

# EL SISTEMA SURFACTANTE PULMONAR

*Un complejo lipoproteico sintetizado y secretado por el epitelio pulmonar resulta esencial para mantener abierta la superficie respiratoria y defenderla frente a la entrada de organismos patógenos*

Jesús Pérez Gil

## CONCEPTOS BASICOS

- El surfactante pulmonar forma en la interfase aire-líquido respiratoria una película que reduce la tensión superficial y estabiliza la gran superficie de intercambio gaseoso del pulmón a lo largo de los ciclos de inspiración-espironación. Además, establece una barrera de defensa innata frente a la entrada de microorganismos.
- Las proteínas hidrofóbicas del surfactante resultan esenciales para la formación y dinámica de la película tensioactiva interfacial en el pulmón. La falta de un surfactante operativo se asocia al desarrollo de trastornos respiratorios graves.
- Los pacientes deficientes en surfactante se tratan mediante surfactantes exógenos, obtenidos, sobre todo, de fuentes animales. Se están desarrollando nuevas versiones humanizadas a partir de proteínas del surfactante humano y fosfolípidos sintéticos.

La obtención de la energía necesaria para mantener las funciones celulares requiere un aporte continuo de oxígeno a los tejidos. En los vertebrados de respiración aérea, los pulmones son los órganos encargados de facilitar el intercambio de gases entre el aire y el torrente circulatorio.

El epitelio pulmonar constituye una estructura altamente especializada; sitúa entre el aire que respiramos y la sangre que fluye por los capilares sanguíneos una barrera cincuenta veces más fina que una hoja de papel. A través de esa barrera se realiza la difusión del oxígeno, que es transportado a los tejidos por la hemoglobina de los eritrocitos, y la liberación al ambiente del dióxido de carbono producido, como desecho metabólico.

Para obtener el oxígeno necesario, un pulmón humano debe exponer al intercambio gaseoso con el exterior una superficie equivalente a la que ocupa una cancha de tenis y forzar la renovación del aire en contacto con esa superficie, a razón de unos 11.000 litros de aire por día. Y ello siete días a la semana y 365 días al año, en actividad o reposo, durante vigilia o sueño. La estructura del pulmón está optimizada para realizar sin desmayo un trabajo físico y mecánico de semejante calibre, siendo una parte esencial de esa estructura la existencia de una sustancia lubricante de naturaleza lipoproteica en la superficie respiratoria: el surfactante pulmonar.

La función primaria del sistema surfactante consiste en facilitar la mecánica respiratoria, minimizando la energía que el tejido pulmonar debe aportar para mantener abierta y expuesta la superficie de intercambio gaseoso durante los sucesivos ciclos de inspiración-espironación. Pero, además, el sistema surfactante cumple otra función igualmente esencial, ya que muchos de sus componentes moleculares forman parte de mecanismos de defensa innatos que constituyen una primera barrera a la entrada de microorganismos patógenos.

Las necesidades respiratorias hacen que el epitelio pulmonar sea la mayor superficie del organismo expuesta al entorno y, por tanto, un punto débil en la muralla defensiva que el organismo interpone con el medio. El epitelio respiratorio es, con frecuencia, la puerta de entrada de infecciones causantes de numerosas enfermedades (virus, bacterias, hongos y parásitos); asimismo, su exposición a alérgenos está asociada al desarrollo de un gran número de alergias, y puede ser víctima de la toxicidad asociada a la inhalación de contaminantes atmosféricos.

El complejo surfactante es producido y secretado por un determinado tipo celular especializado del epitelio alveolar: los neumocitos de tipo II. Una vez secretado, el surfactante crea una película superficial en el epitelio, en contacto con el aire. Desde ahí cumple su doble función: estabilizar la superficie pulmonar



frente a las fuerzas físicas desarrolladas por la mecánica respiratoria y bloquear el acceso de patógenos a las células epiteliales y, a través de éstas, a los capilares sanguíneos y el resto del organismo.

### Estructura molecular

La composición del sistema surfactante se ha estudiado sobre todo a partir del análisis del material obtenido de lavados alveolares de pulmones animales. En esos lavados se obtiene una muestra de los componentes presentes en los espacios respiratorios, secretados por los tipos celulares que tapizan las vías aéreas.

El surfactante puede considerarse un complejo lipoproteico. En los pulmones de mamíferos, el 90 por ciento en peso del surfactante corresponde a material lipídico; entre el 8 y el

10 por ciento, a proteínas. Dentro de los componentes lipídicos, los fosfolípidos suponen un 90 por ciento; el resto son lípidos neutros, entre los que destaca una proporción notable de colesterol. Cabe resaltar la presencia, entre los fosfolípidos, de una especie molecular inusual en cualquier otro tejido, la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), que constituye más del 40 por ciento del surfactante.

Las fosfatidilcolinas (PC) son los componentes lipídicos principales en la mayoría de las membranas de las células animales. La mayoría de las PC de membrana poseen un ácido graso saturado y otro insaturado. Esta combinación de ácidos grasos ofrece propiedades óptimas de fluidez a la temperatura fisiológica, que aseguran que en el seno de la membrana los lípidos y las proteínas puedan moverse y organizarse

**1. EL PULMON** constituye el órgano respiratorio de los vertebrados terrestres y la mayor superficie de contacto entre éstos y el entorno. La respiración depende críticamente de la estabilización de la superficie de intercambio gaseoso frente a fuerzas físicas que tienden a su colapso.

de una forma dinámica, interactuar entre sí y con otras moléculas y realizar sus funciones. La DPPC, en cambio, posee dos cadenas de ácido graso saturadas, lo que resulta esencial para la función del surfactante, como se verá más adelante. Tanto es así que los neumocitos poseen rutas metabólicas especiales destinadas a producir estas especies disaturadas que no aparecen en proporción tan elevada en el resto de los tejidos.

