



Consenso 2020 en Terapia Nebulizada en México

Consenso formal de expertos en terapia nebulizada en México

Formal consensus of experts in nebulized therapy in Mexico

Comité Ejecutivo y Grupo Nuclear

María del Carmen Cano-Salas,^{*,‡} Rafael Patricio Castañón-Rodríguez,^{*,‡,§}
Saraí del Carmen Toral-Freyre,^{*,‡,§} Héctor León-Molina,^{*,§,¶} Carlos García-Bolaños,^{*,||}
Marisol Arroyo-Hernández,^{**,§} Rogelio García-Torrentera,^{*,‡,§} Mayra Edith Mejía-Ávila,^{*}
Adrián Rendón,^{*} José Luis Mayorga-Butrón,^{†,§§} Mónica Baquero-Hoyos,^{†,§§}
Mario Rodríguez-Vega^{§§}

*Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, Ciudad de México, México;

‡Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas,
Ciudad de México, México;

§Asociación Mexicana de Terapia Respiratoria, Ciudad de México, México;
¶Práctica privada;

||Sociedad Mexicana de Pediatría, Ciudad de México, México;

**Instituto Nacional de Cancerología (INCan), Ciudad de México, México;

††Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México;

§§Ibero American Agency for Development and Assessment
of Health Technologies A2DAHT, Ciudad de México, México.

Correspondencia:

María del Carmen Cano-Salas

Neumóloga Pediatra. Jefa del Departamento de Formación de Posgrado, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER). Calzada de Tlalpan Núm. 4502, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, 14080, Tlalpan, Ciudad de México, México.

Tel: 55 5487-1700, ext. 5134.

Correo electrónico: carmencano09@gmail.com

Recibido: 26-11-2020; Aceptado: 07-12-2020.

Citar como: Cano-Salas MC, Castañón-Rodríguez RP, Toral-Freyre SC, León-Molina H, García-Bolaños C, Arroyo-Hernández M, et al. Consenso 2020 en Terapia Nebulizada en México. Consenso formal de expertos en terapia nebulizada en México. Neumol Cir Torax. 2021; 80 (Supl. 1): s6-s47. <https://dx.doi.org/10.35366/98506>

TERMINOLOGÍA

Aerosol. Es la suspensión de partículas líquidas o sólidas en un gas. El aerosol puede ser generado por un nebulizador de pequeño volumen (SVN), un inhalador de dosis medida presurizado (pIDM) o un inhalador de polvo seco (DPI).¹⁻³

Aerosolterapia. Es la entrega de partículas sólidas o líquidas en aerosol a la vía aérea con fines terapéuticos.³

Depósito pulmonar. Se define como la cantidad de partículas inhaladas que se entregan en el pulmón.^{3,4}

Depósito total. Es la cantidad de partículas inspiradas que se entregan en la vía aérea superior e inferior.⁴

Depósito regional pulmonar. Es la cantidad de partículas entregadas a una región específica en el pulmón, ya sea central, media o periférica.⁴

La mediana de la masa del diámetro aerodinámico (MMAD). La MMAD divide la masa de las partículas del aerosol por la mitad. El 50% de la masa de partículas tienen un diámetro mayor y el otro 50% de la masa de las partículas tienen un diámetro menor. El MMAD es medido por medio de un impactador de cascada.⁵

Desviación geométrica estándar (GSD). La GSD mide la dispersión del diámetro de una partícula y es la relación entre la mediana de ese diámetro y el diámetro a ± 1 desviación estándar (DE) desde la mediana del diámetro.⁵

Difusión. Se refiere al mecanismo de depósito de partículas menores a 0.5 micras que se entregan a la vía aérea por movimiento browniano.³

Dosis inhalada. Es la proporción de dosis emitida o nominal que se inhala.³

Heterodisperso. Un aerosol compuesto por partículas de diferentes tamaños.³

Ingrediente farmacéutico activo (API). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se establece como cualquier sustancia utilizada en un producto farmacéutico terminado (FPP o *Finished Pharmaceutical Product*, en inglés), que lleve como objetivo final el de desarrollar una actividad farmacológica o generar algún efecto directo en el

diagnóstico, tratamiento o prevención de una enfermedad en el paciente.⁶

Materia particulada (PM). Se refiere a moléculas, radicales, átomos, precipitaciones y partículas con diámetros mayores de 10 nanómetros (nm) y menores de 50 micrómetros (μm).⁷

Monodisperso. Un aerosol conformado por partículas de tamaño similar o igual.⁵

Nebulizador. Dispositivo capaz de convertir un líquido en un aerosol para ser inhalado por el paciente.^{4,5,8}

Nebulizador neumático o de pequeño volumen o tipo jet. Es un dispositivo capaz de convertir una solución o suspensión líquida en aerosol. Su mecanismo de funcionamiento es por aire comprimido, oxígeno, o un compresor con alimentación eléctrica.³

Partícula fina. Son partículas de aerosol entre 3 y 5 μm , las cuales son capaces de depositarse en el pulmón.^{3,5}

Partícula ultrafina. Son partículas de aerosol menores a 0.1 μm .⁹

Fracción de partículas finas (FPF). Es el porcentaje de partículas $\leq 5 \mu\text{m}$ de la dosis total emitida.⁵

Sedimentación gravitacional. Es el mecanismo de depósito que presentan las partículas de 0.5 y 3 micras debido a la gravedad, el tamaño y el tiempo de permanencia en la vía aérea.^{3,9}

Soluciones. Las soluciones farmacológicas contienen un fármaco, el cual es disuelto en solución salina u ocasionalmente en otros líquidos.

Suspensiones. Las suspensiones contienen un fármaco que no es soluble en agua u otros líquidos respirables y existen como mezcla de pequeñas partículas del fármaco suspendidas en líquido.

Volumen residual. Es la cantidad de líquido que queda en el nebulizador después de que el dispositivo termina de generar el aerosol. Éste varía de acuerdo al equipo utilizado y la posición del dispositivo.^{1,10}

RESUMEN. Introducción: Desde hace más de seis décadas, los dispositivos de terapia nebulizada han evolucionado para mejorar la conversión del estado físico de líquidos en aerosoles, en un tamaño ideal, a fin de que sean depositados en el tracto respiratorio y de esta forma brindar un beneficio terapéutico en diversos padecimientos. Las distintas modalidades de terapia nebulizada se han posicionado como piedra angular en el tratamiento de variadas condiciones, sin embargo, una gran cantidad de factores pueden alterar la eficacia y seguridad de las mismas. **Objetivos:** El objetivo fue desarrollar un consenso formal interdisciplinario de expertos, para llevar a cabo una revisión exhaustiva de la información científica más actual, con la finalidad de apoyar la toma de decisiones clínicas de médicos especialistas en medicina respiratoria, y también en médicos de primer contacto interesados en el tema. **Material y métodos:** Este documento se desarrolló por parte de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax en cumplimiento con la metodología formal de consenso de panel Delphi modificado. Se integró un grupo interdisciplinario de expertos clínicos, se consensuaron los alcances clínicos del documento, se llevó a cabo la búsqueda de la literatura relevante, se revisó, se extrajo y se sintetizó la evidencia científica durante reuniones presenciales y a distancia de todos los integrantes de dicho grupo. Finalmente, se condujo un panel Delphi modificado a través de una plataforma digital, de modo que el grupo de expertos evaluara cada una de las secciones del documento y calificaran su nivel de acuerdo. Se estableció un nivel de acuerdo mínimo de 70% para establecer un adecuado nivel de consenso clínico. Se condujeron las rondas iterativas necesarias a fin de llegar al nivel de consenso establecido. **Resultados:** El documento de consenso contiene definiciones actuales de los aspectos clínicos más relevantes para apoyar la toma de decisiones clínicas sobre las distintas tecnologías de terapia nebulizada que han logrado avances muy importantes en los últimos años. **Conclusión:** La terapia nebulizada se ha posicionado como una parte muy importante en el arsenal terapéutico en medicina respiratoria para el manejo de enfermedades agudas y crónicas. Diversos factores afectan la eficacia en la deposición de partículas en la totalidad del árbol bronquial, por lo tanto, es importante conocer las características de estas tecnologías para usarlas adecuadamente. Se espera que este documento se convierta en referencia para los interesados en el tema y esto contribuya a una mejor calidad en la atención clínica de los pacientes.

Palabras clave: Consenso formal de expertos, terapia nebulizada, aerosoles, medicina respiratoria.

1. INTRODUCCIÓN

La aerosolterapia constituye una de las piedras angulares en el tratamiento de las enfermedades respiratorias, ya que cuenta con varias ventajas, tales como su rápido inicio de acción, eficacia comprobada y su buen perfil de seguridad. La terapia de nebulización es adecuada para la mayoría de los pacientes, incluidos niños, ancianos, pacientes con ventilación mecánica, o con un trastorno cognitivo, quienes no pueden usar otros dispositivos de inhalación. El uso y conocimiento de la aerosolterapia requiere que se extienda a diferentes especialidades médicas, enfermería y personal técnico involucrados en el cuidado de pacientes con enfermedades respiratorias agudas y crónicas.

Los tratamientos cada vez son más individualizados y por tanto los especialistas deben conocer y seleccionar de forma adecuada los medicamentos a nebulizar, dosis, y dispositivo para la nebulización.

Asimismo, parte de un adecuado manejo de los pacientes y sus enfermedades, parte de la educación y se debe

ABSTRACT. Introduction: For more than six decades, nebulized therapy devices have evolved to improve the conversion of the physical state of liquids into aerosols, so that they can be deposited in the respiratory tract and thus provide a therapeutic benefit in various conditions. The different modalities of nebulized therapy have been positioned as a cornerstone in the treatment of several ailments; however, a large number of factors can alter their efficacy and safety. **Objectives:** To develop a formal consensus of interdisciplinary experts to carry out a comprehensive review of the latest scientific information in order to support clinical decision-making by respiratory medicine specialists, but also by first-contact physicians interested in the subject. **Material and methods:** This document was developed by the Mexican Society of Pneumology and Thoracic Surgery in compliance with the formal methodology consensus of the modified Delphi panel. An interdisciplinary group of clinical experts was integrated, the clinical scope of the document was agreed upon, the research for the relevant literature was carried out, and the scientific evidence was reviewed, extracted and synthesized during face-to-face and distance meetings of all the members of the group. Finally, a modified Delphi panel was conducted through a digital platform so that the group of experts evaluated each of the sections of the document and rated their level of agreement. A minimum level of agreement of 70% was required to establish an adequate level of clinical consensus. The necessary iterative rounds were conducted to reach the level of consensus established. **Results:** This document provides current definitions on technical and clinically relevant aspects to support clinical decision-making processes covering old and new nebulized therapies technologies. **Conclusion:** Nebulized therapy has become a very important part of the therapeutic arsenal in respiratory medicine for the management of acute and chronic diseases. Different factors affect the efficiency of particle deposition in the entire bronchial tree, so it is important to know the characteristics of these technologies to use them properly. It is expected that this document will become a reference for those interested in the subject and that this will contribute to a better quality of patient care.

Keywords: Expert consensus, nebulized therapies, aerosolized drugs, respiratory medicine.

tener la capacidad de mostrar a los pacientes cómo utilizar correctamente los nebulizadores.

Actualmente, no existen estándares para la aplicación de la terapia nebulizada, por lo que esta guía fue realizada por un grupo multidisciplinario de expertos, a fin de proveer al lector del conocimiento de conceptos fisiológicos de la vía aérea, clasificación de los nebulizadores y sus características, modos y técnicas de uso y limpieza.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología para el desarrollo del consenso formal de expertos se dividió en varias etapas que se describen a continuación.

2.1. Etapa 1.

Composición y funcionamiento del grupo de desarrollo

El grupo de desarrollo (GD) del Consenso Formal de Expertos se ensambló con la finalidad de que todas las áreas

profesionales relacionadas estuviesen representadas, que toda la información científica relevante fuese localizada y evaluada adecuadamente y se identificaran y se trataran los problemas prácticos del tema a abordar y de los derivados del uso de la guía. El GD tendría la siguiente conformación: investigadores principales, expertos en metodología, y un grupo interdisciplinario de expertos clínicos.

Los criterios de elegibilidad y perfil de los expertos clínicos a quienes se tomaron en cuenta fueron: experiencia de al menos cinco años en hospital de segundo o tercer nivel de atención, que atendieran al tipo de población que sería tratada en este documento, experiencia académica en programas de posgrado o en foros académicos sobre el tema, capacidad y aceptación para trabajar en equipo y disponibilidad de tiempo para colaborar en el emprendimiento. El grupo de expertos metodológicos también fue conformado por expertos clínicos, quienes además cumplirían con tener conocimiento de la metodología de documentos basados en evidencia, experiencia en lectura crítica de la literatura, capacidad y aceptación para trabajar en equipo y la disponibilidad de tiempo para colaborar en este trabajo.

2.2. Etapa 2. Desarrollo del documento de alcances

El GD elaboró, de común acuerdo, el documento de alcances con la finalidad de establecer los aspectos más relevantes que serían considerados en el consenso.

El documento de alcances cubrió los siguientes aspectos:

1. Título del consenso.
2. Antecedentes.
3. Justificación para el desarrollo de tal consenso.
4. Población que será incluida en el consenso.
 - 4.1. Población a ser considerada.
 - 4.2. Población excluida.
 - 4.3. Temas clínicos que no serían contemplados en el consenso.
5. Escenarios clínicos en donde se aplicarían las recomendaciones del consenso.
6. Procesos clínicos que serían considerados en el consenso.
 - 6.1. Intervenciones y tratamientos que serían considerados.
 - 6.2. Desenlaces clínicos a ser evaluados.
7. Aportaciones clínicas que se considerarían de relevancia en el consenso.

Se llevó a cabo una búsqueda preliminar de la literatura científica para ayudar a delimitar el alcance y los objetivos del documento. Se enumeraron y describieron los temas a

ser tratados en el mismo, así como detallar los temas que no serían considerados, ya que a partir de dicho documento de alcances se generarían las preguntas clínicas estructuradas. Esto era importante, debido a que el documento de alcances generaría el marco general del proyecto para obtener una visión global y así lograr delimitar las áreas clave. Esto ayudó al GD a evaluar y a cuantificar el volumen de literatura y, por consiguiente, la carga de trabajo.

2.3. Etapa 3. Definición de los temas a revisar

El GD definió todos y cada uno de los temas que se iban a abordar, de acuerdo con las brechas en el conocimiento detectadas; temas que son necesarios para la toma de decisiones clínicas y tópicos controversiales que requieren de la evidencia científica más actualizada, digna de ser incorporada a la toma de decisiones clínicas en general. Estos temas debieron alinearse al marco del documento de alcances. Todos los problemas clínicos definidos en el alcance de este consenso se vieron reflejados en esta etapa, para garantizar que el documento se desarrollara conforme a los objetivos planteados. Las preguntas clínicas, por tanto, se estructuraron de una manera clara, precisa y específica para facilitar la búsqueda y la revisión de la evidencia científica, y así evitar recomendaciones poco ajustadas a los problemas clínicos que plantea el consenso.

Se empleó el sistema PICO, validado internacionalmente, considerando elementos como el tipo de PACIENTE: grupos de edad, estadio de la enfermedad, comorbilidad, etc.; la INTERVENCIÓN: abarca la intervención, factor pronóstico, agente etiológico, prueba diagnóstica, tratamiento habitual o placebo, ausencia de un factor de riesgo, ausencia de agente etiológico, patrón oro o de referencia de una prueba diagnóstica, etc.; el COMPARADOR: se refiere a la alternativa a la intervención a estudio, tales como: placebo o tratamiento habitual, falta de un factor de riesgo, ausencia de agente etiológico, patrón oro o de referencia de una prueba diagnóstica, etc. Y finalmente, también incluir los DESENLACES (O por *Outcome* en inglés), como variables de resultado clínicamente importantes en el caso de estudios sobre eficacia, pronóstico o etiología, y estimadores de rendimiento o validez.

2.4. Etapa 4. Búsqueda y selección de la evidencia científica

Se llevó a cabo una estrategia explícita y validada para identificar la bibliografía, para ello, el GD definió de forma muy precisa los criterios de inclusión y de exclusión de los estudios. En esta fase, se contó con metodólogos con experiencia en el ensamblado de estrategias de búsqueda de las distintas bases de datos.

Existen diversas fuentes de recopilación de alta calidad, las cuales se pueden agrupar en:

1. **Organismos recopiladores:** el más completo es el NGC (*National Guideline Clearinghouse*, el Centro Nacional de Guías de EUA), de cobertura internacional, perteneciente a la AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*, Agencia para la investigación y la calidad en salud). En el Reino Unido destaca el NeLH (*Guidelines Finder National Electronic Library for Health*, el Localizador de Guías de la Biblioteca Electrónica Nacional de Salud del Reino Unido). El catálogo de guías realizadas en España se recoge en GuíaSalud. La TripDataBase (la base de datos Trip) es un motor de búsqueda útil que ofrece una idea rápida del volumen de Guías de Práctica Clínica (GPC) y otros tipos de documentos existentes.
2. **Otros organismos elaboradores:** como el NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido), el SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, la Red Escocesa Intercolegiada sobre Guías de Práctica Clínica), el ICSI (*Institute for Clinical System Improvement*, el Instituto para la Mejora de los Sistemas Clínicos) en EUA, el *National Health and Medical Research Council* de Australia, el Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación o el NZGG (*New Zealand Guidelines Group*, el Grupo sobre Guías de Nueva Zelanda).
3. **Los centros de metodología:** por su interés destacan GIN (*Guideline International Network*, la Red Internacional de Guías), la colaboración AGREE y el GRADE Working Group como grupo de trabajo que desarrolla el sistema emergente GRADE.
4. **Bases de datos generales:** en bases como Medline se indexan también GPC y diversos tipos de tecnologías en salud, y existen filtros que se pueden aplicar en las búsquedas. No obstante, no es la forma más eficiente de localizarlas.

La búsqueda de revisiones sistemáticas (RS) y de estudios individuales se realizarían en las siguientes bases de datos: Biblioteca Cochrane Plus (Cochrane Library), *The Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE), Medline, EMBASE y CINAHL. Además, se utilizarían otras más específicas, según el tema de la GPC y de acuerdo con la estricta metodología Cochrane. La formulación concreta de la estrategia de búsqueda dependería de la base de datos elegida. La base de datos de resúmenes de revisiones de efectividad, la biblioteca Cochrane o *Evidence Based Reviews* permiten una sintaxis sencilla, pero Medline y EMBASE exigen el uso de descriptores específicos.

2.5. Etapa 5. Formulación de las declaraciones

El GD empleó de forma explícita los diversos factores, como la calidad de la evidencia científica, para formular las declaraciones. Este proceso tomó como base las tablas de síntesis o tablas de evidencia y recomendaciones contenidas idealmente en GPC de alta calidad publicadas.

Se consideró, para la redacción de las mismas, la calidad y consistencia de la evidencia científica: es importante valorar el número de estudios localizados y su calidad metodológica. Cuando los estudios localizados son escasos o de calidad insuficiente, las declaraciones deben hacerse con mayor cautela. Lo mismo ocurre si los estudios localizados se componen de un número reducido de pacientes o de eventos.

Generalización de los resultados: se consideró la necesidad de sopesar si la evidencia científica de los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) alejados de la práctica real (p. ej., con criterios de exclusión muy restrictivos) puede ser la misma en un entorno de práctica clínica diferente. La presencia de estudios observacionales o de ECAs con criterios más cercanos a la realidad clínica (más pragmáticos) reforzará la confianza en el efecto observado. De manera similar, la ausencia de estudios pragmáticos en el contexto de ECAs con poblaciones muy seleccionadas, y con un pronóstico potencialmente diferente de la población de interés de la guía, puede disminuir la confianza y llevar al grupo a formular una declaración con menos fuerza.

Aplicabilidad: se evaluó si los estudios disponibles son directamente aplicables a la población a quien va dirigido el documento. Asimismo, se valoraron aspectos diferenciales en los proveedores de salud, en los recursos disponibles, o en los relacionados con factores culturales (diferencias en los valores y preferencias tanto de pacientes como de profesionales sanitarios).

Impacto clínico: una de las cuestiones finales que el GD se planteó fue si los beneficios esperables de llevar a cabo una declaración son suficientes para justificarla. Esto depende de varios aspectos, entre los que están: balance riesgo-beneficio, el tamaño de la población diana, la magnitud del efecto con respecto a otras opciones o la duración del tratamiento.

Se llevó a cabo la metodología de un consenso formal de expertos como método sistemático, a fin de extraer la opinión de ese grupo de expertos sobre un tema en particular de manera reiterada. Se emplearon cuestionarios sucesivos a fin de poner de manifiesto los aspectos coincidentes y divergentes en las opiniones del grupo, y de promover el acuerdo entre ellos, cuidando de maximizar la autonomía e independencia de cada uno de ellos y minimizar la influencia de los mismos.

Mediante correo electrónico, se enviaron la redacción de las declaraciones y el texto que las sustenta, para que los miembros emitieran su grado de acuerdo con los postulados, considerando la evidencia, la experiencia clínica y el contexto externo. El instrumento incluyó un espacio después de cada sección, el cual se utilizó para la argumentación en base a la experiencia clínica y que sirvió para hacer modificaciones al texto en caso de que se requiriera una ronda subsecuente.

El método Delphi modificado se utilizó como un proceso de construcción de tal cuestionario, que se elabora mediante una repetida iteración de propuestas y opiniones entre los miembros del grupo de expertos, en general compartidos por correo electrónico y en reuniones cara a cara. Una vez desarrollada la redacción de las declaraciones y extraída la evidencia, se enviaron los cuestionarios al grupo de expertos. Ellos emitieron un valor numérico al grado de acuerdo en el contenido, utilizando una escala ordinal de tipo Likert de nueve puntos (entre un mínimo de 1 = pleno desacuerdo y un máximo de 9 = pleno acuerdo), según el formato desarrollado en UCLA-Rand Corporation.¹¹

Las categorías de respuesta en esta escala se describen mediante tres regiones de respuesta (1-3 = «desacuerdo»; 4-6 = «ni acuerdo, ni desacuerdo»; 7-9 = «acuerdo»). En cada caso, el encuestado pudo discriminar con detalle su opinión particular, eligiendo uno de los tres puntos contenidos en cada región (*Tabla 1*).

Además de la asignación de la calificación anterior, también se les solicitó a los participantes de este panel de expertos incluir, en formato de texto libre, las observaciones aclaratorias de respaldo a su voto particular y/o comentarios críticos para cada ítem (impugnación, propuesta de cambio, etc.). De igual manera, se les da la opción de un apartado final donde comentar, en caso necesario, propuestas de nuevos ítems del planteamiento inicial del grupo CORE (encuesta cualitativa). Si alguna de las preguntas no fuera contestada, por considerarse el propio panelista no calificado en la materia, el ítem se tratará como caso perdido a efectos estadísticos. Durante este proceso, los expertos calificaron los cuestionarios en dos o más rondas. En la primera ronda, el informe de síntesis de la evidencia recopilada y la lista de declaraciones a valorar fueron enviados a los miembros de dicho panel, junto con instrucciones sobre la forma de calificar el cuestionario. Su complementación

se hizo individualmente, sin que los expertos tuvieran ningún tipo de comunicación o intercambio de opiniones de manera directa. En rondas subsecuentes se somete a nueva consideración las modificaciones realizadas con las declaraciones por la retroalimentación de los expertos para su nueva evaluación. Debe aclararse que, en la sección de criterios de referencia a los especialistas, algunos de estos criterios fueron tomados de guías de práctica clínica, pero muchos otros no existentes fueron formulados por los expertos de este consenso.

