

Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria

## Después de medio siglo de estudio del sistema surfactante pulmonar

*Dra. María del Carmen Travieso Novelles*

### RESUMEN

Se examinó la historia y el estado actual del conocimiento sobre el sistema surfactante pulmonar endógeno, enfatizando en la composición bioquímica y sus funciones biológicas al nivel pulmonar; así como en las fuentes y vías de obtención de los surfactantes exógenos; algunos productos que han logrado introducirse con éxito en la práctica clínica y otros que están en fases avanzadas de su ciclo de obtención y evaluación. Aborda las metas de la investigación en este campo.

*Palabras clave:* Surfactante pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, fosfolípidos, proteínas surfactantes.

A pesar de que los primeros informes preliminares sobre la existencia del surfactante pulmonar se remontan a la segunda década del siglo pasado,<sup>1</sup> en la actualidad se considera que la era exitosa de estas investigaciones comienza hace aproximadamente 50 años desde que *Pattle* en 1955 y *Clements* en 1956, reportaron la existencia de una sustancia en el pulmón capaz de disminuir la tensión superficial, denominada surfactante pulmonar,<sup>2,3</sup> y *Avery* y *Meal* 3 años después señalaron que el déficit de esta sustancia era la causa fundamental del *síndrome de deficiencia respiratoria neonatal* (SDRN).<sup>4</sup> Desde entonces, crecientes han sido las investigaciones en el campo de los surfactantes pulmonares que ocasionaron una revolución en el tratamiento de esta y otras afecciones respiratorias graves.

Pretender escribir y resumir todos los resultados que se han obtenido en las diferentes líneas de investigación en las cuales se han dividido las búsquedas en este fascinante campo de la ciencia, es bien difícil, pero se puede considerar oportuno, transcurrido este tiempo, realizar un paréntesis para resaltar algunos de los resultados más importantes que hoy conforman el gran arsenal informativo relacionado con los surfactantes pulmonares.

### DESARROLLO

#### 1. Características generales del surfactante pulmonar endógeno.

##### a) Composición bioquímica.

El surfactante pulmonar es una mezcla compleja, de naturaleza heterogénea, la cual se encuentra recubriendo el epitelio alveolar y su propiedad fundamental es estabilizar los alvéolos pulmonares, al formar una monocapa capaz de reducir la tensión superficial, de

forma dependiente del área en la interfase aire-líquido de estas estructuras que constituyen las denominadas vías aéreas terminales.<sup>5</sup>

En varios trabajos se ha demostrado que las características fundamentales de la composición bioquímica del surfactante pulmonar natural están conservadas, en gran medida, en diferentes especies estudiadas como son: hombre, rata, oveja, pollo, conejo, y otros, y difiere de la composición fosfolipídica de otros órganos.<sup>6,7</sup>

Este sistema presenta una composición bioquímica aproximadamente de 90 % de lípidos, donde predominan los fosfolípidos (80 %), entre los cuales los componentes más abundantes son la fosfatidilcolina disaturada (DPPC) y el fosfatidilglicerol (PG);<sup>8</sup> de 10 % de proteínas, entre las que están las proteínas surfactantes A (SP-A), B (SP-B), C (SP-C) y D (SPD), así como algunas proteínas contaminantes como la albúmina.<sup>6</sup>

Al nivel del surfactante natural, también hay presencia de componentes grasos como los acilglicéridos y el ácido palmítico,<sup>6,9,10</sup> que no siempre son considerados indeseables porque mejoran algunas propiedades del surfactante, ejemplo de ello es que estas sustancias han sido utilizadas para enriquecer a diversos surfactantes naturales como el desarrollado en Japón conocido como *Surfacten* (surfactante TA, Tokyo Tanabe, Tokyo) y su variante americana *Survanta* (Beractant, Ross Laboratorio, Columbus, Ohio), y otros artificiales como el *Exosurf* que contiene al ácido palmítico en forma de palmitato de colfoscerilo, y el *Venticute* que lo contiene en 2 %, <sup>11,12</sup> a pesar de que el rápido metabolismo del ácido palmítico en el pulmón determina que este no contribuya por mucho tiempo al mejoramiento de la capacidad tensoactiva del surfactante *in vivo*, al menos de forma directa. La presencia de colesterol en proporciones mayores que 10 % actúa como un inhibidor de la actividad surfactante.<sup>13</sup>

