

RECIBIDO:

8 abril 2022

APROBADO:

17 junio 2022

# Aerosolterapia durante la aplicación de ventilación mecánica no invasiva o cánula nasal de alto-flujo en pacientes con asma y EPOC

*Aerosol Therapy during the Application of Non-Invasive Mechanical Ventilation or High-Flow Nasal Cannula in Patients with Asthma and COPD*

Nicolás Colaianni-Alfonso

0000-0002-1521-7363

Ada Toledo

0000-0001-6253-6239

Catalina Siroti

0000-0002-6602-4684

Guillermo Montiel

0000-0002-4572-1034

Nicolás Colaianni-Alfonso<sup>1</sup>, Ada Toledo<sup>1</sup>, Catalina Siroti<sup>1,2</sup>,  
Guillermo Montiel<sup>1</sup>

1. Unidad de Soporte Ventilatorio No Invasivo (USoVNI), Hospital Agudos Juan A. Fernández. Buenos Aires, Argentina

2. Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo, Florida, Provincia de Buenos Aires, Argentina

AUTOR CORRESPONSAL:

Nicolás Colaianni-Alfonso: nicolkf@gmail.com

## Resumen

La ventilación mecánica no invasiva (VMNi) y la cánula nasal de alto-flujo (CNAF) se utilizan cada vez más en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda y crónica exacerbada. Algunos pacientes que reciben estas terapias también podrían beneficiarse de la administración de fármacos inhalados. Por lo tanto, resulta atractivo combinar el tratamiento con aerosoles y soportes respiratorios no invasivos (SRNI). Los dispositivos para realizar aerosolterapia que pueden adaptarse en línea con los SRNI son los inhaladores de dosis medida presurizados (IDMp) y los nebulizadores. En el subgrupo de los nebulizadores se encuentran tres tipos: nebulizadores tipo jet (NJ), nebulizadores ultrasónicos (NUs) y los nebulizadores de malla vibrante (NMV). La administración de aerosolterapia en línea con la CNAF parece una combinación novedosa y de gran aplicabilidad en pacientes seleccionados. En función de la evidencia disponible, parece oportuna la combinación de brindar VMNi y terapia de aerosoles en pacientes con obstrucción al flujo aéreo sin interrumpir el tratamiento respiratorio. El objetivo de este artículo es revisar la bibliografía disponible sobre la aerosolterapia durante los SRNI. Además, ofrecer recomendaciones basadas en la evidencia disponible.

**Palabras clave:** aerosolterapia; cánula nasal de alto-flujo, ventilación no invasiva; nebulizador; inhaladores; nebulizador de malla vibrante.

## Abstract

Noninvasive mechanical ventilation (NIV) and high-flow nasal cannula (HFNC) are increasingly used



in patients with exacerbated acute and chronic respiratory failure. Some patients receiving these therapies may also benefit from inhaled drug delivery. It is therefore attractive to combine treatment with aerosols and noninvasive respiratory support (NIRS). Aerosol therapy devices that can be adapted in line with NIRS are pressurized metered-dose inhalers (pMDIs) and nebulizers. In the subgroup of nebulizers are three types: jet nebulizers (NJ), ultrasonic nebulizers (NUs) and vibrating mesh nebulizers (VMN). The administration of aerosol therapy in line with HFNC seems a novel combination and of great applicability in selected patients. Based on the available evidence, the combination of providing NIV and aerosol therapy in patients with airflow obstruction without interrupting respiratory treatment seems appropriate. The aim of this article is to review the available literature on aerosol therapy during NIRS. In addition, to provide recommendations based on the available evidence

**Keywords:** Aerosol therapy; High-flow nasal cannula, Non-invasive ventilation; Nebulizer; Inhalers; Vibrating mesh nebulizer.

## Introducción

La ventilación mecánica no invasiva (VMNi) y la cánula nasal de alto-flujo (CNAF) se utilizan cada vez más en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda y crónica exacerbada. Algunos pacientes que reciben estas terapias también podrían beneficiarse de la administración de fármacos inhalados. Por lo tanto, resulta atractivo combinar el tratamiento con aerosoles y soportes respiratorios no invasivos (SRNI). En este artículo, revisamos la evidencia disponible y proporcionamos una base científica para optimizar la administración de aerosoles durante los SRNI en los entornos clínicos como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

## Métodos

Se realizó una búsqueda de literatura en el idioma español e inglés en PubMed, SciELO, EMBASE y Google Scholar hasta marzo 2022 utilizando las siguien-

tes palabras claves: (“high-flow nasal cannul\*” OR “high flow cannul\*” OR “high flow oxygen therapy” OR “high flow oxygen” OR “high flow therapy” OR “HFNC” OR “trans-nasal”) AND (“non-invasive ventilation”) OR (“non invasive ventilation”) OR (“NIV”) AND (“aerosol” OR “nebuliz\*” OR “inhal\*”). Los tipos de publicaciones que se incluyeron fueron estudios en sujetos adultos, *in vitro*/de banco, estudios clínicos retrospectivos, prospectivos y ensayos controlados aleatorios (ECA).

