

Concepto unificado y revisión crítica sobre la formación de membranas hialinas pulmonares

En este artículo editorial de The American Journal of Medicine de Octubre de 1963 se hace una interesante revisión y puesta al día de los distintos y debatidos conceptos de la membrana hialina pulmonar, que hemos creído útil dar a conocer su versión en español, fieles a nuestra política de dar la mayor información posible sobre los tópicos pediátricos en renovación significativa.

Importantes avances se han logrado en el terreno de la evaluación de la membrana hialina pulmonar: los estudios con anticuerpos fluorescentes de Gitling y Craig y las observaciones al microscopio electrónico de van Breenan y colaboradores demostraron que la fibrina era un componente importante de dicha membrana, implicando por lo tanto en su patogenia a la red capilar pulmonar. Antes se consideraba el líquido amniótico como la fuente principal de proteína para la formación de la membrana, pero el líquido amniótico no contiene suficiente fibrinógeno o fibrina para satisfacer el contenido en fibrina de las membranas hialinas.

Este señalamiento de los capilares pulmonares como fuente de proteína ha dado origen a ulteriores consideraciones con respecto a la naturaleza de la efusión pulmonar que debe llevar el fibrinógeno hacia los espacios alveolares. Esta efusión o exudado y las resultantes membranas hialinas han sido considerados como manifestaciones de insuficiencia cardíaca izquierda. Sin embargo, la mayor parte de los observadores no han podido correlacionar la insuficiencia cardíaca con la formación de membranas ni clínicamente ni en la autopsia al estudiar los pulmones microscópica-

mente. En cambio, se ha obtenido evidencia sugestiva de que la formación de un exudado pulmonar puede constituir un mecanismo fisiológico normal en el feto y en el recién nacido durante las dos horas y media después del nacimiento. En el feto el exudado pulmonar puede ser el medio por el cual forman los pulmones una parte del líquido amniótico. En el recién nacido puede desarrollarse un exudado pulmonar en respuesta al súbito cambio de la corriente sanguínea pulmonar que tiene lugar inmediatamente después del nacimiento; la cantidad total de líquido perdido por parte de la circulación en un recién nacido ha sido demostrada por Steele como variando directamente con el volumen total de sangre del mismo.

Además de esos estudios fisiológicos de la función cardíaca, volumen sanguíneo y cambios de la corriente líquida, se han hecho observaciones de los desarreglos bioquímicos en los pulmones de recién nacidos que fallecen con membranas hialinas. Avery y Mead descubrieron que en esos casos los pulmones carecían invariablemente de una sustancia que normalmente funciona para hacer descender la tensión superficial dentro de los espacios alveolares del

pulmón durante la expiración. En ausencia de esta sustancia tienden los pulmones a colapsarse durante la expiración y se vuelven atelectásicos. Estos investigadores sugieren que la atelectasia es la causa fundamental del síndrome de la membrana hialina. Un segundo y aparentemente desarreglo fue descubierto en nuestro laboratorio: nosotros observamos que en la mayoría de estos infantes carecían los pulmones de actividad fibrinolítica efectiva ya que contenían un inhibidor del activador de plasminógeno. Este desarreglo se manifestó por una inhibición completa de la actividad plasminógeno-activadora del tejido pulmonar. Nosotros postulamos que la presencia de fibrina en el pulmón fetal puede que no sea anormal de por sí, pero que el problema puede estar determinado por una incapacidad de ciertos fetos para establecer la lisis de esta fibrina. Se demostró que el tejido placentario contenía altos niveles de este mismo inhibidor, y se sugirió que el daño de la placenta puede liberar el inhibidor hacia la circulación fetal, con la resultante inhibición del sistema fibrinolítico pulmonar y la subsiguiente formación de membrana hialina.