La DPPC constituye de 70 a 75 % de la fracción de fosfatidilcolina en el lavado broncoalveolar y en cuerpos lamelares,<sup>14</sup> conformando el principal componente del sistema surfactante pulmonar, a la cual se le atribuye la propiedad de alcanzar bajas tensiones superficiales.<sup>15</sup> Hace unos años se demostró la implicación de los ácidos grasos saturados de la DPPC con un efecto protector contra el daño pulmonar causado por especies reactivas de oxígeno.<sup>16</sup>

Para que la DPPC alcance la interfase aire-líquido, donde realiza su función, es necesario la presencia de lípidos y otras sustancias que faciliten su rápida adsorción y distribución como una monocapa, sin interferir en su habilidad de disminuir la tensión superficial a valores cercanos a cero en la compresión.<sup>17</sup> Se conoce que los fosfolípidos aniónicos como el fosfatidilinositol (PI) y fosfatidilglicerol (PG), y las proteínas asociadas al surfactante, contribuyen a ese objetivo. La temperatura de transición del estado gel cristalino al estado líquido para la DPPC es elevada (41 °C) comparada con la del resto de los fosfolípidos del surfactante, debido precisamente a la rigidez que le confiere la presencia de los 2 ácidos grasos saturados.<sup>18</sup> Esto significa que a la temperatura corporal la DPPC se encuentra en estado gel cristalino, lo cual determina la capacidad de alcanzar muy bajas tensiones superficiales cuando este fosfolípido se incorpora a la interfase.

Del surfactante pulmonar se han aislado otros componentes fosfolipídicos que constituyen contaminantes procedentes de las biomembranas, como la esfingomielinina (SM) y la fosfatidiletanolamina (PE);<sup>8</sup> así como la lisofosfatidilcolina (LPC), producto

de degradación hidrolítica de la fosfatidilcolina. Esta es tóxica a niveles superiores a los 10 mg/kg de peso, por provocar la inactivación del surfactante, la inestabilidad de la membrana celular y aumentar la permeabilidad alveolar; por lo que es un elemento poco deseado en las preparaciones de surfactantes pulmonares.<sup>19</sup> Hoy día continúan los estudios para esclarecer los mecanismos de inhibición de la actividad surfactante. Hace algunos años se demostró el efecto inhibitorio de las especies reactivas de oxígeno sobre la función surfactante (Anderson S, Kheiter A, Merrit TA. *Oxidative inactivation of surfactants*. 1999).

En el caso del surfactante pulmonar, las propiedades polimórficas de los lípidos también están influenciadas por la presencia de proteínas; las cuales alteran de forma importante la capacidad de adsorción de los lípidos a la interfase.<sup>20</sup> Actualmente se conoce la secuencia aminoacídica de 3 proteínas asociadas al surfactante: la glicoproteína hidrosoluble SP-A, y las proteínas hidrofóbicas SP-B y SP-C. También se ha descubierto hace algunos años la proteína surfactante hidrofílica SP-D.<sup>10</sup> Estas proteínas se diferencian entre sí, sobre todo, por su tamaño, hidrofobicidad y función. Aunque sus funciones específicas están aún en estudio, contribuyen a las propiedades biofísicas y a la función de regulación metabólica del surfactante endógeno.

Las proteínas del sistema surfactante hidrosolubles (SP-A y SP-D) son consideradas como constituyentes importantes del sistema de defensa pulmonar, sin embargo, se ha demostrado que estas proteínas no tienen un efecto fisiológico inmediato sobre la actividad tensoactiva. Varios autores han citado dentro de las funciones asociadas a la SP-A: la participación en la formación de la mielina tubular y de la capa superficial enriquecida en fosfolípidos, la regulación de la secreción de surfactante y de su eliminación del espacio alveolar, la regulación de la actividad de los macrófagos alveolares, la resistencia a la entrada de proteínas desde el plasma al alvéolo, la disminución del efecto inhibitorio de estas proteínas, así como la participación en los mecanismos de defensa pulmonar.<sup>21</sup>

La necesidad de la SP-A para la formación de la mielina tubular y la relación de la mielina con un rápido envío de fosfolípidos a la interfase, hacen suponer un efecto de la SP-A en las características tensoactivas del surfactante; específicamente, en facilitar la adsorción a la interfase, aumentar la resistencia a la inhibición por proteínas y la resistencia del surfactante a la inhibición causada por aminoácidos catiónicos.<sup>22</sup>

