

Ventilación líquida. Metaanálisis y revisión sistemática de la literatura

J. Mariol Palacios Lara,¹ B X Pasco Ramírez,² H L Ocaña Servín,^{3*}
M E Arceo Guzmán,³ A E Hardy Pérez,³ J Jaimes García,³ H U López Díaz,³
M L Palacios Jaimes,³ M Hernández Sánchez³

Resumen

Introducción: En 1990 con base en las propiedades de los pfc (perfluorocarbonos) se realizó el primer ensayo clínico de ventilación líquida en humanos, en seis recién nacidos prematuros con insuficiencia respiratoria grave observándose mejoría significativa en la oxigenación y en la distensibilidad pulmonar. ¿Qué son los pfc? Producidas en la Segunda Guerra Mundial, son sustancias químicas cuyas propiedades dependen de la unión de los átomos de Fluor-Carbono. Su utilidad para la ventilación mecánica depende de su capacidad de disolver 20 veces más O₂ y 3 veces más CO₂, que el plasma, evaporándose más rápidamente que el agua a temperatura corporal. Los pfc han sido aprobados para aplicaciones biomédicas como transportadores de oxígeno aplicados intravenosos en situaciones de desastres o en individuos que rechazan ser transfundidos, sin embargo, el interés se ha despertado para su uso en la ventilación mecánica y en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (sira). Por ello, el objetivo de este metaanálisis y revisión sistemática es la valoración de su uso, en especial de la década de los 90 hasta 2020. Analizando lo que dice la literatura y cómo ha funcionado en pacientes con Covid-19 y sira que ameritaron internamiento en unidades de cuidados intensivos.

Material y métodos: Se buscaron revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos de las revistas The New England Journal of Medicine, The Lancet, Science, Journal of Apply Physiology, Crit Care Med, Chest, Lung, Journal of Pediatrics, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Medicina Intensiva, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, utilizando las bases de datos de Pubmed, medline, y www.mdconsult.com. Se buscó que los artículos estuvieran enfocados en los resultados del uso de la Ventilación Líquida, tanto en recién nacidos, prematuros, en lactantes y en adultos. El estudio se llevó a cabo de agosto de 2021 a febrero de 2022 y se realizó en el Departamento de Neumología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México.

Liquid ventilation. Metaanalyzes and systematic review of literature

Recibido: 23 de abril de 2022
Aceptado: 4 de abril de 2022

Abstract

Introduction: In 1990 based on the properties of pfc (perfluorocarbon), the first clinical trial of liquid ventilation in humans was conducted in six premature infants with severe respiratory failure, observing significant improvement in oxygenation. What are pfc? They are chemical substances, first produced during World War II and their properties depend on the bonding of the Fluor-Carbon atoms. Its usefulness for mechanical ventilation depends on its ability to dissolve 20 times more O₂ and 3 times more CO₂ than plasma, evaporating faster than water at body temperature. pfc have been approved for biomedical applications as intravenous oxygen transporters applied in disaster situations or in individuals who refused to be transfused, however, the interest has been aroused for use in mechanical ventilation; which is why the objective of this Metaanalyzes and systematic review is the analysis especially from the 90's to the year 2020 to see what the literatura says about it and how it has worked in patients with Covid-19 and sira that merited interment in intensive care units.

Material and methods: The authors searched for systematic reviews, metaanalyzes and clinical trials of The New England Journal of Medicine, Lancet, Science, Journal of Apply Physiology, Crit Care Med, Chest, Lung, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Medicina Intensiva, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, using the databases of Pubmed, medline, and www.mdconsult.com. The articles were intended to focus on the results of the use of Liquid Ventilation, both in newborns, premature infants and adults. The study was carried out from August 2021 to February 2022 and was carried out in the Department of Pulmonology of the Faculty of Medicine of the Autonomous University of the State of Mexico.

¹Hospital Materno-Infantil "Mónica Pretelini" ISEM. México. ²Hospital para el Niño. I.M.I.E.M. México. ³Universidad Autónoma del Estado de México, México.

*Autor para correspondencia: hectorl.ocana@gmail.com

Resultados y Discusión: Para el año 2000 existían 1104 publicaciones sobre ventilación líquida, y 564 de ellas eran ensayos clínicos en humanos (medline), que demostraban que la Ventilación Líquida Parcial resulta más ventajosa en neonatos. En adultos sólo ha habido pocos resultados buenos con la Ventilación Líquida Total que mantiene recirculando los pfc dentro de un sistema cerrado. En las revisiones de la Fundación Cochrane se ha demostrado en dos revisiones sistemáticas y en dos metaanálisis que no hay pruebas de efectos beneficiosos de la ventilación líquida parcial en adultos con lesión pulmonar aguda. Sin embargo, surge la pregunta del uso de los pfc asociados al surfactante artificial y de mayor número de estudios con grandes grupos comparativos. La pandemia ocasionada por el Covid-19 ha generalizado el uso de la ventilación mecánica en las unidades de cuidados intensivos.