Estos dos desarreglos bioquímicos explican algunos de los aspectos del síndrome de la membrana hialina. El déficit de una sustancia "descensora de la tensión superficial" ofrece una explicación para la presencia inevitable de atelectasia en el síndrome en los recién nacidos, y el déficit de actividad fibrinolítica ofrece una explicación parcial para la presencia de la fibrina como un componente principal de las membranas. Desafortunadamente, se ha originado mucha confusión en el despertar de estas interesantes revelaciones pues las dos parecen estar tan poco relacionadas, y el proponente de cada una ha intentado explicar el síndrome completo por sus propias observaciones.

Deberá intentarse consolidar estas observaciones más recientes en una teoría unificada operante.

A fin de desarrollar una teoría unificada efectiva sobre la patogenia de la formación de la membrana hialina, deberá tenerse en cuenta un espectro completo de la enfermedad pulmonar. Briggs y Hog observaron una continuidad de la enfermedad pulmonar partiendo desde el "tipo hialina de atelectasia, pero con ausencia de membrana verdadera", hasta la formación final de la típica membrana hialina con atelectasia. Sin embargo, la atelectasia no se ve en asociación con las membranas hialinas del adulto ni es la atelectasia una parte del cuadro usual de formación de membrana hialina en animales de experimentación. Es obvio que una hipótesis de trabajo debe responder de la atelectasia sin membranas hialinas del recién nacido, así como de las membranas sin atelectasia del adulto. Es improbable que algún factor sea responsable de este espectro de la enfermedad, que podrá ser producida por las tres variables asociadas.

La teoría unificada

La teoría unificada para explicar la formación de membrana hialina a proponer comprenderá las tres variables siguientes: 1) exudación pulmonar (fisiológica o anormal), 2) déficit de las sustancias que provocan el "descenso de la tensión superficial (S. T. L.)", y 3) déficit de fibrinólisis dentro de los pulmones.

En general, cada variable contribuye al cuadro clínico como sigue: 1) Pérdida de sustancia "S. T. L." daría por resultado un aumento en la tendencia a la atelectasia, no relacionada con precipitación de fibrina o formación de membrana *per sé*. 2) Una exudación de plasma hacia los espacios alveolares

suministraría fibrinógeno y otras proteínas necesarias tanto para la formación de coágulo como para su disolución (plasminogen). 3) Pérdida de la actividad fibrinolítica daría por resultado la acumulación de fibrina intra-alveolar a partir del exudado.

La contribución de estas tres variables a los distintos estados clínicos que forman el espectro de las enfermedades pulmonares sería como sigue:

Enfermedad por membrana hialina del recién nacido. Teoría: Déficit simultáneo de la sustancia "S. T. L." y de la actividad fibrinolítica en asociación con exudado intra-alveolar conteniendo fibrinógeno son los tres factores capaces de explicar los múltiples aspectos de este síndrome.

Comentario: a pesar de esta multiplicidad de factores predisponentes, es muy probable que un solo estímulo tóxico pueda causar las tres anormalidades; éstos pueden ser: anoxia, acidosis y/o infarto placentario. Puesto que la formación de exudado intra-alveolar puede ser una ocurrencia fisiológica normal, sólo los déficits de la sustancia "S. T. L." y de la actividad fibrinolítica pueden ser verdaderas variables capaces de causar la enfermedad. Sin embargo, Steele ha demostrado que la cantidad de plasma que sale de la circulación inmediatamente después del nacimiento refleja el volumen total de sangre presente, sugiriendo que este flujo de plasma puede ser controlado por la alteración del volumen sanguíneo en el recién nacido. La exudación pulmonar puede ser, por lo tanto, una variable verdadera, y en efecto quizás la variable más fácil de controlar.

Los recién nacidos prematuros pueden ser inherentemente susceptibles de desarrollar enfermedad por membrana hialina en ausencia de todo estímulo tóxico aparte del parto prematuro. Avery

y Mead hallaron que la sustancia "S. T. L." faltaba sistemáticamente en los pulmones de infantes que pesan menos de 1,200 gramos, y encontramos semejantemente que muchos que pesaban menos de 1,500 gramos carecían del activador plasminógeno-soluble en solución salina en sus pulmones. La fracción soluble en solución salina del activador plasminógeno se cree que sea la fracción más rápidamente disponible para que el organismo inicie la fibrinólisis. Parecería de este modo que los infantes prematuros que pesan menos de 1,200 a 1,500 gramos al nacer pueden ser excepcionalmente susceptibles a la enfermedad por membrana hialina debido a inmadurez de estos dos sistemas.