3. ESTADÍSTICA

La estadística que se aplicó al panel Delphi consistió en un recuento descriptivo del conjunto de respuestas del grupo de expertos. Se calculó el promedio de los datos, así como el valor central de las calificaciones de los expertos. De estas puntuaciones del grupo se presentan los resultados en cuadros y gráficos. Se define el «nivel de consenso» alcanzado por los panelistas, según los siguientes criterios:

- Consenso en acuerdo: si el valor de la mediana o del promedio es mayor o igual a 7.
- Consenso en desacuerdo: si el valor de la mediana o del promedio es menor o igual a 3.
- No Consenso: si el valor de la mediana o del promedio esta entre 4 y 6.

Se midieron también media, mediana, el recorrido de los rangos intercuartiles y los intervalos de confianza al 95% para conocer con más detalle el grado de acuerdo y de desacuerdo entre los panelistas (*Anexo 1*).

4. LA CIENCIA APLICADA EN LOS MEDICAMENTOS INHALADOS Y LA BIOFÍSICA DE LOS AEROSOL

4.1. Mecanismos de depósito

El término «depósito» se refiere a la cantidad de partículas que se entregan en la vía aérea.⁴ Las partículas dispersas en el flujo de aire siguen un movimiento curvilíneo. La trayectoria de una partícula se encuentra condicionada a

Tabla 1: Escala Likert¹² y ejemplo de cuadro de argumentación.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Totalmente en desacuerdo	Fuertemente en desacuerdo	Desacuerdo	Ligeramente en desacuerdo	Indiferente	Ligeramente de acuerdo	De acuerdo	Fuertemente de acuerdo	Totalmente de acuerdo
Argumente su respuesta								
Incluya su argumento clínico								

una variedad de fuerzas físicas como la inercia, la gravedad y la fuerza electrostática. El depósito de las partículas en la vía aérea se puede dar por tres mecanismos: impactación, sedimentación gravitacional, y difusión browniana.^{4,13-15}

Impactación. Es el mecanismo de depósito por el cual las partículas mayores a 3 μm , que viajan en el aire inhalado, tienden a seguir la trayectoria recta y se depositan al chocar con la vía aérea cuando hay cambios de dirección. Es directamente proporcional al tamaño y velocidad de la partícula.¹⁻³

Sedimentación. Es el mecanismo de depósito por el cual las partículas que viajan en el aire inspirado sin impactarse se depositan por la gravedad. A mayor tamaño de la partícula y más tiempo de estancia en la vía aérea (pausa inspiratoria), mayor será el depósito; sin embargo, se debe recordar que las partículas de mayor tamaño por lo general no llegan a la vía aérea periférica. De acuerdo con las guías de la Asociación Americana de Terapia Respiratoria del 2017 (AARC, por sus siglas en inglés) el tamaño de partícula que se deposita por este mecanismo en la vía periférica es menor a 5 μm .^{4,9,16}

Difusión browniana. Es el mecanismo de depósito que se origina de un movimiento aleatorio de una partícula en un fluido como el aire, causado por el choque con otros átomos o moléculas. Las partículas cuyo tamaño es menor a 0.5 μm se depositan por este mecanismo. Las partículas menores a 1 μm de diámetro se desplazan de forma errática en la vía aérea y los alvéolos, permaneciendo mayor tiempo en las zonas más periféricas y depositándose tanto por sedimentación como por difusión.^{1-3,9} Cuando la partícula es inferior a 0.5 μm el principal mecanismo de depósito es por difusión y aquellas no depositadas se expulsan a través de la exhalación.^{15,17}

En el depósito de una partícula influyen factores relacionados al dispositivo y al paciente. Dentro de los factores dependientes del dispositivo se encuentra el tamaño de la partícula, el mecanismo dispensador y las instrucciones de uso.^{2,8} Los factores relacionados al paciente involucran la geometría y características de la vía aérea, la capacidad del paciente de generar un flujo inspiratorio adecuado y su aclaramiento mucociliar.²

Los factores principales para el depósito de las partículas inhaladas en la vía aérea son: propiedades de las partículas de aerosol (tamaño de la partícula, diámetro aerodinámico, solubilidad, carga y lipofiliabilidad) y el patrón de inspiración (volúmenes de respiración, velocidad de flujo).¹³ Si bien son las características de las partículas del aerosol el parámetro más importante que define el sitio de depósito dentro del tracto respiratorio.

La mayoría de los aerosoles terapéuticos son heterodispersos, debido al amplio rango de tamaños de sus partículas que oscila entre 0.001 μm y más de 100 μm de diámetro.^{2,17}

Cualquier grado de enfermedad pulmonar presente al momento de la inhalación influye significativamente en

Tabla 2: Tamaño de la partícula.

Referencia	Rango de tamaño de partícula (μm)	Región anatómica de depósito	Mecanismo de depósito
AARC 2017 ³	> 10	Orofaringe	Impactación inercial Sedimentación
	5-10	Generaciones proximales y vía aérea de conducción	
Hickey 2011 ¹⁸	1-5	Periferia pulmonar	Sedimentación y difusión
	> 2	Vías aéreas grandes	Impactación
	0.5-2	–	Sedimentación
Corcoran TE, et al. 2002 ¹⁹	< 0.5	Periferia pulmonar	Difusión (movimiento browniano)
	≤ 5	Masa respirable Depósito laríngeo	No especificado
2-6 0.5-3	Traqueobronquial Depósito Alveolar		
Araújo LMP, et al. 2017 ²⁰	> 5	Vías aéreas superiores	Impactación
	0.5-5.5	Vías aéreas inferiores (mayormente deseables)	Caída gravitacional
Darquenne C. 2012 ²¹	> 5	Grandes bifurcaciones	Impactación inercial Sedimentación gravitacional
	1-8	Vías pequeñas y cavidades alveolares	
	< 0.5-2	Periferia pulmonar	Difusión browniana

Tabla formulada por el grupo de desarrollo.

el patrón de depósito en el pulmón. El depósito en la vía aérea central se incrementa con la presencia de tapones de moco, flujo aéreo turbulento y con la obstrucción de la vía aérea.⁵

4.2. Tamaño de la partícula

El tamaño de la partícula de aerosol depende de varios factores: la sustancia que se va a nebulizar, el método utilizado para generar el aerosol y las condiciones ambientales que rodean a la partícula.

La mediana de la masa del diámetro aerodinámico (MMAD por sus siglas en inglés) de un aerosol se refiere

al diámetro de partícula que tiene un 50% de la masa de aerosol encima y un 50% por debajo. El control estricto de la MMAD de las partículas asegura la reproducibilidad del depósito y retención de aerosoles dentro de las regiones deseadas del tracto respiratorio. La desviación estándar geométrica (GSD) es una medida de la variabilidad de los diámetros de partículas dentro de tal aerosol, y se calcula a partir de la relación del diámetro de partícula en el punto 84.13% de la curva de distribución acumulativa a la MMAD.^{14,18} Para una distribución logarítmica normal, el GSD es el mismo para el número, área de superficie o distribuciones en masa. Cuanto mayor es el GSD, más ancho el rango de tamaños de partícula, y tanto más heterodisperso el aerosol. Un GSD menor de 1.2 indica un aerosol monodisperso, mientras que un GSD mayor que 1.2 indica un aerosol heterodisperso.¹

Las partículas con un diámetro aerodinámico menor o igual a 5 μm tienen mayor potencial de depósito pulmonar.³ En un aerosol, el porcentaje de partículas cuyo tamaño es menor o igual a 5 μm de la dosis total se denomina como la fracción de partículas finas (FPF). La dosis de partículas finas (FPD) se expresa como la masa absoluta en partículas de medicamento menores o iguales a 5 μm .⁵ Para que la partícula logre llegar a la región alveolar, el diámetro de la partícula de aerosol no debe ser mayor de 3 μm .^{16,17} Las partículas con diámetros superiores a 10 μm se depositan en la orofaringe.^{1,2} Aquellas entre 5-10 μm se depositan principalmente en el árbol bronquial y la vía aérea de conducción,^{3,5} y las partículas de menor tamaño entre 1-5 μm^3 se depositan en la pequeña vía aérea (*Tabla 2*).

4.3. Envejecimiento del aerosol

El proceso por el cual una suspensión en aerosol cambia sus propiedades con el tiempo, se llama envejecimiento. La forma en la que envejece un aerosol depende de su composición, el tamaño inicial de sus partículas, el tiempo en suspensión y las condiciones ambientales a las que está expuesto. Las partículas de aerosol pueden cambiar de tamaño como resultado de la evaporación o absorción higroscópica de agua. La tasa relativa de cambio de tamaño de partícula es inversamente proporcional al tamaño de la misma, por lo tanto, las partículas pequeñas crecen o se contraen más rápido que las partículas grandes. Las partículas pequeñas a base de agua se encogen cuando se exponen a gas relativamente seco.¹

4.4. Morfología de la vía aérea

Los factores relacionados al paciente incluyen la morfología de la orofaringe y la laringe, así como el volumen inspiratorio

de ese paciente y la velocidad de flujo. El flujo inspiratorio del paciente determina la velocidad de la partícula inhalada e interviene en la vía aérea superior.⁵

4.5. Humedad

La humedad y los mecanismos de aclaramiento mucociliar contribuyen al proceso de eliminación de las partículas depositadas. El aire, a nivel de las regiones pulmonares de conducción, tiene una humedad relativa de aproximadamente 99.5% a una temperatura de 37 °C. El tamaño de la partícula no permanece constante una vez que llega al tracto respiratorio. Las partículas de aerosoles volátiles se hacen más pequeñas con la evaporación. Los aerosoles higroscópicos crecen con la humedad de la vía aérea y sus partículas pueden aglomerarse.¹⁴

4.6. Propiedades fisicoquímicas y reológicas

Moco. Las células secretoras que conforman el epitelio respiratorio se dividen, de acuerdo con su apariencia microscópica, en células claras, caliciformes y serosas.²² La capa mucosa actúa como barrera física y química y está conformada principalmente por agua 97% y sólidos 3% (mucinas, proteínas no-mucinosas, sales, lípidos y residuos celulares). Las mucinas son glicoproteínas de alto peso molecular secretadas por las células caliciformes que cuentan con regiones ricas en residuos de serina y treonina. Las glicoproteínas MUC5AC y MUC5B se expresan en la vía aérea y forman polímeros, que al agruparse en red, constituyen el moco. El moco respiratorio está compuesto por dos fases: la fase sol se produce localmente y está formada por líquido periciliar de 1-10 μm , y la fase gel, localizada en la superficie de los cilios, que es responsable de la viscosidad y de las propiedades reológicas.²³ El moco se almacena dentro de células secretoras en forma de gránulos de mucina condensada de hasta 1 μm de diámetro.

El moco funciona como una barrera protectora contra patógenos y ayuda a filtrar el aire a través del «escalador mucociliar». Así, las partículas de polvo, microorganismos, alérgenos y otros corpúsculos se atrapan en la capa viscoelástica de moco, protegiendo a las células epiteliales.²⁴ Otras funciones de este moco respiratorio son la hidratación de la vía aérea, la regulación del agua periciliar, la adhesión y aclaramiento bacteriano, la barrera de difusión y la protección de células epiteliales. En los individuos pulmonarmente sanos, la producción de moco es de 10-20 mL/día y puede llegar a incrementar hasta 10 veces su volumen en enfermedades respiratorias como la bronquitis crónica.⁴ El grosor del moco que recubre el epitelio pulmonar es variable y oscila entre 1-20 μm de espesor.^{1,4} Esto constituye una barrera física para la absorción pulmonar de fármacos

y su espesor disminuye progresivamente hasta desaparecer en la región alveolar.

Cilios. Los cilios son pequeñas estructuras filamentosas que recubren la superficie de las células epiteliales y tienen aproximadamente 5-7 μm de largo y menos de 1 μm de diámetro. Presentan un movimiento cíclico a una frecuencia de 7 a 16 Hz (1,000-1,200 latidos/min).^{25,26} La frecuencia de este movimiento ciliar depende de la temperatura y la humedad y de los cambios con la exposición a medicamentos y estímulos nocivos. Cada célula ciliada contiene alrededor de 200 cilios y microvellosidades. Los cilios están rodeados de un fluido de baja viscosidad conocido como capa de fluido periciliar. El ritmo del movimiento ciliar impulsa al moco, con cualquier contaminante atrapado, contra la gravedad hacia la garganta. Los rápidos movimientos de los cilios impulsan a las partículas inhaladas en dirección proximal a una velocidad de aproximadamente 1 mm/min en las vías aéreas periféricas, pero puede ser tan rápido como 20 mm/min en la tráquea.²⁷ El aclaramiento mucociliar puede limitar el tiempo de contacto de ingredientes activos farmacéuticos (API) con la superficie epitelial, comprometiendo la absorción de un fármaco sistémicamente activo. La velocidad de difusión de los API a través del moco depende de varios factores, incluido el grosor y la viscosidad de la capa de moco, así como las propiedades fisicoquímicas del medicamento.¹³ La mayoría de las partículas mayores a 6 μm que no se depositaron en la vía aérea son eliminadas por aclaramiento mucociliar.⁴ La tasa de depuración mucociliar varía de acuerdo con la región de la vía aérea, el número de células ciliadas que contenga y la frecuencia del movimiento ciliar.⁴

4.7. ¿A dónde van los medicamentos nebulizados?

Disolución. Una vez que el medicamento se ha depositado en la superficie pulmonar su destino depende de su estado físico. Un medicamento soluble se difundirá rápidamente en el fluido del revestimiento epitelial disponible para la absorción. Por otro lado, un fármaco depositado como materia particulada debe disolverse antes de su absorción y puede estar sujeto al aclaramiento por otros mecanismos, como el aclaramiento mucociliar o la tos.

Las propiedades fisicoquímicas de los medicamentos inhalados varían considerablemente. Los compuestos poco solubles muestran un inicio de absorción rápido seguido de una absorción sostenida en el tiempo, que se cree que es limitada por disolución.

Aclaramiento mucociliar. El aclaramiento mucociliar es de fundamental importancia para la eliminación de secreciones y partículas extrañas que se depositan en la vía aérea. El mecanismo de aclaramiento de partículas inhaladas depende del sitio de depósito dentro de los pulmones.

Si las partículas se depositan en el árbol traqueo bronquial serán eliminadas rápidamente por el escalador mucociliar y una tos efectiva. Las partículas depositadas en las regiones alveolares son fagocitadas por los macrófagos alveolares y/o transportadas a través del epitelio respiratorio para ser absorbido en el torrente sanguíneo. El ambiente metabólico de la vía aérea, a través de la presencia de enzimas, juega un papel importante en la eliminación.

La vía aérea de conducción está revestida por células epiteliales. Esta capa celular consiste principalmente en dos tipos diferentes de células: células ciliadas y caliciformes (productoras de moco), que en conjunto forman el escalador mucociliar. El sistema mucociliar tiene la función de atrapar partículas insolubles inhaladas a través del moco para ser transportadas por medio de los cilios. El atrapamiento de partículas funciona de manera sincronizada con los cilios. El moco se impulsa en dirección proximal mediante el latido ciliar, eliminando las partículas inhaladas, patógenos y productos químicos disueltos que pueden dañar los pulmones. Las mucinas poliméricas se sintetizan y secretan continuamente para reponer la capa de gel. La tasa de depuración mucociliar aumenta con una mayor hidratación. Un segundo mecanismo para la expulsión de moco de las vías aéreas es la eliminación a través de la tos efectiva.¹⁰

Aclaramiento macrófago-alveolar. Los macrófagos alveolares son células derivadas de los monocitos y se encuentran alrededor de 500 millones de células en los pulmones. La superficie de cada alvéolo se limpia regularmente a través de 12 a 14 macrófagos alveolares que fagocitan cualquier partícula insoluble que se deposite en la región alveolar. Cuanto más tiempo permanezca una partícula en la región alveolar, mayor es la probabilidad de que sea fagocitada por macrófagos alveolares, esto sucede en promedio de 6 a 12 horas posterior al depósito alveolar. En la vía aérea pequeña y la región alveolar, el secuestro por los macrófagos alveolares tiene un efecto más significativo sobre la biodisponibilidad de medicamentos inhalados, ya que puede secuestrar el medicamento en los ganglios linfáticos y así evitar su efecto en el sitio de acción. El tamaño de partícula óptimo para la fagocitosis por los macrófagos alveolares se ha estimado entre 1 y 3 μm ,^{2,4} observando en partículas más pequeñas una tasa de fagocitosis progresivamente más lenta. Las partículas insolubles no digeribles que se depositan en la región alveolar pueden residir en los pulmones durante meses o incluso años secuestradas dentro del macrófago.⁹

Absorción a través de las células epiteliales (ciliadas y alveolares). Una vez que el aerosol se deposita en la mucosa traqueobronquial o en la región alveolar, la partícula del fármaco se une a la monocapa de surfactante. Para una macromolécula (un péptido o una proteína), el factor surfactante puede inducir agregación, pues compromete su disolución e incluso puede incrementar la digestión por

macrófagos. Por el contrario, el surfactante puede mejorar la solubilidad de moléculas lipofílicas, aumentando la velocidad y el grado de absorción.

Inmediatamente debajo de la capa de surfactante pulmonar se encuentra el fluido de revestimiento de entre 0.01 y 10 μm de grosor, a través del cual el fármaco debe difundirse y así llegar al epitelio alveolar. Las rutas de absorción de medicamentos a través del epitelio alveolar incluyen mecanismos de desplazamiento pasivo y activo, los cuales involucran transporte paracelular y transcelular, formación de poros, transporte vesicular y drenaje linfático, según el fármaco y el sitio de absorción. Posteriormente, el soluto del fármaco atravesará una barrera celular de 60 μm de espesor, formada por células columnares en los bronquios, hacia una monocapa delgada (0.2 μm) de células anchas en los alvéolos, dirigiéndose a la membrana basal epitelial. Los solutos se difunden relativamente sin obstáculos a través de la membrana basal epitelial y el intersticio. Finalmente, atraviesan la monocapa celular que forma las paredes de los capilares, el endotelio alvéolo-capilar que tiene un grosor de 0.03-0.2 μm .

Las moléculas lipofílicas pasan fácilmente a través del epitelio de la vía aérea por transporte pasivo. Desde la submucosa, las partículas se absorben hacia la circulación sistémica, circulación bronquial o el sistema linfático.

Para materia relativamente insoluble, el aclaramiento se rige principalmente por la eliminación mecánica de partículas por los macrófagos alveolares y el transporte mucociliar.

Aunque el epitelio alveolar y el endotelio capilar tienen alta permeabilidad al agua, ésta se ve limitada en el caso de algunos gases y sustancias lipofílicas e hidrofílicas cuyo tamaño molecular es mayor. El límite de peso molecular de las uniones estrechas para las células alveolares tipo I es 0.6 nm. Las uniones endoteliales permiten el paso de moléculas más grandes (4-6 nm).^{13,18} En los alvéolos, la mayoría de los péptidos y proteínas son degradados por proteasas o eliminados por macrófagos alveolares.

4.8. Ventajas y desventajas de los medicamentos nebulizados

Ventajas

- Capacidad de aerosolizar altas dosis de medicamentos directamente al sitio de acción deseado minimizando el riesgo sistémico, y efectos secundarios respecto a otras vías de administración.⁵
- Cuentan con un sistema de entrega no invasivo y no doloroso.
- Coordinación y cooperación mínima del paciente.
- Perfil de seguridad bueno.
- No requiere pausa inspiratoria, únicamente respiración a volumen corriente para que el medicamento llegue al pulmón.⁴

- Se obtiene una respuesta clínica rápida y un efecto terapéutico similar o superior a otros dispositivos de inhalación.¹⁰
- Pueden ser utilizados tanto por pacientes pediátricos como por adultos mayores.⁵
- Permiten administrar distintas mezclas de medicamentos a diferentes concentraciones.
- Su uso es muy intuitivo, por lo que requiere poca práctica.
- Logran un efecto similar o superior con una fracción de la dosis sistémica.⁴
- Variabilidad en las características de rendimiento entre diferentes tipos, marcas y modelos de nebulizadores.
- Factores favorables para la absorción del medicamento nebulizado:¹⁵
 - **Un área de superficie expandida:** el área de intercambio pulmonar en el adulto es extensa en un rango de 80-150 m².
 - **Epitelio delgado y altamente permeable:** la membrana epitelial alveolar facilita su papel fisiológico de intercambio pasivo rápido de gases. El epitelio alveolar tiene una mayor permeabilidad que las rutas alternativas de la mucosa, lo cual facilita la absorción de API de gran peso molecular, que generalmente son demasiado grandes para impregnar otras interfaces epiteliales.
 - **Rico suministro de sangre:** esta superficie altamente vascular promueve aún más la rápida absorción de moléculas de fármacos y asegura un rápido inicio de acción.
 - **Actividad enzimática relativamente baja:** los fármacos absorbidos por vía respiratoria evitan el metabolismo hepático e intestinal asociado con administración oral de medicamentos. Por lo tanto, es una opción para medicamentos enzimáticamente lábiles, como péptidos terapéuticos, proteínas y medicamentos ADN.
 - **Accesibilidad y apego:** diferentes tipos de los dispositivos inhalables permiten la autoadministración de medicamentos relativamente fácil, ya sea para efectos locales o sistémicos.

Desventajas

- Se ven afectados por variables involucradas (patrón respiratorio, uso del dispositivo) que intervienen en la eficacia y reproducibilidad de la dosis.^{3,10}
- El tiempo de tratamiento puede variar de 5 a 25 minutos.
- Algunos equipos pueden llegar a ser ruidosos (60 dB para nebulizadores jet).¹⁰
- Algunos equipos tienen un diseño voluminoso, y algunos de ellos requieren una fuente de energía (electricidad, batería o gas comprimido) que los hace poco portátiles.²⁸

- Los nebulizadores de tecnología reciente pueden llegar a ser costosos.²⁹
- Existen distintos dispositivos que llegan a confundir al paciente y al clínico por su ensamblaje y uso.³
- El uso y mantenimiento afectan la vida media de los estos aparatos.²
- Deben ser ensamblados y preparados con el medicamento antes de cada terapia.
- Los equipos requieren limpieza después de su uso, y mantenimiento frecuente.¹⁶
- La efectividad de este tratamiento se llega a alterar si el medicamento en aerosol se deposita a una dosis subóptima o en una región del pulmón donde no se absorbe adecuadamente.¹⁷
- En situaciones de obstrucción al flujo aéreo existe un menor depósito de algunos medicamentos, lo que ocasiona una menor distribución periférica.
- Puede existir pérdida del medicamento hacia la atmósfera, orofaringe o estómago; será dependiente de la interfaz utilizada, entre otros factores.
- Los generadores de aerosol pueden contribuir a infecciones nosocomiales, mediante la propagación de patógenos por la ruta aérea.
- Existe falta de estandarización en la información técnica, lo que reduce la efectividad en la entrega del medicamento.
- La dosis de depósito puede llegar a ser menor a la dosis total.
- Riesgo de exposición al medicamento nebulizado en médicos y cuidadores.