## Dispositivos para realizar aerosolterapia

Los dispositivos para realizar aerosolterapia que pueden adaptarse en línea con los SRNI son los inhaladores de dosis medida presurizados (IDMp) y los nebulizadores.<sup>1</sup> En el subgrupo de los nebulizadores se encuentran tres tipos: nebulizadores tipo jet (NJ), nebulizadores ultrasónicos (NUs) y los nebulizadores de malla vibrante (NMV).<sup>2,3</sup>

### IDMp

Los IDMp presentan ventajas, portabilidad, menor costo, consistencia de dosis y menor tiempo de aplicación en comparación con los nebulizadores.<sup>4</sup> Una de las desventajas que presentan estos dispositivos es la necesidad de coordinar disparo e inspiración del paciente. Sus fórmulas vienen preparadas, por lo que no es posible administrar cócteles de fármacos. Además, se recomienda la colocación de espaciadores para mejorar su rendimiento.<sup>5</sup> Su principal desventaja es la deposición temprana de partículas y la alta concentración en sus paredes internas por la detención temprana de las mismas.<sup>6</sup>

### Nebulizadores

Una ventaja de estos dispositivos es que no dependen de la colaboración del paciente para su uso. Además, permiten la preparación de cócteles con fármacos seleccionados.<sup>7,8</sup> Por otro lado, los inconvenientes comunes son la necesidad de utilizar mayores dosis en la preparación y tiempo de duración en el tratamiento.<sup>9,10</sup> Existen distintas marcas y modelos, los dispositivos con frecuencia utilizados en el ámbito hospitalario son los NJ y los NMV, rara vez se utilizan los NUs por su alto costo.

Los NJ se acompañan de un mayor desperdicio de fármaco causado por el continuo movimiento ascendente del preparado, lo que deja gran volumen residual de solución respirable con una alta concentración del soluto.<sup>11</sup> Se ha informado más de un 50% de

fármaco nebulizado depositado residualmente en los NJ.<sup>12</sup> Otra característica no menor de los NJ es la necesidad de conectar una fuente externa para funcionar (Flow-meter > 6 L/m).<sup>13,14</sup>

Los NMV son más modernos, pequeños, silenciosos y portátiles. En cuanto a su funcionamiento, solo necesitan una fuente eléctrica o batería externa para funcionar. Respecto al proceso de nebulización, los NMV presentan un mecanismo que obliga a los medicamentos líquidos a pasar a través de múltiples aberturas (malla o placa) para generar el aerosol. Tecnológicamente, están equipados con microbombas que se encargan de generar partículas de 1-5 µm. Además, tienen un volumen residual mínimo (< 0,2 mL) y utilizan dosis de fármacos menores.<sup>15</sup> Clínicamente, podemos resaltar menor tiempo de tratamiento y mayor eficacia en la entrega de fármacos. Los estudios *in vitro* demostraron una deposición pulmonar de 2 a 3 veces más que los NJ.<sup>16</sup>

El tercer tipo de nebulizador son los NUs. Estos son menos comunes de encontrar por su elevado costo y la imposibilidad de adaptarlos a algunos equipos de ventilación mecánica o alto-flujo. Si bien el tiempo de nebulización es mucho menor que los NJ, estos poseen desventajas como gran volumen residual, alta temperatura para nebulizar fármacos (no es adecuado para fármacos termolábiles como las proteínas) y la imposibilidad de nebulizar fármacos viscosos.<sup>17</sup>

## Aerosol terapia durante la utilización de CNAF

La CNAF es un dispositivo capaz de entregar flujos desde 10 a 60 L/m a una temperatura entre 31° a 37°, y FiO<sub>2</sub> conocida de 21% a 100%.<sup>18</sup> La aplicación de CNAF logra disminuir el trabajo respiratorio, mejora la oxigenación y entrega flujos termo-humidificados, lo que brinda confort y adherencia al tratamiento.<sup>18-21</sup> La administración de aerosolterapia en línea con la CNAF parece una combinación novedosa y de gran aplicabilidad en pacientes seleccionados.<sup>22</sup> Con el creciente uso de la CNAF en diversos escenarios respiratorios, se plantea revisar su correcta utilización.

## Factores que influyen en la entrega de aerosoles en CNAF

### Dispositivos generadores de aerosoles

Los NJ dependen de una fuente externa para funcionar (flow-meter > 6L/m), esto altera la concentración de oxígeno entregada por el equipo, provoca varia-

ciones en el flujo y además modifica la presión dentro del sistema.<sup>22</sup>

En contraste, los NMV parecen ser una buena opción para la conexión en línea con los equipos de alto-flujo, estos solo requieren de una fuente eléctrica o batería externa. Los NMV no modifican el funcionamiento del equipo generador de alto-flujo.<sup>22</sup>