Se ha demostrado que la SP-A produce una disminución de la tensión superficial mínima y máxima de forma calcio dependiente, porque este ion es necesario para la agregación de los fosfolípidos y para el efecto tensoactivo de la SP-A.<sup>23</sup> Actualmente esta proteína ha adquirido gran interés en la comunidad científica por sus funciones en la defensa pulmonar.<sup>24</sup>

Aunque la SP-B y la SP-C constituyen solo alrededor de 1 % de la composición en peso del surfactante pulmonar, se ha comprobado la importancia de su contribución a las propiedades tensoactivas, específicamente, en facilitar la adsorción de los fosfolípidos a la interfase, y en aumentar la resistencia a la inhibición del surfactante pulmonar frente a proteínas plasmáticas. Es posible que ambos efectos se deban a la propiedad de aumentar la capacidad de los lípidos para incorporarse a la interfase aire-líquido, de manera que el surfactante compita de forma más eficaz que otras proteínas inhibitorias, por alcanzar la superficie.<sup>25</sup>

La SP-B, considerada actualmente la proteína del sistema surfactante más importante, puede remover de forma selectiva, especies de lípidos aniónicos e insaturados de la película formada por fosfolípidos en la superficie alveolar, comprobándose *in vitro* que en la unión DPPC/ PG/ SP-B, esta última promueve la adsorción de la DPPC durante la formación de la monocapa y la salida del PG durante la compresión.<sup>26</sup> En estudios se ha demostrado que la deficiencia de esta proteína causa dificultad respiratoria letal, y si esta falta es causada por ausencia del gen involucrado en su síntesis, no hay posibilidades de vida. Esta deficiencia es la causa de la proteinosis alveolar pulmonar congénita, que es una enfermedad respiratoria familiar, la cual se presenta en niños recién nacidos a término. Hoy día se conoce que la deficiencia hereditaria de SP-B es una alteración autosómica poco frecuente, la cual produce en los niños afectados síntomas similares al SDRN pero que provocan la muerte a una edad promedio de 3 meses, y no manifiestan respuesta frente a la terapia de reemplazo con surfactantes exógenos.<sup>27</sup>

La SP-C acelera la adsorción de fosfolípidos en la monocapa de la interfase aire-líquido. La humana es una de las proteínas más hidrófobas que se conocen, cuenta con unos 32-35 aminoácidos y un tamaño molecular de 3-6 kDa.<sup>28</sup>

La SP-D es la proteína más recientemente conocida de las asociadas al sistema surfactante pulmonar. Aún no está definido del todo cuál es su papel en este sistema. Se le atribuye, a esta proteína, la función de participar en el mecanismo de defensa pulmonar.<sup>24</sup> Hoy día se considera que la SP-D está en la primera línea de defensa contra una amplia variedad de patógenos potenciales, los que incluyen virus, bacterias y hongos.

#### b) Función y uso.

Se plantea que dentro de las propiedades biofísicas del sistema surfactante pulmonar están: la capacidad de adsorción de la subfase a la interfase; la capacidad de disminuir la tensión superficial efectiva durante la compresión dinámica; y de reexpandirse luego del colapso de la monocapa al final de la compresión dinámica; así como la capacidad de variar la tensión superficial durante la compresión y expansión dinámica.<sup>29</sup> Este autor relaciona esas propiedades con los efectos biológicos de disminuir el trabajo respiratorio, aumentar la estabilidad alveolar, contrarrestar el edema pulmonar y permitir un reclutamiento alveolar más uniforme durante la inspiración.

Para desarrollar su función los componentes del surfactante deben ser sintetizados en el retículo endoplasmático de los neumocitos tipo II, procesados y empaquetados dentro de los cuerpos lamelares donde son almacenados en forma de bicapa. Los cuerpos lamelares son secretados en la hipofase alveolar y reorganizados para formar una monocapa activa.<sup>15</sup>

Debido al importante papel que desempeña todo este sistema en la fisiología pulmonar, su disfunción es causa de importantes trastornos. Esta puede producirse por causas primarias, como el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (SDRN), que ocurre en niños prematuros por la incapacidad de los neumocitos tipo II de sintetizar los componentes del surfactante, lo cual constituye una causa importante de mortalidad y morbilidad neonatal, incluso en países desarrollados.<sup>30,12</sup> Otra causa secundaria de disfunción del sistema surfactante pulmonar se manifiesta en el *síndrome de dificultad*

*respiratoria aguda* (SDRA), que se caracteriza por una severa hipoxemia arterial, provocada por diversos factores como son la falta de componentes activos o cambio en sus proporciones debido a la disminución de su síntesis o liberación; inhibición de la función del surfactante por la entrada de proteínas plasmáticas;<sup>31</sup> daño o inhibición de componentes del surfactante por mediadores de la inflamación como proteasas, agentes oxidantes y otros lípidos como lisofosfatidilcolina.<sup>11,16</sup> Se plantea que el SDRA no se manifiesta por un déficit inicial de tensoactivo, sino como consecuencia de algún otro proceso que lesiona el pulmón y provoca una alteración en su función surfactante.

