



# Líquido pulmonar fetal

Luis Paulino Islas Domínguez\*

## RESUMEN

En la vida fetal y durante el periodo canalicular que comprende de la semana 16 a la 25 de la gestación, se inicia la movilización del ion cloro a partir del espacio intersticial al alveolar en desarrollo; de esta forma se inicia el transporte pasivo de agua a este espacio y se da inicio a la producción de líquido pulmonar fetal. En la etapa posnatal, la eliminación del líquido pulmonar depende de la activación de la enzima Na+K+ATPasa. Los mecanismos por los cuales se elimina el líquido pulmonar del espacio alveolar, antes, durante y después del nacimiento, involucra aspectos como edad gestacional, vía de nacimiento y la participación de hormonas, durante el trabajo de parto. Si estos mecanismos no se llevan a cabo en forma conjunta pueden retener y/o modificar la composición del líquido pulmonar fetal y el recién nacido desarrollar edema pulmonar.

**Palabras clave:** Recién nacido, líquido pulmonar fetal.

## ABSTRACT

*In the fetal life and the period during canalicular which start of the week 16 a 25 from the gestation, it self initiate to displacement from the ion cloro to depart to the space intersticial to alveolar development in this form initiate the transport pasive of water to this apace and start to the production liquid pulmonary fetal. In the postnatal stage the elimination from liquid pulmonary depend to the activation from the enzima Na+K+ATP asa. The mechanisms by the what it self eliminate the liquid pulmonary to alveolar space, after, during, before to the born, involve aspects how, the gestation age, from of born and the participation from hormones, during the born. That not make in combo from they may retain and or change the compotition from the liquid pulmonary fetal any the newborn development edema pulmonary.*

**Key words:** Newborn, fetal lung liquid.

## INTRODUCCIÓN

El crecimiento normal intrauterino del pulmón, depende del balance entre la adecuada producción y el drenaje controlado del líquido pulmonar.<sup>1,2</sup>

En los pulmones, como en otros órganos, fluye constantemente líquido rico en proteínas, desde el torrente sanguíneo hasta el espacio intersticial y regresa al árbol vascular en forma directa a través del endotelio microvascular o por una red extensa de conductos linfáticos. El edema pulmonar surge cuando la salida de líquido desde la circulación pulmonar, excede la capacidad de eliminación hídrica de los linfáticos.<sup>3</sup>

En el recién nacido se observa insuficiencia respiratoria por exceso de agua y distribución anormal de proteínas en los pulmones; entre las alteraciones están el edema pulmonar posnatal (taquipnea transitoria) la enfermedad de membrana hialina, neumonía por estreptococo del grupo B, insuficiencia cardíaca congestiva, exceso de riego pulmonar por persistencia del conducto arterioso y displasia broncopulmonar.

## VOLUMEN PULMONAR

La producción del líquido pulmonar fetal (LPF) se realiza a partir del transporte activo de cloro plasmático con intercambio de bicarbonato en la dirección opuesta.<sup>4,30</sup> El LPF cruza la membrana endotelial microvascular, a una velocidad determinada por la pre-

\* Neonatología. Hospital General de México.

sión hidrostática y osmótica transmembranosa y la conductancia de la membrana permeable en el pulmón. El transporte iónico del epitelio pulmonar promueve los movimientos de agua y sodio mediante un mecanismo dependiente de la Na+K+ATPasa de la membrana basolateral, de los canales de cloro y sodio. Durante la vida fetal, existe una secreción activa de cloro y un movimiento paralelo de sodio a través del epitelio hacia el lumen del pulmón en desarrollo, que induce la acumulación de líquido en el espacio aéreo potencial.<sup>1,2</sup>

El transporte activo del ion cloro por el epitelio pulmonar genera una diferencia de potencial eléctrico, que hace que el líquido pase de la microcirculación, a través del intersticio a espacios aéreos potenciales del pulmón fetal a razón de 4 a 6 mL/kg de peso corporal/hora.<sup>5</sup> El volumen de LPF es de 20 a 30 mL/kg de peso corporal al final de la gestación a término, el rango de producción inicialmente es de 2 mL/kg, aumentando a 5 mL/kg en el feto a término.<sup>1,4,6-11</sup>

