

Pulmonary Surfactant. State of the art and fundamental aspects

Katiuska Franceschi^a, J. C. Pereira^{*,b}

^aEscuela de Ingeniería Química, Facultad de Ingeniería, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

^bLaboratorio de Petróleo, Hidrocarburos y Derivados, Facultad Experimental de Ciencia y Tecnología, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

Abstract.-

The respiratory system is mainly composed of the trachea, bronchus and its branches that reach the alveoli. They are the alveolar cells type II pneumocytes, which are responsible for the synthesis and secretion of pulmonary surfactant, which helps to lower the surface tension preventing collapse in the socket. Pulmonary surfactant is a mixture mainly of lipids and proteins. In this article is done an investigation that allows to know of the pulmonary surfactant characteristics, functionality, composition and information regarding its surface tension. Additionally is explained respiratory distress syndrome and obtaining of surfactants natural and synthetic by applying chemical technology that contributes to the reduction in mortality of newborns. Thus the contribution of the application of basic science as chemistry, for improvements in human health is appreciated.

Keywords: Surfactant; pulmonary surfactant; surface tension; alveoli.

Surfactante Pulmonar. Estado del arte y aspectos fundamentales

Resumen.-

El sistema respiratorio está conformado principalmente por la tráquea, bronquios y sus ramificaciones que llegan hasta los alvéolos. En ellos existen las células alveolares neumocitos tipo II, que se encargan de la síntesis y secreción del surfactante pulmonar, que contribuye a la disminución de la tensión superficial evitando el colapso en el alvéolo. El surfactante pulmonar es una mezcla principalmente de lípidos y proteínas. En el presente trabajo se realiza una investigación que permite conocer referente al surfactante pulmonar sus características, funcionabilidad, composición e información referente a su tensión superficial. Adicionalmente se explica el síndrome de insuficiencia respiratoria y la obtención de surfactantes naturales y sintéticos, mediante la aplicación de tecnología química que contribuye a la disminución de la mortalidad de recién nacidos. De esta manera se aprecia la contribución de la aplicación de una ciencia básica como la química, para mejoras en la salud del ser humano.

Palabras clave: Surfactante; surfactante pulmonar; tensión superficial; alvéolos .

Recibido: Julio 2016

Aceptado: Septiembre 2016

1. Introducción

El cuerpo humano está considerado como una de las máquinas más perfectas que existen y en él tienen lugar diversos procesos complejos. El

estudio de estos procesos abarca desde la medicina hasta las ciencias básicas como la física y la química, incluso la ingeniería. La aplicación de la tecnología química ha facilitado la curación de enfermedades.

En el caso del sistema respiratorio, el cual está conformado por las cavidades nasales, seguidas por la laringe, tráquea, bronquios y sus ramificaciones que son las ramas terminales del árbol bronquial que llegan hasta los alvéolos. En específico, la tráquea tiene dos bifurcacio-

* Autor para correspondencia

Correo-e: jcpereir@uc.edu.ve (J. C. Pereira)

nes correspondientes a los bronquios principales (derecho e izquierdo). En las paredes de los alvéolos ocurre el intercambio de los gases respiratorios entre el aire y la sangre [1, 2]. En los alvéolos existen células que por ejemplo generan el surfactante pulmonar, cuya función es reducir la tensión superficial de la interfase aire-líquido de los alvéolos, evitando el colapso alveolar y reduciendo el trabajo respiratorio (Figura 1).

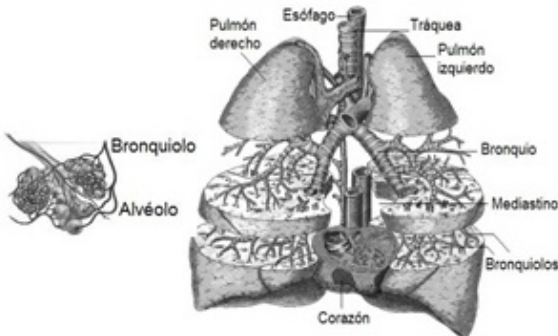


Figura 1: Representación de pulmones y alvéolos.

La presencia del surfactante involucra el estudio químico de su funcionalidad en el organismo, permitiendo tener alternativas tecnológicas en los casos en los cuales se presenta insuficiencia del mismo.

Un surfactante pulmonar es una mezcla que está conformado por 90 % de lípidos (principalmente dipalmitoylphosphatidylcoline, DPPC) y 10 % de proteínas específicas (SP-A, B, C y D), permitiendo el buen funcionamiento de los pulmones evitando así enfermedades como el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido [3]. Este síndrome impulsó la necesidad de generar surfactantes naturales modificados y sintéticos para contrarrestar su deficiencia en el organismo. En el presente trabajo se realiza una recopilación de estudios generados por otros autores referentes a surfactante pulmonar, su importancia en el organismo, su composición, tensión superficial. Además de la comparación entre un surfactante natural modificado y uno sintético.

2. Surfactante pulmonar

Las células alveolares son de dos tipos: neumocitos tipo I, que son células grandes y escamosas

que proporcionan un tapizamiento extremadamente liso y delgado a la mayor parte de la pared alveolar; los neumocitos tipo II, que por el contrario, son células cúbicas y están implicadas en la síntesis y secreción del surfactante pulmonar [2].