Respecto a las comparaciones entre los dispositivos generadores de aerosoles en línea con la CNAF, distintos trabajos arrojaron que los NJ presentan un 43% de deposición de medicamento en su reservatorio frente a un 3% en los NMV.<sup>23-25</sup> Recientemente Li y cols., en un estudio *in vitro*, compararon dos tipos de dispositivos de alto-flujo popularmente utilizados (Optiflow con circuito RT219 y Airvo 2 con circuitos 900PT501 y con el circuito mejorado AirSpiral, ambos de Fisher and Paykel Healthcare, Auckland, Nueva Zelanda). Los dispositivos de nebulización utilizados fueron: NMV (Aerogen Solo, Aerogen, Galway, Irlanda) vs NJ convencional. Estos se colocaron en dos puntos diferentes de conexión (cerca del humidificador y otra proximal a la cánula nasal). Se incorporó un simulador donde se estudiaron dos tipos de patrones respiratorios (tranquilo vs dificultad) mientras recibían la combinación de CNAF y aerosolterapia para cuantificar la dosis inhalada (DI) de fármaco.<sup>26</sup> Los autores demostraron la superioridad de los NMV sobre los NJ, durante la respiración tranquila y con dificultad, registrando DI significativas para los NMV. Estos resultados concuerdan con lo publicado por Réminiac y cols. en su trabajo *in vitro*, donde compararon la posición de los nebulizadores (NMV vs NJ) en los mismos puntos que el trabajo anterior.<sup>27</sup> Ambos estudios concluyeron que la posición óptima de los NMV debe ser cerca del humidificador lo que técnicamente se conoce como rama seca.

Sabemos que en el mercado hay numerosos equipos de alto-flujo, popularmente se utilizan Airvo 2 (Fisher & Paykel, Nueva Zelanda) y Vapotherm 2000i (Stevensville, MD) hoy día actualizado a Vapotherm Precisión Flow Plus. Perry y cols., en un estudio *in vitro*, utilizaron los equipos de alto-flujo Vapotherm 2000i, conectando en línea el NMV proximal a la cánula. Se administraron distintos flujos (5, 10, 20 y 40 L/m) a un simulador de respiraciones adulto. Los resultados mostraron porcentajes de DI muy bajos en relación con los reportados en los trabajos anteriores (2,5%, 0,8%, 0,4% y 0,2%). Estos resultados ponen de manifiesto que la posición del NMV afecta el porcentaje de la DI al igual que la velocidad del flujo entregado por los equipos.<sup>28</sup>

No está claro el rol que cumplen los IDMp en línea con CNAF. A pesar de esto, aún se necesitan estudios de eficacia para buscar una dosis efectiva y una evaluación clínica para validar resultados experimentales.<sup>29</sup>

### Flujo de gas entregado por la CNAF

La configuración del flujo a la hora de aplicar CNAF y aerosolterapia es de vital importancia. Estudios *in vitro* remarcan una correcta configuración entre flujo de gas (FDG) entregado por la CNAF y el PFI (pico flujo inspiratorio) del paciente.<sup>30,31</sup> Réminiac y cols. estudiaron *in vitro* que la DI aumentó cuando el FDG se redujo de 50 a 30 L/min.<sup>27</sup> Los autores no recomiendan flujos < 10 L/m.

Li y cols. utilizaron 5 flujos de gas diferentes (5 a 60 L/min) y 6 patrones diferentes de respiración en un modelo de pulmón adulto. Este estudio *in vitro* informó que la relación entre el FDG de la CNAF y el PFI del paciente era más importante que el flujo de la CNAF por sí solo. La DI del fármaco era mayor cuando FDG se fijaba por debajo del PFI del paciente, en comparación con cuando este superaba el PFI del paciente. Los autores recomiendan un FDG que se aproxime al 50% del PFI del paciente.<sup>30</sup>

### Temperatura entregada por la CNAF

Murphy y cols. en un modelo *in vitro*, evaluaron los efectos de la humidificación de la CNAF a temperaturas de 34°C y 37°C. En este trabajo, evaluaron la eficacia del NMV (Aerogen Solo, Aerogen, Galway, Irlanda), e indicaron que el ajuste de la temperatura en el humidificador no tiene un efecto significativo en la DI.<sup>31</sup> No hay estudios disponibles sobre los NJ o IDMp.

### Otras situaciones especiales

A pesar de que la cánula nasal es más cómoda que las máscaras de oxígeno convencionales o VMNi, el uso de una máscara de oxígeno con válvula de no re-inhalación puede ser beneficiosa en los pacientes poco colaboradores o respiradores bucales. Madney y cols. realizaron un estudio *in vivo* en 45 sujetos con EPOC y evaluaron la entrega de salbutamol a través de diferentes interfaces (cánula nasal, boquilla y mascarilla con válvula) a flujos (10, 20 y 30 L/min) en CNAF. El estudio se realizó con un NMV (Aerogen Solo, Aerogen, Galway, Irlanda) conectado en la rama seca del humidificador. La DI utilizando la máscara y la boquilla (15,3% y 13,7%, respectivamente) fue significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) que la administrada a la cánula nasal (6,5%). El FDG programado fue de 10

L/m. La DI disminuyó al aumentar el flujo de la CNAF, independientemente de la interfaz utilizada.<sup>32</sup>

Bennett y cols. abordaron otro vacío en la literatura; evaluaron, en un modelo adulto, la administración de aerosoles en línea por encima de la CNAF utilizando dos tipos de nebulizadores (NMV vs NJ) y tres interfaces diferentes (cánula nasal, mascarilla y boquilla). La conclusión de este trabajo demostró que la configuración de los dispositivos debe ser en línea con la CNAF. No se recomienda la colocación de interfaces o un NJ por encima de la CNAF durante el tratamiento respiratorio, esto disminuye la DI.<sup>33</sup>