El oligohidramnios crónico está asociado con disminución del volumen del líquido pulmonar, rango de secreción del líquido pulmonar y flujo del líquido traqueal. En modelos con animales, la ligadura de la tráquea incrementa la presión intratorácica fetal y causa hiperplasia pulmonar; y tiene efecto contrario en hipoplasia pulmonar experimental, en entidades clínicas relevantes tales como el oligohidramnios y la hernia diafragmática congénita. Sin embargo, aunque la ligadura de la tráquea incrementa la proliferación celular, esto puede asociarse con disminución en la producción de surfactante.<sup>1,6,31</sup>

### SECRECIÓN DE LÍQUIDO PULMONAR POR EL FETO

A partir del periodo canalicular, los pulmones están llenos de líquido y no tienen función respiratoria,<sup>10,11</sup> reciben menos de 10% del gasto ventricular.<sup>12</sup> El LPF contiene una alta concentración de cloro 157 mEq/L, sodio 150 mEq/L, potasio 6.3 mEq/L y baja concentración de bicarbonato 2.8 mEq/L, proteínas 0.027 g/dL; a diferencia de las características químicas del líquido amniótico: Cloro 87 mEq/L, sodio 113 mEq/L, potasio 7.6 mEq/L, proteínas 0.1 g/dL.<sup>1,4,10,11</sup>

El LPF está en equilibrio con la PCO<sub>2</sub> del feto, el valor aproximado es de 45 mm Hg, dando como resultado un pH de 6 en el líquido pulmonar.<sup>10,11</sup>

La fuerza dominante para la secreción del líquido pulmonar es el flujo del ion cloro.

El volumen del LPF es regulado por la resistencia al flujo del líquido pulmonar a través de la vía aérea

superior y por la presencia de la actividad diafragmática asociada con los movimientos torácicos fetales sincronizados. Durante el trabajo de parto y el nacimiento, la secreción de líquido pulmonar cesa y comienza la reabsorción. La presencia de líquido pulmonar es importante para el desarrollo normal del pulmón. El drenaje crónico resulta en hipoplasia pulmonar, la restricción del líquido pulmonar en el embrión de rata afecta el crecimiento pulmonar, pero no el de los bronquios.<sup>6</sup>

### ELIMINACIÓN PRENATAL DE LÍQUIDO PULMONAR FETAL

La presión de la tráquea es mayor a la del líquido amniótico, por 2 mm Hg, lo que genera una alta resistencia y mantiene el LPF en el pulmón; en condiciones normales no deben combinarse estos líquidos, ya que se modificaría la composición química del LPF.<sup>10,11</sup> Durante el nacimiento, es necesario que se lleve a cabo un rápido movimiento del líquido en los pulmones, para lograr una transición adecuada a la vida extrauterina. Kitterman y colaboradores<sup>13</sup> observaron que la secreción de líquido y su paso a la tráquea en fetos de cordero, disminuían entre el segundo y tercer día, antes del inicio del trabajo de parto espontáneo.<sup>1</sup> La producción de líquido pulmonar cesa durante el trabajo de parto y el nacimiento, este efecto está mediado por catecolaminas y arginina vasopresina. El pulmón fetal incrementa su sensibilidad a la adrenalina, ayudando a la maduración pulmonar; esto es dependiente de la influencia hormonal, particularmente de T3 y de glucocorticoides. Enhorning y asociados<sup>4,14</sup> descubrieron que la administración de agonistas betaadrenérgicos, a conejas preñadas disminuía la cantidad de agua en los pulmones de los productos. Walters y Olver<sup>15</sup> demostraron que el goteo endovenoso de adrenalina o isoproterenol en fetos de corderos a finales de la gestación provocaban que se reabsorbiera el líquido de los espacios aéreos potenciales.

Lawson y colaboradores<sup>10,11,16</sup> confirmaron el efecto inhibitorio de la adrenalina en la secreción de líquido pulmonar fetal; y también observaron que dicha catecolamina aumentaba la concentración de material tensoactivo en el líquido en cuestión.<sup>1</sup> Las observaciones anteriores, sugieren que los agonistas betaadrenérgicos utilizados a menudo para inhibir el parto prematuro, también ayudan al feto, al disminuir el contenido hídrico del pulmón antes del nacimiento y de este modo hacen que dicho órgano muestre mayor estabilidad una vez en el medio extrauterino.

