TERAPIA INHALATORIA EN PACIENTES QUE RECIBEN VENTILACIÓN MECÁNICA

INHALATION THERAPY IN PATIENTS WITH MECHANICAL VENTILATION

Dr. Fernando Íñiguez O.

Pediatra, Especialista en Enfermedades Respiratorias.

Jefe de Servicio Pediatría, Hospital Puerto Montt.

Docente Postgrado en Pediatría, Universidad San Sebastián, Sede Patagonia.

ABSTRACT

We discuss the general as well as the specific factors influencing this therapy among patients on mechanical ventilation, describing its physical aspects, aerosol generators and some devices available for their application. Recommendations are proposed to increase lung deposition and improve the efficiency and safety of inhalation therapy in children receiving respiratory support.

Keywords: aerosol, inhalation therapy, mechanical ventilation.

RESUMEN

Se discuten los factores que influyen en la terapia inhalatoria, tanto en general como específicamente para pacientes ventilados, discutiendo los aspectos físicos, los generadores de aerosol y ciertos dispositivos disponibles para su aplicación. Se proponen recomendaciones necesarias para aumentar la fracción de depósito pulmonar y mejorar la eficiencia y seguridad de la terapia inhalatoria en niños que reciben soporte respiratorio.

Palabras clave: aerosol, terapia inhalatoria, ventilación mecánica.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes que reciben soporte ventilatorio en el hospital, tanto por condiciones agudas o crónicas, con frecuencia requieren la administración de medicamentos en forma de aerosol. También puede ser necesaria la terapia inhalatoria en pacientes que reciben asistencia ventilatoria en domicilio. Esta terapia puede utilizar un Inhalador de Dosis Medida presurizado (IDMp) o bien un nebulizador, junto a los dispositivos que permitan la administración del aerosol en el circuito de ventilación.

La terapia con aerosoles constituye una ciencia y un arte. La ciencia incluye a la farmacología, anatomía y fisiología cardiopulmonar, además de principios físicos, químicos y matemáticos, ya que la entrega adecuada del medicamento al sitio de acción en la Vía Aérea (VA) depende de la técnica utilizada. Es aquí donde el arte interviene, seleccionando el dispositivo más adecuado para el paciente, considerando su edad, diagnóstico, equipos disponibles y modalidad ventilatoria (1).

A continuación se revisarán algunos aspectos relacionados con las características de los aerosoles, que es necesario conocer para comprender mejor los fenómenos y variables que influyen sobre el depósito pulmonar de las partículas de un aerosol. El conocimiento de esta área le permitirá al clínico poder tomar decisiones más racionales cuando decide entregar un aerosol a la VA de un paciente con soporte respiratorio.

Correspondencia:

Dr. Fernando G. Íñiguez O.

Hospital Puerto Montt Dr. Eduardo Schütz Schroeder.

Los aromos 65, Puerto Montt.

Correo electrónico: finiguez@gmail.com

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE UN AEROSOL

Definición

Un aerosol es la suspensión de partículas líquidas o sólidas en un medio gaseoso. La terapia inhalatoria corresponde a la administración de un aerosol a un paciente con fines terapéuticos.

Tamaño de la partícula y masa

El tamaño de las partículas es una característica física muy importante al considerar la eficiencia en el depósito pulmonar de un aerosol. El Diámetro Aerodinámico (d_{ae}) es, por definición, el diámetro de una esfera con densidad uno ($\rho = 1$), que posee la misma velocidad terminal de depósito que la partícula en consideración. Al considerar las características de la partícula, esta variable independiente puede correlacionar el efecto del diámetro geométrico y la densidad de la partícula, como se describe en la ecuación 1, con partículas mayores a $1 \mu m$, donde d corresponde al diámetro real de la esfera, ρ a la densidad de la partícula y ρ_0 a la densidad uno (del agua). Expresado en forma más simple, el d_{ae} corresponde al producto del diámetro de la partícula multiplicado por la raíz cuadrada de la densidad de la partícula.

Ecuación 1.

$$d_{ae} = d \cdot \sqrt{\frac{\rho}{\rho_0}}$$

El Diámetro Aerodinámico Medio de la Masa (DAMM) corresponde a un tamaño de partícula (en micrones) que divide a la masa, de tal modo que la mitad de las partículas de ese aerosol tienen un diámetro mayor y la otra mitad un diámetro

menor que el DAMM. La Desviación Estándar Geométrica (DEG) es la razón entre el DAMM y el diámetro de las partículas a una desviación estándar de la mediana. Cuando la DEG es menor a 1.22 se considera a un aerosol como monodisperso, si este valor es mayor se le considera heterodisperso. Mientras mayor es el DAMM, mayor es el tamaño medio de las partículas; mientras mayor es la DEG, más amplia es la dispersión de tamaños de las partículas en ese aerosol. En general, los aerosoles de uso médico son heterodispersos (2).

El DAMM normaliza el tamaño de la partícula al comportamiento de una gota de agua esférica, que por definición tiene una densidad de uno. Ya que los aerosoles de uso médico no tienen nunca un diámetro, forma o densidad uniforme, el DAMM es determinado por métodos de impacto inercial, dispersión y difracción de láser o de procesamiento digital de imágenes, entre otros (2,3).

El método primario para determinar el diámetro de las partículas y su distribución es el impactador inercial de cascada. Por ejemplo, el impactador en cascada de Andersen posee 8 etapas diferentes (colectores), capturando partículas de 0.43 a 9.0 μm cuando se opera con flujo de 28 l/min. El impactador Next Generation consta de 7 colectores y captura partículas de 0.24 a 11.7 μm a 30 l/min. La distribución del tamaño aerodinámico de las partículas se construye con las cantidades de medicamento depositadas en cada colector. La suma de la masa de medicamento recolectada por el aparato se reporta como "dosis entregada". Al realizar la suma parcial de la masa de medicamento en los colectores de diámetro más pequeño se obtiene la "dosis respirable" o "dosis de partículas finas", cuyo límite se puede fijar arbitrariamente en partículas menores a 6.4, 5.0 ó 3.0 μm . Con frecuencia la "dosis de partículas finas" (o dosis respirable) incluye a aquellas con diámetros entre 1 a 5 μm (4).

Cuando una partícula de aerosol aumenta su tamaño, también lo hace su masa. Al doblar el radio de una esfera, el volumen aumenta aproximadamente 8 veces, según se desprende de la ecuación 2, donde V es el volumen de una esfera y r el radio de esta.

Ecuación 2.

$$V = 4/3 \cdot \pi \cdot r^3$$

Al aumentar el volumen, la masa se incrementa proporcionalmente. A medida que la masa de la partícula de aerosol aumenta, la gravedad tendrá mayor influencia sobre ella y permanecerá suspendida por menor tiempo.

Naturaleza física de las partículas

Higroscopicidad

Tendencia intrínseca de un material a captar humedad desde su ambiente. Es influenciada por la cristalinidad del material y la morfología de las partículas. Los medicamentos higroscópicos presentan mayor riesgo de inestabilidad física y química.

La humedad puede captarse dentro del dispositivo previo a la entrega o bien después de emitida la dosis hacia la VA, donde la partícula se encuentra con un ambiente húmedo y

tibio (en carina 37°C y 99% de humedad relativa). La partícula susceptible va a experimentar crecimiento higroscópico, lo que aumenta su masa y dimensiones (5). Al ser inhalada, esta partícula tiende a depositarse en la VA en una localización más proximal que el de una partícula de aerosol no higroscópico. Esto se debe a que las partículas higroscópicas tienden a coalescer, formando partículas de mayor masa y volumen, las que tienden a estar suspendidas por menor tiempo.

Tonicidad

Se refiere a la concentración de solutos en una solución, en relación a la concentración en los fluidos corporales. Al generar un aerosol con una solución hipertónica (>0,9% NaCl), sus partículas serán higroscópicas, aumentando su tamaño. Una solución isotónica (0,9 % NaCl) generará partículas de aerosol con afinidad neutral por el agua. La partícula tiende a permanecer estable. Una solución hipotónica (< 0,9% NaCl) generará partículas de aerosol con tendencia a liberar agua, con disminución del tamaño y masa de las partículas (6).

Carga eléctrica

Debido a los métodos empleados al generar un aerosol, las partículas poseen una carga eléctrica. Este fenómeno parece tener muy poco efecto sobre la fisiología del paciente, pero influye sobre el depósito pulmonar, al ocurrir interacciones de las partículas con las paredes de los dispositivos empleados (7). Las partículas con carga positiva tienen un tránsito más lento en la capa mucosa de la VA.

MECANISMOS DE DEPÓSITO DE UN AEROSOL

Las partículas se depositan en la VA cuando son removidas de modo definitivo del flujo laminar que se ha generado por la maniobra inspiratoria. El conocimiento de los procesos y factores que influyen en el depósito de las partículas en diferentes regiones de la VA le facilita al clínico escoger la mejor terapia para su paciente. Existen cinco mecanismos por los cuales una partícula puede depositarse en la VA: **impactación inercial, sedimentación, difusión, intercepción y precipitación electrostática** (3). Los dos primeros mecanismos están directamente relacionados con el tamaño de la partícula, mientras que el tercero está inversamente relacionado con este. La intercepción depende de la forma de la partícula y ocurre cuando se encuentran dos de ellas, lo que es más frecuente para las partículas elongadas. La precipitación electrostática se relaciona con la carga eléctrica, cuando se encuentran dos partículas de cargas opuestas. Los mecanismos más relevantes son los tres primeros.

