

VENTILACIÓN LÍQUIDA:

Historia.

1. Neergaard, 1929: Demostró la mayor distensibilidad (tres veces mayor) del pulmón lleno de líquido.
2. Clark y Gollan, 1966: Observaron la posibilidad de mantener vivos animales de experimentación totalmente sumergidos en medios oleosos saturados de oxígeno.
3. Shaffer TH y col 1976: Reportan la primera Ventilación líquida (VL) en corderos pretérminos.
4. Greenspan J S y Wolfson M R (Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania.) 1989: Reportan la primera experiencia en 6 prematuros humanos.
5. Partial Liquid Ventilation -- The Future Is Now. The New England Journal of Medicine. September 12, 1996 -- Vol. 335, No. 11.
6. The First Symposium on the topic: Liquid Ventilation. Marzo 13, 1999 Berlín, Alemania

Propiedades Fisicoquímicas de los Perfluorocarbonos PFC.

Los PFC fueron producidos por primera vez en la Segunda Guerra Mundial, como parte del Proyecto Manhattan y sus propiedades dependen de la unión de los átomos de F-C; estas propiedades hacen de estos compuestos sustancias esencialmente inertes, transparentes, incoloras, inodoras, no metabolizables, no transformables, insolubles en agua, débilmente solubles en lípidos. Su utilidad para la ventilación mecánica depende de su capacidad de disolver 20 veces más O_2 y 3 veces más CO_2 que el plasma, evaporándose más rápidamente que el agua a temperatura corporal.

Captación, biodistribución y eliminación de los PFC.

Debido a que los PFC son insolubles en agua y poco solubles en lípidos, sólo una pequeña cantidad atraviesa la membrana alvéolo-capilar y se disuelve en los líquidos de la sangre (0.25 a 10 mcg PFC/ml de sangre), alcanzando su máximo valor entre los 15 a 120 min posteriores a la exposición pulmonar. Su presencia ha sido demostrada sin efectos secundarios en primates, a los 3 años de su aplicación, siendo los órganos ricamente vascularizados y con alto contenido de lípidos los que almacenan la mayor cantidad de PFC.

Los PFC no se metabolizan y se eliminan predominantemente por volatilización pulmonar junto con los gases espiratorios, muy escasa cantidad se transpira por la piel.

Otras aplicaciones de los Perfluorocarbonos:

Los PFC han sido aprobados para aplicaciones biomédicas, como transportadores de oxígeno aplicados intravenosos en situaciones de desastres o en individuos que rechazan ser transfundido (sangre sintética), como agentes radiológicos de contraste inertes con escasos riesgos de producir reacciones alérgicas, y como sustituto de líquido en las cámaras oculares:

Uso como medio de contraste:

1. Los PFC no poseen los problemas intrínsecos de los contrastes radiológicos pulmonares y su aplicación ha resultado de gran utilidad en el diagnóstico de neumotórax, pneumomediastino, hernias diafragmáticas congénitas etc.
2. La ausencia de átomos de hidrógeno y el espectro de resonancia magnética del Flúor, hacen a los PFC muy útiles para obtener imágenes de resonancia magnética RM con emisión de positrones. Mediante la utilización de estas técnicas resulta posible realizar el monitoreo del intercambio de gases pulmonar, metabolismo celular y mediciones terapéuticas, proporcionando un medio más para el estudio y medición de la relación ventilación perfusión V/Q.
3. La tomografía computada sólo ha permitido la visualización de los bronquiolos de primera y segunda generación, con pobre resolución de los de tercer orden. En contraste, las imágenes con PFC permiten visualizar el árbol bronquial hasta bronquios de 0.8 mm, lo que equivale a bronquiolos de 12 generación en el humano adulto.