## Implicancias clínicas

### Asma

Li y cols. realizaron un estudio de relación dosis-respuesta en 42 sujetos estables de asma y EPOC. Estos sujetos previamente tenían respuestas positivas a 400 mcg de albuterol mediante IDMp y espaciador. Los sujetos inhalaban dosis dobles crecientes a través de NMV y CNAF con FDG 15-20 L/min. La mejora del VEF<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en un segundo) a la dosis acumulada de 1,5 mg con VMN y CNAF fue similar a la obtenida con IDMp solo ( $p = 0,878$ ). La aplicación de NMV y FDG > 40 L/m tiene algunos beneficios clínicos, pero reduce la DI. La colocación de NMV en línea con la CNAF a un FDG de 20-30 L/m aumentó entre 3 y 12 veces más la entrega del fármaco que los NJ.<sup>34</sup> La reducción del flujo durante el tratamiento con CNAF mejora la administración de aerosoles, existe ligero riesgo de perder los efectos fisiológicos, pero esto no interfiere en el estado clínico del paciente.<sup>35</sup>

Los pacientes con asma grave suelen necesitar dosis de broncodilatadores mayores que las convencionales. Los broncodilatadores podrían administrarse mediante CNAF con una bomba de infusión continua y una jeringa preparada de salbutamol. En este caso, podría administrarse una dosis más alta utilizando un FDG 20-30 L/m y una dosis nominal ligeramente superior en comparación con las técnicas convencionales de broncodilatación.<sup>36</sup>

### EPOC estable y exacerbación

Bräunlich y cols. estudiaron sujetos con EPOC estable que inhalaban 2,5 mg de albuterol y 0,5 mg de ipratropio a través de boquilla y NJ vs NJ en línea con CNAF a FDG 35 L/min. Este trabajo demostró un efecto broncodilatador similar sin diferencias significativas.<sup>37</sup> Asimismo, Réminiac y cols. compararon la administración de 2,5 mg de albuterol con un NMV (Aerogen Solo, Aerogen, Irlanda) y CNAF (Airvo 2, Fisher & Pa-

**Tabla 1.**

Recomendaciones para la administración de aerosolterapia durante la cánula nasal alto-flujo

Técnicas para la administración de aerosoles	Recomendaciones	Referencia de la evidencia
Dispositivo generador de aerosol	NMV son más efectivos que los NJ	Dugernier y cols. [23] Madney y cols. [39]
Discontinuar tratamiento con CNAF para realizar aerosolterapia convencional (NJ o IDMp)	No se recomienda	Li y cols. [22] Réminiac y cols. [27] Bennett y cols. [33] Bräunlich y cols. [37]
Utilizar aerosolterapia por encima del tratamiento con CNAF	No se recomienda	Bennet y cols. [33]
Posición del nebulizador	Colocarlo a la entrada del humidificador (rama seca)	Li y cols.[26] Réminiac y cols. [27]
Nivel de flujo durante la realización de aerosoles en CNAF	En lo posible colocar flujos menores al PFI del paciente	Réminiac y cols. [27] Li y cols. [30]
Respiradores bucales durante la realización de aerosolterapia en CNAF	Cuando el flujo entregado por la CNAF excede al PFI del paciente y este respira por boca se reduce la DI. Cuando el flujo de la CNAF es menor al PFI y este respira por la boca la DI es mayor	Réminiac y cols. [27] Madney y cols. [32]
Utilizar la aerosolterapia con gases secos durante la CNAF	No se recomienda	Alcofarado y cols. [24]

NMV: Nebulizador de Malla Vibrante; NJ: Nebulizador Jet; CNAF: Cánula Nasal de Alto-Flujo; IDMp: Inhalador de Dosis Medida presurizado; PFI: Pico Flujo Inspiratorio; DI: Dosis Inhalada

ysel, Nueva Zelanda) en línea vs NJ solo. El trabajo fue ECA con 25 sujetos EPOC estables con obstrucción flujo aéreo reversible e informaron aumentos de la VEF1 en ambos grupos ( $p=0,11$ ). Las conclusiones de este trabajo remarcaron que más allá de la broncodilatación inducida farmacológicamente, la CNAF sola pudo inducir una pequeña pero significativa broncodilatación.<sup>38</sup>

En un ECA cruzado con 12 pacientes EPOC estables, Madney y cols. compararon la biodisponibilidad sistémica del albuterol administrado por NJ vs NMV en línea con CNAF a 5 L/min. La excreción urinaria de albuterol a los 30 minutos y a las 24 horas fue 2 veces mayor con la NMV que con la JN ( $p<0,05$ ).<sup>39</sup>

Un trabajo reciente publicado por Beuvon y cols. en 15 sujetos con EPOC exacerbado que recibieron NMV por 30 minutos en línea con CNAF a FDG 30 L/m, logró evidenciar un aumento significativo del VEF<sub>1</sub>, la CVF (capacidad vital forzada) y el pico flujo espiratorio (PFE) post-broncodilatación. En conclusión, este trabajo demostró efectos positivos de la broncodilatación mejorando volúmenes y flujos en los sujetos con exacerbación severa de la EPOC.<sup>40</sup>

## Recomendaciones

En la Tabla 1 se ofrecen recomendaciones sobre la

administración de aerosoles pulmonares vía CNAF para una óptima entrega.

