra M. A review on recent drug delivery systems for posterior segment of eye. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:1564-82. DOI: [10.1016/j.biopha.2018.08.138](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.138)
15. Del Amo EM, Rimpela AK, Heikkinen E, Kari OK, Ramsay E, Lajunen T, *et al.* Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. *Prog Retin Eye Res.* 2017;57:134-85. DOI: [10.1016/j.preteyeres.2016.12.001](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.12.001)
16. Vilarubi SM. Diseño, preparación y aseguramiento de la calidad de formulaciones farmacéuticas para uso oftálmico no disponibles como especialidades medicinales en Argentina. [Tesis de maestría]. [Córdoba, Argentina]: Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba; 2020. Disponible en: <https://rdu.unc.edu.ar/handle/11086/15126>
17. Subrizi A, Del Amo EM, Korzhikov V, Tennikova T, Ruponen M, Urtti A. Design principles of ocular drug delivery systems: importance of drug payload, reléase rate,

and material properties. Drug Discov Today. 2019;24(8):1446-57. DOI: [10.1016/j.drudis.2019.02.001](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.02.001)

18. Nacucchio MC, Manzo RH. Tópicos sobre Tecnología Farmacéutica. En: Palma SD, Quinteros DA. Formas farmacéuticas de uso oftálmico. 1ra edición. Buenos Aires: Eudeba; 2019 [acceso 14/01/2023]; 251-276. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/129387?show=full>

19. Satoba Garzón CA, Velasco Ramírez CD. Antibióticos más utilizados por Optómetras en Colombia para el tratamiento de infecciones bacterianas de la superficie ocular. [Tesis de grado]. [Bogotá]: Universidad De La Salle; 2021 [acceso 14/01/2023]. Disponible en: <https://ciencia.lasalle.edu.co/cgi/viewcontent.cgi?article=2887&context=optometria>

20. Bains UK, Syed ZA, Henderer JD, Rapuano DJ. Farmacología ocular. En: Brunton LL, Knollmann BC. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 14a ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2023 [acceso 14/01/2023]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=3218#268953241>

21. Mateo García M, Climent Ballester S, Bernabeu Castellá S, Climent Grana E, Selva Otaolarruchi J. Formulación magistral de los antimicrobianos en las infecciones corneales. En: Alonso Herreros JM. Preparación de medicamentos y formulación magistral para oftalmología. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S.A.; 2003 [acceso 14/01/2023]. Disponible en: https://secoir.org/wp-content/uploads/2022/09/capitulo_18_Formulacion_magistral_de_los_antimicrobianos_en_las_infecciones_corneales.pdf

22. Asbell PA, De Cory HH. Antibiotic resistance among bacterial conjunctival pathogens collected in the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular Microorganisms (ARMOR) surveillance study. PLoS One. 2018 [acceso 14/01/2023];13(10):e0204814. DOI: [10.1371/journal.pone.0205814](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205814)

23. Pérez Delgado Z, O'Reilly Noda D, Miña Oliveros L, García Hernández CS. Tratamiento de la úlcera grave de la córnea con colirio fortificado. Rev Méd Electrón. 2018 [acceso 14/01/2023];40(2). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2502/3766>

24. Lin A, Rhee MK, Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, *et al.* Bacterial Keratitis Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2019;126(1):1-55. DOI: [10.1016/j.ophtha.2018.10.018](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.10.018)
25. Whitcup SM, Azar DT. Pharmacologic Therapy of Ocular Disease, Handbook of Experimental Pharmacology 242. Suiza: Springer International Publishing; 2017 [acceso 14/01/2023]. Disponible en: <http://ndl.ethernet.edu.et/bitstream/123456789/31751/1/Scott%20M.%20Whitcup.pdf>
26. Yáñez Chamizo B, Martínez PI Y, González Cabeza Y, Figueroa Pérez R, Pérez Gutierrez J, Hechavarría JA, *et al.* Buenas prácticas farmacéuticas. Sistema regulador de Cuba. 2da ed. Organización Panamericana de la Salud. La Habana: Centro para el control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos; 2017 [acceso 14/01/2023] Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/DocsLicencias/bpfarmaceuticas_0.pdf
27. García Milian AJ. Consumo de medicamentos y su medición. [Internet]. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015 [acceso 14/01/2023]. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/el-consumo-de-medicamentos-y-su-medicion/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.