Impactación inercial

Ocurre cuando las partículas del aerosol poseen suficiente momentum (masa por velocidad), para mantener su trayectoria a pesar de un cambio en la dirección del flujo aéreo, colisionando así con las paredes de la VA. La probabilidad de depósito inercial crece cuando la partícula es capaz de viajar distancias largas, lo que depende de la movilidad de la partícula, de su masa y de la velocidad. Esto se expresa en la ecuación 3,

donde S corresponde a la distancia, B a la movilidad (velocidad por unidad de fuerza), m a la masa y v a la velocidad de la partícula.

Ecuación 3.

$$S = B \cdot m \cdot v$$

La impactación inercial (8) es proporcional al flujo aéreo (Q) y al cuadrado del d_{ae} , tal como se expresa en la ecuación 4 o Parámetro de Impactación (PI).

Ecuación 4.

$$PI = Q \cdot d_{ae}^2$$

El "número de Stokes" (Stk) es adimensional y describe la probabilidad de depósito de la partícula en la VA por impactación. Mientras mayor es el número de Stokes, más probable es que la partícula se deposite por impactación inercial, de acuerdo a la ecuación 5, donde ρ_p es la densidad de la partícula, d es el diámetro de la partícula, V es la velocidad del gas y η su viscosidad, mientras que R es el radio de la VA (3). Stk refleja la influencia de los efectos de la inercia durante la trayectoria de la partícula (8).

Ecuación 5.

$$Stk = \frac{\rho_p \cdot d^2 \cdot V}{18 \cdot \eta \cdot R}$$

Las partículas grandes que viajen a alta velocidad es más probable que se impacten en las regiones proximales de la VA. Este mecanismo es responsable del rol de filtro que ejerce la VA superior sobre el aire inspirado, ya que las partículas mayores a $10 \mu m$ tienden a depositarse en ella. La impactación aumenta marcadamente con los flujos inspiratorios altos y es el mecanismo predominante de depósito en las primeras 7 generaciones de la VA.

Sedimentación gravitacional

Constituye un mecanismo dependiente del tiempo, en el que las partículas sedimentan por acción de la gravedad. Se relaciona estrechamente con el tamaño de la partícula y la velocidad del flujo del gas inhalado. Este es el mecanismo primario de depósito para las partículas con un DAMM $< 2 \mu m$, aunque puede afectar a partículas mayores en condiciones de bajo flujo. Este es el mecanismo a favorecer en los pacientes para optimizar el depósito pulmonar y se optimiza cuando el paciente hace apnea post inhalación (2). La sedimentación predomina como mecanismo de depósito después de la generación 8, dado la disminución del flujo y el menor diámetro de la VA.

Considerando esferas de $1-40 \mu m$ (densidad de la unidad =1), la Ley de Stokes puede utilizarse para predecir la velocidad terminal de depósito (V_{ts}), de acuerdo a la ecuación 6, donde ρ_a es la densidad del aire ($\rho_p > \rho_a$) y g es la aceleración gravitacional (3).

Ecuación 6.

$$V_{ts} = \frac{(\rho_p \cdot \rho_a) \cdot d^2 \cdot g}{18 \cdot \eta}$$

Difusión

Ocurre cuando las partículas son lo suficientemente pequeñas para sufrir un movimiento azaroso debido al bombardeo molecular. Este proceso, conocido como movimiento Browniano, se relaciona inversamente al tamaño de la partícula, de acuerdo a la ecuación de Stoke-Einstein, donde Dif es el coeficiente de difusión, k es la constante de Boltzmann y T es la temperatura absoluta como se expresa (3) en la ecuación 7.

La difusión es un mecanismo menor de depósito en la VA y se ve favorecida cuando la temperatura del gas aumenta, manteniéndose estable la humedad.

Ecuación 7.

$$Dif = \frac{k \cdot T}{3\pi \cdot \eta \cdot d}$$

DISPOSITIVOS GENERADORES DE AEROSOL

Existen 3 tipos comunes de generadores de aerosol para entregar un medicamento inhalado (1): nebulizadores de pequeño volumen, IDMP e inhaladores de polvo seco (IPS). Solo nos referiremos a los 2 primeros, ya que no se dispone actualmente de IPS para uso en circuitos de ventilación, aun cuando está descrito su uso de modo experimental (9).

Los pacientes ventilados con frecuencia reciben broncodilatadores, ya sea con nebulizadores o con IDMP. En adultos, una revisión Cochrane no encontró evidencia suficiente que soporte la recomendación de uno sobre el otro, aun cuando la información de calidad era escasa (10).

Con los Nebulizadores Jet (NJ), se debe considerar la posible interferencia del flujo adicional sobre el funcionamiento del ventilador. Por este motivo, muchos ventiladores incorporan el control y una línea de flujo propia para el nebulizador. Por otra parte, algunos ventiladores más modernos incluyen controles para operar un Nebulizador de Malla (NM) vibratoria, los que resultan muy atractivos por la ausencia de flujo extra al circuito, entre otras ventajas comparativas de estos dispositivos (11).

Las características que definen a los distintos dispositivos generadores de aerosol que suelen utilizarse en cuidados intensivos están comparadas en la Tabla 1.

Tabla 1. Características comparadas de los generadores de aerosol utilizados en cuidados intensivos (12-14).

	NJ	NUS	NM	IDMp	INS#
Fuente de poder	gas comp./eléctrico	eléctrico	batería/eléctrico	propelentes	mecánica
Generación del aerosol	activa con flujo de gas	electrónica no adiciona gas	electrónica no adiciona gas	manual c/propelentes no adiciona gas	manual c/resorte no adiciona gas
Portabilidad	restringida	restringida	portátil	muy portátil	muy portátil
Nivel de ruido	ruidoso	silencioso	silencioso	silencioso	silencioso
Temperatura del aerosol	baja	alta	ambiente	ambiente	ambiente
Volumen residual (ml)	0.8-1.5	0.8-1.2	0.1-0.3	NA	NA
Variabilidad en desempeño	alta	baja	baja	baja	baja
Preparación de medicamento	si	si	si	no	no
Mezclas de medicamentos	posible	posible	posible	no es posible	no es posible
Dosis emitida	alta	alta	alta	baja	baja
Tiempo del tratamiento	largo	intermedio	corto (# #)	muy breve	muy breve
Tiempo inicio de nube (ms)	80 (medio)	160 (largo)	4 (muy breve)	20 (breve)	30 (breve)
Duración del aerosol	> 5 min	> 5 min	2-3 min	0.15-0.3 seg	1.1-1.5 seg
Contaminación	posible	posible	menos probable	imposible	imposible
Costo del dispositivo	muy bajo	alto	alto	bajo	bajo
Instalación en circuito	insp.-Y/ventilador	insp/Y o ventilador (con flujo continuo)	insp/Y o ventilador	rama inspiratoria	Y-TET
Flujo de gas (L/min)	2-10	NA	NA	NA	NA
Reservorio medicamento	dependiente abierto al circuito	dependiente abierto al circuito	superior con barrera entre reservorio y circuito	superior con válvula entre canister y circuito	en línea c/ TET válvula entre reservorio y circuito

NJ: nebulizador tipo Jet; **NUS:** nebulizador ultrasónico; **NM:** nebulizador de malla vibratoria; **IDMp:** inhalador de dosis medida pressurizado; **INS:** inhalador de nube suave (Respimat®); # Está descrito su uso en circuitos de VM aunque los adaptadores no están disponibles comercialmente; # # El tiempo de entrega puede ser más largo en dispositivos sincronizados con la inspiración; **NA:** no aplicable; insp/Y: entre la rama inspiratoria y la Y del paciente; **Y-TET:** entre la Y del paciente y el tubo endotraqueal.

Nebulizadores de pequeño volumen

Los nebulizadores convierten soluciones (o suspensiones) en aerosoles de un tamaño adecuado para su inhalación a la VA. Según el mecanismo generador, los podemos dividir (15) en tres tipos: por explosión de aire (NJ), por vibración de alta frecuencia (ultrasónicos y de malla) y por colisión de chorros (inhalador de nube suave).

Nebulizadores neumáticos tipo jet

Fueron los primeros nebulizadores para generar aerosoles de uso médico (16) en los años 1940-50 y se mantienen como los más difundidos (15,17). Un nebulizador neumático entrega gas comprimido a través de un jet, lo que produce una región de presión negativa. La solución o suspensión que se va a convertir en aerosol es conducida al chorro de gas, transformándose en una fina película de líquido inestable, la que se rompe en gotitas a raíz de las fuerzas de tensión superficial. Un deflector que enfrenta el chorro de aerosol produce partículas de menor tamaño.

Se denomina Volumen Residual (VR) a la solución atrapada en el nebulizador al final del tratamiento, y es por lo general de 0.8-1.5 ml. Dado que se producen pérdidas por evaporación en el nebulizador, la solución va aumentando su

concentración y disminuyendo su temperatura durante la nebulización. La característica más importante en el desempeño de un nebulizador es la dosis respirable, que corresponde a la entrega de partículas en el rango de 1-5 µm. Otras características a considerar en el desempeño de un nebulizador son tiempo de nebulización, facilidad de uso, facilidad para limpiar y esterilizar (cuando no es desechable) y su costo, tanto de adquisición como de operación. Se recomienda un volumen de llenado de 4-5 ml, a menos que el dispositivo esté diseñado específicamente para llenado con un volumen distinto. El flujo en general se fija en 6-8 l/min.