Conclusiones: La ventilación líquida con pfc es una realidad y constituye una nueva alternativa terapéutica para el manejo de los enfermos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Su uso con la ventilación líquida parcial no ha demostrado la utilidad esperada en adultos, que seguramente requerirán de la ventilación líquida total. En los neonatos con la ventilación líquida parcial existe ya suficiente evidencia para tenerla como una alternativa en los prematuros y el uso combinado con la administración de surfactante no se debe pasar por alto en los Hospitales de Perinatología a nivel mundial.

PALABRAS CLAVE

Ventilación líquida, perfluorocarbonos, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Results and discussion: For the year 2000 there were 1104 publications on liquid ventilation, and 564 of them where clinical trials with humans (medline), which showed that Partial Liquid Ventilation is the most advantageous in neonates. In adults, there have only been few good results with Total Liquid Ventilation that keeps pfc recirculating within a closed system. Two systematic reviews an two metaanalyzes have shown in Cochrane reviews that there is no evidence of beneficial effects of partial liquid ventilation in adults with acute lung injury. However, the question arises of the use of pfc associated with artificial surfactant and of a greater number of studies with large comparative groups. The Covid-19 pandemic has spread the use of mechanical ventilation in intensive care units.

Conclusions Liquid Ventilation with pfc is a reality and constitutes a new therapeutic alternative for the management of patients with acute respiratory failure syndrome. Its use with partial liquid ventilation has no demonstrated the expected utility in adults, who will surely require total liquid ventilation. In neonate with partial liquid ventilation, there is already enough evidence to have it as an alternative in premature infants and the combined use with the administration of surfactant is a reality that should not be overlooked in Perinatology Hospitals worldwide.

KEY WORDS

Liquid ventilation, perfluorocarbons, acute respiratory failure syndrome.

Introducción

Los seres humanos evolucionaron de un medio acuoso, y la mayoría de los animales de vida acuática usan una respiración líquida a través del agua, la cual tiene muy poca solubilidad por el oxígeno y es relativamente viscosa. Los primeros seres que agruparon células, por ejemplo: los seres del filo Porífera, tienen paredes porosas y cavidad interna comunicada con el exterior, y de esta manera toman el oxígeno y los nutrientes: no hay en ellas, ni en invertebrados inferiores, estructuras especializadas para la respiración.¹ En invertebrados superiores como los primeros arácnidos aparecen tubos traqueales y en artrópodos acuáticos branquias. En los animales con branquias se requiere un medio de transporte para el O₂ y así aparece la hemocianina. Las branquias y los pulmones se desarrollan ampliamente en el filo cordado y en los vertebrados las branquias pueden estar presentes toda la vida o solamente en la etapa embrionaria, la existencia de los pulmones sólo se ha conservado en los peces que viven en zonas tropicales con sequías.^{1,2}

En cambio, el sistema respiratorio de los mamíferos, en donde se incluye al hombre, permite el intercambio de gases entre la sangre y la atmósfera a nivel de la membrana alveolocapilar, mediante una serie de vías que llevan el aire de la nariz a los alveolos y viceversa. El paso de los gases se efectúa sin consumo de energía y a este proceso se le denomina difusión simple. En la etapa embrionaria y fetal el ser humano permanece en un ambiente líquido que es el líquido amniótico y los pulmones se preparan para el nacimiento con la producción alrededor de la semana 24 de gestación del agente tensioactivo o surfactante que es el que le permitirá que no exista salida de la sangre de los capilares pulmonares y el paso amortiguado del aire a los capilares, para fines prácticos solo interesa el paso de O₂ hacia la sangre y la salida de CO₂ hacia los alveolos.³ Todos estos cambios manifestados en la evolución del ser humano se pensó que no eran obstáculos insuperables, así en 1929 Neergard⁴ demostró que los pulmones llenos de líquidos tenían una mejor

