

## Ventilación líquida

A. ANZUETO, J. MELO E I. CAVIEDES

Departamento de Medicina. División de Enfermedades Pulmonares/Cuidado Crítico. The University of Texas Health Science Center at San Antonio and the South Texas Veterans Health Care System. Audie L. Murphy Memorial Veterans Hospital Division. San Antonio, Texas y Unidad de Cuidados Intensivos. Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

El uso de la ventilación líquida parcial con perfluorocarbono, en neonatos, niños y adultos con daño pulmonar agudo/síndrome de distrés respiratorio agudo, se asocia a una mejoría en el intercambio de gases y la mecánica pulmonar. La interacción cardiopulmonar y los efectos de toxicidad a largo plazo necesitan estudios más amplios. Sin embargo, las extrapolaciones de los datos en animales sugieren que no hay efectos indeseables a largo plazo. La información disponible indica que se requiere monitorización continua y ajuste de los parámetros del ventilador durante la instilación de este medicamento, para reducir la hipoxemia, las complicaciones hemodinámicas y el desarrollo de neumotórax. Es necesario contar con más estudios clínicos para explorar la eficacia de la ventilación líquida parcial (VLP) en el daño pulmonar agudo/síndrome de distrés respiratorio agudo, en particular para evaluar los efectos tóxicos a corto y largo plazo, la eficacia de dosis menores, las diferentes estrategias de VM y la evolución a largo plazo. Se requiere, sin duda, investigación adicional, incluyendo grandes grupos comparativos para responder a estas y a otras preguntas.

**PALABRAS CLAVE:** ventilación líquida, perfluorocarbono, SDRA.

### LIQUID VENTILATION

**The use of partial liquid ventilation (PLV) with perfluorocarbons in neonates, children and adults with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome is associated with improve-**

**ment in gas exchange and pulmonary function. Cardiopulmonary interaction with the long-term effects of toxicity requires further study. However, extrapolations from data obtained in animals suggests that no long-term adverse effects exist. The information available indicates that continuous monitoring is required and that ventilator should be adjusted during administration of this drug to reduce hypoxemia, hemodynamic complications and pneumothorax. Further clinical studies are required to explore the efficacy of PLV in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome and in particular to determine the short-and long-term toxic effects. To answer these and other questions additional research is undoubtedly required.**

**KEY WORDS:** liquid ventilation, perfluorocarbon, ARDS.

(*Med Intensiva* 2001; 25: 200-206)

### INTRODUCCIÓN

La ventilación líquida es un tratamiento experimental que se ha desarrollado usando perfluorocarbonos. Este compuesto es conocido por tener una alta solubilidad para el oxígeno y el anhídrido carbónico. Además de su uso en ventilación líquida, los perfluorocarbonos están siendo investigados como medios de contraste para procedimientos radiológicos diagnósticos y como sustitutos artificiales de la sangre.

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en adultos y niños, y el distrés respiratorio severo (DRS), en neonatos, se caracteriza por hipoxemia refractaria, infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax y distensibilidad pulmonar disminuida, en ausencia de fallo cardíaco<sup>1</sup>. Desde la descripción del SDRA en 1967, el daño de la superficie alveolar, asociado con inundación alveolar, se ha reconocido como la principal característica pato-

Correspondencia: Dr. A. Anzueto.  
Pulmonary Disease Section (111E), South Texas Veterans Health Care System. Audie L. Murphy Memorial Veterans Hospital Division.  
7400 Merton Minter Boulevard, San Antonio, Texas 78284.

lógica de esta condición. Estas anomalías son responsables, en parte, de la hipoxemia y de la disminución de la distensibilidad. En la actualidad, las definiciones de SDRA y de daño pulmonar agudo (ALI), publicadas por el Consenso Europeo Americano de SDRA, aportan terminología estándar que facilita su reconocimiento temprano y la evaluación de nuevas terapias<sup>2</sup>.

La ventilación mecánica (VM) es la principal terapia para apoyar a los pacientes con SDRA mientras mejora su daño pulmonar, pero este tratamiento puede ser potencialmente peligroso. La descripción original de SDRA lo define como una lesión pulmonar difusa, pero estudios posteriores han demostrado que el compromiso del parénquima pulmonar es irregular, con algunas áreas más comprometidas que otras<sup>3,4</sup>. Estos investigadores definieron tres zonas en los pulmones afectados: áreas enfermas, reclutables y sanas. En consecuencia, el volumen corriente ( $V_t$ ) del ventilador se distribuye irregularmente en el pulmón, causando una sobredistensión del parénquima sano y un aumento potencial de las complicaciones. La idea de limitar la insuflación pulmonar durante la VM no fue ampliamente aceptada hasta que se demostró que el  $V_t$  elevado podía causar edema pulmonar no cardiogénico, información sugerente de que la VM puede inducir mayor daño pulmonar en algunos pacientes<sup>5</sup>. En la actualidad, muchos autores creen que el daño pulmonar condicionado por VM es multifactorial, causado por las altas presiones de insuflación, altos  $V_t$  y, sobre todo, la continua expansión y colapso de los alveolos durante el ciclo respiratorio.