El pulmón humano de un adulto presenta un área superficial de aproximadamente de 70m² que corresponde a un área equivalente a media cancha de tenis. Esta gran área maximiza el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre el aire y la sangre, pero una interfase agua/aire de este tamaño contribuiría al drenaje de energía metabólica mientras la interfaz se contrae o expande en contra a la tensión superficial. De manera natural se minimiza este drenaje de energía por contener el pulmón una interfaz agua/aire la cual corresponde a una película de proteínas y lípidos comúnmente llamado surfactante pulmonar [1].

El surfactante estabiliza la interfaz entre el agua y la superficie alveolar, reduciendo la tensión superficial de manera que sea próxima a cero al final de la espiración cuando la superficie alveolar se reduce, y, por lo tanto, evita que colapsen los alvéolos [4].

En las vías respiratorias, la película de surfactante se encuentra encima de un gel visco elástico (moco). Las propiedades visco elásticas de este gel son importantes para mantener la función de las vías respiratorias conductoras, como el gel del moco actúa para atrapar partículas extrañas para la protección del epitelio subyacente y facilitar la función continua de la escalera mecánica mucociliar mediante el almacenamiento de energía. En la interfase aire-líquido de las vías respiratorias, el surfactante pulmonar se adsorbe en la interfaz de fluido. El surfactante pulmonar reduce la tensión superficial de los fluidos de las vías respiratorias de $\sim 30 - 34mN/m$ en la tráquea y a un valor $< 10mN/m$ en los alvéolos [5].

Un surfactante es una molécula anfifila que posee una parte polar y una no polar, y con tendencia a adsorberse en diversas interfases, además de tener la posibilidad de formar agregados. Como bien se conoce un surfactante tiene la función de disminuir la tensión superficial. La tensión superficial se refiere la fuerza cohesiva de las

moléculas existente en la superficie de una película de todos los líquidos la cual tiende a contraer la superficie [6].

Se tienen valores de tensión superficial de diversas sustancias, los cuales son reportados en la Tabla 1. El agua es un líquido excepcional, su elevado valor de tensión, $72,8mN/m$ se debe a sus interacciones moleculares, donde cada molécula de agua participa en cuatro puentes de hidrógeno.

Tabla 1: Valores representativos de tensión superficial γ para varios líquidos a $20^{\circ}C$ [6].

Sustancia	γ a $20^{\circ}C$ (mNm^{-1})
n-Hexano	18,4
Etil eter	17,0
n-Octano	21,8
Tetracloruro de carbono	26,9
m-xileno	28,9
Tolueno	28,5
Benceno	29,0
Cloroformo	28,5
1,2 Dicloroetano	32,2
Disulfuro de carbono	32,3
Agua	72,8
Mercurio	484

Otro concepto importante es la definición de monocapa molecular de surfactantes. Es cuando una sustancia se esparce sobre una superficie aire- líquido. Su espesor es lo suficientemente pequeño para que los efectos gravitacionales sean despreciables. En este caso la sustancia anfífila es insoluble en el líquido. El interés en las monocapas es seguir los cambios en sus propiedades en la interfase. Una propiedad importante de las monocapas es la presión superficial (π), definida como la diferencia entre la tensión superficial del líquido puro (γ_0) y la tensión de la monocapa (γ_m). De acuerdo con la ecuación 1.

$$\pi = \gamma_0 - \gamma_m \quad (1)$$

El surfactante pulmonar está compuesto de 90 % lípidos y alrededor de un 10 % de proteínas. Fosfolípidos son alrededor de 80 a 85 % de los lípidos por peso, siendo un 75 % de fosfatidilcolina, 10 a 15 % de fosfatidilglicerol mas fosfatidilinositol y menos del 5 % de fosfatidilserine y esfingomielinea [3]. Esta composición se representa en la Figura 2.

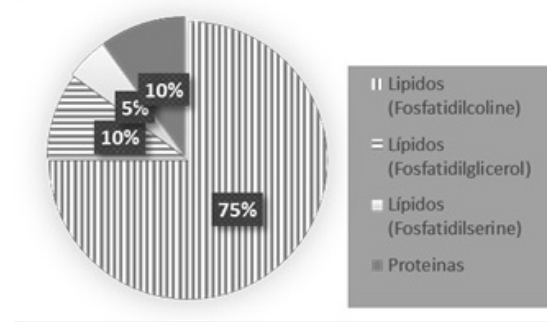


Figura 2: Composición del surfactante pulmonar [3].

Casi la mitad de la fracción del fosfatidilcolina del surfactante es compuesta de dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC), ver Figura 3. Entre las especies de fosfolípidos, el DPPC es de mayor importancia para mantener la tensión superficial cercana a cero y una presión superficial de $70mN/m$ en la compresión del equilibrio de Langmuir [3]. La DPPC es responsable de la formación de una película rígida que reduce drásticamente la tensión superficial en la interfase durante la exhalación. Correspondiendo la presión superficial a la fuerza aplicada sobre la superficie de la interfase. Algunos valores importantes de conocer se refieren al contenido de DPPC en el pulmón, el cual es menor al 40 % [3], por otra parte, se sabe que los otros fosfolípidos del tensioactivo permiten una presión próxima a $45mN/m$ [7, 8]. El surfactante pulmonar presenta una mayor proporción de fosfolípidos aniónicos que la mayoría de las membranas animales, que ayudan en el re-esparcimiento de la DPPC en las interfaces en expansión durante el proceso de inhalación. El colesterol es el principal lípido neutro del surfactante, representando entre un 5 y 10 % del total de lípidos por masa [9, 10].