Las principales ventajas de estos dispositivos son su capacidad para generar aerosoles con varios tipos de medicamentos, incluso algunos que no existen en forma de IDMp, como tobramicina, alfa-dornasa y adrenalina, entre otros. Son capaces de generar aerosoles con mezclas de medicamentos y además la concentración del fármaco en la solución a nebulizar se puede modificar.

Entre las desventajas de estos dispositivos se encuentran el tiempo necesario para administrar el aerosol (6-8 minutos), la necesidad de equipos y de una fuente de energía (electricidad, batería, gas comprimido), el desempeño variable según la marca, el riesgo de contaminación de la solución a nebulizar y el mayor costo por dosis, al comparar con IDMp (1).

La utilización de estos dispositivos es más compleja y requiere mayor experiencia para su utilización en circuitos de ventilación, al compararlo con el uso de IDMp.

Por el estrés de fuerzas, impactos y recirculación que ocurre en la formación del aerosol al interior del nebulizador tipo jet, no resultan adecuados para generar aerosoles con ciertas moléculas inestables más grandes como proteínas, ADN y con liposomas.

Nebulizadores ultrasónicos (NUS)

En el modelo tradicional, la vibración de un cristal piezoeléctrico inmerso en líquido crea *ondas de presión* que se propagan a la interfase aire-líquido, generando gotitas desde la superficie del líquido. Presentan buen desempeño con las soluciones conteniendo broncodilatadores comunes, pero estos dispositivos no resultan adecuados para nebulizar suspensiones o líquidos viscosos. Además, ocurre aumento de la temperatura de la solución durante su operación, por lo que no resultan adecuados para nebulizar proteínas u otras moléculas sensibles al calor. Por este motivo no se recomiendan para nebulizar DNAsa (18).

Los NUS más modernos utilizan la vibración de alta frecuencia y bajo poder de un cristal piezoeléctrico que produce *Ondas Acústicas de Superficie* (OAS) en el líquido, las que logran generar gotitas de aerosol. Esta modalidad de nebulización ultrasónica utilizando OAS ha demostrado ser capaz de generar aerosoles conteniendo ADN plásmido, con poca degradación (19). Además, su VR es menor, al compararlo con los NUS tradicionales.

Los NUS son silenciosos, requieren energía eléctrica y tienen mayor tendencia a descomponerse que otros tipos de nebulizadores, dado lo delicado de su mecanismo generador.

Nebulizadores de malla (NM)

El diseño de los equipos más modernos ha conseguido superar las limitaciones de los otros tipos de nebulizadores. En estos equipos, se logra la extrusión de gotas de líquido a través de una fina placa, membrana o malla, que posee muchos agujeros de tamaño en el rango de los micrómetros (20). Existen dos categorías, en la primera ocurre vibración de la malla y en la segunda ocurren fuerzas oscilatorias sobre un fluido, forzándolo a pasar a través de una malla estacionaria. Los NM son dispositivos más eficientes, predominando la fracción fina en el tamaño de las partículas del aerosol, con un mínimo VR al final de la nebulización (<0.3 ml). Son equipos portátiles, silenciosos, de diseño compacto, que pueden ser operados con baterías y que administran el medicamento en un menor tiempo (2-3 minutos). Ejemplo de los NM vibratoria son el Aeroneb Go, Aeroneb Pro, Pari eFlow y ODEM TouchSpray. El modelo Omron MicroAir es un NM del tipo placa estática. Los dispositivos Aeroneb Solo y Aeroneb Pro (Aerogen, Estados Unidos) pueden utilizarse en circuitos de VM y también se pueden presentar integrados al ventilador. Los NM pueden tener una velocidad alta de nebulización y la entrega del medicamento puede llegar al 90% de la dosis nominal, entregando una nube compacta y de menor velocidad, al compararlo con IDMp y con los NJ. Al utilizarlos, la temperatura de la solución no varía durante la operación, lo que permite nebulizar proteínas y péptidos sin riesgo de desnaturalización. Estos nebulizadores poseen muchas ventajas comparativas sobre los otros dos tipos de

nebulizadores. Sin embargo, también pueden descomponerse, ya que las partículas pueden obstruir los diminutos agujeros, disminuyendo la eficiencia en la entrega del aerosol (15,20).

Los NM pueden utilizarse en circuitos de ventilación y de modo destacado su uso no implica un aumento del flujo. Deben posicionarse de modo correcto en el circuito para ser eficientes, ya que su reservorio es superior (no dependiente) y debe quedar bien orientado, como se observa en la Figura 1. El nebulizador Aeroneb Pro (Aerogen, Estados Unidos), integrado al ventilador Engstrom Care Station (GE Health Care, Estados Unidos), con entrega solo en la inspiración, utiliza los siguientes tiempos (21) para entregar el volumen señalado: 2.5 ml 10 min, 3 ml 15 min, 5 ml 20 min, 6 ml 30 min, aunque en la práctica este tiempo puede ser menor (Pafian H, comunicación personal). Este dispositivo se demuestra eficiente en generar aerosoles con partículas con un DAMM < 3µm, lo que favorece el depósito pulmonar.

Evidencia clínica y experimental indica que los NM son también más eficientes en la entrega de aerosoles a pacientes ventilados, incluyendo lactantes. Son dispositivos muy atractivos de utilizar en cuidados intensivos, por sus ventajas comparativas frente a los otros modelos de nebulizadores, pero su alto costo aun limita su uso (22). Con estos dispositivos, se debe disminuir la dosis habitual de medicamento que se utilizan con NJ, dado la mayor entrega que proporcionan (2-3 veces) comparado con estos últimos. La gran eficiencia que muestran estos dispositivos predice su futura difusión.

Figura 1. Circuito de ventilación de 22 mm, con nebulizador Aeroneb Pro (Aerogen, Estados Unidos) interpuesto al final de la rama inspiratoria. Nótese su orientación levemente inclinada y su posición por sobre el circuito.

Inhalador de nube suave (Respimat®, Boehringer Ingelheim, Alemania)

Este inhalador se agrupa mejor con los nebulizadores ya que su contenido no está presurizado (15). Con un enfoque único en su diseño, utiliza la *energía mecánica* de un resorte en su interior, la que al ser liberada provoca la veloz extrusión de la formulación acuosa a través de finas boquillas opuestas, de tal modo que los jets que lanzan colisionan unos con otros para generar el aerosol. Se ha estimado la velocidad del aerosol (medido a 100 mm de la boquilla) en 0.8 m/s y la duración del aerosol en 1.5 segundos, lo que se considera una nube lenta (14,18,23,24). Se ha descrito su uso en un modelo experimental utilizando aerocámara metálica, a través de traqueostomía, con

mejor desempeño que un IDMp (25). Requiere “priming” antes de su primer uso y ya que no contiene propelentes no requiere agitarse. Dellweg y colaboradores, en un estudio experimental, validaron un prototipo de adaptador en línea para la entrega eficiente de broncodilatadores con Respimat®, durante VM (26). Dicho adaptador no está disponible comercialmente.

Independiente del tipo de nebulizador utilizado, se debe considerar que la entrega y el depósito pulmonar se ven afectados por numerosos factores entre los que se destacan la posición en el circuito, mantención o interrupción de la humidificación durante la nebulización, interfase al paciente y parámetros del ventilador, entre otros. Previo a su uso, se recomienda que la eficiencia en la entrega sea considerada con cuidado para una cierta combinación de nebulizador/circuito/ventilador, según las condiciones que presenta el paciente.

Inhaladores de dosis medida presurizados

Disponibles desde 1956, los IDMp constituyen el avance tecnológico más significativo en el campo de la terapia inhalatoria en los últimos 60 años (27-30). Están diseñados para entregar con cada pulsación una cantidad fija y reproducible de medicamento en la forma de aerosol. El envase metálico, generalmente de aluminio, contiene una mezcla presurizada de propelentes, surfactantes, preservantes, agentes saborizantes y medicamento activo, representando este el 1% del contenido total del inhalador. Esta mezcla es liberada a través de una válvula medidora con un vástago, que ajusta en un envase plástico (actuador), diseñado por el fabricante para trabajar con esa formulación específica (18,30,31). Su diseño se ilustra en la Figura 2.

Figura 2. Componentes del inhalador de dosis medida presurizado. Reproducido con autorización del autor (2).

El propelente utilizado actualmente corresponde a hidrofluoroalcanos (HFA) que no afectan la capa de ozono, a diferencia de los clorofluorocarbonos utilizados previamente (33,34) con importantes diferencias descritas en su desempeño (35,36).

Entre las principales ventajas de los IDMp se encuentran el ser portátiles y compactos, tener múltiples dosis, la administración de una dosis se efectúa en corto tiempo, contenido estéril (1,18), su menor costo por dosis al

comparar con una nebulización de la misma droga y emitir dosis reproducibles. Los IDMp se han demostrado eficientes en la entrega de aerosoles a la VA de pacientes ventilados, si se utiliza una técnica correcta (37-42).