A pesar de que ha mejorado el conocimiento de la epidemiología y la fisiopatología del SDRA, la terapia permanece limitada al tratamiento de la condición intercurrente y la VM. Otros tratamientos experimentales que han incluido el uso de fármacos antiinflamatorios (corticoides, ibuprofeno), pentoxifilina, ketoconazol y surfactante exógeno, han fallado en disminuir la morbilidad y mortalidad<sup>6</sup>. Por tanto, es necesario explorar otras terapias que puedan disminuir la morbilidad y mejorar la supervivencia. Se ha demostrado que la ventilación líquida parcial (VLP) con perfluorocarbono mejora la función pulmonar en SDRA/ALI y DRS. En esta revisión se detallarán los avances recientes en esta área y se analizará críticamente el uso de VLP en el tratamiento de adultos y neonatos con SDRA.

## FUNDAMENTOS

El primer trabajo que indica la capacidad de la respiración líquida con perfluorocarbono para mantener la vida fue realizado por Clark y Golan en 1996<sup>7</sup>. Estos investigadores observaron que ratas sobrevivían durante períodos prolongados en inmersión completa en medios oleosos de silicona saturada con oxígeno. El tiempo durante el cual los animales pudieron respirar en este ambiente estuvo relacionado con la viscosidad y temperatura. La supervivencia promedio fue de 15 min en el medio saturado con oxígeno a 24 °C y de más de 6 h a 18 °C.

Otros estudios en gatos y peces comunicaron que eran capaces de sobrevivir varias semanas. En estos experimentos, los animales fueron instrumentalizados con “catéteres de oxígeno” intracerebrales, comprobando que la saturación de oxígeno durante la ventilación líquida fue equivalente a la observada respirando aire. Una observación importante en algunos fue la presencia de edema pulmonar franco y daño de la superficie alveolar, alteraciones que fueron atribuidas a la actividad del solvente y la presencia de “impurezas tóxicas que tenía la interacción química con el pulmón”.

Desde ese momento, numerosos estudios en modelos animales de daño pulmonar agudo han aportado datos que sugieren que la ventilación líquida con perfluorocarbono mejora el intercambio gaseoso y la función pulmonar. La mayoría de las investigaciones se han efectuado usando dos técnicas; la primera es la ventilación líquida total, en la que los pulmones llenos con perfluorocarbono se ventilan con un ventilador líquido; la segunda es la VLP, en la que se aporta gas a los pulmones llenos con el líquido, usando un ventilador convencional. La ventaja de esta última es que no se necesitan aparatos especiales para el soporte ventilatorio<sup>8,9</sup>.

Varios compuestos están en desarrollo, y se tienen datos experimentales de los siguientes: perfluorocarbono (Liqui Vent<sup>®</sup>, Alliance Pharmaceutical Corp. San Diego, CA, EE.UU.); perfluorodecalina (Fluka, Buchs, Suiza) y perfluorocarbono (RM 101, Mercantile Development, Inc., Toronto, Canadá). Las diferencias químicas entre estos compuestos dependen de su viscosidad. Las características físico-químicas del perfluorocarbono lo hacen superior a la perfluorodecalina, en cuanto a su mejor eliminación, intercambio gaseoso y distensibilidad. Perfluorocarbono (Liqui Vent<sup>®</sup>) es el único que cuenta con información humana y animal, es bioquímicamente inerte, tiene dos veces la densidad del agua, baja tensión superficial, alto coeficiente de propagación, baja presión del vapor, 20 veces la solubilidad para el O<sub>2</sub> y el CO<sub>2</sub> que la solución salina, y dos veces la de la sangre (tabla 1). Debido a la interacción potencial

**TABLA 1. Características químicas de los perfluorocarbonos y la solución salina (NaCl al 0,9%)**

Características	Perfluorocarbono	Solución salina al 0,9%
Color	Ninguno	Ninguno
Inflamable	No	No
Olor	Ninguno	Ninguno
Conducción eléctrica	No	+++
Otros		
Coeficiente de propagación	+ 22,7 dina/cm	
Presión del vapor	11 torr a 37° C	
Viscosidad cinética	1,1 centistokes	
Densidad	1,3 g/ml	1g/ml
Solubilidad de O <sub>2</sub>	57 ml/100 ml	2 ml/100 ml
Solubilidad de CO <sub>2</sub>	210 ml/100 ml	70 ml/100 ml
Tensión superficial	18 dina/cm	75 dina/cm
Solubilidad	No soluble en agua	

con productos plásticos, tubos endotraqueales, circuitos del ventilador y otros implementos, este compuesto debe evaluarse antes del contacto con ellos.

**Experimentos animales**

La VLP se ha estudiado en animales normales y modelos de SDRA y DRS. Se han realizado en diferentes especies (incluyendo roedores, conejos, ovejas, cerdos y mandriles)<sup>10-17</sup>, y modelos de daño pulmonar (aspiración de contenido gástrico y meconio, lavado salino, hiperoxia y neumonitis química)<sup>18</sup>. Los mecanismos del efecto de la VLP en la función pulmonar han sido motivo de intensa investigación. Saumon et al<sup>19</sup> han demostrado que la VLP puede acelerar la reabsorción del edema alveolar, probablemente aumentando la superficie de intercambio. La instilación de perfluorocarbono en los pulmones produce un reclutamiento de volumen en relación con la dosis<sup>20</sup>, y una redistribución preferencial a las regiones dorsales, que son dependientes en posición supina<sup>21</sup>.

