

Aerosolterapia en pacientes con ventilación mecánica

Carmelo Dueñas Castell, MD*

Puede definirse un aerosol como un sistema de partículas líquidas o sólidas de diámetro suficientemente pequeño para mantenerse estables como una suspensión en el aire. Los aerosoles líquidos se conocen como vapor y los aerosoles de partículas sólidas se conocen como polvos¹⁻⁴.

La mayoría de los aerosoles contienen un amplio rango de tamaño de partículas. Es importante caracterizar un aerosol en términos de la distribución por tamaños de las partículas así como la concentración de su masa para estimar dosis total y regional depositada.

Si se hace una distribución logarítmica de un aerosol con base en su masa y se registra sobre un papel de probabilidad, usualmente esta distribución se aproxima a una línea recta. Dos valores se deducen de esta distribución. El diámetro aerodinámico de masa media (MMAD) y la desviación estándar geométrica (GSD). El MMAD describe el diámetro de una partícula (usualmente en micras) alrededor del cual la suspensión está igualmente dividida por masa; es decir que la mitad de la masa total de partículas es mayor que el MMAD y la otra mitad es inferior, y es el parámetro único más importante que gobierna el depósito de una partícula. La GSD describe la variabilidad de la partícula con relación al MMAD y es la relación entre el diámetro por debajo del cual reside el 84.3% de la masa total del aerosol sobre el MMAD; teniendo en cuenta que es una relación este parámetro no tiene unidades¹⁻⁴.

Un aerosol que se compone de partículas idénticas tendría una desviación estándar de 1. Un aerosol con una GSD de 1.22 o menos se considera monodisperso, es decir todas las partículas se comportan aerodinámicamente iguales. Un aerosol con GSD > 1.22 es polidisperso; hay diferencias significantes en el comportamiento aerodinámico de sus partículas. Los aerosoles monodispersos son técnicamente difíciles de manufacturar y su uso está restringido para propósitos de investigación¹⁻⁶.

La mayoría de los aerosoles terapéuticos son polidispersos con MMADs entre 2 y 6 y desviación

estándar geométrica GSDs de 1.8 a 2; un aerosol con un MMAD de 2 y GSD de 2 tiene el 68% de su masa formada por partículas con diámetro entre 1 y 4 micras¹⁻⁴.

Desde el siglo XIX se emplean sistemas de aerosol para dar diversas drogas a pacientes. En los últimos 50 años se ha logrado un gran avance en el conocimiento físico, farmacológico y técnico, permitiendo el empleo cada vez más frecuente de aerosoles al aprovechar sus claras ventajas sobre otras vías de administración:

1. Requiere menos cantidad de droga.
2. Menos efectos sistémicos.
3. Rapidez de acción.

Hay varios métodos y estrategias para aerosolterapia¹⁻⁶:

1. Inhalador de Dosis Medida (IDM) con adaptador y cámara.
2. IDM en línea o directo sobre el circuito y/o con catéter.
3. Nebulizador de Pequeño Volumen.
4. Nebulizador neumático.
5. Nebulizador de gran volumen.

La mayor experiencia se ha logrado con los tres primeros. En ventilación mecánica se emplean con mayor frecuencia los IDM con adaptador y/o espacio cámara y los nebulizadores de pequeño volumen. Estos dos métodos han sido validados ampliamente en la literatura¹⁻¹⁰.

El empleo de aerosolterapia, a través de la vía aérea normal, ha reportado un depósito de aerosol a nivel pulmonar de 10-14% del total de droga ofrecido¹⁻⁸. Esta cifra se reduce a menos de la mitad o incluso hasta la décima parte en pacientes en ventilación mecánica y/o con vía aérea artificial⁶⁻²².

La mayoría de estudios sobre efectos de aerosolterapia en ventilación mecánica son en pacientes intubados por vía orotraqueal. Existe mucha menos experiencia con traqueostomía^{1-4,6}.

* Profesor Universidad de Cartagena. Jefe UCI Hospital Bocagrande. UCI Clínica Madre Bernarda

Estudios en vivo muestran que el depósito de aerosol con nebulizadores es, en general, menor del 5%, aunque un estudio reportó hasta 30%¹⁻²². Por otro lado, con Inhaladores de Dosis Medida hay resultados mayores que varían de 6-11%²³⁻²⁹.

Tanto en pacientes con vía aérea normal como en ventilación mecánica, existe una amplia variabilidad en las cifras entre un estudio y otro. Las razones para ello no están totalmente definidas pero se ha buscado explicación en el tipo de equipo usado, el tiempo, la dosis, droga, el tratarse de estudios pequeños, tipo de pacientes, tipo de estudio, etc¹⁻⁴.

La aerosolterapia pretende llevar una droga a través de la vía aérea a los pulmones mediante tres mecanismos:

1. Repercusión Inercial.
2. Sedimentación gravitacional
3. Difusión en la superficie pulmonar.

FACTORES QUE AFECTAN EL APORTE DE AEROSOL EN PACIENTES CON VÍA AÉREA ARTIFICIAL:

1. Propiedades físicas:

- a. Forma: La tecnología actual se basa en gotas o esferas, sin embargo, es posible que partículas de forma más aerodinámica (partículas sólidas en forma de agujas) penetren más en el pulmón^{1-4,6}. Esto se encuentra en fase experimental^{1-4,6}.
- b. Tamaño de la partícula: En pacientes ambulatorios los aerosoles con Diámetro de Masa Media Aerodinámica (MMAD) mayor de 5 micras, quedan atrapadas en la nasofaringe. Para sobrepasar la vía aérea proximal las drogas deben tener 2-5 micras. Por otro lado se ha descrito que para sobrepasar la vía aérea artificial, las partículas deben tener 1-2 micras^{1-4,6,30}. Una vez en los pulmones, las partículas más pequeñas penetrarán a las regiones distales. Partículas menores de 0,3-0,6 micras pueden salir de la vía aérea en la espiración sin producir efecto alguno.
- c. Impactación inercial: Inercia es la tendencia de un objeto en movimiento a mantenerse moviendo en una trayectoria recta. En esencia, la inercia de la partícula causa que ella colisione con la superficie de la vía aérea, depositándose. Los factores que aumentan la inercia son: El

tamaño de la partícula, flujos altos y flujos turbulentos^{1-3,6}.