Administración intrapulmonar de drogas:

1. El flujo sanguíneo pulmonar y la relación ventilación-perfusión (V/Q) resultan más homogéneos en la ventilación líquida VL que en la ventilación convencional. Esto aumenta sus ventajas como vehículo para la administración de agentes terapéuticos utilizando el árbol tráqueo-bronquial. Entre las sustancias administradas con este método, se citan:
 - a) Agentes vasodilatadores como el óxido nítrico (ON).
 - b) Antibióticos. La Gentamicina administrada junto con los PFC alcanza mayor concentración en el pulmón que cuando se administra por vía intravenosa.
 - c) Productos para terapia génica.
 - d) Esteroides.
 - e) Quimioterápicos.
 - f) Surfactante exógeno.
 - g) Broncodilatadores.
 - h) Antioxidantes.
 - i) Mucolíticos.
 - j) Agentes anestésicos

Los productos acuosos resultan muy poco solubles en los PFC, su solubilidad aumenta con su disolución en monocristales, suspensiones, micelas y liposomas.

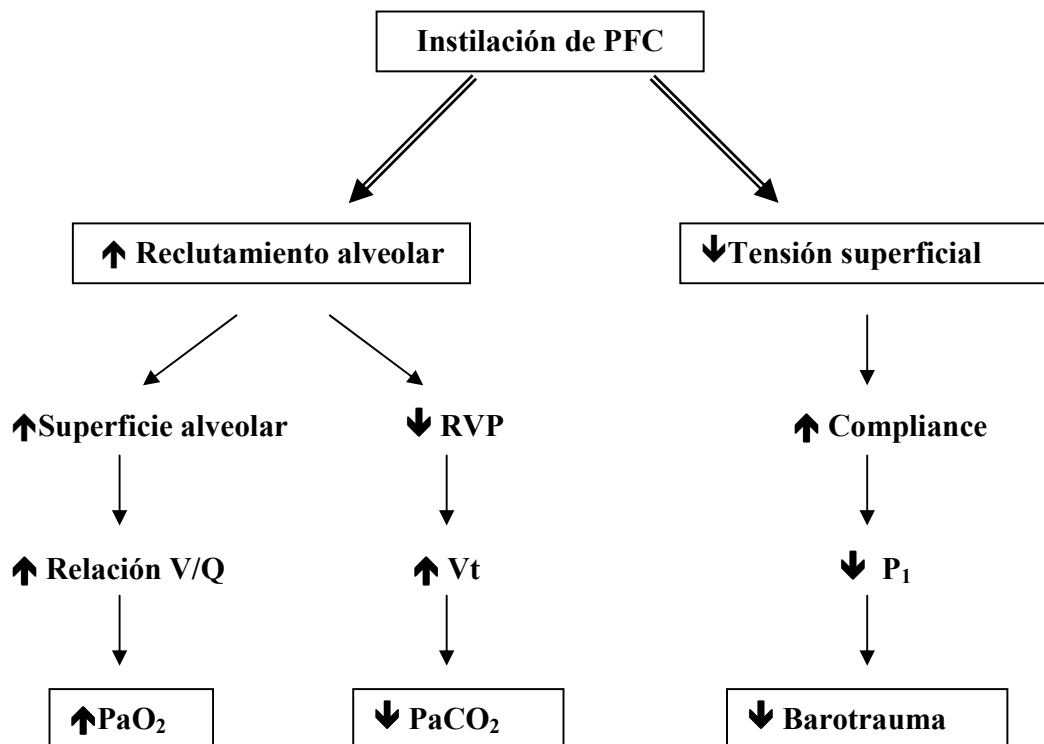
Principios de aplicación en la ventilación líquida.

Diagrama # 1: Diagrama que muestra como la Ventilación Líquida, produce reclutamiento alveolar y aumenta la compliance pulmonar al disminuir la tensión superficial alveolar.