distensibilidad (3 veces mayor). Por el lado de la química, en 1950 Corning⁵ reportó un grupo de solventes biológicamente inertes con un alto contenido de oxígeno, en 1960 Kylstra⁶ demostró en animales de experimentación que se podía sobrevivir por varias horas en solución isotónica con un contenido de oxígeno similar al del aire. En 1966 Clarke y Gollan⁷ reportaron una prolongada supervivencia en animales sumergidos en perfluorocarbonos, así como el retorno a la respiración aérea con supervivencia por varias semanas. En 1976 Shaffer⁸ reportó la primera ventilación líquida en corderos pretérmino, luego Greenspan y Wolfson,⁵ de la Escuela de Medicina de Filadelfia, en 1989 reportaron la primera experiencia en 6 prematuros humanos. En la década siguiente la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine* publicaría el artículo “Partial Liquid Ventilation. The Future is Now” en 1996 y con anterioridad en 1991 Kending⁹ presentaba en la misma revista la comparación de la profilaxis con surfactante en recién nacidos prematuros, con lo que se abrió un doble camino en la ciencia, continuar con el surfactante, que es lo más usado actualmente, y continuar buscando resultados con la ventilación líquida que fue perdiendo adeptos, gracias al éxito del surfactante, y quedó como pregunta la posibilidad de la combinación de los dos métodos.

¿Qué son los perfluorocarbonos (PFC)? Son sustancias químicas producidas por primera vez en el transcurso de la Segunda Guerra Mundial como parte del Proyecto Manhattan¹⁰ y sus propiedades dependen de la unión de los átomos de F-C (flour y carbono), esta unión crea un compuesto esencialmente inerte, transparente, incoloro e inodoro, no metabolizable y por tanto no es transformable, además es insoluble en agua y débilmente soluble en lípidos. Su utilidad para la ventilación mecánica depende de su capacidad de disolver 20 veces más O₂ y 3 veces más CO₂ que el plasma, evaporándose más rápidamente que el agua a temperatura corporal.¹¹ Debido a estas propiedades sólo una pequeña cantidad atraviesa la membrana alveolo-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.¹² En primates se ha demostrado a los 3 años de su aplicación que los órganos ricamente vascularizados y con alto contenido de lípidos son los que almacenan la mayor cantidad de PFC. Y que su eliminación ocurre predominantemente por volatilización pulmonar junto con los gases espiratorios y sólo en muy escasa cantidad se transpira por la piel.¹³

Los PFC se sintetizan a partir de moléculas hidrocarbonadas en las que el hidrógeno es sustituido por fluor. Son líquidos densos, radioopacos, incoloros e inodoros, químicamente inertes, no tóxicos y biocompatibles. Insolubles en agua y lípidos. Tienen una alta presión de vapor, así como gran afinidad y capacidad de difundir oxígeno (50 mL por decilitro) y bióxido de carbono (160-210 mL por decilitro). Su baja tensión superficial (18 a 19 dinas por cm), condiciona que a nivel alveolar tengan un efecto semejante al surfactante. El perfluorobron (perfluorooctilbromuro) es el PFC empleado en modelos experimentales y ensayos clínicos y un gran número de estudios toxicológicos en animales o en cultivos celulares no han demostrado efecto mutagénico o citopático.¹⁴

El mecanismo de acción de los PFC en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, ha sido bien demostrado en múltiples estudios e incluye:

- Efecto de presión positiva al final de la espiración (PEEP) en forma líquida que es más efectivo que el PEEP mantenido por gas y presión, debido a que por la alta densidad del PFC se tiene una mejor distribución, favoreciendo el reclutamiento alveolar y con ello se tiene una relación

Ventilación/Perfusión más homogénea con disminución del cortocircuito e incremento en la capacidad residual funcional.¹⁵

- Efecto antiinflamatorio, el cual es debido al bloqueo que ejercen los PFC sobre la lesión y el reclutamiento de neutrófilos, además de inhibir la síntesis de citosinas y radicales libres de oxígeno por los macrófagos alveolares.¹⁶
- Se presenta menor asociación al atelectrauma alveolar y a la lesión pulmonar secundaria al mismo.¹⁷
- Por gradiente de densidades, favorece la remoción de detritus proteicos y celulares, haciendo más fácil su aspiración y revirtiendo las microatelectasias.¹⁸
- Los PFC tienen acción bactericida y bacteriostática que se asocia a mejor resolución de procesos inflamatorios infecciosos pulmonares y a la prevención de los mismos en pacientes con SIRA de etiología no infecciosa.¹⁹
- Los PFC mantienen la tensión superficial alveolar y potencian la acción del surfactante endógeno y exógeno.²⁰
- La ventilación líquida tiene la capacidad de ser vehículo para antibióticos, medicamentos vasoactivos y terapia génica, además de mejorar la distribución del flujo sanguíneo pulmonar.²¹

