

Preparaciones nebulizadas

S. Terradas Campanario¹, L. Gómez-Ganda²

¹Farmacéutica Adjunta. Servicio de Farmacia del Área General. ²Farmacéutica Residente. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Preparaciones nebulizadas

La vía inhalada se ha utilizado desde hace muchos años para administrar diferentes fármacos. Los fármacos inhalados se depositan directamente en el tracto respiratorio, con lo que se alcanzan altas concentraciones, obteniéndose un inicio de acción más rápido y menos efectos secundarios e interacciones que por vía sistémica.

Los dispositivos más utilizados por esta vía son los cartuchos presurizados dosificados, los inhaladores de polvo seco y los nebulizadores. En este artículo nos centraremos, sobre todo, en las preparaciones nebulizadas, ya que en el medio hospitalario son las que implican más retos relacionados con la formulación. Esto se debe a que muchos fármacos requeridos para esta vía de administración, especialmente los antiinfecciosos, sólo están comercializados para vía parenteral, a diferencia de las formas inhaladas.

Consideraciones fisiológicas

El depósito pulmonar de las partículas inhaladas puede variar en función de la anatomía de las vías respiratorias. Las probabilidades de depósito de las partículas por choque aumentan cuanto mayores son el tamaño de las propias partículas, el flujo de aire inspirado y el ángulo de separación entre 2 ramas bronquiales, y cuanto más estrecha sea la vía respiratoria¹.

Cabe destacar que en las situaciones patológicas en que exista broncoconstricción, inflamación o acumulación de secreciones que pueden alterar la arquitectura del pulmón, como en el caso de la bronquitis crónica o el asma, se modifica el depósito de los fármacos aerosolizados. Así, la disminución del calibre de la vía respiratoria aumenta la velocidad del aire, produciendo turbulencia en lugares en que el flujo es normalmente laminar. La obstrucción de la vía respiratoria también hace que el ai-

re tienda a desplazarse a zonas sin obstruir, por lo que el fármaco inhalado también tenderá a depositarse mayoritariamente en las zonas sanas del pulmón².

El depósito pulmonar puede aumentarse modificando el modo de inhalación del paciente. Cabe destacar que si se realizan inhalaciones profundas seguidas de una apnea, la cantidad de fármaco retenida en los pulmones puede incrementarse hasta un 14-17%¹.

Consideraciones en la formulación

Los medicamentos para inhalación/nebulización se elaboran con características específicas y diferentes a las de sus análogos de administración sistémica. En el medio hospitalario, en muchos casos, el fármaco requerido por vía nebulizada no está comercializado para esta vía y es necesario utilizar las presentaciones parenterales.

La eficacia de la nebulización depende de muchos factores, como la anatomía de las vías respiratorias, la técnica de inhalación del paciente, las características del medicamento y el sistema de nebulización³.

Características relacionadas con el medicamento *pH, osmolalidad y cloruros*

Las características fisicoquímicas de los medicamentos pueden tener efectos significativos sobre su correcta liberación en el lugar de administración y sobre su tolerabilidad. Muchos fármacos que en la práctica clínica se utilizan por vía inhalada han sido elaborados para administrarse por vía parenteral. Estas formulaciones no son óptimas para su liberación aerosolizada, y pueden tener propiedades físicas y químicas (tamaño, viscosidad, tensión superficial, osmolalidad, tonicidad y pH) que impidan una buena distribución o causen efectos adversos, como tos o broncoconstricción¹. En la práctica clínica se suele usar agua para inyección (API) o solución salina fisiológica (SSF) para reconstituir o diluir el producto según su estabilidad fisicoquímica, osmolaridad/osmolalidad y pH de la solución obtenida.

Correspondencia:

S. Terradas Campanario. Llacuna 51, 2.º 2.ª. 08005 Barcelona.
Correo electrónico: sterradas@vhebron.net

Según la bibliografía, para minimizar los efectos adversos, los fármacos aerosolizados deberían tener unos valores de osmolaridad comprendidos entre 150 y 550 mOsm/L (según otras fuentes expresadas en osmolalidad, los valores oscilarían entre 150 y 1.200 mOsm/kg), un contenido en cloruros entre 31 y 300 mmol/L y un pH entre 2,6 y 10^{4,5}.

