Farmacia Hospitalaria xxx (xxxx) 1–11

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
www.elsevier.es/farmaciahospitalaria

Original

[Artículo traducido] Características bioquímicas de los antibióticos para inhalación relacionados con la tolerabilidad

Manuel Vélez-Díaz-Pallarés[a,*], María Ángeles Parro-Martín[a], Hilario Martínez-Barros[b], Beatriz Montero-Llorente[a], Miriam Menacho-Román[c], Ana Gómez-Lozano[c], Rosa Nieto Royo[d], Luis Máiz Carro[d] Ana Álvarez-Díaz[a]

[a] *Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España*
[b] *Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España, CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)*
[c] *Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España*
[d] *Servicio de Neumología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 27 de enero de 2025
Aceptado el 5 de agosto de 2025
On-line el xxxx

Palabras clave:
Bronquiectasias
Seguridad
Tolerabilidad
Agentes antibacterianos
Farmacia Hospitalaria
Uso fuera de indicación

RESUMEN

Introducción: los antibióticos inhalados se utilizan en el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias, como la fibrosis quística (FQ), las bronquiectasias no relacionadas con FQ y la neumonía asociada a ventilación mecánica. Mientras que algunos de estos fármacos se comercializan listos para su administración, otros requieren manipulaciones previas, como su dilución o su reconstitución, procedimientos que a menudo carecen de estandarización. Además, ciertos antibióticos solo cuentan con autorización para su uso por vía intravenosa, lo que hace necesario establecer protocolos específicos para su preparación y administración por vía inhalada. Sus propiedades bioquímicas también pueden comprometer la seguridad y la tolerabilidad en los pacientes. El objetivo de este estudio fue analizar con qué frecuencia se describen en la literatura los métodos de preparación y los parámetros bioquímicos de las soluciones de antibióticos inhalados. Asimismo, se exploró su prevalencia de uso en nuestro país y se evaluaron sus características bioquímicas con el fin de valorar su tolerabilidad.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica en MEDLINE para identificar estudios que describieran las diluciones empleadas en la administración de antibióticos por vía inhalada. Además, se llevó a cabo una encuesta a nivel nacional con el objetivo de evaluar las diluciones utilizadas en la práctica clínica hospitalaria. Paralelamente, se realizaron análisis bioquímicos para determinar el pH, la osmolalidad y las concentraciones de iones sodio y cloruro de las soluciones empleadas. Los excipientes presentes en cada formulación se registraron según la información recogida en la ficha técnica del producto.

Resultados: la revisión bibliográfica identificó 533 publicaciones a texto completo, en las que se describían 737 mezclas diferentes de antibióticos inhalados. De estas, 476 carecían de estandarización. Solo 190 mezclas incluían instrucciones precisas de dilución, mientras que únicamente 31 proporcionaban datos sobre el pH y 28 sobre la osmolalidad. La encuesta nacional evidenció una alta prevalencia en el uso de antibióticos inhalados en los hospitales participantes, con 22 centros (64,7%) que reconocieron el empleo de formulaciones intravenosas administradas por vía inhalada. Los análisis de laboratorio revelaron que algunas de las diluciones evaluadas se encontraban fuera del rango considerado tolerable, especialmente aquellas correspondientes a reconstituciones de polvos secos o diluciones de presentaciones intravenosas concentradas.

Conclusión: se observó una escasa disponibilidad de información en la literatura científica sobre los métodos de preparación y las características bioquímicas de las soluciones de antibióticos administrados por vía inhalada. El uso fuera de indicación de formulaciones intravenosas para esta vía resulta generalizado, y algunas de las diluciones empleadas presentan parámetros bioquímicos fuera de los rangos recomendados de tolerabilidad, lo que podría comprometer la seguridad y la efectividad del tratamiento.

© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Véase contenido relacionado en DOI: https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.08.007.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: manuel.velez@salud.madrid.org (M. Vélez-Díaz-Pallarés).

https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.11.003
1130-6343/© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Cómo citar este artículo: Vélez-Díaz-Pallarés M, et al.. [Artículo traducido] Características bioquímicas de los antibióticos para inhalación relacionados con la tolerabilidad. Farmacia Hospitalaria. 2025. https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.11.003

Biochemical characteristics of inhaled antibiotics related to tolerability

Keywords:
Bronchiectasis
Safety
Tolerability
Anti-bacterial agents
Pharmacy service, hospital
Off-label use

A B S T R A C T

Introduction: Inhaled antibiotics are used in the treatment of various respiratory diseases, including cystic fibrosis (CF), non-CF bronchiectasis, and ventilator-associated pneumonia. While some of these drugs are marketed as ready-to-use formulations, others require prior manipulation, such as dilution or reconstitution procedures that are often not standardized. Furthermore, certain antibiotics are only approved for intravenous administration, making it necessary to develop specific protocols for their preparation and use via the inhaled route. Their biochemical properties may also compromise patient safety and tolerability. The aim of this study was to assess how frequently preparation methods and biochemical parameters of inhaled antibiotic solutions are described in the scientific literature. Additionally, we explored their prevalence of use in our country and evaluated their biochemical characteristics to assess tolerability.

Methods: A literature review was conducted using the MEDLINE database to identify studies describing the dilutions used for the administration of inhaled antibiotics. In addition, a nationwide survey was carried out to assess the dilutions currently used in hospital clinical practice. Biochemical analyses were performed in parallel to determine the pH, osmolality, and sodium and chloride ion concentrations of the solutions employed. Excipients present in each formulation were recorded based on information from the product's summary of characteristics.

Results: The literature review identified 533 full-text publications describing 737 different inhaled antibiotic mixtures. Of these, 476 were not standardized. Only 190 mixtures included precise dilution instructions, while just 31 provided data on pH and 28 on osmolality. The national survey revealed a high prevalence of inhaled antibiotic use among participating hospitals, with 22 centres (64.7%) reporting the use of intravenous formulations administered via inhalation. Laboratory analyses showed that some of the evaluated dilutions fell outside the acceptable tolerability range, particularly those involving reconstitution of dry powders or dilution of concentrated intravenous solutions.

Conclusion: There is limited information in the scientific literature regarding preparation methods and the biochemical characteristics of inhaled antibiotic solutions. Off-label use of intravenous formulations for inhalation is widespread, and some of the dilutions used exhibit biochemical parameters outside the recommended tolerability range, which may compromise both the safety and effectiveness of treatment.

© 2025 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

Los antibióticos inhalados son un pilar fundamental en el tratamiento de diversas enfermedades, como la fibrosis quística (FQ), la bronquiectasia no relacionada a FQ y la neumonía asociada al ventilador. La variedad de antibióticos disponibles es muy amplia, y los médicos suelen seleccionarlos en función de la prevalencia local de microorganismos, los antibiogramas específicos, la disponibilidad de antibióticos en su hospital y los factores específicos del paciente, como los resultados de las pruebas de tolerabilidad o las preferencias de administración. Algunas de las ventajas de esta forma de administración son la administración de concentraciones más elevadas de fármaco directamente en el lugar de la infección para evitar los efectos secundarios sistémicos asociados a los antibióticos parenterales u orales, una acción más rápida y el hecho de que no pasan por el metabolismo de primer paso del hígado. Su potencial terapéutico es considerable[1].