Los PFC han sido aprobados para aplicaciones biomédicas como transportadores de oxígeno aplicados intravenosos en situaciones de desastres o en individuos que rechazan ser transfundidos; como agentes radiológicos de contraste inertes, con escasos riesgos de producir reacciones alérgicas y como sustituto de líquidos en las cámaras oculares. Por poner un ejemplo: la tomografía computarizada sólo ha permitido la visualización de los bronquiolos de primera y segunda resolución, en cambio las imágenes con PFC permiten visualizar el árbol bronquial hasta bronquiolos de 0.8 mm, lo que equivale a bronquiolos de 12ª generación en el ser humano adulto.²²

Todo lo anterior y con la cantidad de ventiladores en uso a nivel mundial por la pandemia del Covid-19 resulta en la búsqueda de más alternativas a la ventilación mecánica y por ello el objetivo de este metaanálisis y revisión sistemática es el análisis de la literatura en lo referente a su uso en humanos y la respuesta obtenida.

Material y métodos

Se buscaron revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos de las revistas The New England Journal of Medicina, The Lancet, Science, Journal of Apply Physiology, Crit Care Med, Chest, Lung, Journal of Pediatrics, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Medicina Intensiva, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, utilizando las bases de datos de Pubmed, MEDLINE, y www.mdconsult.com. Se buscó que los artículos estuvieran enfocados en los resultados del uso de la Ventilación Líquida, tanto en recién nacidos, prematuros, en lactantes y en adultos. El estudio se llevó a cabo de agosto de 2021 a febrero de 2022 y se realizó en el Departamento de Neumología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México.

Resultados

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

- Ventilación Líquida Parcial (VLP): en la que se instila PFC hasta que se observa un menisco a nivel de la tráquea, la cantidad administrada equivale a la capacidad residual funcional (CRF) y el PFC que se pierde por evaporación es resustituído 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 por oxígeno.²³

- Ventilación Líquida Total (VLT): utiliza ventiladores especiales que liberan una cantidad de PFC oxigenado equivalente al volumen corriente durante cada administración, manteniendo de esta forma una recirculación del PFC oxigenado hacia los pulmones. El PFC con mayor concentración de PCO₂ procedente de los pulmones es rebombado hacia un reservorio donde se recupera, re-oxigena y se vuelve a aplicar.²⁴

Debido a que los gases son transportados disueltos en el PFC no se ausculta murmullo vesicular en los pacientes. La cantidad total de PFC administrado como promedio es del orden de 20± 10 ml/Kg. Se puede combinar la ventilación líquida con terapia quínetica, con óxido nítrico inhalado, con surfactante, se puede dar en posición prona y a través de osciladores de alta frecuencia.²⁵

Para el año 2000 existían 1104 publicaciones sobre ventilación líquida, y 564 de ellas eran ensayos clínicos con humanos (MEDLINE), los que demostraron que la Ventilación Líquida Parcial es la que resulta más ventajosa en neonatos y es donde continúa la investigación. En adultos sólo ha habido pocos resultados “buenos” con la Ventilación Líquida Total que mantiene recirculando los PFC dentro de un sistema cerrado. En las revisiones de la Fundación Cochrane se ha demostrado en dos revisiones sistemáticas y en dos metaanálisis que no hay pruebas de efectos beneficiosos de la ventilación líquida parcial en adultos con lesión pulmonar aguda y existen algunas pruebas de un aumento en el riesgo asociado con su uso sin que sea estadísticamente significativo.¹⁸ En la primera revisión se hicieron búsquedas de estudios publicados en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials), CENTRAL en el número 10 de 2012, en The Cochrane Library; MEDLINE (Ovid SP, 1966 hasta noviembre 2012), EMBASE (Ovid SP 1980 hasta noviembre de 2012) y CINAL (EBSCOhost, 1982 hasta noviembre de 2012)²⁶ Tabla No. 1., y figura No.1