- d. Sedimentación gravitacional: Las partículas que llegan a lo profundo del tracto respiratorio tienden a perder inercia y se depositan principalmente por sedimentación gravitacional. Este es un método importante de depósito de aerosoles cuando cesa el flujo de aire al contener la respiración¹⁻³.
 - e. Difusión: Juega papel importante en el depósito de partículas pequeñas: de 1-3 micras en la periferia del pulmón. Puede ocurrir por depósito directo en la mucosa o como resultado de colisión de partículas causando coalescencia y depósito^{1-3,6}.
- ### 2. Tipo de generador de aerosol^{7-10,23,24,29}:
- a. Nebulizadores de Pequeño Volumen (NPV): Constán de un reservorio, una entrada para el gas, un amplificador y un sistema de capilar o venturi que crea el aerosol al combinar el flujo de gas y la solución a un punto de alta velocidad. La eficiencia de estos nebulizadores depende de^{1,2,24,26,30-34}:
 - Construcción del nebulizador.
 - Poder de flujo del gas: Incrementar el flujo del nebulizador crea partículas más pequeñas pero acorta la nebulización aumentando las pérdidas durante la fase espiratoria. Ya que flujos bajos y altos limitan la nebulización se recomiendan flujos de 8-10 L/min^{1-3,6}.
 - Droga nebulizada.
 - Volumen muerto: Volumen de solución que queda atrapado en el reservorio y no puede ser nebulizado. Para minimizar sus efectos, la cantidad mínima recomendada de solución a nebulizar es de 5cc. El volumen total de aerosol influye en el depósito de droga que llega al alvéolo distal al afectar, tanto la cantidad del aerosol que entra al pulmón, como la profundidad de la penetración del aerosol en el pulmón^{1,3,6,30}.
 - Tipo de Gas usado: Gases con densidades bajas, como el Helio tienden a mejorar la función del nebulizador al aumentar la velocidad y crear partículas más pequeñas^{1-4,6,30}.
 - Nebulización Continua vs Intermitente: No existe diferencia demostrada hasta el momen-

to entre estos dos métodos. Por ello la escogencia de uno de ellos debe basarse en consideraciones logísticas de cada institución^{1-4,6,29,30}.

b. Inhaladores de Dosis Medida (IDM): constan de un reservorio lleno de droga, de aluminio, presurizado y un disparador. El tamaño inicial del aerosol es relativamente grande, mayor de 30 micras. El tamaño disminuye en la medida que el propelente se evapora. Cada disparo aporta un volumen fijo de 25 a 100 microlitros equiparable a un volumen de aerosol de 15-20cc. El IDM ofrece velocidades de 10-100m/s, mientras que los nebulizadores producen aerosoles con menores velocidades y dependen del flujo inspiratorio del aerosol. Flujos rápidos aumentan el depósito en la vía aérea superior por impactación inercial. Flujos lentos reducen el depósito proximal y favorecen la llegada a vía aérea distal. Flujos más rápidos (0,5-2L/s) pueden ser necesarios para que algunos sistemas de polvo seco puedan disgregarse y dispersar el polvo. Pueden usarse durante la espiración, de manera que el aerosol sea transportado al paciente en la siguiente respiración. Sin embargo, algunos autores han sugerido que sincronizando el disparo con la inspiración, mejora el aporte de aerosol en una tercera parte^{1-4,6,30}. Los factores que afectan la eficiencia del IDM son^{1-4,6,30}:

- Separación de la droga y propelente: Esto se limita revolviendo y calentando el IDM.
- Temperatura: Revolver y calentar el IDM en las manos facilita la eficiencia.
- Volumen: Menor dosis aportada cuando se está acabando el volumen del reservorio. Por ello solo deben usarse el número de dosis especificado por el fabricante.
- Posición: Siempre debería usarse con el reservorio arriba y el disparador abajo.
- Espaciador o Aerocámara: Se ha reportado una satisfactoria respuesta clínica con IDM más espaciador, con dosis tan bajas como 4 puff de salbutamol¹⁰, mientras que con un adaptador en codo, sin espaciador, no se logra respuesta luego de 100 puff de salbutamol⁷. El espaciador sirve para reducir la velocidad de la dosis y la MMAD. Los factores que afectan su eficiencia son: Tamaño, forma y duración de uso.

- Posición del NPV o IDM en el circuito^{1,2,24,26,30-34}: Lo ideal es a 25-30 cm del paciente.
 - Tiempo de disparo del IDM^{1,2,30-36}: Generalmente se recomienda ofrecer el aerosol durante la inspiración. Ofrecer el aerosol al comienzo pone más aerosol al frente para una más profunda penetración (aunque regiones con cierre de la vía aérea al comienzo de la inspiración pueden no recibir tal carga de aerosol). En contraste, ofrecer el aerosol tardíamente pone al aerosol detrás de la respiración ofrecida a las unidades de llenado tardío.
3. Vía aérea artificial: Es considerado el mayor impedimento para la llegada del aerosol al tracto respiratorio inferior. Actúa como el sitio primario de impactación del aerosol removiendo una gran parte del mismo en función de la longitud y los ángulos del circuito. Incluye: Pieza en Y, Codo del conector, Tubos corrugados.
- a. Tubo Endotraqueal^{1-4,6,29,37-39}:
- Resistencia de la vía aérea: Bajo condiciones de flujo laminar la resistencia de la vía aérea es proporcional a l/r^4 , mientras que cuando el flujo es turbulento es proporcional a l/r^5 . Así, la resistencia de un tubo de 6mm de diámetro es 4.2 veces mayor que la de un tubo de 8mm³⁰. El diámetro reducido de los tubos así como los altos flujos inspiratorios empleados en ventilación mecánica, predisponen a flujos turbulentos y a altas resistencias de la vía aérea en estos casos. Estos dos factores se potencian y llevan a que una importante cantidad de aerosol se quede en el tubo. Wright encontró que la resistencia al flujo dentro de un tubo endotraqueal de 8mm de diámetro era 2-2.5cmH₂O mayor que la normal³⁰.
 - Tamaño del tubo: El depósito de aerosol es mucho más alto en el tubo orotraqueal mientras menor sea su diámetro. Sin embargo, es obvio que el flujo inspiratorio y la distribución de partículas dentro del aerosol tienen una mayor influencia en el aporte de aerosol que el tamaño del tubo por sí mismo. Por otro lado, el tipo de nebulizador usado tiene mayor influencia que el tamaño del tubo¹⁷. Si bien el tamaño incide su efecto es variable y hay otros factores que parecen tener mayor impacto sobre el depósito de aerosol.