Hay otra especie fosfolipídica que aparece en una proporción notable en el surfactante y no en otros tejidos. Se trata del fosfatidilglicerol (PG), un componente frecuente en células vegetales pero no en las membranas de células animales. El PG, como el fosfatidilinositol (PI), es un fosfolípido aniónico, esto es, con una cabeza polar dotada de carga negativa a pH fisiológico. En el surfactante pulmonar, el conjunto de PG y PI puede suponer una proporción de entre el 10 y el 15 por ciento en peso.

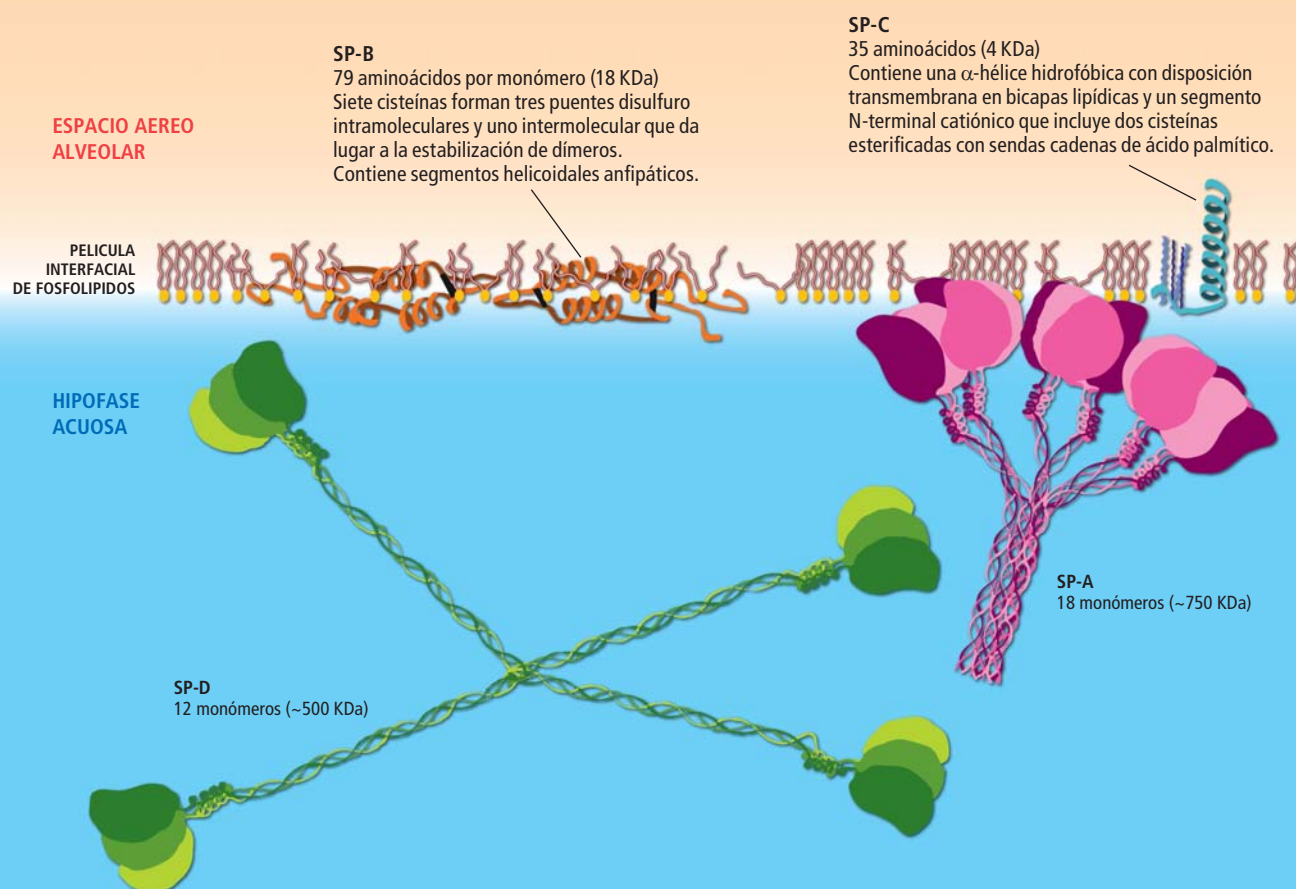
En el surfactante aparecen también una serie de proteínas más o menos específicas:

SP-A (del inglés "Surfactant Protein A"), SP-B, SP-C y SP-D. Estas cuatro proteínas se agrupan en dos familias en función de su estructura y propiedades, así como por su participación en los procesos que se desarrollan en los espacios alveolares. SP-A y SP-D son hidrofílicas y forman oligómeros de gran tamaño; pertenecen al grupo de las colectinas y contienen en su estructura dominios con actividad lectina con capacidad de reconocer y unirse a ciertas cadenas oligosacáridicas en presencia de calcio. SP-A y SP-D cumplen funciones fundamentales en los mecanismos de defensa innata del pulmón.

