

SOLUCIÓN SURFACTANTE DE COCAMIDOPROPILBETAINA 0.075% EN SUERO FISIOLÓGICO PARA HIGIENE DE MUCOSAS EN EL MANEJO DEL PACIENTE COVID19

-VERSIÓN 3-

INTRODUCCIÓN:

En la unidad de cuidados intensivos, la oclusión de un tubo endotraqueal es un evento potencialmente mortal que, por suerte, rara vez ocurre.

Cuando se interrumpe el movimiento del aire, se produce una desaturación rápida. Una ventilación óptima solo es posible con altas presiones inspiratorias, lo que puede causar una amplia variedad de complicaciones¹.

Por otro lado, la ventilación invasiva aumenta el riesgo de retención de mucosidad, ya que el aclaramiento mucociliar se ve afectado en presencia del tubo endotraqueal y porque los gases relativamente secos hacen que la mucosa produzca más mucosidad.

En un paciente sin COVID-19, el cuidado de rutina de las vías respiratorias, que consiste en la succión endotraqueal repetitiva y humidificación del aire inspirado, protege contra la retención del moco en las vías respiratorias inferiores².

Pero a pesar de la falta de evidencia sólida, se pensaba que la nebulización rutinaria de mucolíticos tenía efectos preventivos aditivos contra la retención de esputo en pacientes con ventilación invasiva. Sin embargo, el estudio NEBULAE mostró que las nebulizaciones de rutina pueden no ser tan efectivas, pues no se traducen en un menor tiempo requiriendo un respirador³.

La tos ineficaz, como resultado de niveles deprimidos de conciencia, sedación y parálisis, junto con debilidad antes y después de la extubación, es otra razón por la cual los pacientes con ventilación invasiva tienen un mayor riesgo de obstrucción de las vías respiratorias.

La succión endotraqueal es un procedimiento invasivo común que se realiza para mantener las vías respiratorias funcionales al eliminar mecánicamente las secreciones pulmonares acumuladas a todos los pacientes con respiración artificial. Muchas complicaciones potencialmente mortales pueden ocurrir cuando el procedimiento no se realiza en óptimas condiciones⁴.

Al emplear respiradores en el manejo del paciente COVID-19 se forma una secreción mucosa densa y abundante, obstruyendo el conducto y dificultando su aspiración, lo que obliga a reintubar por obstrucción del tubo, es decir, implica extraer el tubo y limpiarlo o cambiarlo, lo que aumenta significativamente la carga de trabajo del personal de UCI.

Cabe recordar que al reintubar al paciente se transfiere el contenido de cavidades como la boca o la faringe hasta las vías respiratorias bajas, aumentando el riesgo de colonización microbiana en las vías pulmonares.

A su vez, la reintubación puede traer graves riesgos y la obstrucción del tubo endotraqueal es un evento potencialmente fatal, por lo creemos que **la aplicación de la SOLUCIÓN SURFACTANTE DE COCAMIDOPROPILBETAÍNA 0.075% como alternativa puede ser una opción clínicamente muy interesante. Está especialmente justificado en aquellas situaciones en las que no se aplica humidificación activa.**

Esta iniciativa nace de una demanda real, surgiendo del mismo lugar de administración y ha sido recogida, evaluada y difundida por LASEMI como sociedad científica cuyo espíritu nace de la necesidad de compartir entre profesionales y pacientes en torno al medicamento individualizado. Es por ello, que en esta sociedad hay farmacéuticos comunitarios, hospitalarios, médicos, enfermeros y pacientes.

Bajo los criterios de beneficio-riesgo, reconocemos que puede haber efectos secundarios, que hay que recoger y documentar. Por el momento el personal médico y de enfermería que lo está empleando no nos ha hecho constar ningún efecto adverso. Desconocemos si menores por ejemplo a cualquier antirretroviral o derivados de cloroquina usados en estos momentos, que sin haberse hecho estudios comparativos se están administrando, evidentemente, porque en un estado de emergencia si funciona es necesario intentarlo.

Tampoco dudamos de que pueda haber mejores opciones, y que cuando las haya, se apliquen en detrimento de esta propuesta. Por el momento, aquí dejamos una por si puede ser de alguna ayuda.