Atelectasia por reabsorción sin formación de membrana hialina. Teoría: Un déficit de sustancia "S. T. L." aunque sin compromiso simultáneo del sistema enzima-fibrinolítico o sin depósito de fibrina puede explicar la atelectasia por reabsorción sin membranas hialinas.

Comentario: Briggs y Hogg encontraron que la atelectasia era la causa principal de muerte en una proporción significativa de infantes nacidos vivos. Ellos se vieron impresionados además por un pequeño grupo de pacientes (9 de 110) en los cuales la atelectasia era del "tipo de membrana hialina", pero sin membrana. Este grupo de pacientes presentó un cuadro clínico típico de molestia respiratoria, y pareció morir más precozmente que la mayoría de los infantes con formación de membrana hialina. Esta observación de Briggs y Hogg apoya la premisa de Avery y Mead y de Pattle y colaboradores sobre que la atelectasia precede y a la vez inicia el desarrollo de membranas hialinas al causar la formación de un exudado pulmonar. Sin embargo, Craig y cols., han demostrado la importancia de las mem-

branas como factor obstructivo, y creen que éstas impiden el pase del aire hacia los alvéolos distales, evitando por tanto su expansión y reduciendo además el rendimiento del pulmón. De este modo, las membranas contribuirían a la insuficiencia respiratoria característica de la enfermedad por membrana hialina por encima y más allá de la atelectasia asociada. En este momento no podemos concluir sobre si la atelectasia ocurre primero y origina la formación de membranas, induciendo una exudación intra-alveolar, o si la atelectasia ocurre secundariamente a la obstrucción de los conductos alveolares por la sustancia hialina. En cualquier caso, parece que un déficit de la sustancia "S. T. L." puede iniciar o favorecer el colapso atelectásico de los pulmones.

Formación de la membrana hialina en el adulto. Teoría: Las membranas hialinas se pueden formar en los pulmones de niños o adultos después de la formación intra-alveolar de exudado fibrinoso cuando la fibrinolisis pulmonar es deficiente.

Comentario: Las membranas hialinas pulmonares han sido detectadas en los pulmones de personas que mueren de una variedad de estados tóxicos, incluyendo neumonía influenzal, fiebre reumática, uremia, radiación y exposición a gases venenosos. Más recientemente, Capers en el Dallas Veterans Adm. Hospital, pudo detectar la presencia de membranas hialinas en cortes de pulmones en 2,7% entre 352 autopsias realizadas durante 1960. La mayoría de los 17 adultos en los cuales se hallaron membranas tenían alguna forma de carcinoma. Casi la mitad del grupo había recibido transfusiones de sangre, sugiriendo que una sobrecarga cardíaca por transfusiones pueda ser un factor en el desarrollo de membranas hialinas, aunque el líquido de edema pulmonar

era sólo ocasionalmente hallado en esta casuística.

El compromiso del sistema enzimático-fibrinolítico en estas situaciones ha sido sugerido en cierto número de casos. MacLeod y cols., valoraron la actividad fibrinolítica del tejido pulmonar de pacientes que murieron de insuficiencia renal y encontraron un defecto causado por la presencia de un inhibidor del plasminógeno-activador. Ellos sugieren que este defecto de fibrinolisis puede ser importante para la formación de membranas hialinas y exudados fibrinosos frecuentemente hallados en dichos pacientes. Fleming y cols., realizaron estudios similares en perros y sujetos humanos después de la irradiación general y local del tórax: observaron membranas hialinas pulmonares en la autopsia de los pulmones de 2 hombres que habían sido tratados por irradiación total de cuerpo, y hallaron que la actividad del activador de plasminógeno estaba ausente del tejido pulmonar. Los perros también perdían esta actividad enzimática al ser expuestos a una irradiación total del cuerpo con 800 a 1,000 r, y un potente inhibidor del activador fue demostrado en sus tejidos pulmonares. Otros 7 perros recibieron 2,000 r (radiación-gamma) en el lado derecho del tórax solamente, y en 5 de ellos se presentó neumonitis por radiación con pérdida de la actividad del activador de plasminógeno en el lado irradiado; hallándose formación extensa de membranas hialinas en 2 de ellos.