Por otro lado, SP-B y SP-C son polipéptidos catiónicos de tamaño reducido; su elevado carácter hidrofóbico hace que sean solubles en disolventes orgánicos, por lo que se copurifican junto con los lípidos cuando se realiza una extracción orgánica del material surfactante. La proteína SP-B corresponde a un dímero; cada uno de los monómeros (de 79 aminoácidos) proviene de la maduración proteolítica de un precursor proSP-B de 358

## PROTEINAS DEL SURFACTANTE PULMONAR

Asociadas al surfactante pulmonar aparecen cuatro proteínas específicas SP (de "Surfactant Protein") agrupadas en dos familias. SP-A y SP-D son hidrofílicas y pertenecen al grupo de las colectinas; presentan regiones de tipo colágeno y dominios globulares con actividad lectina (con capacidad para reconocer y unirse a ciertas cadenas oligosacáridicas) y forman oligómeros de gran tamaño. Participan en la defensa innata del pulmón. SP-B y SP-C son hidrofóbicas y constan de polipéptidos catiónicos de tamaño reducido; se asocian, junto con los lípidos del surfactante, a la interfase aire-líquido alveolar. Determinan las propiedades biofísicas de los lípidos del surfactante.



residuos. SP-C tiene sólo 35 residuos; resulta del procesamiento de un precursor de casi 200 aminoácidos. La estructura de los precursores proSP-B y proSP-C está probablemente optimizada para proteger la secuencia activa de las proteínas hasta el momento y localización en que éstas deben ensamblarse en el surfactante. Una vez integradas, SP-B y SP-C desarrollan una función fundamental en la modulación de las propiedades biofísicas de los lípidos del surfactante.

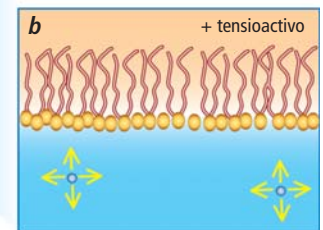
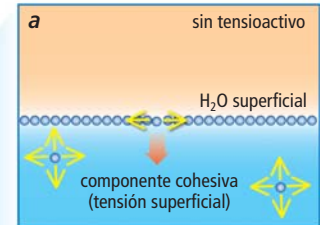
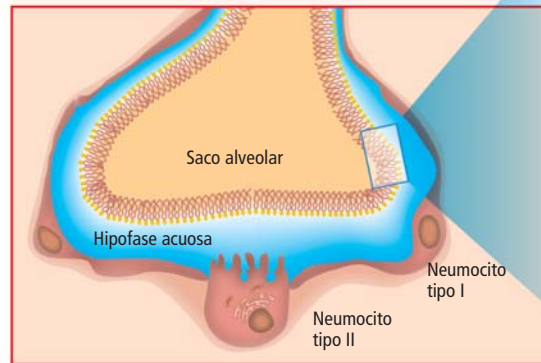
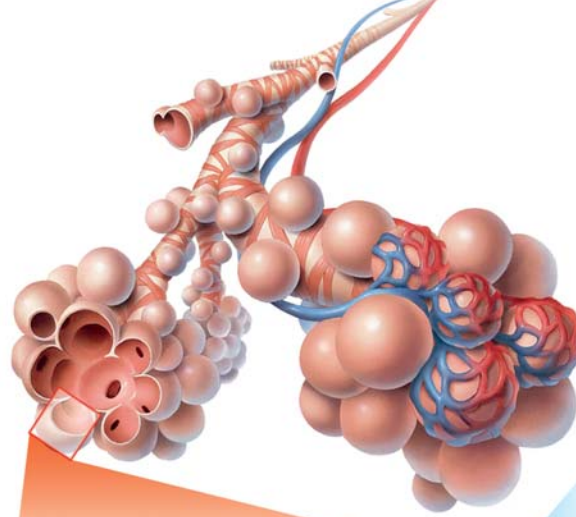
### Función estructural: el problema de la tensión superficial

La necesidad de un sistema surfactante surge en el momento de la evolución en que se establece la respiración aérea. En los animales acuáticos, la superficie de contacto entre el organismo y el entorno responde esencialmente a las propiedades de una interfase líquido-líquido, a través de la cual las moléculas pueden difundir, entrar o salir del organismo en función de las interacciones moleculares con las estructuras de frontera. La salida a tierra de los vertebrados supone la aparición de una frontera física, la interfase aire-líquido, con propiedades químico-físicas especiales que no pueden soslayarse, como la existencia de tensión superficial.

Las moléculas de agua en fase líquida establecen entre sí una serie de interacciones polares muy dinámicas, que están intercambiándose de manera continua. El componente energético de esas interacciones en el seno de la fase acuosa se encuentra equilibrado en todas las direcciones del espacio. Sin embargo, las moléculas de agua que se hallan en la superficie, en contacto con el aire, sólo pueden establecer interacciones con las moléculas de agua de la fase acuosa. Esas moléculas superficiales se hallan, por tanto, sometidas a un componente neto cohesivo con el resto de las moléculas de la fase acuosa.

El fenómeno descrito significa que la apertura o ampliación de una interfase aire-agua entraña un coste energético, correspondiente a las interacciones que las moléculas de agua no pueden establecer una vez trasladadas a la superficie. Esta energía, la tensión superficial, es del orden de 17 mcal/m<sup>2</sup> (70 mN/m) para el agua pura a 25 °C. El lector puede imaginarse fácilmente el efecto, si recuerda lo que cuesta abrir una bolsa de plástico mojada: exactamente el trabajo necesario para compensar la tensión superficial de la superficie abierta.

Traslademos el problema a la superficie respiratoria del pulmón. Hemos aludido a la notable extensión de la superficie necesaria para el intercambio gaseoso. Esta superficie posee además otras dos características críticas. La



primera es que está “mojada”: sobre el epitelio alveolar existe una fina capa acuosa capilar, exudada desde el líquido intersticial. La segunda es que la superficie cambia de extensión cíclicamente, como consecuencia de la dinámica respiratoria que hace que durante la inspiración los pulmones se inflen (máxima extensión de la superficie alveolar) y se vacíen en la espiración (mínima superficie alveolar). Del mismo modo que cuesta trabajo abrir una bolsa mojada, el pulmón necesitaría una aportación continua de energía para vencer la tensión superficial que se opone a la apertura de los espacios alveolares en cada inspiración.