En los estudios realizados tanto en animales como en humanos se observa que el reflejo de la tos se activa sobre todo por una baja concentración de cloruros, valores de pH extremos y una osmolalidad elevada, lo que provoca una estimulación de los receptores laríngeos, localizados en las vías respiratorias centrales, el principal punto de provocación de la tos en el ser humano⁶.

Excipientes

La presencia de algunos excipientes, como edetato sódico, cloruro de benzalconio, fenoles y sulfitos, que actúan como conservantes en algunas formulaciones parenterales, puede contribuir a la producción de tos, irritación de la vía respiratoria y broncoconstricción^{7,8}.

Tamaño de las partículas

El tamaño se define mediante el denominado diámetro de la masa media aerodinámica (DMMA) –diámetro de una partícula de masa igual a la mediana de las partículas de una población–, es decir, el diámetro de la partícula en que el 50% de la masa del aerosol se encuentra por encima del mismo y el otro 50% por debajo. En función de su tamaño y de su forma, las partículas se pueden depositar mediante cuatro mecanismos: choque, intercepción, sedimentación y suspensión⁹.

Las partículas de los fármacos aerosolizados suelen poseer una forma uniforme y raramente un tamaño inferior a 1 µm. Este tamaño depende de las características de la solución y de la velocidad de flujo del nebulizador: cuanto mayor sea la velocidad de flujo, menor será el tamaño de las partículas del aerosol.

En general, puede considerarse que las partículas con DMMA >10 µm se depositan en la orofaringe, las de 5-10 µm en las vías respiratorias centrales y las de 0,5-5 µm en las pequeñas vías respiratorias y alvéolos. Por tanto, para el tratamiento respiratorio tóxico interesa emplear partículas con un DMMA comprendido entre 0,5 y 5 µm, la denominada fracción respirable de un aerosol¹⁰.

Volumen que administrar

Incluso con el nebulizador más eficaz se ha observado que sólo un 10% de la medicación, aproximadamente, se deposita en el pulmón¹¹⁻¹³. Una parte del fármaco permanece en la cámara y no se nebuliza; es el llamado volumen residual. Para nebulizadores con un volumen residual de 1 mL se recomienda un volumen de solución de 4 mL¹⁴. Unos volúmenes menores suponen un aumento en la viscosidad de la solución, que comporta una mayor dificultad en su nebulización; unos volúmenes mayores no mejoran mucho el rendimiento, sino que prolongan el tiempo de nebulización, con el riesgo adicional de un menor cumplimiento por parte del paciente^{15,16}.

Tipos de nebulizadores

Los nebulizadores permiten administrar dosis elevadas de fármacos en pacientes sin capacidad de coordinación o de cooperación, así como varias sustancias mezcladas en una misma solución.

Los equipos o sistemas de nebulización se componen de una cámara donde se introduce el líquido y se genera el aerosol, y de una fuente de energía necesaria para hacerlos funcionar. Hay 3 tipos de nebulizadores de uso clínico: ultrasónicos, neumáticos o tipo jet y de malla. Los fármacos nebulizados deben administrarse, preferiblemente, con los nebulizadores con los que se hayan realizado los ensayos clínicos. Se debe entrenar a los pacientes en su utilización, limpieza y mantenimiento. El desarrollo tecnológico experimentado en los últimos años ha permitido contar con dispositivos que optimizan el depósito pulmonar y disminuyen el tiempo necesario para realizar el tratamiento^{3,17,18}.

En la tabla 1 se muestran algunos fármacos nebulizados utilizados en nuestro medio, a partir de presentaciones parenterales, así como sus características¹⁹.

Conclusiones

Muchos de los fármacos que se utilizan en el medio hospitalario por vía nebulizada, especialmente los anti-infecciosos, no tienen aprobada dicha vía de administración. La alternativa habitual es la dilución o reconstitución de las especialidades parenterales con agua o solución salina fisiológica. Hay que considerar que las soluciones con valores extremos de osmolaridad/osmolalidad y/o pH, la ausencia de cloruros y la presencia de