Sin embargo, los antibióticos inhalados no están exentos de efectos secundarios. Los más frecuentes son tos, taquicardia, hipertensión o hipotensión e hipoxemia[2,3]. El broncoespasmo, un efecto secundario común de la nebulización, se notifica con poca frecuencia[3]. Para minimizar estos efectos adversos, las soluciones antibióticas inhaladas deben ser apirógenas, estériles, sin conservantes, con un nivel de pH entre 4 y 8, y una osmolalidad ideal de entre 150 y 550 mOsm/kg[4]. Algunos expertos sostienen que se puede utilizar una osmolalidad de hasta 1.100 mOsm/kg[5], pero la mayoría coinciden en que los efectos secundarios aumentan a medida que aumenta la osmolalidad[6,7]. Además, la tolerabilidad mejora cuando las soluciones contienen al menos 30 mEq/l de aniones permeantes[7]. La mayoría de los investigadores coinciden en que el cloruro es el anión preferido, y los aerosoles con <30 mEq/l de cloruro provocan tos[7]. La concentración ideal es de aproximadamente 70 mEq/l de cloruro[6].

Aunque algunos estudios sugieren que los inhaladores de polvo seco producen mejores desenlaces clínicos que las soluciones nebulizadas (como el tiempo hasta la primera exacerbación, la calidad de vida o la farmacocinética)[8,9], su tolerabilidad suele ser inferior[10]. Además, no existen en el mercado formulaciones de polvo seco de muchos antibióticos y, cuando lo están, suelen ser más caras que las presentaciones diluidas. En cuanto a las soluciones nebulizadas, existen 3 categorías: 1) antibióticos aprobados para inhalación y comercializados como líquidos listos para usar (por ejemplo, tobramicina 300 mg/5 ml); 2) antibióticos indicados para inhalación que requieren manipulación por parte del paciente, como la reconstitución del polvo (por ejemplo, colistimetato o aztreonam lisina); y 3) uso no indicado para inhalación en la ficha técnica de antibióticos intravenosos, y que el paciente debe reconstituir (por ejemplo, ampicilina) o diluir (por ejemplo, gentamicina). En los 2 primeros casos, y especialmente en el tercero, hay poco consenso sobre cómo reconstituir y diluir los antibióticos, especialmente en lo que respecta a la dosis y el diluyente, y solo el 50% de los estudios informan sobre cómo se preparan las mezclas[11]. Además, menos del 10% informa sobre los datos de osmolalidad, pH o concentraciones iónicas, los cuales afectan directamente a la tolerabilidad[11].

En la medida de lo posible, se deben evitar las soluciones intravenosas, ya que pueden contener partículas que provoquen inflamación y broncoespasmo al entrar en contacto con el epitelio bronquial[12]. Además, las formulaciones intravenosas suelen contener aditivos causantes de broncoespasmos o tos, entre otros efectos secundarios[13]. Por otra parte, a menudo no se ha comprobado su idoneidad bioquímica para la inhalación, y algunos parámetros pueden empeorar la tolerabilidad[11]. Del mismo modo, los antibióticos intravenosos se formulan con diferentes sales, y algunos pueden tolerarse mejor que otros, y eso requiere aclarar la situación. Por ejemplo, el sulfato de colistina se utiliza por vía oral o tópica, mientras que el profármaco inactivo colistimetato sódico es más adecuado para la inyección o la inhalación[9,14]. Curiosamente, la mayoría de los estudios sobre la tobramicina utilizan la sal sulfato, pero un pequeño estudio

sugiere que la forma de base libre podría tolerarse mejor en términos de reducción de la tos[15]. Por último, la manipulación de viales intravenosos para reconstituir polvos o diluir soluciones aumenta el riesgo de contaminación e infección[13].

Por lo tanto, antes de administrar formulaciones intravenosas al paciente se debe estudiar a fondo su osmolalidad, pH, concentraciones iónicas y presencia de aditivos no recomendados para la nebulización. El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia bibliográfica de informes sobre los métodos de preparación y los parámetros bioquímicos de las soluciones antibióticas inhaladas mediante una revisión sistemática. También pretendemos explorar el uso de estas soluciones en España y analizar sus características bioquímicas para identificar cuáles podrían ser potencialmente más seguras y mejor toleradas.

Materiales y métodos

El estudio se dividió en 3 partes: una revisión bibliográfica, una encuesta hospitalaria y un análisis bioquímico.

Revisión bibliográfica

El 1 de octubre de 2023 se realizó una búsqueda en la base de datos MEDLINE con palabras clave relacionadas con los antibióticos inhalados utilizados en diferentes hospitales: (antibiotics[Title] OR amikacin[Title] OR ampicillin[Title] OR aztreonam[Title] OR cefotaxime[Title] OR ceftazidime[Title] OR colistin[Title] OR colistimethate[Title] OR gentamicin [Title] OR imipenem[Title] OR levofloxacin[Title] OR meropenem[Title] OR tobramycin[Title] OR vancomycin[Title]) AND (inhalation[Title] OR inhaled[Title] OR aerosol[Title] OR aerosolized[Title] OR nebulized [Title]) sin filtros de idioma ni de fecha. Un revisor descargó todos los estudios. Cuando un artículo no estaba disponible, el revisor se ponía en contacto con los autores principales. Si no se pudo contactar con ellos, el artículo se excluía. Cuatro revisores comprobaron los textos completos después de descargar todos los artículos disponibles. Se incluyeron todos los estudios sobre soluciones antibióticas inhaladas. Los criterios de exclusión incluyeron manuscritos que se referían únicamente a polvos para inhalación, sustancias que no eran antibióticos, estudios en animales, estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos, antibióticos utilizados para otras vías de administración y estudios de adherencia.

Los revisores registraron los métodos utilizados para preparar los antibióticos inhalados, fechas de disponibilidad, y cualquier dato relativo al pH, la osmolalidad o las concentraciones iónicas. Las mezclas se clasificaron como líquidos listos para usar aprobados en la ficha técnica (p. ej., Tobi®, Quinsair®), medicamentos para inhalación aprobados que requieren reconstitución o dilución (p. ej., Cayston®, Promixin®) y antibióticos no aprobados para inhalación (p. ej., viales de gentamicina intravenosa). Algunos estudios incluían más de un antibiótico.

Se excluyeron aquellos registros en los que el estudio principal era una revisión o una carta al editor, pero se buscaron los estudios citados en la bibliografía. Un autor descargó los artículos y 2 revisores registraron los datos de los textos completos. Del mismo modo, si un artículo no estaba disponible, el revisor se ponía en contacto con los autores principales y, si no se conseguía contactar con ellos, se excluía el artículo.

Encuesta hospitalaria

En marzo de 2022, se envió un correo electrónico masivo a través de la plataforma «ListaSEFH» de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria a todos los miembros, informándoles sobre el estudio y solicitándoles datos sobre cualquier antibiótico dispensado para inhalación, incluyendo el fármaco, el nombre comercial, el código nacional del fármaco y el método de preparación (inclusive el tipo y el volumen del diluyente). Además del correo electrónico se contactó por teléfono con todas las farmacias de los hospitales públicos españoles informándoles sobre el estudio. La lista de hospitales se recopiló mediante una búsqueda en Google por cada región de España. En septiembre de 2022, se realizó una segunda ronda de llamadas telefónicas. En septiembre de 2023 se envió a los encuestados la lista completa de preparaciones de todos los hospitales para su verificación y actualización de los datos.