- Material del tubo orotraqueal: El material usado (Cloruro de Polivinilo o silicona) en la manufactura del tubo de traqueostomía puede alterar el depósito de aerosol en las paredes internas del tubo. Hasta el momento no se ha investigado la influencia del tipo de material del tubo o de su diseño sobre el depósito del aerosol dentro de las vías aéreas artificiales.
 - Carga electrostática del tubo orotraqueal: Generalmente son de PVC. Rígidos inicialmente para facilitar la inserción, pero luego se tornan blandos con la temperatura corporal. La carga electrostática de estos tubos atrae las partículas de aerosol. Al compararlos con tubos secos, los tubos orotraqueales lavados permitían ofrecer mayor cantidad de aerosol. Se requieren investigaciones para determinar la cantidad de aerosol perdida por la carga electrostática dentro del tubo^{1-4,30}.
 - Espacio muerto extra-torácico: Normalmente es de 75cc y se reduce a 60cc cuando se usa un tubo orotraqueal de 25cm de largo y 8mm de diámetro. Esto reduce la cantidad de droga que llega a la vía aérea distal^{1-3,30}.
- b. Colocación del IDM: Cuando el IDM se coloca directamente al tubo orotraqueal, el 90% de la droga se deposita en el tubo y en el adaptador. Esta cantidad se reduce al mínimo cuando se coloca un espaciador a una importante distancia de la Y. Por otro lado, una alta proporción del aerosol se pierde en el tubo cuando se aplica en un circuito de ventilador con humidificador. Esto se reduce al mínimo con un circuito seco^{25,26}. Una importante proporción del aerosol se pierde en el circuito humidificado.
- c. Presencia de ángulos en el circuito (codos de 90 grados, tubos flexibles):
- d. Humedad relativa de los gases: En el curso de un día, el tracto respiratorio pierde aproximadamente 1470 Joules de calor y 250 cc de agua. Se trata de una pérdida neta del escape de vapor de agua en los gases espirados¹⁻².
- La eficiencia de la vía aérea superior es tal que, aún en circunstancias extremas, el aire que pasa a través de la nasofaringe tiene una humedad relativa cercana a 100% y una temperatura de 29-32 grados centígrados. Cerca de la carina la temperatura ya se hace de 32 a 34 grados². El punto en el cual los gases adquieren las condiciones alveolares ideales (temperatura de 37 grados y humedad relativa del 100%) se denomina como Punto de Saturación Isotérmica². En condiciones normales este punto se encuentra en los bronquios de 4-5 generación². Por encima de este punto el tracto respiratorio actúa eficientemente añadiendo calor y humedad a la inspiración y conservando el calor y la humedad durante la espiración. Por debajo de este punto la temperatura y el contenido de agua permanecen constantes². Todos estos mecanismos de humidificación y calentamiento se pierden en el paciente con vía aérea artificial y es por ello que se emplean sistemas de humidificación y calentamiento. Sin embargo, la humedad en el circuito tiende a producir incremento en el tamaño de partículas y reducción del aporte de aerosol^{2,33-36}.
- e. Densidad de los gases inspirados: Usar una mezcla de 80% de Helio y 20% de oxígeno incrementa en 50% la cantidad de aerosol que se deposita en el árbol respiratorio inferior.
- f. Presencia de humidificación pasiva: El circuito del ventilador no tiene humedad cuando se emplea un humidificador pasivo. Sin embargo, actúa como un filtro removiendo las partículas de aerosol. En el caso de un NPV, la nebulización puede resultar en oclusión del humidificador. Por ello debe removerse durante la nebulización^{1-4,6,10,30}.
- g. Espaciador: La presencia de aerocámara o espaciadores mejora el aporte de aerosoles al pulmón en el caso de los IDM pero solo produce una marginal mejoría cuando se emplean NPV^{1-4,6,10}.
4. Factores relacionados con el ventilador^{35,36}:
- a. Modo ventilatorio: Cuando el volumen del paciente es suficiente, las respiraciones espontáneas permiten mayor depósito de aerosol al pulmón si se comparan con respiraciones mandatorias, ofrecidas por el ventilador.
 - b. Volumen corriente: En adultos un VC > 500cc mejora el depósito de aerosol.
 - c. Frecuencia respiratoria: Altera el depósito de aerosoles al variar el flujo y el tiempo inspiratorio.
 - d. Tiempo Inspiratorio: La prolongación de este tiempo aumenta el aporte de aerosol.

- e. Forma de la onda de flujo Inspiratorio: A pesar de sofisticados algoritmos en algunos ventiladores, la duración del flujo del nebulizador cambia con la forma de onda del flujo inspiratorio. La activación de un nebulizador es diferente de un fabricante a otro. En algunos casos, solo respiraciones mandatorias permiten el inicio del nebulizador. En otros, cada respiración dispara el flujo del nebulizador. Por otro lado, el flujo continuo de un nebulizador, aportado por un flujómetro externo, puede dificultar el disparo del ventilador y el monitoreo de volumen. Además, puede prevenir el disparo del ventilador obligando al paciente a incrementar el esfuerzo para vencer tanto el flujo continuo del ventilador como el flujo continuo externo. Este flujo adicional pasa por el transductor espiratorio haciendo que el ventilador sobreestime el volumen corriente actual.
- f. Presencia de flujo continuo: Cuando se usan sistemas disparados por flujo, un flujo continuo de gas de 2-30L/min puede viajar a través del circuito. Este, aumenta el aerosol lavado a través del circuito. Cuando se usa NPV, el flujo continuo debería evitarse. Cuando se usa IDM, el disparo debe sincronizarse con la inspiración.

5. Factores relacionados con la droga^{29,37-39}:

- Dosis
- Partícula
- Duración de acción.

6. Factores relacionados con el paciente:

- Severidad de la obstrucción.
- Mecanismo de obstrucción: Moco, broncoespasmo, mecánica.
- Presencia de hiperinflación dinámica.
- Asincronía paciente/ventilador.

Así, regiones con pobre ventilación, por obstrucción del flujo o baja distensibilidad recibirán un menor volumen de aerosol. Además, ángulos en la vía aérea, tapones de moco, etc reducirán el aporte de aerosol. En contraste, unidades con alta distensibilidad recibirán mayor aerosol. Aporte y depósito de aerosol pueden relacionarse pero no siempre directamente, así, regiones con flujos lentos pueden tener aporte disminuído pero mayor depósito por sedimentación y difusión.

MANIOBRAS PARA INCREMENTAR EL DEPÓSITO DE AEROSOL EN PACIENTES EN VENTILADOR^{1-4,6,30,40-50}:

- Bajos Flujos Inspiratorios: Usando flujos desacelerantes en vez de onda cuadrada.
- Volúmenes corrientes > 500cc.
- Incremento de la fase inspiratoria.
- Inspiración espontánea a través del circuito es mejor que los modos asistidos, controlados o que la presión soportada³⁶.
- Incrementar la dosis de broncodilatador para reducir la pérdida por la humidificación. Esta medida es recomendada más que retirar la humidificación, aún sabiendo que la humidificación reduce el depósito de aerosol hasta en un 40%^{33,36}.
- Colocar el nebulizador a 25-30cm del tubo endotraqueal^{15,16,28}. Igualmente, deben retirarse las narices artificiales cuando se estén empleando⁵¹.
- Coordinar la generación de aerosol con el disparo del ventilador, cuando se inicie el flujo inspiratorio de gas³¹.