Perks y Cassin<sup>17</sup> señalaron que el goteo endovenoso de arginina vasopresina en fetos de cabras producían resorción de líquido en los espacios aéreos potenciales, exactamente como lo hace la adrenalina. Las concentraciones plasmáticas de vasopresina aumentan sustancialmente horas antes del nacimiento en fetos de corderos,<sup>18,19</sup> y las concentraciones de dichas hormonas son muy altas en el plasma obtenido de la sangre del cordón umbilical de lactantes humanos sometidos a trabajo de parto.<sup>20,21</sup> De manera semejante, las concentraciones plasmáticas de adrenalina aumentan en fetos de cordero en etapas tardías del parto, lo cual se acompaña de resorción de líquido desde los espacios aéreos potenciales, al intersticio pulmonar.<sup>22</sup> Por su parte, Brown reportó que el LPF se absorbe rápidamente antes del parto y se atribuye a las altas concentraciones de adrenalina en plasma.<sup>1</sup> En conejos y corderos, la disminución del agua pulmonar que se observa durante el parto es el resultado de la disminución en el volumen de líquido en los espacios aéreos potenciales, en relación con la cantidad de líquido en el intersticio pulmonar.<sup>23</sup> Los fetos sometidos a trabajo de parto muestran concentraciones de proteínas mayores en el plasma, que aquellos que nacen sin trabajo de parto. El incremento de la presión osmótica de las proteínas intravasculares facilita la absorción de agua en la circulación pulmonar. Los prematuros que nacen por cesárea, sin trabajo de parto, muestran concentraciones menores de proteínas en el plasma y menor cantidad de sangre con mayor cantidad de agua extravascular en los pulmones, que los fetos nacidos a término.<sup>24,33</sup>

Algunas observaciones experimentales indican que el óxido nítrico y el surfactante pueden ser moduladores importantes de la función pulmonar, durante y después del nacimiento, al inhibir la producción de líquido pulmonar, probablemente por diferentes mecanismos que aún no están claros.<sup>25,26,32</sup>

#### ELIMINACIÓN POSNATAL DE LÍQUIDO DE LOS PULMONES

El proceso de eliminación del LPF desde los pulmones continúa horas después de nacer el producto. En conejos hay una disminución uniforme en el contenido de agua pulmonar 30 a 60 minutos después del nacimiento.<sup>1</sup> Antes de comenzar la respiración, los espacios aéreos potenciales están llenos de líquido y muy poca cantidad de éste rodea grandes vasos sanguíneos y vías aéreas. Una vez que comienza la respiración, se genera una diferencia de presión transpulmonar, que infla los pulmones y desplaza el

líquido residual desde las unidades respiratorias terminales y lo hace pasar a espacios perivasculares distensibles alrededor de los grandes vasos pulmonares y vías aéreas, el paso y acumulación de líquido en los espacios de tejido conectivo, que están en puntos distantes a los sitios de intercambio de gases permiten contar con tiempo suficiente para que los vasos sanguíneos y linfáticos pulmonares más finos expulsen el agua residual. Unas seis horas después del nacimiento han desaparecido los cúmulos perivasculares de líquido.<sup>1</sup>

Cuando la presión transpulmonar hace pasar dicho líquido hacia el espacio intersticial, disminuye la concentración de proteínas en el tejido pulmonar y con ello incrementa la diferencia en la presión osmótica proteica entre el plasma y el líquido intersticial. Algunos autores concluyen que a través de los linfáticos se elimina alrededor de 40% del LPF que termina por ser vaciado en el sistema venoso sistémico. La respiración incrementa el flujo linfático, esto es menor en el cordero prematuro.<sup>1</sup>

Otra parte del LPF es expulsado de los pulmones por la alta presión vaginal durante el segundo periodo del trabajo de parto. La presión transpleural que infla los pulmones, desplaza el líquido al intersticio y reduce la presión hidráulica en la circulación pulmonar, lo que incrementa el flujo sanguíneo. Este incremento del área en la superficie vascular es efectiva para el intercambio del líquido, facilitando la absorción de agua dentro de la vasculatura pulmonar y establece la capacidad residual funcional.<sup>6</sup> Algunos experimentos, realizados en fetos de cordero<sup>27</sup> y animales adultos,<sup>28</sup> indican que el transporte activo de sodio por el epitelio pulmonar puede contribuir al paso de líquido de los espacios aéreos potenciales al intersticio de los pulmones, sitio en el que puede ser absorbido hacia la circulación. Existen estudios que sugieren que hay eventos asociados con el trabajo de parto que estimulan la actividad de la Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPasa en las células del epitelio celular y posiblemente contribuye a eliminar el líquido pulmonar, como sucede en los fetos de conejos durante el trabajo de parto. El estrés del nacimiento prematuro y la subsiguiente falla respiratoria se puede explicar por la deficiencia en el flujo de cationes en el epitelio celular pulmonar, lo que provoca retención de líquido pulmonar.<sup>1</sup> El número y la actividad de las bombas de sodio en el feto a término es hasta cuatro veces mayor que en el periodo fetal, lo que indica un incremento de la actividad después del nacimiento. Otros investigadores, han demostrado la presencia de abundante ARNm de las isoformas de alfa 1 y beta 1 de Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPasa en el