Las desventajas incluyen la necesidad de coordinar el disparo con el inicio del ciclo respiratorio y la dificultad en determinar cuándo se han utilizado la totalidad de las dosis, aunque algunos IDMp han incorporado en su actuador un contador de dosis. Por otra parte, la concentración de los medicamentos en el IDMp es fija y se dispone de un rango limitado de drogas. El depósito de una fracción de la dosis emitida en los circuitos del ventilador es inevitable al utilizar un IDMp, tanto en VM invasiva como no invasiva.

FACTORES GENERALES QUE INFLUENCIAN EL DEPÓSITO DE UN AEROSOL EN LA VÍA AÉREA

Diversos factores ejercen influencia sobre la capacidad de un aerosol para depositarse en la VA de un paciente. Estos factores pueden agruparse en tres aspectos: aquellos dependientes de las características físicas del aerosol, dependientes del paciente y dependientes de los equipos empleados (Tabla 2).

Tabla 2. Factores generales que influyen en la estabilidad de un aerosol y el grado de depósito en la vía aérea (2).

- **Naturaleza física de la partícula:**
 - Tamaño y masa.
 - Higroscopicidad.
 - Tonicidad.
 - Carga eléctrica.
- **Aerosol:**
 - Tamaño de la partícula y gravedad.
 - Inercia.
 - Temperatura y humedad del gas.
 - Tipo de gas.
- **Paciente:**
 - Edad.
 - Patrón respiratorio.
 - Anatomía de la vía aérea.
 - Mecánica respiratoria.
- **Equipos:**
 - Generador del aerosol (inhalador, nebulizador, polvo seco).
 - Tipo de medicamento.
 - Propelente.
 - Acrocámara o adaptador para circuito de ventilación.

Factores dependientes del aerosol

Tamaño de la partícula y gravedad

A medida que el tamaño y la masa de la partícula aumentan, las fuerzas gravitacionales ejercidas sobre ella tienen mayor influencia, con tendencia a removerla de la suspensión. Lo ideal es que la mayor parte de las partículas posean una masa tal que la influencia de la gravedad favorezca el depósito por sedimentación en el terreno deseado, pero cuando las partículas son demasiado pequeñas, tienden a permanecer suspendidas, con mínimo depósito pulmonar y muchas de ellas son exhaladas.

El tamaño óptimo para un adecuado depósito periférico en los bronquiolos respiratorios va de 1 a 5 micrones. Con frecuencia se denomina a este rango de partículas en el aerosol como la "fracción respirable" (2,43).

Inercia

Se relaciona con el tamaño y masa de la partícula. Según Newton, la energía cinética es igual al 50% del producto de la masa por la velocidad al cuadrado. Cuando una partícula de masa mayor se pone en movimiento tendrá más inercia que una partícula de masa menor, aun cuando ambas viajen a igual velocidad. Cuando una partícula se pone en movimiento tiende a persistir moviéndose, a menos que fuerzas externas actúen sobre ella. Una partícula de masa mayor tiende a viajar en línea recta a pesar de que cambie la dirección del flujo de gas en que se encuentra suspendida y se impacta. Las partículas grandes ($> 10 \mu\text{m}$) tienden a ser removidas en la VA superior, mientras que las partículas más pequeñas pueden alcanzar regiones más distales en la VA.

Temperatura y humedad

Existe una estrecha relación entre estos dos factores, en cuanto al porcentaje de partículas del aerosol que se mantiene en suspensión. Cuando la temperatura del gas aumenta y la humedad se mantiene estable, las partículas pierden agua y disminuyen su tamaño. Al aumentar la humedad del gas y mantener estable la temperatura, las partículas captan agua (dependiendo de su capacidad higroscópica) con tendencia a coalescer, aumentando su tamaño (5). En un circuito de ventilación húmedo ocurre más impactación que en el mismo circuito seco, si se mantiene estable el resto de las condiciones.

Factores dependientes del paciente

Patrón respiratorio

Este factor tiene una enorme influencia en el grado de depósito pulmonar de un aerosol. En ventilación espontánea, una inspiración lenta y profunda seguida de una maniobra de apnea de 6-10 segundos incrementa el depósito por sedimentación. El llanto de un lactante ejerce efecto contrario. Algunos factores a considerar en este aspecto son: edad, frecuencia respiratoria, volumen corriente, relación tiempo inspiratorio/tiempo espiratorio, momento de la entrega del aerosol en relación al ciclo respiratorio y proporción del espacio muerto en relación con el volumen corriente (2,32).

Anatomía de la VA y mecánica respiratoria

Las alteraciones pulmonares anatómicas y funcionales afectan el grado de depósito de un aerosol, ya que influyen sobre la velocidad de flujo del gas. En regiones con mayor resistencia al flujo de gas (ej. broncoespasmo, acumulo de secreciones), suele ocurrir un bajo grado de depósito pulmonar. Si bien es cierto el flujo lento favorece el depósito por sedimentación, la cantidad total de gas que alcanza la región distal es menor, por lo que se encuentran disponibles menos partículas para depósito.

Factores dependientes de los equipos

Tipo de dispositivo generador del aerosol

Se dispone de IDMp y nebulizadores para administrar aerosoles a pacientes ventilados. El desempeño de estos sistemas está sujeto a las limitaciones que posee cada uno de estos generadores. La administración de un medicamento en aerosol en forma de un IDMp es más sencilla, consume menor tiempo, permite dosis repetidas y requiere menos experiencia, al comparar con una nebulización al circuito. Ambos sistemas se demuestran eficientes en la entrega de medicamentos a la VA de pacientes ventilados (40,44).

Tipo de medicamento

Para los IDMp, puede tratarse de una combinación o de un solo medicamento. Ciertos fármacos solo están disponibles para ser nebulizados (ej. adrenalina, DNAasa). Debe considerarse la estabilidad de la formulación según el nebulizador empleado.

Propelente

El dispositivo generador de aerosol requiere de una energía propulsora, que en caso de los nebulizadores es una fuente de aire comprimido (red de aire u oxígeno, balón, ventilador) o energía eléctrica y en los IDMp corresponde a la acción del propelente HFA. El dispositivo Respimat® es el único que utiliza energía mecánica.

Dispositivo espaciador y circuitos

Se utilizan aerocámaras valvuladas para administrar medicamentos en forma de IDMp a pacientes en ventilación espontánea (interfase bucal, nasobucal, cánula de traqueostomía). El volumen, tipo de interfase al paciente, la presencia de válvulas y la estática afectan el desempeño de una aerocámara. Existen diferentes dispositivos para conectar un IDMp con los circuitos de ventilación (42). El volumen, diseño y sentido del flujo de estos adaptadores ejercen fuerte influencia sobre la fracción de depósito (38,42) (Figuras 3-5).

Figura 3. Aerocámara colapsable para circuito de ventilador, cuyo diseño le permite permanecer en el circuito.

A. Extendida con el inhalador en posición. **B.** Colapsada, disminuyendo el espacio muerto (AeroVent®, Trudell Medical Int., Canadá). **C.** Niño con ventilación no invasiva, interfase oronasal, dispositivo desplegado para administración de broncodilatador. **D.** Dispositivo casi plegado.

Figura 4. Aerocámara de pequeño volumen (110 ml) para circuito de ventilación (AeroChamber Mini, Trudell Medical Int., Canadá). Recibe los inhaladores presurizados con dispositivo cuenta dosis, además se suministra un adaptador para utilizar el resto de los inhaladores.

Figura 5. Adaptadores Hudson para posicionar el inhalador presurizado en circuitos de ventilación.

a. Unidireccional, la flecha señala el sentido del aerosol, reversible; 22 mm DE, 22 mm DI. **b.** Unidireccional, reversible; 15 mm DE, 15 mm DI. **c.** Bidireccional; 22 mm DE, 22 mm DI (Dual Spray MDI adaptor, Hudson RCI®, Estados Unidos).

La pérdida de partículas del aerosol que se produce en los dispositivos, accesorios y circuitos de ventilación se debe tanto a mecanismos dependientes del tiempo, tales como precipitación electrostática y sedimentación gravitacional y no dependientes del tiempo, como la impactación inercial. Se ha estimado entre 30-43% de la dosis nominal el depósito en los circuitos de ventilación (45).

TERAPIA INHALATORIA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

Debe considerarse que los broncodilatadores en solución para nebulizar, así como también los IDMp, no fueron diseñados para su uso en circuitos de VM. Su utilización y perfeccionamiento en las técnicas de ventilación tanto invasiva como no invasiva, se ha conseguido tras un largo camino de ensayo y error, junto a evidencia experimental (17,46-52) y al acúmulo de experiencia clínica.

En este campo, es escasa la información referente al mundo neonatal (53-55) y pediátrico (56-58) y con frecuencia debemos evaluar evidencia de publicaciones en adultos. Sin embargo, son variadas las diferencias, tanto anatómicas como funcionales, entre el aparato respiratorio de un lactante al comparar con el de un adulto, las que se expresan en la Tabla 3. Diferencias en el diámetro de la VA, su anatomía, el menor volumen corriente, los menores flujos inspiratorios, la razón I/E y la mayor cantidad de secreciones bronquiales, entre otros, se conjugan para reducir la entrega del aerosol a la VA baja. Los circuitos neonatales (11 mm) y pediátricos (15 mm) poseen un menor diámetro que los de adultos (22 mm), tienen menor volumen interno, menor distensibilidad y menos espacio muerto, al comparar con los circuitos de 22 mm.

Tabla 3. Características anatómicas y funcionales del sistema respiratorio del lactante que lo distinguen del adolescente y adulto (59).