COMPLICACIONES O RIESGOS DE AEROSOLTERAPIA EN VENTILADOR:

- Alterar la pausa inspiratoria o la pausa espiratoria⁴¹⁻⁴⁵.
- Dosificación inadecuada por mala escogencia del tipo de aerosol, dosis, método, etc⁷.
- Alteraciones al ventilador: Los adaptadores o el espaciador pueden alterar la sensibilidad del ventilador y/o de su sistema de alarmas. En este caso al paciente le puede quedar difícil disparar la sensibilidad del ventilador ocasionando hipoventilación. Igualmente puede arriesgar la integridad del circuito por disfunción del equipo de aerosolterapia^{46,47}.
- Toxicidad por las drogas: Hipopotasemia y/o arritmias⁴⁷⁻⁵⁰.
- Lesión de la vía aérea: La droga, los propelentes o el frío y la sequedad del gas pueden producir broncoespasmo y/o irritación de la vía aérea⁴⁷⁻⁵⁰. La colocación de catéteres al final del tubo orotraqueal para incrementar la eficiencia del

aerosol puede producir inflamación necrotizante o ulceración de la mucosa²⁹.

- Un reporte anecdótico describió la toxicidad cardíaca debida a los fluorocarbonos usados como propelentes en los IDM⁴⁸. En la práctica clínica esto no se presenta dada la corta vida media de estas sustancias, menor de 40 segundos⁵⁰.
- Dada la gran cantidad de droga exhalada por el paciente y que puede depositarse en los neumotacografos o transductores del ventilador alterando su exactitud se recomienda la colocación de filtros en el asa espiratoria.

TÉCNICA PARA NEBULIZAR DURANTE VENTILACIÓN MECÁNICA^{1-3,6,30,50}:

- Coloque la droga y el diluyente en nebulizador: 4-6cc.
- Coloque el nebulizador aproximadamente a 25-35cm del paciente (el circuito actúa como espaciador).
- Flujo de gas del nebulizador a 6-8 L/min, en forma continua o intermitente.
- Ajuste el Volumen Corriente a 500 ; Flujo Inspiratorio para lograr $Ti/Ttot > 0.3$.
- Si se usa un nebulizador externo, ajuste el volumen minuto.
- Retire cualquier flujo continuo a través del ventilador.
- Retire el humidificador pasivo
- Evalúe la función del nebulizador durante el tratamiento.
- Remueva el nebulizador del circuito cuando la medicación se acabe.
- Restituya los parámetros ventilatorios previos.
- Monitorice los efectos de la aerosolterapia.

TÉCNICA PARA USAR IDM DURANTE VENTILACIÓN MECÁNICA^{1-3,6,30,50}:

- Elija un apropiado espaciador.
- Ajuste VC > 500cc; Flujo Inspiratorio para lograr un $Ti/Ttot > 0,3^*$
- Garantice que la respiración del ventilador esté sincronizada con el esfuerzo inspiratorio del paciente.

- Caliente, mueva y frote el IDM vigorosamente.
- Retire el humidificador pasivo.
- Inserte el IDM en la inhalocámara cilíndrica localizada en el asa inspiratoria proximal a la Y.
- Dispare el IDM sincrónicamente con la aparición de la inspiración del ventilador.
- Permita una exhalación pasiva.
- Repita todo el proceso a intervalos de 20-60 segundos hasta lograr la dosis deseada**

*Se puede hacer con Presión Control ofreciendo un VC > 500cc.

**Un promedio de 7 puff se convierte en un tiempo de tratamiento de 2-3 minutos.

De las drogas empleadas para aerosolterapia las más usadas son los broncodilatadores. Estos han demostrado ser efectivos en adultos, niños y neonatos en ventilación mecánica⁶⁻²². Los anticolinérgicos y beta miméticos que han sido evaluados en tales estudios incluyen: Isoproterenol, Isoetarina, Metaproterenol, Fenoterol, Salbutamol, Bromuro de Ipratropium.

SIMPATICOMIMÉTICOS: Son los broncodilatadores más usados. La mayoría de los estudios han demostrado una mejoría de la respuesta, evidenciada por la presión en la vía aérea. Sin embargo, se trata de estudios generalmente pequeños (7-20 pacientes), que incluyen pacientes con EPOC, SDRA o condiciones diversas. Además la dosis de beta-agonistas varió de 0.2-3mg. Se ha demostrado que sin espaciador, dosis tan altas como 100 puff (90microgramos/puff de salbutamol) no tuvieron efecto alguno; con espaciador se ha reportado que 4 puff era la mejor dosis⁷. Tomadas en conjunto, las observaciones de estos estudios permiten sugerir que la técnica de la nebulización, la medición de la respuesta y las características de la enfermedad de la población estudiada, deben ser consideradas al evaluar los resultados. Además debe evaluarse individualmente el efecto deseado (reducción de la presión en la vía aérea) y las reacciones adversas (taquicardia, etc) para definir la utilidad o eficacia de la droga^{1-3,30,50-56}.

ANTICOLINÉRGICOS: El Bromuro de Ipratropium tiene una amplia ventana terapéutica. Sin embargo, dada la demora en la aparición de su efecto broncodilatador es droga de segunda elección. Existen reportes de respuesta adecuada en la pre-

sión de la vía aérea 30-60 minutos después de aplicar 0.04mg de ipratropium en EPOC^{1-3,30,50}.

INDICACIONES PARA EL USO DE BRONCODILADORES EN PACIENTES EN VENTILADOR^{1-4,30,50-56}

1. Respuesta previa demostrada a broncodilatadores.
2. Auto-PEEP no resuelto después de implementar las siguientes medidas:
 - a- Reducir la Frecuencia Respiratoria.
 - b- Incrementar el Flujo Inspiratorio.
 - c- Reducir la relación Ti/Te.
3. Aumento de la Resistencia de la vía aérea demostrado por:
 - a- Aumento de la Presión Pico y de la diferencia con la Presión meseta.
 - b- Sibilancias o ruidos respiratorios reducidos.
 - c- Tirajes esternales o intercostales.
 - d- Asincronía paciente-ventilador.

