

## Review

### **El Sistema Surfactante Pulmonar: Fisiología, Patologías Asociadas a su Alteración y Administración Exógena como Agente Terapéutico y de Diagnóstico**

Calmanovici G. <sup>#1</sup>, Boccio J. <sup>1</sup>, Lysionek A. <sup>1</sup>, Salgueiro M. <sup>1</sup>, Caro R. <sup>1</sup>, Hager A. <sup>2</sup>, de Paoli T. <sup>2</sup> y Zubillaga M. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Radioisótopos. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, 1113-Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup> Cátedra de Física, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

---

#### **Summary**

Pulmonary surfactant is a lipoproteic mixture synthesized and secreted by alveolar type II cells. Its principal property is to reduce the surface tension by lining on the alveolar surface. Surfactant deficiency is the major factor responsible for the respiratory distress syndrome of the newborn (RDS) and the adult respiratory distress syndrome (ARDS). Since 1980, the exogenous administration of surfactant for the treatment of these syndromes is being studied. In this work the exogenous surfactant preparations, the delivery techniques and the dosing schedule is discussed. The utilization of the exogenous natural surfactant (ENS) as precursor of a radiopharmaceutical labeled with <sup>99m</sup>Tc (<sup>99m</sup>Tc-ENS) for aerial lung scintigraphy is also discussed.

**Key words:** *exogenous surfactant, lung, surfactant metabolism, respiratory distress syndrome, surfactant therapy.*

#### **Resumen**

El surfactante pulmonar es una mezcla lipoproteica sintetizada y secretada por las células alveolares pulmonares tipo II. Su principal función es la disminución de la tensión superficial formando una monocapa en la superficie alveolar. Su deficiencia es el principal factor asociado al síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (RDS) y al síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS). Desde 1980 se está estudiando la administración exógena del surfactante pulmonar para el tratamiento de estos dos síndromes. En este trabajo se describen los surfactantes exógenos disponibles para uso clínico, las técnicas de administración y el esquema de dosificación. La utilización del surfactante natural exógeno (ENS) marcado con <sup>99m</sup>Tc (<sup>99m</sup>Tc-ENS) para su utilización como radiofármaco en centellografía aérea pulmonar también es descrita en este trabajo.

**Palabras claves:** *pulmón, síndrome respiratorio.*

## Introducción

El surfactante pulmonar es una mezcla de lípidos y proteínas secretado por las células alveolares pulmonares que recubre el interior pulmonar. Al esparcirse como una capa monomolecular en la interfase aire-líquido, reduce la tendencia del alvéolo a colapsar al final de la espiración e impide la transudación de fluido a los espacios aéreos.

La alteración del surfactante pulmonar se asocia a ciertas patologías como el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (RDS) y el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS) (1,2) entre otras.

### • El Sistema Surfactante Pulmonar

#### *Composición del sistema surfactante pulmonar*

La composición lipídica del surfactante ha sido estudiada en varias especies animales (3-7) observándose un patrón fosfolipídico similar. Se ha determinado que la mayoría de sus lípidos (80-90%) son fosfolípidos (Tabla 1) y la mayor parte de los lípidos neutros está constituida por colesterol. La fosfatidilcolina (PC) representa el 70-80% de los fosfolípidos, siendo en su mayor parte dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC). El segundo componente fosfolipídico en importancia es el fosfatidilglicerol (PG) (10%). Otros fosfolípidos constituyentes del

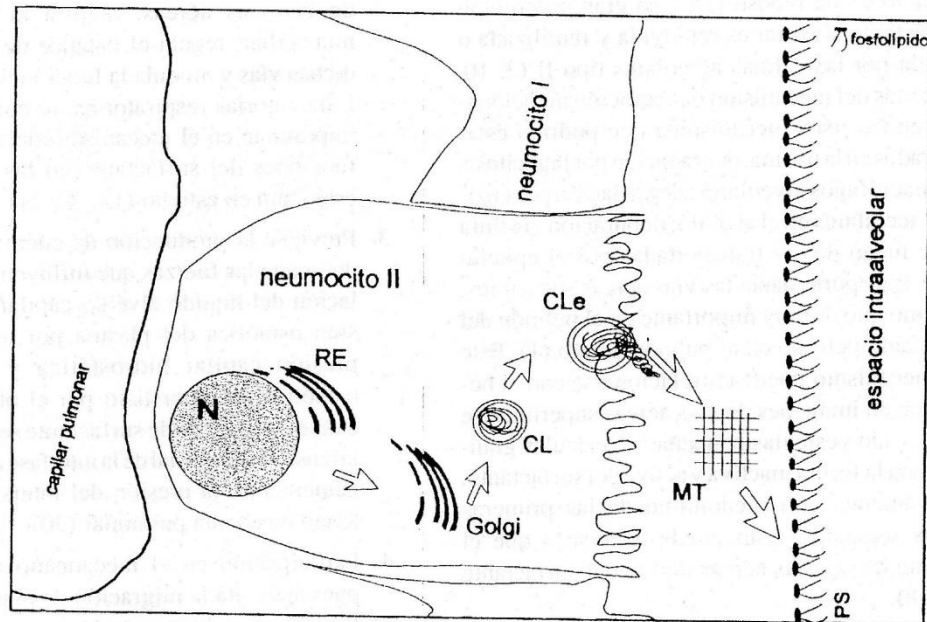
surfactante pulmonar son fosfatidilinositol (PI), fosfatidiletanolamina (PE) y fosfatidilserina (PS). La composición fosfolipídica de las vías aéreas superiores difiere de la del surfactante pulmonar, ya que contiene menores cantidades de DPPC y PG y es más rico en PS, PE y esfingomielina (Sph) (1, 4).

Las proteínas del sistema surfactante pulmonar constituyen sólo el 10 % de éste (Tabla 1), pero son de vital importancia (8). Se trata de un grupo de proteínas hidrofílicas, SP-A y SP-D, y otro grupo de proteínas hidrofóbicas, SP-B y SP-C. La SP-A es la proteína surfactante más abundante en el alvéolo (50% de la proteína surfactante total); constituye una familia de moléculas glicoproteicas con diferentes tamaños (26-38 kDa) y diferentes cargas (pI 4-5) (9-11). La SP-D, al igual que la SP-A, pertenece a la familia de proteínas multiméricas con propiedades híbridas entre el colágeno y las lecitinas.

Las proteínas hidrofóbicas (SP-B y SP-C) constituyen sólo una pequeña parte del contenido del surfactante (1-2% de su peso) y tienen propiedades inusuales que las hacen difíciles de purificar y caracterizar. La SP-B es un homodímero con puentes disulfuro y con cuatro cadenas anfipáticas. Las proteínas nombradas hasta el momento (SP-A, SP-B y SP-D) se han encontrado también en el tracto gastrointestinal. La SP-C sólo ha sido encontrada en pulmones y es un lipopéptido con cadenas palmitoilo y contiene una parte central alifática (12).

**Tabla 1.-** Composición del surfactante pulmonar.

	Porcentaje	Composición	Porcentaje
Lípidos	85-90%	Fosfolípidos	80-90%
		- Fosfatidilcolina (PC)	75%
		- Fosfatidilglicerol (PG)	10%
		- Fosfatidiletanolamina (PE)	5%
		- Fosfatidilserina (PS)	
		- Esfingomielina (sph)	
		Colesterol	6-8 %
Proteínas	10 %	SP - A	50%
		SP - B	
		SP - C	
		SP - D	
H. de Carbono	2%		



**Figura 1.-** Síntesis y secreción del surfactante pulmonar: N: núcleo . RE: Retículo endoplásmico; Golgi: Aparato de Golgi; CL: Cuerpo lamelar; CLe: Exocitosis del cuerpo lamelar; MT: Mielina tubular; PS: Película Superficial.