4.9. Riesgos de la terapia nebulizada

Los riesgos asociados con la terapia nebulizada están en relación con las reacciones adversas del medicamento que se esté administrando. Otros riesgos al paciente incluyen infección, reactividad de la vía aérea, efectos sistémicos y pulmonares, irritación ocular, y exposición de segunda mano a medicamentos.

- **Infecciones:** los aerosoles pueden contribuir a diseminar microorganismos por la vía aérea. Las fuentes más comunes de bacterias son las secreciones del paciente, las soluciones contaminadas y las manos de los cuidadores de la salud. Por lo regular, suelen ser infecciones por bacilos Gram-negativos y el riesgo de infección depende del tiempo de exposición. El trabajador de la salud debe usar equipo de protección personal al tener contacto con el paciente.³
- **Hiperreactividad de la vía aérea:** el aire frío y los aerosoles de alta densidad (n-acetilcisteína, antibióticos, corticoesteroides, cromoglicato de sodio, ribavirina y agua destilada) pueden ocasionar broncoespasmo

reactivo y mayor resistencia de las vías respiratorias, especialmente en pacientes con enfermedad respiratoria preexistente.¹

- **Efectos pulmonares y sistémicos:** el exceso de agua puede causar sobrecarga hídrica. La evaluación clínica debe equilibrar la necesidad versus el riesgo de la terapia con aerosol, especialmente entre pacientes en alto riesgo, como bebés, pacientes con desequilibrios electrolíticos, atelectasia o edema pulmonar.¹
- **Irritación ocular:** la administración de aerosol a través de una mascarilla facial puede depositar el fármaco en los ojos y causar irritación ocular. Se han reportado casos de empeoramiento de glaucoma por el uso prolongado de anticolinérgicos.^{8,30}
- **Exposición de segunda mano a la aerosolterapia:** familiares y personal de la salud pueden estar expuestos a dosis variables de los medicamentos nebulizados o a la aerosolización de patógenos (tuberculosis, varicela) durante la exhalación del paciente. El personal de salud puede desarrollar asma ocupacional y reacciones adversas a los medicamentos.³¹ Por ejemplo, la administración de ribavirina y pentamidina se ha asociado con presencia de conjuntivitis, cefalea, broncoespasmo, disnea, y erupciones dérmicas entre el personal que administra estos medicamentos. Tanto para la administración de estas medicinas como para los pacientes con sospecha de tuberculosis activa, las sustancias deben administrarse en una habitación privada, en una cabina con ventilación de presión negativa, o en una estación diseñada a modo de minimizar la contaminación ambiental. Si el aislamiento ambiental es imposible, el trabajador de la salud debe usar equipo de protección personal al tener contacto con el paciente.^{1,4}
- **Incremento en la dosis:** la terapia nebulizada puede exponer al paciente a concentraciones cada vez más altas del fármaco durante el proceso de evaporación y calentamiento de las soluciones farmacológicas.¹
- **Otros:**
 - Disfunción del dispositivo o técnica inadecuada.
 - En pacientes con ventilación mecánica, el diseño del artefacto y las características del medicamento pueden afectar la función de dicho ventilador y el depósito para el medicamento (obstrucción del filtro, volumen corriente alterado).

5. NEBULIZADORES DE PEQUEÑO VOLUMEN

5.1. Ventajas y desventajas de los nebulizadores de pequeño volumen (principio de funcionamiento)

Los nebulizadores son dispositivos que permiten producir aerosoles de partículas sólidas o líquidas en un medio ga-

seoso. La elección de un dispositivo nebulizador depende de la fórmula a nebulizar, los factores que influyen en el paciente, así como sus limitaciones. Los nebulizadores de pequeño volumen (NPV) se utilizan buscando aerosolizar soluciones o suspensiones para ser depositadas en la vía aérea inferior con mínima cooperación del paciente. El principio de funcionamiento varía de acuerdo al dispositivo utilizado.

Las ventajas y desventajas generales del utilizar NPV se resumen a continuación, sin embargo, cada equipo de NPV cuenta con características particulares.

Ventajas^{1,3}

- Capaz de convertir soluciones y suspensiones en aerosol.
- Capaz de nebulizar altas dosis de medicamento.
- Capaz de aerosolizar mezclas de medicamentos (> 1 medicamento) si éstos son compatibles.
- Requiere poca cooperación y coordinación del paciente.
- Se puede utilizar en pacientes de distintas edades o con alguna discapacidad.
- La concentración de los medicamentos puede ser modificada.
- Existe variabilidad en el desempeño de cada equipo de acuerdo con la marca, modelo y tipo.
- Requiere respiración a volumen corriente sin necesidad de pausa inspiratoria.

Desventajas^{1,3}

- El tiempo de tratamiento puede llegar a variar de 5 a 25 minutos.
- En ocasiones se requiere de un equipo grande y estorbo.
- Utilizan una fuente de energía (electricidad, batería o gas comprimido).
- Riesgo potencial de contacto del medicamento con los ojos al utilizar la mascarilla facial.
- Riesgo de exposición de segunda mano al personal de salud o cuidadores.
- Requiere de ensamblaje, preparación del medicamento y limpieza.
- Son susceptibles de contaminación con un mal uso y una limpieza inadecuada.

5.2. Tipos de nebulizadores de pequeño volumen

Los nebulizadores de pequeño volumen se clasifican de acuerdo con el mecanismo de formación del aerosol: asistidos por aire comprimido (neumáticos), aquellos que utilizan energía ultrasónica, y los que utilizan una malla vibratoria.

5.2.1. Nebulizadores neumáticos o tipo jet

Los nebulizadores neumáticos o tipo jet generan partículas de 1-5 μm por medio de un gas presurizado que arrastra el líquido a nebulizar hacia un tubo de alimentación por efecto Bernoulli.^{2,32} El principio de Bernoulli describe el comportamiento de un fluido en un flujo horizontal, en donde los puntos de mayor velocidad del fluido tendrán menor presión que los de menor velocidad. Este efecto descompone el fluido en pequeñas partículas al pasar por la cámara de succión y se mezcla dentro del aparato. Las pequeñas partículas las libera el instrumento, mientras tanto, el 90% de las partículas grandes permanecen en la cámara de nebulización y se someterán a una renebulización por impactación inercial o mediante el deflector.¹⁰

Tabla 3: Ventajas y desventajas del uso de nebulizador tipo jet.³²

	Ventajas	Desventajas
Dispositivo	Se puede utilizar con piezas bucales o mascarillas Se puede usar con oxígeno suplementario Bajo costo comparado con otras tecnologías	Falta de portabilidad Requiere de realizar cambios en los circuitos de ventilación en ventilación mecánica Se requiere fuente de gas a presión (compresor) Tiempo de tratamiento prolongado Requiere limpieza del dispositivo para evitar tapotamiento por residuos Posible contaminación Volumen residual alto Requiere preparación del dispositivo Variabilidad del rendimiento Equipo ruidoso
Paciente	Puede ser utilizado en todas las edades No se requiere coordinación del paciente Efectivo con respiración a volumen corriente alternado con inspiraciones profundas	
Medicamento	Posible modificación de la dosis del medicamento (uso con dosis altas) Sin liberación de CFC	Pérdidas de medicamento durante la exhalación (excepto con nebulizador inspiro-activado) No todos los medicamentos están disponibles en presentación para nebulizar

CFC = clorofluorocarbono.

Tabla integrada por el grupo de desarrollo.

Existen diferentes factores que afectan el desempeño de tal nebulizador jet, como las propiedades físicas y reológicas del líquido (densidad, humedad, temperatura, viscosidad, y tensión superficial), el diseño de su deflector, así como la presión y el flujo del gas a los que se operan (Tabla 3).¹⁰

Existen cuatro modalidades de nebulizador jet: con tubo reservorio, con bolsa reservorio, con efecto Venturi durante la inspiración (*breath-enhanced*) y artefactos activados con la inspiración (*breath-actuated*).^{5,28}

Nebulizador jet con tubo reservorio. El nebulizador jet con tubo reservorio es un aparato de menor costo y mayormente utilizado. Provee el aerosol de forma continua durante la inhalación y la exhalación, ocasionando que el coloide se disperse al aire ambiente cuando el paciente no está respirando; por lo tanto, sólo del 8 al 15% del aerosol emitido es inhalado. Para lograr reducir la pérdida de medicamento, una pieza en T y un tubo de gran diámetro están unidos al lado espiratorio del aparato.³

Nebulizador jet con bolsa reservorio. El nebulizador con bolsa reservorio genera el aerosol de forma continua durante todo el ciclo respiratorio, el cual se acumula en la bolsa temporalmente, lo que permite que las partículas pequeñas permanezcan en suspensión para ser inhaladas en la próxima inspiración. Cuando el paciente inhala, el aerosol pasa a través de una válvula unidireccional inspiratoria desde la bolsa hacia el paciente y cuando exhala es a través de un puerto exhalatorio hacia el medio ambiente.^{9,28} Con este tipo de dispositivo, el paciente recibe medicamento durante toda la fase inspiratoria.

Nebulizador jet con efecto Venturi durante la inspiración (*breath-enhanced*). Los nebulizadores jet con efecto Venturi utilizan dos válvulas unidireccionales durante la inspiración (*breath-enhanced*), a fin de prevenir la pérdida de ese aerosol al aire ambiente. Cuando el paciente inhala, el aire inspirado es succionado a través de la zona del nebulizador que genera el gas, con lo que durante la fase inspiratoria el flujo inspirado se suma al flujo generado por el compresor, haciendo más eficiente la nebulización. El gas exhalado pasa entonces a través de la válvula exhalatoria. Esto hace más eficiente y más rápida la entrega de medicamento, minimizando la pérdida de partículas exhaladas. Este proceso puede aumentar la masa inhalada en un 50% sobre nebulizadores continuos estándar y reduce la pérdida de aerosol.^{1,10,28}

Nebulizador jet activado con la inspiración (*breath-actuated*). Los nebulizadores jet activados con la inspiración (*breath-actuated*) son más eficientes que los tradicionales. Estos dispositivos están diseñados para incrementar la entrega del medicamento a los pacientes, al generar el aerosol únicamente durante la inspiración. Los dispositivos se clasifican en manuales, mecánicos y electrónicos.²⁸ Los instrumentos activados por la inspiración pueden aumentar la

dosis inhalada por más de tres veces, esta eficiencia se logra sólo mediante un aumento en el tiempo de dosificación.⁹

- **Nebulizadores manuales activados por la inspiración:** utiliza un control cuyo objeto es regular la producción de aerosoles durante la inspiración y expiración. Este dispositivo desperdicia menos medicamento en aerosol, pero aumenta significativamente el tiempo de tratamiento y requiere una buena coordinación del paciente.
- **Nebulizadores mecánicos activados por la inspiración:** tienen una válvula que suministra el aerosol durante la inspiración activa y elimina la necesidad de una bolsa de almacenamiento o depósito. Los pacientes deben ser capaces de generar un flujo inspiratorio suficiente que logre disparar el nebulizador. Por lo tanto, este mecanismo lo hace adecuado para algunos niños y adultos.
- **Nebulizadores electrónicos activados por la inspiración:** son accionados por un circuito electrónico, comúnmente activado por un transductor de presión que detecta el esfuerzo inspiratorio. Algunos equipos utilizan programas de computadora y sensores que logran controlar el patrón de generación de aerosoles e incluso para calcular y rastrear la dosis administrada.

5.2.2. Nebulizadores ultrasónicos

El nebulizador ultrasónico convierte la energía eléctrica en vibraciones acústicas de alta frecuencia (1-3 MHz) utilizando un transductor (cristal transductor piezoeléctrico) para generar partículas de 1-6 μm de MMAD con movimiento lento y una capacidad de salida de 1-6 mL/min. La frecuencia de las ondas determina el tamaño de la partícula, siendo esta relación inversamente proporcional.^{2,10,28,32}

En estos dispositivos es poco el volumen residual (cantidad de medicamento restante al final de una nebulización), y la cantidad mínima de líquido requerida para nebulizar es de 0.5 mL. Diversos factores de diseño del dispositivo pueden influir en la masa y el tamaño de la partícula, tales como la densidad, viscosidad, presión de vapor, tensión superficial, la frecuencia empleada para activar el cristal piezoeléctrico, el tamaño y dimensiones de la cámara nebulizadora, así como la presencia o ausencia de deflectores (Tabla 4).

La conversión de energía eléctrica ultrasónica en energía mecánica produce calor, lo cual hace que se incremente la temperatura de la solución hasta 10-15 °C, luego, puede degradar o inactivar medicamentos lábiles, a causa de dicho calor.¹⁰ Los dispositivos ultrasónicos son capaces de producir más aerosol (0.2 a 1 mL/min) y mayores densidades de gas coloide que los dispositivos tipo jet.^{1,28} El nebulizador ultrasónico no nebuliza los líquidos altamente viscosos, suspensiones, o aquellos cuya tensión superficial es alta.³⁴

Estos instrumentos ultrasónicos se dividen de acuerdo al volumen nebulizado:

- **Nebulizadores ultrasónicos de gran volumen.** Incorporan ventiladores que llevan la niebla al paciente. La temperatura de la solución aumenta la concentración del fármaco, al igual que la probabilidad de efectos secundarios no deseados.
- **Nebulizadores ultrasónicos de pequeño volumen.** El medicamento se coloca directamente en el colector en la parte superior del transductor, el cual está conectado por un cable a una fuente de alimentación, a menudo alimentada por batería. Estos dispositivos no tienen compresor, el flujo inspiratorio del paciente extrae el aerosol. Estos dispositivos se diseñaron con la finalidad de entregar de broncodilatadores o solución hipertónica, sin embargo, no están diseñados para uso con suspensiones como budesónida, ya que tienden a calentar el medicamento. Debido a que estos instrumentos tienen un volumen residual mínimo, el tiempo de tratamiento se reduce con volúmenes más pequeños. Durante la ventilación mecánica, a dife-

Tabla 4: Ventajas y desventajas del uso de nebulizadores ultrasónicos.^{32,33}

	Ventajas	Desventajas
Dispositivo	<ul style="list-style-type: none"> – Silenciosos – Permiten aerosolizar y utilizar altas dosis de medicamento – Espacio muerto reducido – Entrega de medicamento más rápida que el nebulizador jet – Diseños nuevos, pequeños y portátiles – Tiempo de nebulización más breve 	<ul style="list-style-type: none"> – Costoso – Requiere de una fuente de energía eléctrica – No adecuada para medicamentos sensibles al calor – Requiere de preparación del dispositivo – Sobrecalentamiento de la unidad o alteraciones eléctricas/mecánicas
Paciente	<ul style="list-style-type: none"> – Fácil de utilizar – Más eficientes que nebulizador tipo jet 	<ul style="list-style-type: none"> – Posible irritación de la vía aérea con algunos medicamentos
Medicamento	<ul style="list-style-type: none"> – Se pueden realizar modificaciones a las dosis – No hay pérdida del medicamento durante la exhalación (activado con la respiración) 	<ul style="list-style-type: none"> – No todos los medicamentos están disponibles en presentación para nebulizar – No nebuliza suspensiones – Posible degradación/inactivación del fármaco (e.g. corticoesteroide nebulizado, dornasa alfa)

Tabla integrada por el grupo de desarrollo.

Tabla 5: Ventajas y desventajas del uso de nebulizador de malla vibratoria.³²

	Ventajas	Desventajas
Dispositivo	<ul style="list-style-type: none"> – Es silencioso – Menor volumen residual – Nebuliza de forma rápida – Portátiles, ya que pueden utilizar baterías 	<ul style="list-style-type: none"> – Mayor costo que otros dispositivos – Utilizan electricidad – Requieren de mayor mantenimiento y lavado después de cada uso para evitar depósitos que puedan obstruir el equipo y prevenir colonización por patógenos
Paciente	<ul style="list-style-type: none"> – Mayor depósito pulmonar del aerosol 	
Medicamento	<ul style="list-style-type: none"> – Proporciona mayor cantidad de fármaco nebulizado – Nebuliza soluciones, suspensiones, fórmulas liposomales y proteínas – Es de utilidad para cualquier medicamento que tenga indicación para nebulizar 	

Tabla integrada por el grupo de desarrollo.

rencia de los nebulizadores de pequeño volumen, los artefactos ultrasónicos no agregan mayor flujo de aire al circuito del ventilador durante el uso. Esta característica reduce la necesidad de cambiar y reiniciar el ventilador y ajustar alarmas durante la administración de aerosoles.¹

5.2.3. Nebulizador de malla vibratoria

Los nebulizadores de malla usan electricidad que logra hacer vibrar una placa (~128 kHz) que hace pasar el fármaco a través una malla (1,000-6,000 orificios) y así generar aerosol.² El tamaño de la partícula va en función del diámetro de los orificios de la malla. Los dispositivos de malla son altamente eficientes y producen un volumen residual de 0.1-0.5 mL. Estos equipos de malla vibratoria tienen dos mecanismos básicos de acción: malla vibratoria activa y malla pasiva.^{5,28} Los nebulizadores de malla se pueden usar para administrar formulaciones de medicamentos líquidos, así como de suspensiones; sin embargo, en el caso de suspensiones, el rendimiento parece estar reducido con respecto a la masa de aerosol inhalado y la tasa de salida. En la *Tabla 5* se resumen las ventajas y desventajas de los nebulizadores de malla vibratoria.

Nebulizadores de malla vibratoria activa. Los nebulizadores VM activos usan una placa con aspecto de domo, que contiene más de 1,000 aberturas en forma de embudo. Esta cúpula está unida a otra placa, la cual a su vez se encuentra unida a un elemento pieza-cerámico que rodea la placa de domo. La electricidad aplicada a la pieza cerámica hace que la placa perforada vibre a una frecuencia de 130 kHz, moviéndola de arriba abajo bombeando activamente el líquido a través de las aberturas, donde se divide en finas gotas. La velocidad de salida del gas es baja (< 4 m/s) y el tamaño de la partícula puede estar en un rango de 2 a 3 μm (MMAD), que varía con el diámetro de salida de las aberturas.¹

Nebulizadores de malla vibratoria pasiva. Utilizan una malla, separada de una bocina ultrasónica por el líquido para nebulización. Un transductor piezoeléctrico hace vibrar la dicha bocina, lo cual empuja fluido a través de la malla.¹

5.2.4. Nebulizadores «inteligentes»

Los nebulizadores inteligentes optimizan la entrega de medicamento y minimizan la pérdida del mismo. Para lograr esto, los nebulizadores *Adaptive Aerosol Delivery* (AAD) monitorean y se adaptan activamente a los cambios en el patrón respiratorio del paciente, permitiendo un suministro más preciso y menos variable de los medicamentos a los pulmones durante la inspiración.³⁵ El nebulizador I-neb™ AAD monitorea el flujo pico de las primeras tres inhalaciones realizadas por el paciente, y

Tabla 6: Factores que afectan la entrega del medicamento.³²

Diseño del nebulizador	<ul style="list-style-type: none"> - Baffle - Volumen de llenado - Volumen residual - Posición del nebulizador - Nebulización continua o intermitente - Extensiones o reservorios - Válvulas y gas - Interfaz - Presión - Flujo a través del nebulizador - Densidad del gas - Humedad - Temperatura
Características del fármaco	<ul style="list-style-type: none"> - Viscosidad - Tensión superficial - Homogeneidad
Características del paciente	<ul style="list-style-type: none"> - Coordinación y estado de conciencia - Patrón respiratorio - Estado general del paciente

Tabla integrada por el grupo de desarrollo.

Tabla 7: Características de los diferentes dispositivos para nebulizar.

	Jet	Ultrasónico	Malla vibratoria
Fuente de energía	Gas comprimido o corriente eléctrica	Corriente eléctrica o baterías	Baterías o corriente eléctrica
Portabilidad	Restringida	Restringida	Portable
Tiempo de tratamiento	Largo	Intermedia	Corto
Tasa de producción	Baja	Alta	Alto
Volumen residual	0.8-2.0 mL	Variable, pero bajo	≤ 0.2 mL
Contaminación ambiental			
Uso continuo	Alto	Alto	Alto
Activado por la respiración	Bajo	Bajo	Bajo
Variabilidad de rendimiento	Alto	Intermedio	Bajo
Características de la fórmula			
Temperatura	Reduce*	Incrementa**	Cambio mínimo
Concentración	Incrementa	Variable	Cambio mínimo
Suspensiones	Baja eficiencia	Baja eficiencia	Eficiencia variable
Desnaturalización	Posible***	Probable***	Posible***
Higiene	Requerida posterior a cada uso	Requerida posterior a múltiples usos	Requerida posterior a cada uso
Costo	Muy bajo	Alto	Alto

* Para los nebulizadores tipo jet, la temperatura del fluido en el reservorio reduce 15 °C durante la nebulización por evaporación.

** Para nebulizadores ultrasónicos, la vibración del reservorio ocasiona incremento durante la producción del aerosol que puede ser tan alta como 10-15 °C.

*** Desnaturalización del DNA.

Modificado de: Dolovich MB, et al.³⁸

utiliza esta información a fin de determinar el tiempo de producción del aerosol requerido para avanzar un tiempo óptimo de entrega (por ejemplo, en la primera mitad de la inspiración). Cualquier cambio en la respiración se monitorea y se recalcula el tiempo de aerosolización. Se comparó la capacidad de dosificación precisa de un dispositivo AAD (Halolite) y los dispositivos jet facilitados con la respiración (*breath-enhanced*), los dispositivos jet activados con la respiración (*breath-activated*), y los nebulizadores jet Pari® LC Star y AeroEclipse. Halolite AAD demostró entregar cantidades más precisas de

medicamento debido a su tecnología adaptativa de suministro de aerosoles.³⁶

5.3. Factores que afectan la entrega y rendimiento de medicamento

El aerosol producido por un nebulizador depende de una combinación de factores que en muchos casos condicionan el éxito de la terapia nebulizada (*Tabla 6*). Tales artefactos cuentan con distintas características de acuerdo a su diseño que se resumen en la *Tabla 7*.

5.3.1. Nebulizador en jet

Fuente de gas: pared, cilindro, compresor

Presión y flujo de gas: se recomienda un flujo de 6 a 8 L/min.^{3,18} Operar cualquier nebulizador jet a un flujo o presión más bajos aumentará el tamaño de partícula. Por lo tanto, los nebulizadores jet deben utilizar un compresor o fuente de gas adecuado al flujo que otorga. El efluvio de aerosol también está inversamente relacionado al tiempo de nebulización. El uso de una mayor tasa de salida de gas disminuirá el tiempo necesario para administrar la cantidad establecida de medicamento.