Tabla 1

Fármacos nebulizados				
Fármaco	Dosis	Forma de preparación	pH	Osmolaridad (mOsm/L)
Anfotericina liposomal	24 mg 3 veces/semana (1-2 meses postrasplante de pulmón)	6 mL de 50 mg ABL/12 mL API	7,5	285
	24 mg/semana (3-6 mes postrasplante de pulmón)			
	24 mg cada 2 semanas (6 meses postrasplante)			
Colistina	0,25 MU cada 6 h	1 mL CL MU/4 mL + 4 mL API	8,5	20
	1 MU cada 8-12 h	1 MU CL/4 mL API	7,9	77
	2 MU cada 8-12 h	2 MU CL/4 mL API	7,3	137
	3 MU cada 8-12 h	3 MU CL/4 mL API	7,5	183
Pentamidina	300 mg/mes 150-300 mg/14-28 días	300 mg P/6 mL API	5,7	193
Tobramicina	40 mg/6 h	0,8 mL TB 100/2 mL +3,2 mL SSF	5,7	270
	60-80 mg/8 h	80 mg: 1,6 mL TB 100 mg/2 mL + 2,4 mL SSF	5,6	243
	100 mg/8-12 h	2 mL TB 100/2 mL + 2 mL SSF	5,5	230
	200 mg/12 h	4 mL TB 100/2 mL	5,6	165
	300 mg/12 h	6 mL TB 100/2 mL	5,6	165

ABL: anfotericina liposomal; API: agua para inyección; CL: colistina; P: pentamidina; SSF: solución salina fisiológica; TB: tobramicina.

determinados excipientes pueden dar lugar a efectos adversos, como tos o broncoconstricción. ■

Bibliografía

- Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest*. 1985; 88 Supl: 152-160.
- Lippmann M, Yeates DB, Albert RE. Deposition, retention and clearance of inhaled particles. *Br J Ind Med*. 1980; 37: 337-362.
- Máiz L, Wagner C. Beneficios de la terapia nebulizada: conceptos básicos. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47 Supl 6: 2-7.
- Portel L, Tunon de Lara JM, Vernejoux JM, Weiss I, Taytard A. Osmolarité des solutions utilisés en nébulisation. *Rev Mal Respir*. 1998; 15: 191-195.
- Wood GC, Boucher BA. Aerolized antimicrobial therapy in acutely ill patients. *Pharmacotherapy*. 2000; 20: 166-181.
- Lowry RH, Wood AM. Effects of pH and osmolarity on aerosol-induced cough in normal volunteers. *Clin Sci*. 1988; 74: 373-376.
- Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, Brown J, Gentry C, Klepser ME, et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. *Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(6): 562-584 [DOI: 10.1592/phco.30.6.562].
- Clemente Bautista S, Fernández Polo A, Gil Luján G, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Hidalgo Albert E. Administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria. *Farm Hosp*. 2007; 31(2): 73-136 [DOI: 10.1016/S1130-6343(07)75722-7].
- Pritchard JN. Particle growth in the airways and the influence of airflow. En: Newman SP, Morén F, Crompton GK, eds. *A new concept in inhalation therapy*. Bussum: Medicom, 1987; 3-24.
- Jackson WF. Nebulised budesonide therapy in asthma. A scientific and practical review. Lund: Astra Draco AB, 1995.
- Touw DJ, Brimicombe RW, Hodson ME, Heijerman HGM, Bakker W. Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1995; 8: 1.594-1.604.
- Stout SA, Derendorf H. Local treatment of respiratory infections with antibiotics. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987; 21: 322-329.
- Ilowite JS, Gervoy JD, Smaldone GC. Quantitative deposition of aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136: 1.445-1.449.
- Kendrick AH, Smith EC, Denyer J. Nebulizers-fill volume, residual volume and matching of nebulizer to compressor. *Resp Med*. 1995; 89: 157-159.
- Newman SP, Pellow PGD, Clarke SW. Choice of nebulisers and compressors for delivery of carbenicillin aerosol. *Eur J Respir Dis*. 1986; 69: 160-168.
- Newman SP, Pellow PGD, Clarke SW. Efficient nebulisation of powdered antibiotics. *Int J Pharm*. 1987; 36: 55-60.
- Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in design and clinical use. *Lancet*. 2011; 377: 1.032-1.045.
- Waldrep JC, Dhand R. Advanced nebulizer designs employing vibrating mesh/aperture plate technologies for aerosol generation. *Curr Drug Deliv*. 2008; 5: 114-119.
- Moraga Llop FA, Cabañas Poy MJ. Guía de antiinfecciosos en pediatría 2014, 8.^a ed. Disponible en: http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Guia%20d%27antiinfecciosos%20a%20pediatria_0.pdf