#### *Morfología y metabolismo del sistema surfactante pulmonar*

Las superficies alveolares están cubiertas en un 95% por células epiteliales tipo I o neumocitos I, las cuales son células primarias de revestimiento, planas, con grandes prolongaciones citoplasmáticas y en un 5% por células epiteliales tipo II, neumocitos tipo II o neumocitos granulosa. Estas últimas células, de mayor espesor, más grandes e irregulares, con numerosos cuerpos lamelares, son las encargadas de la síntesis y secreción del surfactante pulmonar (13, 14).

La síntesis del surfactante pulmonar (Figura 1) ocurre sólo en las células tipo II. Estas células reciben a través de la sangre, glucosa, cabezas polares de los fosfolípidos, como colina e inositol y ácidos grasos aunque las células tipo II son capaces de sintetizar *de novo* los ácidos grasos (1).

Los lípidos del surfactante son sintetizados en el retículo endoplásmico de las células epiteliales tipo II. Luego, son transferidos al aparato de Golgi, formándose los cuerpos lamelares pequeños. Luego éstos transportan lípidos formando los cuerpos lamelares más grandes. Las proteínas del surfactante

también se originan en el retículo endoplásmico, de donde son transferidas al aparato de Golgi, formándose los cuerpos multivesiculares que llevan a las proteínas del surfactante a los cuerpos lamelares. De esta manera, el cuerpo lamelar es la estructura donde se encuentran los lípidos del surfactante con las proteínas (1, 2, 9). El cuerpo lamelar es secretado al alvéolo por exocitosis y allí es convertido en una estructura tipo red, llamada mielina tubular, formada por una bicapa fosfolípídica y proteínas (10, 15).

A partir de este reservorio alveolar del surfactante se forma la monocapa en la interfase aire-líquido, la cual sufre luego un proceso de refinamiento como será descrito. Es posible también que esta película superficial se forme a partir de otras estructuras membranosas intraalveolares como por ejemplo vesículas unilamelares o multilamelares, estructuras multilamelares provenientes del cuerpo lamelar recién secretado o bicapas abiertas (2).

La monocapa, luego del refinamiento, tiene un período de recambio de 3 a 11 horas, según fue observado en conejos adultos (16, 17). Se ha deducido que aproximadamente el 10-30% del pool intraalveolar de surfactante es reemplazado por hora

en condiciones de reposo (2). Una gran proporción del surfactante alveolar es removida y reutilizada o degradada por las células alveolares tipo II (2, 10, 15). Además del mecanismo de remoción mencionado existen diversos mecanismos que podrían estar involucrados en la misma: degradación por fagocitosis por los macrófagos alveolares; degradación por enzimas extracelulares en el alvéolo; depuración vía linfa o sangre luego de ser transportadas por el epitelio alveolar; transporte hacia las vías aéreas superiores, mecanismo que es muy importante en el pulmón del recién nacido pero no en el pulmón adulto (1). Este último mecanismo puede correlacionarse con el hecho de que en imágenes de vías aéreas superiores se han observado vesículas pequeñas y vesículas grandes, que son la forma inactiva y activa del surfactante, respectivamente, con predominio de las primeras sobre las segundas. Esto puede deberse a que el surfactante de las vías aéreas deriva del surfactante intacto (18).

La síntesis, secreción y catabolismo del surfactante están regulados por algún mecanismo. Se ha observado que la secreción de surfactante es estimulada por agonistas adrenérgicos, agonistas colinérgicos, estres mecánico (como por ejemplo hiperventilación) y/o prostaglandinas (2). La captación es inhibida por plasma, suero, albúmina, inmunoglobulina G, bilirrubina y galactosa y es estimulada por fibrinógeno y transferrina. La hemoglobina, fibronectina y vitronectina no tienen efecto sobre esta función (19).

#### *Función del sistema surfactante pulmonar*

Las funciones fisiológicas normales del sistema surfactante pulmonar son:

- 1- Estabilización mecánica del alvéolo pulmonar. El surfactante reduce la tensión superficial de la interfase alveolar, permitiendo así una respiración normal con el menor esfuerzo posible (20). De esta manera, la tensión superficial de la interfase aire-agua se reduce de 70 mN/m a 2mN/m (2).
- 2- Estabilización de las vías aéreas superiores, ya que previene el colapso de las paredes de las vías aéreas, modulando su espesor y diámetro. Además contribuye a la regulación del calibre

de las vías aéreas, mejora la depuración mucociliar, regula el balance de líquidos de dichas vías y modula la función de las células inflamatorias respiratorias, lo cual puede ser importante en el mecanismo del asma. Estas funciones del surfactante en las vías aéreas están aún en estudio (18, 20, 21).

- 3- Previene la producción de edema pulmonar, dado que las fuerzas que influyen en la circulación del líquido alvéolo-capilar son la presión osmótica del plasma por un lado y la presión capilar hidrostática y la presión osmótica del intersticio por el otro. Cuando existe deficiencia de surfactante se incrementa la tensión superficial de la interfase aire-líquido, aumentando la presión del intersticio, resultando en edema pulmonar (20).
- 4- Participación en el mecanismo de defensa, pues aumenta la migración de macrófagos, la fagocitosis y la muerte bacteriana. También parece suprimir las funciones linfocitarias alveolares y de sangre periférica. Otra función que se le atribuye es su contribución con el sistema mucociliar para remover las células dañadas y las sustancias particuladas del alvéolo (22).

El mecanismo por el cual el surfactante disminuye la tensión superficial consiste en la formación de una monocapa lipídica en la interfase líquido-aire durante cada inspiración. Este proceso de expansión de lípidos debe ocurrir en menos de un segundo. La película superficial que primero aparece luego del esparcimiento de los lípidos, conteniendo especies insaturadas como PG (fluidificantes), es removida, proceso denominado refinamiento, dejando sólo una capa enriquecida en DPPC (saturada), que es una película sólida, condensada e incompresible y es la responsable de que las tensiones superficiales sean menores de 2-3 mN/m. Sin embargo, la DPPC, el principal agente reductor de la tensión superficial, es una molécula no cargada con una temperatura de transición sólido-líquido de 41.6°C. Por ello, requiere la presencia de lípidos insaturados para permitir la rápida fluidificación de esta monocapa a una temperatura por debajo de la temperatura corporal (10, 15).

Las funciones de SP-A están relacionadas con el

incremento de la resistencia a la inactivación del surfactante por las proteínas plasmáticas que filtran al alvéolo, empaquetamiento de los fosfolípidos ubicándose en los extremos de la red (formación de mielina tubular), inhibición de la secreción del surfactante y estimulación de la recaptación de sus componentes por las células alveolares tipo II y con el mecanismo de defensa del huésped (9-11). La SP-D no está presente en los cuerpos lamelares y no parece contribuir a la función del surfactante. Tanto la SP-B como la SP-C tienen capacidad de atraer y desestabilizar bicapas lipídicas, contribuyendo de esta forma a la formación de la película superficial, por mecanismos distintos. La SP-B coopera con PG en el rápido esparcimiento de la película fosfolipídica, participa en el refinamiento de la monocapa para remover PG y en la transición de los cuerpos lamelares a mielina tubular. La SP-C, debido a su estructura que le permite interactuar con membranas lipídicas, incrementa la adsorción de lípidos induciendo la formación de estructuras lipídicas no-bicapas. Una vez que la conversión de bicapas a monocapas ha comenzado, el proceso continúa espontáneamente. Esto explica las bajas cantidades de proteínas hidrofóbicas que resultan suficientes para la actividad óptima (12).