Densidad de gas: la densidad del gas usado para hacer funcionar un nebulizador jet puede afectar el depósito de aerosol modificando la producción del gas coloide y el tamaño de la partícula.³

Humedad y temperatura: la evaporación de agua durante la aerosolterapia puede reducir la temperatura de un aerosol, incrementando la viscosidad de la solución y reduciendo la salida del fármaco a través del instrumento.³

Diseño del nebulizador

Volumen residual: es la cantidad de medicamento que permanece en el nebulizador después de que el equipo deja de generar el aerosol. Éste varía entre 0.5-2.2 mL cuando la cantidad de medicamento nebulizada es de 3 mL, y puede llegar a ser hasta dos terceras partes de la dosis total.³ El aerosol se genera continuamente, con un 30 a 60% de la dosis nominal atrapada como volumen residual en el instrumento, y más del 60% de la dosis emitida se disipa a la atmósfera.¹ Si el 50% de la dosis total es emitida por el nebulizador, y el 50% de ese gas está en el rango respiratorio, y el 40% de eso es inhalado por el paciente, comúnmente se mide menos de un 10% de depósito en adultos quienes reciben terapia nebulizadora continua.¹ Para reducir el volumen residual se requiere mantener el aparato de forma vertical a 90 grados. Agitar el dispositivo de forma constante durante la inhalación reduce la adhesión del fluido a la superficie del reservo-

rio.^{3,10} Los dispositivos jet funcionarán hasta que se deje de generar aerosol.¹⁰

Interfaz: los aerosoles pueden administrarse usando una boquilla o una mascarilla facial. La nariz filtra más del gas que la boca, por lo cual se debe recomendar el uso de una boquilla, cuando sea posible y el paciente no presente dificultad respiratoria. En el nebulizador jet se utilizan dos tipos de boquillas: la boquilla de mezcla interna y la boquilla de mezcla externa. La boquilla de mezcla interna incorpora el flujo de aire con el fluido previo al puerto de salida de la boquilla, mientras que en la boquilla de mezcla externa, la unión del flujo de aire y el fluido se realiza después de ser expulsado por la boquilla.¹⁰ Las boquillas tienen la desventaja de no poder ser usadas en menores de cinco años de edad, por la limitación para sellarlas con los labios, además, su uso puede ser incómodo durante una terapia de aerosol más larga. El uso de una mascarilla para nebulizar aumenta la cantidad de aerosol depositado en la cara, los ojos y la nariz, sin embargo, el ajuste y el diseño adecuados de la mascarilla pueden optimizar la dosis inhalada y reducir el depósito en los ojos.⁵ Así mismo, el uso de mascarilla incrementa la pérdida de fármaco hacia el ambiente. Ya sea que se use una boquilla o una mascarilla facial, es importante instruir al paciente para inhalar por la boca durante la terapia con aerosol.^{3,28}

Factores relacionados al paciente

Coordinación y estado de conciencia: el estado cognitivo del paciente y la capacidad de cooperar también determinan si el nebulizador se puede usar de manera efectiva. Independientemente del tipo de instrumento utilizado, siempre que se use correctamente, se puede lograr un efecto clínico similar.

Patrón de respiración: los parámetros respiratorios que afectan el depósito de aerosol incluyen: el flujo inspiratorio, el patrón de flujo de aire, la frecuencia respiratoria, el volumen inspiratorio, y la relación inspiración/espironación. Una respiración lenta y profunda facilita el depósito de partículas de solución aérea en el tracto respiratorio inferior y los alvéolos. El depósito pulmonar es menor cuando la frecuencia respiratoria es rápida y el volumen inspiratorio es pequeño (por ejemplo durante el llanto). Un flujo inspiratorio rápido anormal es propenso a provocar turbulencia local, lo cual hace que el aerosol se deposite en la vía respiratoria central debido a la colisión, lo que resulta en una disminución significativa en el depósito pulmonar. Cuando la capacidad inspiratoria se mantiene constante, con un aumento en el volumen corriente y la extensión en el tiempo inspiratorio, la respiración profunda y lenta es más benéfica para el depósito de aerosol.

Estado general de la enfermedad: la inflamación, el broncoespasmo y la retención de secreciones pueden

aumentar la resistencia de las vías respiratorias y ocasionar una distribución no equitativa de los aerosoles inhalados. El depósito del fármaco en los sitios de obstrucción puede aumentar y ser menor después de ésta, comprometiendo la eficacia clínica.

5.3.2. Nebulizador ultrasónico

Las propiedades de la señal ultrasónica determinan las características del aerosol generado por estos instrumentos.

Diseño del nebulizador

Volumen residual: el volumen residual es variable de acuerdo con las características de cada marca.

Tamaño de la partícula: la frecuencia a la que vibra el cristal, predeterminada por el fabricante, determina el tamaño de partícula de aerosol. El tamaño es inversamente proporcional a la frecuencia de la señal. Una frecuencia de 2.25 MHz puede producir una solución aérea con una MMAD de aproximadamente 2.5 μm , mientras que otro instrumento operando a 1.25 MHz produce un aerosol con MMAD entre 4 y 6 μm .¹ El tamaño de partícula y la densidad de gas entregado al paciente también se ven afectados por la fuente y el flujo de gas a través de la cámara generadora de aerosol.

Volumen de salida: la salida de un nebulizador ultrasónico se puede alterar de dos formas: por un cambio en la frecuencia o amplitud de la vibración. La amplitud se refiere a la profundidad de una onda desde la cresta superior a la inferior. La amplitud puede variar de mayor a menor y ésta afecta la cantidad de aerosol producido; cuanto mayor sea amplitud, mayor es el volumen de salida de aerosol.³⁷

Temperatura: a diferencia de los nebulizadores jet, la temperatura de la solución y la vibración del líquido del depósito provocan un aumento de la temperatura del aerosol y puede ser tan alta como 10-15 °C, lo que puede ocasionar la desnaturalización de las proteínas y características reológicas con este tipo de artefactos.³⁸

Características del paciente

Patrón respiratorio: una de las principales ventajas de los nebulizadores ultrasónicos es que se pueden utilizar con respiraciones a volumen corriente.³⁹

5.3.3. Nebulizador de malla

Diseño del nebulizador

Volumen residual: el volumen residual es bajo y puede oscilar entre 0.1 a 0.5 mL para los nebulizadores de malla.^{3,40}

Tamaño de la partícula: el tamaño de las partículas producidas depende del diámetro de la malla.⁴¹ *In vitro*, éstos demostraron un depósito pulmonar aproximadamente 2-3 veces mayor que los nebulizadores tipo jet.

Volumen de salida: el volumen de salida varía de acuerdo con la marca en específico en donde se puede preestablecer un volumen de entrega.³ Estos dispositivos tienen una capacidad máxima de 10 mL por carga de medicamento.⁴⁰

Temperatura: la temperatura de la solución presenta un incremento mínimo comparado con los nebulizadores ultrasónicos y jet.³⁸

Características del paciente

Patrón respiratorio: para estos nebulizadores de malla, dependiendo de su diseño, la técnica de respiración es recomendada por el fabricante.³ Los dispositivos adaptativos pueden variar el suministro de acuerdo con el patrón respiratorio del paciente a través del uso de sensores. Una de las ventajas de esta tecnología es que puede adaptar el suministro de aerosol a los patrones de respiración a través de un control de señal electrónica, en lugar del control de la bomba de aire.

Medicamento: el desempeño de los dispositivos de malla vibratoria activa y pasiva podría afectarse por las propiedades de los medicamentos nebulizados y el sistema.

6. TÉCNICAS DE USO

6.1. Equipo necesario para uso de los nebulizadores

Persona que lo ejecuta: enfermería, terapeutas respiratorios, médicos y pacientes (tratamiento domiciliario).³³

Material necesario:

- Nebulizadores: jet, ultrasónicos, malla o inteligentes.
- Suero fisiológico (según el caso).
- Compresor o fuente de aire/oxígeno, conector eléctrico y/o baterías.
- Mangueras.
- Guantes y mascarillas.

6.2. Preparación previa al uso de nebulizadores

- Preparación del personal: lavado de manos, uso de guantes y mascarillas o boquillas.
- Preparación del paciente.^{33,41}
 - Si el paciente está consciente, informarle del procedimiento a seguir.
 - En los pacientes cooperadores se recomienda usar una boquilla.

- Las mascarillas faciales se utilizan en pacientes con un trastorno cognitivo, enfermedad grave, falta de coordinación, problemas neuromusculares que imposibiliten sostener la boquilla con los labios, o que la lengua obstruya la boquilla.
- Tener cuidado de no lesionar al paciente en puntos de presión y erosiones en la piel que ya tenga previamente cuando se utilice mascarilla.
- Posición: colocar al paciente sentado (en domicilio). A los pacientes inconscientes o intubados en posición *fowler* o *semi-fowler* a 30-45°.
- Preparación del medicamento: además del fármaco a nebulizar, debe incrementarse el volumen de llenado del nebulizador mediante la adición de suero fisiológico hasta completar no menos de 4 a 5 mL, de acuerdo con el fabricante.¹ El incremento del volumen de llenado producirá un aumento de tiempo de la nebulización, (lo que puede contrarrestarse con un aumento del flujo).^{2,33}
- Preparación del equipo:
 - Leer y seguir las instrucciones de su fabricante.
 - Asegurarse de que el nebulizador esté correctamente ensamblado.
 - Verificar que el artefacto esté limpio y seco entre usos.
 - Asegurarse de que el nebulizador sea usado con el flujo de aire que indica el fabricante.
 - Comprobar que el dispositivo quede vertical para evitar que el líquido a nebulizar se derrame.
- Uso de la boquilla o la mascarilla: guíe y ayude al paciente a colocar eficazmente la boquilla en la boca, o a usar la mascarilla.
- Indique al paciente que debe respirar normalmente, con respiraciones profundas ocasionales hasta que deje de salir el medicamento.¹ El flujo inspiratorio lento optimiza el depósito del aerosol. Sin embargo, la respiración profunda y la retención de la respiración durante la terapia nebulizada hacen poco para mejorar el depósito, comparado con respiraciones a volumen corriente.³
- Mantenga el nebulizador vertical en el transcurso del tratamiento.
- Limpie y desinfecte el nebulizador, posteriormente déjelo secar al aire ambiente.

Uso de nebulizador tipo jet en el paciente ventilado mecánicamente³³

- En caso de utilizar un circuito de calentamiento y humidificación (HME), retirar el HME del generador de aerosol y del paciente.
- Retirar el higroscópico (nariz artificial).
- En caso de utilizar un humidificador térmico, no apagarlo o desconectarlo durante la nebulización.
- Conectar el reservorio entre el circuito inspiratorio y la conexión en «Y».
- Conectar el accesorio de nebulización al ventilador y al reservorio.
- Conectar el nebulizador a la fuente de gas del ventilador, a fin de sincronizar las nebulizaciones con la inspiración, si no es posible, ajustar el flujo de gas a 2-10 L/min o como se recomienda por el equipo, y ajustar las alarmas y límites del ventilador con tal de compensar el volumen y flujo adicional.¹
- Si no está contraindicado, se recomienda que, mientras transcurre el procedimiento, el paciente esté ventilado con un volumen/minuto de 6 L/min, 8 respiraciones/minuto y un volumen circulante de 8-10 mL/kg.

6.3. Modo de uso

Este varía de acuerdo al tipo de nebulizador y entre marcas puede variar su uso, de acuerdo con características fijadas por el fabricante. A continuación, se describe el procedimiento para la utilización de acuerdo al tipo de nebulizador en el paciente ventilado y no ventilado. En el [Anexo 1](#) se agrega información sobre la técnica de empleo que al paciente le puede ser útil.

Uso de nebulizador tipo jet en el paciente no ventilado^{3,33,41}

- Ensamble el equipo, que debe incluir: copa o depósito de medicamento, manguera de suministro de oxígeno/aire, pieza bucal o mascarilla de aerosolterapia.
- Deposite la dosis de medicamento en la copa del nebulizador; es recomendable un volumen entre 4 y 5 mL.
- Conecte el nebulizador (en posición vertical) en un extremo a la toma de aire o al compresor neumático (6-8 L/min) y en el otro extremo a la boquilla o mascarilla.
- El paciente debe estar en posición recta, de preferencia sentado y con los pies correctamente apoyados en el suelo. En el caso de que el paciente esté acostado, se recomienda posición *fowler* o *semi-fowler*.

Uso de nebulizador ultrasónico o de malla vibrante en el paciente no ventilado^{3,33}

- Ensamble el equipo, que debe incluir: copa o depósito de medicamento del nebulizador, fuente de poder del equipo, adaptador para mascarilla o boquilla, según sea el caso, adaptador a circuito de ventilación mecánica.
- Si corresponde, siga las instrucciones de su fabricante al realizar una prueba de funcionalidad antes del primer uso de un nuevo nebulizador, así como después de cada desinfección a fin de verificar el funcionamiento correcto.
- Deposite el medicamento en el reservorio o depósito de medicamento. No exceda el volumen recomendado por el fabricante.

- Encienda la fuente de poder del nebulizador.
- Mantenga el equipo en la posición adecuada recomendada.
- Instruya al paciente a respirar normalmente con respiraciones profundas ocasionales (no aplica en ventilación mecánica).
- Si se debe interrumpir el tratamiento, apague la fuente de poder del nebulizador.
- Al término de cada administración, desensamble y enjuague el nebulizador con agua estéril y según las instrucciones de su fabricante.
- Debe tener especial cuidado de no tocar la membrana vibrante (*mesh*) mientras se hace la limpieza, ya que es muy susceptible de daño.
- Realice la limpieza y desinfección del nebulizador después de cada uso, siguiendo las instrucciones de su fabricante.

6.4. Al término de la nebulización

- El medicamento que queda en un nebulizador después de la terapia varía de 0.1 a 2 mL.
- Para incrementar la salida de medicamento: se puede agitar el nebulizador o continuar la terapia de nebulización más allá del punto de «chisporroteo» como un esfuerzo por disminuir el volumen muerto.
- Los nebulizadores inteligentes utilizan microprocesadores que logran controlar la cantidad de dosis administrada y que automáticamente apagan el nebulizador al final de cada dosis.
- Al término retirar la mascarilla nebulizadora o boquilla.
- Fin del tratamiento de inhalación de aerosol: indique al paciente que debe hacer gárgaras, enjuagar la boca y limpiar la cara.
- Aquellos quienes usan mascarilla para nebulizar también deben lavarse la cara.⁴¹

6.5. Precauciones durante el tratamiento de nebulización

- Se recomienda el uso de dispositivos desechables y descartarlos cuando el material cambie de consistencia, coloración, o el equipo se ensamble de forma inadecuada.
- Vigilar y controlar las constantes vitales y detectar efectos colaterales.
- La crema facial aceitosa debe eliminarse antes del tratamiento si se necesita la mascarilla. Mantenga el líquido o el aerosol lejos de los ojos a fin de reducir la irritación.
- Hacer gárgaras y enjuagarse la boca después de cada medicación pueden reducir significativamente la incidencia de reacciones adversas como ronquera, faringodinia e infección por *Cándida*.

- La membrana en el extremo espiratorio del ventilador debe limpiarse, probarse y reemplazarse regularmente para evitar daños a los componentes internos de precisión del ventilador.⁴¹

7. LIMPIEZA DE LOS EQUIPOS

El empleo repetido de estos equipos, así como su limpieza, afectan la eficacia de los nebulizadores. Se ha probado que dicha eficacia puede sostenerse en el tiempo si se hace un adecuado mantenimiento (lavado con agua jabonosa, enjuague con agua y dejar secar al aire luego de cada utilización). En el hogar, los nebulizadores deben limpiarse después de cada uso. Un estudio mostró que el 73% de los nebulizadores estaban contaminados con microorganismos y el 30% tenía bacterias potencialmente patógenas.⁴² Enjuagar y lavar el nebulizador inmediatamente después cada tratamiento puede ayudar a reducir el riesgo de infección.³ En caso de que se utilicen nebulizadores hospitalarios es recomendable someter a las partes a procesos de lavado con agua y jabón y después desinfección. En el caso de reusar los nebulizadores y las mascarillas y/o boquillas en domicilio usar agua y jabón o desinfectante, los cuales son de utilidad.

7.1. Limpieza de nebulizador en jet

Limpieza después de cada uso³

- Lavarse las manos antes de manipular el equipo.
- Desmontar las piezas después de cada sesión de tratamiento.
- Retirar la manguera del compresor y dejarla a un lado.
- La manguera no debe lavarse ni enjuagarse.
- Lavar el nebulizador, boquilla o mascarilla con jabón líquido para manos/platos y enjuagar con agua.
- Sacudir el exceso de agua.
- Secar al aire ambiente sobre una toalla absorbente.
- Guardar el reservorio del medicamento en una bolsa de plástico cerrada.

Manejo de boquillas y mascarillas⁴³

- No utilizar mascarillas más del tiempo recomendado, incluso si parecen estar bien.
- Algunos accesorios, como las mascarillas desechables, deben descartarse después de cinco a siete usos, mientras que las mascarillas normales para niños y adultos deben usarse hasta por seis meses. Los plásticos se degradan con el tiempo y sus beneficios de tratamiento pueden disminuir con una máscara que se usa por más tiempo de lo indicado.
- Al reemplazar la mascarilla o boquilla asegurar la compra de una que sea compatible con el nebulizador.

Nebulizadores desechables de mano

- Después de cada utilización, enjuagar los residuos con agua estéril y limpiar la mascarilla o boquilla con una almohadilla con alcohol.

Nebulizadores reutilizables (domésticos)

- Después de cada uso, enjuagar la mascarilla o la boquilla con agua tibia durante al menos medio minuto.

Limpieza una o dos veces por semana³

- Lavarse las manos antes de manipular el equipo.
- Desmontar las piezas después de cada sesión de tratamiento.
- Retirar la manguera del compresor y configurarlo aparte. La manguera no debe lavarse ni enjuagarse.
- Lavar las partes del nebulizador en agua tibia con jabón líquido para manos o platos.
- Desinfectar el nebulizador según las recomendaciones de su fabricante.
- AARC:³ es importante tener en cuenta que todas las soluciones deben descartarse después de la desinfección.
- Se recomiendan distintos métodos para la desinfección:

Métodos de calor

- Hervir o introducir al microondas las partes del nebulizador por 5 minutos. Este proceso de desinfección no requiere un enjuague final.
- Lavar en un lavavajillas, únicamente si esta máquina alcanza una temperatura mayor a 158 °F o 70 °C durante 30 min.⁴⁴ En el caso de los equipos de plástico que no pueden tolerar más de 80 °C o que puedan dañarse, utilizar desinfección química.
- Use un esterilizador eléctrico de vapor.⁴³

Métodos de frío

Las partes del nebulizador se pueden sumergir en una de las siguientes soluciones:

Desinfección química:

- Dilución de cloro 1:50 que equivale a 20 mL de cloro con una concentración de hipoclorito de sodio al 5% y 9,980 mililitros de agua (no se debe utilizar en combinación con otros detergentes) por 3 minutos.⁴⁴
- 70% de alcohol isopropílico por 5 minutos.
- 3% de peróxido de hidrógeno por 30 minutos.
- Glutaraldehído al 2% durante 20 minutos.⁴⁴

- Una parte de vinagre blanco destilado en tres partes de agua caliente durante una hora (no recomendado para pacientes con fibrosis quística).
- Enjuagar las piezas con agua estéril o destilada.
- Sacudir el exceso de agua y colocar todas las piezas en una toalla limpia.
- Permitir que se sequen al aire completamente sobre una toalla absorbente.
- Armar el nebulizador y guardarlo en una bolsa limpia y seca.

7.2. Limpieza de nebulizadores ultrasónicos y de malla

Nebulizadores de malla y ultrasónicos deben limpiarse y desinfectarse según las recomendaciones del fabricante, ya que cada equipo tiene un método diferente de desinfección. Además, es importante no tocar la malla durante la limpieza de tales equipos porque esto dañará la unidad.

Tabla 8: Problemas y soluciones para los diferentes equipos de nebulizadores

Problemas con nebulizadores tipo jet: aerosol ausente o bajo volumen	
Causa	Solución
Conexiones sueltas o sin conectar	Verificar las conexiones y asegurarse de que estén debidamente sujetas
Ajuste inadecuado del medidor de flujo	Verificar la configuración del medidor de flujo y ajustar el flujo si no es apropiado
Obstrucción en el orificio del nebulizador jet	Verificar el orificio del nebulizador de chorro y eliminar las obstrucciones cuando sea necesario
Problemas con nebulizadores de malla y ultrasónico: la unidad no opera	
Causa	Solución
Instalación incorrecta de la batería (nebulizadores de malla y ultrasónicos)	Verificar la instalación de la batería y volver a instalarla si es necesario
Conexión de fuente de alimentación externa (nebulizadores de malla y ultrasónicos)	Verificar las conexiones con el adaptador de AC y la salida eléctrica
Unidad sobrecalentada (nebulizadores ultrasónicos)	Apagar la unidad, esperar hasta que se enfríe y reiniciar la unidad
Conexión incorrecta del módulo de control (nebulizadores de malla)	Comprobar las conexiones con el cable del módulo de control y conectarlas correctamente, si es necesario
Electrónica defectuosa (nebulizadores de malla y ultrasónicos)	Reemplazar la unidad

Modificado de: AARC 2017.³

Tabla 9: Factores que intervienen en la adherencia al medicamento.

Parámetro	Factores
Dispositivo	Complejidad de uso del dispositivo prescrito y combinación de dispositivos de nebulización
Dosis y medicamento	Número de medicamentos a nebulizar, frecuencia de dosificación, formulaciones combinadas de medicamentos nebulizados, y régimen del tratamiento complejo
Paciente	No intencionales: el paciente no comprende correctamente la terapia o no comprende el régimen de medicamentos recetados (pobre comunicación médico-paciente), técnica incorrecta de la inhalación del medicamento, barreras del idioma, edad, función pulmonar reducida e incapacidad física Intencionales: el paciente entiende la terapia, pero no se adhiere correctamente, creencias y usos y costumbres (piensa que no necesita utilizar el medicamento, negación, inquietud por efectos adversos, factor financiero, no percepción de beneficio con el medicamento), olvido, estilo de vida ocupado, y factores psicológicos (estrés o depresión)
Personal de salud	Conocimiento inadecuado de la función del nebulizador y de su uso correcto, falta de comprensión de la importancia de tener una relación con el paciente, incapacidad para comunicarse con el paciente, falta de reconocimiento de las barreras del paciente a la adherencia (lenguaje, cognitivo o psicológico), y falta de seguimiento a través del tiempo de la técnica adecuada para la terapia

Modificado de: Ari A.⁴⁶

8. PROBLEMAS DURANTE LA NEBULIZACIÓN

En todas sus etapas, el uso de nebulizadores en ocasiones plantea desafíos a los pacientes, incluso previos a la nebulización: instalación del equipo, falta de instrucciones, destreza manual y tiempo requerido. Problemas durante la administración de medicamentos: técnica de inhalación, duración de la nebulización y comprensión de cómo lograr una eficacia óptima. Problemas posteriores a la administración: limpieza inadecuada de los componentes del nebulizador, acceso a sus aditamentos, empleo de piezas dañadas o autorreparaciones.⁴⁵ Otros problemas incluyen características propias de cada equipo de nebulización como ruido, peso y falta de portabilidad de dicho artefacto (*Tabla 8*).

9. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Los términos que definen el éxito del paciente al seguir indicaciones son: adherencia o cumplimiento. La adherencia hace referencia al paciente quien toma sus medicamentos de forma precisa en el transcurso de su terapia prescrita. La falta de adherencia puede resultar en repercusión en la salud y mayores costos de atención médica.³ El cumplimiento significa que los pacientes siguen sus prescripciones según las indicaciones médicas. El incumplimiento intencional es cuando los pacientes, tras haber demostrado competencia para realizar la técnica adecuadamente, utilizan el tratamiento de la forma que ellos piensan que satisface mejor sus necesidades (*Tabla 9*).⁴⁶

10. NEBULIZADORES EN VENTILACIÓN MECÁNICA

El suministro de la aerosolterapia, desde un nebulizador hacia la vía respiratoria distal, en un paciente con ventilación me-

cánica invasiva, está influenciado por el tipo de nebulizador empleado, el volumen residual, el modo de nebulización, la posición del nebulizador en el circuito del ventilador, y el flujo de aire en el circuito, entre otras características (*Tabla 10*).