ANATÓMICAS	
Vía aérea superior:	<ul style="list-style-type: none"> • Lengua proporcionalmente más grande. • Fosas nasales pequeñas. • Respiración de preferencia nasal los 3-6 primeros meses. • Laringe de forma cónica, con el cricoides como zona más estrecha.
Vía aérea central e inferior:	<ul style="list-style-type: none"> • Cartilago escaso al nacer, desarrollo en los primeros años. • VA pobre en colágeno y elastina al nacer. • Grosor de la pared es de un 30% del área de la VA (15% en el adulto). • Barrido mucociliar traqueal menor. • Músculo liso presente desde etapas tempranas en la VA fetal. • Mayor número de glándulas mucosas por unidad de superficie. • Ventilación colateral poco eficiente. • Pared torácica complaciente. • Costillas orientadas en plano horizontal. • Osificación del esternón desde las 22 semanas. • Desarrollo de las masas musculares progresivo en toda la niñez.
FUNCIONALES	
	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor resistencia al flujo aéreo en VA superior (la resistencia en las fosas nasales puede alcanzar el 50% de la resistencia total). • Disminución de la resistencia con el crecimiento (mayor diámetro de la VA). • Reflejo de deflación de Hering-Breuer presente en RN y lactantes. • Mayor distensibilidad de la pared torácica en lactantes que en preescolares. • Aumento de la distensibilidad pulmonar con la edad. • Mayor reactividad de la VA. • Menor fuerza de retracción elástica que se opone a la contracción (VA menos estable).

Los factores que influyen sobre la entrega y depósito de un aerosol en pacientes en VM invasiva se indican en la Tabla 4. Se discuten algunos de ellos, al utilizar IDMp o nebulizadores, cuando se desea entregar un aerosol a la VA baja de un paciente ventilado.

Tabla 4. Factores que influyen sobre la entrega y depósito de un aerosol en pacientes en ventilación mecánica invasiva (13,39,60).

<ul style="list-style-type: none"> • Ventilador: <ul style="list-style-type: none"> o Tipo de ventilador. o Modo ventilatorio. o Flujo inspiratorio y su patrón. o Volumen tidal. o Frecuencia respiratoria. o Mecanismo para iniciar el ciclo ("trigger"). o Duración del ciclo y relación tiempos inspiratorio/espирatorio. o Posee o no nebulizador incorporado. • Circuitos: <ul style="list-style-type: none"> o VA artificial: tubo endotraqueal o cánula (largo y diámetro interno). o Temperatura y humedad del gas inhalado. o Densidad del gas inhalado (oxígeno mas aire o helio). • Dispositivo generador: <ul style="list-style-type: none"> o Inhalador de dosis medida presurizado: <ul style="list-style-type: none"> - tipo de aerocámara o adaptador. - posición del adaptador/aerocámara en el circuito - tipo de IDMp utilizado. - relación entre momento de activación del IDMp con el ciclo respiratorio. o Nebulizador: <ul style="list-style-type: none"> - tipo de nebulizador (jet, ultrasónico, de malla). - volumen de llenado y dosis emitida. - volumen residual. - flujo del gas. - ciclado: entrega solo en inspiración o de modo continuo. - duración de la nebulización. - posición en el circuito. • Medicamento: <ul style="list-style-type: none"> o Dosis y formulación o Propiedades del medicamento. o Tamaño y masa de la partícula. o Sitio "blanco" de la entrega. o Duración de la acción y vida media del fármaco. • Paciente: <ul style="list-style-type: none"> o Diagnósticos de base y condición aguda. o Severidad y mecanismo de la obstrucción al flujo. o Presencia de hiperinsuflación dinámica (Auto PEEP) o Sincronía del paciente con el ventilador. o Patrón ventilatorio espontáneo.
--

IDMp: inhalador de dosis medida presurizado; PEEP: Positive End Espiratory Pressure.

Inhaladores de dosis medida presurizados

Momento de la activación

Resulta fundamental la adecuada coordinación entre el inicio del ciclo respiratorio y la activación del inhalador. Un retraso de un segundo disminuye la entrega (40). No se recomienda "rellenar" el circuito con varias activaciones, de modo descoordinado con el ciclo respiratorio.

Agitar y "priming"

Se recomienda agitar y realizar "priming" o cebado siempre que el IDMp está nuevo o lleva algunos días sin uso, plazo que se ha extendido con los propulsados por HFA (varios días). Sin embargo, se recomienda en cuidados intensivos realizar "priming" si el inhalador estuvo más de 24 h sin uso y siempre agitar al inicio de una serie de pulsaciones. Se recomienda esperar al menos 15 segundos entre una pulsación y la siguiente, pudiendo administrar hasta 8 pulsaciones sin

volver a agitar (42).

Diseño del adaptador plástico

Existen diferentes diseños para interponer en el circuito. Se estima que las aerocámaras valvuladas mejoran la entrega del aerosol más que los adaptadores y dentro de estos últimos los bidireccionales superan a los unidireccionales (Figuras 3-5).

Sitio de inserción en el circuito

Insertar el IDMp en el puerto del codo que va al tubo endotraqueal resulta inadecuado, por el escaso espacio para la formación de la nube. Posicionar una aerocámara valvulada, a 15 cm de la Y del paciente, mejora la entrega (44). Con adaptadores unidireccionales, es posible utilizar una porción de la tubería como espaciador, aun considerando que ocurre depósito del aerosol en sus paredes.

Termo humidificación

La humedad en los circuitos termo calefaccionados que se utilizan en VM aumenta el volumen y la masa de las partículas higroscópicas de un aerosol, con mayor depósito por impactación en las paredes de los circuitos. Algunos estudios experimentales indican que con circuitos secos la pérdida se reduce a la mitad, pero esta modalidad no se puede recomendar, dado el daño a la mucosa respiratoria que produce ventilar con gas frío y seco (40,41,61). Actualmente, se recomienda no apagar el humidificador del ventilador para administrar un aerosol. Sin embargo, permanece como un área a seguir investigando (62).

Densidad del gas inhalado

Estudios experimentales indican que la densidad del gas está inversamente relacionada al depósito pulmonar, es decir un gas menos denso puede conducir mejor el aerosol a la VA más distal, mejorando el depósito, ya que los flujos inspiratorios altos se asocian a turbulencias. Se utiliza mezcla de oxígeno y Helio (mezcla 80/20 ó 70/30) para generar un gas menos denso (Heliox) y así poder ventilar de modo más eficiente en casos de obstrucción grave al flujo aéreo (63). Dado su menor viscosidad, este gas menos denso puede transformar flujos turbulentos en laminares, mejorando la ventilación (12,40).

Si se utiliza Heliox, no se recomienda que este gas propulse al nebulizador, ya que por su menor densidad se deberían requerir flujos 2-3 veces mayores para generar el aerosol con un NJ, lo que resulta poco práctico, además de representar un aumento de flujo enorme agregado al funcionamiento del ventilador. Por este motivo, se recomienda usar Heliox en el circuito, mientras que el nebulizador sea utilizado con 6-8 L/min de oxígeno (42). El Heliox puede afectar el normal desempeño de algunos ventiladores, se recomienda probar su funcionamiento con este gas antes de utilizar el equipo con un paciente.

Nebulizadores

Tipo de nebulizador

Existe amplia variación en la entrega de aerosol según el tipo de nebulizador empleado. Los NJ se demuestran menos eficientes en la entrega que los NUS y los NM.

Volumen Residual

Varía de 0.1 ml a 2 ml, según el tipo de nebulizador empleado. Los NJ tienen un VR más alto y no funcionan bien con un volumen de llenado menor a 2 ml. Los NM tienen un VR menor que los otros dos tipos de nebulizadores.

Posición en el circuito

Con un NJ, al ubicarlo más allá del tubo endotraqueal, se mejora la entrega pues el circuito actúa como espaciador y permite la acumulación de aerosol entre ciclos respiratorios. El flujo continuo de gas del NJ carga la rama inspiratoria entre los ciclos respiratorios, aumentando la entrega del aerosol en cada inspiración (61).

Flujo continuo

Se recomienda disminuir a < 2 l/min o simplemente apagar el flujo continuo al utilizar un NJ, dado el flujo extra al circuito que implica su funcionamiento. Modelos experimentales pediátricos y adultos, indican que un aumento en el flujo continuo (2 a 5 l/min) puede disminuir la entrega de aerosol en diferentes configuraciones al utilizar tanto NJ como NM (50).

Modo de nebulización

Por lo general los nebulizadores son operados de modo continuo con flujo externo (50 psi desde cilindro o red). Por otra parte, los nebulizadores pueden ser operados desde el ventilador, con un funcionamiento intermitente sincronizado, lo que le permite al ventilador mantener constante el volumen corriente y el volumen minuto, compensando por el flujo adicional. Esta estrategia minimiza las pérdidas durante la exhalación y puede optimizar la entrega. Sin embargo, si el ventilador provee una presión de distensión ("driving pressure") baja, esto perjudica el desempeño del nebulizador, con baja de la

eficiencia y menor entrega de partículas en la fracción respirable (40). La Tabla 1 muestra el tiempo de inicio de la nube, 80 ms para NJ, 160 ms para NUS, 4 ms para NM y 20 ms para IDMp. Este retraso en la generación del aerosol (sobre todo NJ y NUS) puede perjudicar la entrega sincronizada. Los ventiladores modernos con nebulizadores integrados toman en cuenta estos factores para optimizar la entrega, en especial el NM destaca por generar su nube con un muy breve retraso.