Teóricamente, la VLP puede mejorar la distribución de aire, desde las regiones no dependientes hacia las dependientes. La distribución desigual es la responsable del aumento de la presión de la vía aérea (Paw), como lo demostraron Uchida et al<sup>22</sup>, usando resonancia magnética nuclear (RMN). Otros investigadores han revelado que animales con los pulmones llenos de perfluorocarbono hasta la capacidad residual funcional (CRF) tienen una distribución significativa del flujo sanguíneo fuera de las zonas dependientes<sup>23</sup>. Sin embargo, al final de la inspiración, el perfluorocarbono y el gas se distribuyen de forma más homogénea, disminuyendo el efecto de la densidad líquida en el flujo sanguíneo pulmonar<sup>24</sup>. Estos efectos no se deben, exclusivamente, al alto peso específico del perfluorocarbono, sino también a la vasoconstricción hipóxica, secundaria a hipoventilación local. Estos estudios sugieren, entonces, que el efecto de la VLP en la oxigenación se debe a una mejoría relación ventilación/perfusión.

Estudios en animales han ayudado a definir los métodos para aportar el líquido y definir los parámetros del ventilador, con el fin de optimizar la oxigenación y disminuir la Paw<sup>16,25,26</sup>. Estas investigaciones han analizado el efecto del Vt, presión positiva al final de la espiración (PEEP) y frecuencia respiratoria, en los gases arteriales, Paw<sup>27</sup> y presiones de arteria pulmonar<sup>28</sup>. Un hallazgo que parece ser significativo en la VLP es la mejoría de la mecánica pulmonar<sup>16,29</sup>. El efecto de perfluorocarbono en la oxigenación y la distensibilidad pulmonar, en un

modelo animal de daño pulmonar agudo con déficit de surfactante, demostró que la mejoría de la distensibilidad no fue dependiente de la dosis; por contra, del cambio de la PaO<sub>2</sub> fue dependiente de la dosis e independiente del tamaño del animal<sup>30</sup>. En la tabla 2 se muestran los cambios de la PaO<sub>2</sub> y de la distensibilidad, que se obtuvieron antes y después de la ventilación líquida.

El efecto del PEEP en la VLP se ha referido en un modelo de perro con daño pulmonar agudo, en el que el gradiente de presión pleural entre las áreas dependientes y no dependientes del pulmón disminuye con altas cifras de PEEP, particularmente en el grupo con VLP, especulando que estos efectos se debieron a una distribución más uniforme del gas alveolar<sup>31</sup>. De forma similar, otros investigadores han demostrado que durante la VLP es más importante ventilar con un nivel elevado de PEEP (10 cmH<sub>2</sub>O), que llenar el pulmón hasta CRF para optimizar la distribución del líquido y la oxigenación<sup>32</sup>.

Las guías actuales de VM en pacientes con SDRA recomiendan utilizar niveles de PEEP y Vt que permitan que los ciclos ventilatorios estén entre los puntos de inflexión inferior y superior de la curva presión volumen (P/V)<sup>33</sup>. El efecto de la VLP en los puntos de inflexión de la curva P/V fueron reportados en un modelo animal en que llenando los pulmones hasta CRF con perfluorocarbono; la capacidad pulmonar para el gas disminuía<sup>34</sup>. Por tanto, es necesario saber si la VLP puede proteger al pulmón del daño por apertura y cierre alveolar continuo inducido por VM. El mismo grupo estudió animales con los pulmones llenos de perfluorocarbono de forma comparativa, asignándolos a dos estrategias ventilatorias: a) con PEEP disminuida, 5 cm H<sub>2</sub>O y Vt elevado, 51 (2) ml/kg, con una presión *plateau* > 50 cmH<sub>2</sub>O, o b) con PEEP elevada, sobre el punto de inflexión inferior, 12,1 (0,5) cmH<sub>2</sub>O y Vt bajo, 12 (1) ml/kg, y presión *plateau* bajo el punto de inflexión superior<sup>35</sup>. En esta investigación, la VLP no protegió a los animales con Vt elevado, los que empeoraron en oxigenación sufrieron daño pulmonar grave y mayor mortalidad. Chiche et al<sup>36</sup> demostraron que la mecánica y los componentes inflamatorios del daño pulmonar inducido por el ventilador se manifestaban con estas estrategias ventilatorias, y que el perfluorocarbono, en este caso, no protegía los pulmones.

Experimentos recientes han presentado una combinación de VLP con inhalación de óxido nítrico en un modelo animal de SDRA, demostrando que los animales que mejoraron la PaO<sub>2</sub> con perfluorocarbono tenían mejores resultados adicionando óxido nítrico, lo que sustenta la posibilidad del uso de terapias combinadas en el SDRA<sup>37,38</sup>.