Tabla 10: Diferencias en el suministro de aerosol en respiración espontánea versus pacientes con ventilación mecánica.⁴⁷

	Paciente con ventilación espontánea	Paciente con ventilación mecánica
Posición del paciente	Sentado o de pie	Supino o en <i>semi-fowler</i>
Generador de aerosol	Nebulizador	Nebulizador
Método de entrega	Mascarilla o boquilla	Conectado al tubo endotraqueal/extremo inspiratorio del circuito del ventilador
Humedad	Humedad ambiental	Humidificador (97% de humedad relativa)
Temperatura	Ambiental	Caliente a 35 °C
Flujo inspiratorio	Sinusoidal	Constante o rampa de flujo
Configuración del patrón ventilatorio	Controlado por el paciente	Controlado por el ventilador
Administración del aerosol	Autoadministrado	Administrado por la enfermera o terapeuta respiratorio
Vía aérea	Oral, nasal	Vía aérea artificial

En modos controlados de ventilación mecánica, el ventilador controla la configuración de la respiración. En los modos de ventilación asistida, la configuración de la respiración está influenciada por el esfuerzo del paciente.

Tabla 11: Técnica óptima para el uso de nebulizadores tipo jet en pacientes con ventilación mecánica.^{1,47}

1. Colocar al paciente *fowler* o *semi-fowler**
2. Revisar la indicación, identificar al paciente y evaluar la necesidad del medicamento
3. Aspirar secreciones de las vías respiratorias y del tubo endotraqueal (TET)
4. Colocar el medicamento en el nebulizador para llenar un volumen de 4 a 6 mL
5. Colocar el nebulizador en la línea inspiratoria a 18 pulgadas (46 cm) del paciente y la pieza en «Y»
6. Apagar el flujo continuo durante la operación del nebulizador
7. Retirar el HME (por sus siglas en inglés) del circuito (no desconectar el humidificador)**
8. Utilizar el mecanismo de nebulización que tenga el ventilador o utilizar flujo continuo desde una fuente externa a un flujo de 6-8 L/min
9. Ajustar el volumen del ventilador o el límite de presión para compensar el flujo agregado
10. Vigilar que se esté produciendo la nébula y mantener en posición correcta
11. Retirar el nebulizador, reconectar el humidificador o HME, regresar la configuración del ventilador y alarmas a los valores iniciales, enjuagar con agua estéril, dejar secar y almacenar en un lugar seguro
13. Monitorear al paciente por si presenta eventos adversos

* A menos que exista una contraindicación clínica para elevar la cabeza del paciente.

** HME = *heat-moisturize exchanger* (nariz artificial). No confundir con el filtro del ventilador.

10.1. Factores que influyen en la entrega de los medicamentos nebulizados

Nebulizador tipo jet. El funcionamiento de cualquier nebulizador tipo jet a un flujo o presión más bajos aumentará el tamaño de partícula del aerosol producido. El flujo de gas y el tiempo de nebulización están inversamente relacionados. Utilizar un nebulizador jet a un flujo de gas alto reducirá el tiempo de tratamiento necesario para entregar una cantidad específica de medicamento a los pacientes quienes se encuentran bajo ventilación mecánica; sin embargo, esto puede ser perjudicial ya que flujos de aire más altos pueden incrementar el volumen corriente entregado. En contraste, los nebulizadores ultrasónicos o de malla vibratoria utilizan electricidad y no se ven afectados por el flujo de aire. Véase [Tabla 11](#) para el uso correcto de nebulizadores tipo jet.

La colocación del nebulizador en el circuito del ventilador afecta el suministro de medicamentos en aerosol durante la ventilación mecánica. Se recomienda colocar el nebulizador en jet a 15 cm antes de la pieza en Y en la rama inspiratoria.

Los nebulizadores pueden ser operados de forma continua a través de aire presurizado o sincronizados con el flujo de aire del ventilador. Mientras que la nebulización continua es alimentada por un gas presurizado desde una salida de pared de 50 psi o un cilindro de oxígeno, la ne-

bulización sincronizada por respiración es operada por una línea separada con el propósito de proporcionar presión de conducción y flujo de aire desde el ventilador. Cuando la nebulización se sincroniza con el flujo inspiratorio del ventilador, el aerosol que se pierde durante la exhalación se minimiza y se mejora la eficiencia de la entrega de medicamentos hasta cuatro veces más en comparación con la nebulización de forma continua.

Los nebulizadores también se pueden adaptar para entregar aerosol de forma continua por largos períodos al utilizar una bomba de infusión volumétrica de dos canales, a fin de combinar el medicamento con solución salina antes de la nebulización, permitiendo que la dosis pueda ser titulada de acuerdo con los requerimientos.⁴⁸

Nebulizadores ultrasónicos. La colocación de nebulizadores ultrasónicos proximales o distales a la pieza en Y en el circuito del ventilador no influye en la eficiencia de suministro del aerosol. De la misma manera, colocar el nebulizador ultrasónico en el circuito inspiratorio del ventilador a 50 cm de la pieza en Y no mejora su eficiencia.⁴⁹ La eficiencia del suministro de aerosol con estos nebulizadores podría mejorarse utilizando un tiempo inspiratorio más largo, reduciendo la ventilación por minuto y empleando una frecuencia respiratoria más baja.

Nebulizador de malla vibratoria. Algunas marcas de ventiladores han integrado distintos tipos de nebulizadores de malla vibratoria (ventiladores Hamilton S1, G5 y Engstrom GE, tienen tecnología integrada con Aerogen, así mismo

Tabla 12: Técnica óptima para el suministro de medicamentos mediante el nebulizador de malla vibratoria en pacientes ventilados.^{1,47}

1. Ensamblar correctamente el nebulizador de acuerdo a las especificaciones del fabricante
2. Seguir las instrucciones del fabricante al realizar una prueba de funcionalidad antes del primer uso, así como después de cada desinfección para verificar la operación adecuada
3. Verter la solución en el depósito del medicamento. No exceder el volumen recomendado por el fabricante
4. Mantener el nebulizador en posición vertical
5. Colocar el nebulizador en el circuito del ventilador en la posición recomendada por el fabricante
6. Colocar al paciente en posición *fowler* o *semi-fowler**
7. Encender la fuente de poder
8. Si el tratamiento debe interrumpirse, apagar la unidad para evitar residuos
9. Al finalizar el tratamiento, desarmar y limpiar de acuerdo con lo recomendado por el fabricante
10. Cuando se use un nebulizador de malla, evitar tocar la malla durante limpieza porque esto podría dañar la unidad
11. Seguir las instrucciones del fabricante para limpiar y desinfectar el nebulizador

* A menos que exista una contraindicación clínica para elevar la cabeza del paciente. Tabla integrada por el grupo de desarrollo.

Aeroneb Solo actualmente está disponible como unidad integrada con el ventilador Maquet Servo-i).

El sistema de entrega de medicamentos al pulmón (PDDS por sus siglas en inglés) es un sistema único, diseñado principalmente para el suministro de aerosoles al paciente durante la ventilación mecánica, y este sistema puede continuar cuando el paciente pueda respirar espontáneamente. El dispositivo también podría ser empleado para brindar inhaloterapia en pacientes con ventilación mecánica no invasiva. La generación del aerosol está sincronizada con una porción específica del ciclo inspiratorio por un módulo de control que funciona desde un adaptador de AC/DC. Un transductor de presión mide la presión de la vía aérea en la rama inspiratoria del circuito del ventilador. Mientras se utiliza dicho tipo de ventilación, un aumento en la presión de la vía respiratoria es detectado en el módulo de control para proporcionar energía al nebulizador durante el ciclo inspiratorio. Se recomienda colocar el nebulizador de malla vibratoria a 15 cm de la salida del ventilador en la rama inspiratoria, antes del humidificador.⁵⁰ Véase en la [Tabla 12](#) el uso de nebulizadores en malla vibratoria.

10.2. Terapia de aerosol dirigida a un objetivo en pacientes con ventilación mecánica

El depósito de medicamentos en el pulmón puede estar potencialmente influenciado por factores de los nebulizadores, factores de ventilación y factores del paciente ([Tabla 13](#)). Dugeneir y cols. notificaron depósitos pulmonares inferiores al 20% de ND durante la nebulización en pacientes con ventilación mecánica, debido a condiciones de administración subóptimas, que indujeron una alta pérdida de aerosol en el circuito del ventilador. Además, la mayoría de los estudios revelaron tasas de depósito pulmonar muy variables en términos de dosis y sitio de la vía aérea.⁵¹

Asegurar la entrega de medicamento

El trayecto, desde el punto donde se genera el aerosol hasta el paciente, debe estar libre de obstrucción (circuito del ventilador, conector giratorio, circuito de aspiración, intercambiador de calor y humedad). La presencia de humedad en el circuito juega un papel muy importante en la reducción de la eficiencia de administración de fármacos en pacientes que reciben ventilación mecánica.⁵²

Tipo de vía aérea artificial. La reducción de calibre de la vía aérea y el uso de altos flujos de aire inspiratorio empleados durante la ventilación mecánica predisponen a la turbulencia del flujo de aire, ocasionando pérdida de partículas por impactación. La pérdida de medicamento dentro del tubo endotraqueal (TET) podría minimizarse colocando el generador de aerosol a una distancia en lugar de estar directamente conectado a él. Así mismo,

Tabla 13: Metas de la aerosolterapia en pacientes con ventilación mecánica invasiva.⁴⁷

Meta	Factores a considerar
Asegurar la entrega de medicamento al tracto respiratorio inferior	Bloqueo del circuito del ventilador Tamaño del tubo endotraqueal Circuito de humedad Intercambiador de calor y humedad Densidad de gas inhalado Adaptador en ángulo recto Catéter de succión en línea Flujo de sesgo continuo Obstrucción en las principales vías respiratorias
Optimizar el depósito del medicamento en el pulmón	Uso de un espaciador de cámara Posición en el circuito Posición del paciente Parámetros ventilatorios
Proporcionar una dosis constante	Tamaño de partícula en aerosol Sincronización Succión Evitar la interrupción del tratamiento Variabilidad entre dispositivos Variabilidad entre proveedores
Evaluar la indicación del uso de medicamentos	Corticoesteroides inhalados N-acetilcisteína Alfa-domasa. Agonistas β inhalados Formulaciones de antibióticos por vía intravenosa Combinaciones de medicamentos
Asegurar la reproducibilidad a través de entornos clínicos	Años Obesidad mórbida Diversas situaciones de enfermedad Varios modos de ventilador
Asegurar de que las terapias sean seguras para pacientes, cuidadores y el medio ambiente	Configuraciones del ventilador Dispositivo de limpieza Desconexión frecuente Flujo de aire adicional del nebulizador Reemplazo del filtro espiratorio Dosis más altas de medicamentos Tos y propagación de la infección Antibióticos y resistencia Material genético y quimioterapia
Emplear terapias que tengan un costo razonable	Depende de la terapia y la indicación clínica Costo comparativo Efecto sobre los resultados clínicos

Modificado de: Dhand et al.

una mayor proporción de dicho aerosol se pierde en el TET cuando el circuito se humidifica en comparación con un circuito seco.⁵³

Calor y humedad. El calor y la humedad en el circuito del ventilador se asocian con un aumento en el tamaño de la partícula de aerosol. El calor y la humedad de un gas inhalado a temperatura y presión corporal promueven

el aclaramiento mucociliar, se evita que la mucosa de la vía respiratoria se deshidrate y se reduce el riesgo de broncoespasmo.⁵⁰

El filtro del intercambiador de calor y humedad (HME) proporciona aproximadamente 70% de la humedad a una temperatura de 30 °C. El filtro del HME captura partículas de medicamentos en el aerosol y reduce notablemente la eficiencia del fármaco. Por lo tanto, el HME debe eliminarse del circuito durante los tratamientos con aerosoles. Algunos fabricantes han introducido HME en donde el flujo de gas inspiratorio desvía el filtro en el HME mientras se suministra el aerosol.^{54,55}

Obstrucción en el circuito del ventilador. Cualquier obstrucción en el circuito del ventilador o TET, podría conducir a una mayor impactación de aerosol en el sitio de oclusión. El ángulo de salida en la apertura de la vía aérea también afecta las propiedades del flujo de aerosol. Por lo tanto, antes de administrar aerosoles, se recomienda aspirar el TET antes de cualquier tapón de moco que bloquee la vía respiratoria y verificar la posición de dicho TET.

Conector giratorio/circuito cerrado de aspiración. Se pierden cantidades importantes de aerosol entre la conexión de pieza en «Y» y el TET.⁵⁶ Las partículas de fármaco más grandes en el aerosol tienen dificultades para esquivar la curva en ángulo recto del conector giratorio. Un enfoque racionalizado, que elimina cambios repentinos en el diámetro de los componentes del circuito del ventilador y aplica una curvatura suave a los cambios en el paso de los aerosoles, es una alternativa propuesta que podría conducir a una mayor eficiencia en la entrega de los mismos.⁵⁷

Asimismo, algunos catéteres de succión en línea podrían impedir el paso del aerosol. Manthous y cols. encontraron un mayor efecto del salbutamol nebulizado en la resistencia de la vía aérea en tres pacientes en ventilación mecánica cuando conectaron la pieza en «Y» directamente al TET, en comparación con el efecto observado con un catéter de succión en línea y su conector.⁵⁸ Es recomendable no instilar soluciones en la línea del circuito cerrado a fin de evitar condensación y colonización.^{59,60}

Obstrucción en la vía aérea principal. La obstrucción en la tráquea, y en los bronquios de mayor calibre distales a la vía aérea artificial, producidos por tumores, estenosis, traqueomalacia, edema, o tejido de granulación, podrían afectar negativamente el suministro de aerosol a las vías aéreas inferiores. En dicha situación clínica, el heliox podría usarse como una terapia complementaria para reducir la resistencia de las vías respiratorias y mejorar la entrega de aerosoles más allá del área de obstrucción crítica.⁶¹

Optimizar la deposición de medicamentos en el pulmón. El depósito de medicamentos en el pulmón debe optimizarse con el propósito de lograr los efectos clínicos deseados. Los parámetros ventilatorios y la posición del paciente podrían determinar la deposición de

medicamentos en el tracto respiratorio inferior durante la ventilación mecánica.⁴⁷

Factores relacionados con el ventilador. Las características ventilatorias tienen una influencia importante en la entrega de medicamentos en aerosol. Un volumen corriente de 500 mL o más (en un adulto), tiempo inspiratorio prolongado y flujos inspiratorios lentos mejoran el suministro de aerosoles. Un flujo inspiratorio de 30 a 50 L/min es óptimo durante la administración de aerosoles; sin embargo, los flujos inspiratorios lentos pueden aumentar el tiempo inspiratorio, y por tanto reducir el tiempo de exhalación, lo que puede provocar un aumento no intencionado del PEEP intrínseco.⁶²

Posición del paciente. Una posición *semi-fowler*, con la cabecera de la cama elevada a 30-45° por encima de la horizontal, debería ser suficiente al tratar pacientes en ventilación que no pueden sentarse erguidos mientras se les administran aerosoles.

Use métodos apropiados para evaluar la respuesta. La respuesta a los broncodilatadores depende de diversas variables: morfología de la vía aérea del paciente, grado de respuesta de la vía aérea, gravedad de la enfermedad, cantidad y tipo de secreciones, y efectos contrarreguladores de la inflamación de las vías respiratorias, junto con otros medicamentos.⁴⁷

Tamaño de partícula. Durante la ventilación mecánica, las partículas más grandes se quedan atrapadas en el circuito del ventilador y el TET. Con la meta de optimizar el suministro de medicamentos, los dispositivos que producen aerosoles con MMAD de < 2 µm son más eficientes en el transcurso de tal tipo de ventilación que los instrumentos que producen aerosoles con partículas más grandes.⁵² Los nebulizadores que producen aerosoles de partículas pequeñas y que se han empleado en ventilación mecánica, requieren de un tiempo considerablemente mayor para administrar una dosis estándar.⁶³

Los nebulizadores de malla vibratoria producen aerosoles con diferentes tamaños de partícula, pero una proporción significativa del aerosol generado se encuentra en partículas < 3.3 µm de tamaño (la fracción de partícula fina).⁶⁴

Sincronización de la generación de aerosoles con el flujo inspiratorio. Los nebulizadores pueden sincronizarse para generar aerosol durante la fase inspiratoria desde el ventilador. Cuando se usa la modalidad intermitente, el nebulizador genera aerosol sólo en dicha fase inspiratoria, y el ventilador compensa el flujo que llega al nebulizador a fin de que se mantenga un constante volumen corriente y ventilación minuto. Por lo tanto, la modalidad intermitente es más eficiente para la entrega de aerosoles que la generación continua de aerosoles.⁵⁰ Es importante monitorear la sincronía del ventilador con el paciente, a modo de evitar una deficiencia en la entrega del medicamento.

Evitar la interrupción. Los nebulizadores tipo jet pueden requerir de 10 a 15 minutos para administrar el medicamento, y éstos pueden llegar a ser interrumpidos por otras intervenciones en pacientes críticos. La probabilidad de interrupción del tratamiento es mayor con un incremento de duración de la terapia. Alternativamente, modos de nebulización continuos o espiratorios intermitentes pueden considerarse para reducir la duración del tratamiento nebulizado.⁶⁵

Variabilidad entre dispositivos. La manipulación de distintos nebulizadores durante la ventilación mecánica puede tener una eficiencia ampliamente variable para el suministro de aerosol.

Variabilidad entre proveedores. Es común observar ésta en la administración de aerosoles entre el personal de salud. El depósito de medicamento podría reducirse notablemente con cambios mínimos en la técnica de administración. Cuando se emplean técnicas óptimas de administración, se logra un adecuado depósito pulmonar y se observa una respuesta significativa.⁵⁸

Mejorar la seguridad. Las administraciones de medicamentos inhalados durante la ventilación mecánica deben ser seguras para los pacientes, sus cuidadores y el medio ambiente. Un nebulizador tipo jet puede modificar el flujo de aire establecido y el volumen corriente. La configuración de la alarma debe ajustarse si el ventilador no compensa el flujo de aire adicional del nebulizador. Si la configuración del ventilador se cambia durante la administración de aerosol, debe volverse a la configuración previa al tratamiento.

Configuraciones del ventilador. Las características de la mecánica pulmonar del paciente pueden comprometer las características óptimas de funcionamiento del dispositivo o la condición del paciente. Los parámetros ventilatorios, independientemente del modo ventilatorio, podrían modificar la entrega del medicamento nebulizado.

Por ejemplo, un ciclo de trabajo más alto aumenta la entrega de aerosol, pero puede empeorar la hiperinflación dinámica en pacientes con limitación del flujo de aire. Un mayor volumen corriente puede ser ventajoso para el suministro de aerosol, pero podría ser perjudicial para los pulmones.⁶⁶

Limpieza. A menos que se limpien y desinfecten esrupulosamente, los nebulizadores pueden ser una fuente de aerosolización de bacterias, virus u otros microorganismos y por lo tanto pueden predisponer a los pacientes a desarrollar neumonía nosocomial. Debido a su diseño, el riesgo de contaminación bacteriana puede ser menor con nebulizadores de malla vibratoria en comparación con los nebulizadores tipo jet. El flujo de gas que impulsa el nebulizador, produce flujo de aire adicional en el circuito del ventilador, pero esto se compensa en la mayoría de los ventiladores modernos. Un análisis retrospectivo comparativo de pacientes, recibiendo soporte ventilatorio > 1 día y

tratamiento en aerosol ya sea por inhalador de dosis medida presurizado (pIDM) o nebulizador de malla vibratoria, no encontró diferencias en el número de días de ventilación (mediana 5-6 días), tasas de neumonía asociada con la ventilación (5-6%) o mortalidad intrahospitalaria.⁶⁷

Contaminación del circuito y desconexión frecuente.

Los nebulizadores tipo jet generalmente están conectados al circuito del ventilador con un adaptador en T estándar, y conectar o quitar el nebulizador del circuito del ventilador puede interrumpir la ventilación. Los adaptadores en T con válvula permiten la colocación y extracción del nebulizador tipo jet sin pérdida de presión en el circuito ventilador. Se prefieren los dispositivos en línea que eviten romper la integridad del circuito. La colocación de los nebulizadores de malla vibratoria, en el lado seco del humidificador, reduce la preocupación por romper repetidamente la integridad del circuito.⁴⁷

Bloqueo del filtro espiratorio. La nebulización de medicamentos podría producir obstrucción del filtro en la rama espiratoria del circuito del ventilador. Cuando esto ocurre de manera aguda, puede imitar una exacerbación del asma o provocar consecuencias más graves, incluido el neumotórax a tensión, hipoxemia o colapso cardiovascular. Es más común que ocurra la obstrucción del filtro con nebulizaciones continuas y cuando el filtro es saturado con humedad y con el uso de circuitos de ventilador no calentados.⁶⁸ En ocasiones, algunas partículas del aerosol y sustancias amortiguadoras del mismo pueden contribuir al bloqueo del filtro. El filtro espiratorio debe revisarse cuando cualquier paciente en ventilación mecánica desarrolla broncoespasmo agudo o PEEP de forma súbita y no explicado por otra causa.⁴⁷

11. EDUCACIÓN DEL PACIENTE CON TERAPIA NEBULIZADA

Según la OMS, la educación terapéutica es vital para lograr los objetivos de cualquier terapia en cualquier tipo de paciente, debe ser un proceso continuo, integrado en los cuidados de la persona y centrado en ella. Desarrollar un plan de educación terapéutica permitirá el autocontrol de la enfermedad y la toma de decisiones autónomas sobre la enfermedad y seguir un curso de acciones que deben ser pactadas, escritas y desarrolladas bajo la supervisión del médico o el equipo profesional.⁶⁹

Un plan de educación a los pacientes que padecen una enfermedad crónica y que requiere un seguimiento y toma de acciones en la terapia, como lo puede ser la terapia nebulizada prolongada o de mantenimiento, debe contener actividades de: sensibilización, información, aprendizaje, acompañamiento psicosocial, tratamiento prescrito.

Las guías de tratamiento y consensos como GINA (*Global Initiative for Asthma*), insisten en priorizar una alianza del

paciente con su familia y el médico. Se tiene registrado que la mayoría de las causas del fracaso en los tratamientos de enfermedades como el asma y la EPOC, se deben a que el paciente nunca llega a comprender la técnica correcta de aplicación, el uso correcto de los dispositivos y otras consideraciones generales que el mismo debe tener en cuenta para su autocuidado. Aquí entrarían también las barreras del lenguaje, los niveles de instrucción de los pacientes y la poca sensibilidad del personal de salud para transmitir el conocimiento a los pacientes.