JUSTIFICACIÓN DEL USO DE ESTA FORMULACIÓN:

El farmacéutico Luis Marcos Nogales (farmacéutico formulista comunitario, vocal de La Sociedad Española del Medicamento - LASEMI, Salamanca) en colaboración con la Dra. María Gil Melcón (FEA Otorrinolaringología, Hospital Universitario de Salamanca) han desarrollado esta formulación tras varias pruebas con diferentes concentraciones del tensioactivo y suero salino a diferentes concentraciones.

Se eligió una solución acusa al 30% de cocamidopropilbetaína (en adelante CAPB), componente de la Tegobetaína L-7, del proveedor GUINAMA por tratarse de un tensioactivo muy suave, de gran tolerancia, que se emplea en la higiene de mucosa nasal y que no es irritante. (Advertencia: Es importante señalar que la concentración de CAPB puede variar de unos proveedores a otros)^{5,6}.

Se realizaron pruebas a distintas concentraciones, dando mejor resultado al **0,25% de la solución comercializada de CAPB al 30%, es decir, al 0.075% final.**

También a distintas concentraciones de cloruro sódico: 0,9% (isotónico), 3%, 5% y 7% (hipertónicos). No habiendo diferencia aparente en el resultado, se opta por el suero fisiológico, mejor tolerado.

Los médicos de UCI del Hospital Universitarios de Salamanca y de la UCI del Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, de Ávila, están satisfechos con los resultados y llevan varias semanas empleándolo en los pacientes intubados.

Se trata de una fórmula de buena tolerancia, económica, sencilla de elaborar y fácil de emplear en clínica.

CÓMO SE PRESCRIBE:

COCAMIDOPROPILBETAINA 0,075 % en suero fisiológico para limpieza de la vía de intubación.

ACTIVIDAD DE LOS COMPONENTES DE LA FÓRMULA:

Cocamidopropilbetaina (CAPB):

- Derivado de los ácidos grasos del coco y de las betaínas con propiedades surfactantes. Es un buen formador de espuma (fina y estable) y su manejo es fácil dada su baja viscosidad.
- Es compatible con sustancias aniónicas, catiónicas y no-iónicas. Líquido límpido, incoloro o amarillo muy pálido. Muy soluble en agua.
- Es un tensioactivo muy suave, de gran tolerancia, que se emplea habitualmente en higiene infantil e higiene de mucosas.
- Densidad: 1,05 g/cm³
- La solución de cocamidopropilbetaina contiene como conservante sodio benzoato al 0,5%
- Sinónimos: Tegobetaina L, cocamidopropyl betaine
- Número de CAS: 61789-40-0
- Las soluciones de cocamidopropilbetaina comercializadas suelen estar diluidas en un rango del 30 al 50% de materia prima activa. Recomendamos que siempre se revise la ficha técnica del proveedor.
- En este caso, se emplea la solución de cocamidopropilbetaina (N. CAS: 61789-40-0) que distribuye Laboratorios Guinama (Referencia del laboratorio 405035), que contiene entre 30 y 32% de materia prima activa.

Sodio Benzoato:

- La solución comercializada de la que hemos partido (proveedor GUINAMA), contiene aproximadamente 0,5% de sodio benzoato como conservante (equivalente a alrededor del 0,4% de ácido benzoico) para proteger contra la contaminación microbiana durante la vida normal del producto.
- Las soluciones de CAPB comercializadas por Acofarma, Fagron y Guinama incorporan sodio benzoato como conservante en concentraciones que varían entre 0,10 y 0,55%.
- Es importante que en caso de partir de otro proveedor, se revise la ficha técnica, pues la concentración del conservante puede variar.

- El sodio benzoato tiene propiedades antibacterianas y antifúngicas, y se utiliza como conservante en formulaciones farmacéuticas y cosméticas. Puede causar reacciones de hipersensibilidad, con irritación de ojos, piel y mucosas. También se han dado casos de urticaria de contacto no inmunológica.
- El sodio benzoato es un componente usado tradicionalmente en la solución para inhalaciones de tintura de Benjui (Tintura benjuí 10 g, Tintura eucaliptus 10 g, Sodio benzoato 8 g, Alcohol etílico 96% 50 g, Agua laurel cerezo 150 g). Ver Formulario Español de Farmacia militar. Madrid, 1948. Real Academia Nacional de Farmacia.
- Cabe destacar que la concentración de sodio benzoato en la formulación final es ínfima, en torno a 0,001%.
- Los autores no han encontrado ningún proveedor que lo comercialice sin conservante.