La evidencia que se está acumulando sugiere que la formación de membrana hialina en adultos se asocia con un déficit de fibrinolisis muy semejante a la descrita en el recién nacido. La insignificancia de las atelectasias en adultos sugiere que o bien la sustancia "S. T. L." no resulta afectada en estos sujetos, o que la tendencia a la atelectasia en

adultos con déficit de sustancia "S. T. L." es mucho menor.

Exudación pulmonar: Se está generalmente de acuerdo con que la red capilar pulmonar es la fuente primaria de las membranas hialinas proteinoformadoras. Sin embargo, parece improbable que esta proteína penetre en los espacios alveolares de los pulmones como lo hace el líquido de edema resultante de insuficiencia cardíaca izquierda no complicada, puesto que el fibrinógeno se encuentra raramente presente en el líquido de edema, excepto en exudados inflamatorios agudos. Así, la presencia de fibrinógeno en este líquido debe ser tenida en cuenta. A este respecto, se sabe que el edema pulmonar agudo puede ser originado por condiciones aparte de la insuficiencia cardíaca que sugieren un aumento de la permeabilidad capilar de los pulmones de naturaleza tóxica o neurogénica. El aumento de la permeabilidad de los capilares pulmonares podrá dar entonces por resultado la formación de un exudado fibrinoso dentro del alvéolo. En el recién nacido, la permeabilidad capilar puede resultar incrementada por anoxia o acidosis, permitiendo por tanto la formación de dicho exudado fibrinoso intra-alveolar, lo cual implicaría que la presencia de un exudado pulmonar fisiológico en los pulmones de un recién nacido no tenga que contribuir de por sí a la formación de membrana hialina, pero que la transudación puede complicarse con un aumento anormal de la permeabilidad capilar que permite la exudación de fibrinógeno. Moss y cols., sugieren que el daño a la red capilar pulmonar puede ser el resultado de una súbita elevación de la presión arterial pulmonar que acompaña a una ligadura precoz del cordón umbilical. Molestia respiratoria ocurrió con mayor frecuencia en infantes cuyo cordón fue ligado antes de instalarse las respiracio-

nes que en aquellos cuyo cordón fue ligado después. En el adulto es más seguro que un aumento en la permeabilidad de los capilares pulmonares ocurra en la uremia, radiación, fiebre reumática, inhalación de gases tóxicos o neumonías influenzales, permitiendo la formación de membrana hialina. En el recién nacido, Boss y Craig han descrito observaciones microscópicas de procesos proliferativos y regenerativos a lo largo de las paredes alveolares de los pulmones con membranas hialinas, sugiriendo que hay procesos destructivos en asociación con el desarrollo inicial de las membranas y pueden ser responsables de la exudación de suero. Barter sostiene que las membranas están compuestas, en efecto, de sustancias formadas a partir de otras sustancias formadas por células epiteliales degenerativas.

Sustancia reductora de la tensión superficial: La capa de revestimiento alveolar y sus propiedades de superficie activas han sido revisadas recientemente por Avery, y hay evidencia para sugerir que la sustancia superficialmente activa del revestimiento alveolar es una lipoproteína, la cual se forma en las mitocondrias de las células epiteliales del alvéolo. Esta sustancia "S. T. L." confiere estabilidad a los espacios aéreos del pulmón, evitando por ello la formación de atelectasia a cada espiración.