Se deben recomendar el empleo de diarios de signos y síntomas, así como un registro de la medicación administrada, artefactos utilizados y complicaciones presentadas en el uso y aplicación de los medicamentos. Todo esto con el objetivo de mejorar la calidad de vida y, finalmente, disminuir los costos de atención por complicaciones o exacerbaciones. Inclusive cuando el paciente se encuentra en un medio hospitalario, educarlo respecto a la utilización correcta y posibles complicaciones de la terapia resulta beneficioso para optimizarla.

Se ha planteado que brindar la educación terapéutica de manera metodológica debe contener los siguientes aspectos, para que resulte exitosa (*Tabla 14*).

De la misma forma, el proporcionar al paciente herramientas como las instrucciones de uso de los diferentes dispositivos empleados en el tratamiento facilitará la adherencia (*Anexos 2 y 3*).

Adicionalmente, se recomienda darles a los pacientes diversas opciones, buscando que se sientan adheridos y comprometidos con sus tratamientos, por ejemplo, en el caso de los niños, se puede enseñarles a que ellos mismos

se encarguen de la limpieza de sus dispositivos de terapia, de esta manera se logrará reforzar la importancia de que lo hagan correctamente. Otro ejemplo es el caso de los adultos mayores, pues se les puede incitar a que lleven su diario de medicamentos, y adicionalmente brindarles material accesible para que junto con su cuidador o familiar se administre correctamente la terapia.

12. FÓRMULAS DE MEDICAMENTOS DISPONIBLES EN PRESENTACIÓN NEBULIZADA

Las formulaciones más comunes para nebulizar son las soluciones acuosas. Las suspensiones en un medio acuoso son frecuentemente utilizadas, como lo son las suspensiones con corticoesteroides, macromoléculas, liposomas y niosomas. El etanol comúnmente es usado como cosolvente a fin de incrementar la solubilidad del medicamento. Se han utilizado otros aditivos como glicerina, propilenglicol, surfactantes y preservativos. La isotonicidad y un pH entre 3 y 8.5 son adecuados para el tejido pulmonar y generalmente son empleados buscando prevenir la irritación respiratoria y el broncoespasmo.⁷⁰ Las recomendaciones del tipo de equipo de nebulización que requiere cada medicamento se encuentran descritas en la ficha técnica. Las soluciones nebulizadas precisan ser estériles, de ahí el envase de dosis unitarias que en algunas ocasiones precisan refrigeración con tal de mantener una estabilidad adecuada.⁷¹ En la actualidad, algunos fármacos se han utilizado para nebulizar sin una presentación adecuada para su uso.

13. MEDICAMENTOS NEBULIZADOS DISPONIBLES

Los fármacos para nebulización generalmente están diseñados tratando de optimizar la solubilidad y la estabilidad del medicamento. Pequeños cambios en su fórmula pueden afectar la masa inhalada, la distribución del tamaño de partícula y el tiempo de tratamiento. Las propiedades físicas de los medicamentos para nebulizar influyen en el tamaño de partícula y las tasas de nebulización. La viscosidad, la osmolaridad, la fuerza iónica, el pH y la tensión superficial también pueden influir en la efectividad del medicamento nebulizado. Algunas fórmulas de medicamento interactúan con otros fármacos, por lo que no es posible su aplicación simultánea (*Tabla 15*). Existe un número limitado de medicamentos diseñados para nebulizar de los cuales pocos son los disponibles en México (*Tabla 16*).

13.1. Otros medicamentos

El uso de medicamentos no indicados para nebulizar o dispositivos de nebulización no recomendados por el

Tabla 14: Aspectos para una terapia nebulizada exitosa.

Característica	Ejemplo de lo que no se debe hacer	Ejemplo de lo que se debe hacer
Individualizada	Dar información general técnica poco comprensible	Trabajar sobre un concepto en específico de la enfermedad, medicamento, etc.
Adaptada y clara	Explicar a un niño un concepto complejo como: inflamación, etc.	Explicar mediante diagramas el reconocimiento de un dispositivo o medicamento
Coherente y realista	Decir que la terapia curará una enfermedad crónica	Desmitificar aspectos de la enfermedad y emitir recomendaciones
Gradual progresiva	Tratar de enseñar todo en un solo momento o escenario	Establecer un plan para que el paciente adquiera los conocimientos que se desean en un plazo determinado

Tabla 15: Compatibilidad entre medicamentos.

	Dornasa alfa	Tobramicina Bramitob® TOBI®	Tobramicina Gehebcin®	Colistimetato (colistina)	Bromuro de ipratropio	Salbutamol	Budesonida	Fluticasona-17-propionato	Cromoglicato	Solución salina hipertónica
Dornasa alfa		Compatible***	Incompatible	Incompatible	Incompatible	Incompatible	Compatible	Incompatible	Incompatible	Incompatible
Tobramicina Bramitob® TOBI®	Compatible***			Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Incompatible	Incompatible
Tobramicina Gehebcin®	Incompatible			Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Incompatible	Incompatible
Colistimetato (colistina)	Incompatible	Compatible	Compatible		Compatible**	Compatible**	Compatible	Compatible	Incompatible	Compatible
Bromuro de ipratropio	Incompatible	Compatible	Compatible	Compatible**		Compatible***	Compatible	Compatible***	Compatible**	Incompatible
Salbutamol	Incompatible	Compatible	Compatible	Compatible**	Compatible***		Compatible	Compatible***	Compatible**	Incompatible
Budesonida	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible			Compatible	Compatible
Fluticasona-17-propionato	Incompatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible***	Compatible***	*	*	Incompatible	Incompatible
Cromoglicato	Incompatible	Incompatible	Incompatible	Incompatible	Compatible**	Compatible**	Compatible	Incompatible		Incompatible
Solución salina hipertónica	Incompatible	Incompatible	Incompatible	Compatible	Incompatible	Incompatible	Compatible	Incompatible	Incompatible	
B. ipratropio + salbutamol										

* Mezclas no recomendables desde el punto de vista clínico.

** La compatibilidad se aplica sólo a las formas de dosificación sin conservadores.

*** Se han comprobado las características de aerosol sin cambios y la producción de drogas.

Adaptado de: Kamin W, et al.⁷²

fabricante puede generar complicaciones al paciente. Los siguientes medicamentos no se encuentran en forma farmacéutica para inhalar y, por lo tanto, hasta no contar con mejor evidencia científica, no se recomiendan para su administración en nebulización.

Lidocaína

La lidocaína es un anestésico tópico local y antiarrítmico que estabiliza la membrana neuronal al unirse e inhibir los canales de sodio activados por voltaje, bloqueando así los flujos iónicos necesarios para el inicio y conducción de los impulsos y efectuando la anestesia local. Cuando se nebuliza, la lidocaína suprime el reflejo de la tos inducido por estimulación mecánica y química, actuando localmente al inhibir la conducción de los impulsos nerviosos aferentes y anestesiando tópicamente la orofaringe y la vía respiratoria mayor. La evidencia que respalda el uso de lidocaína nebulizada durante el tratamiento de la tos refractaria a un abordaje convencional se limita a series de casos y un ensayo clínico pequeño, sin embargo, estos estudios presentan un nivel de evidencia científica

bajo.⁹⁶⁻⁹⁸ La presentación comercial de la lidocaína no está disponible para nebulizar, sin embargo, se ha utilizado en su presentación inyectable valorando previamente el riesgo hacia el paciente.

Durante la broncoscopia, el empleo de anestesia local es esencial, especialmente cuando se realiza sin sedación. La anestesia local efectiva atenúa los reflejos de la vía respiratoria, como náusea, tos, y laringoespasma, sin embargo, el modo óptimo de su administración sigue siendo desconocido. Estudios recientes favorecen, en estos pacientes, la administración de lidocaína orofaríngea versus nebulizada, para mejor control de la tos durante el procedimiento ($p < 0.001$).⁹⁹

Furosemida

A pesar de una extensa investigación sobre el mecanismo de acción en la vía aérea de modelos *in vitro*,¹⁰⁰ su función aún es desconocida. Los mecanismos propuestos comprenden el efecto protector anticolinérgico, y no adrenérgico, que evita la contracción del músculo liso que pudiera ayudar en la paliación de la disnea.^{101,102}

Tabla 16: Medicamentos nebulizados disponibles.^{3,73}

Disponible en México		Medicamento	Presentación	Nebulizador	Preparación del medicamento	Recomendaciones
Broncodilatadores de corta acción						
Agonistas beta 2	Disponible	Salbutamol (SB) ⁷⁴	Monodosis 2.5 mg/2.5 mL Multidosis 5 mg/mL	Nebulizador ultrasónico o tipo jet	Administración intermitente Adultos y > 12 años • Dilución: 0.5 a 1 mL de salbutamol (2.5 a 5 mg) + solución salina 0.9% 2-2.5 mL • Sin dilución: 5 mg/mL (10 mg de salbutamol) Pediátricos • Sin dilución: 5 mg/mL (10 mg de salbutamol) • < 12 años: 0.5 mL (2.5 mg) diluidos en 2-2.5 mL de solución salina 0.9%, se puede incrementar a 1 mL (5 mg) • < 18 meses la eficacia es incierta Administración continua (VM) • Dilución de 1-2 mL de salbutamol (5-10 mg) + solución salina 0.9% de 50 a 100 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Conservar a una temperatura menor a 25 °C • Salbutamol y los fármacos beta-bloqueantes no selectivos, como propranolol, no deben ser prescritos conjuntamente • El salbutamol puede provocar broncoespasmo, ya que contiene cloruro de benzalconio • Se recomienda una presión de 40 cm H₂O y un volumen corriente de 300 a 400 mL durante la administración
	No disponible	Hidrocloruro de levalbutero ⁷⁵	Monodosis 0.31 mg/3 mL 0.63 mg/3 mL 1.25 mg/3 mL	Nebulización tipo jet provisto de boquilla o mascarilla	<ul style="list-style-type: none"> • No requiere dilución 	<ul style="list-style-type: none"> • Conservar a una temperatura de 20 a 25 °C • Proteger de la luz y calor • Una vez abierta una ampolla se debe consumir en las siguientes 2 semanas • No se debe mezclar con otros medicamentos en el nebulizador
Antimuscarínico	Disponible	Bromuro de ipratropio (BI) ⁷⁶	Multidosis 20 mL 250 µg/1 mL Monodosis 500 µg/2 mL	Tipo de nebulizador no especificado	Multidosis Adultos • Dilución: dosis indicada por el médico + solución salina a completar un volumen de 3 a 4 mL Pediátricos • 6-12 años: 1 mL (0.25 mg) por dosis + solución salina a completar un volumen de 3 a 4 mL • 4-6 años: 0.4-1 mL (0.1-0.25 mg) por dosis + solución salina a completar un volumen de 3 a 4 mL Monodosis • No requiere dilución Adultos y > 12 años • 1 ampolla por dosis	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar combinar con soluciones que contengan como preservativo cloruro de benzalconio
Combinaciones	Disponible	Bromuro de ipratropio (BI) + salbutamol (SB) ⁷⁷	Monodosis 0.5 mg BI + 2.5 mg SB/2.5 mL	Nebulizador tipo jet, ultrasónico y tipo malla vibratoria	<ul style="list-style-type: none"> • No requiere dilución Adultos • 1 ampolla por dosis Niños de 2 a 12 años • 3 gotas/kg real/vez (dosis máxima 2,500 µg) • 0.15 mg/kg real/vez	<ul style="list-style-type: none"> • Conservar a una temperatura no mayor a 30 °C • El contenido debe ser utilizado después de abierto • No se recomienda colocar ipratropio/salbutamol solución para nebulizar simultáneamente con otros medicamentos en el mismo nebulizador

Continúa la Tabla 16: Medicamentos nebulizados disponibles.^{3,73}

Disponible en México		Medicamento	Presentación	Nebulizador	Preparación del medicamento	Recomendaciones
Broncodilatadores de larga acción						
Agonistas beta 2	No disponible	Fumarato de formoterol ⁷⁸	Monodosis 20 µg/2 mL	Nebulización tipo jet provisto de boquilla o mascarilla	• No requiere dilución	<ul style="list-style-type: none"> • Mantener en refrigeración 2-8 °C • En caso de mantener a temperatura ambiente 20-25 °C, desechar después de 3 meses • Puede ocasionar broncoespasmo paradójico • Las ampolletas deben mantenerse en empaque de aluminio, protegido de la luz y calor • Una vez abierta la ampolleta, no se debe almacenar el contenido restante
	No disponible	Tartrato de arformoterol ⁷⁹	Monodosis 15 µg/2 mL	Nebulización tipo jet provisto de boquilla o mascarilla	• No requiere dilución	<ul style="list-style-type: none"> • No se debe mezclar con otros medicamentos en el nebulizador • Proteger de la luz y calor • Mantener en refrigeración a una temperatura de 2-8 °C • En caso de mantener a temperatura ambiente 20-25 °C, desechar después de 6 meses
Corticoesteroides						
Disponible		Budesonida ⁸⁰	Monodosis 0.5 mg/mL 0.250 mg/mL 0.125 mg/mL	Nebulización tipo jet provisto de boquilla o mascarilla	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis recomendada + solución salina 0.9% • Dilución: se puede diluir para alcanzar el volumen mínimo requerido en el nebulizador (nebulizador tipo jet-2 a 4 mL) 	<ul style="list-style-type: none"> • No utilizar nebulizadores ultrasónicos • Se puede combinar con terbutalina, fenoterol, salbutamol, acetilcisteína, cromoglicato sódico o b. ipratropio • Almacenar las ampolletas en el sobre de aluminio, protegidos de la luz • Las ampolletas abiertas deben utilizarse en un plazo de 12 horas desde su apertura • Una vez abierta el contenido deja de ser estéril
Disponible		Propionato de fluticasona ⁸¹	Monodosis 0.5 mg/2 mL 2 mg/2 mL	Nebulizador tipo jet provisto de boquilla o mascarilla	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis recomendada + solución salina 0.9% • Dilución: se puede diluir para alcanzar el volumen mínimo requerido en el nebulizador (nebulizador tipo jet-2 a 4 mL) 	<ul style="list-style-type: none"> • No utilizar nebulizadores ultrasónicos • Tener precaución cuando se administra en conjunto con inhibidores de citocromo P4503A4 • Evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir • Las ampollas abiertas deben utilizarse en un plazo de 12 horas desde su apertura
No disponible		Dipropionato de beclometasona ⁸²	Monodosis 0.8 mg/2 mL	–	• No requiere dilución	<ul style="list-style-type: none"> • Almacenar de forma vertical al aire ambiente máximo 3 meses

Continúa la Tabla 16: Medicamentos nebulizados disponibles.^{3,73}

Disponible en México	Medicamento	Presentación	Nebulizador	Preparación del medicamento	Recomendaciones
					<ul style="list-style-type: none"> Mantener en refrigeración 2-8 °C una vez abierta la ampollita y se debe de utilizar en las siguientes 12 horas
Mucolíticos					
No disponible	N-acetilcisteína ⁸³	Multidosis 10% (100 mg/mL) 20% (200 mg/mL) Envase de 10 o 30 mL	Tipo de nebulizador no especificado	<ul style="list-style-type: none"> La solución al 10% puede ser utilizada sin diluir La solución al 20% puede ser diluida (solución salina, agua estéril) 	<ul style="list-style-type: none"> Si sólo se usa una porción de la solución en un vial, guardar el resto en un refrigeración y utilizar dentro de las 96 horas El clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de oxitetraciclina y la eritromicina resultaron ser incompatibles cuando se mezclan en la misma solución
Disponible	Alfa-dornasa ⁸⁴	Monodosis 2,500 U/2.5 mL o 2.5 mg/2.5 mL	Hudson T Up-draft II®, Pulmo-Aide® Marquest Acom II, PARI LC®, Durable Sidestream®, PARI Baby, PARI eFlow o tipo jet con efecto Venturi	<ul style="list-style-type: none"> No requiere dilución Nebulizar todo el contenido de la ampollita 	<ul style="list-style-type: none"> Refrigerar a una temperatura 2-8 °C Las ampollitas deben permanecer protegidas de la luz No utilizar nebulizadores ultrasónicos No debe mezclarse con otros medicamentos ni soluciones en el nebulizador
Disponible	Sol. Salina hipertónica 3.5% Sol. Salina hipertónica 7% ⁸⁵ Sol. Salina hipertónica 10% ⁸⁶	Monodosis 4 mL	PARI LC® Star, nebulizadores ultrasónicos, eFlow® o tipo jet	<ul style="list-style-type: none"> Volumen de llenado: 4 mL 	-
Antibióticos y antifúngicos					
Disponible	Aztreonam lisina ⁷⁶	Monodosis 75 mg/vial (aztreonam lipo-lizado) + 1 mL/ámpula (solución salina 0.17%)	eFlow® + ALTERA® Nebulizer System	<ul style="list-style-type: none"> Mezclar el contenido del vial (aztreonam) + el contenido del diluyente (solución salina 0.17%) 	<ul style="list-style-type: none"> Se debe de administrar inmediatamente después de ser mezclado
No disponible	Colistina (lio-filizada) ⁸⁷	Monodosis 1 millón de UI (80 mg de colistimetato de sodio) 2 millones de UI (160 mg de colistimetato de sodio)	PARI LC® Plus, PARI eFlow® + compresor de alto flujo CR60® o I-neb® (AAD)	<ul style="list-style-type: none"> Mezclar el contenido del vial (colistina polvo) + 2-4 mL agua inyectable para producir una solución hipotónica o Mezclar el contenido del vial (colistina polvo) + una mezcla en una proporción 50:50 de agua inyectable y solución salina 0.9% 	<ul style="list-style-type: none"> Se debe de administrar inmediatamente después de ser mezclado La adición de otros antibióticos puede dar lugar a precipitaciones No debe mezclarse con otros medicamentos Promixin: las soluciones ya preparadas pueden conservarse durante un período máximo de 24 horas a 2-8 °C Colistina GES: la solución es para un único uso y la sobrante deberá desecharse

Continúa la Tabla 16: Medicamentos nebulizados disponibles.^{3,73}

Disponible en México	Medicamento	Presentación	Nebulizador	Preparación del medicamento	Recomendaciones
Disponible	Tobramicina ⁸⁸	Monodosis 300 mg/5 mL (solución)	PARI LC® Plus o PARI eFlow® + compresor DeVilbiss Pulmo-Aide® o de alto flujo CR60®	<ul style="list-style-type: none"> No se requiere de dilución 	<ul style="list-style-type: none"> Refrigerar a una temperatura 2-8 °C En caso de mantener a temperatura ambiente, ésta no debe exceder 25 °C por 28 días Pacientes que usan otros tratamientos se recomienda aplicarlos en el siguiente orden: broncodilatador, fisioterapia respiratoria, otros medicamentos inhalados y, por último, alfa dornasa No se recomienda el uso concurrente y/o secuencial de tobramicina con otros medicamentos con potencial nefrotóxico u ototóxico
No disponible	Amikacina liposomal ⁸⁹	Monodosis 623 mg/8.4 mL	Sistema nebulizador Lamira	<ul style="list-style-type: none"> No requiere dilución. Únicamente agitar el vial con el medicamento 10-15 segundos hasta obtener un aspecto uniforme 	<ul style="list-style-type: none"> Considerar premedicación con beta-2 agonista nebulizado a los pacientes con hiperreactividad de la vía aérea Conservar a una temperatura de 2 a 8 °C, no congelar. En caso de almacenar a temperatura ambiente hasta 25 °C no usar posterior a 4 semanas Únicamente recomendado para infección por <i>M. avium complex</i>
Otros medicamentos					
No disponible	Pentamidina (isetionato) ⁹⁰	Monodosis 300 mg polvo para solución para nebulizador	Respirgard II (Marquest)	<ul style="list-style-type: none"> Dilución: 6 mL de agua inyectable 	<ul style="list-style-type: none"> No deben utilizarse soluciones salinas, ya que puede precipitar el medicamento La inhalación de pentamidina puede ocasionar tos o broncoespasmos, principalmente en fumadores o asmáticos, por lo que se recomienda administrar un broncodilatador en aerosol conjuntamente
No disponible	Ribavirina (liofilizado) ⁹¹	Monodosis Vial 6 g/100 mL	<i>Small Particle Aerosol Generator</i> (SPAG-2)	<ul style="list-style-type: none"> Reconstituir a un volumen recomendado de 300 mL con solución estéril sin conservadores (esta solución contendrá ribavirina 20 mg/mL) 	<ul style="list-style-type: none"> Las soluciones reconstituidas se pueden almacenar durante 24 horas (20-30 °C)
Disponible	Iloprost ⁹²	Monodosis 10 µg/1 mL 20 µg/1 mL	I-neb® (AAD) BreeLib® Venta-neb® *Ultrasónicos *Malla vibratoria *Nebulizador tipo jet	<ul style="list-style-type: none"> No requiere de dilución 	<ul style="list-style-type: none"> Conservar a una temperatura ambiente menor a 30 °C Este medicamento contiene pequeñas cantidades de etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis

Continúa la Tabla 16: Medicamentos nebulizados disponibles.^{3,73}

Disponible en México	Medicamento	Presentación	Nebulizador	Preparación del medicamento	Recomendaciones
					<ul style="list-style-type: none"> El contenido debe ser utilizado después de abierto y desechar la solución sobrante Deben proporcionar 2.5 o 5 µg de iloprost a través de la boquilla en un tiempo de unos 4 a 10 minutos
No disponible	Treprostiniil ⁹³	Monodosis 1.74 mg/2.9 mL (0.6 mg/mL)	Tyvaso Inhalation System Optineb-ir [®]	• Dilución: 45 mL de agua destilada	<ul style="list-style-type: none"> El treprostiniil puede disminuir o incrementar su exposición al combinarse con los inhibidores (ej. gemfibrozil) y estimuladores (ej. rifampicina) de citocromo P450 CYP 2C8 respectivamente Las ampollitas abiertas deben utilizarse en un plazo de 7 días desde su apertura No mezclar con otros medicamentos en el nebulizador
No disponible	Clorhidrato de epinefrina racémica 2.25% ⁹⁴	Monodosis 13.5 mg/0.5 mL Multidosis Envase de 15 mL	Tipo de nebulizador no especificado	• No requiere dilución	<ul style="list-style-type: none"> Proteger de la luz Almacenamiento a temperatura de 2 a 25 °C
No disponible	Cromoglicato de sodio ⁹⁵	Monodosis 20 mg/2 mL	Tipo de nebulizador no especificado	• No requiere dilución	<ul style="list-style-type: none"> Almacenar a una temperatura de 20 a 25 °C Proteger de la luz

AAD = *Adaptive Aerosol System*; VMI = ventilación mecánica invasiva; UI = unidades internacionales.

Tabla integrada por el grupo de desarrollo.

Algunas publicaciones han reportado la utilidad de la furosemida para aminorar la disnea en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sin embargo, éstos se limitan por su calidad metodológica incurriendo en conclusiones cuestionables.¹⁰³ Jeba *et al.* realizaron una revisión sistemática, en donde la evidencia de la revisión fue limitada por el número pequeño de ensayos clínicos, a pesar de eso, no se mostró beneficio en la percepción de la disnea con la furosemida nebulizada en los pacientes oncológicos.¹⁰⁴

Sulfato de magnesio

El sulfato de magnesio (MgSO₄) es un compuesto que posee un efecto relajante del músculo liso, antiinflamatorio y broncodilatador cuando se administra en forma parenteral en pacientes con asma aguda grave, sin embargo, se han propuesto distintas vías de administración incluyendo la forma nebulizada.