Suero fisiológico:

- La solución de sodio cloruro al 0,9% se emplean para la higiene de mucosa respiratoria y lavado endotraqueal.
- pH: 4,5-7

FORMA FARMACÉUTICA:

- Solución

CANTIDAD Y UNIDAD DEL LOTE PATRÓN:

- 1000 mL

COMPOSICIÓN:

COCAMIDOPROPILBETAINA al 0,00075 g/ml es decir, 0.075g/100mL (0.075%) es la concentración final en suero fisiológico para limpieza tubo del respirador.

(Aclaración en expresión de concentración: 0.075g/100mL - 0.00075g/mL - 0.75mg/mL en el producto final)

INFORMACIÓN PARA EL FARMACÉUTICO ELABORADOR: MODUS OPERANDI PROPUESTO

TABLA DE CÁLCULOS					
X	MATERIA PRIMA Principios activos Excipientes	CANTIDAD % / peso / vol unidades	CANTIDAD REAL MEDIDA	Características físicoquímicas Información relevante	Propiedades farmacológicas
X	Solución de Cocamidopropilbetaina comercializada (que contiene 30% de cocamidopropilbetaina y 0.5% de sodio benzoato)	0.25%	2,5 ml	Líquido límpido, incoloro o amarillo muy pálido. Muy soluble en agua. La concentración de cocamidopropilbetaina puede variar de unos proveedores a otros.	Tensioactivo Se dosifica a una dilución 0,075%
X	Solución de sodio cloruro al 0,9% (Suero fisiológico)	c.s.p	997.5ml	Líquido límpido, incoloro.	Vehículo isotónico
TOTAL	1000 ml	1000 ml			

MODUS OPERANDI	
PASO 1	Medir con exactitud 997.5mL del suero fisiológico en probeta.
PASO 2	Verterlo posteriormente en un vaso de precipitados de capacidad adecuada.
PASO 3	Agregar lentamente, con jeringuilla 2.5mL de solución de cocamidopropilbetaina sobre el suero salino.
PASO 4	Homogeneizar la mezcla en agitador magnético a baja velocidad durante 2-3 minutos, evitando la formación de espuma.
PASO 5	Envasar en frasco de vidrio topacio con tapón obturador para adaptar jeringa de lavado. Etiquetar correctamente.

CONTROL DE CALIDAD	<ul style="list-style-type: none"> - Características organolépticas (color, olor, aspecto): Líquido transparente e incoloro. El aspecto de la solución es homogéneo y libre de partículas extrañas. - Grado de transparencia - Volumen de la fórmula terminada - Control pH: 4,5-7,0
---------------------------	--

MATERIAL Y EQUIPO:

- Elaborar en campana de flujo laminar.
- Utilizar guantes, mascarilla y gafas protectoras.

METODOLOGÍA:

- PNT de Elaboración de soluciones.

ENTORNO:

- Campana de flujo laminar en entorno controlado (sala blanca).

ENVASADO:

- Jeringa monodosis.

MODELO DE ETIQUETA:

FARMACIA/ SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA ELABORADOR	COCAMIDOPROPILBETAINA 0,00075 g/mL (0,075 %) SODIO CLORURO 0,9% AGUA PURIFICADA CSP XXXX ML	
COD. FORMULA ELABORADA XXXXXXXX	CONSERVACIÓN: Almacenar bien cerrado en lugar fresco y seco	
VIA ENDOTRAQUEAL (LAVADOS RESPIRADOR)		F. Caducidad
FECHA ELABORACIÓN: ___/___/___	FECHA CADUCIDAD: ___/___/___	
MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS		

CONSERVACIÓN:

- Conservar a temperatura inferior a 25°C, protegido de la luz y la humedad.

PLAZO DE VALIDEZ:

- 48 horas

INFORMACIÓN PARA CLÍNICO

INDICACIONES:

- La solución de CAPB 0,075% en suero fisiológico se emplea en lavado endotraqueal al administrarse por la sonda de aspiración del tubo del respirador destinado a retirar las secreciones en pacientes intubados con infectados con COVID-19 en los que resulte complicada su aspiración.
- Especialmente interesante en aquellas situaciones en las que no se hay humidificación activa.

POSOLOGÍA:

- Se emplean 3 mL de la solución surfactante por el tubo de aspiración del respirador, y después de echan otros 5 mL de suero fisiológico para limpiar los restos de la solución surfactante del tubo.
- Se deja actuar al menos 10 minutos y se aspiran las secreciones por el mismo tubo (tubo de aspiración).
- Si los pacientes lo toleran bien, algunos facultativos dejan actuar la solución surfactante hasta 1 o 2 horas o hasta que empiezan las secreciones y hay que aspirarles.
- Este protocolo es muy dinámico y puede variar dependiendo del criterio así como del manejo práctico de los profesionales.