Un obstáculo mayor para aceptar el rol concedido a la sustancia "S. T. L." en la patogenia de la atelectasia y de la formación de sustancia hialina ha sido mantenido por Sutnick y Soloff. Estos investigadores sugieren que las alteraciones en la actividad de la sustancia "S. T. L." en los pulmones atelectásicos y neumónicos de los adultos son el resultado de la enfermedad más bien que su causa. Ellos estudiaron pulmones de adultos que se hallaban parcialmente

atelectásicos y encontraron que la actividad "S. T. L." aparecía marcadamente disminuída en las zonas atelectásicas. Además, cuando la atelectasia era producida en perros mediante oclusión de un bronquio, hubo disminución de la actividad "S. T. L.", que se hizo más marcada a medida que aumentaba la duración de la atelectasia.

Este trabajo de Sutnick y Soloff, sin embargo, no puede aplicarse directamente a niños recién nacidos. Los datos de Avery y Mead demuestran un retardo en la maduración y aparición de la sustancia "S. T. L." durante la gestación. La sustancia "S. T. L." no depende de la aereación del pulmón para su activación puesto que la sustancia fue detectada tanto en el mortinato como en el nacido vivo, pero faltaba casi siempre en los pulmones de todos los bebés que pesaban menos de 1,200 gramos. Un déficit de sustancia "S. T. L.", por lo tanto, precede probablemente a las atelectasias secundarias del niño muy prematuro. En el más maduro, sin embargo, esta secuencia de eventos es dudosa.

Pattle y Burgess han demostrado que la presencia de sustancias activas en superficie, tales como lecitina, isolecitina y Tween 80, interfiere con la formación de sustancia "S. T. L." normal para el pulmón. Pattle nota que la isolecitina es un producto potencial de la descomposición del complejo de revestimiento (lining complex) mismo, y que su presencia en el pulmón fetal podía interferir con la formación de la película de revestimiento que contiene la sustancia "S. T. L." Otras fuentes de dicho lípido interfiriente pueden estar constituidas por el exudado fibrinoso intra-alveolar, puesto que la permeabilidad capilar aumentada permitirá la aparición de una cantidad significativa de lípido en el exudado, y la lecitina puede ser demostrada usualmente

en dicho exudado. Una tercera fuente potencial de lípidos interfirientes sería, en efecto, el líquido amniótico. Se ha notado que las membranas hialinas contienen cantidades considerables de sustancias lípidas que potencialmente pueden interferir con la actividad "S. T. L.". Queda por demostrar que estos lípidos interfirientes puedan causar enfermedad. No obstante, el complejo de revestimiento pulmonar y su efecto sobre la tensión superficial parece tener importancia práctica en el mantenimiento de la función pulmonar adecuada en el recién nacido por lo que un déficit de esta sustancia deberá ser considerada jugando parte integral de la patogenia de la enfermedad por membrana hialina en el recién nacido hasta que otra cosa se demuestre.

Fibrinolisis pulmonar: Argumentos semejantes a los que hemos discutido sobre la sustancia "S. T. L." han sido propuestos en relación con el defecto de la fibrinolisis en la patogenia de la membrana hialina; a saber, que el déficit del activador de plasminógeno observado en los pulmones puede ser el resultado y no la causa de la enfermedad. Se ha sugerido que el activador de plasminógeno puede haber sido consumido durante la actividad fibrinolítica que tiene lugar subsiguientemente al depósito intra-alveolar de fibrina. Deberá tenerse en cuenta que los enzimas son raramente consumidos durante el curso de una reacción enzimática a menos que sea autolizado, pero los productos de la reacción pueden actuar para inhibir el enzima. Y puesto que un inhibidor del activador de plasminógeno sustenta el defecto enzimático en los pulmones con membranas hialinas, esta última posibilidad debe tenerse siempre presente. Es improbable que, sin embargo, este inhibidor represente solo los productos de desintegración fibrinosa. Sin embargo, el déficit

de fibrinolisis, sea o no un factor primitivo, contribuirá ciertamente a la retención de fibrina y a la formación de membranas hialinas.