En pacientes adultos con asma aguda y estable, Z.-G. Ling *et al.* realizaron una revisión sistemática, en donde

se comparó el MgSO₄ nebulizado contra placebo, encontrando que el MgSO₄ no tiene ningún efecto en función pulmonar y admisión hospitalaria.¹⁰⁵ En pacientes pediátricos, en tres revisiones sistemáticas, el uso de MgSO₄ no demostró ningún efecto significativo sobre la función respiratoria o ingreso hospitalario¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ comparado contra MgSO₄ sistémico. Así mismo, Cochrane publicó una revisión sistemática en pacientes pediátricos en donde se evaluó en 2,907 ensayos clínicos el efecto de sulfato de magnesio nebulizado combinado con distintos broncodilatadores. Se observó que el MgSO₄ nebulizado puede generar beneficios adicionales modestos para la función pulmonar y el ingreso hospitalario cuando se adiciona a un agonista beta 2 inhalado y bromuro de ipratropio.¹⁰⁹

Surfactante

La terapia de reemplazo de surfactante es parte integral del cuidado de los recién nacidos, ya que varios ensayos clínicos acerca de extractos de tensioactivos naturales

y preparaciones sintéticas han demostrado que tienen eficacia en el tratamiento de enfermedad de membrana hialina en recién nacidos. La nebulización con surfactante ofrece un enfoque alternativo consistente con un abordaje no invasivo.

Para determinar el efecto de la administración de surfactante nebulizado sobre morbilidad y mortalidad en recién nacidos prematuros, con o sin riesgo de displasia broncopulmonar, Mohamed y cols., en colaboración con Cochrane, realizaron una revisión sistemática en donde compararon el uso de surfactante nebulizado profiláctico, o como tratamiento, contra surfactante intratraqueal. Desafortunadamente, se requieren más estudios para determinar el efecto de la administración de surfactante nebulizado para la prevención o la atención temprana de la displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros, por lo cual, por el momento, la administración de surfactante debe limitarse a su forma intratraqueal.¹¹⁰ Un ensayo clínico reciente determinó que no es posible concluir si el empleo de surfactante nebulizado agregado al tratamiento convencional reduce el requerimiento de intubación.¹¹¹

Anfotericina B

La anfotericina B nebulizada podría ser una alternativa como tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica, e incluso se ha estudiado su posible utilidad como profilaxis de infección por aspergillus.

Existen tres presentaciones: la anfotericina B deoxicolato, la lipídica y la liposomal. La tolerancia a la anfotericina B nebulizada ha sido satisfactoria, particularmente desde el empleo de la fórmula liposomal.¹¹² El interés en el uso de tratamiento con anfotericina B liposomal nebulizada es que el medicamento tiene buena distribución pulmonar, evita las interacciones farmacológicas y disminuye la toxicidad potencial, comparado con los tratamientos antimicóticos sistémicos.¹¹³ En pacientes postrasplantados

de pulmón que recibieron dos formulaciones de anfotericina B en aerosol como profilaxis única, se reportó una tasa baja de infecciones micóticas en el período temprano postrasplante.^{114,115}

13.2. Ventajas y limitaciones del tamaño de la molécula en la terapia nebulizada

Una de las metas principales en la terapia nebulizada es llegar al sitio de acción adecuado donde se presenta la afectación en la vía aérea, esto es posible gracias al tamaño de partícula generada por distintos dispositivos de nebulización. El desempeño de una molécula, al momento de ser nebulizada, tendrá que ver también con las recomendaciones de preparación y almacenamiento. Se recomienda revisar las condiciones del fabricante en cuanto al tamaño de partícula que generan sus equipos y seleccionar adecuadamente el mismo. Adicionalmente, verificar la técnica de administración y eliminar todos los demás factores que alteran la terapia nebulizada, como son: operación inadecuada del equipo o manejo incorrecto del medicamento.

Generalmente, los broncodilatadores no varían su tamaño de molécula, siempre y cuando los nebulizadores se operen adecuadamente y se tenga en cuenta el porcentaje de depósito de los mismos. Un broncodilatador no debe almacenarse fuera de su empaque cuando no va a utilizarse. Existen publicaciones que cuestionan si las partículas de un medicamento inhalado pueden unirse a otras partículas de agua y humedecerse.³ Esto puede ser una explicación por la cual el mecanismo de impactación se puede ver favorecido en aquellas partículas que se generan por arriba de 5 μm y que no son capaces de llegar al sitio deseado.

Estudios *in vitro*, como el realizado por Vaghi *et al.*, demuestran que algunos fármacos, como los esteroides inhalados, presentan un mejor depósito pulmonar al ser nebulizados en equipos que generan partículas de 2 a 8 μm , lo cual está relacionado con la viabilidad y naturaleza de la partícula (Tabla 17). Particularmente, la budesonida

Tabla 17: Hallazgos *in vitro* (media [DE]) de la distribución del tamaño de partícula de la budesonida y dipropionato de beclometasona, administrados con tres diferentes nebulizadores.

	Tipo de nebulizador					
	Jet 2-3 μm		Jet 4-5 μm		Jet 6-8 μm	
	BDP	Budesonida	BDP	Budesonida	BDP	Budesonida
Partículas < 5 μm (%)*	54 (6.3)	71 (4.4)	23 (3.9)	51 (4.9)	8 (1.0)	26 (1.7)
Partículas < 3 μm (%)*	23 (3.7)	47 (4.3)	7 (1.1)	32 (4.9)	2 (0.3)	14 (2.0)
MMAD (5 μm)	4.8 (0.5)	3.3 (0.2)	7.5 (0.5)	4.5 (0.6)	10.0 (0.1)	7.4 (0.1)

BDP = dipropionato de beclometasona, MMAD = mediana de la masa del diámetro aerodinámico.

* Expresado como porcentaje de dosis.

Modificado de: Vaghi A, et al.¹¹⁶

demonstró producir una dosis más alta de partículas finas entre 2 a 3 μm de diámetro con un depósito pulmonar aproximado de 8 a 14% de la dosis nominal, comparado con dipropionato de beclometasona en donde el depósito fue de 3 a 6% para partículas de aproximadamente 10 μm .¹¹⁶

Estos datos permiten tomar en cuenta la estabilidad y conveniencia de algunas moléculas para su administración, por ejemplo, en el caso de los mismos esteroides inhalados cuando se exige llegar a vías aéreas de mediano y pequeño calibre, se necesita una molécula capaz de desempeñarse adecuadamente.

En el caso de los antibióticos nebulizados existe la evidencia de que éstos son convenientemente estables cuando están fabricados de forma específica para nebulizar, como es el caso de la tobramicina, en donde se precisa utilizar un nebulizador que genere partículas de aproximadamente 1 μm a fin de poder alcanzar la vía aérea periférica o de menor calibre y reducir la heterodispersión.⁷⁸ Poco se ha descrito sobre la funcionalidad de estos medicamentos cuando no están formulados para nebulizar.

14. USO CLÍNICO DE LA TERAPIA NEBULIZADA

La Guía de Práctica Clínica sobre terapia nebulizada de la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias (ERS, por sus siglas en inglés), publicadas por Boe *et al.*, recomiendan el uso de terapia nebulizada en pacientes en quienes se requieren dosis mayores de medicamentos que las que se pueden conseguir con dispositivos manuales, cuando se considera que el paciente no cuenta con la capacidad o la cooperación para usar un dispositivo de inhalación convencional o cuando el medicamento no pueda ser administrado por otra vía. La eficacia y seguridad de la terapia nebulizada es equiparable a los instrumentos manuales (aerocámaras o pIDM) y ha ganado mucha popularidad en medios hospitalarios debido a que se necesita poca colaboración del paciente quien, en algunas situaciones clínicas, no está en condiciones de usarlo por sí mismo y además se requiere menos tiempo de educación al respecto.⁸ Estas mismas guías establecen un nivel de evidencia alto respecto a la eficacia de la terapia nebulizada, en comparación a los aparatos manuales, para lograr un adecuado nivel de broncodilatación en quienes padecen exacerbación de asma o de EPOC.

Las GPC GINA 2018 (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*) recomiendan emplear la terapia nebulizada en casos de exacerbaciones de asma en el Servicio de Urgencias con β -agonistas de acción corta de manera continua, seguida de terapia intermitente a demanda para los pacientes hospitalizados.⁸⁸

Las GPC de la Sociedad Torácica de Irlanda (ITS, por sus siglas en inglés) recomiendan el uso de terapia nebulizada en casa en pacientes con discapacidad o

necesidades especiales, aquellos con función cognitiva alterada, o bien con una exacerbación o condición grave aguda; pacientes pediátricos en los cuales no es posible otro medio de administración, otros con el estado de alerta alterado, aquellos que están siendo atendidos por paramédicos y en general los que no estén en condiciones de lograr un uso adecuado de las técnicas de inhalación con equipos manuales. En pacientes con exacerbación de asma grave se puede usar terapia nebulizada principalmente cuando ha habido poca respuesta a la dosis inicial o cuando se requiere un tratamiento prolongado, cuando la exacerbación pone en riesgo la vida del paciente, cuando hay una alteración en el estado de alerta por la gravedad del cuadro y cuando no se puede conseguir una técnica adecuada para el uso de equipos manuales.⁹²

Las terapias nebulizadas en general liberan el fármaco de manera lenta y por un mayor período de tiempo de una forma semipasiva y por ello es particularmente útil en niños pequeños y en aquellos pacientes que no pueden utilizar dispositivos manuales con o sin espaciadores.⁹⁰

Las GPC ERS recomiendan que, en pacientes con exacerbación de asma o EPOC en medio hospitalario, idealmente el gas de propulsión sea O_2 , sin embargo, se puede emplear aire por períodos de tiempo cortos (< 10 minutos). Las mascarillas faciales y las piezas bucales suelen ser igualmente eficaces.

Broncodilatadores

Los adultos con exacerbación de asma pueden recibir un β -agonista equivalente a 2.5-5 mg de salbutamol o 5-10 mg de terbutalina, y se puede agregar un anticolinérgico como el bromuro de ipratropio a dosis de 500 μg . Las exacerbaciones agudas de pacientes con EPOC pueden recibir un β -agonista equivalente a 2.5-5 mg de salbutamol o 5-10 mg de terbutalina, sin embargo, no se ha podido demostrar un beneficio adicional al incluir un anticolinérgico en estos pacientes.⁸

La terapia nebulizada puede ser repetida a los pocos minutos si no se consigue una respuesta con la dosis inicial o incluso se puede administrar de forma ininterrumpida hasta que se alcance a estabilizar al paciente. Una vez que se consigue una respuesta favorable, la terapia puede ser repetida a las 4-6 horas hasta cuando la recuperación sea completa. En caso de que no haya mejoría de la función ventilatoria con estos esquemas repetidos o continuos, es indispensable revalorar al paciente o inclusive considerar ventilación no invasiva o ingreso a la UTI.⁸

No se ha establecido un punto de corte respecto a la dosis de la terapia de broncodilatación en la que se prefiera usar terapia nebulizada, sin embargo, la guía refiere que una posología de > 10 disparos con dispositivos manuales

no es bien aceptada por la mayoría de los pacientes y se corre el riesgo de abandono de tratamiento.

Los pacientes pueden continuar la terapia nebulizada en casa, con una vigilancia estrecha de la respuesta al tratamiento, cuando no hayan respondido adecuadamente a las dosis de medicamentos administrados con instrumentos manuales. Si la respuesta a la monoterapia es mala, se sugiere la combinación de un β -agonista equivalente a 5 mg de salbutamol o 5-10 mg de terbutalina, y se puede agregar un anticolinérgico como el bromuro de ipratropio a dosis de 250-500 μ g.

En pacientes pediátricos con asma, se pueden usar instrumentos manuales y aerocámaras, sin embargo, la terapia nebulizada es usada ampliamente debido a que es más conveniente en lo que se refiere a la técnica de inhalación requerida en aparatos manuales. La adición de un anticolinérgico ha demostrado ser de beneficio en niños con asma. Los dispositivos manuales con espaciadores suelen ser útiles para el control de la enfermedad, por lo cual es poco usual que se requiera terapia nebulizada en estos casos.⁸

La evidencia científica no ha demostrado eficacia de la terapia nebulizada con el uso de β -agonistas, ribavirina o corticoesteroides en pacientes con bronquiolitis, por lo que no se recomiendan. Por el contrario, en el manejo del CRUP en niños, los corticoesteroides nebulizados han demostrado ser igualmente efectivos que los corticoesteroides administrados de forma sistémica.

En pacientes con fibrosis quística, hay evidencia de alta calidad respecto al beneficio de los antibióticos nebulizados, sin embargo, no se ha podido demostrar eficacia en los mucolíticos o la solución salina. Por otro lado, es muy importante la selección del tipo de nebulizador para el uso de antibióticos nebulizados.

Corticoesteroides

La GPC ERS se refiere a que el uso de los corticoesteroides nebulizados ha sido ampliamente difundido como un sustituto de los corticoesteroides sistémicos (orales o parenterales), en adultos quienes padecen exacerbaciones moderadas de asma o en niños con asma, con la finalidad de reducir la terapia oral y la posibilidad de eventos secundarios importantes en estos pacientes. Es relevante recalcar que, cuando se puede emplear el mismo corticoesteroide, administrado utilizando un dispositivo manual, se sugiere regresar a estos dispositivos con uso de espaciadores, pues tienen eficacias muy similares. Tanto los corticoesteroides nebulizados como los administrados empleando dispositivos manuales tienen un efecto de «ahorro» en el uso de corticoesteroides sistémicos.⁸

Las GPC GINA 2018 sugieren el uso de corticoesteroides nebulizados en niños y recomiendan el empleo de piezas bucales para evitar que llegue el medicamento a los ojos.⁸⁸

Una revisión sistemática de la literatura, publicada por Murphy et al. en 2020, tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los corticoesteroides nebulizados en pacientes pediátricos menores a cinco años. Los autores incluyeron 10 estudios clínicos en exacerbación del asma, nueve en asma estable y siete en sibilancias asociadas a infección viral. Después de revisar la evidencia científica, concluyeron que, en los departamentos de urgencias, los corticoesteroides nebulizados fueron al menos tan efectivos como los corticoesteroides orales para el manejo de la exacerbación asmática leve a moderada. Para el control del asma, la budesónida nebulizada redujo de forma significativa el riesgo de exacerbaciones en comparación a placebo, cromoglicato sódico y montelukast. La terapia nebulizada en pacientes quienes presentan sibilancias asociadas a una infección viral de vías respiratorias también fue efectiva y segura. Se concluye que la terapia nebulizada con corticoesteroides en niños menores de cinco años es eficaz para el manejo del asma, exacerbada o estable.⁹¹

Pacientes críticos

Hay poca evidencia sobre la mayor eficacia de la terapia nebulizada en comparación con la terapia usando dispositivos manuales en pacientes críticos, por la dificultad de llevar a cabo los estudios clínicos. En general, los muy escasos reportes señalan que la combinación de un dispositivo manual con espaciador es igualmente eficaz que la terapia nebulizada, y se prefiere.¹¹⁷

15. NEBULIZACIÓN Y COVID-19

La enfermedad de COVID-19 es una infección que afecta el aparato respiratorio causada por un nuevo coronavirus emergente llamado SARS-CoV-2 y que se reconoció por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019.⁸⁵ El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la infección como pandemia, siendo causa de una emergencia sanitaria y social a nivel mundial.

Debido a los mecanismos de transmisión a través de gotas y aerosoles, diversas entidades nacionales e internacionales, tales como la OMS y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés), recomiendan, al tener contacto con personas diagnosticadas o bien bajo sospecha de COVID-19, tomar precauciones ante el contacto y gotas contaminadas. Las precauciones de aerosoles deben aplicarse cuando se realizan procedimientos generadores de aerosoles; dentro de estos procedimientos con alto riesgo de transmisión se encuentran las nebulizaciones.

Estudios en laboratorio, bajo condiciones ambientales controladas, han demostrado que el virus SARS-CoV-2 puede permanecer viable cerca de tres horas posaerosoli-

zación, haciendo posible la transmisión en este período. Los nebulizadores generan partículas de aerosol del tamaño de 1-5 μm las cuales pueden transportar virus y bacterias a la vía aérea. Al utilizar un nebulizador, se incrementa el riesgo de transmisión de infecciones a través de la generación de gotas y aerosoles, al generar un alto volumen de aerosoles respiratorios que pueden ser propulsados a una distancia mayor que la involucrada en el patrón de dispersión natural.

15.1. Nebulizadores y riesgo de transmisión de SARS-CoV-2

- Un estudio demostró la estabilidad en aerosol de SARS-CoV-2 en un entorno de laboratorio, pero se desconoce si esto es aplicable a situaciones clínicas fuera de las condiciones de laboratorio.⁸⁶
- Un artículo de revisión de 2012 sobre procedimientos de generación de aerosoles concluyó que no había evidencia significativa de riesgo de transmisión relacionado con nebulizadores, utilizando datos del brote de SARS.⁷⁶
- Un estudio de 2004 que realizó un muestreo de aire de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) alrededor de un paciente con SARS en tratamiento con nebulizador no encontró evidencia de virus.⁸⁷
- La orientación actual del Reino Unido sobre la prevención de infecciones para COVID-19 no enumera los nebulizadores como un riesgo potencial de transmisión, debido al hecho de que el aerosol generado por el dispositivo se deriva del fluido del medicamento dentro de la cámara del nebulizador y no del paciente.⁹³
- Según estos datos, la administración de nebulizadores probablemente representa un menor riesgo de infección que otros procedimientos generadores de aerosoles (AGP), pero la generación de aerosoles virales a corta distancia sigue siendo una posibilidad de fuente de infección.⁸²

Las partículas generadas por el nebulizador, que no entran a la vía aérea, varían de 0.860 a 1.437 μm , y el 50% llega a permanecer en el aire ambiente durante varias horas. El dispositivo, la interfaz, el tipo de paciente y la velocidad de flujo afectan la cantidad y las características de las emisiones que se pierden, mientras que las dimensiones y el diseño de la habitación, la turbulencia del aire, las tasas de flujo de aire y la temperatura, impactan la dispersión y la descomposición de las partículas.⁷⁶

La infección por SARS-CoV-2 se transmite por gotas generadas como bioaerosol (aerosoles que produce el humano). Se ha reportado que la transmisión de SARS-CoV-2 por aerosoles generados por un equipo médico es plausible, pues el virus puede permanecer viable e infeccioso en los aerosoles durante horas. Por ejemplo, la mayor parte de la contaminación proviene de superficies

donde las gotas se depositan y persisten hasta por una semana. Por ello la distancia de dispersión de los aerosoles es un punto tan importante.

Aunque existe un consenso de que el SARS-CoV-2 se propaga principalmente a través de grandes gotas y contacto, el debate continúa sobre el papel del aerosol. Al momento, no hay datos disponibles para respaldar la existencia de virus viables en el aire fuera de los estudios que se han hecho con procedimientos generadores de aerosoles a nivel hospitalario. Se recomienda el distanciamiento físico de al menos 1 m para protección de virus, pero las distancias de hasta 2 m podrían ser más efectivas.⁸²

Un aerosol generado por un nebulizador emite gotas que pueden viajar hasta 1.5-2 m de distancia. Así, las gotas de agua con tamaños de 1 μm se evaporan en unos pocos milisegundos, las gotas de agua de 10 μm sobreviven hasta unas pocas décimas de segundo, y las gotas grandes de 100 μm pueden sobrevivir durante casi un minuto.¹¹⁸

15.2. Precauciones para el control de infección por SARS-CoV-2

Partículas más grandes, que se generan al nebulizar, pueden estimular la tos de los pacientes, incrementando el riesgo de propagación de la enfermedad. Es por esto que al realizar nebulizaciones se deben tener precauciones de control de infección.

Durante la pandemia por COVID-19, se recomienda la administración de terapia inhalada preferentemente con pIDM con cámaras de retención y cámara-válvula espaciadora (por sus siglas en inglés VHC). Sin embargo, en pacientes quienes padezcan insuficiencia respiratoria aguda es difícil que puedan recibir el medicamento en forma efectiva usando estos dispositivos.⁹⁴

De esta manera, se recomienda el uso de terapia con nebulizaciones en las siguientes situaciones:¹¹⁹

1. Enfermedad respiratoria grave y potencialmente mortal (por ejemplo aquellos con hipoventilación o compromiso de la ventilación, EPOC grave, fibrosis quística entre otros).
2. Pacientes poco cooperadores o quienes no logren seguir las instrucciones requeridas para un pIDM con uso de VHC.
3. Pacientes con falta de respuesta al tratamiento mediante pIDM con VHC.

Para reducir el riesgo de transmisión de las enfermedades respiratorias se sugiere evitar el uso de nebulizadores abiertos. Se recomienda utilizar nebulizadores de malla vibrante con pieza bucal o mascarilla, limitando así la dispersión, así como colocar una mascarilla quirúrgica encima.

Los nebulizadores tipo jet tienen una mayor capacidad de dispersión de partículas al medio ambiente, generan mayor turbulencia y partículas de mayor tamaño; por lo cual su uso debe ser limitado y de ser necesario emplearlos, se debe colocar una mascarilla quirúrgica al paciente durante la nebulización.

Se deben tener algunas consideraciones en pacientes que se encuentran recibiendo apoyo de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o bien puntas nasales de alto flujo (PNAF).

En pacientes quienes tengan VMNI se recomienda utilizar un pIDM, el cual se colocará en la rama inspiratoria del circuito, coordinando el disparo del inhalador con la inspiración del paciente. En caso de utilizar aerosolterapia, se sugiere el uso de nebulizadores de malla vibrante con adaptación al codo de la interfase; como alternativa, se puede utilizar con una pieza en T al circuito de la VMNI. De esta manera, será un «sistema cerrado» y no se dispersará al ambiente, también se deberá controlar la fuga alrededor de la mascarilla.¹¹⁹

15.3. Medidas generales y del personal de salud

El personal de salud en contacto con este procedimiento deberá contar con el equipo de protección personal (EPP) adecuado y debe incluir gorro, máscara N-95, gafas protectoras, guantes de látex o nitrilo y bata resistente a líquidos. Se recomienda no nebulizar en el consultorio médico.

En el paciente que se encuentra en su domicilio, se sugiere mantener la habitación con ventilación y circulación del aire manteniendo el aislamiento de otras personas y evitar el contacto con el paciente al realizar la terapia nebulizada. Toda persona quien tenga contacto con el paciente debe utilizar mascarilla, gafas protectoras o careta.