Flujo del gas

Cada modelo de NJ fue diseñado para desempeñarse mejor a cierto flujo, de 2-10 l/min, señalado en su catálogo. El flujo más común es 6-8 l/min y operar un nebulizador a un flujo menor que el indicado genera partículas de mayor tamaño, reduciendo la entrega y prolongando el tiempo necesario para administrar la terapia. Los NUS y los NM vibratoria son operados por electricidad y no se ven influenciados por el flujo del gas para generar su aerosol.

La Tabla 5 considera los factores que favorecen o disminuyen la entrega de aerosol en lactantes ventilados. La Tabla 6 señala las recomendaciones para administrar un aerosol generado con IDMp al paciente portador de traqueostomía. Las recomendaciones para entregar aerosoles en VM invasiva, generados con IDMp y con un NJ están señaladas en las Tablas 7 y 8, respectivamente, debiendo adaptarse a la situación clínica del paciente, al tipo de ventilador, a la disponibilidad de equipos y a la experiencia de los tratantes.

La tabla 9 señala los medicamentos inhalados que se han administrado a pacientes en VM, siendo los broncodilatadores los más utilizados (90%). La Tabla 10 menciona las indicaciones de terapia broncodilatadora en pacientes que reciben VM.

Tabla 5. Factores que influyen sobre la Dosis Inhalada (DI) en lactantes que reciben ventilación mecánica (54).

V. Mecánica		Generador		Medicamento		Paciente	
↑ DI	↓ DI	↑ DI	↓ DI	↑ DI	↓ DI	↑ DI	↓ DI
CPAP	VMI	DAMM=1-3um	DAMM<1 >3 um	Sol. acuosa	Sol. viscosa	VE	VMI
VC mayor	VC menor	VR bajo	VR alto	Solución	Suspensión	Sincronía con VM	Asincronía con VM.
FR más baja	FR más alta	IDMp con AV	IDMp sin AV	T° = 36°C	T° < 36°C	Ausencia de auto PEEP	Presencia de auto PEEP
TI más largo	TI más corto	AV antiestática	AV no antiestática			Menos OB	Mayor OB
TET más largo	TET más corto	Flujo aerosol = PIF	Flujo aerosol > o < PIF				
Gas seco	Gas húmedo	Entrega sincronizada	Entrega no sincronizada				
Flujo continuo del VM bajo	Flujo continuo del VM alto						

DI: dosis inhalada; **CPAP:** Continuos Positive Airway Pressure; **VMI:** ventilación mandatoria intermitente; **DAMM:** diámetro aerodinámico medio de la masa; **VE:** ventilación espontánea; **VC:** volumen corriente; **VR:** volumen residual; **VM:** ventilador mecánico; **FR:** frecuencia respiratoria; **IDMp:** inhalador de dosis medida presurizado; **AV:** aerocámara valvulada; **OB:** obstrucción bronquial; **T°:** temperatura; **PEEP:** Positive End Espiratory Pressure; **TI:** tiempo inspiratorio; **TET:** tubo endotraqueal; **PIF:** peak inspiratory flow.

Tabla 6. Técnica para administrar un medicamento mediante un inhalador de dosis medida presurizado (IDMp) con aerocámara, en el paciente con traqueostomía.

1. Revise la indicación médica.
2. Aspire las secreciones de la cánula.
3. Agite el IDMp y posicione en la aerocámara para traqueostomía (Figura 6A).
4. Conecte la aerocámara a la cánula, ya sea directamente (Figura 6B) o con un conector extensible (Figuras 6C y 6D).
5. Espere al menos 6-8 ciclos respiratorios (> 15 seg) para la siguiente dosis y administre la dosis total (hasta 8 dosis sin volver a agitar).
6. Permanezca atento a efectos adversos de la terapia.
7. Vuelva a conectar la cánula al circuito o filtro que tenía previamente.
8. Registre la terapia administrada.

Figura 6. Administración del aerosol.

A) Aerocámara valvulada para traqueostomía. B) Conexión directa a la cánula. (AeroTrach Plus®; Trudell Medical Int, Canadá). C) Conector flexible, que puede extenderse por 5-6 cm. (15 mm. DE, 15 mm. DI). D) Conector extendido entre la cánula y la aerocámara (AirLife® pediatric connector for Omni-Flex® systems; Cardinal Health, Estados Unidos).

Tabla 7. Técnica para administrar un medicamento mediante un inhalador de dosis medida presurizado (IDMp) en el paciente con asistencia ventilatoria invasiva: circuito de 2 ramas, ventilador convencional (18,44).

1. Revise la indicación médica.
2. Aspire las secreciones de la cánula o del tubo endotraqueal.
3. Agite el inhalador, realice cebado si no se ha usado en > 24 h o el inhalador está nuevo.
4. Disponga de:
 - aerocámara de volumen pequeño a 15 cm de la Y del paciente. En su defecto al final de la rama inspiratoria.
 - adaptador bidireccional entre la rama inspiratoria y la Y del paciente. Si dispone de un adaptador unidireccional, oriente el sentido del disparo hacia el circuito, si desea utilizar este a modo de espaciador (Figura 7).
5. Coloque el IDMp en el adaptador.
6. De existir, retire el intercambiador de calor y humedad (HME) del circuito. No apague el humidificador del ventilador.
7. Coordine el disparo del inhalador con el inicio del ciclo inspiratorio, idealmente justo cuando este se inicia.
8. Espere al menos 15 segundos para la siguiente dosis. Administre la dosis total (hasta 8 dosis sin agitar otra vez).
9. Permanezca atento a efectos adversos de la terapia.
10. Vuelva a conectar el HME.
11. Registre la terapia administrada.

Figura 7. Circuito de ventilación con adaptador para IDMp, entre el corrugado de 15 mm y la Y del paciente.

La nube se emite hacia el circuito, utilizándolo como espaciador. Se observa un conector extensible entre la cánula de traqueostomía y la Y del paciente.

Tabla 8. Técnica para administrar un medicamento mediante un nebulizador tipo jet en el paciente con asistencia ventilatoria invasiva: circuito de 2 ramas, ventilador convencional (18,44).

1. Revise la indicación médica.
2. Aspire las secreciones de la cánula o tubo endotraqueal.
3. Coloque la solución de medicamento en el nebulizador, para alcanzar un volumen de 4-6 mL.
4. Interponga el nebulizador en la rama inspiratoria, idealmente a 30 cm. de la unión con la Y del paciente, o bien junto a ella.
5. Apague el flujo continuo durante la operación del nebulizador (en adultos <2 L/min).
6. De existir, retire el intercambiador de calor y humedad (HME) del circuito. No apague el humidificador del ventilador.
7. Aporte un flujo al nebulizador de 6-8 l/min: a) desde el ventilador, si este cumple con los requerimientos de flujo del nebulizador y cicla en la inspiración. b) flujo continuo desde fuente externa (~50psi).
8. Ajuste los límites y alarmas de flujo y volumen del ventilador para compensar por el aumento de flujo.
9. Golpee con suavidad el nebulizador periódicamente con el dedo medio, hasta que el nebulizador comience a "escupir".
10. Remueva entonces el nebulizador del circuito y vuelva a conectar el HME ajustando luego los parámetros y alarmas del ventilador a los valores previos.
11. Permanezca atento a efectos adversos de la terapia.
12. Registre la terapia administrada.
13. Lave luego el nebulizador con agua estéril, deje secar y luego almacene en lugar seguro.

Tabla 9. Medicamentos inhalados que se administran a pacientes en ventilación mecánica (13,44, 64-68).

1. Broncodilatadores de acción corta: salbutamol, fenoterol, levalbuterol, terbutalina.
2. Anticolinérgicos: bromuro de ipratropio, tiotropio.
3. Combinación de broncodilatador y anticolinérgico: salbutamol (o fenoterol) y bromuro de ipratropio.
4. Corticosteroides: beclometasona, budesonida, fluticasona.
5. Combinación de corticoesteroide y broncodilatador de acción larga: fluticasona y salmeterol, budesonida y formoterol.
6. Agentes mucosactivos: alfadornasa, N-acetilcisteína, suero hipertónico.
7. Antibióticos: amikacina, gentamicina, tobramicina, colistin.
8. Antivirales: ribavirina.
9. Prostanoides: epoprostenol, iloprost.
10. Surfactantes: sintético, derivado de bovino o porcino.
11. Diuréticos: furosemda.
12. Anticoagulantes: heparina.
13. Proteínas y péptidos: insulina.

Tabla 10. Indicaciones de terapia broncodilatadora en pacientes que reciben ventilación mecánica (12,44).

1. Asma aguda.
2. Sibilancias agudas u obstrucción bronquial clínica.
3. Resistencia al flujo aéreo elevada.
4. Hiperinsuflación dinámica, presencia de PEEP intrínseco.
5. Dificultad en el destete.
6. Dependencia crónica de ventilación, especialmente con daño pulmonar crónico.
7. Previo a procedimientos que pudiesen causar broncoespasmo en pacientes con asma, tal como evaluación de la vía aérea (broncoscopia) u otros.