Técnica de ventilación líquida:

La ventilación líquida inicialmente se aplicó a pacientes en decúbito supino, mediante la instilación de PFC a razón de 1 ml/Kg/min. La administración se interrumpía cuando se observaba un menisco a nivel del tubo endotraqueal, la dosis total de PFC administrada equivale en el infante a la CRF. El proceso de llenado generalmente necesita de 20 a 30 min. Se requieren dosis adicionales para reponer el PFC eliminado por evaporación (los protocolos más difundidos utilizan 2-6 ml/Kg/h). Los estudios imagenológicos han sido utilizados para cuantificar la cantidad de líquido administrado y su distribución (reclutamiento alveolar).

En la actualidad se usan equipos de control basados en microprocesadores. El PFC caliente y oxigenado es bombeado desde un reservorio hacia los pulmones durante el ciclo inspiratorio. Durante la espiración el PFC es removido activamente desde los pulmones, filtrado y nuevamente oxigenado es depositado en el reservorio.

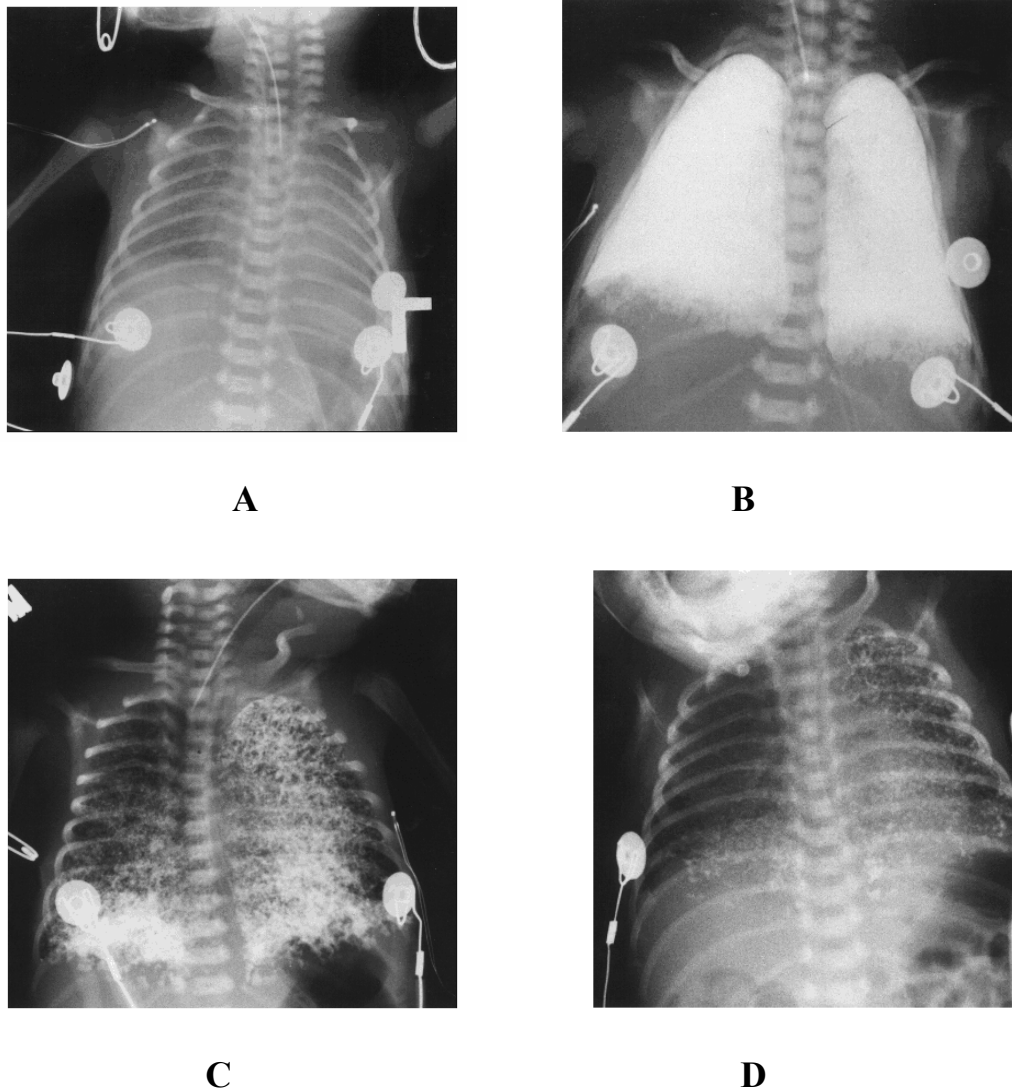


Fig # 2 Secuencia de radiofrías de tórax de un neonato sometido a Ventilación Líquida.

- A:** Antes de iniciar la instilación de PFC.
B: 1 hora después de instilado el PFC.
C: 48 horas después de instilado el PFC.
D: 3 semanas después de la instilación de PFC.

Hasta la fecha se ha experimentado con dos modalidades de ventilación líquida:

1. Ventilación Líquida Parcial VLP: Con esta técnica se instila PFC, hasta que se observa un menisco a nivel de la tráquea, la cantidad administrada inicialmente equivale a la capacidad residual funcional CRF, el PFC que se pierde por evaporación es resustituido por instilaciones subsecuentes. La oxigenación del PFC se realiza con un ventilador convencional que libera el oxígeno a nivel de la tráquea donde se efectúa el intercambio de oxígeno.

2. Ventilación Líquida Total: Utiliza ventiladores especiales que liberan una cantidad de PFC oxigenado equivalente al volumen tidal durante cada embolada, manteniendo de esta forma una recirculación del PFC oxigenado hacia los pulmones. El PFC con mayor concentración de $p\text{CO}_2$, procedente de los pulmones es rebombeado hacia un reservorio donde se recupera, re-oxigena y se vuelve a aplicar.