## Aerosol terapia durante la utilización de VMNi

La VMNi tiene evidencia fuerte en pacientes con EPOC exacerbado, su utilización en este escenario ha demostrado evidencia de grado A. No así en pacientes con asma donde su utilización es conservadora, pero a pesar de esas recomendaciones algunos centros especializados la aplican de manera selectiva.<sup>41</sup> Evitar las complicaciones asociadas a la VMi (ventilación mecánica invasiva) tales como la neumonía asociada a la ventilación mecánica, delirio y mayores costos en salud es un desafío en este escenario.<sup>42</sup> En función de la evidencia disponible, parece oportuna la combinación de brindar VMNi y terapia de aerosoles en pacientes con obstrucción al flujo aéreo sin interrumpir el tratamiento respiratorio.

## Factores que influyen en la entrega de aerosoles durante la terapia con VMNi

### Dispositivos que entregan aerosoles

Los dispositivos utilizados frecuentemente en VMNi y estudiados son los IDMp, los NJ y los NMV. Un trabajo *in vitro* publicado por Branconnier y cols. en VMNi (cir-

cuito mono-rama) evaluó la influencia de dos tipos de nebulizadores (NJ vs IDMp) en la entrega de albuterol. La mayor DI de albuterol se reflejó en el NJ.<sup>43</sup> Otro estudio que comparó la eficacia de dos dispositivos (NJ vs NMV [Aeroneb Pro]) fue publicado por Abdelrahim y cols. Estos evaluaron la entrega de terbutalina en un modelo *in vitro*, bajo la configuración de VMNi mono-rama, en modo Binivelado. Se observó mayor administración de fármacos con el NMV en comparación con NJ.<sup>44</sup> En otra investigación similar realizada por Michotte y cols. evaluaron *in vitro* tres dispositivos (NJ, NMV [Aeroneb Pro y Solo] y NUs [Servo Ultra]) en la entrega de amikacina. Los autores concluyeron que la mayor administración de fármacos la obtuvieron con los NMV en comparación con otros tipos de nebulizadores.<sup>45</sup> Estos resultados concuerdan con lo publicado por Saeed y cols. donde compararon la entrega de salbutamol (NJ vs NMV [Aeroneb Solo]) en línea con la VMNi en modo Binivelado observando también que la mayor administración de fármacos se obtuvo con el NMV.<sup>46</sup>

Una comparación entre NMV, NJ y IDMp utilizados en un modelo de VMNi mostró que el NMV era superior en cuanto a la administración de salbutamol ( $p < 0,001$ ) y que la colocación de cada nebulizador entre el puerto de fuga y la máscara proporcionaba la mejor DI ( $p < 0,001$ ).<sup>47</sup>

### Posición del dispositivo en función de los circuitos

La posición de los dispositivos varía según el tipo de circuito de ventilación. En un circuito mono-rama, los autores recomiendan colocarlo entre el puerto de fuga y la máscara. Estas recomendaciones fueron probadas en trabajos *in vitro*.<sup>48</sup> Mientras que, tanto los NJ, IDMp como los NMV en circuitos doble rama se recomiendan a 15 cm del adaptador en "Y" para una mejor entrega de aerosol.<sup>49</sup>

### Interfaces

No hay evidencia de que una máscara sea superior que otra. El ajuste de la interfaz es el factor más importante, ya que las interfaces mal ajustadas permiten una mayor fuga de aerosol y una menor eficacia terapéutica. Además, el aerosol filtrado puede causar sequedad e irritación en los ojos.<sup>49</sup>

### Modos ventilatorios

La configuración de las presiones en VMNi no solo es importante para los efectos clínicos sino también para una entrega adecuada de los aerosoles. Chatmongkolchart y cols. en un estudio *in vitro* evaluaron

la entrega de albuterol en diferentes niveles de IPAP (*inspiratory positive airway pressure*) y EPAP (*expiratory positive airway pressure*). Los investigadores concluyeron que la administración de fármacos fue mayor con el aumento de IPAP y disminuyó con el aumento de EPAP. Estos resultados concuerdan con otros trabajos *in vitro*. No se observó diferencia significativa entre CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) y IPAP/EPAP.<sup>50</sup>

## Implicaciones clínicas

### Asma

En un ECA en el que participaron 9 sujetos asmáticos estables, Parkes y cols. compararon las curvas dosis-respuesta y los efectos broncodilatadores ( $FEV_1$ ) de dosis incrementales de  $\beta_2$ -agonistas nebulizados mediante NJ o NJ en línea con CPAP a 10  $cmH_2O$ , los datos no mostraron diferencias significativas en las curvas dosis-respuesta y en la respuesta broncodilatadora entre las dos modalidades. Estos resultados sugieren que la aplicación de CPAP con máscara facial no tiene una influencia adversa en la administración de fármacos.<sup>51</sup>

Por otro lado, Brandao y cols. realizaron un ECA en el que participaron 36 sujetos con asma agudo y compararon los efectos en los resultados espirométricos de los  $\beta_2$ -agonistas nebulizados administrados con un NJ solo vs NJ en línea con IPAP de 15  $cmH_2O$  y 2 niveles diferentes de EPAP (5 y 10  $cmH_2O$ ). Observaron una mejoría significativa en  $VEF_1$  y la CVF en los pacientes que recibieron  $\beta_2$ -agonistas en línea con la VMNi y NJ.<sup>52</sup>