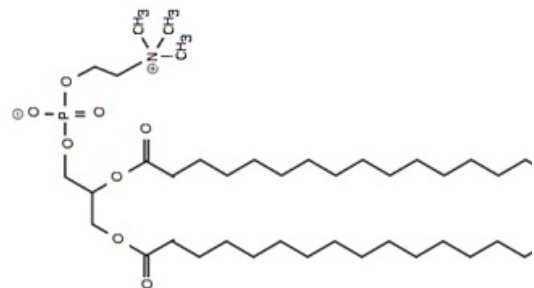


Figura 3: Molécula de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC).

En la formulación química es fundamental conocer la proporción de los componentes, por esta razón la disponibilidad de los valores anteriores es de gran importancia.

Se han estudiado interacciones de surfactantes y proteínas con actividad en la interfase, debido a que se necesita modificar la tensión de la interfase líquido-aire. Hay diferentes tipos de interacciones entre proteínas y moléculas de surfactantes. Estas interacciones conducen a que la actividad de la superficie de los complejos proteína/surfactante sean diferente a las de la proteína pura. Los complejos formados con surfactantes no iónicos por interacción electrostática, tienen una actividad superficial mayor, que se aprecia por un aumento de la presión superficial. La presencia de sólo pequeñas cantidades de tensioactivos iónicos puede modificar significativamente la estructura de las proteínas adsorbidas. Con el aumento de las cantidades de agentes tensioactivos iónicos, un efecto opuesto se alcanza debido a la interacción hidrófoba, haciendo que los complejos vuelvan menos activa a la superficie y se desplacen desde la interfaz debido a la adsorción competitiva. En presencia de tensioactivos no iónicos, la capa de adsorción está formada principalmente por la adsorción competitiva entre los compuestos y la única interacción es de naturaleza hidrófoba. Tales complejos son típicamente de superficie menos activa que la proteína pura. A partir de una cierta concentración de tensioactivo, la interfaz está cubierta casi exclusivamente por el tensioactivo no iónico [11].

Recientemente se han determinado estructuras de alta resolución 3D que han permitido conocer mecanismos y formas en la actividad interfacial. La superación de la tensión superficial en la interfase aire-agua es crucial en la formación de diversos procesos biológicos. La reducción de la tensión superficial es a menudo realizada por proteínas. Una de estas proteínas, por ejemplo, la b-lactoglobulina, funciona a través de lípidos asociados como es el caso del surfactante pulmonar [12].

Enfoques de varios análisis establecen que cuando ocurre la compresión en la exhalación por la disminución de la superficie alveolar,

las películas alveolares llegan a tensiones muy bajas y se dificulta mantener los valores por tiempo prolongado. En contraste en condiciones de equilibrio *in vitro*, las monocapas se someten a una fase de transición que limita alcanzar altas presiones superficiales correspondientes a estas bajas tensiones superficiales. El colapso de las películas en dos dimensiones de la interfaz a partir de alcanzar la presión del equilibrio, la cual corresponde por los fosfolípidos a 46mN/m . En los pulmones se alcanzan valores por encima de 65mN/m , lo cual indica que las películas evitan esta transición para poder ser metaestables. Esfuerzos para explicar esa metaestabilidad se centraron en inicialmente en la composición inusual, de otras mezclas biológicas de los fosfolípidos de surfactantes. Estudios más recientes han sugerido que las proteínas hidrófobas de surfactantes SP-B y SP-C, también pueden ayudar a estabilizar la película. A pesar que estas proteínas solo constituyen de un 1 a 2 %p/p del surfactante pulmonar, representan los únicos constituyentes demostrados para realizar esta función. En los animales genéticamente modificados y bebés con anomalías congénitas, la respiración en ausencia de SP-B daña la barrera alveolocapilar, dando lugar a edema pulmonar e insuficiencia respiratoria. Según resultados obtenidos por Florence Lhert *et. al.*, entre 47 y 53mN/m , las proteínas hidrófobas de surfactantes desestabilizan las monocapas de compresión y tienden a limitar el acceso de altas presiones superficiales las cuales hacen metaestables a las películas de lípidos [13].

Un ejemplo en el que la terapia de reemplazo de surfactante neonatal es menos eficaz es el síndrome de aspiración de meconio, esto porque el tensioactivo de alguna manera pierde la capacidad de reducir la tensión superficial y se dice que está “inactiv” [7, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

La inactivación del surfactante es un término cualitativo que representa que el pulmón no tiene la cantidad necesaria de surfactante para alcanzar una baja tensión superficial para poder seguir funcionando [7, 14]. La inactivación del surfactante probablemente contribuye a la gravedad de la lesión pulmonar aguda (LPA) y del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), tanto en

niños como en adultos [1].

Los mecanismos que inactivan al surfactante deben responder favorablemente a la terapia de reemplazo del mismo [19]. Otras anormalidades incluyen la modificación de la composición de fosfolípidos del surfactante pulmonar, con cantidades relativas disminuidas de fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol y un aumento de los lípidos [21, 22, 23]. Estas anormalidades bioquímicas se correlacionan con la gravedad de la insuficiencia respiratoria [24]. Una de las razones es que el aumento de los niveles de colesterol aumenta la tensión superficial mínima en la monocapa de compresión [21, 22, 25, 26]. El proceso oxidativo de la lipasa [27, 28, 29] daña a lípidos [30, 31], también puede contribuir a la inhibición. Estas formas de inactivación son a menudo lentas para desarrollarse y además de ser permanente, también podrían resultar en la degradación de tensioactivo exógeno con el tiempo.