POSIBLES CONTRAINDICACIONES DE LA FÓRMULA:

- En casos de hipersensibilidad o alergia a cualquiera de sus componentes.

POSIBLES INTERFERENCIAS DE LA FÓRMULA:

- El contenido en sodio benzoato, a pesar de ser casi inapreciable (0,001% en el producto final), podría interferir a la hora de sacar aspirados para cultivos o generar reacciones adversas como broncoespasmo, aunque consideramos que son posibilidades muy poco probables.

POSIBLES INTERACCIONES DE LA FÓRMULA:

- Puede interferir a nivel tópico en la acción de antibióticos o antivirales.

PRECAUCIONES DE USO DE LA FÓRMULA:

- En caso de sensibilización o irritación en el área de aplicación, se debe suspender el tratamiento.
- Posible riesgo de colonización y posterior infección de la vía aérea.
- Embarazo.
- Uso de otros medicamentos.

AUTORES:

- María Gil Melcón - FEA Otorrinolaringología, Hospital Universitario de Salamanca
- Luis Marcos Nogales - Farmacéutico formulista. Vocal de la Sociedad Española del Medicamento Individualizado (LASEMI).

REVISORES:

- Luis Jiménez Labaig - Farmacéutico formulista. Farmacéutico Especialista FIR en Farmacia Hospitalaria. Vocal de la Sociedad Española del Medicamento Individualizado (LASEMI).
- Edgar Abarca Lachén - Farmacéutico formulista. Director Científico de la Sociedad Española del Medicamento Individualizado (LASEMI). Profesor de Formulación de Medicamentos Individualizados en la Universidad San Jorge. Coordinador del Programa de Aseguramiento de la Calidad del Medicamento Individualizado PACMI en Universidad San Jorge.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Woittiez KJ, Woittiez AJJ. Fatal endotracheal tube obstruction due to the ball valve effect. Case Reports 2015;2015
2. Willemke Stilma, Marcus J. Schultz, Frederique Paulus. Preventing mucus plugging in invasively ventilated intensive care unit patients—routine or personalized care and 'primum non nocere' J Thorac Dis 2018;10(12):E817-E818
3. Van der Hoeven SM, Binnekade JM, de Borgie CA, et al. Preventive nebulization of mucolytic agents and bronchodilating drugs in invasively ventilated intensive care unit patients (NEBULAE): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2015;16:389. Published 2015 Sep 2.
4. Mwakanyanga ET, Masika GM, Tarimo EAM (2018) Intensive care nurses' knowledge and practice on endotracheal suctioning of the intubated patient: A quantitative cross-sectional observational study. PLoS ONE 13(8): e0201743.
5. Martindale: The Complete Drug Reference. 2014
6. Ficha técnica Cocamidopropilbetaina solución. Laboratorios Guinama
7. Ficha técnica Cocamidopropilbetaina solución. Laboratorios Acofarma.



AGRADECIMIENTOS:

A la Junta Directiva de la Sociedad Española del Medicamento Individualizado (LASEMI) por su firme apuesta por esta iniciativa.

Al Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) por sus comentarios y sugerencias.

ANEXO I: CUESTIONES ACLARATORIAS

Existen otros componentes con mucha mayor evidencia como es el MESNA, la acetilcisteína o las soluciones hipertónicas de NaCl que deberían valorarse previamente. ¿Se ha hecho comparativa en algún momento?

No tenemos experiencia con MESNA y NAC. Es cierto que hemos leído algún artículo en el que el MESNA no está recomendado¹. De hecho, también pensamos en NAC como otra opción. Tampoco tenemos claro que la NAC esté indicada en esta fase del COVID, o al menos hay varios artículos que no disipan dudas. En concreto, un artículo de la Universidad de Oxford del 14 de abril no revela ninguna evidencia específica de COVID para NAC, e incluso comenta que la evidencia de ensayos clínicos para el uso de NAC como antioxidante para otros virus como *Influenza* y otras infecciones virales agudas del tracto respiratorio es muy limitada y, por lo tanto, difícil de sacar conclusiones concretas sin más evidencia de ensayo²

También entendemos que los médicos han empleado ya estas alternativas, que pueden tener una cierta actividad a nivel de mecanismos farmacológicos, pero en este caso, la solución surfactante busca resolver un **problema mecánico de obstrucción de los tubos**.