**TABLA 2. Comparación entre ventilación mecánica gaseosa (VG) y ventilación líquida (VL), en relación con la oxigenación y la distensibilidad**

	VG (n = 6)		VL 10 ml/kg (n = 6)		VL 20 ml/kg (n = 6)		VL 20 ml/kg (n = 6)	
PaO <sub>2</sub>	75	65	76	197	75	279	79	348
Distensibilidad	8,7	8,2	8,2	11,7	8,2	10,7	9,3	10,9

Se han desarrollado extensos estudios toxicológicos de este compuesto, con el fin de buscar los potenciales efectos tóxicos a corto o largo plazo<sup>10</sup>. Varios análisis mutagénicos y de citotoxicidad han demostrado que el perfluorocarbono no parece tener efecto en los cromosomas, en aberraciones de los linfocitos humanos ni en evaluaciones *in vivo* en el micronúcleo del ratón. La VLP fue tolerada durante 96-216 h en mandriles, y no se asoció con hallazgos patológicos ni en animales prematuros ni en adultos. Las observaciones histopatológicas en los animales expuestos a perfluorocarbono demostraron menor formación de membrana hialina, menor daño del epitelio de la vía aérea y de los espacios aéreos distales, y mejor limpieza de los detritus alveolares, comparados con los que recibieron VM convencional. También se observó, en los pulmones, disminución de los cuerpos lamelares de los neumocitos tipo II, edema focal de los neumocitos tipo I y de las células endoteliales. No tuvieron edema pulmonar significativo o inflamación o hubo poca evidencia de ello, después de 96 h de VLP, comparado con los controles. La acumulación de células vacuoladas (macrófagos alveolares y monocitos intersticiales), presumiblemente conteniendo perfluorocarbono fagocitado entre el intersticio y los espacios alveolares, se observó en mandriles adultos; sin embargo, estas lesiones no estuvieron presentes en el día 20, sugiriendo que las alteraciones eran reversibles. No se detectaron mayores anomalías toxicológicas en los estudios en animales.

En resumen, los estudios en animales han demostrado que, usando VLP, se puede mejorar la oxigenación y la mecánica pulmonar, y disminuir la Paw pico y media, comparado con VM estándar. Estos experimentos aportaron también importante información técnica en el uso de la VLP. Las conclusiones extraídas de estas investigaciones indican que:

1. Durante la VLP, el perfluorocarbono se evapora directamente de los pulmones; por tanto, se requieren dosis suplementarias para mantener un óptimo volumen intratraqueal.
2. La eficacia de la VLP depende del volumen total aplicado, y de la distribución del perfluorocarbono en el pulmón.
3. Debido a la densidad del perfluorocarbono, el líquido del edema pulmonar, moco y debris asociados, flotan en la superficie de la fase líquida del pulmón. El líquido instilado permite que el moco y los debris se coleccionen en el tubo endotraqueal, y pueden obstruirlo. Cuando disminuyó la saturación de oxígeno, fue indicativo de material mucoso, bloqueando la vía aérea; por tanto, fue necesario efectuar aspiraciones frecuentes para remover las impacciones de moco.

#### **Estudios antiinflamatorios con perfluorocarbono**

Se han efectuado varios estudios celulares *in vitro* para evaluar el mecanismo potencial comprometido

en los efectos clínicos de la VLP. El efecto del perfluorocarbono en la producción de peróxido de hidrógeno, estimulando macrófagos alveolares aislados por lavado bronquioalveolar, demostró una respuesta atenuada a estímulos externos después de un mínimo de 2 h de exposición al medicamento<sup>39</sup>. Otro estudio en macrófagos humanos y neutrófilos después de la exposición a perfluorocarbono sugirió que la liberación de citocinas de los macrófagos se atenuó, y que hubo un mínimo efecto en la quimiotaxis de los neutrófilos<sup>40</sup>. También se ha reportado en perros, *in vivo*, una disminución del recuento total de células y de neutrófilos con VLP, sugiriendo un efecto antiinflamatorio. En un modelo de aspiración de ácido en daño pulmonar agudo en roedores, se demostró que la instilación transtraqueal de perfluorocarbono mejoró significativamente la oxigenación y disminuyó los valores sistémicos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>41</sup>. Estos investigadores especularon que sus resultados podían tener relevancia en el desarrollo del fallo orgánico múltiple, asociado con daño pulmonar agudo. Otros investigadores documentaron que animales tratados con VLP tenían menos hemorragia alveolar, menos edema y menos formación de membranas hialinas. Por tanto, los datos *in vivo* e *in vitro* son indicativos de que el perfluorocarbono reduce la respuesta inflamatoria aguda<sup>42</sup>.

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **Instilación de perfluorocarbono en ventilación líquida parcial**

La investigación en animales en VLP ha demostrado que con el fin de mantener la oxigenación, prevenir la retención de CO<sub>2</sub> y prevenir el desarrollo de auto-PEEP, es necesario ajustar continuamente los parámetros del ventilador durante la dosificación del líquido<sup>14,43</sup>. Los estudios clínicos en neonatos, niños y adultos con VLP, se han efectuado con perfluorocarbono; los pacientes se mantienen en posición supina con la cabeza inclinada alrededor de 10°, el líquido se instila a una velocidad de 1 ml/kg/min, a través de una conexión lateral al tubo endotraqueal, sin interrumpir la VM, hasta una dosis predeterminada o hasta que se observe un menisco en el tubo<sup>44</sup>. En niños, se cree que el volumen de perfluorocarbono requerido para producir un menisco representa a la CRF<sup>45,46</sup>. Durante el procedimiento, se requiere una monitorización continua de la oximetría de pulso, los gases arteriales, la hemodinámica y los parámetros del ventilador. Estos últimos y la velocidad de instilación necesitan ajustarse de forma frecuente, con el fin de compensar los cambios en la mecánica pulmonar. El menisco de perfluorocarbono en el tubo se debe controlar regularmente, por si se necesita añadir más líquido para reemplazar el perdido por evaporación y para mantener la CRF líquida.