Es por ello, que en los últimos años el surfactante exógeno se ha convertido, junto a otras medidas terapéuticas, en un medicamento importante en el tratamiento de diversas afecciones como el SDRN, SDRA, neumonía, asma bronquial, asfixia del neonato, así como en la terapia del síndrome de aspiración del meconio,<sup>32</sup> por lo que la eficacia comprobada de este tipo de preparación ha ocasionado un incremento de las investigaciones para la búsqueda de nuevos medicamentos.

## 2. Surfactantes pulmonares exógenos

### a) Fuentes de obtención y métodos de extracción.

A través de los años se ha estado trabajando en la obtención de surfactantes naturales extraídos de fuentes bovinas y porcinas, entre otras fuentes naturales, así como surfactantes artificiales.

Los métodos de preparación de los naturales se basan en la obtención del extracto lipídico del surfactante natural de diferentes especies, pero los procedimientos y las fuentes varían dando lugar a surfactantes con diversas composiciones bioquímicas, aunque todos contienen cantidades considerables de DPPC y proteínas hidrófobas.

El surfactante natural puede ser obtenido por extracción del contenido del saco pulmonar con soluciones electrolíticas,<sup>33</sup> lo que se conoce como lavado pulmonar; o por el procesamiento de los pulmones enteros, los cuales son triturados y el surfactante es extraído entonces con soluciones electrolíticas.<sup>34-36</sup>

Durante la década de los setenta se sentaron las bases para la utilización del surfactante natural en la terapia de reemplazo para el tratamiento efectivo del SDRN,<sup>37</sup> pero los surfactantes obtenidos perdían su actividad durante la esterilización por calor y tenían el inconveniente de contener proteínas contaminantes, lo cual elevaba su carácter antigénico.<sup>38</sup>

Un paso importante fue dado por *Fujiwara* y otros en 1980, quienes obtuvieron mediante la extracción con solventes orgánicos, el primer surfactante pulmonar (origen bovino), lo cual dio lugar a una preparación que solo contenía fosfolípidos, lípidos neutros y las proteínas hidrófobas asociados al surfactante.<sup>39</sup>

El método de obtención por lavado pulmonar tiene la ventaja de ser sencillo y el material de partida está poco contaminado con otros lípidos que no tienen acción surfactante, tal es el caso de varios surfactantes como: *Surfacen*, *Infasurf* y *Alveofact*. Cuando el surfactante es obtenido a partir de pulmones triturados, es necesario un proceso de purificación más riguroso, porque el material original tiene un mayor

contenido de fosfolípidos de membranas y consecuentemente menor concentración relativa de DPPC. Este es el caso del surfactante, mencionado antes, desarrollado en Japón, *Surfacten* (Tokyo Tanabe) y que a continuación fue probado y aprobado su uso en los EE. UU. como *Survanta* (Abbot). En esta patente, el método de obtención se basa en la lixiviación de los pulmones triturados con solución salina a bajas temperaturas por 30-120 min, seguido de una filtración a presión y 2 etapas de centrifugación, después el sedimento obtenido se concentra o seca mediante liofilización para precipitarlo con acetona fría durante 30-60 min; la suspensión se filtra y el material insoluble se extrae con mezcla cloroformo-metanol (2:1), el extracto rico en surfactante se seca y se diluye en agua estéril y se le adiciona DPPC, ácido palmítico y triglicéridos.<sup>34</sup>

Otro surfactante obtenido de pulmones triturados enteros, en este caso de cerdos, es el *Curosurf*, que después de la separación por centrifugación y la extracción con mezcla cloroformo-metanol (2:1), utilizan una etapa de separación cromatográfica para la eliminación de los lípidos neutros, en una columna de fase reversa LIPIDEX- 500 con el fin de elevar el constituyente fosfolipídico.<sup>35</sup> Este método de purificación tiene el inconveniente de que a gran escala consume grandes cantidades de solventes orgánicos clorados, a pesar de lo cual no logra elevar el contenido de DPPC que es bajo (33 %).