Debemos tener en cuenta que en las circunstancias de urgencia sanitaria COVID19, donde se debe resolver un problema, reiteramos, más mecánico que farmacológico, es descartable un estudio comparativo, para centrarnos en una formulación de extrema urgencia que ha venido en base a una necesidad expresada y ratificada por facultativos del Hospital Clínico Universitario de Salamanca a partir de la **experiencia previa** en el manejo de una formulación con cocamidopropilbetaína (en adelante CAPB) para el tratamiento de pólipos nasales con muy buenos resultados y sin constancia de reacciones adversas hasta la fecha. En concreto, dicha formulación, es una combinación de mupirocina, glicerina y CAPB al 0.15% en suero fisiológico utilizada ya desde hace varios años.

Por el contrario, y tal como se expresa en la página 2 de nuestra ficha de información técnica, se realizaron pruebas a distintas concentraciones de cloruro sódico: 0,9% (isotónico), 3% y 5% y 7% (hipertónicos), no habiendo diferencia aparente en el resultado, y por ello se optó por el

suero fisiológico, que previsiblemente puede ser mejor tolerado. También conocemos otros hospitales donde las soluciones hipertónicas no han tenido mejores resultados.

Creemos que sería muy positivo que se tuvieran en cuenta los **riesgos asociados a la administración de esta formulación frente a los riesgos de la reintubación**, asociada a la disfunción de órganos, desarrollo de neumonía y una mayor mortalidad ³

El principal componente es un producto cosmético, sin soporte bibliográfico para su aplicación clínica, que se ha relacionado con reacciones de hipersensibilidad tipo IV mediadas por linfocitos T. (Dermatitis, Vol 19, No 3 (May/June), 2008: pp 157–160 DOI 10.2310/6620.2008.06043). Estos linfocitos T, a su vez activan a los macrófagos, por lo que parece contraindicado en un paciente COVID-19 en la segunda fase inflamatoria con síndrome de activación macrofágica⁴.

Los médicos pensaron en usar CAPB como un tensioactivo basado en el uso previo de este surfactante recogido en bibliografía para eliminar biofilms de moco y bacterias. Las irrigaciones con solución CAPB al 1% en suero salino han demostrado en la mucosa nasal que mejoran los síntomas, la buena tolerancia y los efectos sinérgicos con los antibióticos^{5,6}.

Como muestra podemos apuntar la existencia de un producto de higiene nasal aprobado por la FDA, y comercializado en Estados Unidos y Canadá, SinuSurf de NailMed Pharmaceuticals, INC⁷.

A día de hoy, **por ser un componente nunca utilizado para el uso concreto que proponemos, evidentemente puede generar interrogantes**. Sin embargo, un artículo del año 2006 de Actas Dermosifiligráficas⁴ ya describía que todos los individuos con alergia a la CAPB se encuentran sensibilizados a la 3-dimetilaminopropilamina (DMAPA) y a la amidoamina, moléculas que son intermediarias en la síntesis de CAPB, y que persisten como impurezas en el material comercializado, en cantidades variables dependiendo de la calidad de la CAPB en el producto final. Mientras que **concluye que la alergia al CAPB al 1% es bajísima, cuando nosotros proponemos una formulación con una concentración de CAPB 13 veces menor**.

La materia prima que se ha podido localizar contiene benzoato sódico, que en la preparación final queda muy diluido (del orden de 0.001%) por lo que la posibilidad de reacciones adversas (broncoespasmo) o interferencias en analíticas (cultivos microbiológicos) es baja pero no despreciable.

En la página 7 de la ficha de información técnica, indicamos que el contenido en sodio benzoato, a pesar de ser casi inapreciable, podría interferir a la hora de sacar aspirados para cultivos. Consideramos que evidentemente debemos tenerlo siempre en cuenta pero insistimos, a dicha concentración final, **la posibilidad de reacciones adversas así como la posible generación de interferencias analíticas son muy bajas**.

El benzoato de sodio es un componente de uso tradicional de las prescripciones del otorrinolaringología y su aplicación ya se menciona en el Formulario de Farmacia Militar Española⁸.

La Agencia de Protección del Medioambiente de los Estados Unidos afirmó en 2005 que no se encontraron datos subcrónicos o crónicos sobre los efectos en la salud humana resultantes de la exposición por inhalación al ácido benzoico en la literatura examinada⁹.