En adultos se requieren grandes dosis de perfluorocarbono para alcanzar un menisco; por otro lado,

debido a las frecuentes aspiraciones, se puede llegar a este grado sólo después de múltiples administraciones<sup>41</sup>. Durante la instilación, el ventilador debe ajustarse frecuentemente, como se ha señalado, con el fin de mantener un adecuado intercambio de gases y prevenir el auto-PEEP. Después de la dosis inicial, el volumen de las dosis posteriores se determina según los cambios de la mecánica pulmonar, radiografía de tórax y cantidad aspirada de perfluorocarbono. La radiografía de tórax se ha utilizado para evaluar cualitativamente la cantidad de líquido y su distribución<sup>47</sup>. El perfluorocarbono opacifica simétricamente los pulmones, con una distribución gravedad dependiente durante la VLP. En un intento por simplificar el proceso de instilación líquida, se ha descrito el uso de un circuito de soporte extracorpóreo en animales, y de un ventilador líquido ciclado por tiempo y limitado por volumen<sup>48</sup>. La ventilación líquida fue administrada con éxito usando este circuito, sin haberse comunicado complicaciones aparentes. Actualmente, hay otros aparatos en desarrollo que reciclarán el medicamento que se vaporiza.

**EXPERIENCIA CLÍNICA**

**Neonatos y niños**

Greenspan presentó la primera experiencia de ventilación líquida en humanos, en una investigación realizada en neonatos. Posteriormente Gauger et al<sup>49</sup> informaron de su experiencia en 6 pacientes pediátricos con SDRA. Hasta la fecha, se han desarrollado estudios clínicos usando VLP con perfluorocarbono, en neonatos con DRS, adultos y niños con SDRA; en la tabla 3 se resume la experiencia clínica total con este componente. El razonamiento para usar VLP en esta población consiste en aumentar el reclutamiento alveolar, incrementando la insuflación pulmonar, mejorar el intercambio de gases, mejorar la distensibilidad pulmonar y minimizar el daño inducido por el ventilador (tabla 4).

De forma reciente, Leach et al<sup>50</sup> han publicado resultados acerca de la eficacia de la VLP en 13 niños prematuros con DRS, después de haber fallado el

tratamiento convencional, incluyendo surfactante. La VLP se aportó instilando de la forma antes descrita hasta un volumen cerca de la CRF. Diez niños recibieron VLP durante 24 a 76 h, en otros tres el tratamiento fue discontinuado a las 4 h, favoreciendo otras modalidades de VM. Después de una hora de instilado el perfluorocarbono, la oxigenación de los pacientes aumentó en un 138% y la distensibilidad dinámica, en un 61%. La fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) se redujo a menos del 60% en un período de 24 h, y el CO<sub>2</sub> se normalizó a las 4 h. La Paw media disminuyó en un 29% en las primeras 24 h, a pesar del aumento del Vt de 5 (3,9) ml/kg a 7,8 (3,4) ml/kg. Ocho de los 13 niños, incluyendo dos que se retiraron del estudio, sobrevivieron a una edad gestacional corregida de 36 semanas. Tres niños podían respirar aire ambiental y cuatro requirieron oxígeno suplementario en un flujo bajo, pudiendo suspenderse la oxigenoterapia a los 60 días. El desarrollo neuro y psicomotor a los 4 meses fue normal en 7 niños, y ninguno tuvo parálisis cerebral. La VLP tuvo buena tolerancia en estos niños graves. Algunos efectos adversos notados durante la VLP fueron: obstrucción del tubo endotraqueal por tapones de moco, hipoxemia transitoria relacionada con la dosis del líquido, hemorragia intracraneal, neumotórax y hemorragia digestiva alta. Muchos de estos acontecimientos no tuvieron relación con la terapia experimental. Todos los niños tuvieron valores significativos de perfluorocarbono en sangre después de 4 h de VLP y a las 24 h. De 20 a 28 días después de la última dosis, los neonatos aún tenían valores sanguíneos de perfluorocarbono de 2 µg/ml, y las radiografías de tórax aún evidenciaban algún componente residual. Estos datos indican que, en esta población de pacientes, la VLP es inocua y produce una significativa mejoría de la oxigenación.

Hay muchas preguntas que no se han respondido, incluyendo el hecho de que la VLP se ha usado en niños que ya habían recibido previamente surfactante, tolazolina, óxido nítrico, dexametasona e indometacina. ¿Cuál es el efecto del perfluorocarbono sin tratamiento previo con surfactante?, ¿puede mejorar la distensibilidad sin ese compuesto? Otro problema es el retorno a la VM convencional y la retirada de la VLP, situación particularmente desafiante en neonatos, donde hay déficit de surfactante. En esta condición el uso de VLP como terapia inicial en SDRA es un campo que requiere de mayor investigación.