#### *Función del surfactante en el recién nacido*

Para facilitar un intercambio gaseoso eficiente en el recién nacido, la secreción del surfactante es estimulada inmediatamente luego del nacimiento. Esto puede ser causado por la expansión pulmonar como resultado de la respiración. La labor de parto también incrementa la liberación de surfactante en el pulmón del recién nacido.

Al nacer, los espacios alveolares están llenos de líquido pulmonar fetal, el cual será removido rápidamente para permitir la transición del intercambio gaseoso placentario a la respiración corriente. Antes del nacimiento, el recién nacido depende de la placenta para el intercambio de gases. Luego de nacer, las primeras respiraciones (de alta presión) establecen un volumen residual pulmonar y una interfase líquido-aire en el nivel de la superficie alveolar. Esto es inmediatamente seguido de la aparición del surfactante en la superficie alveolar que disminuye la tensión superficial, permite mantener la estabilidad

alveolar en el ciclo respiratorio y facilita la retención de gas alveolar al final de la espiración (1).

### • Alteraciones del Sistema Surfactante Pulmonar

#### *1- Disminución de la función del surfactante a -Mecanismo*

La disminución de la función del sistema surfactante puede relacionarse con distintos mecanismos:

- 1) Alteración en la transición de las formas alveolares del surfactante, ya que los productos del daño pulmonar promueven una conversión aumentada de formas de surfactante activas (grandes agregados) a formas inactivas (pequeñas vesículas) a través de enzimas proteolíticas (22-24).
- 2) Pérdida de surfactante al intersticio y a la sangre (20).
- 3) Alteración de la composición fosfolipídica: disminución de las concentraciones de PC, PG, SP-A, SP-B y SP-C, y aumento de la concentración de PI, Sph y lisoPC (22).
- 4) Inactivación del surfactante por proteínas solubles, las cuales se enumeran en orden decreciente: fibrina y fibrinógeno, transferrina y hemoglobina (20), albúmina (22). El mecanismo de acción de esta inhibición proteica es una interferencia en la formación de la monocapa. Cuando las concentraciones de surfactante son altas, la inactivación proteica es mínima, mientras que cuando las concentraciones de surfactante son bajas la inactivación es severa (22).
- 5) Inactivación del surfactante por otras sustancias no proteicas como productos de la peroxidación lipídica, fosfolipasas y proteasas (20).

Independientemente de la causa determinante, una disminución de la función del surfactante puede conducir directa o indirectamente a una disminución de la funcionalidad pulmonar, disminución de la

**Tabla 2.** Alteraciones funcionales producidas por la deficiencia de surfactante pulmonar.

Función	Alteración
* Estabilización mecánica del alvéolo pulmonar	- Atelectasia - Disminución del intercambio gaseoso
* Estabilización de las vías aéreas	- Acidosis respiratoria - Hipoxemia y acidosis metabólica
* Protección del edema pulmonar	- Edema pulmonar con más inactivación del surfactante
* Relación con el mecanismo de defensa	- Mayor susceptibilidad a las infecciones

capacidad residual funcional (FRC), atelectasia, aumento del cortocircuito de derecha a izquierda, disminución del intercambio gaseoso (aumento de la  $p\text{CO}_2$  y disminución de la  $p\text{O}_2$ ) y acidosis respiratoria (disminuyendo el pH), hipoxemia con metabolismo anaerobio y acidosis metabólica, edema pulmonar con más inactivación del surfactante por los constituyentes del plasma (20) (Tabla 2).

#### b- Patologías asociadas

##### *Síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos (RDS)*

El síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos, primeramente llamado enfermedad de las membranas hialinas (HMD), ocurre en las primeras horas de vida, luego que el recién nacido ha empezado a respirar. Es la causa más común de falla respiratoria en neonatos, afectando al 2% de los bebés nacidos vivos. Recientemente su incidencia se vio incrementada por un aumento de partos prematuros y un aumento en la resucitación y supervivencia de bebés de bajo peso y baja edad gestacional (25). Los bebés con mayor riesgo de RDS son los que nacen luego de 34 semanas de gestación o antes o los que son asfixiados al nacimiento (26). Este síndrome se caracteriza por atelectasia, exudado proteico, necrosis celular, acidosis metabólica y acidosis respiratoria severa (27). Otra característica del RDS es el aumento del trabajo respiratorio debido a una pared torácica débil e inestable y la existencia de alvéolos atelectásicos y otros alvéolos sobredistendidos por drenado del contenido de los primeros sobre los segundos (28).

El mecanismo de este síndrome está dado por una deficiencia primaria del sistema surfactante pulmonar. La cantidad total de surfactante puede ser normal pero sólo una pequeña proporción tiene actividad de superficie. Los defectos pueden darse a nivel del empaquetamiento, almacenamiento o liberación de los fosfolípidos saturados a la superficie alveolar. La función del surfactante puede ser inhibida por el pasaje de proteínas plasmáticas al bronquiolo respiratorio y al alvéolo. Este proceso puede convertirse en un ciclo vicioso y causar deficiencia secundaria de surfactante (25).

##### *Síndrome de dificultad respiratoria en adultos (ARDS)*

El ARDS es una condición asociada a una variedad de enfermedades adquiridas. Una vez presente, se comporta clínicamente como una única enfermedad cuyo curso y desaparición dependerán del daño alveolar (29). Se caracteriza por cambios estructurales patológicos llamados daño alveolar difuso (DAD) que se asocia a ruptura en la barrera alveolocapilar y alteración en la función de intercambio gaseoso en el pulmón. El resultado es un edema alveolar proteico e hipoxemia severa. La mortalidad debida a este síndrome es elevada, de un 50% o más aún (22).

Las causas asociadas pueden ocasionar ARDS por lesión directa o indirecta de la membrana alveolocapilar. La lesión directa puede estar dada por inhalación de gas tóxico o por aspiración de jugo gástrico. La lesión indirecta ocurre cuando el mediador inicial es desconocido y la respuesta del huésped es necesaria para desarrollar lesión, esto ocurre en asociación con sepsis, pancreatitis o trauma severo

(30).

La patogenia del ARDS puede considerarse como una respuesta inflamatoria adquirida en la que los productos tóxicos de los polimorfonucleares (PMNs) tienen un papel central. Los principales agentes tóxicos son radicales del oxígeno, óxido nítrico, ácido hipocloroso, proteasas y lipasas. La liberación de estos productos tóxicos daña el tejido pulmonar, resultando en una disrupción de la permeabilidad de las barreras epitelial y endotelial y del sistema surfactante pulmonar. Así, el daño de esta membrana conduce a permeabilidad vascular incrementada, inflamación progresiva del pulmón, edema pulmonar y un incremento continuo del daño. Parece ser que los neumocitos tipo II proliferan y se diferencian en células epiteliales tipo I para regenerar las paredes alveolares. Esto conduciría a una disminución secundaria del surfactante o a una alteración en su función que se correlaciona con el grado de lesión (15, 22), lo cual agravaría más el cuadro y cerraría un círculo vicioso. La muerte es frecuentemente causada por falla de órganos extratorácicos en respuesta a la infección e inflamación o por la progresiva y severa falla respiratoria (30, 31).