Los alvéolos pulmonares difieren en tamaño. No todos se vacían y llenan de manera simultánea, con los problemas físicos que eso conlleva. La presión que tiende a cerrar un alvéolo idealmente esférico, como consecuencia de la tensión superficial, está definida por la Ley de Laplace,  $P = 2\gamma/r$ , donde  $P$  corresponde a la presión de vaciado de la cámara esférica,  $\gamma$  a la tensión superficial y  $r$  al radio de curvatura del alvéolo. Cuanto mayor es  $\gamma$  y menor  $r$ , mayor es  $P$ , la tendencia al cierre o colapso del alvéolo. Según este modelo, si dos alvéolos de diferente tamaño están conectados, existiría una diferencia de presión que conduciría al vaciado del menor sobre el mayor, lo que podría llevar al colapso progresivo de los espacios aéreos pulmonares.

A partir de las consideraciones anteriores pueden comprenderse los beneficios de la pro-

**2. TENSION SUPERFICIAL Y ACTIVIDAD TENSIÓACTIVA.** En ausencia de tensioactivos, las moléculas de agua en la superficie de contacto con el aire tienen un componente neto cohesivo, la tensión superficial, que resulta de la falta de interacciones con la fase aérea (a). Los tensioactivos como las moléculas secretadas por el epitelio alveolar son compuestos anfipáticos; su disposición en la interfase aire-líquido desplaza las moléculas de agua superficiales (b).

### El autor

**Jesús Pérez Gil** es catedrático del departamento de bioquímica y biología molecular en la facultad de biología de la Universidad Complutense de Madrid. Lleva más de veinte años investigando sobre el sistema surfactante pulmonar.

**3. MECANISMOS MOLECULARES DE LAS PROTEINAS SP-B y SP-C en la actividad superficial del surfactante.** Las proteínas hidrofóbicas SP-B y SP-C desempeñan varias funciones: promueven la interacción entre las bicapas de surfactante secretado y las películas interfaciales (1), perturban las estructuras de tipo bicapa para favorecer la transferencia a la interfase aire-líquido de las moléculas tensioactivas (2), facilitan la formación en la película interfacial de regiones enriquecidas en DPPC (el único componente del surfactante que reduce casi a cero la tensión superficial) al final de la espiración (3) y, por fin, posibilitan la reextensión de la película surfactante interfacial durante la inspiración.

ducción en el pulmón de un sistema tensioactivo, es decir, de un sistema que reduce la tensión superficial. Las moléculas tensioactivas presentan una estructura anfipática: contienen a la vez una parte hidrofílica y otra hidrofóbica. Ello facilita la orientación de las moléculas en la interfase aire-líquido, de forma que ofrecen la parte hidrofílica al establecimiento de interacciones polares con el agua y dirigen la parte hidrofóbica hacia el aire. Cuantas más moléculas de tensioactivo se sitúan en la interfase, mayor número de moléculas de agua son liberadas a la fase acuosa y menor es la tensión superficial.

Compuestos típicamente tensioactivos son los detergentes, cuyas propiedades se basan en el carácter anfipático de su estructura. La capacidad tensioactiva de los detergentes conduce a la formación de espumas, consecuencia de la estabilización de grandes extensiones de interfase aire-líquido.

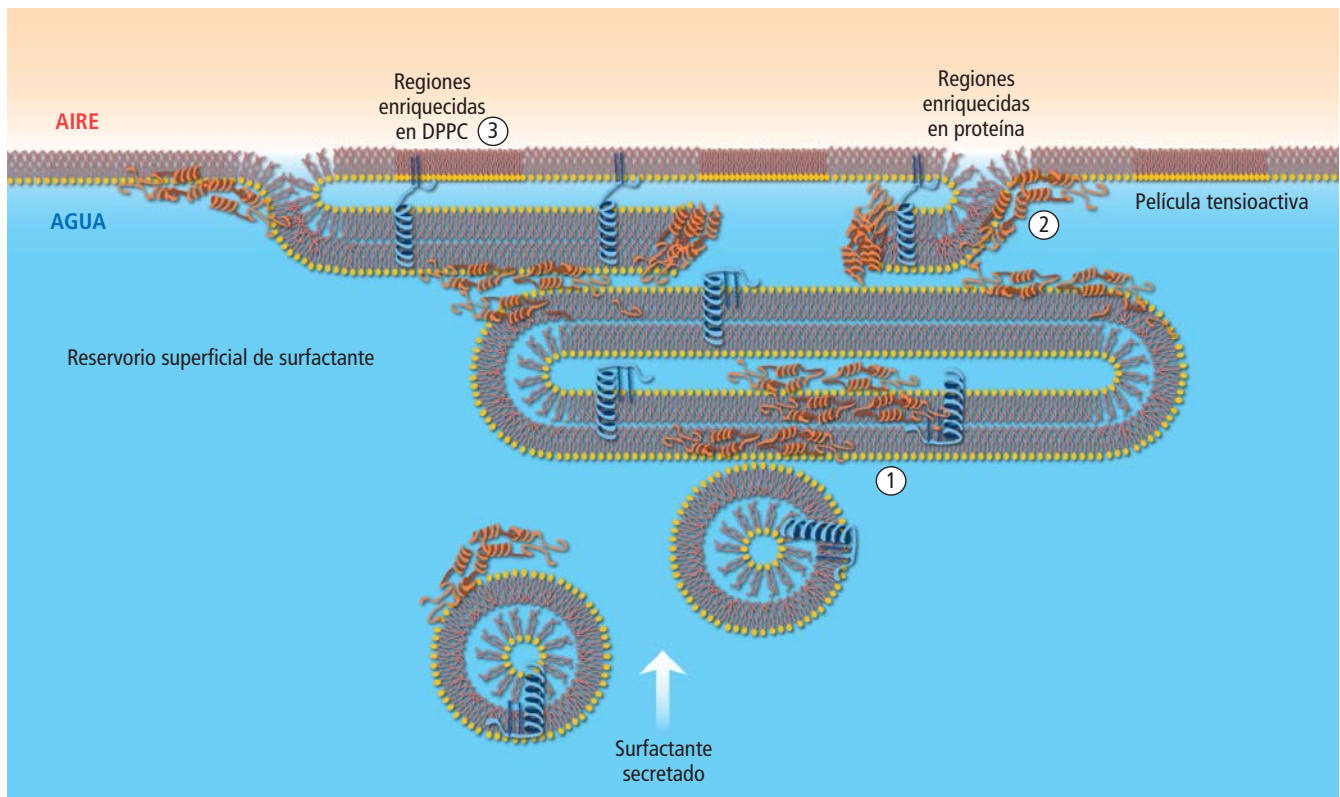
Volviendo al ejemplo de la bolsa de plástico mojada, el lector puede comprobar que, si a la bolsa mojada se le añaden unas gotas de detergente, ésta puede abrirse una y otra vez sin gran esfuerzo. El surfactante pulmonar constituye el sistema tensioactivo optimizado evolutivamente en el epitelio alveolar para minimizar la energía necesaria para mantener abiertos los espacios aéreos respiratorios.