**Adultos**

Las publicaciones en adultos han demostrado que la VLP es bien tolerada, mejora la oxigenación y disminuye la FiO<sub>2</sub><sup>51</sup>. Difiere en relación con los neonatos, en que se requieren dosis mucho mayores de perfluorocarbono, y en que no es posible obtener una distribución homogénea del compuesto en los pulmones. La experiencia inicial en SDRA incluía a 10 pacientes que recibían soporte extracorpóreo<sup>51</sup>. El

**TABLA 3. Estudios clínicos y experiencia humana con ventilación líquida parcial, usando perfluorocarbono**

Población de pacientes	Número
Estudios patrocinados por Alliance Pharmaceutical	
Niños prematuros	13
Niños con ALI/SDRA	10
Adultos con SDRA	99
Estudios patrocinados por médicos	
Adultos, niños, neonatos,	
Niños con IRA en ECMO	33
Neonatos con IRA en ECMO	6
Neonatos de pretérmino	15
Total	228

ALI: daño pulmonar agudo; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; ECMO: oxigenación por circulación extracorpórea.

**TABLA 4. Utilidad de la ventilación líquida en el síndrome de distrés respiratorio agudo**

Metas
Reclutamiento de volumen pulmonar
Aumento/uniformidad de la insuflación pulmonar
Mejorar la oxigenación
Mejorar la distensibilidad pulmonar
Prevenir y minimizar el daño pulmonar por ventilación mecánica

perfluorocarbono se administró en la tráquea hasta que las zonas gravedad dependiente de los pulmones estuvieron llenas, siendo reemplazado diariamente entre el primer y el séptimo día, con una dosis total promedio de 38 ml/kg. Estos pacientes tuvieron una disminución significativa del *shunt* fisiológico, una mejoría de la distensibilidad estática y, sobre todo, una supervivencia del 50%. Las complicaciones incluyeron un paciente que padeció un neumotórax y otro con impactación mucosa significativa.

De forma reciente se ha completado un estudio comparativo controlado, que analiza la inocuidad y la eficacia de la VLP en pacientes con SDRA (comunicación personal de Alliance Pharmaceutical). Los enfermos se compararon asignados a VM sin terapia adicional o a VLP con perfluorocarbono. Fueron estratificados de acuerdo con el coeficiente de daño pulmonar de Murray y a la puntuación de Apache II. El número de días sin ventilación mecánica (VM) desde el inicio del tratamiento, los días de UCI y la mortalidad, fueron los parámetros principales de estudio. También se evaluaron indicadores de la eficacia, incluyendo intercambio gaseoso, parámetros del ventilador y hemodinamia. Se estudió a 90 individuos, 65 se trataron con perfluorocarbono y 25 con VM estándar. Las características demográficas fueron semejantes para ambos grupos, la dosis inicial de VLP fue de 1.734 ml o 22 ml/kg. Los días sin VM fueron similares (6,3 [1] y 6,7 [8]) en VLP y VM, respectivamente (promedio [DS] NS). La mortalidad entre ambos grupos fue semejante, de un 38 y un 32% entre VLP y VM, respectivamente (NS). En pacientes menores de 55 años, con una  $PaO_2/FiO_2 < 300$  tuvieron una diferencia significativa en días sin VM, 8,1 (1) y 3,2 (1), al comparar VLP con VM, respectivamente ( $p \leq 0,05$ ). La mortalidad para este subgrupo de pacientes fue del 24% en VLP y del 42% en VM ( $p < 0,05$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas en oxigenación, hemodinámica y otros parámetros ventilatorios. Los efectos adversos ocurrieron en el 26% de los pacientes con VM y en el 28% de los con VLP. Un leve incremento en hipoxemia, acidosis respiratoria y neumotórax fue referido en el grupo con VLP. Se detectó hipoglucemia en el 11% de los pacientes con VLP y en ninguno con VM; se desconoce la razón de esta alteración metabólica.

La distribución radiográfica del perfluorocarbono durante VLP se ha descrito posteriormente en radiografía de tórax<sup>47</sup> y tomografía computarizada, apreciándose que su distribución en los pulmones es dependiente de la gravedad<sup>52</sup>. El perfluorocarbono

pudo detectarse en la radiografía de tórax hasta 138 días después de ser administrado, y tiene la ventaja de aumentar la visibilidad del neumotórax, pero dificulta la evaluación de la enfermedad pulmonar y la localización de los catéteres intratorácicos<sup>47</sup>.