## 2- Otras alteraciones del sistema surfactante pulmonar

### *Proteinosis alveolar primaria*

La proteinosis alveolar primaria es una enfermedad crónica idiopática caracterizada por un aumento del surfactante pulmonar en los espacios aéreos. Parece ser que en esta patología la síntesis y secreción del surfactante son normales pero existe una alteración a nivel de la remoción del surfactante, la cual podría estar relacionada con una alteración de SP-A, SP-B o del colesterol (32).

### *Enfermedades infecciosas pulmonares*

La neumonía es una importante causa de falla respiratoria que se asocia a permeabilidad alveolar incrementada conduciendo a edema, hemorragia y atelectasia. Se ha sugerido que la atelectasia es causada por una inactivación del surfactante pulmonar (20).

### *By-pass cardiopulmonar*

El by-pass cardiopulmonar produce atelectasia,

disminución de la funcionalidad pulmonar, disminución de la capacidad de difusión y hemorragia pulmonar. Se ha propuesto que esto se debe a una pérdida o inactivación del surfactante (20).

### *Ataque asmático*

En el ataque asmático aumenta la secreción de mucus, la transudación de fluido proteico y existen problemas mucociliares debidos a la formación de un tapón mucoso. Se ha postulado que alteraciones en el surfactante brônquial conducen a obstrucción de las vías aéreas y a cambios en la depuración bronquial (20).

### *Ventilación artificial*

Se ha demostrado una alteración del sistema surfactante pulmonar durante la aplicación de ventilación artificial durante largos períodos de tiempo o luego de dicha aplicación. Un probable mecanismo consiste en que el surfactante de la película superficial es continuamente removido del alvéolo hacia las vías aéreas, lo que puede producir disminución de los niveles de surfactante causando cambios en la tensión superficial (20).

### *Neumoconiosis*

En trabajadores de minas de carbón se ha observado un aumento de la síntesis y secreción del surfactante en la superficie alveolar con alteraciones en su actividad (33).

Esta alteración se manifiesta como acumulación de masas de surfactante que engrosan la membrana alvéolo-capilar, razón por la cual los bronquios y alvéolos más pequeños colapsan y la difusión a través de la barrera aire-sangre se vuelve inadecuada (34).

### *Asbestosis*

En ratas expuestas a asbestos se ha observado un aumento de la población de células pulmonares libres y del surfactante pulmonar.

Se propone que este aumento es para prevenir el efecto citotóxico producido por las partículas inhaladas (35). En trabajadores expuestos a asbestos se ha observado un aumento de la SP-A (36).

### Tabaquismo

Se sabe que el humo del cigarrillo altera la composición lipídica y función del surfactante. Se sugirió que esto era producido como consecuencia de un efecto inhibitorio de dicho humo en los procesos de secreción y/o una destrucción localizada de las proteínas del surfactante en la superficie broncoalveolar (37). Se ha observado una disminución de la SP-A, la SP-D y la PC en el líquido de lavado bronquioalveolar de fumadores, lo cual podría estar implicado en la alteración de la función de defensa en las vías aéreas periféricas y es de gran importancia en el desarrollo de enfermedades obstructivas crónicas (38, 39). Estas alteraciones revierten luego de la abstinencia de fumar (40).

### Tuberculosis

En la fase inicial de la infección por *Micobacterium tuberculosis*, las bacterias que alcanzan los espacios aéreos distales del pulmón son fagocitadas por los macrófagos alveolares en presencia de surfactante. La SP-A es un importante modulador de la función de los macrófagos alveolares aumentando la potencia del *M. tuberculosis* en ganar acceso a su nicho intracelular (41). En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (HIV), se han encontrado niveles de SP-A elevados aún antes de la depleción periférica de linfocitos CD4 positivos, lo cual representa un factor de riesgo no inmunológico a contraer tuberculosis (42).

### Cáncer

Se ha observado que una línea celular de adenocarcinoma humano sintetiza y secreta tres proteínas asociadas al surfactante: SP-A, SP-B y SP-C (43, 44). La carcinogénesis química en el epitelio bronquial del perro puede conducir a carcinomas de células tipo II (45). Se ha observado un adenocarcinoma primario del pulmón con células que presentaban características morfológicas similares a neumocitos tipo II y que expresaban SP-A humana (46).

### Patologías asociadas a aumento de la SP-A

En la fibrosis pulmonar idiopática al igual que en la fibrosis alveolar pulmonar se han observado nive-

les muy elevados de SP-A. Estos valores son mucho más elevados que los valores elevados de SP-A encontrados en tuberculosis, enfisema pulmonar difusa, panbronquiolitis alveolar y neumonía bacteriana. La determinación de SP-A sérica podría contribuir al diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática y la proteinosis alveolar pulmonar (47).

### • Surfactantes Exógenos para uso Clínico

Los primeros intentos en la terapia surfactante utilizaban surfactantes derivados de pulmones mariferos (48) que se caracterizan por adsorción rápida a una interfase aire-líquido y la disminución al mínimo de la tensión superficial durante el ciclo de compresión de la película (10, 15).

Estos surfactantes presentan una composición fosfolipídica similar a los surfactantes naturales; también contienen SP-B y SP-C. Pueden ser derivados de pulmones bovinos, como el Surfactant TA (Japón), Beractant o Survanta® (EEUU), extracto de surfactante de ternero (CLSE) o Infasurf® y Bovactant o Alveofact®; o derivados de pulmones porcinos como el surfactante derivado de pulmones porcinos (PLS) o Curosurf® (Italia) (11, 49) y surfactante natural exógeno (ENS) o Baby Fact P/GEMEPE SA (Argentina) (50).

Los surfactantes biomiméticos o sintéticos imitan las características del surfactante natural activo, pero no su composición molecular. La DPPC sería el surfactante biomimético ideal pero su inhabilidad de esparcirse para formar la monocapa lipídica a temperaturas fisiológicas limita su uso.

Por esta razón hubo que combinarla con otras sustancias como lípidos, detergentes y proteínas (10, 15). Los surfactantes biomiméticos no contienen proteínas surfactantes y son: compuesto artificial para la expansión pulmonar (ALEC) (Gran Bretaña) y palmitato de colfosceril o Exosurf® Neonatal™ (EEUU) (11, 49).

En un principio algunos investigadores creyeron que el surfactante constituido solo por DPPC y PG y sin proteínas era más seguro y más fácil de ser manufacturado (26). No obstante, luego se demostró que las proteínas del surfactante eran vitales para su función, como postuló Fujiwara en un principio (48).



Por esta razón se están desarrollando los surfactantes de tercera generación que son surfactantes sintéticos con proteínas y/o péptidos (11). La posibilidad de reemplazar SP-B y SP-C con análogos sintéticos en las preparaciones surfactantes biomiméticas es un medio atractivo de obtener grandes cantidades de surfactantes para terapia de reemplazo. Es posible reemplazar las proteínas del surfactante por péptidos simples en el surfactante exógeno y retener aún la mayoría de las funciones de los surfactantes naturales. Estos péptidos están aun en estudio y algunos de ellos son: KL4, un péptido anfipático corto (10, 15) y análogos sintéticos de SP-C (10, 51-53).