16. REFERENCIAS

- Kacmarek RM, Stoller JK, Heuer AJ, Egan DF. Egan's fundamentals of respiratory care. 10th ed. St. Louis, Mo.: Elsevier/Mosby; 2013. xvii, 1401 pp.
- Área de asma de SEPAR; Área de enfermería de SEPAR; Departamento de asma ALAT. Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. Arch Bronconeumol. 2013;49 Suppl 1:2-14.
- Gardenhire DS, Burnett D, Strickland S, Myers TR. A guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists. 4th ed. Texas: American Association for Respiratory Care; 2017.
- Colombo P, Traini D, Buttini F, eds. Inhalation drug delivery: techniques and products. Hoboken, Nueva Jersey: Wiley-Blackwell; 2013. p. 207.
- Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J. 2011;37(6):1308-1331.
- WHO. Definition of active pharmaceutical ingredient. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/DefinitionAPI-QAS11-426Rev1-08082011.pdf
- Liang J. Chemical modeling for air resources: fundamentals, applications, and corroborative analysis. Amsterdam; Academic Press; 2013. p. 285.
- Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. Eur Respir J. 2001;18(1):228-242.
- Hickey AJ, Mansour HM. Inhalation aerosols: physical and biological basis for therapy. 3rd edition. New York, NY: CRC Press; 2019.
- Smyth HDC, Hickey AJ. Pulmonary drug delivery: an historical overview in controlled pulmonary drug delivery. New York: Springer; 2011. xiii, p. 557.
- Fitch K. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica: Rand; 2001. xiii, p. 109.
- Robinson J. Likert scale. In: Michalos AC, editor. Encyclopedia of quality of life and well-being research. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. p. 3620-3621.
- Siepmann J, Siegel RA, Rathbone MJ. Fundamentals and applications of controlled release drug delivery. New York: Springer; 2012. p. 593.
- Chi Lip Kwok P, Chan HK. Advances in pulmonary drug delivery. Boca Raton, FL: CRC Press; 2017. p. 247.
- Hillery AM, Park K. Drug delivery: fundamentals and applications. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2017. p. 633.
- Ibrahim M, Verma R, Garcia-Contreras L. Inhalation drug delivery devices: technology update. Med Devices (Auckl). 2015;8:131-139.
- Fernández Tena A, Casan Clarà P. Deposition of inhaled particles in the lungs. Arch Bronconeumol. 2012;48(7):240-246.
- Smyth HDC, Hickey AJ. Controlled pulmonary drug delivery. New York: Springer; 2011. p. 560.
- Corcoran TE, Dauber JH, Chigier N, Iacono AT. Improving drug delivery from medical nebulizers: the effects of increased nebulizer flow rates and reservoirs. J Aerosol Med. 2002;15(3):271-282.
- Martins Pereira de Araújo L, Abatti PJ, Duarte de Araújo Filho W, Alves RF. Performance evaluation of nebulizers based on aerodynamic droplet diameter characterization using the Direct Lamina Incidence (DLI). Res Biomed Eng. 2017;33(2):105-112.
- Darquenne C. Aerosol deposition in health and disease. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2012;25(3):140-147.
- Hays SR, Fahy JV. Characterizing mucous cell remodeling in cystic fibrosis: Relationship to neutrophils. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(9):1018-1024.
- Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. Annu Rev Physiol. 2008;70:459-486.
- Cone RA. Barrier properties of mucus. Adv Drug Deliv Rev. 2009;61(2):75-85.
- Smith CM, Djakow J, Free RC, Djakow P, Lonnen R, Williams G, et al. ciliaFA: a research tool for automated, high-throughput measurement of ciliary beat frequency using freely available software. Cilia. 2012;1:14.
- Chilvers MA, O'Callaghan C. Analysis of ciliary beat pattern and beat frequency using digital high speed imaging: comparison with the photomultiplier and photodiode methods. Thorax. 2000;55(4):314-317.
- Salathe M. Regulation of mammalian ciliary beating. Annu Rev Physiol. 2007;69:401-422.
- Myers TR. The science guiding selection of an aerosol delivery device. Respir Care. 2013;58(11):1963-1973.

29. Janssens HMLB. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* [Internet]. European Respiratory Society (ERS). 2012;39(4):1055-1056.
30. Geller DE. Clinical side effects during aerosol therapy: cutaneous and ocular effects. *J Aerosol Med*. 2007;20 Suppl 1:S100-S108; discussion S109.
31. Ari A, Restrepo RD; American Association for Respiratory Care. Aerosol delivery device selection for spontaneously breathing patients: 2012. *Respir Care*. 2012;57(4):613-626.
32. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*. 2005;127(1):335-371.
33. Calle Rubio M, Molina París J, Plaza Moral V, Quirce Gancedo S, Sanchis Aldás J, Viejo Bañuelos JL, editores. *Terapia inhalada. Teoría y práctica*. Madrid: Editorial Luzán 5; 2010.
34. Chandel A, Goyal AK, Ghosh G, Rath G. Recent advances in aerosolized drug delivery. *Biomed Pharmacother*. 2019;112:108601.
35. Denyer J, Dyche T. The Adaptive Aerosol Delivery (AAD) technology: Past, present, and future. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010;23 Suppl 1(Suppl 1):S1-10.
36. Leung K, Louca E, Coates AL. Comparison of breath-enhanced to breath-actuated nebulizers for rate, consistency, and efficiency. *Chest*. 2004;126(5):1619-1627.
37. White GC. Basic clinical lab competencies for respiratory care: an integrated approach. Albany, NY: Delmar Thomson; 2012.
38. Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet*. 2011;377(9770):1032-1045.
39. Yeo LY, Friend JR, McIntosh MP, Meeusen EN, Morton DA. Ultrasonic nebulization platforms for pulmonary drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2010;7(6):663-679.
40. Vecellio L. The mesh nebuliser: a recent technical innovation for aerosol delivery. *Breathe*. 2006;2(3):252-260.
41. Chinese College of Emergency Physicians (CCEP); Emergency Committee of PLA; Beijing Society for Emergency Medicine; Chinese Emergency Medicine. Expert consensus on nebulization therapy in pre-hospital and in-hospital emergency care. *Ann Transl Med*. 2019;7(18):487.
42. Della Zuana A, Garcia D de O, Juliani RC, Silva Filho LV. Effect that an educational program for cystic fibrosis patients and caregivers has on the contamination of home nebulizers. *J Bras Pneumol*. 2014;40(2):119-127.
43. O'Malley CA. Device cleaning and infection control in aerosol therapy. *Respir Care*. 2015;60(6):917-927; discussion 28-30.
44. WHO. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care. Who guidelines approved by the guidelines review committee. Geneva: World Health Organization; 2014. p. 71-73.
45. Alhaddad B, Smith FJ, Robertson T, Watman G, Taylor KM. Patients' practices and experiences of using nebuliser therapy in the management of COPD at home. *BMJ Open Respir Res*. 2015;2(1):e000076.
46. Ari A. Patient education and adherence to aerosol therapy. *Respir Care*. 2015;60(6):941-955; discussion 55-57.
47. Dhand R. How should aerosols be delivered during invasive mechanical ventilation? *Respir Care*. 2017;62(10):1343-1367.
48. Siobal MS, Kallet RH, Pittet JF, Warnecke EL, Kraemer RW, Venkayya RV, et al. Description and evaluation of a delivery system for aerosolized prostacyclin. *Respir Care*. 2003;48(8):742-753.
49. Thomas SH, 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 Pt 1):872-877.
50. Ari A, Atalay OT, Harwood R, Sheard MM, Aljamhan EA, Fink JB. 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(7):845-851.
51. Dugernier J, Ehrmann S, Sottiaux T, Roeseler J, Wittebole X, Dugernier T, et al. Aerosol delivery during invasive mechanical ventilation: A systematic review. *Crit Care*. 2017;21(1):264.
52. Ari A, Fink JB, Dhand R. Inhalation therapy in patients receiving mechanical ventilation: an update. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012;25(6):319-332.
53. Dhand R. Special problems in aerosol delivery: Artificial airways. *Respir Care*. 2000;45(6):636-645.
54. Ari A, Fink JB. Factors affecting bronchodilator delivery in mechanically ventilated adults. *Nurs Crit Care*. 2010;15(4):192-203.
55. Ari A, Alwadeai KS, Fink JB. Effects of heat and moisture exchangers and exhaled humidity on aerosol deposition in a simulated ventilator-dependent adult lung model. *Respir Care*. 2017;62(5):538-543.
56. Fink JB, Dhand R, Grychowski J, Fahey PJ, Tobin MJ. 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(1):63-68.
57. Longest PW, Azimi M, Golshahi L, Hindle M. Improving aerosol drug delivery during invasive mechanical ventilation with redesigned components. *Respir Care*. 2014;59(5):686-698.
58. Manthous CA, Khamiees M. In-line suction catheters may impede aerosol delivery to patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2000;118(3):884-885.
59. Hagler DA, Traver GA. Endotracheal saline and suction catheters: sources of lower airway contamination. *Am J Crit Care*. 1994;3(6):444-447.
60. Isea JO, Poyant D, O'Donnell C, Faling LJ, Karlinsky J, Celli BR. Controlled trial of a continuous irrigation suction catheter vs conventional intermittent suction catheter in clearing bronchial secretions from ventilated patients. *Chest*. 1993;103(4):1227-1230.
61. Grosz AH, Jacobs IN, Cho C, Schears GJ. Use of helium-oxygen mixtures to relieve upper airway obstruction in a pediatric population. *Laryngoscope*. 2001;111(9):1512-1514.
62. Guerin C, Fassier T, Bayle F, Lemasson S, Richard JC. Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation: How to optimize it, and for which clinical benefit? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008;21(1):85-96.
63. Miller DD, Amin MM, Palmer LB, Shah AR, Smaldone GC. Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: *In vitro/in vivo* evaluation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(10):1205-1209.
64. Waldrep JC, Berlinski A, Dhand R. Comparative analysis of methods to measure aerosols generated by a vibrating mesh nebulizer. *J Aerosol Med*. 2007;20(3):310-319.
65. Wan GH, Lin HL, Fink JB, Chen YH, Wang WJ, Chiu YC, et al. *In vitro* evaluation of aerosol delivery by different nebulization modes in pediatric and adult mechanical ventilators. *Respir Care*. 2014;59(10):1494-1500.
66. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-1308.

67. Dubosky MN, Chen YF, Henriksen ME, Vines DL. Vibrating mesh nebulizer compared with metered-dose inhaler in mechanically ventilated subjects. *Respir Care*. 2017;62(4):391-395.
68. Tonnelier A, Lellouche F, Bouchard PA, L'Her E. Impact of humidification and nebulization during expiratory limb protection: An experimental bench study. *Respir Care*. 2013;58(8):1315-1322.
69. Korta Murua J, Valverde Molina J, Praena Crespo M, Figuerola Mulet J, Rodríguez Fernández-Oliva CR, et al. La educación terapéutica en el asma. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(5):496-517.
70. Smyth H. Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery systems. New York: Informa Healthcare; 2006. xvii, p. 452.
71. Dolovich MB, Macintyre NR, Anderson PJ, Camargo CA, Chew N, Cole CH, et al. Consensus statement: Aerosols and delivery devices. *J Aerosol Med*. 2000;13(3):291-300.
72. Kamin W, Erdnuss F, Kramer I. Inhalation solutions--which ones may be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers--update 2013. *J Cyst Fibros*. 2014;13(3):243-250.
73. Oliveira C, Munoz A, Domenech A. Nebulized therapy. *SEAR year. Arch Bronconeumol*. 2014;50(12):535-545.
74. Suter SM. Gina at 10 years: the battle over 'genetic information' continues in court. *J Law Biosci*. 2018;5(3):495-526.
75. Pizzichini MMM, Rocha CC, de Souza Tavares MG, Steidle LJM, Maureci da Silva R, Dal Pizzof F, et al. How does the GINA definition of control correlate with quality of life and sputum cellularity? *ERJ Open Res*. 2019;5(1):00146-2018.
76. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: A systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797.
77. Baldacci S, Simoni M, Maio S, Angino A, Martini F, Sarno G, et al. Prescriptive adherence to GINA guidelines and asthma control: An Italian cross sectional study in general practice. *Respir Med*. 2019;146:10-17.
78. Quon BS, Goss CH, Ramsey BW. Inhaled antibiotics for lower airway infections. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):425-434.
79. Wu J, Li J, Zhu G, Zhang Y, Bi Z, Yu Y, et al. Clinical features of maintenance hemodialysis patients with 2019 Novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(8):1139-1145.
80. Wang K, Zhao W, Li J, Shu W, Duan J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):37.
81. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(9):1549-1555.
82. Health MDo. Aerosol-generating procedures and patients with suspected or confirmed COVID-19. 2020.
83. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol*. 2020;30(6):3306-3309.
84. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
85. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in china, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
86. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567.
87. Wan GH, Tsai YH, Wu YK, Tsao KC. A large-volume nebulizer would not be an infectious source for severe acute respiratory syndrome. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(12):1113-1115.
88. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald JM, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-178.
89. Sharp Corporation. Amikacin. U.S. Food and drug administration website. Revised march 2020. [Accessed June 24 2020]. Available in: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/druginfo.Cfm?Setid=499ab990-2b21-474f-aaba-d86388965f40>.
90. Welch MJ. Nebulization therapy for asthma: A practical guide for the busy pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008;47(8):744-756.
91. Murphy KR, Hong JG, Wandalsen G, Larenas-Linnemann D, El Belediy A, Zaytseva OV, et al. Nebulized inhaled corticosteroids in asthma treatment in children 5 years or younger: A systematic review and global expert analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1815-1827.
92. Irish Thoracic Society. Guidelines for use of nebuliser systems in the home environment 2017. Available from: <https://irishthoracicsociety.com/education/irish-thoracic-society-guidelines/>.
93. GOV.UK: COVID-19: Infection prevention and control (IPC). 2020. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-infection-prevention-and-control>
94. Bengte CD, Barwise JA. Aerosolization of COVID-19 and contamination risks during respiratory treatments. *Fed Pract*. 2020;37(4):160-163.
95. Teva Pharmaceuticals USA, inc. Cromolyn sodium. U.S. Food and drug administration website. Revised October 2015. [Accessed June 24 2020] Available in: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdadrugxsl.Cfm?Setid=8fe37a7a-edd6-4733-bb7e-e01c1906aeba&type=display>
96. Chong CF, Chen CC, Ma HP, Wu YC, Chen YC, Wang TL. Comparison of lidocaine and bronchodilator inhalation treatments for cough suppression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med J*. 2005;22(6):429-432.
97. Udezue E. Lidocaine inhalation for cough suppression. *Am J Emerg Med*. 2001;19(3):206-207.
98. Lingerfelt BM, Swainey CW, Smith TJ, Coyne PJ. Nebulized lidocaine for intractable cough near the end of life. *J Support Oncol*. 2007;5(7):301-302.
99. Dhooria S, Chaudhary S, Ram B, Sehgal IS, Muthu V, Prasad KT, et al. A randomized trial of nebulized lignocaine, lignocaine spray, or their combination for topical anesthesia during diagnostic flexible bronchoscopy. *Chest*. 2020;157(1):198-204.
100. O'Donnell WJ, Israel E. Inhaled diuretics in asthma: the search for the mechanism of action. *J Asthma*. 1994;31(2):79-83.
101. Verleden GM, Pype JL, Deneffe G, Demedts MG. Effect of loop diuretics on cholinergic neurotransmission in human airways *in vitro*. *Thorax*. 1994;49(7):657-663.
102. Corboz MR, Ballard ST, Gao H, Benoit JN, Inglis SK, Taylor AE. Differential effects of furosemide on porcine bronchial arterial and airway smooth muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(4):1360-1364.
103. Sheikh Motahar Vahedi H, Mahshidfar B, Rabiee H, Saadat S, Shokoohi H, Chardoli M, et al. The adjunctive effect of nebulized furosemide in COPD exacerbation: a randomized controlled clinical trial. *Respir Care*. 2013;58(11):1873-1877.

104. Jeba J, George R, Pease N. Nebulised furosemide in the palliation of dyspnoea in cancer: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2014;4(2):132-139.
105. Ling ZG, Wu YB, Kong JL, Tang ZM, Liu W, Chen YQ. Lack of efficacy of nebulized magnesium sulfate in treating adult asthma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016;41:40-47.
106. Mathew JL. Systematic review on efficacy of magnesium (intravenous or nebulized) for acute asthma episodes in children: Evidence-based medicine viewpoint. *Indian Pediatr*. 2017;54(2):133-136.
107. Mohammed S, Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: Systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J*. 2007;24(12):823-830.
108. Shan Z, Rong Y, Yang W, Wang D, Yao P, Xie J, et al. Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2013;107(3):321-330.
109. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH, Normansell R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD003898.
110. Abdel-Latif ME, Osborn DA. Nebulised surfactant in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD008310.
111. Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ, CureNeb Study Team. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: A blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(3):F313-F319.
112. Laoudi Y, Paolini JB, Grimfed A, Just J. Nebulised corticosteroid and amphotericin b: an alternative treatment for ABPA? *Eur Respir J*. 2008;31(4):908-909.
113. Sanmartin E, Morales P, Monte E, Vicente R. A comparison of several formats of amphotericin b as an inhaled antifungal prophylaxis. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2225-2226.
114. Drew RH, Dodds Ashley E, Benjamin DK Jr, Duane Davis R, Palmer SM, Perfect JR. Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized antifungal prophylaxis in lung-transplant recipients. *Transplantation*. 2004;77(2):232-237.
115. Monforte V, Ussetti P, Gavalda J, Bravo C, Laporta R, Len O, et al. Feasibility, tolerability, and outcomes of nebulized liposomal amphotericin b for aspergillus infection prevention in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(5):523-530.
116. Vaghi A, Berg E, Liljedahl S, Svensson JO. *In vitro* comparison of nebulised budesonide (pulmicort respules) and beclomethasone dipropionate (clenil per aerosol). *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(2):151-153.
117. Brion LP, Primhak RA, Yong W. Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001694.
118. Prevention UDoHaHSCfDCa. Morbidity and mortality weekly report: characteristics of health care personnel with COVID-19—United States, February 12–April 9, 2020. April 17, 2020. Contract No.: 15.
119. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez O, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2020;67(5):261-270.
120. Hess DR. *Respiratory care: principles and practice*. 2nd ed. Sudbury: Jones & Bartlett Learning; 2012.

Anexo 1: Estadística del panel Delphi modificado.

Sección del documento (1-20)	Promedio	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	IC 95%	Porcentaje consenso
1. Mecanismos de depósito de los aerosoles y el tamaño de su partícula	8.7	0.52	9	8.25	9	8.31; 9.02	100
2. ¿A dónde van los medicamentos nebulizados?	8.7	0.82	9	9	9	8.10; 9.23	100
3. ¿Cuáles son las ventajas y desventajas de los medicamentos nebulizados?	8.5	0.84	9	8.25	9	7.92; 9.08	100
4. ¿Cuáles son los riesgos de la terapia nebulizada?	8.7	0.52	9	8.25	9	8.31; 9.02	100
5. ¿Cuáles son las ventajas y desventajas de los medicamentos nebulizados?	8.7	0.52	9	8.25	9	8.31; 9.02	100
6. Tipos de nebulizadores de pequeño volumen, nebulizadores neumáticos o tipo jet	8.3	0.82	8.5	8	9	7.77; 8.90	100
7. Nebulizadores ultrasónicos de gran y pequeño volumen	8.7	0.52	9	8.25	9	8.31; 9.02	100
8. Nebulizador de malla vibratoria activa-pasiva	8.7	0.82	9	9	9	8.10; 9.23	100
9. Nebulizadores «inteligentes»	8.8	0.41	9	9	9	8.55; 9.12	100
10. Ventajas y desventajas	9.0	0.00	9	9	9	- ; -	100
11. Factores que afectan la entrega y rendimiento del medicamento	8.8	0.41	9	9	9	8.55; 9.12	100
12. Nebulizador en jet	8.3	0.82	8.5	8	9	7.77; 8.90	100
13. Diseño del nebulizador	8.8	0.41	9	9	9	8.55; 9.12	100
14. Factores relacionados al paciente	8.8	0.41	9	9	9	8.55; 9.12	100
15. Técnicas de uso	8.7	0.52	9	8.25	9	8.31; 9.02	100
16. Limpieza del nebulizador	8.7	0.52	9	8.25	9	8.31; 9.02	100
17. Problemas durante la nebulización	8.7	0.52	8.25	8.25	9	8.31; 9.02	100
18. Nebulizadores en ventilación mecánica	8.8	0.41	9	9	9	8.55; 9.12	100
19. Factores que influyen en la entrega de los medicamentos nebulizados	9.0	0.00	9	9	9	- ; -	100
20. Fórmulas de medicamentos disponibles en presentación nebulizada	9.0	0.00	9	9	9	- ; -	100

Se calculó mediante una escala de Likert 1-9, graduada de acuerdo con los expertos clínicos sobre el contenido y redacción de cada una de las secciones del documento. Se calculó el promedio, la mediana, desviación estándar, el intervalo de confianza y el recorrido de los rangos intercuantiles. Además, el porcentaje de nivel de consenso fue calculado. Los resultados presentados corresponden a la primera ronda, y debido a que hubo un nivel satisfactorio de acuerdo no hubo necesidad de conducir rondas subsecuentes.

Anexo 2: Procedimiento para el uso del nebulizador tipo jet en casa.

1. Asegúrese de que su equipo está completo y tenga a la mano el nebulizador que consta de: <ul style="list-style-type: none"> • Depósito del medicamento • Manguera de oxígeno o aire • Compresor donde lo enciende • Mascarilla o boquilla de uso personal
2. En el depósito del medicamento, coloque la dosis prescrita o la cantidad de medicamento que el médico le indicó *Recuerde que no debe mezclar medicamentos ni colocar otros que no sean los recomendados
3. Colóquese en posición recta, de preferencia sentado y con los pies correctamente apoyados en el suelo *En caso de que se encuentre acostado, preferentemente incorpórese ligeramente hacia adelante
4. Encienda la fuente de poder del nebulizador o, si está conectado a un tanque de oxígeno, abra el flujo del mismo a un nivel de 6-8 L/min
5. Durante el tratamiento, respire normalmente con algunas respiraciones profundas ocasionales, hasta que observe que ya no se genera más aerosol en el equipo
6. Durante el tratamiento, mantenga en posición vertical el nebulizador y bien colocada su mascarilla o boquilla en todo momento
7. Enjuague el nebulizador con agua estéril y deje secar al aire ambiente

Adaptado de: Hess DR, et al.¹²⁰**Anexo 3:** Procedimiento para el uso del nebulizador de tipo malla vibrante en casa.

1. Asegúrese que su nebulizador está completo, este debe incluir: <ul style="list-style-type: none"> • Copa o depósito de medicamento del nebulizador • Fuente de poder o encendido • Adaptador para mascarilla o boquilla
2. Siga las instrucciones del fabricante sobre si debe realizar un procedimiento de calibración o preparación del nebulizador
3. Coloque el medicamento en el reservorio o depósito de medicamento *Tenga cuidado de no exceder el volumen que recomienda el fabricante o la dosis prescrita por su médico. Recuerde no mezclar medicamentos u otras sustancias
4. Encienda el nebulizador
5. Mantenga en posición vertical su nebulizador en todo momento durante la terapia
6. Respire normalmente con respiraciones profundas ocasionales, no trate de acelerar su respiración
7. Si se debe interrumpir el tratamiento, apague el nebulizador
8. Al término del tratamiento, desensamble y enjuague el nebulizador con agua estéril y según las instrucciones del fabricante *Tenga especial cuidado con la limpieza de la mascarilla o la boquilla. Recuerde no mojar o tocar las partes sensibles del nebulizador
9. Nunca trate de desarmar el nebulizador
10. Desinfecte el nebulizador una o dos veces por semana, siguiendo las instrucciones del fabricante

Adaptado de: Hess DR, et al.¹²⁰