Análisis bioquímico

Cada uno de los preparados formulados incluidos en la encuesta fue preparado por el departamento de farmacia del hospital y enviado al laboratorio de bioquímica para su análisis. También se incluyó el análisis de la solución salina normal y el agua para inyección. El pH se determinó utilizando papel de pH y un medidor de pH (OAKTON Instruments, Vernon Hills, EE. UU.). Para medir la osmolalidad, se utilizó un osmómetro automático (OSMO STATION OM-6050, ARKRAY EUROPE, Amstelveen, Países Bajos). Las concentraciones de iones de sodio y de cloruro se midieron utilizando un electrodo indirecto selectivo de iones en un Alinity c (Abbott Diagnostics, Abbott Park, Illinois, EE. UU.). La osmolalidad y las concentraciones de iones se midieron 2 veces. Se consultaron los excipientes utilizando la información del producto.

Basándonos en los resultados de las pruebas, clasificamos las soluciones en términos de tolerabilidad potencial según el pH (ideal entre 4 y 8)[4], osmolalidad (entre 150 y 550 mOsm/kg)[4], cloruro (ideal alrededor de 70 mEq/l o superior)[6] y excipientes (ideal sin bisulfitos, ácido etilendiaminotetraacético [EDTA] o fenol). Si los 4 parámetros eran ideales, la mezcla se marcaba en verde. Si uno de los parámetros no era ideal, la mezcla se marcaba en naranja. La mezcla se marcaba en rojo si 2 o más parámetros estaban fuera del rango ideal. Las mezclas líquidas listas para usar comercializadas con indicaciones aprobadas se marcaron en azul, al igual que los polvos secos con indicaciones de inhalación con sus instrucciones específicas de reconstitución.

Resultados

Revisión bibliográfica

Identificamos 796 artículos en MEDLINE. Tras incluir los estudios primarios citados en las revisiones y las cartas al editor y excluir los artículos según los criterios de exclusión y los duplicados, se evaluaron un total de 533 registros, de los que se extrajeron 737 mezclas. De estas, analizamos cuidadosamente los datos de 476 mezclas que los pacientes deben preparar en casa y que no están disponibles comercialmente como productos listos para usar ni se suministran con ampollas que contengan el volumen exacto necesario para diluir el polvo. De las 476 mezclas, solo 190 (39,9%) incluían instrucciones precisas para su preparación (principalmente la dosis y el volumen del diluyente), y solo 31 (6,5%) informaban sobre el pH, mientras que 28 (5,9%) proporcionaban información sobre la osmolalidad. Los datos se muestran en la figura 1.

Encuesta hospitalaria

En marzo de 2022, 20 hospitales respondieron y completaron el formulario con los datos solicitados. En septiembre se sumaron otros 14 hospitales, lo que elevó el total a 34. Se contactó con un total de 178 hospitales, lo que supuso una tasa de respuesta del 19,1%. De los 34 hospitales, 22 (67,4%) notificaron el uso para inhalación de antibióticos intravenosos. El laboratorio de bioquímica analizó todas las mezclas usadas.

Análisis bioquímico

En la tabla 1 se muestran los resultados de 66 mezclas diferentes. Todos los fármacos comercializados y aprobados para inhalación se marcaron en azul y se encontraban dentro de los parámetros recomendados, excepto la levofloxacina y la aztreonam lisina, que tenían

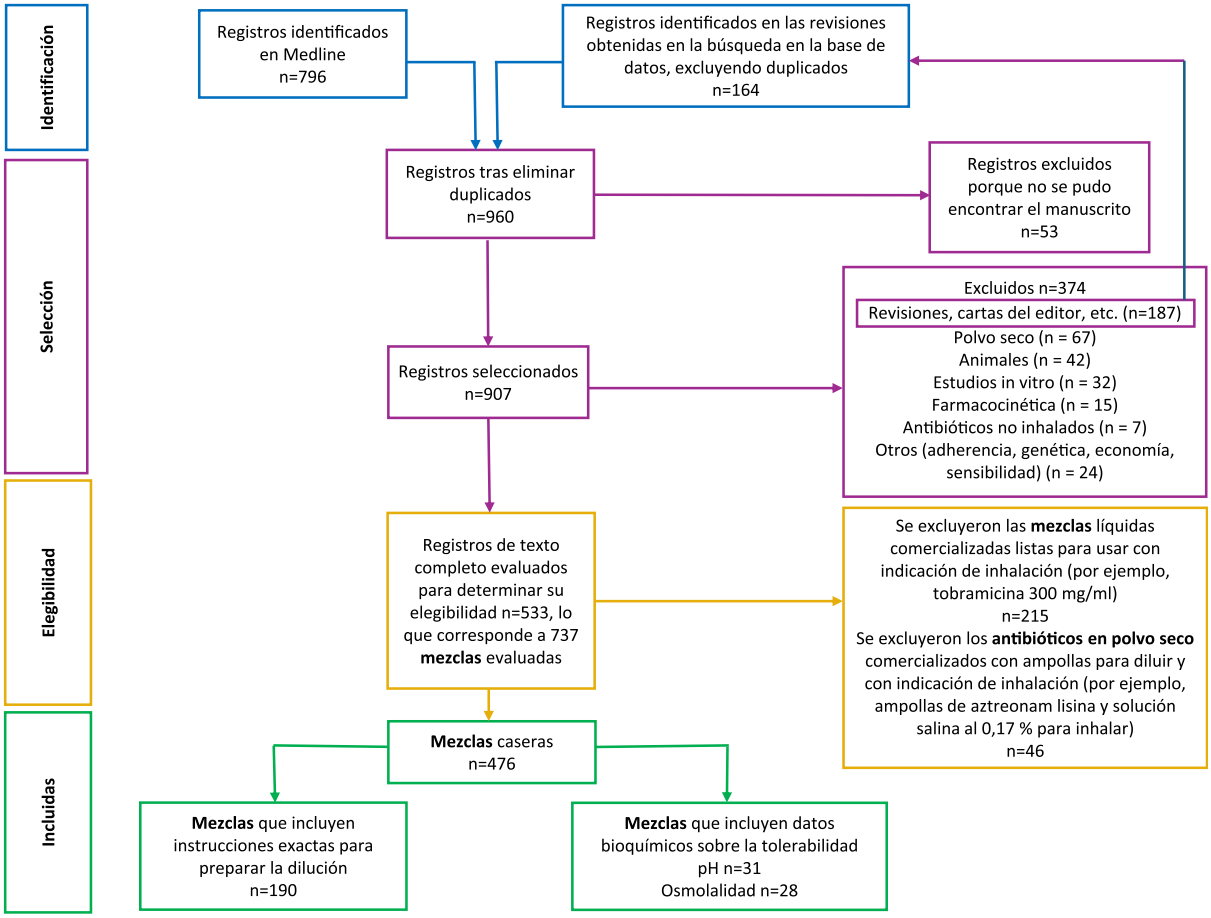

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de revisión bibliográfica.

bajas concentraciones de iones cloruro. En el caso de los antibióticos intravenosos, la mayoría de las mezclas tenían uno o más parámetros que no cumplían las recomendaciones. Mezclas hipoosmolales, como la amikacina, se benefician de la dilución en solución salina normal. Por otro lado, en el caso de las mezclas hiperosmolales, como la ceftazidima, es preferible la dilución con agua para inyección.