#### *Propiedades de un surfactante exógeno*

Las propiedades biofísicas de un buen surfactante permiten que las unidades pulmonares distales se insuflén más uniformemente con menor sobreinflado en los bronquiolos distales y alvéolos. Esto aumenta la capacidad residual pulmonar y mejora la ventilación y la oxigenación. También disminuye la tendencia del pulmón prematuro a desarrollar daño pulmonar por sobredistensión y edema pulmonar (54). Parece ser que la depuración de la SP-B es mayor en pulmones prematuros (60 h) (24) que en pulmones adultos (entre 7 y 28 h) (55), lo cual sugiere que la SP-B administrada exógenamente en el síndrome de dificultad respiratoria puede contribuir a la función del surfactante por algunos días (24).

#### *Tratamiento con Surfactante en Seres Humanos*

En 1960 y 1970 la terapia surfactante en RDS parecía no tener efectos benéficos. Sin embargo a partir de 1980 este perfil comenzó a cambiar. Ya en 1972, se pudo demostrar que el tratamiento surfactante era efectivo en conejos (56). En 1980 Fujiwara pudo demostrar que el tratamiento con surfactante exógeno (Surfactant TA) administrado endotraquealmente, parecía ser efectivo para la enfermedad de las membranas hialinas (HMD) (48). Con el transcurso del tiempo se ha podido observar la eficacia preventiva y terapéutica del tratamiento con surfactante en neonatos con RDS y no se han observado efectos adversos o respuestas inmunológicas contra los surfactantes de distintas especies animales (57).

Según un análisis realizado comparando estudios individuales, se concluyó que los surfactantes derivados de animales son más efectivos que los sintéticos en el tratamiento de RDS y pueden no ser estrictamente similares en sus efectos. Los surfactantes naturales tienen una acción más rápida que los sintéticos, en cuanto a la reducción de los requerimientos de oxígeno y la mejora del intercambio gaseoso. Este beneficio persiste por 72 horas. Sin embargo, es menos probable que estos beneficios a corto plazo sean trasladados a beneficios a largo plazo como reducción de la mortalidad, de la broncodisplasia pulmonar (BPD) o la retinopatía del prematuro (ROP) (11). La presencia de proteínas surfactantes asociadas, SP-B y SP-C así como la presencia de antioxidantes, determinarían la menor inhibición proteica observada en los surfactantes naturales, permitiendo una acción más rápida de éstos (11, 15).

La terapia con surfactante exógeno puede resultar en mejorar la expansión pulmonar, la capacidad residual funcional y en la disminución del cortocircuito de derecha a izquierda; de esta forma mejora la oxigenación sanguínea con fracciones más bajas de oxígeno inspirado y se evitan los niveles tóxicos de oxígeno (58). No obstante, la terapia surfactante se aplica conjuntamente con ventilación mecánica y terapia con oxígeno obteniéndose mejores resultados que con la terapia surfactante sola (28, 59, 60). El surfactante se encuentra comercialmente disponible desde 1989 (49). Las observaciones clínicas de la terapia surfactante en pacientes con ARDS son muy limitadas (15). En un estudio randomizado no se observó beneficio en sobrevivencia, tiempo de estancia en unidad de cuidado intensivo, duración de la ventilación mecánica ni funciones fisiológicas. Por ello los autores de este trabajo no recomiendan el surfactante para el tratamiento de ARDS en chicos o en adultos (61).

#### *Tratamiento surfactante en RDS*

Existen dos momentos en los cuales puede administrarse la terapia surfactante:

- A- Inmediatamente luego del nacimiento (antes que el niño respire o reciba respiración artificial), en la población en riesgo de RDS. Se trata de una medida profiláctica (28). El trata-

**Tabla 3.-** Técnicas de administración exógena de surfactante en distintas condiciones fisiopatológicas.

---

<b>1.- En RDS</b>
a) Instilación endotraqueal
- En bolo
- En bolo modificado
- Infusión
b) Aerolización
- Nebulizadores ultrasónicos
- Nebulizadores a aire comprimido
c) Combinación instilación y aerolización
d) Administración intraamniótica
<b>2. - En ARDS</b>
a) Instilación traqueal
- En bolo
- Infusión
b) Aerolización
- Nebulizador ultrasónico
- Nebulizador a aire comprimido
<b>3.- Como radiofármaco</b>
- Aerolizado con nebulizador a aire comprimido

---

miento con surfactante de buena calidad en el nacimiento presenta una distribución óptima y resulta en una ventilación uniforme (62). Además el tratamiento surfactante en el nacimiento previene los daños inducidos por ventilación en el pulmón (59, 63).

B- Dentro de las 6 a 24 horas luego del nacimiento, cuando se realiza el diagnóstico de RDS. En este caso se trata de evitar las complicaciones en la resucitación de los recién nacidos que ocurriría con una administración innecesaria de líquido en las vías aéreas producida por una administración de surfactante al nacer. Es una terapia de rescate (28).

En general se administran entre 2 y 4 dosis de surfactante por instilación traqueal en bolo de 100 mg/kg cada una (11, 49). Las dosis múltiples parecen ser más efectivas porque pueden contrarrestar la inhibición producida por proteínas (49). Un ejemplo sería la primera administración en las primeras seis horas luego de nacer, la segunda en las doce horas siguientes y la tercera veinticuatro horas luego. Existen niños que no responden a la terapia surfactante

porque tienen otras enfermedades pulmonares como neumonía, hipoplasia pulmonar o enfermedad cardíaca congénita (49).

El tratamiento con surfactante exógeno en el recién nacido puede realizarse mediante instilación endotraqueal o aerolización (Tabla 3) (22). La instilación traqueal en bolo tiene una rápida absorción (20) y buena eficiencia. No obstante, su estandarización es difícil y presenta efectos adversos durante la dosificación, los cuales pueden deberse a exceso de líquido en los espacios aéreos (64). Además requiere el fraccionamiento de la dosis y la desconexión del respirador durante la administración. Recientemente Valls-i-Soler y col. (65) han demostrado que una simplificación de esta técnica, la cual no necesita fraccionar las dosis ni desconectar el respirador, presenta una eficiencia similar a la instilación traqueal en bolo, pero faltan estudios sobre los efectos adversos que ella produce. Otro método de instilación traqueal es la infusión que se aplica por un tiempo de entre 15 y 60 minutos y en una dosis de 10 mg/kg, pero resulta menos efectiva que la instilación traqueal en bolo (65).

En la actualidad, la aerolización con nebulizadores ultrasónicos (66) y nebulizadores a aire comprimido

(67) está siendo estudiada. Se ha demostrado que ésta puede ser viable y segura (67) y menos dañina para los pulmones que la instilación traqueal (64), pero existe una gran pérdida de surfactante, ya que su eficiencia es menor del 10% y el proceso de reversión de la falla respiratoria es más lento como se observó en los modelos animales estudiados (64).

Además se ha observado que cuando el daño no es uniforme, las áreas menos lesionadas del pulmón serán sobreventiladas y recibirán una cantidad de surfactante aerolizado mayor. Contrariamente, las áreas más lesionadas serán subventiladas y recibirán insuficiente cantidad de surfactante como para mejorar su función (22). Para solucionar este problema un método alternativo sería una combinación de instilación en las áreas más severamente lesionadas, seguida de una aerolización en el pulmón entero (22).

En el presente se está estudiando la posibilidad de administrar surfactante pulmonar intraamniótico bajo guía ultrasónica para la prevención prenatal del RDS, lo que potencialmente resultaría una forma de administración promisorio (68).