### Aplicaciones no terapéuticas del perfluorocarbono

El perfluorocarbono se ha evaluado en varios estudios fase 1 en radiología, en los EE.UU. y Japón, por su capacidad de acentuar las imágenes del parénquima pulmonar, árbol bronquial y cavidades perinasales<sup>53,54</sup>. Las investigaciones fueron abiertas, siendo cada individuo su propio control; el perfluorocarbono se instiló por vía intratraqueal, efectuándose evaluaciones radiológicas. Hubo una leve disminución de la  $PaO_2$  y atelectasias locales transitorias. Este compuesto también había sido usado en un estudio de 127 sujetos, en los que el componente fue suministrado para realizar imágenes de abdomen y pelvis<sup>55,56</sup>, demostrándose su efectividad en la evaluación del tracto gastrointestinal y de la pelvis. Muchos de los pacientes evaluados relataron un gusto oleoso desagradable, con náuseas leves y diarrea. En la actualidad, hay investigaciones clínicas en evolución que analizan su eficacia como adyuvante diagnóstico en RMN<sup>57</sup>. Se ha estudiado también como vehículo para mejorar la administración de medicamentos por la vía aérea, como la administración de sustancias vasoactivas por ventilación con perfluorocarbono.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-323.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824.
3. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. Regional effects and mechanisms of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *J Am Med Assoc* 1993; 269: 2122-2127.
4. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *J Am Med Assoc* 1994; 271: 1772-1779.
5. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1159-1164.
6. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Weidemann HP, Artigas A et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1996; 33: 1417-1421.
7. Clark LC Jr, Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* 1966; 152: 1755-1756.
8. Shaffer TH, Wolfson MR, Clark LC Jr. Liquid ventilation. *Pediatr Pulmonol* 1992; 14: 102-109.
9. Miller TF, Milestone B, Stem R, Shaeffer TH, Wolfson MR. Effect of perfluorochemical (PFC) properties on PFC distri-

- bution, elimination, and lung mechanics during partial liquid ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A462.
10. Calderwood HW, Ruiz BC, Tham MK, Modell JH, Saga SA, Hood CI. Residual levels and biochemical changes after ventilation with perfluorinated liquid. *J Appl Physiol* 1975; 9: 603-607.
  11. Sekins KM, Coalson JJ, De Lemos R, Fields TK, Flaim SF, Guerra JM et al. Prolonged partial liquid ventilation (PLV) with perflubron in the near-term baboon neonate. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1994; 22: 1381-1387.
  12. Hirschl RB, Tooley R, Parent AC, Johnson K, Bartlett RH. Improvement of gas exchange, pulmonary function and lung injury with partial liquid ventilation. A study model in a setting of severe respiratory failure. *Chest* 1995; 108: 500-508.
  13. Nesti FO, Fuhrman BP, Papo MC, Steinhorn DM, Papo MC, Herman LJ et al. Perfluorocarbon associated gas exchange (PAGE) in gastric aspiration. *Crit Care Med* 1994; 22: 1445-1452.
  14. Overbeck MC, Pranikoff T, Yadao CM, Hirschl RB. Efficacy of perfluorocarbon partial liquid ventilation in large animal model of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 1208-1214.
  15. Papo MC, Paczan PR, Fuhrman BP, Steinhorn DM, Herman LJ, Leach CL 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: 466-474.
  16. Salman NH, Fuhrman BP, Steinhorn DM, Papo MC, Herman LJ, Leach CL et al. Prolonged studies of perfluorocarbon-associated gas exchange and of the resumption of conventional mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1995; 23: 919-924.
  17. Wolfson MR, Greenspan JS, Deoras KS, Rubenstein SD, Shaffer TH. Comparison of gas and liquid ventilation: clinical, physiological and histological correlates. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1024-1031.
  18. Clayton RG, Wolfson MR, Shaffer TH. Partial liquid ventilation (PLV) in lambs with kerosene pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A950.
  19. Saumon G, Dreyfuss D, Martin-Lefevre L, Martet G. Alveolar fluid absorption during partial liquid ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A460.
  20. Sakurai Y, Frndova H, Tan P, Cox PN. Perfluorocarbon – The recruiting agent of choice. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A 62.
  21. Goldner M, Shapiro R, Amato A, Nahum A, Adams A, Barbas C et al. Effects of incremental perfluorocarbon on lung volumes (FRC) and regional pleural pressures. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A87.
  22. Uchida T, Makita K, Nakazawa K, Yokoyama K, Makita K, Amaha K. The distribution of liquid and air during partial liquid ventilation - 19F magnetic resonance imagining study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A461.
  23. Cox PN, Morris KP, Frnova H, Mazer D, McKerlie C. Partial liquid ventilation (PLV) redistributes pulmonary blood flow away from dependent lung resections. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A462.
  24. Harris RS, Willey-Courand DB, Head CA, Galletti GG, Venegas JG. The effects of pulmonary vasodilatation on regional pulmonary perfusion and ventilation during partial liquid ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A462.
  25. Kylstra JR, Schoenfish WH. Alveolar surface tension in fluorocarbon-filled lungs. *J Appl Physiol* 1972; 33: 32-35.
  26. Tutuncu AS, Faithful NS, Lachmann B. Comparison of ventilatory support with intratracheal perfluorocarbon administration and conventional mechanical ventilation in animals with acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 785-792.