Discusión

Los resultados de la revisión ponen de relieve la necesidad de mejorar la información sobre los parámetros bioquímicos de seguridad y tolerabilidad de las diluciones no comerciales de antibióticos para inhalación. Menos del 10% de los estudios incluían datos sobre el pH, la osmolalidad o las concentraciones de iones relevantes en mezclas no estandarizadas que los pacientes deben preparar en su domicilio. Además, es evidente que faltan protocolos estandarizados para la preparación de dichas soluciones. No hemos podido encontrar textos de referencia en la bibliografía que proporcionen instrucciones detalladas sobre la preparación de las soluciones, a pesar de su uso generalizado.

En cuanto a los hospitales encuestados, el 67,4% notificó el uso para inhalación de preparaciones intravenosas, entre ellas ampicilina, amikacina, aztreonam, cefotaxima, ceftazidima, gentamicina, imipenem, meropenem, tobramicina y vancomicina. Hay que destacar que algunos hospitales siguen preparando soluciones para inhalación a partir de viales diseñados para uso parenteral, incluso cuando existen formulaciones comerciales para inhalación, como es el caso del aztreonam. Los motivos varían, incluyen la falta de disponibilidad en determinados hospitales (debido al coste, por ejemplo[16]) o la preferencia de algunos médicos por formulaciones parenterales basadas en su éxito histórico y su reticencia a adoptar nuevas formulaciones. Sin embargo, hay que recordar que las formulaciones para inhalación se han testado en ensayos clínicos y están diseñadas específicamente para garantizar la eficacia y la seguridad por esta vía de administración. Sus parámetros bioquímicos están optimizados para la inhalación y garantizan su estabilidad. Por ejemplo, el aztreonam se ha coformulado con lisina. Los estudios muestran que para una compatibilidad óptima entre el polvo y el diluyente el pH debe oscilar entre 4,0 y 8,2 (con una solubilidad y estabilidad máximas a un pH de 4,5–6,0), la osmolalidad debe estar entre 150 y 550 mOsm/kg, y las concentraciones de aniones permeantes (por ejemplo, cloruro) deben ser mínimas[17]. El polvo es más estable cuando se refrigera antes de la reconstitución, por eso la marca comercial de aztreonam lisina se vende como polvo refrigerado, con un diluyente que contiene una cantidad mínima de cloruro de sodio.

Nuestras pruebas bioquímicas mostraron que no todas las mezclas se encontraban dentro de los rangos de seguridad y tolerabilidad establecidos e indicados en la bibliografía. En términos de pH (rango ideal: 4–8)[4], las mezclas de vancomicina y gentamicina eran demasiado ácidas. AeroVanc™ (polvo para inhalación de clorhidrato de vancomicina) está clasificado como medicamento huérfano por la FDA para el tratamiento de las infecciones pulmonares por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en pacientes con FQ[18]. Este medicamento no está aprobado en Europa, pero responde a una necesidad terapéutica crucial, por lo que es habitual el uso no indicado de viales intravenosos, lo que reduce la seguridad y la tolerabilidad. La vancomicina también se clasifica como vesicante[19]. En el caso de la gentamicina, el pH también estaba fuera del rango recomendado; sin embargo, algunos autores proponen márgenes de pH más amplios (2,6–10), dentro de los cuales la gentamicina sería aceptable[20]. En un estudio reciente realizado en nuestro centro se observó una mejor tolerabilidad del colistimetato respecto a la ampicilina y la gentamicina

Tabla 1
Análisis bioquímicos de laboratorio

Fármaco	Marca	Laboratorio	Líquido (L) / Polvo (P)	Volumen a reconstituir	Diluyente a reconstituir	Volumen del fármaco	Volumen del diluyente	Diluyente	Dosis y volumen finales	Osmolalidad mOsm/L	pH	Na mEq/L	Cl mEq/L	Excipientes
Amikacina	Amikacina 500 mg/2 ml	BRAUN	L	-	-	2 ml	2 ml	API	500 mg en 4 ml	241	4,19	<20	<20	Edetato disodio, E-216, E-218, E-223, WFI
Amikacina	Amikacina 500 mg/2 ml	BRAUN	L	-	-	2 ml	2 ml	SSN	500 mg en 4 ml	390	4,32	85	71	Edetato disodio, E-216, E-218, E-223, WFI
Amikacina	Amikacina 500 mg/2 ml	NORMON	L	-	-	2 ml	1 ml	API	500 mg en 3 ml	541	4,94	202	<20	Citrato de sodio, E-223, E-513, WFI
Amikacina	Amikacina 500 mg/2 ml	NORMON	L	-	-	2 ml	2 ml	API	500 mg en 4 ml	392	5,07	153	<20	Citrato de sodio, E-223, E-513, WFI
Amikacina	Amikacina 500 mg/2 ml	NORMON	L	-	-	2 ml	3 ml	API	500 mg en 5 ml	297	4,77	122	<20	Citrato de sodio, E-223, E-513, WFI
Amikacina	Amikacina 500 mg/2 ml	NORMON	L	-	-	0,4 ml	2,6 ml	API	100 mg en 3 ml	117	4,82	40	<20	Citrato de sodio, E-223, E-513, WFI
Amikacina	Amikacina 500 mg/2 ml	NORMON	L	-	-	2 ml	2 ml	SSN	500 mg en 4 ml	544	5,03	230	76	Citrato de sodio, E-223, E-513, WFI
Amikacina	Amikacina 500 mg/2 ml	NORMON	L	-	-	2 ml	3 ml	SSN	500 mg en 5 ml	489	5,09	213	85	Citrato de sodio, E-223, E-513, WFI
Ampicilina	Gobemicina 1 g	NORMON	P	4 ml	SSN	4 ml	-	-	1000 mg en 4 ml	1738	8,88	> 400	189	-
Aztreonam	Azactam 1g	BRISTOL	P	4 ml	API	4 ml	-	-	1000 mg en 4 ml	1106	5,04	<20	25	Arginina
Aztreonam	Azactam 1g	BRISTOL	P	4 ml	API	2 ml	2 ml	API	500 mg en 4 ml	460	4,67	<20	<20	Arginina
Aztreonam lisina	Cayston 75 mg	GILEAD	P	1 ml	NaCl 0,17%	1 ml	-	-	75 mg en 1 ml	417	4,59	28	38	Polvo: L-lisina; Diluyente: cloruro