#### *Tratamiento surfactante en ARDS*

La naturaleza multifactorial del ARDS en el daño pulmonar y la heterogeneidad de la población con ARDS hacen que la terapia surfactante sea más compleja que en RDS. Para aplicar esta terapéutica es necesario evaluar el daño al sistema surfactante, el cambio de las anomalías del sistema durante la enfermedad, cuando debe empezarse su administración y que pacientes pueden ser tratados. El resultado de la terapia dependerá de la severidad del daño pulmonar, la dosis, el método de administración y las características de la preparación surfactante utilizada (22, 69).

Se ha observado que el surfactante exógeno es más efectivo cuando la administración se realiza en periodos tempranos de ARDS, lo cual requeriría menores cantidades de surfactante y se observarían mejores resultados en la terapia. La cantidad necesaria para restaurar la función del surfactante pulmonar no está estandarizada y deberá estudiarse en cada caso particular. Las dosis utilizadas fueron entre 50 y 600 mg de lípidos/kg de peso corporal. No obstante, la terapia surfactante en adultos es más costosa por

que la cantidad utilizada debe ser mayor que en el RDS de niños, por lo cual los precios deberían ser disminuidos antes que la terapia surfactante en adultos pueda ser aplicada en forma masiva (58).

Las técnicas de administración de surfactante en ARDS están aún en estudio (Tabla 3). La instilación traqueal de surfactante es apropiada para administrar grandes cantidades de surfactante necesarias para el tratamiento de este síndrome. No obstante su distribución en los pulmones resulta heterogénea y pueden ocurrir efectos dañinos debido al alto volumen de líquido que se debe administrar. Por esta razón se está investigando su administración como aerosol, lo cual tiene ventajas en cuanto a la distribución más uniforme del surfactante en el volumen pulmonar, el menor volumen de líquido administrado y su menor costo. Pero la eficiencia del sistema es baja por lo cual requiere mayor tiempo de administración (22).

Existen estudios aislados de terapia surfactante en modelos animales y pacientes con ARDS. Se ha observado en modelos animales que con la administración de 100 mg/kg de surfactante en bolo se obtiene una distribución más uniforme que con la infusión endotraqueal de 10 mg/kg de peso corporal, por un periodo de 50 minutos (62).

En modelos animales, las dosis que se han estudiado para la nebulización fueron de 10 mg/kg de peso corporal, con un tiempo de administración de 60 minutos con nebulizadores ultrasónicos (66); en seres humanos se estudiaron dosis de 10-30 mg/kg de peso corporal, por un tiempo de 6 horas para un nebulizador a aire comprimido (70, 71).

En un estudio realizado en modelos animales pudo demostrarse que la ventilación mecánica luego de la administración de surfactante no produjo hiperventilación y la FRC fue normal (24).

Para mejorar la utilización de surfactantes exógenos, especialmente en ARDS, deben tenerse en cuenta ciertos factores:

- 1- El surfactante es inactivado por proteínas; por lo tanto para superar esta inhibición deben utilizarse altas concentraciones de surfactante o separar las proteínas inhibitorias del surfactante por centrifugación. Los surfactantes sintéticos parecen ser más susceptibles a la inhibición que lo

naturales (15).

2- El surfactante administrado al pulmón puede también ser inactivado por productos tóxicos, lipasas y proteasas en los espacios alveolares e inactivados por los polimorfonucleares activados. Los surfactantes naturales parecen contribuir a la inhibición del daño oxidativo y lipolítico al tejido pulmonar, debido a su alto contenido de catalasa y superóxido dismutasa (15).

3- El denominador común de las distintas entidades clínicas relacionadas con el ARDS es el compromiso secundario del sistema surfactante, mientras que el compromiso surfactante en RDS es primario. Por ello el tratamiento surfactante en estos dos síndromes debe ser distinto. El recién nacido necesita surfactante que permita la expansión rápida de la interfase aire-liquido y el adulto necesita mantener la expansión alveolar (15).

#### *Tratamiento con surfactante en otras alteraciones del sistema surfactante*

La aplicación del surfactante en enfermedades obstructivas de las vías aéreas está siendo estudiada pero existen evidencias convincentes de que el surfactante juega un papel importante en el mantenimiento de la apertura de las vías aéreas, como fue explicado previamente (21). También parece ser efectivo en la prevención de la broncoconstricción inducida por alérgenos (21) como en el ataque asmático (20). La terapia surfactante también ha sido estudiada en enfermedades infecciosas pulmonares, y luego de la realización de un bypass cardiopulmonar con resultados favorables (20).

#### *Complicaciones y contraindicaciones de la terapia con surfactante*

Las complicaciones de la terapia surfactante consisten en la obstrucción de las vías aéreas si se realiza una instilación, pérdidas de aire si no se ajustan los parámetros respiratorios apropiadamente después del tratamiento y hemorragia pulmonar. Esta última es la complicación más importante; no puede ser prevenida y no se conoce su causa. Puede ocurrir luego de horas de terapia exitosa con surfactante (49).

El surfactante está contraindicado cuando los

pulmones están muy fibróticos, donde ya no pueden recuperarse los alvéolos para mejorar el intercambio gaseoso. En un paciente con pulmón fibrótico se instauró terapia surfactante y no recuperó sus funciones respiratorias sino que las empeoró. Esto se explica porque el surfactante no pudo llegar a las zonas fibróticas y las pocas zonas alveolares donde ocurría el intercambio gaseoso se llenaron de líquido surfactante dificultando el intercambio gaseoso (20).

#### • Otros Usos del Surfactante

Se está evaluando la utilización del surfactante natural exógeno (ENS) como precursor del ENS marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -ENS) como radiofármaco para centellografía aérea pulmonar. Estudios de pureza radioquímica (50), de distribución biológica en animales (50) y centellografías en humanos (72) del mencionado radiofármaco, han demostrado un comportamiento radiofarmacológico y radioquímico óptimos. Cabe destacar que los radiofármacos utilizados para este mismo fin hasta el momento no muestran una biodistribución en animales adecuada para este tipo de estudios (50) y de acuerdo a los resultados obtenidos en los estudios centellográficos se propone la administración de actividades menores que las que se utilizan actualmente en este tipo de estudios. Además, este nuevo radiofármaco es específico para el órgano en estudio, ya que se adsorbe en la superficie alveolar pulmonar.

#### Referencias

- 1- VAN GOLDE L.M.G., BATENBURG J.J., ROBERTSON B. The pulmonary surfactant system: biochemical aspects and functional significance. *Physiol. Rev.*, 68: 374-455, 1988.
- 2- WRIGHT J.R., CLEMENTS J.A. Metabolism and turnover of lung surfactant. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 135: 426-444, 1987.
- 3- KING, R.J. Pulmonary surfactant. *J. Appl. Physiol.*, 53: 1-8, 1982.
- 4- KING, R. J. Isolation and chemical composition of pulmonary surfactant. En: *Pulmonary Surfactant*, editado por B. Robertson, L.M.G. Van Golde, J.J. Batenburg. Amsterdam: Elsevier, pp. 1-15, 1984.