El surfactante pulmonar contiene cuatro proteínas específicas: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D. Las SP-A y SP-D son proteínas solubles en agua, mientras que SP-B y SP-C son altamente hidrofóbicas, fuertemente asociados a los lípidos de agentes tensioactivos [32]. Las proteínas SP-B y SP-C son las encargadas de estabilizar la superficie de los pulmones de los mamíferos. La acción combinada de ambas proteínas es la responsable de la estructura adecuada del surfactante que recubre la superficie respiratoria [33]. Por tal importancia de las proteínas SP-B y SP-C en lo correspondiente al surfactante pulmonar, a continuación se realiza una explicación más detallada de sus características. SP-B, un polipéptido que pertenece a las proteínas saposina, tiene un peso molecular de 8,7 kDa y preferiblemente forma un homodímero covalente de 19 kDa, que es la proteína más abundante en la configuración de la membrana del surfactante. Debido a su alta hidrofobicidad el SP-B está permanentemente asociada a la membrana e interactúa principalmente con fosfolípidos aniónicos como fosfatidilglicerol. Su carácter anfipático y la presencia de restos cargados sugieren una interacción superficial de SP-B con las dos bicapas y monocapas. SP-B se une a fosfolípido de membranas, promueve contactos de membrana

a membrana, causa la fusión de los lípidos, y contribuye a la formación de estructuras de lípidos de múltiples capas. Curiosamente, SP-B tiene una fuerte tendencia a formar grandes oligómeros en bi- y monocapas, probablemente formando grandes poros hidrófobos. Por otra parte, la SP-B también desempeña un papel crítico en la biogénesis intracelular del tensioactivo, siendo requerido para la formación adecuada de cuerpos laminares (LBs) y el procesamiento proteolítico de SP-C. La función absolutamente decisiva y relevancia clínica de SP-B es indudable, ya que varios estudios describen que la falta completa de SP-B en los ratones y los seres humanos recién nacidos provoca insuficiencia respiratoria letal al nacer. SP-C, una pequeña lipopéptido de 4,5 kDa se produce exclusivamente en los pulmones por la AT II de las células. Se cree que SP-C promueve y estabiliza los contactos de membrana de interfaz y facilita el intercambio de lípidos entre las capas de lípidos. En contraste con SP-B, SP-C no es tan absolutamente esencial para la ventilación pulmonar y la supervivencia. Sin embargo, los ratones deficientes en SP-C en última instancia desarrollan insuficiencia respiratoria crónica. A pesar de SP-B y SP-C poseen una diferente estructura molecular, que son a la vez los lípidos de membrana asociada y por lo tanto probablemente realice su superficie la actividad de manera concertada [34].

El surfactante, además de su propiedad de reducir la tensión superficial y físicamente estabilizar la superficie respiratoria, juega un rol de defensa pulmonar, previniendo el acceso de patógenos a través de la extensa superficie alveolar, por lo tanto, su ausencia, deficiencia o inactivación está asociada con graves enfermedades pulmonares [35]. Se sabe que el surfactante pulmonar se secreta a partir de los bronquios (los bronquios tienen ramificaciones, que como ya se explicó anteriormente, en la finalización de dichas ramificaciones se encuentran los alveolos, los cuales presentan las células alveolares tipo II), y se considera que desempeñan un papel como un expectorante impidiendo el bloque del periférico de las vías respiratorias [36].

Tabla 2: Tipos y composición de surfactantes pulmonares [37].

Tipo de surfactante	Nombre comercial	Composición
Natural	Surfactante Pulmonar 1 (SP1)	Tejido pulmonar porcino
	Surfactante Pulmonar 2 (SP2)	Tejido pulmonar bovino
	Surfactante Pulmonar 3 (SP3)	Pulmón bovino homogéneo
	Surfactante Pulmonar 4 (SP4)	Lavado pulmonar bovino
	Surfactante Pulmonar 5 (SP5)	Lavado pulmonar bovino
	Surfactante Pulmonar 6 (SP6)	Lavado pulmonar bovino
Sintéticos	Surfactante Pulmonar 7 (SP7)	DPPC
	Surfactante Pulmonar 8 (SP8)	DPPC, glicerol palmitoileoil-fosfatidil de sodio y ácido palmítico
	Surfactante Pulmonar 9 (SP9)	Contiene 2 % de proteína SP-C y DPPC, fosfatidilglicerol y ácido palmítico

3. Síndrome de dificultad respiratoria

En 1959, se demostró que la deficiencia del agente tensioactivo causaba enfermedad de la membrana hialina, también llamada síndrome de dificultad respiratoria (RDS, por siglas en inglés) de los recién nacidos [38]. Este síndrome ha conllevado a estudios para la preparación del surfactante, siendo este la terapia clínica y tratamiento actual para contrarrestar su deficiencia. El surfactante exógeno fue diseñado para tratar una insuficiencia primaria por inmadurez pulmonar; sin embargo, hay otras enfermedades respiratorias de alta incidencia mundial [39, 40].