(Continúa)

														sódico, API
Cefotaxima	Cefotaxima 1g	REIG-JOFRE	P	2 ml	API	2 ml	-	-	1000 mg en 2 ml	> 1700	6,07	> 400	56	-
Cefotaxima	Cefotaxima 1g	REIG-JOFRE	P	5 ml	API	5 ml	-	-	1000 mg en 5 ml	645	5,61	343	24	-
Cefotaxima	Cefotaxima 1g	REIG-JOFRE	P	10 ml	API	5 ml	-	-	500 mg en 5 ml	347	5,50	191	<20	-
Ceftazidima	Ceftazidima 1 g	REIG-JOFRE	P	4 ml	API	4 ml	-	-	1000 mg en 4 ml	836	7,34	> 400	20	Carbonato de sodio
Ceftazidima	Ceftazidima 1 g	REIG-JOFRE	P	5 ml	API	5 ml	-	-	1000 mg en 5 ml	683	7,20	378	<20	Carbonato de sodio
Ceftazidima	Ceftazidima 1 g	REIG-JOFRE	P	4 ml	SSN	4 ml	-	-	1000 mg en 4 ml	1130	7,37	> 400	142	Carbonato de sodio
Ceftazidima	Ceftazidima 2 g	REIG-JOFRE	P	10 ml	API	5 ml	-	-	1000 mg en 5 ml	666	7,23	361	<20	Carbonato de sodio
Ceftazidima	Ceftazidima 2 g	REIG-JOFRE	P	20 ml	API	2,5 ml	2,5 ml	SSN	250 mg en 5 ml	325	6,99	170	77	Carbonato de sodio
Ceftazidima	Ceftazidima 2 g	REIG-JOFRE	P	20 ml	API	5 ml	-	-	500 mg en 5 ml	355	7,05	199	<20	Carbonato de sodio
Ceftazidima	Ceftazidima 2 g	KABI	P	3 ml	NaCl 0,45%	3 ml	-	-	2000 mg en 3 ml	> 1700	7,44	> 400	97	Carbonato de sodio
Colistimetato sódico	Colfinair 1 MUI	PARI PHARMA	P	3 ml	SSN	3 ml	-	-	1 MUI en 3 ml	361	7,31	214	151	-
Colistimetato sódico	Colfinair 2 MUI	PARI PHARMA	P	3 ml	SSN	3 ml	-	-	2 MUI en 3 ml	442	7,00	278	150	-
Colistimetato sódico	Colfinair 2 MUI	PARI PHARMA	P	4 ml	SSN	4 ml	-	-	2 MUI en 4 ml	390	7,24	237	152	-
Colistimetato sódico	Colistimetato 1 MU	ACCORD	P	2 ml	API	2 ml	-	-	1 MUI en 2 ml	118	8,03	94	<20	-
Colistimetato sódico	Colistimetato 1 MU	ACCORD	P	3 ml	API	3 ml	-	-	1 MUI en 3 ml	74	8,03	60	<20	-
Colistimetato sódico	Colistimetato 1 MU	ACCORD	P	4 ml	API	4 ml	-	-	1 MUI en 4 ml	61	7,51	48	<20	-
Colistimetato sódico	Colistimetato 1 MU	ACCORD	P	5 ml	API	5 ml	-	-	1 MUI en 5 ml	50	7,62	40	<20	-
Colistimetato sódico	Colistimetato 1 MU	ACCORD	P	4 ml	SSN	4 ml	-	-	1 MUI en 4 ml	349	7,59	198	149	-
Colistimetato sódico	Colistimetato 2 MU	ACCORD	P	2 ml	API	2 ml	-	-	2 MUI en 2 ml	229	6,85	177	<20	-
Colistimetato sódico	Colistimetato 2 MU	ACCORD	P	4 ml	API	4 ml	-	-	2 MUI en 4 ml	90	7,41	72	<20	-
Colistimetato sódico	Colistimetato 2 MU	ACCORD	P	4 ml	SSN	4 ml	-	-	2 MUI en 4 ml	402	6,96	242	151	-
Colistimetato sódico	Colistimetato 1 MU	ALTAN	P	1 ml	API	1 ml	-	-	1 MUI en 1 ml	223	7,00	173	<20	-
Colistimetato sódico	Colistimetato 1 MU	ALTAN	P	2 ml	API	2 ml	-	-	1 MUI en 2 ml	114	7,13	86	<20	-
Colistimetato sódico	Colistimetato 1 MU	ALTAN	P	3 ml	API	3 ml	-	-	1 MUI en 3 ml	86	7,32	63	<20	-

Colistimetato sódico	Colistimetato 1 MU	ALTAN	P	4 ml	API	4 ml	-	-	1 MUI en 4 ml	61	7,38	46	<20	-
Colistimetato sódico	Colistimetato 1 MU	ALTAN	P	2 ml	SSN	2 ml	-	-	1 MUI en 2 ml	399	6,71	234	150	-
Colistimetato sódico	Colistimetato 1 MU	ALTAN	P	4 ml	SSN	4 ml	-	-	1 MUI en 4 ml	339	7,09	191	150	-
Colistimetato sódico	Colistimetato 2 MU	ALTAN	P	2 ml	API	2 ml	-	-	2 MUI en 2 ml	228	7,00	178	<20	-
Colistimetato sódico	Colistimetato 2 MU	ALTAN	P	4 ml	API	4 ml	-	-	2 MUI en 4 ml	129	7,21	97	<20	-
Colistimetato sódico	Promixin 1 MUI	ZAMBON	P	1 ml	API	1 ml	-	-	1 MUI en 1 ml	217	7,07	166	<20	-
Colistimetato sódico	Promixin 1 MUI	ZAMBON	P	2 ml	API	2 ml	-	-	1 MUI en 2 ml	123	7,66	95	<20	-
Colistimetato sódico	Promixin 1 MUI	ZAMBON	P	3 ml	API	3 ml	-	-	1 MUI en 3 ml	82	8,37	62	<20	-
Colistimetato sódico	Promixin 1 MUI	ZAMBON	P	4 ml	API	4 ml	-	-	1 MUI en 4 ml	63	7,98	52	<20	-
Colistimetato sódico	Promixin 1 MUI	ZAMBON	P	1 ml	SSN	1 ml	-	-	1 MUI en 1 ml	517	6,52	329	151	-
Colistimetato sódico	Promixin 1 MUI	ZAMBON	P	2 ml	SSN	2 ml	-	-	1 MUI en 2 ml	405	7,13	236	149	-
Colistimetato sódico	Promixin 1 MUI	ZAMBON	P	3 ml	SSN	3 ml	-	-	1 MUI en 3 ml	361	6,85	212	152	-
Colistimetato sódico	Promixin 1 MUI	ZAMBON	P	4 ml	SSN	4 ml	-	-	1 MUI en 4 ml	327	7,01	185	142	-
Colistimetato sódico	Promixin 1 MUI	ZAMBON	P	1 ml	NaCl 0,45%	1 ml	-	-	1 MUI en 1 ml	373	6,86	234	71	-
Colistimetato sódico	Promixin 1 MUI	ZAMBON	P	3 ml	NaCl 0,45%	3 ml	-	-	1 MUI en 3 ml	235	7,21	138	74	-
Gentamicina	Genta GOBENS 80 mg/2 ml	NORMON	L	-	-	1 ml	3 ml	SSN	40 mg en 4 ml	244	2,90	113	108	E-216, E-218, E-524, E-223, API
Gentamicina	Genta GOBENS 80 mg/2 ml	NORMON	L	-	-	2 ml	2 ml	SSN	80 mg en 4 ml	221	2,82	89	74	E-216, E-218, E-523, E-224, API
Gentamicina	Genta GOBENS 80 mg/2 ml	NORMON	L	-	-	2 ml	3 ml	SSN	80 mg en 5 ml	230	3,01	101	90	E-216, E-218, E-523, E-224, API
Gentamicina	Genta GOBENS 80 mg/2 ml	NORMON	L	-	-	4 ml	1 ml	SSN	160 mg en 5 ml	180	2,75	55	31	E-216, E-218, E-523, E-224, API
Imipenem/cilastatina	Imipenem/cilastatina 500 mg	AUROVITAS	P	10 ml	SSN	10 ml	-	-	500 mg en 10 ml	620	7,24	301	152	bicarbonato de sodio
Levofloxacino	Quinsair 240 mg	CHIESI ESPAÑA	L	-	-	2,4 ml	-	-	240 mg en 2,4 ml	410	4,96	<20	<20	Cloruro de magnesio hexahidrato, API
Meropenem	Meropenem 500 mg	AUROVITAS	P	10 ml	API	10 ml	-	-	500 mg en 10 ml	583	7,51	323	148	Carbonato de sodio
Tobramicina	Bramitob 300 mg/4 ml	CHIESI ESPAÑA	L	-	-	4 ml	-	-	300 mg in 4 ml	244	4,82	75	69	Cloruro de sodio, E-