  27. Fuhrman BP, Paczan PR, DeFrancis M. Perfluorocarbon-associated gas exchange. *Crit Care Med* 1991; 19: 712-722.
  28. Lowe CA, Shaffer TH. Pulmonary vascular resistance with fluorocarbon-filled lungs. *J Appl Physiol* 1986; 60: 154-159.
  29. Kuhlen R, Kaiser U, Max M, Guttman J, Sommerer A, Rossaint R. Lung mechanics during partial liquid ventilation (PLV) with perfluorocarbon (PFC) in experimental acute lung injury (ALI). *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A950.
  30. Bradley JA, Mazzoni M, Spooner M, Rusheen P, Peters B, Flaim S. Dose/response effect of Liquivent®, in a saline-lavage lung injury model in swine. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A950.
  31. Barbas CSV, Amato MBP, Goldner M, Adams A, Shapiro R, Nahum A et al. Effect of PEEP on regional pleural pressures during partial liquid ventilation in dogs with oleic acid induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 159: A86.
  32. Kawamae K, Tase C, Otuki M, Matsumoto Y. Is arterial oxygenation due to "liquid PEEP" effect during partial liquid ventilation? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A461.
  33. Slutsky AS. ACCP consensus conference: Mechanical Ventilation. *Chest* 1993; 104: 1833-1859.
  34. Fujino Y, Kirmse M, Chiche JD, Hromi J, Kacmarek RM. The effect of partial liquid ventilation (PLV) on inflection point of the pressure-volume curve in healthy sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A463.
  35. Fujino Y, Kirmse M, Chiche JD, Hromi J, Kacmarek RM. Partial liquid ventilation does not protect against high stretch lung injury in healthy sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A461.
  36. Chiche JD, Fujino Y, Kirmese M, Hromi J, Kacmarek RM. High stretch ventilatory strategies induce alveolar damage during partial liquid ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A462.
  37. Kaiser U, Rossaint R. Nitric oxide in partial liquid ventilation: better matching ventilation to perfusion in ARDS. *Intensive Care Med* 1997; 23: 139-140.
  38. Max M, Kaiser W, Kuhlen R, Pappert A, Sommerer A, Rossaint R. Partial liquid ventilation combined with inhaled nitric oxide in experimental ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A950.
  39. Rossman JE, Caty MG, Rich GA, Karamanoukian HL, Azizkhan RG. Neutrophil activation and chemotaxis after in vitro treatment with perfluorocarbon. *J Ped Surg* 1996; 31: 1147-1150.
  40. Suh GY, Park SJ, Park JW, Kim HC, Chung MP, Kwon OJ et al. Partial liquid ventilation improves gas exchange and decreases inflammatory cells in BAL fluid in oleic-acid induced lung injury in beagles. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A462.
  41. Kawamae K, Pristine G, Chiumello D, Slutsky A. Partial liquid ventilation decreases circulating TNF- $\alpha$  in acid aspiration models. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: A87.
  42. Van Eeden SF, Klut ME, Alexander J, Zonis Z, Skippen P. Partial liquid ventilation with perfluorocarbon improves gas exchange and lung inflammation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A461.
  43. Herman LJ, Fuhrman BP, Kaiser RE, Penfil S, Foley C, Papo MC. Perfluorocarbon associated gas exchange in normal and injured large sheep. *Crit Care Med* 1996; 24: 475-481.
  44. Hirschl RB, Pranikoff T, Gauger P, Schreiner RJ, Decher T, Barlett RH. Liquid ventilation in adults, children and full-term neonates. *Lancet* 1995; 346: 1201-1202.
  45. Greenspan JJ, Wolfson MR, Rubenstein SD, Shaffer TH. Liquid ventilation of human pre-term neonates. *J Pediatr* 1990; 117: 106-111.
  46. Leach CL, Fuhrman BP, Morin FC III, Rath HG. Perfluorocarbon-associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome. A prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 1993; 21: 1270-1278.
  47. Kazerooni EA, Pranikoff T, Cascade PN, Hirschl RB. Partial liquid ventilation with perfluorocarbon during extracorporeal life support in adults: radiographic appearance. *Radiology* 1996; 198: 137-142.
  48. Hirschl RB, Merz SI, Montoya JP, Parent A, Wolfson MR, Shaffer TH et al. Development and application of a simplified liquid ventilation. *Crit Care Med* 1995; 23: 157-163.
  49. Gauger PG, Pranikoff T, Schreiner RJ, Moler FW, Hirschl RB. Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 16-22.
  50. Leach CL, Greenspan JS, Rubenstein SD, Shaffer TH, Wolfson MR, Jackson JC et al. Partial liquid ventilation with perfluorocarbon in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 761-767.
  51. Hirschl RB, Pranikoff T, Wise C, Overbeck MC, Gauger P, Schreiner RJ et al. Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *J Am Med Assoc* 1996; 275: 383-389.

52. Meaney JF, Kazerooni EA, Garver KA, Hirschl RB. Acute respiratory distress syndrome: CT findings during partial liquid ventilation. *Radiology* 1997; 202: 570-573.
53. Liu MS, Long DS. Biological disposition of perfluorocylbromide. Tracheal administration in alveolography and bronchography. *Invest Radiology* 1976; 11: 479-485.
54. Long DM, Liu MS, Szanto PS. Perfluorocarbon compounds as x-ray contrast media in the lung. *Bull Int Chirurgie* 1975; 34: 137-141.
55. Bisset GS III, Emery KH, Meza MP, Rollins NK, Don S, Shorr JS. Perfluorocarbon as a gastrointestinal MR imaging contrast agent in the pediatric population. *Pediat Radiology* 1996; 26: 409-415.
56. Wolfson MR, Greenspan JS, Shaffer TH. Pulmonary administration of vasoactive substances by perfluorochemical ventilation. *Pediatrics* 1996; 97: 449-455.
57. Mattrey RF, Trambert MA, Brown JJ, Young SW, Bruneton JN, Wesbey GE et al. Perfluorobron as an oral contrast for MRI imaging: results of a phase III clinical trial. *Radiology* 1995; 191: 841-848.