PEEP: Positive End Espiratory Pressure

TERAPIA INHALATORIA EN PACIENTES EN VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

La utilización de la Ventilación No Invasiva (VNI) ha experimentado un sostenido crecimiento en todo el mundo en los últimos 20 años. Este soporte respiratorio, que se empleó en sus inicios casi exclusivamente en el ambiente hospitalario, luego se mudó también al hogar de los pacientes, con el desarrollo de programas de asistencia ventilatoria domiciliaria, con fondos tanto públicos como privados, a lo largo del mundo. Cada vez es posible proveer ventilación no invasiva a pacientes más pequeños, en la medida que progresa el desarrollo de interfases más adecuadas y de equipos más precisos.

Con frecuencia, los pacientes que reciben VNI en el hospital requieren la administración de aerosoles. El clínico debe decidir entonces administrar el aerosol al circuito de ventilación, o bien retirar al paciente de la asistencia ventilatoria para administrar la terapia indicada.

Cuando se utilizan ventiladores convencionales, con circuitos de 2 ramas, las recomendaciones son las mismas que para ventilación invasiva. Con ventiladores de una rama (ej. BiPAP) se debe decidir utilizar un nebulizador o un IDMp.

A todos los factores que influyen sobre la entrega y depósito de un aerosol al paciente ventilado, que se señalan en la tabla 5, se deben considerar además el rol de filtro que ejerce la VA superior sobre las partículas con un DAMM > 10 μ m. El edema de la mucosa nasal, la obstrucción mecánica por la presencia de sonda nasogástrica y/o la presencia de secreciones nasales, disminuyen el diámetro de la VA y aumentan la resistencia al flujo. Por otra parte, el tipo de interfase utilizada (nasal, oronasal, pieza bucal, facial, casco) va a influir en la eficiencia de la entrega del aerosol (69). Las interfases con mayor espacio muerto tales como facial y casco (con mayor posibilidad de dilución e impactación), no son las preferidas en terapia inhalatoria, donde parecen ser más adecuadas las interfases que entregan el aerosol por vía nasal y/o oral.

Actualmente no se considera que la VNI sea un obstáculo para administrar un aerosol a la VA, siempre que la técnica empleada sea la correcta para la situación clínica en particular (40,70-72).

Así también, debe considerarse que muchas de estas recomendaciones provienen de estudios experimentales (73) o realizados en adultos. Las Tablas 11 y 12 expresan las recomendaciones para administrar un aerosol utilizando un IDMp o un nebulizador jet al paciente con VNI. Estas deben adaptarse

a la situación clínica del paciente considerando su patología, la disponibilidad de equipos y la experiencia del equipo tratante.

Una revisión reciente sobre terapia inhalatoria en VNI, resumió de estudios en humanos que se puede administrar aerosoles en forma eficiente durante VNI. Además, en asma aguda, parece haber un efecto aditivo de las propiedades broncodilatadoras mecánicas de la misma VNI más el efecto del medicamento, como también parece haber relación dosis/respuesta entre la presión aplicada durante la VNI y la respuesta broncodilatadora (70).

La misma revisión anterior resumió, de estudios experimentales, que los tres tipos de nebulizadores se demuestran efectivos para entregar aerosoles en VNI y que la mejor posición para el generador de aerosol está entre el puerto de fuga y la interfase; posicionar el nebulizador cerca del ventilador disminuye la entrega. Además, el IDMp puede ser más eficiente, cuando el puerto de fuga está en la mascarilla. El uso de un IPAP alto favorece la entrega, mientras que el uso de un EPAP alto la disminuye. Así también, nos informa que no se ha estudiado el efecto de la humedad y de la entrega sincronizada en la eficiencia de la terapia inhalatoria en VNI.

Tabla 11. Técnica para administrar un medicamento mediante un inhalador de dosis medida presurizado (IDMp) en el paciente con asistencia ventilatoria no invasiva: circuito de 1 rama, generador de flujo BiPAP (70, 73).

1. Revise la indicación médica.
2. Asegure la permeabilidad de las fosas nasales
3. Evalúe la tolerancia a la interfase, su ajuste y la sincronía con el ventilador, minimizando las fugas.
4. Agite el IDMp.
5. Disponga de:
 - aerocámara de volumen pequeño entre la interfase y el circuito (fig. 3 y 4).
 - adaptador conectado al final del circuito corrugado. Si es unidireccional, oriente el sentido del flujo hacia el ventilador, si desea utilizar el circuito como espaciador (fig. 8).
6. Coloque el IDMp en la aerocámara o adaptador.
7. Prefiera presiones más bien modestas de EPAP (5 cmH₂O) y más altas de IPAP (>12-15 cmH₂O)
8. No apague el humidificador del ventilador.
9. Coordine el disparo del inhalador con el inicio del ciclo inspiratorio, idealmente justo cuando este se inicia.
10. Espere al menos 15 segundos para la siguiente dosis. Administre la dosis total.
11. Permanezca atento a efectos adversos de la terapia.
12. Registre la terapia administrada.

BiPAP: Bilevel Positive Airway Pressure. EPAP: Expiratory Positive Airway Pressure. IPAP: Inspiratory Positive Airway Pressure.

Figura 8. Interfase facial Performax M (Philipps Respironics, Estados Unidos) con puerto de fuga en el codo.

Se observa un adaptador para IDMp. En esta configuración, el inhalador emite su nube hacia el circuito, utilizándolo como espaciador.

Tabla 12. Técnica para administrar un medicamento mediante un nebulizador tipo jet en el paciente con asistencia ventilatoria no invasiva: circuito de 1 rama, generador de flujo BiPAP (57,70).

1. Revise la indicación médica.
2. Asegure la permeabilidad de las fosas nasales.
3. Evalúe la tolerancia a la interfase, su ajuste y la sincronía con el ventilador, minimizando las fugas.
4. Coloque la solución de medicamento en el nebulizador, para alcanzar un volumen de 4-6 mL.
5. Coloque el nebulizador entre la mascarilla y el circuito cuando el puerto de fuga esté en la mascarilla. Posicionar el nebulizador entre la mascarilla y el puerto de fuga, si éste se encuentra en el circuito.
6. Prefiera presiones más bien modestas de EPAP (5 cmH₂O) y más altas de IPAP (> 10-15 cmH₂O).
7. No apague el humidificador del ventilador.
8. Opere el nebulizador con un flujo de 6-8 l/min.
9. Golpee con suavidad el nebulizador periódicamente con el dedo medio, hasta que el nebulizador comience a "escupir".
10. Retire entonces el nebulizador y reconecte el circuito.
11. Monitoree al paciente y evalúe la respuesta clínica.
12. Registre la terapia administrada y permanezca atento a efectos adversos.
13. Lave luego el nebulizador con agua estéril, deje secar y luego almacene en lugar seguro.

BiPAP: Bilevel Positive Airway Pressure. **EPAP:** Expiratory Positive Airway Pressure; **IPAP:** Inspiratory Positive Airway Pressure

El autor no declara conflictos de interés ya que no posee vínculos actuales con empresas o productos mencionados en este artículo. Las Tablas son originales del autor, confeccionadas en base a las referencias mencionadas en cada una de ellas.

AGRADECIMIENTOS

Por su colaboración, a los kinesiólogos Héctor Pafian de la Unidad de Paciente Crítico Pediátrico (UPCP) del Hospital Puerto Montt (Figuras 1 y 8), a Paula Modinger del Hospital Fundación Josefina Martínez de Ferrari (Figuras 6B, 6D y 7) y a Claudio Torres, de la UPCP del Hospital Víctor Ríos Ruiz, Los Ángeles (Figuras 3C y 3D). Y muy especialmente al Dr. Francisco Prado, quien me alentó hace 10 años a profundizar en esta apasionante área.