Debido a que los gases son transportados disueltos en el PFC, no se ausculta murmullo vesicular en los pacientes sometidos a esta técnica ventilatoria.

La cantidad total de PFC administrado como promedio es del orden de $20 \pm 10 \text{ SD ml/Kg}$.

Técnicas combinadas de ventilación líquida:

Se han descrito diferentes modalidades terapéuticas y ventilatorias que se han combinado con la ventilación líquida, dentro de estas combinaciones se citan.

- a) Combinación de la Ventilación Líquida Parcial VLP con terapia quinética.
- b) VLP combinada con Oxido Nítrico inhalado.
- c) VLP combinada con posición prona.
- d) High Frequency Oscillation; administración de surfactante y VLP
- e) Surfactante exógeno y VLP.

Experiencias Clínicas:

Al concluir el año 2000, existía 1104 publicaciones sobre VL, de ellas 564 experiencias en humanos (MEDLINE).

Los norteamericanos (Temple University, Philadelphia; Michigan Medical Center, Ann Arbor; Buffalo University; New York) y alemanes (First Symposium on Liquid ventilation; Berlín, 1999), marchan a la vanguardia en la aplicación de estas investigaciones y han reportado más de 300 experiencias clínicas en humanos, con resultados muy alentadores. Estos estudios han permitido elaborar los siguientes resultados preliminares;

- La Ventilación Líquida Parcial (VLP) resulta más ventajosa en neonatos.
- Los resultados son más discutidos en adultos, donde son necesarios mayores volúmenes de instilación y reposición de PFC y resulta más difícil evitar durante la espiración el retroceso del PFC desde las zonas no dependientes del pulmón. En adultos, se han obtenidos mejores resultados con la Ventilación Líquida Total (VLT), que mantiene el PFC recirculando dentro de un sistema cerrado.

Cuidados clínicos durante la VL:

- a) Durante la administración del PFC puede ocurrir atrapamiento de gas y distribución no uniforme del producto, en ocasiones se necesita de aspiración, re-instilación y cambios posturales.
- b) Se recomienda el monitoreo de las curvas presión-volumen, para minimizar la presión de apertura y prevenir la sobredistensión.
- c) Utilizar bajas presiones, bajo volumen tidal y altas frecuencias durante la instilación para minimizar el riesgo de barotrauma.