Los principales agentes tensioactivos del surfactante son sus componente fosfolipídicos, con capacidad para formar películas interfaciales

gracias a su estructura anfipática. Los fosfolípidos del surfactante, una vez secretados por los neumocitos de tipo II a los espacios aéreos, se adsorben a la interfase aire-agua, donde reducen la tensión superficial. El surfactante pulmonar tiene una propiedad que lo convierte en un tensioactivo extremadamente eficaz: el descenso que produce en la tensión superficial es tanto mayor cuanto más se reduce el volumen de los alvéolos durante la espiración. Merced a ese fenómeno, la relación  $\gamma/r$  persiste constante y no hay diferencias de presión que tiendan al colapso de los alvéolos.

La razón de ese fenómeno es la casi absoluta insolubilidad de los lípidos del surfactante en la fase acuosa. Conforme se reduce la superficie respiratoria durante el vaciado pulmonar, las moléculas fosfolipídicas quedan confinadas en una extensión de interfase progresivamente menor; aumenta, por tanto, su concentración y se reduce la tensión superficial al excluirse un mayor número de moléculas de agua de la superficie.

La presencia de un fosfolípido disaturado (DPPC) como elemento tensioactivo principal del surfactante resulta muy ventajosa. A diferencia de lo que ocurre con las cadenas insaturadas, donde los dobles enlaces fuerzan la presencia de acodamientos, las cadenas de ácidos grasos saturados pueden adoptar configuraciones casi lineales. Así, en los momentos de máxima compresión de la superficie respiratoria (al final de la espiración), las moléculas



de DPPC pueden empaquetarse densamente en la interfase, haciendo descender la tensión superficial hasta valores inferiores a 2 mN/m. Esa drástica reducción de la tensión superficial impide que los alvéolos se colapsen y permite que vuelvan a abrirse sin esfuerzo al iniciarse la inspiración. Los fosfolípidos insaturados no serían tan eficaces, pues los acodamientos de sus cadenas de ácido graso impedirían un límite al máximo empaquetamiento posible durante la compresión. (Una película interfacial de palmitoileoilfosfatidilcolina, POPC, una especie habitual en las membranas de la mayoría de los tejidos, no puede alcanzar tensiones superficiales inferiores a 20 mN/m, lo que sería insuficiente para estabilizar el pulmón.)

Hemos visto que la DPPC es un tensioactivo muy eficaz. Sin embargo, algunas de las propiedades fisicoquímicas que le permiten relajar la tensión superficial hasta valores casi nulos son contraproducentes para una formación suficientemente rápida de películas tensioactivas interfaciales. La longitud y el carácter disaturado de las cadenas de ácido graso de la DPPC hacen que, a temperatura fisiológica, el fosfolípido no adopte un estado fluido sino un estado semirrígido (gel). En esas condiciones, la DPPC no tiende a transferirse a la interfase aire-líquido, proceso imprescindible para reducir la tensión superficial.

Por ese motivo, el surfactante no puede consistir en DPPC pura y entran en juego el resto de las especies lipídicas del surfactante y sobre todo, las proteínas hidrofóbicas SP-B y SP-C. Cuando los neumocitos sintetizan el surfactante, éste se dispone y almacena en estructuras de tipo bicapa, como ocurre con la mayoría de los sistemas fosfolipídicos celulares. Tales bicapas lipídicas, que contienen un 50 por ciento de DPPC, constituyen el material que es secretado por los neumocitos a la fina película acuosa del epitelio respiratorio. La fracción de fosfolípidos insaturados contribuye a fluidificar las membranas ricas en DPPC para que transiten con mayor facilidad hasta la interfase.

Las proteínas SP-B y SP-C son los verdaderos catalizadores de la transferencia de las moléculas tensioactivas, fundamentalmente la DPPC, desde las estructuras lipoproteicas en que el surfactante se secreta hasta la interfase aire-líquido alveolar. Se desconocen en gran medida los mecanismos moleculares mediante los cuales operan esas proteínas. Nuestro grupo de investigación viene trabajando en su elucidación desde hace años. Se ha determinado que la acción de esas proteínas requiere la presencia del PG, el fosfolípido aniónico del surfactante, probablemente mediante la formación de un complejo específico entre

las proteínas, de carácter catiónico, y este fosfolípido.