pulmón de fetos de rata que se incrementa justo antes del nacimiento. Otros estudios sugieren que los glucocorticoides pueden aumentar la cantidad de ARNm para Na+K+ATPasa en pulmón de feto de rata. Carlton y colaboradores indicaron que el surfactante bovino aumenta la actividad de la Na+K+ATPasa en la célula epitelial distal y reduce la formación de líquido pulmonar. La estabilidad alveolar después del nacimiento, promovida y regulada por el surfactante, ayuda a regular el equilibrio en el pulmón, por mecanismos que involucran el transporte de sodio a través del epitelio respiratorio.<sup>1,30</sup>

### APLICACIONES CLÍNICAS

**Condiciones que aumentan la presión microvascular pulmonar:** Insuficiencia cardíaca asociada con malformaciones congénitas o disfunción miocárdica, Administración excesiva de líquidos por vía intravenosa, flujo sanguíneo pulmonar elevado, disminución del lecho vascular pulmonar, hipoplasia pulmonar, fibrosis pulmonar, resección pulmonar, administración endovenosa de lípidos.<sup>29</sup>

**Condiciones que disminuyen la presión coloidoosmótica intravascular:** Parto prematuro, hidrops fetal, ingesta excesiva de líquidos y sodio, operación cesárea sin trabajo de parto, pérdida proteica renal o gastrointestinal, desnutrición.<sup>29</sup>

**Condiciones que pueden interferir con el drenaje linfático en el pulmón fetal:** Enfisema intersticial pulmonar, fibrosis pulmonar, obstrucción de la vena cava superior, hipertensión venosa sistémica, daño del endotelio microvascular o membrana capilar.<sup>29</sup>

**Condiciones que aumentan la permeabilidad microvascular a las proteínas en los pulmones:** Estreptococo beta hemolítico del grupo B, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, embolia pulmonar, exposición prolongada al oxígeno.<sup>29</sup>

**Condiciones asociadas con edema pulmonar neonatal:** Edema pulmonar persistente (reabsorción lenta de líquido pulmonar fetal), enfermedad de membrana hialina, neumonitis por Estreptococo beta hemolítico grupo B, síndrome de aspiración de meconio, insuficiencia cardíaca congestiva, malformación cardíaca congénita, disfunción miocárdica, persistencia de conducto arterioso, obstrucción de los linfáticos pulmonares, enfermedad pulmonar crónica debida a hiperoxia y ventilación mecánica.<sup>29</sup>

Los mecanismos mediante los cuales se elimina el líquido pulmonar en el momento del nacimiento involucran, además de la edad gestacional y vía de na-

cimiento, aspectos físicos y hormonales, que de no llevarse a cabo en forma adecuada pueden modificar la composición del LPF y el recién nacido puede desarrollar edema pulmonar. Las características físicas y químicas del LPF han sido difíciles de comprender, es por eso que gracias a los estudios realizados en su mayoría en animales de experimentación podemos darle hoy la importancia que tiene el LPF, no sólo en el aspecto funcional, sino también en el morfológico en el desarrollo del pulmón fetal.