(Continúa)

														513, E-524, API
Tobramicina	Tobramicina 300 mg/5 ml	TEVA	L	-	-	5 ml	-	-	300 mg en 5 ml	169	5,60	38	36	Cloruro de sodio, E-513, E-524, API
Tobramicina	Tobramicina 300 mg/5 ml	ACCORD	L	-	-	5 ml	-	-	300 mg en 5 ml	166	4,34	40	36	Nitrogeno, cloruro de sodio, E-513, E-524, API
Tobramicina	Tobramicina 300 mg/5 ml	ALTAN	L	-	-	5 ml	-	-	300 mg en 5 ml	166	5,56	38	36	Cloruro de sodio, E-513, E-524, API
Tobramicina	Tobramicina 300 mg/5 ml	SUN	L	-	-	5 ml	-	-	300 mg en 5 ml	163	5,67	37	36	Cloruro de sodio, E-513, E-524, API
Tobramicina	Tobramicina 100 mg/2 ml	NORMON	L	-	-	2 ml	-	-	100 mg en 2 ml	155	5,04	<20	<20	Edetato disodio, fenol, E-223, E-513, API
Tobramicina	Tobramicina 100 mg/2 ml	NORMON	L	-	-	2 ml	2 ml	SSN	100 mg en 4 ml	227	5,56	82	76	Edetato disodio, fenol, E-223, E-513, API
Tobramicina	Tobramicina 100 mg/2 ml	NORMON	L	-	-	2 ml	3 ml	SSN	100 mg en 5 ml	243	5,47	97	91	Edetato disodio, fenol, E-223, E-513, API
Vancomicina	Vancomicina 500 mg	NORMON	P	10 ml	SSN	5 ml	-	-	250 mg en 5 ml	309	3,00	145	184	Ácido clorhídrico
Vancomicina	Vancomicina 500 mg	REIG-JOFRE	P	10 ml	SSN	5 ml	-	-	250 mg en 5 ml	312	1,85	140	175	-
Vancomicina	Vancomicina 500 mg	REIG-JOFRE	P	10 ml	SSN	2,5 ml	1,5 ml	SSN	125 mg en 4 ml	320	2,96	147	171	-
Vancomicina	Vancomicina 500 mg	REIG-JOFRE	P	10 ml	SSN	2,5 ml	2,5 ml	SSN	125 mg en 5 ml	305	3,01	147	164	-
Vancomicina	Vancomicina 1 g	PFIZER	P	20 ml	API	5 ml	-	-	250 mg en 5 ml	41	2,64	<20	39	-
Vancomicina	Vancomicina 1 g	REIG-JOFRE	P	20 ml	API	5 ml	-	-	250 mg en 5 ml	47	3,14	<20	35	-
SSN	SSN	MEINSOL	L	-	-	-	-	-	-	285	5,36	148	151	Ácido clorhídrico, E-524, API
API	API	MEINSOL	L	-	-	-	-	-	-	0	5,75	<20	<20	-

La osmolalidad, el pH y las concentraciones iónicas se midieron 2 veces, y en la tabla se muestran los valores medios. No se incluyen los datos de la prueba con papel de pH, ya que esta prueba se realizó únicamente para la verificación interna de los resultados del pH. La información sobre los excipientes se obtuvo de la documentación oficial del producto.
NaCl: cloruro de sodio; SSN: solución salina normal; API: agua para inyección. Propilparabeno (E-216); metilparabeno (E-218); Metabisulfito de sodio (E-223); Ácido sulfúrico (E-513); Hidróxido de sodio (E-524). Azul: medicamento líquido comercializado listo para usar o medicamento comercializado en polvo con instrucciones exactas sobre el volumen para reconstituir. Verde: los 4 parámetros siguientes son correctos (1) pH = 4–8, (2) osmolalidad = 150–550 mOsm/kg, (3) cloruro ≥70 mEq/L y (4) sin excipientes de inhalación contraindicados. Naranja: un parámetro está fuera del rango, pero los otros 3 son correctos. Rojo: 2, 3 o 4 parámetros están fuera del rango.

intravenosas nebulizadas. Puede deberse a que su perfil bioquímico es más favorable, sobre todo su pH y osmolalidad, que están dentro de los intervalos de tolerabilidad recomendados[21].

En cuanto a la osmolalidad, cabe destacar que la solución de ampicilina, con una osmolalidad superior a 1.700 mOsm/kg, se encuentra muy lejos del rango recomendado. Este fármaco, muy hiperosmolal, tiene además un pH superior a 8. Los hospitales de nuestro estudio informaron de la reconstitución de viales de 1.000 mg con 4 ml de solución salina normal. En la revisión, encontramos 4 estudios que notifican el uso de este fármaco para inhalación[22–25]. En el estudio de Máiz et al., los investigadores reconstituyeron 1.000 mg en 4 ml de agua para inyección, lo que redujo la osmolalidad a 1.250 mOsm/kg[22,23]. Los autores especificaron la marca de laboratorio utilizada para esta mezcla, que era la misma que en nuestro estudio. Otros 2 estudios informaron de osmolalidades aún más bajas (alrededor de 650 mOsm/kg) porque utilizaron la mitad de la dosis (500 mg) y el mismo volumen[24,25]. Según nuestros hallazgos, para reducir la osmolalidad en dosis de 1.000 mg parece aconsejable reconstituir el

polvo de ampicilina con agua para inyección, en vez de con solución salina normal. Otros 2 antibióticos de nuestro estudio, la cefotaxima y la ceftazidima, también mostraron niveles de osmolalidad aún más altos, que superaban la capacidad de medición de nuestras herramientas, aunque solo un hospital informó de su uso.

En cuanto a las concentraciones de iones, varios autores destacan la importancia de las concentraciones elevadas de aniones[7], en particular de cloruro, para mejorar la tolerabilidad[6]. Por ejemplo, varios fabricantes producen soluciones para inhalación de tobramicina que contienen 300 mg del fármaco en 4 o 5 ml. Según nuestras pruebas, el pH, la osmolalidad y las concentraciones de iones de cloruro se encontraban dentro de los rangos aceptables. Sin embargo, algunos hospitales siguen utilizando viales intravenosos puros, sin cloruro. Otros hospitales usan los mismos viales, pero los diluyen con solución salina normal, lo que mejora el equilibrio iónico y la tolerabilidad. Desde esta perspectiva, se recomienda la dilución, siempre que se tenga en cuenta debidamente la concentración de fármaco.