En 1972, Enhornig y Robertson comenzaron a trabajar con extractos de surfactante recogidos de conejos adultos y administrados a la descendencia prematura conejo. Ellos demostraron que el surfactante mejora el comportamiento mecánico pulmonar de estos animales [41, 42].

Después Fujiwara publicó el primer resultado prometedor de reemplazo con surfactante en RDS, esta terapia se ha convertido en una práctica habitual en las unidades de nacidos prematuros, y ha cambiado por completo la historia natural de este síndrome [43].

Durante la década de 1980, varios estudios confirmaron la eficacia de ambos surfactantes naturales y sintéticos en el tratamiento y prevención de RDS, la mayor parte de los efectos notables fue la reducción de la mortalidad [3].

4. Surfactante pulmonar natural modificado y sintético

Las preparaciones de surfactantes pulmonares se pueden clasificar en dos grandes grupos:

1. Natural modificado.
2. Un surfactante pulmonar sintético.

El primero se obtiene por lavado bronco-alveolar o picado de pulmón y extracción con disolventes orgánicos; entonces, dependiendo del agente tensioactivo, se puede purificar por cromatografía o complementado con ingredientes activos. Estos surfactantes preparados contienen todos los fosfolípidos presentes en un surfactante pulmonar endógeno; las proteínas SP-B y SP-C también forman parte de su composición química.

El segundo se divide en dos:

- a) Primera generación de surfactantes sintéticos libres de proteínas, compuestos por fosfolípidos y agentes químicos para la adsorción y difusión, que se han convertido en impopular debido a su relativamente pobre rendimiento clínico.
- b) Un surfactante de nueva generación compuesto de fosfolípidos y la proteína hidrófoba que contiene fosfolípidos sintéticos y análogos peptídicos de SP-B y / o SP-C sintetizada químicamente o se obtiene en un paso recombinado [44].

En las Figuras 4, 5 se presentan las estructuras químicas de surfactantes pulmonares comerciales.

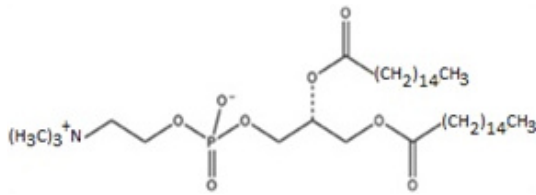


Figura 4: Estructura química de SP7 ($C_{73}H_{142}NO_{12}P$).

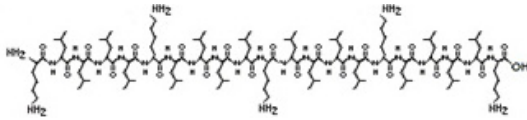


Figura 5: Estructura química de SP8.

En la Tabla 2 se muestra la composición de algunos surfactantes naturales y sintéticos.

Basándose en la investigación realizada por Blanco [45], se presenta la visión actualizada de tres surfactantes exógenos (SP1, SP5 y SP2) y un surfactante de preparación sintéticas (SP8) permitiendo tener un resumen de la disponibilidad en el mercado, fase actual del desarrollo, además de mejoras realizadas a los surfactantes.

SP1. Ha estado disponible en Europa desde 1992. Los datos presentados en las Pediatric Academic Societies' en la reunión mayo 2007 demostraron que los bebés prematuros con RDS tienen casi un 20 % más posibilidades de supervivencia si se tratan con SP1 en lugar de las terapias de dos agentes tensioactivos que compiten (SP5 y SP2). En la última década SP1, es el surfactante líder en el mundo. Se indica en los bebés prematuros para la prevención y el tratamiento de RDS.

SP5. Está disponible en EE.UU. En octubre de 1999, es utilizado como un surfactante pulmonar para el tratamiento del RDS en bebés prematuros. En 1998, SP5 fue aprobado por la FDA para la prevención RDS en los bebés prematuros.

SP2. Disponible en el mercado farmacéutico. El 12 de diciembre de 1993, recibió aprobación para SP2 de Salud de Canadá, y, en 1° de julio de 1991 de los EE.UU. FDA para SP2 ($25mg/mL$) de suspensión intratraqueal. Es un producto comercial empleado como surfactante exógeno.

SP8. Actualmente se encuentra en la fase de desarrollo preclínico y evaluaciones. El 13 de marzo de 2009 se anunció que adelantará su continuo estudio de fase II de SP8 para Menores de 2 años de edad con Fracaso Agudo Respiratorio (ARF). Según fuente [45], el 29 de julio de 2008, anunció la publicación en Pediatric Research de los datos de un estudio de investigación preclínica. Los datos mostraron que el tensioactivo KL-4 redujo la respuesta inflamatoria y la mejora de la supervivencia celular y la función en una lesión pulmonar inducida hiperóxica en un in vitro modelo de cultivo celular [45]. El SP8 es usado para la prevención y tratamiento de la displasia broncopulmonar pediátrica. Con la dosis estándar de SP8 tuvieron una menor incidencia de muerte o broncopulmonar displasia, una mayor tasa de supervivencia a través de 36 semanas edad post-menstrual y menos días en mecánica ventilación. Se están desarrollando con el uso de SP8 un tratamiento para la aspiración de meconio Síndrome de Down y SDRA en adultos.