Saeed y cols. evaluaron la deposición pulmonar de salbutamol entre dos dispositivos (NMV [Aeroneb Solo] vs NJ), los autores concluyeron que la mayor deposición se obtuvo con los NMV.<sup>53</sup>

### EPOC estable y exacerbación de la EPOC

Hassan y cols. evaluaron la deposición pulmonar y la absorción sistémica del salbutamol administrado por un IDMp con espaciador, NMV y NJ. Doce sujetos con EPOC que recibían VMNi fueron aleatorizados para recibir 3 dosis de salbutamol utilizando los 3 dispositivos. Sus resultados muestran que el IDMp con espaciador proporcionó una deposición pulmonar aproximadamente 4 y 6 veces mayor, y una absorción sistémica 2 y 3,5 veces mayor que los NMV y NJ, respectivamente. La cantidad absoluta administrada con IDMp con espaciador no fue diferente a la del NMV, mientras que el menor resultado fue para el NJ.<sup>47</sup> Estos resultados concuerdan con lo publicado

**Tabla 2.**

Recomendaciones para la administración de aerosolterapia durante la ventilación mecánica no invasiva

Técnicas para la administración de aerosoles	Recomendaciones	Respaldo de la evidencia
Dispositivo generador de aerosol	NMV son más efectivos que los NJ (los NJ pueden afectar el funcionamiento de los equipos). En caso de no disponer NMV, optar por IDMp	Abdelrahim y cols. [13] Saeed y cols. [46] Hassan y cols. [47]
Discontinuar tratamiento con VMNi para realizar aerosolterapia convencional (NJ o IDMp)	No se recomienda	Dhand y cols. [2]
Posición del nebulizador	Equipos de mono-rama colocarlo entre el puerto espiratorio y máscara. Equipos de doble rama a 15 cm de la Y.	Dhand y cols. [2] Hess y cols. [3] Dai y cols. [48] Harb y cols. [49]
Niveles de IPAP y EPAP	Utilizar IPAP (10-15 cmH <sub>2</sub> O), EPAP (5-8 cmH <sub>2</sub> O)	Dhand y cols. [2] Branconnier y cols. [43] Chatmongkolchart y cols. [50]
Minimizar fugas entre la máscara y circuito	Seleccionar interfaz correcta para el paciente	Dhand y cols. [2] Hess y cols. [3]

NMV: Nebulizador de Malla Vibrante; NJ: Nebulizador Jet; VMNi: Ventilación Mecánica No Invasiva; IDMp: Inhalador de Dosis Medida presurizado; IPAP: Inspiratory Pressure Airway Positive; EPAP: Espiratorio Pressure Airway Positive.

por Galindo-Filho en pacientes con EPOC moderado-grave, donde demostró que la NMV se depositó trece veces más que un NJ durante la VMNi.<sup>54</sup>

Un estudio reciente publicado por Avdeev y cols. comparó la eficacia de los broncodilatadores administrados mediante NVM vs NJ en pacientes con exacerbación aguda de EPOC. Tras la estabilización de la exacerbación (3-5 días después del ingreso) lograron demostrar que los NMV mejoraron las variables respiratorias (VEF<sub>1</sub>, CVF, frecuencia respiratoria, SpO<sub>2</sub>).<sup>55</sup>

## Recomendaciones

En la Tabla 2 se ofrecen recomendaciones sobre la administración de aerosoles pulmonares vía VMNi para una óptima entrega.

**Financiamiento:** los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

**Contribuciones de los autores:** todos los autores contribuyeron de manera equitativa en la revisión de la bibliografía disponible.

El Editor en Jefe, Dr. Carlos Luna, aprobó este artículo.

## Referencias

- Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011;377:1032-45. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60926-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60926-9).
- Dhand R. Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012;25:63-78. <https://doi.org/10.1089/jamp.2011.0929>.
- Hess DR. Aerosol therapy during noninvasive ventilation or high-flow nasal cannula. *Respir Care* 2015;60:880-91; discussion 891-3. <https://doi.org/10.4187/respcare.04042>.
- Azouz WAA. Novel methodology to characterise how asthma and chronic obstructive pulmonary disease patients use their inhalers and methods to improve their inhaler technique Objective assessment of how patients use inhalers. Doctoral thesis, University of Huddersfield, 2012. [Internet]. [Consultado 20 Mar 2022]. Disponible en: <http://eprints.hud.ac.uk/id/eprint/17484/>
- Wildhaber JH, Dore ND, Wilson JM, Devadason SG, LeSouëf PN. Inhalation therapy in asthma: nebulizer or pressurized metered-dose inhaler with holding chamber? In vivo comparison of lung deposition in children. *J Pediatr* 1999;135:28-33. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70323-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70323-9).
- Terzano C. Pressurized metered dose inhalers and add-on devices. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:351-66. <https://doi.org/10.1006/pupt.2001.0273>.
- Ibrahim M, Verma R, Garcia-Contreras L. Inhalation drug delivery devices: technology update. *Med Devices (Auckl)* 2015;8:131-9. <https://doi.org/10.2147/MDER.S48888>.
- Hess DR. Nebulizers: principles and performance. *Respir Care* 2000;45:609-22.
- Ari A. Jet, ultrasonic, and mesh nebulizers: An evaluation of nebulizers for better clinical outcomes. *Eurasian J Pulmonol* 2014;16:1-7. <https://doi.org/10.5152/ejp.2014.00087>.
- Saeed H, Mohsen M, Salah Eldin A et al. Effects of fill volume and humidification on aerosol delivery during single-limb noninvasive ventilation. *Respir Care* 2018;63:1370-8. <https://doi.org/10.4187/respcare.06022>.
- Arzhavina A, Steckel H. Surface active drugs significantly alter the drug output rate from medical nebulizers. *Int J Pharm* 2010;384:128-36. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.10.012>.
- Michotte J-B, Jossen E, Roeseler J, Liistro G, Reyckler G. In vitro comparison of five nebulizers during noninvasive ventilation: analysis of