Por último, respecto a los excipientes, es preferible utilizar antibióticos formulados específicamente para nebulización[1]. Estas soluciones suelen contener fármacos disueltos en solventes acuosos isotónicos que pueden incluir conservantes para reducir el crecimiento microbiano. El cloruro de sodio y otras sales se utilizan comúnmente para ajustar la osmolalidad, mientras que los ácidos y bases como el ácido clorhídrico, el hidróxido de sodio, el ácido cítrico o los fosfatos se utilizan para ajustar el pH. Cabe destacar que todas las preparaciones para inhalación comercializadas en nuestro estudio contenían excipientes clasificados en el Grupo 1 de la base de datos de la FDA como «Generalmente reconocidos como seguros» (GRAS). Esto significa que no hay pruebas que sugieran un peligro para el público cuando estos excipientes se utilizan en los niveles actuales[26]. Por el contrario, los antibióticos intravenosos pueden contener aditivos diseñados para mejorar la estabilidad química. Algunos excipientes, como el bisulfito de sodio y el EDTA, están aprobados para la inhalación, a pesar de que hay estudios que relacionan su uso con efectos secundarios como tos y broncoespasmo[27,28]. En nuestro estudio, las formulaciones intravenosas de gentamicina, tobramicina y amikacina contenían sulfitos, y algunas marcas de amikacina y tobramicina contenían EDTA. A pesar de ello, nuestro centro no ha registrado un aumento de reacciones adversas a los medicamentos ni ningún deterioro de la calidad de vida en comparación con los pacientes que utilizan formulaciones sin conservantes[11]. Además, los antibióticos intravenosos pueden contener conservantes como el fenol, que puede causar irritación de las vías respiratorias, tos y broncoconstricción, y no se recomienda su inhalación[27,29]. El fenol también está clasificado como neurotoxina por el Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional de EE. UU.[30]. En nuestro caso, la tobramicina intravenosa contenía esta sustancia. Otras formulaciones intravenosas, como la vancomicina, la ampicilina o la cefotaxima, no contenían aditivos.

Debemos señalar varias limitaciones en nuestro estudio. En primer lugar, la revisión bibliográfica podría haber sido más exhaustiva, ya que podríamos haber revisado otras bases de datos. Además, nos centramos exclusivamente en los antibióticos utilizados en nuestro entorno y excluimos otras sustancias de uso común, como los antifúngicos[31]. Sin embargo, creemos que centrarnos en este tema nos permitió identificar una proporción significativa de estudios relevantes. En segundo lugar, la tasa de respuesta de la encuesta fue baja, a pesar de nuestros esfuerzos por contactar con los hospitales por correo electrónico y por teléfono. Las razones pueden ser diversas (por ejemplo, carga de trabajo, falta de incentivos, falta de priorización). En tercer lugar, las pruebas que realizamos solo midieron el pH, la osmolalidad y las concentraciones de iones clave. No evaluamos factores como la viscosidad, la temperatura, otros compuestos químicos o los dispositivos de inhalación, factores que también influyen en la tolerabilidad[32]. Además, es importante señalar que estos parámetros bioquímicos se midieron en condiciones ideales, pero algunos dispositivos de administración, en particular los nebulizadores ultrasónicos, calientan la solución y aumentan la osmolalidad y las concentraciones de iones[33]. Por último, cabe señalar que este estudio no incluye determinados antibióticos que, aunque no se identificaron en la encuesta nacional, se utilizan en situaciones clínicas concretas. Un ejemplo es el linezolid nebulizado en pacientes trasplantados colonizados por SARM o ERV (enterococos resistentes a la vancomicina). Esta ausencia puede limitar la generalización de nuestros hallazgos a todos los contextos clínicos existentes.

Entre los puntos fuertes del estudio, esta revisión es, según nuestro conocimiento, la primera en resumir los parámetros bioquímicos de soluciones antibióticas y ofrecer recomendaciones basadas en los rangos aceptados en la literatura científica. Además, aborda las prácticas clínicas actuales y ofrece alternativas para lograr una mejor tolerabilidad. Analizamos los parámetros bioquímicos utilizados en numerosos hospitales, lo que refuerza la validez externa y la aplicabilidad de nuestros hallazgos.

En conclusión, la bibliografía debería proporcionar más información sobre los procedimientos utilizados en la preparación de mezclas para inhalación. Muchos hospitales utilizan antibióticos intravenosos para inhalación, y algunas de estas soluciones poseen parámetros bioquímicos que no se ajustan a las recomendaciones de tolerabilidad y seguridad óptimas. El pH, la osmolalidad, la concentración de cloruro y la presencia de determinados excipientes permite predecir mejor qué soluciones pueden ser más tolerables para los pacientes.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Manuel Vélez-Díaz-Pallarés: Redacción – revisión y edición, Redacción – borrador original, Visualización, Validación, Supervisión, Software, Recursos, Administración del proyecto, Metodología, Investigación, Obtención de financiación, Análisis formal, Curación de datos, Conceptualización. **María Ángeles Parro-Martín:** Supervisión, Investigación. **Hilario Martínez-Barros:** Supervisión, Investigación. **Beatriz Montero-Llorente:** Supervisión, Investigación. **Miriam Menacho-Román**: Supervisión, Investigación. **Ana Gómez-Lozano:** Supervisión, Investigación. **Rosa Nieto Royo:** Visualización, Validación. **Luis Máiz Carro:** Visualización, Validación. **Ana Álvarez-Díaz**: Validación, Supervisión.

Todos los autores han leído y aprobado el manuscrito final.

Financiación

Los autores declaran que no han recido financiación para este trabajo

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Hospital Universitario Galdakao-Usansolo (Bizkaia); 2: Hospital de Barcelona (Barcelona); 3: Hospital San Pedro (La Rioja); 4: Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid); 5: Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid); 6: Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid); 7: Hospital Universitario de a Coruña (a Coruña); 8: Hospital de Palamós (Girona); 9: Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona); 10: Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra); 11: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona); 12: Hospital Santa Bárbara (Soria); 13: Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza); 14: Hospital general Río Carrión (Palencia); 15: Hospital Universitario San Agustín (Asturias); 16: Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid); 17: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria); 18:

Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Madrid); 19: Hospital Santa Bárbara (Ciudad Real); 20: Hospital Universitario de León (León); 21: Hospital Virgen de la Concha (Zamora); 22: Hospital Público Comarcal de Baza (Granada); 23: Hospital del Oriente de Asturias Francisco Grande Covián (Asturias); 24: Hospital Universitario de Cruces (Vizcaya); 25: Hospital Comarcal Santiago Apóstol (Burgos); 26: Hospital Virgen de Altagracia (Ciudad Real); 27: Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla); 28: Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería); 29: Hospital Universitario San Juan (Alicante); 30: Hospital Clínico Universitario de Santiago (A Coruña); 31: Hospital Universitario Ramón y Cajal; 32: Hospital Universitario Virgen de la Victoria; 33: Hospital de Urduliz; 34: Hospital Puerta de Hierro (Madrid).