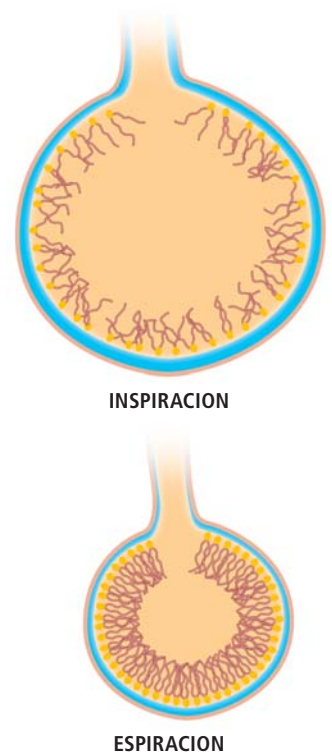
Según el modelo en boga, las proteínas hidrofóbicas del surfactante participan en tres procesos. Por un lado, establecen interacciones entre las estructuras secretadas del surfactante y las películas interfaciales, como paso previo a la transferencia de lípidos tensioactivos a la interfase. Por otro, perturban la estructura de las bicapas favoreciendo la formación de los intermedios necesarios para que las moléculas de DPPC pasen a la interfase. Y además, cuando se produce la compresión de la superficie respiratoria (expiración), las proteínas hidrofóbicas estabilizan la película interfacial en el estado que reduce al máximo la tensión superficial. Cuando la interfase vuelve a expandirse (inspiración), las proteínas facilitan una reextensión adecuada de las moléculas lipídicas, para que vuelva a formarse la película tensioactiva preparada para un nuevo ciclo respiratorio.

Una idea del carácter esencial de SP-B y SP-C lo da el efecto fisiológico de mutaciones que conducen a la desactivación de los genes que codifican estas proteínas. La desactivación del gen de la SP-B (bien en modelos animales “knock-out” o debido a mutaciones naturales) permite el desarrollo fetal a término, pero causa la aparición de un fallo respiratorio agudo, irreversible y letal, en el momento del nacimiento, cuando debe establecerse la respiración aérea, debido a la imposibilidad de mantener los pulmones abiertos. Es la dramática consecuencia de la falta de un surfactante en la interfase aire-líquido y la acción inexorable de la tensión superficial.

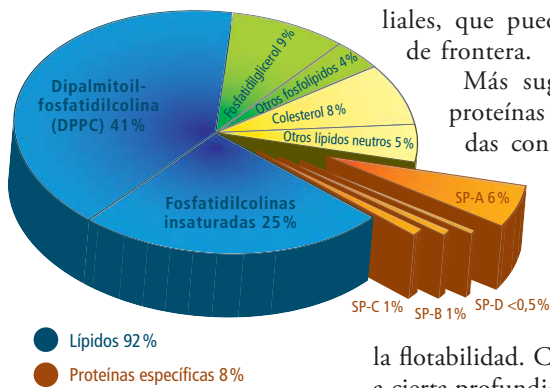
Un cuidadoso examen de esos casos revela que la falta del producto de expresión del gen de SP-B va acompañada de la ausencia de SP-C. Ello indica que, aunque ambas proteínas proceden de genes distintos, el procesamiento de los precursores hasta las formas maduras funcionales está interconectado. En los casos en que se ha desactivado la expresión del gen de la SP-C, los neonatos (que poseen al menos SP-B en sus pulmones) sí logran establecer la interfase respiratoria al nacer, pero desarrollan a largo plazo problemas respiratorios crónicos, en muchos casos también letales, como consecuencia, al menos en parte, de una estabilización defectuosa de la superficie respiratoria.

### Evolución del sistema surfactante

Un sistema surfactante primitivo de composición fundamentalmente fosfolipídica recubre la superficie del epitelio digestivo de todos los vertebrados. Ese surfactante no tiene una función biofísica tan refinada como el pulmonar, pero podría ser un vestigio de un surfactante primigenio, elaborado por los tejidos epite-



**4. REDUCCION DE LA TENSION SUPERFICIAL durante la compresión alveolar. Cuando se reduce el área que ocupa la interfase aire-agua de los alvéolos (expiración), las moléculas de dipalmitoilefosfatidilcolina (DPPC) se empaquetan más estrechamente; excluyen, por tanto, un mayor número de moléculas de agua de la superficie y reducen en mayor grado la tensión superficial, hasta casi anularla.**



## 5. COMPOSICION del surfactante pulmonar.

liales, que pueden considerarse superficies de frontera.

Más sugerente es la existencia de proteínas filogenéticamente relacionadas con las proteínas SP-A y SP-B del surfactante pulmonar, en el epitelio de la vejiga natatoria de los peces. La vejiga natatoria no es más que un saco de aire que se infla o desinfla para regular la flotabilidad. Cuando los peces se sumergen a cierta profundidad, la vejiga se cierra debido a la presión hidrostática; cuando los peces ascienden, vuelve a llenarse de aire. Ello sugiere que el sistema surfactante podría haber evolucionado como tensioactivo en ese epitelio, con el objetivo de facilitar la apertura de esa primera interfase aire-líquido. Los peces pulmonados, primeros vertebrados con capacidad para establecer respiración aérea, habrían utilizado ese órgano, ese epitelio y ese sistema tensioactivo, para desarrollar la base anatómica y fisiológica del pulmón.

En el pulmón de los anfibios, reptiles y aves aparece un surfactante cuya composición difiere en cierta medida del surfactante de los mamíferos, pero cuya función principal sería también mantener los espacios aéreos abiertos al intercambio gaseoso durante la dinámica respiratoria.