SP10. Es un surfactante natural. Ha estado disponible en Cuba desde 1995, se indica en RDS. Un ensayo comparativo con SP2 mostró patrones similares de oxigenación y respuesta de ventilación, con una tendencia a un mayor aumento en la oxigenación inicial en el grupo SP10 [46]. Resultados recientes, aún no publicados de un estudio vigilado mostró los mismos efectos adversos que en anteriores observaciones [47]. Además, en un ensayo se demostró su eficacia para mejorar la oxigenación en pacientes adultos con RDS; sin embargo no se redujo la mortalidad.

SP3. Fujiwara et al. consiguieron por primera vez en el mundo el desarrollo de un agente para la curación de RDS ("SP3") [43], que se prepara mediante la extracción de componentes activos del surfactante del pulmón bovino. La incidencia del síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) en adultos también se informó que la administración de grandes cantidades de agente tensioactivo pulmonar artificial en la etapa temprana de ARDS, puede mejorar las funciones pulmonares y disminuir al mínimo los daños del pulmón reduciendo la mortalidad hasta un

20% [48]. Por otra parte, es muy costosa la aplicación del surfactante SP3, además que es una preparación de proteína bovina de modo que aún tiene la posibilidad de infección debido a su antigenicidad y el problema con la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB), la cual, sigue sin resolverse. En este sentido, se ha exigido el desarrollo de un agente tensioactivo pulmonar artificial que se puede preparar a costos más bajos y no tiene efectos secundarios [36].

No hay duda acerca de la eficacia de las preparaciones clínicas de surfactante en la terapéutica RDS. Se iniciaron los estudios o comparación en cuanto a la eficacia del surfactante sintético versus surfactante natural, sus efectos secundarios, los días de estancia en cuidados intensivos, etc. Varios ensayos clínicos han hecho comparaciones dentro de los estudios multicéntricos, teniendo como conclusión que el agente tensioactivo natural es más eficaz y tiene menos efectos secundarios. Preparaciones de agentes tensioactivos, que contienen SP-B y SP-C, han mostrado mejores resultados en ensayos clínicos que los que utilizan un lípido sintético [49].

Por otra parte, aunque se ha encontrado que exógeno o preparaciones de tensioactivos sintéticos mejoran la diferentes variables respiratorias tales como la oxigenación, no todos los tipos de agentes tensioactivos naturales o sintéticos tienen la misma efectividad [50, 51, 52]. En este sentido, preparaciones de surfactante que contienen mayores concentraciones de SP-B y SP-C dan mejores respuestas que aquellos con menores concentraciones.

5. Conclusiones

La función del surfactante pulmonar es reducir la tensión superficial de la interfase aire-líquido de los alvéolos, evitando el colapso alveolar y reduciendo el trabajo respiratorio. El síndrome de dificultad respiratoria (RDS, por siglas en inglés) de los recién nacidos ha impulsado diversos estudios referente a la generación de surfactantes exógenos y sintéticos. El uso potencial del surfactante exógeno más allá del período neonatal está actualmente en estudio. No hay ningún estudio que

haya encontrado efectos adversos con el uso de los tensioactivos naturales en la población neonatal. Recientemente, el ensayo clínico informa un impacto positivo en la supervivencia de personas. Estos resultados son alentadores.

Agradecimientos

Katiuska Franceschi agradece al Laboratorio de Petróleo, Hidrocarburos y Derivados, PHD del Departamento de Química de la Facultad Ciencias y Tecnología - FACYT de la Universidad de Carabobo por facilitar sus instalaciones y recursos para la elaboración de su Tesis Doctoral.

Referencias

- [1] Joseph A Zasadzinski, Patrick C Stenger, Ian Shieh, and Prajna Dhar. Overcoming rapid inactivation of lung surfactant: analogies between competitive adsorption and colloid stability. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1798(4):801–828, 2010.
- [2] A. J. Cunningham and G. J. Romanes. *Tratado de anatomía*. MacGraw-Hill/Interamericana, España, 1987.
- [3] Richard Smith and John Berg. The collapse of surfactant monolayers at the air–water interface. *Journal of Colloid and Interface Science*, 74(1):273–286, 1980.
- [4] Norberto Freddi, José Proença, and Humberto Fiori. Exogenous surfactant therapy in pediatrics. *Jornal de pediatria*, 79:S205–S212, 2003.
- [5] Daniel Schenck and Jennifer Fiegel. Tensiometric and phase domain behavior of lung surfactant on mucous-like viscoelastic hydrogels. *ACS applied materials & interfaces*, 8(9):5917–5928, 2016.
- [6] Paul Hiemenz and Raj Rajagopalan. *Principles of Colloid and Surface Chemistry, revised and expanded*. Marcel Dekker, Inc., New York, 3 edition, 1997.
- [7] Yi Y. Zuo, Ruud A. W. Veldhuizen, A. Wilhelm Neumann, Nils O. Petersen, and Fred Possmayer. Current perspectives in pulmonary surfactant–inhibition, enhancement and evaluation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1778(10):1947–1977, 2008.
- [8] Barbora Piknova, Vincent Schram, and Stephen Hall. Pulmonary surfactant: phase behavior and function. *Current Opinion in Structural Biology*, 4(12):487–494, 2002.
- [9] R. Veldhuizen, K. Nag, S. Orgeig, and F. Possmayer. The role of lipids in pulmonary surfactant. *Biochimica et biophysica acta*, 1408(2-3):90, 1998.