Por eso se deberán realizar nuevas investigaciones, ya que el LPF tiene un papel muy importante en la génesis de los problemas respiratorios del recién nacido.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bland R. Formation of fetal lung liquid and its removal near birth. In: Polin and Fox. Fetal and Neonatal Physiology. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000; 1047-1054.
2. Amelina W. Innate host defense of the lung: Effects of lung-lining fluid pH. Lung 2004; 182: 297-317.
3. Bland R. Formación de edema en el neonato. Clin Perinatol 1982; 3: 593-611.
4. Brodsky D. Fetal respiration. Neonatology review. Philadelphia: Hanley and Belfus, 2003; 46-47.
5. Mescher E, Platzker A, Ballard P. Ontogeny of tracheal fluid pulmonary surfactant, and plasma corticoids in the fetal lamb. J Appl Physiol 1975; 39: 1017.
6. Greenough A. Pulmonary diseases of the newborn. In: Robertson R. Textbook of neonatology. New York, NY: Churchill Livingstone, 2000; 455-457.
7. Humphreys P. Pulmonary lymph flow and the uptake of liquid from the lungs of the lamb at the start of breathing. J Physiol 1967; 1: 193.
8. Normand I, Strang L. Passage of macromolecules between alveolar and interstitial spaces of fetal and newly ventilated lungs of the lamb. J Physiol 1970; 210: 151.
9. Normand I, Olver R. Permeability of lung capillaries and alveoli to non-electrolytes in the fetal lamb. J Physiol 1971; 219: 303.
10. Jobe AH. Fetal lung development, tests for maturation, induction of maturation, and treatment. In: Creasy Resnik. Maternal-fetal medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999; 404-422.
11. Fanaroff A, Martin R. The respiratory system. Neonatal-perinatal medicine. Philadelphia, PA: Mosby, 1992; 783-789.
12. Rudolph A, Heymann M. Circulatory changes during growth in the fetal lamb. Circ Res 1970; 26: 289.
13. Kitterman J, Ballard P, Clements J. Tracheal fluid in fetal lambs: Spontaneous decrease prior to birth. J Appl Physiol 1979; 47: 985.
14. Enhorn G, Chamberlain D. Isoxsuprine-induced release of pulmonary surfactant in the rabbit fetus. Am J Obstet Gynecol 1977; 129: 197.
15. Walters D, Olver R. The role of catecholamines in lung liquid absorption at birth. Pediatr Res 1978; 12: 239.
16. Lawson E, Brown E. The effect of epinephrine on tracheal fluid flow and surfactant efflux in fetal sheep. Am Rev Respir Dis 1978; 118: 1023.

17. Perks AC. The effects of arginine vasopressin and other factors on the production of lung fluid in fetal goats. *Chest* 1982; 81 (suppl): 63.
18. Alexander D, Bashore R. Maternal and fetal arginine vasopressin in the chronically catheterized sheep. *Biol Neonate* 1974; 25: 242.
19. Stark R, Daniel S. Arginine vasopressin during gestation and parturition in the sheep fetus. *Biol Neonate* 1979; 35: 235.
20. Chard T, Boyd N. The release of oxytocin and vasopressin by the human fetus during labor. *Nature* 1971; 234: 352.
21. Polin R, Husain M. High vasopressin concentrations in human umbilical cord blood. *J Perinat Med* 1977; 5: 114.
22. Brown M, Olver R. Effect of adrenaline infusion and of spontaneous labour on lung liquid secretion and absorption in the fetal lamb (abstract). *J Physiol* 1981; 313: 13.
23. Bland R, Hansen T. Lung fluid balance in lambs before and after birth. *J Appl Physiol* 1982; 53: 992.
24. Hall J, Haberkern C. Lung blood and water content of pre-term and term rabbits (abstract). *Clin Resp* 1980; 28: 122.
25. Cummings JJ, Wang H. Nitric oxide induced reduction in fetal lung liquid does not depend on Na<sup>+</sup> reabsorption (abstract). *Pediatr Res* 1995; 37: 329.
26. Carlton DP. Surfactant alters lung liquid production and epithelial ion transport in fetal sheep (abstract). *Pediatr Res* 1996; 39: 327.
27. Olver R, Ramsden C, Strang L. Adrenaline induced changes in net lung liquid volume flow across the pulmonary epithelium of the fetal lamb: Evidence for active sodium transport (abstract). *J Physiol* 1981; 316: 55.
28. Matthay M, Landolt C. Differential liquid and protein clearance from the alveoli of anesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1982; 53: 96.
29. Bland R. Balance de líquido pulmonar y edema del pulmón neonatal. En: Sola A. *Cuidados especiales del feto y el recién nacido*. Buenos Aires: Científica Interamericana, 2001; 933-946.
30. Lucky J, Douglas C. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006; 30: 34-43.
31. Davey M, Hedrick H. Pulmonary epithelial liquid absorption, expressed in relation to alveolar surface area, is reduced in fetal lambs following in utero tracheal occlusion. *Pediatric Pulmonary* 2002; 34: 278-286.
32. Cummings JJ. Nitric oxide decreases lung liquid production in fetal lambs. *J Appl Physiol* 1997; 83: 1538-1544.
33. Bader D, Riskin A. Breathing in term infants delivered by caesarean section. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1216-1220.

*Correspondencia:*

**Dr. Luis Paulino Islas Domínguez**  
Hospital General de México  
Dr. Balmis 148  
Col. Doctores  
06720 México, D.F.  
Tel: 59 99 61 33, exts. 1076 y 1079  
E-mail: luigui\_neonato@hotmail.com