REFERENCIAS

1. Gardenhire D, Burnett D, Strickland S, Myers T. A Guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists. 4° ed. 2017. American Association for Respiratory Care. Disponible en: <https://www.aarc.org/wp-content/uploads/2018/03/aersol-guides-for-rt.pdf>
2. Rubin B. Inhaled corticosteroids: devices and deposition. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Suppl A:S103-6.
3. Carvalho T, Peters J, Williams R. Influence of particle size on regional lung deposition- What evidence is there? *Int J Pharm* 2011;406:1-10.
4. Iñiguez F, Aguirre V. Terapia Inhalatoria. En "Enfermedades Respiratorias del Niño". Editores: Bertrand P, Sánchez I. Ediciones Universidad Católica de Chile, 2° Ed. actualizada. 2016, pág. 613-21.
5. Haddrell A, Lewis D, Church T, Vehring R, Murnane D, Reid J. Pulmonary aerosol delivery and the importance of growth dynamics. *Ther Deliv* 2017; 8:1051-61.
6. Humidity and aerosol therapy equipment. En: White GC, ed. *Equipment Theory for Respiratory Care*. Thomson Delmar Learning, New York, 2005; 97-102.
7. Mitchell J, Coppola D, Nagel M. Electrostatics and inhaled medications: influence on delivery via pressurized metered-dose inhalers and add-on devices. *Respir Care* 2007;52:283-300.
8. Kleinstreuer C, Zhang Z, Donohue J. Targeted drug-aerosol delivery in the human respiratory system. *Annu Rev Biomed Eng* 2008;10:195-220.
9. Everard M, Devadason S, Le Souef P. In vitro assessment of drug delivery through an endotracheal tube using a dry power inhaler delivery system. *Thorax* 1996;51:75-7.
10. Holland A, Smith F, Penny K, McCrossan G, Veitch L, Nicholson C. Metered dose inhalers versus nebulizers for aerosol bronchodilator delivery for adults patients receiving mechanical ventilation in critical care units. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art N°:CD008863.
11. Trend S, Unger-Sternberger B, Devadason S, Schultz A, Everard M. Current options in aerosolized drug therapy for children receiving respiratory support. *Anaesthesia* 2017;72:1388-97.
12. Ari A, Fink J, Dhand R. Inhalation therapy in patients receiving mechanical ventilation: an update. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012;25:319-32.
13. Fink J, Ari A. Aerosol delivery to intubated patients. *Expert Opin Drug Deliv* 2013;10:1077-93.
14. Hochrainer D, Holz H, Kreher C, Scaffidi L, Spallek M, Watchel H. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat® soft mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J Aerosol Med* 2005;18:273-82.
15. Martin A, Finlay W. Nebulizers for drug delivery to the lungs. *Expert Opin Drug Deliv* 2015;12:889-900.
16. Stein S, Thiel C. The history of therapeutic aerosols: a chronological review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017;30:20-41.
17. Rau J, Ari A, Restrepo R. Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric. *Respir Care* 2004;49:174-9.
18. Lavorini F. The challenge of delivering therapeutic aerosols to asthma patients. *ISRN Allergy*, 2013, 102418. <http://doi.org/10.1155/2013/102418>.
19. Rajapaksa A, Ho J, Qi A, Bischof R, Nguyen T, Tate M, et al. Effective pulmonary delivery of an aerosolized plasmid DNA vaccine via surface acoustic wave nebulization. *Respir Rev* 2014;15:60.
20. Waldrep J, Dhand R. Advanced nebulizer designs employing vibrating mesh/aperture plate technologies for aerosol generation. *Curr Drug Deliv* 2008;5:114-9.
21. Engstrom Carestation. Especificaciones técnicas. Disponible en: <http://www.pvequip.cl/wp-content/uploads/2014/10/Especificaciones-Tecnicas-Engstrom-Español-Junio-2014.pdf>
22. Berlinski A. Assessing new technologies in aerosol medicine: strengths and limitations. *Respir Care* 2015;60:833-49.
23. Rubin B. Pediatric aerosol therapy: new devices and new

- drugs. *Respir Care* 2011;56:1411-21.
24. Myers T. The science guiding selection of an aerosol delivery device. *Respir Care* 2013;58:1963-73.
25. Berlinski A, Cooper B. Oronasal and tracheostomy delivery of soft mist and pressurized metered-dose inhalers with valved holding chamber. *Respir Care* 2016;61:913-9.
26. Dellweg D, Watchel H, Hön E, Pieper M, Barfcheld T, Khöler D, et al. In vitro validation of a RespiMat® adapter for delivery of inhaled bronchodilators during mechanical ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011;24:285-92.
27. Smyth H. The influence of formulation variables on the performance of alternative propellant-driven metered dose inhalers. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55:807-28.
28. Newman S. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir Care* 2005;50:1177-88.
29. Roche N, Dekhuijzen P. The evolution of pressurized metered-dose inhalers from early to modern devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016;29:311-27.
30. Stein S, Sheth P, Hodson P, Myrdal P. Advances in metered dose inhaler technology: hardware development. *AAPS PharmSciTech* 2014;15:326-8.
31. Myrdal P, Sheth P, Stein S. Advances in metered dose inhaler technology: formulation development. *AAPS PharmSciTech* 2014;15:434-55.
32. Iñiguez F. Terapia inhalatoria en los pacientes con ventilación mecánica domiciliaria. *Neumología Pediátrica* 2008;3(sup.1):87-99. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatrica.cl/wpcontent/uploads/2017/06/TerapiaInhalatoria.pdf>
33. Hendeless L, Colice G, Meyer R. Withdrawal of albuterol inhalers containing chlorofluorocarbon propellants. *N Engl J Med* 2007;356:1344-51.
34. Leach L. The CFC to HFA transition and its impact on pulmonary drug development. *Respir Care* 2005;50:1201-6.
35. Hess D. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care* 2008;53:699-725.
36. Dolovich M, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011;377:1032-45.
37. Dhand R. Basic techniques for aerosol delivery during mechanical ventilation. *Respir Care* 2004;49:611-22.
38. Dhand R. Inhalation therapy with metered-dose inhalers and dry powder inhalers in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 2005;50:1331-34.
39. Dhand R, Mercier E. Effective inhaled drug administration to mechanically ventilated patients. *Expert Opin Drug Deliv* 2007;4:47-61.
40. Dhand R, Guntur V. How to best delivery aerosol medications to mechanically ventilated patients. *Clin Chest Med* 2008;29:277-96.
41. Dhand R. Aerosol delivery during mechanical ventilation: from basic techniques to new devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008;21:45-60
42. Ari A. Aerosol therapy in pulmonary critical care. *Respir Care* 2015;60:858-79.
43. Rubin B, Williams R. Emerging aerosol drug delivery strategies: from bench to clinic. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;75:141-8.
44. Dhand R. How should aerosols be delivered during invasive mechanical ventilation? *Respir Care* 2017;62:1343-67.
45. Dugernier J, Ehrmann S, Sottiaux T, Roeseler J, Wittebole X, Dugernier T, et al. Aerosol delivery during invasive mechanical ventilation: a systematic review. *Critical Care* 2017;21:264.
46. Fink J, Dhand R, Grychowski J, Fahey P, Tobin M. Reconciling in vitro and in vivo measurements of aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation and defining efficiency-enhancing factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:63-8.
47. Chatmongkolchart S, Schettino G, Dillman C, Kacmarek R, Hess D. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during noninvasive positive pressure ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer position. *Crit Care Med* 2002;30:2515-9.
48. Lin HL, Restrepo R, Gardenhire D, Rau J. Effect of face mask design on inhaled mass of nebulized albuterol, using a pediatric breathing model. *Respir Care* 2007;52:1021-6.
49. Newman S, Chan H. In vitro/in vivo comparisons in pulmonary drug delivery. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008;21:77-84.
50. Ari A, Atalay O, Harwood R, Sherad M, Aljamhan E, Fink J. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respir Care* 2010;55:841-51.
51. Sidler-Moix A, Di Paolo E, Dolci U, Berger-Gryllaki M, Cotting J, Pannatier A. Physicochemical aspects and efficiency of albuterol nebulization: comparison of three aerosol types in an in vitro pediatric model. *Respir Care* 2015;60:38-46.
52. Berlinski A, Willis R. Effect of tidal volume and nebulizer type and position on albuterol delivery in a pediatric model of mechanical ventilation. *Respir Care* 2015;60:1424-30.
53. Cole C. Special problems in aerosol delivery: neonatal and pediatric considerations. *Respir Care* 2000;45:646-51.
54. Mazela J, Polin R. Aerosol delivery to ventilated newborn infants: historical challenges and new directions. *Eur J Pediatr* 2011;170:433-44.
55. Mazela J, Merritt T, Finer N. Aerosolized surfactants. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:155-62.
56. DiBlasi R. Clinical controversies in aerosol therapy for infants and children. *Respir Care* 2015;60:894-916.
57. Berlinski A. Pediatric Aerosol Therapy. *Respir Care* 2017;62:662-77.
58. Fink J. Aerosol delivery to ventilated infant and pediatric patients. *Respir Care* 2004;49:653-65.
59. Iñiguez F, Sánchez I. Desarrollo Pulmonar. *Neumología Pediátrica* 2008;3:148-55. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatrica.cl/wp-content/uploads/2017/06/DesarrolloPulmonar.pdf>
60. Guerin C, Fassier T, Bayle F, Lemasson S, Richard J. Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation: how to optimize it, and for which clinical benefit?. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008;21:85-95.
61. Ari A, Areaby H, Fink J. Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult mechanical ventilation. *Respir Care* 2010;55:837-44.
62. Di Blassi R. Clearing the mist from our eyes: bronchodilators, mechanical ventilation, new devices, locations, and what you

- should know about bias flow. *Respir Care* 2010;55:942-46.
63. Kallet R. Adjunct therapies during mechanical ventilation: airway clearance techniques, therapeutic aerosols, and gases. *Respir Care* 2013;58:1053-71.
64. Palmer L. Aerosolized antibiotics in critically ill ventilated patients. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:413-8.
65. Restrepo M, Keyt H, Reyes L. Aerosolized Antibiotics. *Respir Care* 2015;60:762-73.
66. Willson D. Aerosolized surfactants, anti-inflammatory drugs, and analgesics. *Respir Care* 2015;60:774-93.
67. Michalopoulos A, Metaxas E, Falagas M. Aerosol delivery of antimicrobial agents during mechanical ventilation: current practice and perspectives. *Curr Drug Deliv* 2011;8:208-12.
68. Michalopoulos A, Falagas M. Inhaled antibiotics in mechanically ventilated patients. *Minerva Anesthesiol* 2014;80:236-44.
69. Hess D. The mask for noninvasive ventilation: principles of design and effects on aerosol delivery. *J Aerosol Med* 2007;20(sup.1):85-99.
70. Hess D. Aerosol therapy during noninvasive ventilation or high-flow nasal cannula. *Respir Care* 2015;60:880-93.
71. Dhand R. Inhalation therapy in invasive and noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:27-38.
72. Dhand R. Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012;25:63-78.
73. Branconnier M, Hess D. Albuterol delivery during noninvasive ventilation. *Respir Care* 2005;50:1649-53.