- d) A diferencia de la ventilación líquida total (VLT), donde los detritos celulares son removidos con cada ventilación, durante la ventilación líquida parcial (VLP) es necesario aspirar el árbol traqueal periódicamente, de forma semejante a como se realiza durante la ventilación convencional

Se han señalado además otros efectos beneficiosos con la administración de PFC, en relación con la permanencia del mismo dentro de los espacios alveolares:

Crecimiento y maduración pulmonar: El perfil histológico de pulmones tratados con VL mejora cuando se compara con otras técnicas de ventilación. Reportándose expansión pulmonar y crecimiento acelerado en el pulmón hipoplásico. Esto quizás se deba a estímulos mecánicos.

Efectos sobre la célula: Disminuyen la infiltración pulmonar de neutrófilos, la reactividad de los macrófagos y la producción de citokinas (FNT alfa, IL-1, IL-6, IL-8) Reducen la interacción y adhesión de los neutrófilos a las células epiteliales.

Los neutrófilos expuestos a los PFC retienen su propiedad de generar oxidantes, liberar enzimas proteolíticas y adherirse a las células epiteliales, cuando los neutrófilos y las células epiteliales fueron expuestos simultáneamente al PFC, se redujo el daño a las células dianas estimuladas, de esta observación se concluye que los PFC pueden brindar una barrera mecánica al daño y la inflamación pulmonar mediado por neutrófilos.

Aumenta la síntesis y secreción de surfactante.

La VL reduce la apoptosis celular específica, en independencia de las enzimas antioxidantes. Esto representa un soporte histológico para demostrar la menor incidencia de barotrauma durante la VL.

Aparentemente los PFC pueden brindar una barrera mecánica o poseen un efecto citoprotector directo que bloquea la infiltración pulmonar de leucocitos y los efectos locales o sistémicos de mediadores proinflamatorios acelerando el crecimiento y maduración pulmonar en prematuros.

Prevención de las hemorragias intracraneales: Que resultan complicación frecuente de la ventilación convencional en los infantes.

BIBLIOGRAFIA:

1. Avery ME, Merritt TA. Surfactant-replacement therapy. N Engl J Med 1991;324:910-2.
2. Leach CL, Holm B, Morin FC III, et al. Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome: efficacy and compatibility with exogenous surfactant. J Pediatr 1995;126:412-20.
3. Greenspan JS, Wolfson MR, Rubenstein SD, Shaffer TH. Liquid ventilation of human preterm neonates. J Pediatr 1990;117:106-11.
4. Shaffer TH, Rubenstein D, Moskowitz D, Delivoria-Papadopoulos M. Gaseous exchange and acid-base balance in premature lambs during liquid ventilation since birth. Pediatr Res 1976;10:227-31.