MONITOREO DE LA RESPUESTA BRONCODILADORA EN VENTILADOR:

1. Observación del paciente:
 - a. Apariencia general: La existencia de temblor como predictor de sobredosis.
 - b. Uso de músculos accesorios.
 - c. Asincronía paciente-ventilador.
 - d. Auscultación del paciente: Sibilancias y/o reducción de ruidos respiratorios. "La auscultación es una forma valiosa y barata de determinar la efectividad de terapia broncodilatadora"^{1-4,6,30}.
2. Síntomas del paciente
 - a. Mejoría de la disnea
3. Signos vitales
4. Cambios en la SaO₂
5. Cambios en las variables ventilatorias
 - a- Diferencia de P_{insp}-P_{plat}

- b- Reducción del auto-PEEP.
 - c- Flujo espiratorio, pendiente flujo-volumen.
 - d- Resistencia inspiratoria y espiratoria: Cambios en la resistencia inspiratoria mínima y/o en la resistencia inspiratoria máxima están siendo usados como herramientas en investigación¹⁰.
6. Cambios en la tolerancia al ejercicio.
 7. Respuesta subjetiva.
 8. Aclaramiento en el esputo
 9. Cambios en los gases arteriales.
 10. Respuesta adversa a la droga.

La medición de la respuesta al broncodilatador no es fácil ya que las maniobras de espiración forzada no son posibles en la mayoría de casos.

Se puede obtener evidencia de broncodilación al evidenciar una reducción de la resistencia de la vía aérea calculada al efectuar rápidas oclusiones de la vía aérea a flujos de inhalación constante⁵⁰⁻⁵⁶.

La presión de oclusión de la vía aérea produce una inmediata caída en la presión de la vía aérea (Presión Pico) a una menor presión inicial (Presión Inicial). La presión luego se reduce gradualmente hasta lograr una meseta después de 3-5 segundos (Presión Plateau). El valor de Presión Inicial puede ser extrapolado al extender la pendiente de la presión de la vía aérea. Por este método la RESISTENCIA INSPIRATORIA MÁXIMA O TOTAL puede ser dividida en^{1-4,6,30,50-52}:

1. Resistencia Inspiratoria Mínima (RsMin), la cual refleja la resistencia de la vía aérea y
2. Resistencia Adicional Efectiva (D Rs). La DRs representa dos fenómenos:
 - a. Constantes de tiempo no homogéneas dentro del pulmón.
 - b. Comportamiento visco elástico o el stress de relajación del tejido pulmonar

La mecánica respiratoria puede calcularse así:

$$Rs \text{ Máxima} = (P_{\text{pico}} - P_{\text{plat}}) / \text{Flujo aéreo}$$

$$Rs \text{ Mínima} = (P_{\text{pico}} - P_{\text{platinicial}}) / \text{Flujo aéreo}$$

$$\text{DeltaResistencia (Resistencia efectiva)} = Rs \text{ Máxima} - Rs \text{ Mínima}$$

Distensibilidad del sistema respiratorio= Volumen Corriente/(Pplat-PEEPi)

Los cambios en la resistencia de la vía aérea se deben a reducción en la Rs Mínima, sin aparente efecto sobre el Delta de Resistencia.

La disminución en la Rs Mínima con broncodilatadores y su rápida aparición de acción refleja el efecto relajante de estas drogas sobre el músculo liso bronquial.

El tiempo espiratorio pico, el flujo espiratorio medio y el flujo espiratorio pico se determinan usando las gráficas ventilatorias.

El tiempo espiratorio activo se deriva de la escala de flujo-tiempo. La porción activa del flujo espiratorio se mide pre y post broncodilatador. Los flujos medio y pico se determinan de la escala de flujo-tiempo y de la pendiente volumen-tiempo.

El auto-PEEP se mide usando la pausa al final de la espiración.

Hay varios textos y recomendaciones de fabricantes que discuten los cambios potenciales en el tiempo espiratorio activo y en los flujos pico y medio. Sin embargo, no hay estudios que demuestren estos cambios en pacientes en ventilación mecánica^{3,4}.

En el único estudio publicado sobre el uso de las pendientes de flujo-volumen espiratorio, el asa del flujo durante el último 50% del volumen espirado (SF50, en inglés) fue calculado. En ese estudio se concluyó que las pendientes de flujo-volumen espiratorias pueden ser usadas para medir la obstrucción del flujo aéreo en ventilación mecánica de pacientes con EPOC⁵.

Estudios evaluando el efecto de beta-2 en aerosolterapia en ventilación mecánica: Se trata de estudios de 7-20 pacientes, generalmente con Asma, EPOC, SDRA. La mayoría han demostrado efectos benéficos^{1-4,6,50-61}.

Autor	Pacientes	Patología	Droga	Equipo	Desenlaces
Mouloudi	12	EPOC	Salmeterol	IDM	Resistencia y Distensibilidad sin cambios
Fink	10	Generales	Albuterol		> depósito con < volumen inspiratorio, > Ti/Ttot
Marik	30		Albuterol	Aerovent	Más de 10 puff no sirven
Manthous	10		Albuterol	Espaciador	Redujo R y PEEPi.
Dhand	7	EPOC	Albuterol	IDM	> depósito pulmonar
Hess	In vitro		Beclometasona	Espaciador	> depósito con circuito seco, aumento Ti y del Ti/Ttot
Fink	In vitro		Albuterol	Espaciador	> 8 puff no redujo R
Dhand	12	EPOC	Albuterol	Espaciador	Niveles similares en ventilador o sin el
Duarte	10	Sanos	Albuterol	NPV	
Manthous	10	Resistencia alta	Albuterol	Espaciador	Titular albuterol
Waugh	7	EPOC-ASMA	Albuterol	Espaciadores	No diferencia
Harvey	7	POP	Tecneccio	NUS	Nebulizador ultrasónico mejor

Autor	Pacientes	Patología	Equipo	Desenlaces
Mouloudi	12	EPOC	IDM	Resistencia y Distensibilidad sin cambios
Fink	10	Generales		> deposito con < volumen inspiratorio, > Ti/Ttot
Marik	30		Aerovent	Más de 10 puff no sirven
Manthous	10		Espaciador	Redujo R y PEEPi.
Dhand	7	EPOC	IDM	> depósito pulmonar
Hess	In vitro		Espaciador	> depósito con circuito seco, aumento Ti y del Ti/Ttot
Fink	In vitro		Espaciador	> 8 puff no redujo R
Dhand	12	EPOC	Espaciador	Niveles similares en ventilador o sin el
Duarte	10	Sanos	NPV	
Manthous	10	Resistencia alta	Espaciador	Titular albuterol
Waugh	7	EPOC-ASMA	Espaciador	No diferencia
Harvey	7	POP	NUS	Nebulizador ultrasónico mejor

Hasta el momento, ningún estudio ha recomendado el uso de adaptadores o uso directo en línea de IDM^{1-6,10,30,50-52}.