Tabla 1

Estudios de mayor nivel de evidencia encontrados en esta revisión

Autores del estudio	Estudio	Tipo de Estudio	Nivel de Evidencia	Revista y año de publicación
Galvin Im, Steel A, Pinto R	Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and SIRA	Metaanalyses and Systematic Reviews	I	Cochrane database of systematic reviews. 2013
Greenspan JS, Wolfson MR	Liquid ventilation of human preterm neonates	Ensayo clínico	II	J. Pediatr 1990
Leach CA, Furhman BP, Morin FC	Perfluorocarbon-associated gas Exchange in respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study	Ensayo clínico	I	Crit Care Med. 1993
Steinhorn D, Leach C, Fuhrman B	Partial liquid ventilation enhances surfactant phospholipid production	Revisión sistemática	I	Crit Care Med. 1996
Volpe JJ	Intracranial hemorrhage of the premature infant	Capítulo de libro	I	Neurology of the newborn.WB Saunders. 1995
Salman TH, Foust R, Miller TF	Prolonged studies of perfluorocarbon associated gas Exchange of the resumption of conventional mechanical ventilation	Revisión sistemática	I	Crit Care Med 1995
Schaffer TH, Wolfson R	Liquid ventilation: an alternative ventilation strategy for management of neonatal respiratory distress	Ensayo clínico	I	Eur-J Pediatr. 1996
Tutuncu As, Akpir K, Mulder P, Erdeman W	Intratracheal perfluorocarbon administration as an aid in the ventilatory management of SIRA	Revisión sistemática	I	Anesthesiology. 1993
Aly H, Lueders M, Weisasser J	Partial liquid ventilation and lung injury: is sable to modify pulmonary vascular resistance?	Revisión sistemática	I	J-Pediatr-Surg. 1997
Corinne LL, Greenspan J	The liquid Vent Study Group	Revisión sistemática	I	N Eng J Medicine 1996
Meaney JF, Kazerooni EA	Acute respiratory distress syndrome CT findings during partial liquid ventilation	Serie de casos	II	Radiology. 1997
Quintel M, Waschke KF	Liquid ventilation with perfluorocarbon	Serie de casos	II	Anesthesiol & Intensive Med. 1996
Michael P, Hlastala PD, Jennifer E.	Perfluorocarbon Enhanced Gas Exchange	Revisión sistemática	I	Respir Crit Care Med. 2001
Lim CM, Yang SH, Kang JL	Effect of ventilation mode on gas Exchange during partial liquid ventilation at different perfluorocarbon doses in surfactant depleted lung	Ensayo clínico	II	Lung 2001

Fuente: elaboración propia.

Figura 1

Gráfica que muestra el número de artículos publicados para el año 2000 y los registrados del año 2000 al 2020. Datos obtenidos del presente estudio.



Fuente: elaboración propia.

En la última revisión de Cochrane de 2013 se estudiaron 401 participantes adultos, 170 que recibieron ventilación líquida a dosis “alta” (dosis media de 20 ml/kg), 99 que recibieron ventilación líquida parcial a dosis “baja” (dosis de 10 ml/kg) y 132 pacientes que recibieron ventilación mecánica convencional. Ninguna prueba indicó que la VPL a dosis “alta” redujera la mortalidad a los 28 días con una $p=0.37$, en cambio, se presentó bradicardia en los pacientes que recibieron VPL con una $p=0.005$. Ningún estudio analizó la morbilidad ni la mortalidad después de los 28 días por lo que no fue posible determinar el efecto de la VPL sobre estos resultados^{27,28} (Figura No. 2).

En cambio, los resultados en los neonatos mostraron diferencias muy importantes y todavía no hay una revisión de Cochrane al momento. Se ha visto que el perfil histológico de los pulmones tratados con VLP mejora cuando se compara con otras técnicas de ventilación, con crecimiento acelerado en el pulmón hipoplásico, además disminuyen la infiltración pulmonar de neutrófilos, la reactividad de los macrófagos y la producción de citosinas (TNF alfa, IL1, IL-6, IL-8) así como la adhesión de los neutrófilos a las células epiteliales.²⁹ Cuando en estudios experimentales neutrófilos y células epiteliales fueron expuestos al PFC, se encontró que redujo el daño a las células diana y la inflamación mediada por neutrófilos; también aumentó la síntesis y secreción del surfactante.³⁰ La VLP redujo la apoptosis celular específica, en forma independiente a las enzimas antioxidantes, todo lo anterior se concluyó, contribuyó a menor barotrauma en estos neonatos y más aún se demostró una prevención o reducción de las hemorragias intracraneales que se observan en neonatos bajo ventilación mecánica.³¹

Para aplicar la VLP se ha usado el perfluorocarbono instilado por vía endotraqueal desde 10 hasta 30 mL/Kg, conjuntamente con ventilación mecánica convencional. Krandler y cols. han descrito una novedosa forma de administración en forma de aerosoles observando una distribución más uniforme del PFC en el pulmón, además de su fácil manejo, menor costo y posibilidades de uso aún fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos.³²