- 5 ROONEY, S.A. The surfactant system and lung phospholipid biochemistry. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 131: 439-460, 1985.
- 6 SANDERS, R.L. The composition of pulmonary surfactants. En: *Lung Development: biological and clinical perspectives*, editado por P. M. Farrell. New York: Academic, vol 1: pp 193-210, 1982.
- 7 SHELLEY, S.A., PACIGA J.E., BALIS J.U. Lung surfactant phospholipids in different animals species. *Lipids.*, 19: 857-862, 1984.
- 8 KING R.J., CLEMENTS J.A. Surface active materials from dog lung II. Composition and physiological correlations. *Am. J. Physiol.*, 223: 715-726, 1973.
- 9 JOHANSSON J., CURSTEDT T., ROBERTSON B. The proteins of the surfactant system. *Eur. Respir. J.*, 7: 372-391, 1994.
- 10 JOHANSSON J., CURSTEDT T., ROBERTSON B. Synthetic protein analogues in artificial surfactants. *J. Acta Paediatr.*, 85: 642-646, 1996.
- 11 HALLIDAY H.L. Natural vs Synthetic surfactants in neonatal respiratory distress syndrome. *Drugs.*, Feb. 51: 226-237, 1996.
- 12 JOHANSON J., CURSTEDT T. Molecular structures and interactions of pulmonary surfactant components. *Eur. J. Biochem.*, 244: 675-693, 1997.
- 13 GANNONG WF. *Fisiología médica*, 13ra edición, editado por El manual moderno, S.A. de C.V. México, DF, pp 585-618, 1992.
- 14 GENNESER F. Aparato respiratorio. En: *Histología*, editado por LITOARTE S.A. de C.V. México, pp 457-477, 1992.
- 15 MCLEAN L.R., LEWIS J.E. Biomimetic pulmonary surfactants. *Life Sci.*, 56(6): 363-378, 1995.
- 16 BARITUSSIO A.G., MAGOON M.W., GOERKE J., CLEMENTS J.A. Precursorproduct relationship between rabbit type II cell lamellar bodies and alveolar surface-active material. Surfactant turnover time. *Biochim. Biophys. Acta.*, 666: 382-393, 1981.
- 17 JACOBS H., JOBE A., IKEGAMI M., JONES S. Surfactant phosphatidylcholine source, fluxes and turnover times in 3 day-old, 10 day-old and adult rabbits. *J. Biol. Chem.*, 257: 1805-1810, 1982.
- 18 BERNHARD W., HAAGSMAN H. P., TSCHERNIG T., POETS C.F., POSTLE A.D., VAN EIJK M.E., VON DER HARDT H. Conductive airway surfactant: surface-tension function, biochemical composition, and possible alveolar origin. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 17: 41-50, 1997.
- 19 GRIESE M. Influence of blood constituents on uptake of a lipid-extracted natural surfactant by alveolar type II cells. *Exp. Lung Res.*, 23: 361-376, 1997.
- 20 GOMMERS D., LACHMANN B. Surfactant therapy: does it have a role in adults?. *Clin. Int. Care.*, 4: 284-295, 1993.
- 21 HOLHFELD J., FABEL H., HAMM H. The role of pulmonary surfactant in obstructive airways disease. *Eur. Respir. J.*, 10: 482-491, 1997.
- 22 LEWIS J.F., JOBE A.H. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 147: 218-233, 1993.
- 23 HIGUCHI R., LEWIS J., IKEGAMI M. In vivo conversion of surfactant subtypes is altered in alveolar surfactant isolated from injured lungs. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 145: 1416-1420, 1992.
- 24 IKEGAMI M., WADA K., EMERSON G.A., REBELLO C.M., HERNANDEZ R.E., JOBE A. H. Effects of ventilation style on surfactant metabolism and treatment response in preterm lambs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157: 638-644, 1998.
- 25 VERMA R.P. Respiratory Distress Syndrome of the Newborn Infant. *Obstetrical and Gynecological Survey.*, 50: 542-555, 1995.
- 26 MORLEY C.J., MILLER N., BANGHAM A.D. AND DAVIS J.A. Dry artificial lung surfactant and its effect on very premature babies. *Lancet.*, January 10: 64-68, 1981.
- 27 FARRELL P.M., AVERY M.E. State of the Art. Hialine membrane disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 111: 657-688, 1975.
- 28 ROBBINS C., GREEN R., LASKER M., WISEMAN G., HOLZMAN I.R. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, 61: 416-423, 1994.
- 29 DAVIS S.L., FIJRMAN D.P., COSTARINO A.T. Adult respiratory distress in children: Associated disease, clinical course, and predictors of death. *J. Pediatr.*, 123: 35-45, 1993.
- 30 SCHUSTER D.P., KOLLEF M.H. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Dis-Mon*, 42:267-326, 1996.
- 31 PAULSON T.E., SPEAR R.M., PETERSON B.M. New concepts in the treatment of children with

- acute respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.*, 127: 163-165, 1995.
- 32- DOYLE I.R., DAVIDSON K.G., BARR H.A., NICHOLAS T.E., PAYNE K., PFITZNER J. Quantity and structure of surfactant proteins vary among patients with alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157: 658-664, 1998.
- 33- KORZH E.V., PROTSIUK R.G., VALUTSINA V.M., NOREIKO S.B. Pulmonary surfactant and its role in the pathogenesis of dust-induced diseases of the respiratory organs in the miners of coal mines. *Lik. Sprava.*, Nov-Dec.11-12: 61-64, 1992.
- 34- KORZH E.V., VALUTSINA V.M., PROTSIUK R.G. State of pulmonary surfactant and hemodynamics of lesser blood circulation in Donets Basin coal miners during development of dust-induced respiratory tract diseases. *Med. Tr. Prom. Ekol.*, 3-4: 26-28, 1993.
- 35- TETLEY T.D., HEXT P.M., RICHARDS R.J., MCDERMOTT M. Chrysotile-induced asbestosis: changes in the free cell population, pulmonary surfactant and whole lung tissue of rats. *Br. J. Exp. Pathol.*, 57: 505-514, 1976.
- 36- LESUR O., BERNARD A.M., BEGIN R.O. Clara cell protein (CC-16) and surfactant-associated protein A (SP-A) in asbestos-exposed workers. *Chest.*, 109: 467-474, 1996.
- 37- SUBRAMANIAM S., WHITSETT J.A., HULL W., GAIROLA. C.G. Alteration of pulmonary surfactant proteins in rats chronically exposed to cigarette smoke. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 140: 274-280, 1996.
- 38- HONDA Y., TADAHASHI H., KUROKI Y., AKINOT., ABES. Decreased contents of surfactant proteins A and D in BAL fluids of healthy smokers. *Chest.*, 109: 1006-1009, 1996.
- 39- SCHMEKEL B., KHAN A.R., LINDEN M., WOLLMER P. Recoveries of phosphatidylcholine and alveolar macrophages in lung lavage from healthy light smokers. *Clin. Physiol.*, 11: 431-438, 1991.
- 40- HIGENBOTTAM T. Tobacco smoking and the pulmonary surfactant system. *Tokai. J. Exp. Clin. Med.*, 10: 465-470, 1985.
- 41- GAYNOR C.D., MCCORMACK F.X., VOELKER D.R., MCGOWAN S.E., SCHLESINGER L.S. Pulmonary surfactant protein A mediates enhanced phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* by a direct interaction with human macrophages. *J. Immunol.*, 155: 5343-5351, 1995.
- 42- DOWNING J.F., PASULA R., WRIGHT J.R., TWIG H.L., MARTIN W.J. Surfactant protein A promotes attachment of *Mycobacterium tuberculosis* to alveolar macrophages during infection with human immunodeficiency virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 92: 4848-4852, 1995.
- 43- O'REILLY M.A., GAZDAR A.F., MORRIS R.E., WHITSETT J.A. Differential effects of glucocorticoid on expression of surfactant proteins in a human lung adenocarcinoma cell line. *Biochim. Biophys. Acta.*, 970: 194-204, 1988.
- 44- O'REILLY M.A., GAZDAR A.F., CLARK J.C., PILOT-MATIAS T.J., WERT S.E., HULL W.M., WHITSETT J.A. Glucocorticoids regulate surfactant protein synthesis in a pulmonary adenocarcinoma cell line. *Am. J. Physiol.*, 257: L385-392, 1989.
- 45- TENHAVE-OPBROEK A.A., HAMMOND W.G., BENFIELD J.R., TEPLITZ R.L., DIJKMAN J. H. Expression of alveolar type II cell markers in acinar adenocarcinomas and adenoid cystic carcinomas arising from segmental bronchi. A study in a heterotopic bronchogenic carcinoma model in dogs. *Am. J. Pathol.*, 142: 1251-1264, 1993.
- 46- TSUTAHARA S., SHIJUBON., HIRASAWA M., HONDA Y., SATOH M., KUROKI Y., AKINOT. Lung adenocarcinoma with type II pneumocyte characteristics. *Eur. Respir. J.*, 6: 135-137, 1993.
- 47- HONDA Y., KUROKI Y., SHIJUBO N., FUJISHIMA T., TAKAHASHI H., HOSODAE Q., AKINO T., ABE S. Aberrant appearance of lung surfactant protein A in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical significance. *Respiration.*, 62: 64-69, 1995.
- 48- FUJIWARA T., CHIDA S., WATABE Y., MAETA H., MORITA T., ABET Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet.*, 1: 55-59, 1980.
- 49- JOBE A. H. Pulmonary surfactant therapy. *The New. Eng. J. of Med.*, 328: 861-868, 1993.
- 50- CALMANOVICI G., ZUBILLAGA M., LYSIONEK A., HAGER A., DEPAOLIT., ALAK M., DEGROSSI O., GARCIA DEL RIO H., NICOLINI J., CAROR., BOCCIO J. <sup>99m</sup>Tc-ENS, a new radiopharmaceutical for aerial lung scintigraphy: comparative studies in rats. *Nucl. Med. Biol. (En prensa)*, 1998.
- 51- HAWGOOD S.A., OGAWA A., YUKITAKE K.,