Marik demostró que IDM más espaciador es un método altamente efectivo y que los adaptadores en ángulo recto no deberían usarse dada la baja biodisponibilidad de droga⁵².

La combinación de IDM y espaciadores permiten un aporte de aerosol de 4 a 6 veces mayor que el IDM colocado directamente en el tubo orotraqueal^{1-4,6,30,50-61}.

De los estudios se concluye que el número promedio de puff es de 7, con un rango de 4-10 puff^{1-4,6,30,50-61}.

En una revisión sistemática de la literatura, avalada por la Librería Cochrane, se reportaron 152 publicaciones sobre beta-agonistas inhalados para pacientes asmáticos en ventilador. La mayoría eran estudios con pocos pacientes y con limitaciones

metodológicas. Solo 4 estudios clínicos controlados cumplieron criterios para ser evaluados⁵⁷.

En esta publicación se concluyó que no hay datos de estudios clínicos controlados que provean evidencia a favor o en contra de usar beta-2 agonistas en asmáticos intubados o en ventilación mecánica⁵⁷.

Teniendo esto en cuenta, ¿Se debería dejarse de usar estas drogas?

La respuesta es: NO, así como pueden usarse estos resultados para dar el argumento anterior, podría afirmarse que no existe suficiente evidencia para establecer con seguridad la utilidad o no de estas drogas y dada su reconocida actividad debe considerarse su uso racional, en espera de resultado de grandes estudios multicéntricos.

ANTIINFLAMATORIOS:

Hasta el momento, con los datos existentes de los escasos estudios realizados, se concluye que el uso de corticoides inhalados en ventilación mecánica no está indicado. Una excepción sería pacientes que requieren esteroides de mantenimiento y que están en ventilador por otras razones diferentes a falla respiratoria. En estos casos podrían aplicarse a través del tubo orotraqueal. Sin embargo, no existen estudios que avalen esta práctica^{1-4,6,30,50}.

Una revisión sistemática de la literatura en neonatos reportó 8 estudios que evaluaron el impacto de los esteroides en prevenir la enfermedad pulmonar crónica. En tal revisión concluyeron que no hay evidencia que la temprana administración (primeras 2 semanas de vida) de esteroides inhalados a neonatos pretérminos en ventilación mecánica sea eficaz en reducir la incidencia de Enfermedad Pulmonar Crónica⁶².

ANTIBIÓTICOS:

Una revisión de los 12 estudios evaluando la utilidad de antibióticos en aerosol en pacientes con fibrosis quística, concluyó que son útiles como terapia preventiva y de mantenimiento. Por el contrario, en pacientes en ventilación mecánica, los antibióticos no han sido efectivos y se asocian con consecuencias adversas (resistencia bacteriana, aumento de mortalidad, etc)^{1-3,6,30,50}.

Los factores que afectan el aporte de antibióticos en aerosol son:

1. Paciente: FR, VC, duración de la respiración, pausa inspiratoria y enfermedad de base.

2. Método de aerosolización: Nebulizador jet o ultrasónico.

3. Propiedades físicas del antibiótico: Concentración, susceptibilidad a la oxidación, tensión superficial, pH, Viscosidad, Osmolaridad.

La utilidad clínica de los antibióticos en aerosol, en otras situaciones diferentes a la terapia preventiva de pacientes con fibrosis quística, no está demostrada^{1-4,6,30,50,63}.

Varios estudios, especialmente con aminoglucósidos nebulizados, han demostrado que las concentraciones alveolares del antibiótico son ideales y que logran erradicar bacterias tan agresivas como *Pseudomona*, *Serratia* y *Enterobacter*^{63,64}. Sin embargo, su eficacia en términos de desenlaces clínicos, en el tratamiento de pacientes, críticos está por demostrarse^{63,64}.

RIBAVIRINA:

Está justificado su uso en niños con alto riesgo de infecciones fatales por Virus Sincitial Respiratorio (Prematuros, inmunosuprimidos, cardiopatías congénitas o enfermedad pulmonar de base)³.

DEOXIRIBONUCLEASA (DNA) HUMANA RECOMBINANTE:

Mejora dramáticamente las propiedades viscoelásticas de las secreciones purulentas respiratorias. Ha demostrado su eficacia en paciente con fibrosis quística con moderada (CVF > 40% de la predicha) y avanzada enfermedad (CVF < 40%). Hasta el presente no está claro si este aerosol puede ser efectivo en pacientes con otras formas de alteraciones inflamatorias de las vías aéreas³.

SURFACTANTE:

Es benéfico en neonatos con membrana hialina^{1-4,6}. En adultos hasta el momento no está justificado su uso^{3,65-67}. Nuevas preparaciones y nuevas formas de administrarlo están siendo evaluadas dado que se ha planteado que, hasta el momento no se ha logrado llevar a la vía aérea distal suficiente cantidad de dosis de surfactante en aerosol, en adultos con SDRA, para obtener los excelentes resultados que se han visto en neonatos⁶⁵.

ÓXIDO NITRICO:

A pesar de su utilidad en mejorar variables fisiológicas en pacientes con SDRA, estudios en fase II y III no han demostrado repercusión sobre desen-

laces clínicos importantes (mortalidad, estancia hospitalaria, etc), hasta el momento, por ello su uso rutinario no se recomienda^{65,68-70}. Existe creciente literatura apoyando el uso de Óxido Nítrico en la evaluación y tratamiento de la Hipertensión Pulmonar asociada a Cardiopatías Congénitas, Cirugía Cardiovascular, Trasplante cardiaco o pulmonar, en el manejo del perioperatorio de Hipertensión Pulmonar⁷¹.

OTRAS DROGAS:

Amilorida, N-acetilcisteína para mejorar las propiedades viscosas del moco no han demostrado eficacia que justifique su uso rutinario. Igual cosa puede decirse de drogas como la súper oxido dismutasa del manganeso para la Lesión Pulmonar Aguda, Anfotericina aerosolizada para infecciones micóticas, Ciclosporina para evitar el rechazo al trasplante pulmonar³.

Una reciente revisión de la literatura de la Librería Cochrane reportó que en niños > 3 semanas, con Enfermedad Pulmonar, una simple dosis de Furosemida nebulizada de 1mg/kg puede mejorar transitoriamente la mecánica pulmonar⁷². Sin embargo, no hay suficiente información disponible para medir el efecto de la administración crónica de furosemida nebulizada⁷².