El SIRA (Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda) es una entidad de etiología multifactorial que se caracteriza por hipoxemia refractaria e infiltrados pulmonares. Desde el punto de vista histopatológico se presenta colapso alveolar, edema y hemorragia alveolares, formación de membranas hialinas, incremento del cortocircuito, hipertensión arterial pulmonar, disminución de la distensibilidad e imbalance proinflamatorio/antiinflamatorio a nivel pulmonar. La ventilación líquida en opinión de expertos y de investigadores clínicos con el uso de PFC es una excelente alternativa terapéutica dado que no solamente mejora la mecánica pulmonar y la oxigenación, sino que carece de los efectos deletéreos inducidos por el volumen aéreo y la presión, modificando a diferencia de los métodos ventilatorios convencionales el sustrato fisiopatológico del SIRA y su evolución natural³³ (Figura No.3).

Figura 2

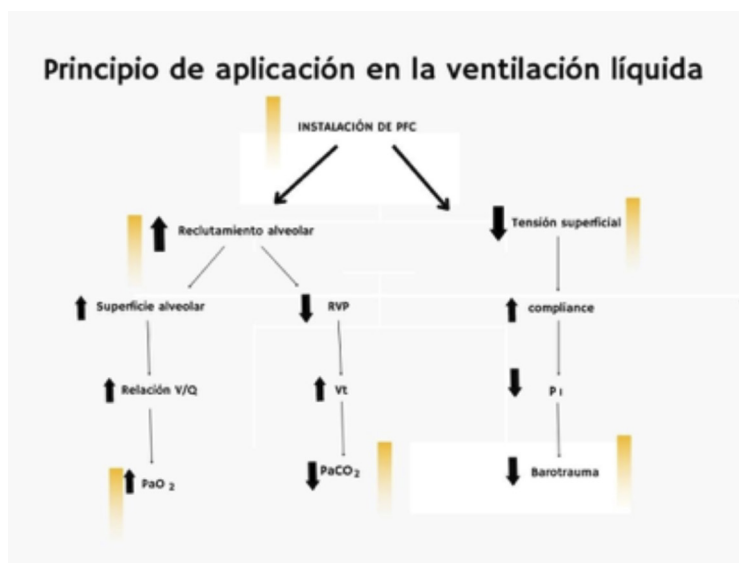
Gráfica que muestra el estudio de Cochrane del año 2013 relacionado al mayor número de casos en pacientes adultos tratados con ventilación líquida a diferentes concentraciones y en el que no se encontraron beneficios significativos.



Fuente: elaboración propia con base en Galvin IM, Steel A, Pinto R et al. Cochrane. Julio 2013.

Figura 3

Utilidad de la instalación de PFC para mejorar el desequilibrio de gases arteriales, disminuir el barotrauma, mejorar la tensión superficial y aumentar el reclutamiento de alveolos.



Fuente: Carrillo-Esper R, Cruz Suárez M A. 2002..

Discusión

En 1990 con base en las propiedades de los PFC y a los estudios experimentales se realizó el primer ensayo clínico de ventilación líquida en humanos, en seis recién nacidos prematuros con insuficiencia respiratoria grave observándose mejoría significativa en la oxigenación y en la distensibilidad pulmonar. La ventilación líquida no produce cambios y/o deterioro hemodinámico, además de ser segura en los neonatos y no tener efectos secundarios graves. Puede llegar a presentar obstrucción de vías aéreas o del tubo endotraqueal que se evita mediante la aspiración continua de secreciones. Para evitar el barotrauma secundario a cambios súbitos en la presión intraalveolar, se recomienda la aplicación a dosis progresivas del PFC movilizándolo al paciente continuamente mientras se logra el equilibrio líquido/líquido y una buena distribución del PFC.³⁴

El concepto de ventilación líquida parcial fue introducido por Fuhrman³⁵ en 1991 y consiste en utilizar un ventilador volumétrico convencional con previa instilación pulmonar de PFC a un volumen equivalente a la capacidad funcional residual para posteriormente adecuar el manejo ventilatorio a las necesidades del enfermo. Esta técnica es la más utilizada tanto en modelos experimentales como en modelos clínicos. Varios estudios demostraron que el empleo combinado de ventilación líquida parcial y surfactante exógeno resulta en una mejor evolución clínica y fisiológica que administrando cada uno por separado, además todavía se ha demostrado mayor mejoría cuando se combinan con decúbito prono.³⁶