- inhaled and lost doses. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014;27:430-40. <https://doi.org/10.1089/jamp.2013.1070>.
13. Abdelrahim ME, Plant P, Chrystyn H. In-vitro characterisation of the nebulised dose during non-invasive ventilation: Characterisation of the nebulised dose. *J Pharm Pharmacol* 2010;62:966-72. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01134.x>.
  14. Ari A, Fink JB. Quantifying delivered dose with jet and mesh nebulizers during spontaneous breathing, noninvasive ventilation, and mechanical ventilation in a simulated pediatric lung model with exhaled humidity. *Pharmaceutics* 2021;13:1179. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081179>.
  15. Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol. *Respir Care* 2002;47:1406-16; discussion 1416-8.
  16. Ehrmann S, Médecine Intensive Réanimation, Réseau CRICS-TRIG-GERSEP, Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Tours, INSERM U1100, Centre d'Études des Pathologies Respiratoires, Tours, France. Vibrating mesh nebulisers – can greater drug delivery to the airways and lungs improve respiratory outcomes? *Eur Respir J* 2018;4:33. <https://doi.org/10.117925/erpd.2018.4.1.33>.
  17. Taylor KMG, McCallion ONM. Ultrasonic nebulisers for pulmonary drug delivery. *Int J Pharm* 1997;153:93-104. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(97\)00105-1](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(97)00105-1).
  18. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *J Intensive Care* 2015;3:15. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0084-5>.
  19. Rochweg B, Granton D, Wang DX et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019;45:563-72. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05590-5>.
  20. Rochweg B, Einav S, Chaudhuri D et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive Care Med* 2020;46:2226-37. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06312-y>.
  21. Ricard J-D, Roca O, Lemiale V et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2020;46:2238-47. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06228-7>.
  22. Li J, Fink JB, MacLoughlin R, Dhand R. A narrative review on trans-nasal pulmonary aerosol delivery. *Crit Care* 2020;24:506. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03206-9>.
  23. Dugernier J, Hesse M, Jumetz T et al. Aerosol delivery with two nebulizers through high-flow nasal cannula: A randomized cross-over single-photon emission computed tomography-computed tomography study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017;30:349-58. <https://doi.org/10.1089/jamp.2017.1366>.
  24. Alcoforado L, Ari A, Barcelar J de M, Brandão SCS, Fink JB, de Andrade AD. Impact of gas flow and humidity on trans-nasal aerosol deposition via nasal cannula in adults: A randomized cross-over study. *Pharmaceutics* 2019;11:320. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070320>.
  25. Kendrick AH, Smith EC, Denyer J. Nebulizers--fill volume, residual volume and matching of nebulizer to compressor. *Respir Med* 1995;89:157-9. [https://doi.org/10.1016/0954-6111\(95\)90241-4](https://doi.org/10.1016/0954-6111(95)90241-4).
  26. Li J, Williams L, Fink JB. The impact of high-flow nasal cannula device, nebulizer type, and placement on trans-nasal aerosol drug delivery: An in vitro study. *Respir Care* 2021;67:1-8. <https://doi.org/10.4187/respcare.09133>.
  27. Réminiac F, Vecellio L, Heuzé-Vourc'h N et al. Aerosol therapy in adults receiving high flow nasal cannula oxygen therapy. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016;29:134-41. <https://doi.org/10.1089/jamp.2015.1219>.
  28. Perry SA, Kesser KC, Geller DE, Selhorst DM, Rendle JK, Hertzog JH. Influences of cannula size and flow rate on aerosol drug delivery through the Vapotherm humidified high-flow nasal cannula system. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:e250-6. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31828a7f79>.
  29. Szychowiak P, Gensburger S, Bocar T et al. Pressurized metered dose inhaler aerosol delivery within nasal high-flow circuits: A bench study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2021;34:303-10. <https://doi.org/10.1089/jamp.2020.1643>.
  30. Li J, Gong L, Fink JB. The ratio of nasal cannula gas flow to patient inspiratory flow on trans-nasal pulmonary aerosol delivery for adults: An in vitro study. *Pharmaceutics* 2019;11:225. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11050225>.
  31. Murphy B, O'Sullivan O, Bennett G, Fernandez Fernandez E, MacLoughlin R. P16 Effect of humidifier temperature during high flow nasal therapy on concurrent aerosol drug delivery with a vibrating mesh nebuliser. *Thorax* 2021;76:A75.
  32. Madney YM, Ibrahim Laz N, Elberry AA, Rabea H, Abdelrahim MEA. The impact of changing patient interfaces on delivering aerosol with titrated oxygen in the high flow system. *Int J Clin Pract* 2021;75:e13898. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13898>.
  33. Bennett G, Joyce M, Fernández EF, MacLoughlin R. Comparison of aerosol delivery across combinations of drug delivery interfaces with and without concurrent high-flow nasal therapy. *Intensive Care Med Exp* 2019;7:20. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0245-2>.