La concentración tan baja del conservante en el producto final es del orden de una cien veces menor que la considerada eficaz. Por tanto, el producto final no está protegido de ninguna forma contra contaminaciones microbiológicas y debería plantearse su conservación en frío.

Frente a administrar una formulación que deba primero atemperarse en salas UCI, creemos que una mejor opción es elaborar pequeñas cantidades y bajar el plazo de caducidad al máximo. No podemos olvidar que la administración por vía endotraqueal de líquidos fríos puede aumentar el riesgo de broncoespasmo.

Tomando como referencia la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en SFH y acorde con la matriz de riesgos de preparaciones estériles incluida en dicho documento (páginas 37 y 38), que consideraría este preparado de riesgo bajo, algo que se nos ocurre es elaborarlo en **cabina de flujo laminar con entorno controlado (sala blanca), dándole una estabilidad de 48 horas a temperatura ambiente.**

Se desconoce la tolerancia y seguridad de este producto en el paciente crítico.

En estos momentos sólo podemos prever que la tolerancia es buena. **Así se ha demostrado hasta el momento con los pacientes a los que se las ha administrado en dos UCIs.** En breve, prevemos tener más datos clínicos para reportar en las siguientes versiones de este documento.

Su uso – y es una medida de “medicina defensiva” - debería ser aprobado por alguna de la Comisiones clínicas del hospital y contar con el beneplácito de la Dirección del centro.

Desde LASEMI estamos **completamente de acuerdo** con dicho procedimiento.

Toda preparación destinada a la vía endotraqueal debe ser estéril y elaborarse según las criterios y condiciones establecidos en la GBPP, previa valoración del riesgo.

Tal como establecemos en la página 5 de la ficha, efectivamente se debe elaborar en **campana de flujo laminar.**

Dado el perfil de paciente al que está destinado, consideramos que en ningún caso debe distribuirse en envases de gran volumen. Su distribución óptima debería ser en unidosis (por ejemplo jeringas orales precargadas), y en su defecto, en envases de poco volumen destinadas a un único paciente.

Efectivamente, creemos que la mejor opción es **elaborar pequeñas cantidades (jeringas monodosis) y bajar el plazo de caducidad al máximo (48 horas).**

BIBLIOGRAFÍA ANEXO I:

1. Rafael Fernandez, Jordi Solé, Lluís Blanch and Antonio Artigas. Mucolytic Agent (Mesna) on Airway Resistance in The Effect of Short-term Instillation of a Mucolytic Agent (Mesna) on Airway Resistance in Mechanically Ventilated Patients
Ver número de ResearcherID y ORCID de Web of Science CHEST Volumen: 107 Número: 4 Páginas: 1101-1106
2. Dr Oliver Van Hecke, Dr Joseph Lee. Centre for Evidence-Based Medicine University of Oxford. <https://www.cebm.net/covid-19/n-acetylcysteine-a-rapid-review-of-the-evidence-for-effectiveness-in-treating-covid-19/> (Acceso 23 de abril, 2020)
3. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguía C, González M, Arabi Y, Restrepo MI, Gordo F, Santos C, Alhashemi JA, Pérez F, Penuelas O, Anzueto A Outcome of reintubated patients after scheduled extubation.. Journal of critical care 2011.
4. Hervella M, Yanguas JI, Iglesias ME, Larrea M, Ros C, Gallego M. Alergia de contacto a 3-dimetilaminopropilamina y cocamidopropil betaína. Actas Dermosifiliogr 2006;97(3):189-9
5. Chiu AG, Palmer JN, Woodworth BA, et al. Am J Rhinol. 2008 Jan-Feb;22(1):34-7. Baby shampoo nasal irrigations for the symptomatic post-functional endoscopic sinus surgery patient.
6. Rosen PL1, Palmer JN, O'Malley BW Jr, et al. Am J Rhinol Allergy. 2013 May-Jun;27(3):177-80. Surfactants in the management of rhinopathologies.
7. SinuSurf, NailMed Pharmaceuticals, INC. Registro FDA
8. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRL/LDetails.cfm?LID=72943> (Acceso 23 de abril, 2020).
9. Formulario de Farmacia Militar Española. Madrid, 1948. Real Academia Nacional de Farmacia.
10. U.S. Environmental Protection Agency. Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Benzoic Acid (CASRN 65-85-0). 2005
11. Ministerio de Sanidad. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria. 2014