La extracción con fluidos supercríticos es un método alternativo y efectivo para la purificación de sustancias naturales, entre ellos, el surfactante pulmonar. Este método se ha empleado para la purificación de surfactante pulmonar porcino; con el cual se obtiene una composición bioquímica adecuada y se reduce considerablemente el consumo de solventes orgánicos.<sup>40</sup> Este método tiene la desventaja de que es necesario altas presiones (180-300 atmósferas), por lo que requiere de un equipamiento que permita ese régimen de presiones.

Con el objetivo de evadir las extracciones y contaminaciones durante los procedimientos de preparación, y por las dificultades con las materias primas fundamentales de origen animal, se han desarrollado surfactantes artificiales, como por ejemplo Exosurf, ALEC, los cuales han tratado de sustituir a los naturales, aunque hasta el momento no lo han logrado, debido a que la respuesta clínica al tratamiento con surfactantes naturales que contienen las proteínas hidrófobas SP-B y SP-C es mucho más rápida que cuando se realiza el tratamiento con surfactantes artificiales que no las contienen.<sup>9,28</sup>

#### b) Surfactantes introducidos con éxito en la clínica y en fase de I - D

En la actualidad el surfactante pulmonar exógeno es reconocido como una categoría terapéutica, además, es un medicamento moderno que hasta hace unos años solo se producía y comercializaba por grandes compañías (Glaxo-Wellcome, Chiesi, Tokyo Tanabe, Discovery laboratorios, etc.), en los 3 principales mercados farmacéuticos mundiales: América del Norte, Europa y Japón; recientemente se ha reportado la investigación de nuevos productos en México y Brasil (Arças RM, Chia CY, Proença RS, Reyes MA, Lyra JC, Cicaroni MA, et al. Effects of a new porcine surfactant produced by butantan institute, Sao Paulo. Brazil, over the respiratory mechanical properties, in preterm rabbits. Experimental Research Unit, Department of Pediatrics, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil. 2002).

Como se había explicado, los primeros resultados en la obtención de un medicamento surfactante pulmonar fueron los reportados por *Fujiwara* (1980). Este producto fue probado en la clínica con éxito, constituyendo el primer surfactante exógeno de eficacia comprobada, conocido como *TA* o *Surfacten*.<sup>39</sup> Después de los resultados obtenidos con el *TA*, se desarrollaron otros surfactantes naturales heterólogos a partir de las especies bovinas y porcinas (*Survanta*, *Curosurf*, *Alveofact*, *CLSE*), reportándose numerosos trabajos que confirman sus eficacias en el tratamiento del SDRN.<sup>11</sup>

Dentro de los naturales el *Survanta* o *Beractant* (surfactante natural modificado), aprobado por la FDA 1991 y comercializado por *Ross laboratories*, es considerado como el estándar en la terapia surfactante, que consiste en un extracto de pulmón bovino que contiene fundamentalmente fosfolípidos (50-60 % de los PL totales aparecen como DPPC), además contiene 0,5-2,5 % de proteínas lipofílicas (SP-B, SP-C), y no contiene SP-A ni preservos. Este surfactante se obtiene mediante una extracción con cloroformo del tejido pulmonar bovino triturado, seguido de una reducción del colesterol (usando etilacetato), posterior adición de DPPC, ácido palmítico y tripalmitina. El extracto bovino de surfactante es esterilizado en autoclave y almacenado con N<sub>2</sub> a - 20 °C, durante 6 meses.<sup>41</sup>

Otro surfactante natural es el *Curosurf* (surfactante natural no modificado), comercializado por *Chiesi Farmaceutici, Pharma Italy*, es obtenido de pulmón de cerdo, compuesto fundamentalmente por fosfolípidos y las proteínas lipofílicas (SP-B, SP-C), no contiene SP-A ni preservos. Se obtiene mediante extracción con cloroformo metanol a partir del pulmón triturado y purificado por cromatografía líquida para eliminar los lípidos neutros.<sup>42</sup>

El *Infasurf* o *Calfactant* (surfactante natural sin modificar) está compuesto por un extracto surfactante de pulmón de ternero que contiene sobre todo fosfolípidos, lípidos neutros y proteínas SP-B y SP-C, no contiene preservos. Se obtiene mediante extracción con cloroformo/metanol a partir del lavado pulmonar. Otros surfactantes naturales comercializados minoritariamente en la actualidad son el *Natsurf* (Boehringer Ingelheim SA), y el *Babyfact B* que es un surfactante pulmonar bovino modificado con una composición de 30 mg de fosfolípidos totales, NaCl 9 mg, y agua para inyección.<sup>42</sup> El *Alveofact* es otro surfactante ampliamente utilizado en Alemania, obtenido por extracción con cloroformo/metanol del lavado de pulmones bovinos.