El uso de sistemas de aerosol es mucho más frecuente para enfermedades pulmonares como EPOC, Asma, Fibrosis quística, SDRA e Infecciones Respiratorias. Sin embargo, cada vez se aprovecha más la extensa área de intercambio que ofrece el pulmón para dar drogas en enfermedades tan diversas como Ca de seno, Ca de próstata, Infertilidad, Postmenopausia, Trasplante pulmonar, Dolor crónico, Alteraciones hipofisarias, Diabetes, etc⁷³.

Se requieren estudios controlados, con gran número de pacientes que permitan determinar con certeza⁷⁴:

1. ¿Cuál es el método más efectivo de aerosolterapia?
2. ¿Cuál es la dosis óptima y la frecuencia?
3. ¿Es mejor la aerosolterapia continua o la intermitente?
4. ¿La aerosolterapia mejora los desenlaces clínicos?

BIBLIOGRAFÍA

1. Nilsestuen J, Fink J, Hess D, Volpe J: Selection of device, administration of bronchodilator, and evaluation of response to therapy in mechanically ventilated patients. *RespirCare* 1999;44:105-13.
2. Branson RD: Humidification and aerosol therapy during mechanical ventilation. In: MacIntyre NR, Branson RD: *Mechanical ventilation*. WB Saunders, Philadelphia 2001: 103-29.
3. Gunther KL, Dorinsky PM, Witek TJ: Pharmacology of respiratory drugs administered by aerosol during mechanical ventilation. In: MacIntyre NR, Branson RD: *Mechanical ventilation*. WB Saunders, Philadelphia 2001:269-282.
4. American Association for Respiratory Care. AARC Clinical practice guideline: selection of a device for delivery of aerosol to the lung parenchyma. *Respir Care* 1996;41(7):647-653.
5. Everard ML, Devadason SG, LeSouef PN. In vitro assessment of drug delivery through an endotracheal tube using a dry powder inhaler delivery system. *Thorax* 1996;51(1):75-77.
6. Gross NJ, Jenne JW, Hess D. Bronchodilator therapy. In: M.J. Tobin, editor. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. McGraw Hill Publishing Co., New York 1994:1077-1123.
7. Manthous, CA, Hall JB, Schmidt, GA, Wood LDH. Metered-dose inhaler versus nebulized albuterol in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1567-1570.
8. Manthous CA, Chatila W, Schmidt GA, Hall JB. Treatment of bronchospasm by metered-dose inhaler albuterol in mechanically ventilated patients. *Chest* 1995;107:210-213.
9. Dhand R, Jubran A, Tobin MJ. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit. Care Med* 1995;151:1827-1833.
10. Dhand R, Duarte AG, Jubran A, Jenne JW, Fink JB, Fahey PJ, Tobin MJ. Dose response to bronchodilator delivered by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:388-393.
11. Gay PC, Rodarte JR, Tayyab M, Hubmayr RD. Evaluation of bronchodilator responsiveness in mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis* 1987;136:880-885.
12. Gay PC, Patel HG, Nelson SB, Gilles B, Hubmayr RD. Metered dose inhalers for bronchodilator delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Chest* 1991;99:66-71.
13. Wegener T, Wretman S, Sandhagen B, Nystrom S-O. Effect of ipratropium bromide aerosol on respiratory function in patients under ventilator treatment. *Acta Anesthesiol Scand* 1987;31:652-654.
14. Fernandez A, Lazaro A, Garcia A, Aragon C, Cerda E. Bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease on mechanical ventilation: utilization of metered-dose inhalers. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:164-168.
15. Fresoli RP, Smith RM, Young JA, Gotshall SC. Use of aerosol isoproterenol in an anesthesia circuit. *Anesth Analg* 1968;47:127-132.
16. Gold, MI. Treatment of bronchospasm during anesthesia. *Anesth Analg* 1975;54:783-786.
17. Sprague DH. Treatment of intraoperative bronchospasm with nebulized isoetharine. *Anesthesiology* 1977;46:222-224.