## Fisiopatología

La falta de un sistema surfactante operativo conduce a problemas respiratorios severos, como consecuencia de la dificultad para mantener abiertos los espacios pulmonares. Es lo que puede ocurrir a los niños que nacen prematuramente antes de la semana 35 de gestación. El surfactante es uno de los últimos sistemas en madurar a lo largo del desarrollo fetal; lo hace cuando el feto se está preparando para el parto, momento en que debe cambiar su forma de obtener el oxígeno (no será nunca

más a través del cordón umbilical y sí a través del epitelio pulmonar).

La síntesis y acumulación de DPPC, el principal componente tensioactivo del surfactante, se dispara alrededor de la semana 35 de gestación, pocas semanas antes del nacimiento. También en esas últimas semanas se dispara la síntesis de PG y de las proteínas específicas del surfactante. Cuando un bebé nace antes de que sus pulmones dispongan de un surfactante funcional, tiene enormes dificultades para desalojar el líquido amniótico que rellena sus pulmones y poder respirar a través de ellos. Si se fuerza la ventilación de sus vías aéreas, la fragilidad de los tejidos en esas primeras horas de vida desencadena múltiples problemas derivados del daño pulmonar asociado.

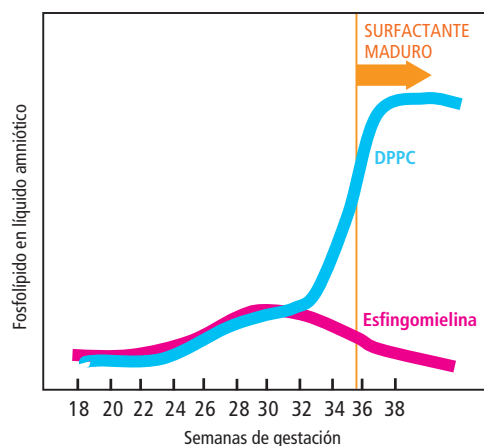
El umbral de supervivencia de los recién nacidos prematuros experimentó un aumento espectacular a finales del decenio de los ochenta del siglo pasado, cuando se comprobó que bastaba administrar a esos niños con pulmones inmaduros, en el momento justo de su nacimiento, una dosis de material surfactante exógeno; ello les permitía abrir sus pulmones sin dificultad y hacía que el inicio de la ventilación pulmonar estimulara la producción de su propio surfactante.

La terapia con surfactante exógeno es hoy una técnica rutinaria en los servicios de neonatología de los grandes hospitales. La mayoría de las preparaciones de surfactante que se utilizan con este fin son de origen animal; contienen distintas mezclas fosfolípídicas, más las proteínas hidrofóbicas SP-B y SP-C. Un reto de la investigación actual en esta área es la producción de proteínas hidrofóbicas humanas de origen recombinante para desarrollar surfactantes artificiales "humanizados".

Otras disfunciones patológicas del sistema surfactante no tienen todavía una fácil solución. Existen numerosas alteraciones de muy diverso origen que generan daños en el tejido pulmonar, en niños y en adultos, asociados con frecuencia a procesos de inflamación y a la liberación a los espacios alveolares de componentes plasmáticos (edema). Ello conduce a la desactivación del sistema surfactante, lo que origina los problemas de mecánica respiratoria mencionados, que pueden agravarse cuando se fuerza la apertura de las vías aéreas mediante ventilación asistida.

El síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), que se desarrolla como consecuencia del daño pulmonar, constituye la principal causa de mortalidad y morbilidad en las unidades de cuidados intensivos de nuestros hospitales. La administración de un material surfactante exógeno a pacientes afectados produce sólo un efecto transitorio, entre otras razones porque

**6. MADURACION DEL SISTEMA SURFACTANTE en el desarrollo fetal.** Los niveles de DPPC (principal componente tensioactivo del surfactante pulmonar) y de las proteínas específicas del surfactante se disparan alrededor de la semana 35 en la gestación humana. Sólo a partir de ese momento, no antes, el pulmón del feto está preparado para establecer la respiración aérea.



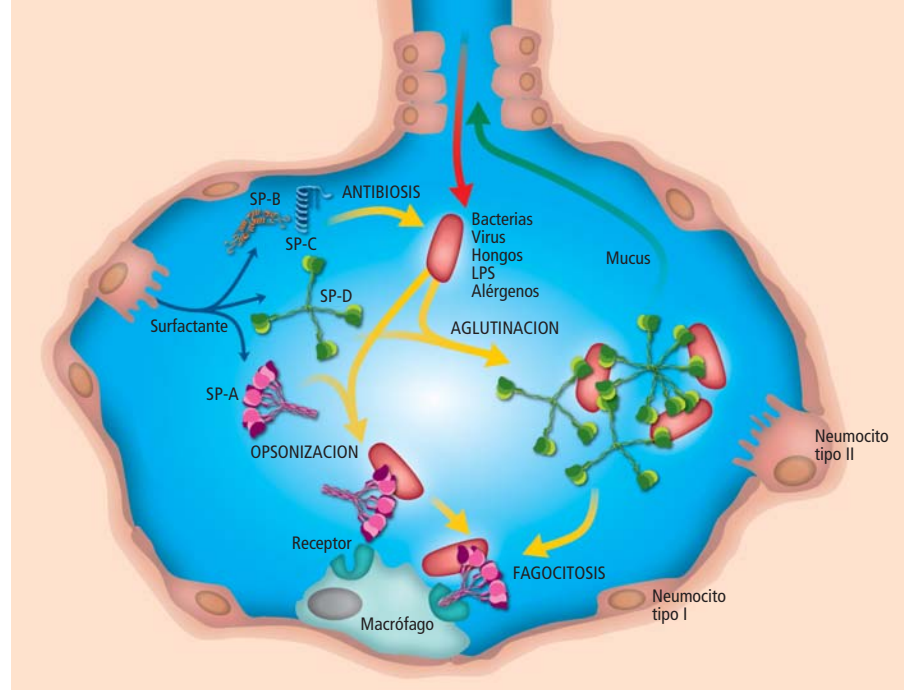
este material resulta también inactivado. El estudio de los mecanismos moleculares de la acción surfactante y de su inhibición por agentes fisiopatológicos es, por tanto, una prioridad en esta área de investigación, ya que ha de permitir el diseño y producción de nuevos materiales surfactantes exógenos, resistentes a la inactivación, de potencial aplicación terapéutica en medicina respiratoria.