Por su alta presión de vapor, el PFC tiende a evaporarse, motivo por el cual debe de agregarse diariamente una dosis de mantenimiento con la finalidad de mantener el volumen intrapulmonar del paciente a capacidad funcional residual, lo cual puede monitorizarse fácilmente en una placa simple de tórax como nivel externo del PFC en forma de menisco, dado que el PFC es radioopaco.³⁷

La conversión de ventilación líquida a ventilación convencional es muy sencilla, sólo se deja de aplicar la dosis diaria de mantenimiento y en un lapso de 48 a 72 horas, se ha evaporado cerca del 98 % del PFC. Durante la transición ventilatoria no se presentan cambios pulmonares y/o hemodinámicos para continuar posteriormente con el retiro habitual de la ventilación mecánica.³⁸

La ventilación líquida total que probablemente sería la ideal en los sujetos adultos, requiere de un ventilador que aporte volúmenes corrientes de una solución perfluorocarbonada previamente oxigenada una vez que el pulmón ha sido llenado a su capacidad pulmonar total con PFC. Requiere de una serie de filtros para absorción de secreciones y eliminación de bióxido de carbono. Es una técnica compleja y costosa por lo cual se ha utilizado más en modelos experimentales y hay muy pocos estudios clínicos.³⁹

Conclusiones

La ventilación líquida con PFC es una realidad y constituye una nueva alternativa terapéutica para el manejo de los enfermos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, que no solamente mejora la dinámica ventilatoria y el intercambio gaseoso, sino que también modifica y regula el imbalance proinflamatorio/antiinflamatorio a nivel pulmonar.

Su uso con la ventilación líquida parcial no ha demostrado la utilidad esperada en adultos, que seguramente requerirán de la ventilación líquida total y con la pandemia de Covid-19 seguramente se verán estudios y se podrá valorar de una manera más amplia si funciona o no.

En los neonatos con la pura ventilación líquida parcial existe ya suficiente evidencia para tenerla como una alternativa en los prematuros y el uso combinado con la administración de surfactante es una realidad para que no se pase por alto en los Hospitales de Perinatología a nivel mundial. Y debería ser una fuente de investigación para niños, adolescentes y adultos con SIRA por el SARS-COV-2.

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses y que no existió financiamiento para la realización del proyecto.