Para el tratamiento del SDRN en Cuba fue elaborado un surfactante natural obtenido del extracto lipídico de lavado pulmonar porcino llamado SURFACEN.<sup>33</sup> Este producto ha demostrado su efectividad y eficacia en los estudios clínicos realizados en Cuba, Chile y México.

El *SURFACEN* reúne las características bioquímicas generales de los surfactantes naturales heterólogos empleados en la clínica,<sup>33</sup> como son un alto contenido de fosfatidilcolina y la presencia de las proteínas hidrófobas SP-B y SP-C. Su composición bioquímica se caracteriza, además, por un elevado contenido de fosfolípidos aniónicos comparado con otros surfactantes, con predominio de fosfatidilinositol sobre fosfatidilglicerol, además, también presenta fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, esfingomiélna y bajas concentraciones de lisofosfatidilcolina.<sup>33</sup> Este surfactante disminuye de forma efectiva la tensión superficial mínima, tiene la capacidad de adsorción y redistribución en la interfase y es capaz de variar la tensión superficial en

función del área, lo que permite un buen volumen de expansión y retención de aire durante la deflacción.

Este producto da lugar a nuevas perspectivas de investigación en otras enfermedades como es el caso del SDRA, aspiraciones meconiales, asma, trasplante pulmonar, neumonías, entre otros.

A pesar de la alta eficacia demostrada durante años por los surfactantes exógenos naturales, estos no han logrado satisfacer la demanda del mercado mundial, entre otras razones por la limitada disponibilidad de las materias primas de origen animal, que cumplan con los altos requisitos para la producción de medicamentos para uso humano, administrados por vías de alta complejidad (instilación endotraqueal fundamentalmente); por lo que la mayoría de estos productos se fabrican en la forma farmacéutica de suspensión o liofilizados, en ambos casos estériles y libres de pirógenos. Esto, unido a los altos costos de producción, ha ocasionado la búsqueda de variantes productivas que han resultado en productos artificiales o sintéticos más simples desde el punto de vista de su obtención y evaluación.

Entre estos surfactantes artificiales se destaca el *Exosurf* (surfactante sin proteínas) inventado por *John Clements*; fue el primer surfactante aprobado para uso clínico en los EE. UU., comercializado por *Lab. Glaxo-wellcome*,<sup>12</sup> con una composición de palmitato de colfoscerilo 108 mg y NaCl 18,4 mg/vial, sin preservos, y cada mL contiene: 13,5 mg DPPC, 1,5 mg alcohol cetílico y 1 mg de tiloxapol.

Otro surfactante artificial que ha abierto nuevas perspectivas en este campo es el *KL4*, compuesto por DPPC, palmitoil-oleoyl fosfatidilglicerol, y el ácido palmítico combinados con un péptido sintético de 21 aminoácidos que simula las características estructurales de la SP-B, donde subunidades repetidas de 1 lysina y 4 leucinas forman una hélice anfipática.

También se conoce el *Venticute* patentado por *Altana Pharma AG* (Alemania) que es un surfactante artificial con SP-C recombinante (2 %), y que además contiene DPPC, PG y ácido palmítico.<sup>12</sup>

Existen evidencias de que estos surfactantes artificiales aunque están empleándose en la clínica (*Exosurf*) o en fases avanzadas de ensayos clínicos (*KL4*), no han demostrado superioridad sobre los naturales.<sup>42,12</sup>

### 3. Perspectivas futuras.

Este período de estudio, en cuyo resumen se ha obviado lo referente al gran desarrollo analítico y al despliegue de modelos experimentales *in vivo* e *in vitro*, solo ha constituido el inicio de un infinito e interesante camino que cada vez se diversifica más.