  34. Li J, Zhao M, Hadeer M, Luo J, Fink JB. Dose response to transnasal pulmonary administration of bronchodilator aerosols via nasal high-flow therapy in adults with stable chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respiration* 2019;98:401-9. <https://doi.org/10.1159/000501564>.
  35. Li J, Gong L, Ari A, Fink JB. Decrease the flow setting to improve trans-nasal pulmonary aerosol delivery via "high-flow nasal cannula" to infants and toddlers. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:914-21. <https://doi.org/10.1002/ppul.24274>.
  36. Li J, Wei W, Fink JB. In vitro comparison of unit dose vs infusion pump administration of albuterol via high-flow nasal cannula in toddlers. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:322-9. <https://doi.org/10.1002/ppul.24589>.
  37. Bräunlich J, Wirtz H. Oral versus nasal high-flow bronchodilator inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2018;31:248-54. <https://doi.org/10.1089/jamp.2017.1432>.
  38. Réminiac F, Vecellio L, Bodet-Contentin L et al. Nasal high-flow bronchodilator nebulization: a randomized cross-over study. *Ann Intensive Care* 2018;8:128. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0473-8>.
  39. Madney YM, Fathy M, Elberry AA, Rabea H, Abdelrahim ME. Aerosol delivery through an adult high-flow nasal cannula circuit using low-flow oxygen. *Respir Care* 2019;64:453-61. <https://doi.org/10.4187/respcare.06345>.
  40. Beuvon C, Coudroy R, Bardin J et al. B agonist delivery by high-flow nasal cannula during COPD exacerbation: A prospective physiological study. *Respir Care* 2021;67:9-15. <https://doi.org/10.4187/respcare.09242>.
  41. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009;374:250-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60496-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60496-7).
  42. Dosemeci L, Yilmaz M, Celikbilek G, Yagmur R, Ramazanoglu A. The complications associated with mechanical ventilation. *Crit Care* 2003;7:146. <http://dx.doi.org/10.1186/cc2035>.
  43. Branconnier MP, Hess DR. Albuterol delivery during noninvasive ventilation. *Respir Care* 2005;50:1649-53.
  44. Abdelrahim ME, Plant PK, Chrystyn H. The relative lung and systemic bioavailability of terbutaline following nebulisation in non-invasively ventilated patients. *Int J Pharm* 2011;420:313-8. [Doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.09.005](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.09.005).
  45. Michotte JB, Jossen E, Roeseler J et al. In vitro comparison of five nebulizers during noninvasive ventilation: analysis of inhaled and lost doses. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014;27:430-40.
  46. Saeed H, Ali AMA, Elberry AA et al. Modeling and optimization of nebulizers' performance in non-invasive ventilation using different fill volumes: Comparative study between vibrating mesh and jet nebulizers. *Pulm Pharmacol Ther* 2018;50:62-71.
  47. Hassan A, Salah ER, Abdelrahman MM et al. In-vitro/in-vivo comparison of inhaled salbutamol dose delivered by jet nebulizer, vibrating mesh nebulizer and metered dose inhaler with spacer during non-invasive ventilation. *Exp Lung Res* 2017;43:19-28.
  48. Dai B, Kang J, Sun LF et al. Influence of exhalation valve and nebulizer position on albuterol delivery during noninvasive positive pressure ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014;27:125-32.
  49. Harb HS, Saeed H, Madney YM et al. Update efficacy of aerosol therapy with noninvasive ventilator approach (non-invasive ventilation and nasal high flow). *J Drug Deliv Sci Technol* 2020;59:101922.
  50. Chatmongkolchart S, Schettino GPP, Dillman C, Kacmarek RM, Hess DR. In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during noninvasive positive pressure ventilation: effect of ventilator settings and nebulizer position. *Crit Care Med* 2002;30:2515-9. <https://doi.org/10.1097/00003246-200211000-00018>.
  51. Parkes SN, Bersten AD. Aerosol kinetics and bronchodilator efficacy during continuous positive airway pressure delivered by face mask. *Thorax* 1997;52:171-5.
  52. Brandao DC, Lima VM, Filho VG et al. Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients with acute asthma. *J Asthma* 2009;46:356-61. [Doi: 10.1080/02770900902718829](https://doi.org/10.1080/02770900902718829).
  53. Saeed H, Ali AMA, Elberry AA et al. Modeling and optimization of nebulizers' performance in non-invasive ventilation using different fill volumes: Comparative study between vibrating mesh and jet nebulizers. *Pulm Pharmacol Ther* 2018;50:62-71.
  54. Galindo-Filho VC, Alcoforado L, Rattes C et al. A mesh nebulizer is more effective than jet nebulizer to nebulize bronchodilators during non-invasive ventilation of subjects with COPD: A randomized controlled trial with radiolabeled aerosols. *Respir Med* 2019;153:60-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.05.016>.
  55. Avdeev SN, Nuralieva GS, Soe AK, Gainitdinova VV, Fink JB. Comparison of vibrating mesh and jet nebulizers during noninvasive ventilation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2021;34:358-65. <https://doi.org/10.1089/jamp.2020.1665>.