5. Wilcox DT, Glick PL, Karamanoukian HL, Leach C, Morin FC III, Fuhrman BP. Perfluorocarbon-associated gas exchange improves pulmonary mechanics, oxygenation, ventilation, and allows nitric oxide delivery in the hypoplastic lung congenital diaphragmatic hernia lamb model. *Crit Care Med* 1995;23:1858-63.
6. Major D, Cadenas M, Cloutier R, Fournier L, Wolfson MR, Shaffer TH. Combined gas ventilation and perfluorochemical tracheal instillation as an alternative treatment for lethal congenital diaphragmatic hernia in lambs. *J Pediatr Surg* 1995;30:1178-82.
7. Papo MC, Paczan PR, Fuhrman BP, et al. Perfluorocarbon-associated gas exchange improves oxygenation, lung mechanics, and survival in a model of adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996;24:466-74.
8. Curtis SE, Peek JT, Kelly DR. Partial liquid breathing with perflubron improves arterial oxygenation in acute canine lung injury. *J Appl Physiol* 1993;75:2696-702.
9. Clark LC Jr, Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* 1966;152:1755-6.
10. Fuhrman BP, Paczan PR, DeFrancis M. Perfluorocarbon-associated gas exchange. *Crit Care Med* 1991;19:712-22.
11. Segerer H, Stevens P, Schadow B, et al. Surfactant substitution in ventilated very low birth weight infants: factors related to response types. *Pediatr Res* 1991;30:591-6.
12. Ikegami M, Jobe AH, Pettenazzo A, Seidner SR, Berry DD, Ruffini L. Effects of maternal treatment with corticosteroids, T3, TRH, and their combinations on lung function of ventilated preterm rabbits with and without surfactant treatments. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:892-8.
13. DeLemos R, Winter D, Fields T, et al. Prolonged partial liquid ventilation in the treatment of hyaline membrane disease (HMD) in the premature baboon. *Pediatr Res* 1994;35:330A. abstract.
14. Ikegami M, Jobe A, Jacobs H, Lam R. A protein from airways of premature lambs that inhibits surfactant function. *J Appl Physiol* 1984;57:1134-42.
15. Haycock K, Roth J, Gagnon J, Finzer W, Soper C. Statview. Berkeley, Calif.: Abacus Concepts, 1992.
16. Jobe A, Ikegami M, Jacobs H, Jones S. Surfactant and pulmonary blood flow distributions following treatment of premature lambs with natural surfactant. *J Clin Invest* 1984;73:848-56.
17. Kendig JW, Notter RH, Cox C, et al. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1991;324:865-71.
18. Charon A, Taeusch W, Fitzgibbon C, Smith GB, Treves ST, Phelps DS. Factors associated with surfactant treatment response in infants with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1989;83:348-54.

19. Kobayashi T, Nitta K, Ganzuka M, Inui S, Grossman G, Robertson B. Inactivation of exogenous surfactant by pulmonary edema fluid. *Pediatr Res* 1991;29:353-6.
20. Kylstra JR, Schoenfisch WH. Alveolar surface tension in fluorocarbon-filled lungs. *J Appl Physiol* 1972;33:32-5.
21. Leach CL, Fuhrman BP, Morin FC III, Rath MG. Perfluorocarbon-associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 1993;21:1270-8.
22. Lowe CA, Shaffer TH. Pulmonary vascular resistance in the fluorocarbon-filled lung. *J Appl Physiol* 1986;60:154-9.
23. Steinhorn D, Leach C, Fuhrman B, Holm B. Partial liquid ventilation enhances surfactant phospholipid production. *Crit Care Med* 1996;24:1252-6.
24. Leach CL, Holm BA, Morin FC III, Fuhrman BP, Papo MC, Hernan LI. Partial liquid ventilation with LiquiVent increases endogenous surfactant production in premature lambs with respiratory distress syndrome (RDS). *Pediatr Res* 1995;37:Suppl:220A. abstract.
25. Leach CL, Morin FC III, Fuhrman BP, et al. Efficacy and pharmacokinetics of nitric oxide inhalation during partial liquid ventilation with perflubron (LiquiVent). *Pediatr Res* 1994;35:Suppl:394A. abstract.
26. Intracranial hemorrhage: germinal matrix -- intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995:403-63.
27. Wolfson MR, Kechner NE, Rubenstein SD, Friss HE, Shaffer TH. Perfluorochemical (PFC) uptake and biodistribution following liquid assisted ventilation in the immature lamb. *Pediatr Res* 1995;37:Suppl:246A. abstract.
28. Salman NH, Fuhrman BP, Steinhorn DM, et al. Prolonged studies of perfluorocarbon associated gas exchange and of the resumption of conventional mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1995;23:919-24.
29. Shaffer TH, Foust R, Miller TF, Wolfson MR. Perfluorochemical (PFC) elimination from the respiratory system. *FASEB J* 1995;9:A17. abstract.