18. Bernasconi M, Brandolese R, Poggi R, Manzin E, Rossi A. Dose-response effects and time course of effects of inhaled fenoterol on respiratory mechanics and arterial oxygen tension in mechanically ventilated patients with chronic airflow obstruction. *Intensive Care Med* 1990;16:108-114.
19. Wilkie RA, Bryan MH. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease. *J Pediatr* 1987;111:278-282.
20. Motoyama EK, Fort MD, Klesh KW, Mutich RL, Guthrie RD. Early onset of airway reactivity in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:50-57.
21. Denjean A, Guimaraes H, Migdal M, Miramand JL, Dehann M, Gaultier C. Dose-related bronchodilator response to aerosolized salbutamol (albuterol) in ventilator-dependent premature infants. *J Pediatr* 1992;120:974-979.
22. Newman SP. Therapeutic aerosol deposition in man. In Moren F, Dolovich MB, Newhouse MT, Newman SP, editors. *Aerosols in Medicine*. 2nd revised edition. Elsevier. Amsterdam 1993: 375-399.
23. Fuller HD, Dolovich MB, Posmituck G, Wong W, Pack, Newhouse MT. Pressurized aerosol versus jet aerosol delivery to mechanically ventilated patients: comparison of dose to the lungs. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:440-444.
24. Thomas SHL, O'Doherty MJ, Fidler HM, Page CJ, Treacher DF, Nunan TO. Pulmonary deposition of a nebulized aerosol during mechanical ventilation. *Thorax* 1993;48:154-159.
25. MacIntyre NR, Silver RM, Miller CW, Schuler F, Coleman ER. Aerosol delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1985;13:81-84.
26. O'Riordan TG, Palmer LB, Smaldone GC. Aerosol deposition in mechanically ventilated patients: optimizing nebulizer delivery. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:214-219.
27. Fok TF, Monkman S, Dolovich M, Gray S, Coates G, Paes B, et al. Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonol* 1996;21:301-309.
28. Fuller HD, Dolovich MB, Turpie FH, Newhouse MT. Efficiency of bronchodilator aerosol delivery to the lungs from the metered dose inhaler in mechanically ventilated patients: a study comparing four different actuator devices. *Chest* 1994;105:214-218.
29. Crogan SJ, Bishop MJ. Delivery efficiency of metered dose aerosols given via endotracheal tubes. *Anesthesiology* 1989;70:1008-1010.
30. Dhand R. Special problems in aerosol delivery: Artificial airways. *RespirCare* 2000;45:636-45
31. O'Riordan TG, Greco MJ, Perry RJ, Smaldone GC. Nebulizer function during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1117-1122. 30
32. O'Doherty MJ, Thomas SHL, Page CJ, Treacher DF, Nunan TO. Delivery of a nebulized aerosol to a lung model during mechanical ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer type, position, and volume of fill. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:383-388. 31
33. Diot P, Morra L, Smaldone GC. Albuterol delivery in a model of mechanical ventilation: comparison of metered-dose inhaler and nebulizer efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1391-1394. 32
34. Hughes JM, Saez J. Effects of nebulizer mode and position in a mechanical ventilator circuit on dose efficiency. *Respir Care* 1987;32:1131-1135. 33
35. McPeck M, O'Riordan TG, Smaldone GC. Predicting aerosol delivery to intubated patients: influence of choice of mechanical ventilator on nebulizer efficiency. *Respir Care* 1993;38:887-895. 34
36. Fink JB, Dhand R, Duarte AG, Jenne JW, Tobin MJ. Deposition of aerosol from metered-dose inhaler during mechanical ventilation: an in vitro model. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:382-387. 35
37. Bishop MJ, Larson, RP, Buschman DL. Metered dose inhaler aerosol characteristics are affected by the endotracheal tube actuator/ adapter used. *Anesthesiology* 1990;73:1263-1265. 36
38. Ahrens RC, Ries RA, Popendorf W, Wiese JA. The delivery of therapeutic aerosols through endotracheal tubes. *Pediatric Pulmonol*. 1986; 2:19-26. 37
39. Garner SS, Wiest DB, Bradley JW. Albuterol delivery by metered-dose inhaler with a pediatric mechanical ventilatory circuit model. *Pharmacotherapy* 1994;14:210-214. 38
40. Newhouse MT, Fuller HD. Rose is a rose is a rose? Aerosol therapy in ventilated patients: nebulizers versus metered dose inhalers- a continuing controversy (editorial). *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1444-1446. 39
41. Wollam PJ, Kasper CL, Bishop MJ, Pierson DJ. Prediction and assessment of bronchodilator response in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 1994;39(7):730-735. 40
42. Bates JHT, Milic-Emili J. The flow interruption technique for measuring respiratory resistance. *J Crit Care* 1991;6:227-238. 41
43. Bates JHT, Rossi A, Milic-Emili J. Analysis of the behaviour of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J Appl Physiol* 1985;58:1840-1848. 42
44. Jackson AC, Milhorn HT Jr, Norman JR. A reevaluation of the interrupter technique for airway resistance measurement. *J Appl Physiol* 1974;36:264-268. 43
45. Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:166-170. 44
46. Alvine GF, Rodgers P, Fitzsimmons KM, Ahrens RC. Disposable jet nebulizers: how reliable are they? *Chest* 1992;101:16-19. 45
47. Cameron D, Clay M, Silverman M. Evaluation of nebulizers for use in neonatal ventilator circuits. *Crit Care Med* 1990;18:866-870. 46
48. Beaty CD, Ritz RH, Benson MS. Continuous in-line nebulizers complicate pressure support ventilation. *Chest* 1989;96:1360-1363. 47
49. Silverglade A. Cardiac toxicity of aerosol propellants. *JAMA* 1972; 222:827-829. 48
50. Dhand R, Tobin MJ. Inhaled Bronchodilator Therapy in Mechanically Ventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med* Vol. 156. pp. 3-10, 1997
51. Op't Holt TB. Aerosol Therapy during mechanical ventilation. *AARC Times*. July 2000: 18-24
52. Marik P, Hogan J, Krikorian J. A comparison of bronchodilator therapy delivered by nebulization and metered-dose inhaler in mechanically ventilated patients. *Chest* 1999;115:1653-6.

53. Diot P, Morra L, Smaldone GC. Albuterol delivery in a model of mechanical ventilation: comparison of metered-dose inhaler and nebulizer efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1391-1394
54. Hindle M, Chrystyn H. Determination of the relative bioavailability of salbutamol to the lung following inhalation. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34:311-315
55. Jarvie DR, Thompson AM, Dyson EH. Laboratory and clinical features of self-poisoning with salbutamol and terbutaline. *Clin Chim Acta* 1987; 168:313-322
56. Duarte AC, Dhand R, Reid R, et al. Serum albuterol levels in mechanically ventilated patients and healthy subjects after metered-dose inhaler administration. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1658-1663
57. Jones A, Rowe B, Peters J, Camargo C, Hammarquist C. Inhaled beta-agonists for asthma in mechanically ventilated patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2001*. Oxford: Update Software.
58. Ballard RD, Bogin RM, Pak J. Assessment of bronchodilator response to a beta-adrenergic delivered from an ultrasonic nebulizer. *Chest* 1991;100(2):410-415.70
59. Thomas SHL, O'Doherty MJ, Page CJ, Treacher DF, Nunan TO. Delivery of ultrasonic nebulized aerosols to a lung model during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(4):872-877.
60. Pallares DE, Pilarski BR, Rodriguez JL, Leickly FE. A comparison of bronchodilator response to albuterol delivered by ultrasonic versus jet nebulization in moderate to severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77(4):292-297.
61. Holt WJ, Greenspan JS, Antunes MJ, Cullen JA, Spitzer AR, Wiswell TE. Pulmonary response to an inhaled bronchodilator in chronically ventilated preterm infants with suspected airway reactivity. *Respir Care* 1995;40(2):145-151.
62. Shah V, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn MS: Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2001*. Oxford: Update Software.
63. Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, O'riordan TG, Cuccia A: Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: Delivery and response(*Crit Care Med* 1998; 26:31-39).
64. Goldstein I, Wallet F, Robert J, Becquemin MH, Marquette CH-H, et al: Lung Tissue Concentrations of Nebulized Amikacin during Mechanical Ventilation in Piglets with Healthy Lungs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*2002;165:171-175
65. Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome.*New Engl J Med* 342:1334-49.
66. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:1417-21.
67. Fulkerson WJ, MacIntyre N, Stamler J, Crapo JD. Pathogenesis and treatment of the adult respiratory distress syndrome. *Arch Intern Med*1996;156:29-38.
68. Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*1993;328:399-405.
69. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Crit Care Med* 1998;26:15-23.
70. Payen D, Vallet B, Genoa Group. Results of the French prospective multicentric randomized double-blind placebo-controlled trial on inhaled nitric oxide in ARDS. *Intensive Care Med* 1999;25:Suppl:S166. abstract.
71. Hess D: Heliox and inhaled nitric oxide. In: MacIntyre NR, Branson RD: *Mechanical ventilation*. WB Saunders, Philadelphia 2001:454-80
72. Brion LP, Primhak RA, Yong W: Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2001*. Oxford: Update Software.
73. Fiel SB: History and Evolution of Aerosolized Therapeutics.Overview and Introduction. *CHEST* 2001; 120:87S-88S.
74. Manthous CA: Aerosols for the intubated. *Cultivating the rose*.*Chest*.1997;112:304



¡SE PUEDE LOGRAR!