Referencias

- Clarke LC, Collan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* 1996; 152: 1755-1756.
- Ledezma F, Ocaña-Servín H. Sistema Respiratorio. 1984; Ed. UNAM FES Iztacala pp 1-20.
- Hall JE. Tratado de fisiología médica. Duodécima edición. Guyton and Hall. Ed ELSEVIER, Barcelona, España. 2011; 37: 465-475.
- Ruiz-Labrada JL, Rodríguez-Ibarra, Rivero-López FM, Mateo-Arce JA. Ventilación Líquida como alternativa terapéutica. *Rev Cub Med Int Emerg* 2003; 2 (2): 61-66.
- Greenspan JS, Wolfson MR, Rubenstein SD, Shaffer TH. Liquid ventilation of human preterm neonates. *J Pediatr* 1990; 117: 106-111.
- Kylstra JA, Tissing MO, van der Maen A. Of mice and fish. *Trans Am Soc Artif Internal Organs* 1962; 8: 3778-3783.
- 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- 231.
- 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: 865-871.
- Lowe CA, Shaffer TH. Pulmonary vascular resistance in the fluorocarbon-filled lung. *J Appl Physiol* 1986; 60: 154-159.
- Papo MC, Paczan PR, Fuhrmann 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: 466-474.
- Leach CL, Holm B, Morin FC, et al. Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome :efficacy and compatibility with exogenous surfactant. *J Pediatr* 1995; 126: 412-420.
- Wilcox DT, Glick PL, Karamanoukian HL, et al. Perfluorocarbon-associated gas exchange improves pulmonary mechanics, oxygenation, ventilation, and allow nitric oxide delivery in the hypoplastic lung congenital diaphragmatic hernia lamb model. *Crit Care Med* 1995; 23: 1858-1863.
- Shaffer TH, Wolfson MR, Clark L. Liquid ventilation. *Pediatr Pulmonol* 1992; 14 (2): 102-109.
- Thomas SR, Millard RW, Pratt RG, Shiferaw Y, Samaratunga RC. Quantitative PO₂ imaging in vivo with perfluorocarbon F-19 NMR: Tracking oxygen from the airway trough the blood to organ tissues. *Artf-Cells-Blood-Substit-Immobil-Biotechnol.* 1994; 22 (4): 1029-1042.
- Hirsch R. Partial liquid ventilation in adult patients ARDS a multicenter phase I, II trial. *Annals of Surgery* . 1998; 228 (5): 692-700.
- Colton D. Neutrophil accumulation is reduced during partial liquid ventilation. *Crit Care Med.* 1998; 26 (10): 1716- 1724.
- Quintel M. Effects of partial liquid ventilation on lung injury in a model of acute respiratory failure: A histologic and morphometric analysis. *Crit Care Med.* 1998; 26 (5): 833-843.
- Cannon M. Optimizing liquid ventilation as a lung protection strategy for neonatal cardiopulmonary bypass: Full functional residual capacity dosing is more effective than half functional capacity dosing. *Crit Care Med.* 1999; 26 (6): 1140-1149.
- Tooley R. Total liquid ventilation with perfluorocarbons increases pulmonary end-expiratory volumen and compliance in the setting of lung atelectasis. *Crit Care Med.* 1996; 24 (2): 267-273.
- Wolfson M. Pulmonary Administration of vasoactive substances by perfluorochemical ventilation. *Pediatrics.* 1996; 97 (4): 449-455.
- Rotta A. Partial liquid ventilation with perflubron attenuates in vivo oxidative damage to proteins and lipids. *Crit Care Med.* 2000; 28 (1): 202-208.
- perfluorocarbon associated gas Exchange and the resumption of conventional mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1995; 23: 919-924.
- Overbeck M. Efficacy of perfluorocarbon partial liquid ventilation in large animal model of acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 1996; 24 (7): 1208-1215.
- Greenspan JS, Wolfson MR. Liquid ventilation of human preterm neonates. *J Pediatr.* 1990; 117: 106-111.
- Leach CL, Morin FC, Fuhrman BP et al. Efficacy and pharmacokinetics of nitric oxide inhalation during partial liquid ventilation with perflubron (Liqui Vent). *Pediatr Res* 1994; 35: Suppl: 394 A. Abstract.
- Galvin IM, Steel A, Pinto R et al. Cochrane. No hay pruebas de efectos beneficiosos de la ventilación líquida parcial en adultos con lesión pulmonar aguda. <https://www.cochrane.org/es/CD003707/> . Julio 2013. Consultado en octubre de 2021.
- Galvin IM, Steel A, Pinto R et al. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art No: CD003707.DOI:10.1002/14651858.CD003707. Pub 3.
- Branson RD. New modes of mechanical ventilation. *Current Opinion in Crit Care* 1999; 5: 33-42.
- Baba A. Perfluorocarbon blocks tumor necrosis factor-alpha induced interleukin-8 release from alveolar epithelial cell *in vitro*. *Crit Care Med* 2000; 28 (4): 113- 118.

30. Steinhorn D, Leach C, Fuhrman B, Holm B. Partial liquid ventilation enhances surfactant phospholipid production. *Crit Care Med* 1966; 24:1252-1256.
31. Baba A. Intracranial hemorrhage: germinal matrix—intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia. WB Saunders, 1995: 403-463.
32. Michael P, Hlastala PD, Jennifer E, Saunders MD. Perfluorocarbon Enhances Gas Exchange. *A J Respir Crit Care Med*, 2001; 164 (1): 1-2
33. Carrillo-Esper R, Suárez-Mendoza AC. Ventilación líquida en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. *Rev Fac Med UNAM* 2002; 45 (5): 225-228.
34. Dermes B. Perfluorocarbon fluid a mediator of pulmonary barotrauma a potential hazard of liquid ventilation. *Chest* 2000; 117: 9-10.
35. Fuhrman BP, Paczan PR, DeFrancis M. Perfluorocarbon-associated gas exchange. *Crit Care Med* 1991; 19: 12-22.
36. Max M, Khulen R. Combining partial liquid ventilation an prone position in experimental acute lung injury. *Anesthesiology* 1999; 91: 796-803.
37. Nuget NH, Mazzoni MC. Dose maintenance for partial liquid ventilation; passive heat-and-moisture exchanges. *Biomed Instrum Technol* 1999; 33: 365-372.
38. Wolfson MR, Kechner NE. Perfluorochemical rescue after surfactant treatment; effect of perfluorocarbon dose and ventilatory frequency. *J Appl Physiol* 1998; 84: 624-640.
39. Tooley R. Total liquid ventilation with perfluorocarbons increases pulmonary end-expiratory volumen and compliance in the setting of lung atelectasis. *Crit Care Med* 1996; 24 (2): 267-273.