- SCHLUETER M., BROWN C., WHITE T., BUCKLEY D., LESIKAR D., BENSON B. Lung function in premature rabbits treated with recombinant human surfactant protein-C. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 154: 484-490, 1996.
- 52- HAFNER D., BEUME R., KILIAN U., KRAZNAI G., LACHMANN B. Secondary structure and biophysical activity of synthetic analogues of the pulmonary surfactant polypeptide SP-C. *Biochem. J.*, 307: 535-541, 1995.
- 53- DAVIS A.J., JOBE A.H., HAFNER D., IKEGAMI M. Lung function in premature lambs and rabbits treated with a recombinant SP-C surfactant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157: 553-559, 1998.
- 54- PINKERTON K.E., LEWIS J.F., RIDER E.D., PEAKE J., CHEN W., MADL A.K., LW R.H., IKEGAMI M., JOBE A.H. Lung parenchyma and type II cell morphometrics: effect of surfactant treatment on preterm ventilated lamb lungs. *J. Appl. Physiol.*, 77: 1953-1960, 1994.
- 55- HENRY M., IKEGAMI M., UEDA T., JOBE A.H. Surfactant protein B metabolism in newborn rabbits. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1300: 97-102, 1996.
- 56- ENHORNING G., ROBERTSON B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics.*, 50: 58-66, 1972.
- 57- GRIESE M., DIETRICH P., REINHARDT D. Pharmacokinetics of Bovine Surfactant in Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 52: 1050-1054, 1995.
- 58- GOMMERS D., VILSTRUP C., BOS J. A. H., LARSSON A., WERNER O., HANNAPPEL E., LACHMANN B. Exogenous surfactant therapy increases static lung compliance, and cannot be assessed by measurements of dynamic compliance alone. *Crit Care Med.*, 21: 567-574, 1993.
- 59- JACKSON J.C., TRUOG W.E., STANDAERT T.A., MURPHY J.H., JUUL S.E., CHI E.Y., HILDERBANDT J., HODSON W.A. Reduction in lung injury after combined surfactant and high-frequency ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 150: 534-539, 1994.
- 60- MROZEK J.D., SMITH K.M., BING D.R., MEYERS P.A., SIMONTON S.C., CONNET J.E., MAMMEL M.C. Exogenous natural surfactant and partial liquid ventilation. Physiologic and pathologic effects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 156: 1058-1065, 1997.
- 61- SACHDEVA R.C., GUNTUPALLI K.K. Acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Clin.*, 13: 503-521, 1997.
- 62- UEDA T., IKEGAMI M., RIDER E.D., JOBE A.H. Distribution of surfactant and ventilation in surfactant-treated preterm lambs. *J. Appl. Physiol.*, 76: 45-55, 1994.
- 63- NILSSON R., GROSSMANN G., ROBERTSON B. Lung surfactant and the pathogenesis of neonatal bronchiolar lesions induced by artificial ventilation. *Pediatr. Res.*, 12: 249-255, 1978.
- 64- LI W.Z., CHEN W.M., KOBAYASHI T. Aerosolized surfactant reverses respiratory failure in lung-lavaged rats. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 38: 82-88, 1994.
- 65- VALLS-I-SOLER A., LOPEZ-HEREDIA J., FERNANDEZ-RUANOVA M.B., GASTIASORO E. A simplified surfactant dosing procedure in respiratory distress syndrome: the "side hole" randomized study. *Acta Paediatr.*, 86: 747-751, 1997.
- 66- SCHERMULY R., SCHMEHL T., GUNTHER A., GRIMMINGEER F., SEEGER W., WALMRATH D. Ultrasonic nebulization for efficient delivery of surfactant in a model of acute lung injury. Impact on gas exchange. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 156: 445-453, 1997.
- 67- DIJK P.H., HEIKAMPA., PIERS D. A., WELLER E., BAMBANG OETOMO S. Surfactant nebulisation: safety, efficiency and influence on surface lowering properties and biochemical composition. *Intensive Care Med.*, 23: 456-462, 1997.
- 68- COSMI E.V., LA TORRE R., PIAZZE J.J., MARANGHI G.L., LERRO N., BIANCO D., ANCESCHI M.M. Intraamniotic surfactant for prevention of neonatal respiratory distress syndrome (IRDS): rationale and personal experience. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 71: 135-139, 1997.
- 69- FULKERSON W.J., MACINTYRE N., STAMLR J., CRAPO J. D. Pathogenesis and Treatment of the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Arch. Intern Med.*, 156: 29-38, 1996.
- 70- DO CAMPO J.L., TURCHETTO E., BERTRANOU E.G., HAGER A.A., DEPAOLIT. Natural surfactant aerosolisation in adult respiratory distress syndrome. *Lancet.*, 344: 413-414, 1994.
- 71- DO CAMPO J.L., BERTRANOU E.G., DE LORENZIA A., HAGER A.A. Nebulised exogenous natural surfactant after cardiac surgery. *Lancet.*, 343: 482, 1994.

72- ALAK M DEL C., DEGROSSI O.J., GARCIA DEL RIO H., BOCCIO J., ZUBILLAGA M., DEPAOLI T., HAGER A., CARO R. Utilización del surfactante pulmonar <sup>99m</sup>Tc en estudios de ven-

tilación pulmonar. En: Medicina Nuclear. Aspectos clínicos, editado por Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de Capital Federal. Buenos Aires, pp 233-236, 1996