En la actualidad continúan los estudios básicos sobre las funciones y los mecanismos de acción de los componentes del surfactante y su relación con el desarrollo de las diversas enfermedades del sistema respiratorio; en la búsqueda de moléculas sintéticas análogas de algunos fosfolípidos y proteínas del sistema surfactante pulmonar con ayuda de las herramientas de la biología molecular, la informática, la genómica, proteómica, entre otras; en la búsqueda de nuevos métodos de obtención y purificación más factibles, así



como en el desarrollo de nuevos métodos analíticos y modelos experimentales específicos. Otra vertiente de investigación relativamente nueva en este campo está encaminada a la obtención de nuevos productos con esta actividad y que sean más resistentes a la inactivación por sustancias que conviven en los espacios alveolares (meconio, lípidos, suero, etc.), así como que proporcionen mayor resistencia a la inactivación por fosfolipasas que fundamente el uso de dosis más bajas para el tratamiento del SDRA, y en otras afecciones respiratorias graves.

## **After half a century of studying the pulmonary surfactant system**

### **SUMMARY**

The history and present state of the knowledge about the endogenous pulmonary surfactant system was examined, making emphasis on the biochemical composition and its biological functions at the lung level, as well as on the sources and ways of obtention of the exogenous surfactants, on some products that have been successfully introduced into the medical practice and on others that are at advanced stages of their cycle of obtention and evaluation. It also approaches the goals of research in this field.

*Key words:* Pulmonary surfactant, respiratory distress syndrome of the newborn, phospholipids, surfactant proteins

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Neegard KV. Neve auffassungen uber linen grundbegriff der Atemmechanick. Der retraktioonskraft der lunge, abhanging von der oberflachenspannung in den alveolen. Z Gesamte Exp Med 1929;66.
2. Pattle RE. Properties, function and origin of the alveolar lining layer. Nature 1955;175:1125-6.
3. Clements JA. Dependence of pressure-volume characteristics of lungs on lungs on intrinsic surface-active material. Am J Physiol 1956;187-592.
4. Avery ME, Meal J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. Am J Dis Child 1959;97:519-23.
5. Rauprich P, Moller O, Walter G, Herting E, Robertson B. Influence of modified natural or synthetic surfactant preparations on growth of bacteria causing infections in the neonatal period. Clin Diagnostic Lab Immunol 2000;7:817-22.
6. Cockshutt AM, Absolom DR, Posmayer F. The role of palmitic acid in pulmonary surfactant: enhancement of surface activity and prevention of inhibition by blood proteins. Biochem Biophys Acta 1991;1085:248-56.
7. Daniels CB, Orgeig S, Smits AW. The evolution of the vertebrate pulmonary surfactant system. Physiol Zool 1995;68:539-66.
8. Holm BA, Kopur P, Irish MS, Click PL. Physiology and pathophysiology of lung development. J Obstetr Gynaecology 1997;17:519-27.
9. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. New Eng J Med 1993;328:861-8.
10. Clements JA, Avery ME. Lung Surfactant and Neonatal Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:59-66.
11. Taeusch HW, Karen LU, Daniela RS. Improving pulmonary surfactants. Acta Pharmacol Sin 2002;4083:11-5.
12. Robertson B, Johansson J, Curstedt T. Synthetic surfactants to treat neonatal lung disease. Molecular Med Today 2000;6:119- 24.
13. Yu SH, Possmayer F. Effect of pulmonary surfactant protein A (SP-A) and calcium on the adsorption the cholesterol and film stability. Biochem Biophys Acta 1994;1211:350-8.