- [10] L. Creuwels, L. Van Golde, and H. Haagsman. The pulmonary surfactant system: biochemical and clinical aspects. *Lung*, 175(1):1–39, 1997.
- [11] R. Miller, V. Fainerman, A. Makievski, J. Krägel, D. Grigoriev, V. Kazakov, and O. Sinyachenko. Dynamics of protein and mixed protein/surfactant adsorption layers at the water/fluid interface. *Advances in colloid and interface science*, 86(1-2):39–82, 2000.
- [12] Marieke Schor, Jack Reid, Cait MacPhee, and Nicola Stanley-Wall. The diverse structures and functions of surfactant proteins. *Trends in Biochemical Sciences*, 41(7):610–620, 2016.
- [13] Florence Lhert, Wenfei Yan, Biswas Samares, and Stephen Hall. Effects of hydrophobic surfactant proteins on collapse of pulmonary surfactant monolayers. *Biophysical Journal*, 93(12):4237 – 4243, 2007.
- [14] R. Notter. *Lung surfactants: basic science and clinical applications*, volume 149 of *Lung Biology in Health and Disease*. Marcel Dekker, Inc., New York, 2000.
- [15] H. William Tausch, Jorge Bernardino De La Serna, Jesus Perez-Gil, Coralie Alonso, and Joseph A. Zasadzinski. Inactivation of pulmonary surfactant due to serum-inhibited adsorption and reversal by hydrophilic polymers: experimental. *Biophysical journal*, 89(3):1769–1779, 2005.
- [16] K. W. Lu, H. William Tausch, B. Robertson, J. Goerke, and J. A. Clements. Polymer-surfactant treatment of meconium-induced acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 162(2):623–628, 2000.
- [17] K. Tashiro, T. Kobayashi, and B. Robertson. Dextran reduces surfactant inhibition by meconium. *Acta Paediatrica*, 89(12):1439–1445, 2000.
- [18] Katsumi Tashiro, X. G. Cui, Tsutomu Kobayashi, Tore Curstedt, and Bengt Robertson. Modified protocols for surfactant therapy in experimental meconium aspiration syndrome. *Neonatology*, 83(1):49–56, 2003.
- [19] K. W. Lu, H. W. Tausch, B. Robertson, J. Goerke, and J. A. Clements. Polyethylene glycol/surfactant mixtures improve lung function after HCl and endotoxin lung injuries. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 164(8):1531–1536, 2001.
- [20] Joseph A. Zasadzinski, T. F. Alig, Coralie Alonso, Jorge Bernardino De La Serna, Jesus Perez-Gil, and H. William Tausch. Inhibition of pulmonary surfactant adsorption by serum and the mechanisms of reversal by hydrophilic polymers: theory. *Biophysical journal*, 89(3):1621–1629, 2005.
- [21] Lasantha Gunasekara, W. Michael Schoel, Samuel Schürch, and Matthias W. Amrein. A comparative study of mechanisms of surfactant inhibition. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1778(2):433–444, 2008.
- [22] Lasantha Gunasekara, Samuel Schürch, W. Michael Schoel, Kaushik Nag, Zoya Leonenko, Michael Haufs, and Matthias Amrein. Pulmonary surfactant function is abolished by an elevated proportion of cholesterol. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1737(1):27–35, 2005.
- [23] K. Da Silva, L. A. McCaig, R. A. Veldhuizen, and F. Possmayer. Protein inhibition of surfactant during mechanical ventilation of isolated rat lungs. *Experimental lung research*, 31(7):745–758, 2005.
- [24] Ulrich Pison, Ralf Herold, and Samuel Schürch. The pulmonary surfactant system: biological functions, components, physicochemical properties and alterations during lung disease. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 114:165–184, 1996.
- [25] Svetla Taneva and Kevin M. W. Keough. Cholesterol modifies the properties of surface films of dipalmitoylphosphatidylcholine plus pulmonary surfactant-associated protein B or C spread or adsorbed at the air-water interface. *Biochemistry*, 36(4):912–922, 1997.
- [26] Eleonora Keating, Luna Rahman, James Francis, Anne Petersen, Fred Possmayer, Ruud Veldhuizen, and Nils O. Petersen. Effect of cholesterol on the biophysical and physiological properties of a clinical pulmonary surfactant. *Biophysical journal*, 93(4):1391–1401, 2007.
- [27] Z. Wang, A. L. Schwan, L. L. Lairson, J. S. O'Donnell, G. F. Byrne, A. Foye, B. A. Holm, and R. H. Notter. Surface activity of a synthetic lung surfactant containing a phospholipase-resistant phosphonolipid analog of dipalmitoyl phosphatidylcholine. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 285(3):L550–L559, 2003.
- [28] Dahis Manzanares, Karina Rodríguez-Capote, Suya Liu, Thomas Haines, Yudith Ramos, Lin Zhao, Amanda Doherty-Kirby, Gilles Lajoie, and Fred Possmayer. Modification of tryptophan and methionine residues is implicated in the oxidative inactivation of surfactant protein B. *Biochemistry*, 46(18):5604–5615, 2007.
- [29] Karina Rodríguez-Capote, Dahis Manzanares, Thomas Haines, and Fred Possmayer. Reactive oxygen species inactivation of surfactant involves structural and functional alterations to surfactant proteins SP-B and SP-C. *Biophysical journal*, 90(8):2808–2821, 2006.
- [30] Patrick C. Stenger, Coralie Alonso, Joseph A. Zasadzinski, Alan J. Waring, Chun-Ling Jung, and Kent E. Pinkerton. Environmental tobacco smoke effects on lung surfactant film organization. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1788(2):358–370, 2009.
- [31] Suya Liu, Lin Zhao, Dahis Manzanares, Amanda Doherty-Kirby, Cunjie Zhang, Fred Possmayer, and Gilles A. Lajoie. Characterization of bovine surfactant proteins B and C by electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 22(2):197–203, 2008.
- [32] Fred Possmayer. A proposed nomenclature for