Bibliografía

1. Desgrouas M, Ehrmann S. Inhaled antibiotics during mechanical ventilation: why it will work. *Ann Transl Med*. 2021;9(7):598. doi:10.21037/atm-20-3686.
2. Ehrmann S, Roche-Campo F, Bodet-Contentin L, et al. Aerosol therapy in intensive and intermediate care units: prospective observation of 2808 critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2016;42(2):192–201. doi:10.1007/s00134-015-4114-5.
3. Laska IF, Crichton ML, Shoemark A, Chalmers JD. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(10):855–869. doi:10.1016/S2213-2600(19)30185-7.
4. Weers J. Inhaled antimicrobial therapy – barriers to effective treatment. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;85:24–43. doi:10.1016/j.addr.2014.08.013.
5. Bassetti M, Luyt CE, Nicolau DP, Pugin J. Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):35. doi:10.1186/s13613-016-0140-x.
6. Godden DJ, Borland C, Lowry R, Higenbottam TW. Chemical specificity of coughing in man. *Clin Sci (Lond)*. 1986;70(3):301–306. doi:10.1042/cs0700301.
7. Eschenbacher WL, Boushey HA, Sheppard D. Alteration in osmolarity of inhaled aerosols causes bronchoconstriction and cough, but absence of a permeant anion causes cough alone. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(2):211–215.
8. Tejada S, Ramírez-Estrada S, Forero CG, et al. Safety and efficacy of devices delivering inhaled antibiotics among adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and a network meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(2):275. doi:10.3390/antibiotics11020275.
9. de la Rosa-Carrillo D, Suárez-Cuartín G, Sibila O, Golpe R, Girón RM, Martínez-García MÁ. Efficacy and safety of dry powder antibiotics: a narrative review. *J Clin Med*. 2023;12(10):3577. doi:10.3390/jcm12103577.
10. Geller DE, Nasr SZ, Piggott S, He E, Angyalosi G, Higgins M. Tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: response by age group. *Respir Care*. 2014;59(3):388–398. doi:10.4187/respcare.02264.
11. Vélez-Díaz-Pallarés M, Montero-Llorente B, Parro-Martín MÁ, et al. Safety and tolerability of inhaled antibiotics in patients with bronchiectasis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2022;72:102110. doi:10.1016/j.pupt.2022.102110.
12. Rello J, Rouby JJ, Sole-Lleonart C, et al. Key considerations on nebulization of antimicrobial agents to mechanically ventilated patients. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(9):640–646. doi:10.1016/j.cmi.2017.03.018.
13. Asmus MJ, Sherman J, Hendeles L. Bronchoconstrictor additives in bronchodilator solutions. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 2):S53–S60. doi:10.1016/s0091-6749(99)70274-5.
14. Westerman EM, Le Brun PPH, Touw DJ, Frijlink HW, Heijerman HGM. Effect of nebulized colistin sulphate and colistin sulphomethate on lung function in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *J Cyst Fibros*. 2004;3(1):23–28. doi:10.1016/j.jcf.2003.12.005.
15. Hoppentocht M, Akkerman OW, Hagedoorn P, et al. Tolerability and pharmacokinetic evaluation of inhaled dry powder tobramycin free base in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *PloS One*. 2016;11(3):e0149768. doi:10.1371/journal.pone.0149768.
16. Gauthier TP, Wasko J, Unger NR, Abbo LM, Fernandez M, Aragon L. Cost reduction of inhaled tobramycin by use of preservative-free intravenous tobramycin given via inhalation. *Antibiotics (Basel)*. 2016;5(1):2. doi:10.3390/antibiotics5010002.
17. Gilead Sciences Inc.. Cayston (aztreonam for inhalation solution) prescribing information. Foster City (CA): Gilead; 2025 [consultado 3 Jul 2025]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050787s017lbl.pdf.
18. Savara Inc.. AeroVanc (vancomycin hydrochloride inhalation powder). Austin (TX): Savara Pharmaceuticals; 2025 [consultado 3 Jul 2025]. Disponible en: https://savarapharma.com/pipeline/aerovanc/.
19. Borgonovo F, Quici M, Gidaro A, et al. Physicochemical characteristics of antimicrobials and practical recommendations for intravenous administration: a systematic review. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(8):1338. doi:10.3390/antibiotics12081338.
20. Wood GC, Boucher BA. Aerosolized antimicrobial therapy in acutely ill patients. *Pharmacotherapy*. 2000;20(2):166–181. doi:10.1592/phco.20.3.166.34783.
21. Máiz L, Nieto R, Durán D, et al. Short-term tolerance to inhaled antibiotics in patients with bronchial infection not associated with cystic fibrosis. *Open Respir Arch*. 2025;7:100460. doi:10.1016/j.opresp.2025.100460.
22. Máiz L, Del Campo R, Castro M, Gutiérrez D, Girón R, Cantón R. Maintenance treatment with inhaled ampicillin in patients with cystic fibrosis and lung infection due to methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(10):384. doi:10.1016/j.arbres.2012.04.002.
23. Máiz L, Lamas A, Fernández-Olmos A, Suárez L, Cantón R. Unorthodox long-term aerosolized ampicillin use for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* lung infection in a cystic fibrosis patient. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(5):512–515. doi:10.1002/ppul.20983.
24. Pérez-Torres Lobato MR, Mejías Trueba M, Rodríguez Ramallo H, Álvarez Del Vayo Benito C, Iglesias Aguilar MDC, Gaboli M. Prolonged treatment with inhaled ampicillin in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Arch Bronconeumol*. 2020;25. doi:10.1016/j.arbres.2020.12.001. S0300-2896(20)30538-X.
25. Pérez-Torres Lobato MR, Mejías Trueba M, Rodríguez Ramallo H, Álvarez Del Vayo Benito C, Iglesias Aguilar MDC, Gaboli M. Prolonged treatment with inhaled ampicillin in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(10):662–664. doi:10.1016/j.arbr.2021.07.005.
26. U.S. Food and Drug Administration. GRAS substances (SCOGS) database. Silver Spring (MD): FDA; 2025 [consultado 7 Jul 2025]. Disponible en: https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-substances-scogs-database.
27. Pilcer G, Amighi K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *Int J Pharm*. 2010;392(1–2):1–19. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.03.017.
28. Wright W, Zhang YG, Salome CM, Woolcock AJ. Effect of inhaled preservatives on asthmatic subjects. I. Sodium metabisulfite. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(6):1400–1404. doi:10.1164/ajrccm/141.6.1400.
29. Chang RYK, Kwok PCL, Ghassabian S, Brannan JD, Koskela HO, Chan HK. Cough as an adverse effect on inhalation pharmaceutical products. *Br J Pharmacol*. 2020;177(18):4096–4112. doi:10.1111/bph.15197.
30. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Phenol. *NIOSH pocket guide to chemical hazards*. Cincinnati (OH): US Department of Health and Human Services, CDC; 2007 [consultado 3 Jul 2025]. Disponible en: https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0493.html.
31. Larrosa-García M, Terradas Campanario S, Fernández Polo A, Cañete Ramírez C, Parra AP, Campany HD. Caracterización y resultados del uso de voriconazol nebulizado en un entorno real: un estudio observacional unicéntrico. *Farm Hosp*. 2024;48(1):T29–T33. doi:10.1016/j.farma.2023.07.010.

32. Le Brun PP, de Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, Heijerman HG, Frijlink HW. Inhalation of tobramycin in cystic fibrosis. Part 2: optimization of the tobramycin solution for a jet and an ultrasonic nebulizer. *Int J Pharm*. 1999;189(2):215–225. doi:10.1016/s0378-5173(99)00252-5.

33. Mishra B, Singh J. Novel drug delivery systems and significance in respiratory diseases. *Targeting chronic inflammatory lung diseases using advanced drug delivery systems*. Amsterdam: Elsevier; 2020:57–95. doi:10.1016/B978-0-12-819940-0.00004-2.