### Mecanismos de defensa del pulmón

La extensa superficie de contacto que el epitelio respiratorio expone al medio externo exige la concurrencia de diversos mecanismos de defensa que eviten la entrada masiva de organismos patógenos. En los espacios alveolares coexisten mecanismos de defensa innatos (no mediados por anticuerpos) y mecanismos adaptativos (mediados por anticuerpos). Algunos de esos mecanismos han evolucionado de forma simultánea con el sistema surfactante.

Las proteínas SP-A y SP-D desarrollan funciones importantes en los mecanismos de defensa innatos. Los múltiples centros de unión a carbohidratos reunidos en las estructuras de SP-A y SP-D permiten la unión de esas proteínas a ciertos azúcares de la superficie de organismos patógenos, que quedan así señalados para su eliminación de las vías aéreas. La SP-D induce una aglutinación masiva de microorganismos, que posteriormente pueden ser eliminados en el mucus expulsado por las células ciliares a través de las vías respiratorias altas. La unión de SP-A opsoniza (marca para su posterior destrucción) muchas bacterias y virus, que luego son fagocitados por las células del sistema inmunitario innato (macrófagos y monocitos) de los espacios alveolares. Esas células poseen receptores específicos para la región colagenosa de estas colectinas. La importancia de dichas proteínas para mantener el epitelio respiratorio estéril de patógenos se manifiesta en animales en los que se ha desactivado el gen de SP-A o de SP-D. Se trata de animales extraordinariamente sensibles a la infección por patógenos como *Streptococcus*, *Hemophilus influenza*, *Pseudomonas aeruginosa* o el virus respiratorio sincitial.

Una superficie tan expuesta a agentes exógenos como el epitelio respiratorio se muestra también altamente proclive a desarrollar respuestas inflamatorias. Una respuesta proinflamatoria exacerbada se halla en la base de patologías respiratorias como el asma. La colectina SP-A presenta una afinidad elevada para unirse al lipopolisacárido (LPS), una molécula con gran actividad proinflamatoria presente en la envoltura de las bacterias Gram negativas. La proteína hidrofóbica SP-C también se halla capacitada para unirse al LPS con



**7. MECANISMOS DE DEFENSA INNATA asociados al surfactante pulmonar.** Las colectinas SP-A y SP-D reconocen y se unen a ciertos azúcares de la superficie de organismos patógenos, marcándolos para su eliminación. Los macrófagos alveolares poseen receptores específicos para las regiones colagenosas de SP-A y SP-D, de manera que estas proteínas estimulan la fagocitosis de los patógenos por parte de las células de defensa. La SP-D aglutina un gran número de microorganismos, que son en gran parte eliminados por las vías aéreas superiores. SP-B y SP-C desarrollan una actividad antibiótica sobre diversos microorganismos; ello sugiere también su participación en mecanismos de defensa innatos.

elevada especificidad. SP-A y SP-C podrían así contribuir a la eliminación del LPS por rutas que no disparan respuestas inflamatorias.

La posible participación de otros elementos del surfactante en mecanismos adicionales de defensa del epitelio pulmonar constituye un capítulo abierto. Además de surfactante, se secretan a los espacios alveolares una serie de proteínas y péptidos con actividad antibiótica. Algunos de esos péptidos (defensinas y catelicidinas) son análogos a los péptidos microbicidas que secreta la piel de numerosos anfibios, cuya función consiste en establecer una barrera defensiva primaria frente a los patógenos. Por si eso fuera poco, se ha demostrado que las proteínas hidrofóbicas del surfactante (SP-B y SP-C) poseen también actividad antibiótica.

Una cuestión a debatir es si el surfactante ha evolucionado en el epitelio del pulmón de los vertebrados a partir de sistemas de defensa epitelial que han adquirido capacidades tensioactivas o si las actividades de defensa se han ensamblado aprovechando las propiedades de un material que tiene una gran capacidad para extenderse en la interfase aire-líquido (la primera línea de ataque de los organismos patógenos). Cualquiera que sea la tesis correcta, parece claro que ambas actividades del surfactante, la función tensioactiva y la función defensiva, han evolucionado de forma conjunta y quizá no presenten ya elementos independientes.

### Bibliografía complementaria

FUNCTION OF SURFACTANT PROTEINS B AND C. T. E. Weaver y J. J. Conkright en *Annual Reviews of Physiology*, vol. 63, págs. 555-578; 2001.

PULMONARY SURFACTANT: THE KEY TO THE EVOLUTION OF AIR BREATHING. C. B. Daniels y S. Orgeig en *News Physiological Sciences*, vol. 39, págs. 151-157; 2003.

IMMUNOREGULATORY FUNCTIONS OF SURFACTANT PROTEINS. J. R. Wright en *Nature Reviews in Immunology*, vol. 50, págs. 58-68; 2005.

STRUCTURE OF PULMONARY SURFACTANT MEMBRANES AND FILMS: THE ROLE OF PROTEINS AND LIPID-PROTEIN INTERACTIONS. J. Pérez-Gil en *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1778, págs. 1676-1695; 2008.