- pulmonary surfactant-associated proteins. *American Review of Respiratory Disease*, 138(4):990–998, 1988.
- [33] E. Parra, A. Alcaraz, A. Cruz, V. M. Aguilera, and J. Pérez-Gil. Hydrophobic pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C induce pore formation in planar lipid membranes: evidence for proteolipid pores. *Biophysical journal*, 104(1):146–155, 2013.
- [34] Nina Hobi, Michael Giolai, Bárbara Olmeda, Pika Miklavc, Edward Felder, Paul Walther, Paul Dietl, Manfred Frick, Jesus Pérez-Gil, and Thomas Haller. A small key unlocks a heavy door: The essential function of the small hydrophobic proteins SP-B and SP-C to trigger adsorption of pulmonary surfactant lamellar bodies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1863(8):2124–2134, 2016.
- [35] Jo Rae Wright. Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(10):1453–1455, 5 2003.
- [36] Ko Yukitake, Yoshihiro Nakamura, Masato Kawahara, Hiromichi Nakahara, Osamu Shibata, and Sannamu Lee. Development of low cost pulmonary surfactants composed of a mixture of lipids or lipids-peptides using higher aliphatic alcohol or soy lecithin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 66(2):281–286, 2008.
- [37] J. Jiménez y Karol Castellanos Reyes. Surfactante pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria. *Revista Mexicana de Pediatría*, 76(5):231–236, 2009.
- [38] Avery M. and Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *A.M.A. Journal of Diseases of Children*, 97(5_PART.1):517–523, 1959.
- [39] Katherine Joanne Baines, Jodie Louise Simpson, and Peter Gerard Gibson. Innate immune responses are increased in chronic obstructive pulmonary disease. *PLOS ONE*, 6(3):1–7, 03 2011.
- [40] Michael A. Matthay and Rachel L. Zemans. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annual review of pathology*, 6:147–163, 2011.
- [41] G. Enhörning and B. Robertson. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics*, 50(1):58–66, 1972.
- [42] B. Robertson and G. Enhörning. The alveolar lining of the premature newborn rabbit after pharyngeal deposition of surfactant. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 31(1):54–59, 1974.
- [43] Tetsuro Fujiwara, Shoichi Chida, Yoshitane Watabe, Haruo Maeta, Tomoaki Morita, and Tadaaki Abe. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *The Lancet*, 315(8159):55 – 59, 1980.
- [44] Odalys Blanco and Jesús Pérez-Gil. Biochemical and pharmacological differences between preparations of exogenous natural surfactant used to treat respiratory distress syndrome: role of the different components in an efficient pulmonary surfactant. *European journal of pharmacology*, 568(1):1–15, 2007.
- [45] Odalys Blanco, Yuliannis Lugones, Octavio Fernández y Roberto Faure. Una actualización sobre las preparaciones clínicas de surfactantes y enfermedades respiratorias. *Biotechnología Aplicada*, 29(2):53–59, 2012.
- [46] Melchor Sánchez-Mendiola, Octavio C Martínez-Natera, Nazarea Herrera-Maldonado, and Jesús Ortega-Arroyo. Treatment of hyaline membrane disease in the preterm newborn with exogenous lung surfactant: a controlled study. *Gaceta Médica de México*, 141(4):267–271, 2005.
- [47] Olimpo Moreno V., Mario Lee L., Fernando Domínguez D., María A. Pascual L., Ariel Alonso A., Gladys Jiménez R. y Dahis Manzanares T. Estudio de la eficacia del surfacén en el distress respiratorio del recién nacido. *Revista Cubana de Pediatría*, 71(2):60–71, 06 1999.
- [48] T. Gregory, K. Steinberg, R. Spragg, J. Gadek, T. Hyers, W. Longmore, M. Moxley, G. Cai, R. Hite, R. Smith, et al. Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155(4):1309–1315, 1997.
- [49] H. William Taeusch, K. Lu, and Daniela Ramierez-Schrempp. Improving pulmonary surfactants. *Acta Pharmacologica Sinica*, 23:11–15, 2002.
- [50] Christian P Speer, Olaf Gefeller, Peter Groneck, Edgar Laufkötter, Claudia Roll, Ludwig Hanssler, Karsten Harms, Egbert Herting, Herbert Boenisch, and Jürgen Windeler. Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 72(1):F8–13, 1995.
- [51] Barry Bloom, John Kattwinkel, R. Hall, P. Delmore, E. Egan, J. Trout, M. Malloy, D. Brown, I. Holzman, C. Coghil, et al. Comparison of infasurf (calf lung surfactant extract) to survanta (beractant) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 100(1):31–38, 1997.
- [52] Georgios Baroutis, Joseph Kaleyias, Theodora Liarou, Eugenia Papatoma, Zoe Hatzistamatiou, and Christos Costalos. Comparison of three treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *European Journal of Pediatrics*, 162(7):476–480, 2003.