14. Holm BA, Wang Z, Egan EA, Notter RH. Content of dipalmitoylphosphatidylcholine in lung surfactant: ramifications for surface activity. *Pediatr Res* 1996;39(5):805-11.
15. Van Golde LM. Pulmonary surfactant system. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140(5):236-40.
16. Rudiger M, Haupt R, Wauer RR, Rustoco B. Development of pulmonary lipophilic antioxidants and peroxidizable lipids during lung maturation. *Am J Perinatol* 1998;15(5):329-33.
17. Perkins WR, Dause RB, Parente RA, Minkey SR, Neuman KC, Gruner SM, et al. Role of lipid polymorphism in pulmonary surfactant. *Science* 1996;273(5273):330-2.
18. Goerke J, González J. Temperature dependence of dipalmitoyl phosphatidylcholine monolayer stability. *J Appl Physiol* 1981;63:1979-86.
19. Grossmann G, Tashiro K, Kobayaski T, Suzuki Y, Matsumoto Y, Waseda Y, et al. Experimental neonatal respiratory failure induced by lysophosphatidylcholine: effect of surfactant treatment. *J Appl Physiol* 1999;86(6):33-40.
20. Possmayer F. Biophysical activities of pulmonary surfactant in fetal and neonatal physiology. RA Polin, W Fox eds. Philadelphia:WB Saunders Co. 1991; p.949-62.
21. Kuroki Y, Shiratori M, Ogasawara Y, Hattori A, Tsunazawa W, Honma T, et al. Interaction of phospholipids liposomes with plasma membrane isolated from alveolar type II cells: effect of pulmonary surfactant protein A. *Biochim Biophys Acta* 1996;1281(1):53-9.
22. Poulain FR, Nir S, Hawgood S. Kinetics of phospholipid membrane fusion induced by surfactant apoproteins A and B. *Biochim Biophys Acta* 1996;1278(2):169-75.
23. Ruano ML, Pérez JY, Casal C. Comparison of lipid aggregation and self-aggregation activities of pulmonary surfactant-associated protein A. *Biochem J* 1996;313:683-9.
24. Eggleton P, Reid KB. Lung surfactant proteins involved in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1999;11(1):28-33.
25. Wang Z, Gurel O, Baatz J, Notter RH. Acylation of pulmonary surfactant protein C is required for its optimal surface active interactions with phospholipids. *J Biol Chem* 1996;271(32):19104-9.
26. Quanbar R, Cheng F, Possmayer F, Schurch. The surface-associated surfactant protein C in surfactant film formation and stability. *Am J Physiol* 1996;271:L572-L580.
27. Noguee LM, Garnier G, Dietz HC, Singer L, Murphy AM, de Mello DE, et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest* 1994;93:1860-3.
28. Johansson J, Curstedt T, Robertson B. The protein of the surfactant system. *Eur Respir J* 1994;7:372-91.
29. Notter RH. Physical Chemistry and physiological activity of pulmonary surfactants. En: DL Shapiro, RH Notter eds. Amsterdam:Ar Liss; 1989.
30. Chida S, Fujiwara T. Molecular aspects of pulmonary surfactant in neonatal respiratory distress syndrome and surfactant replacement therapy. *Nippon Rinsho* 1996;54(2):346-52.
31. Lewis JF, Veldhuizen R. The role of exogenous surfactant in the treatment of acute lung injury. *Annual Review Physiol* 2003;65:613-42.
32. Findlay RD, Taeaush HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1996;48-52.
33. Manzanares D, Díaz E, Alfonso W, Escobar A, Colomé H, Muñoz MC, et al. Surfactante pulmonar natural porcino. *República de Cuba, A 61K 35/42; 1997.*
34. Fujiwara T, Tanaka Y, Takel T. Lung tissue extract useful for treating hyaline membrane disease and method for producing the extract. *United States Patent, A 61K 35/12; 1982.*
35. Robertson B, Curstedt T. Natural pulmonary surfactant, method of preparation and pharmaceutical composition. *European Patent Application A 16K 37/02. 1988.*
36. Díaz E, Alfonso W, Manzanares D, Villanueva G. Procedimiento para la obtención de surfactante pulmonar. *A 61K35/12, 35/42. 2004.*
37. Amato M, Petit K, Fiore HH, Doyle CA, Frantz ID, Nielsen HC. Effect of exogenous surfactant on the development or synthesis in premature rabbit lung. *Pediatr Res* 2003;53:671-8.
38. Enhorning G. Pulsating bubble technique for evaluating pulmonary surfactant. *Appl Physiol* 1997;43:198-203.

39. Fujiwara T, Chida S, Watebe Y, Maeta H, Murita T, Abet. Artificial Surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980;8159:55-9.
40. Chiesi P, Ventura P, Pighi R, Servadio V, Rechia W. A process for the purification of natural pulmonary surfactant material using supercritical fluids. *International Patent Classification WO 94/125 25*. 1994.
41. Lewis JF. Surfactant- Where are we in 2003? *J Canadian Thoracic Soc* 2004;11(3):204-6.
42. Halliday HL. Natural vs. synthetic surfactants in neonatal respiratory distress syndrome. *Drugs* 1996;51(2):226-37.

Recibido: 5 de abril de 2006. Aprobado: 8 de mayo de 2006.  
Dra. *María del Carmen Travieso Novelles*. Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA), Apartado 10, San José de las Lajas, La Habana, Cuba. Correo electrónico: [mcarmen@censa.edu.cu](mailto:mcarmen@censa.edu.cu)