Si conocemos la fuente del inhibidor detectado en los pulmones de infantes con membranas hialinas, la patogenia del fenómeno puede ser aclarado notablemente. La variedad de estímulos que han sido hallados como provocadores de la inhibición del activador de plasminógeno pulmonar (uremia, radiación) sugiere que dicha inhibición pueda ser una respuesta inespecífica a diferentes formas de "stress". Se ha visto que el "stress" no requiere ni siquiera ser enfocado hacia los pulmones, puesto que la radiación de los huesos largos del ratón (conteniendo médula roja) da por resultado un desarreglo enzimático semejante en el pulmón de este animal, lo cual sugiere que el desarreglo enzimático en infantes recién nacidos puede que no sea necesariamente el resultado de dicho daño a los pulmones, pero puede ser reflejo de daño a algún otro tejido, como la placenta. Nosotros encontramos que la placenta contiene niveles extremadamente altos de este tipo de inhibidor, y se concibe que el daño placentario pueda liberar el inhibidor hacia la corriente sanguínea fetal. La presencia de este inhibidor en la sangre de la madre durante el embarazo o al término del mismo está siendo estudiada por nosotros como medio posible para detectar aquellos recién nacidos que puedan hallarse predispuestos a sufrir angustia respiratoria al nacimiento.

Otro aspecto del sistema enzimático fibrinolítico en el recién nacido ha sido también objeto de estudio: los investigadores reportan que los niveles de plasminógeno en el suero son siempre menores en el recién nacido que en el nacido a término, sugiriendo la existencia de inmadurez en el desarrollo

de este enzima, y como el plasminógeno es el precursor enzimático inactivo del enzima plasmino-fibrinolítico, resulta evidente que un déficit o un retardo en la maduración del plasminógeno podría contribuir también a la dificultad que puedan tener los recién nacidos para lograr la disolución de los depósitos de fibrina.

CONCLUSIONES

Se hace un intento para unificar los conceptos presentes sobre las causas de la enfermedad por membrana hialina y condiciones afines en recién nacidos y adultos. Tres variables parecen explicar el espectro de la enfermedad pulmonar en este orden: exudación pulmonar, déficit de la sustancia "reductora de la tensión superficial (S.T.L.)" y déficit de la fibrinolisis intrapulmonar, pudiendo haber factores adicionales en juego.

Una apreciación real del problema de la membrana hialina sugiere la existencia de múltiples factores causales involucrados en la patogenia, aunque todos ellos pueden resultar como consecuencia del mismo "stress", debiendo considerarse además la posibilidad de que dos de los factores causales puedan ser en realidad manifestaciones diferentes de un solo defecto aislado. El inhibidor del activador de plasminógeno puede ser una sustancia que afecte también a la actividad superficial de la membrana de revestimiento del alvéolo, o el activador con la sustancia "S. T. L.". pueden ser elementos estrechamente asociados (originados ambos en las mitocondrias celulares, siendo insolubles en su mayor parte). El tercer factor causal considerado aquí, un exudado fibrinoso intraalveolar, se cree sea una complicación de una transudación intra-alveolar por demás fisiológica en el recién nacido. El hecho de que el líquido del edema no juegue un rol

conspicuo en la enfermedad por membrana hialina sugiere que una exudación masiva dentro del alvéolo no sea necesario que preceda a la formación de la membrana; el estímulo para la formación del coágulo y el déficit en fibrinólisis pueden preceder al proceso exudativo, de modo que la coagulación ocurrirá inmediatamente después de realizada la exudación. Si esto ocurre durante la respiración de aire, la fibrina y otras proteínas adsorbidas serían comprimidas inmediatamente para

formar membranas, dejando poco residuo en calidad de líquido de edema visible por coloración y examen microscópico. Se sugiere además que estos tres factores causales pueden producir un espectro de enfermedad pulmonar oscilando entre la atelectasia del recién nacido hasta la formación de membrana hialina en el adulto, dependiendo de qué factor predomine.

Ref.: Lieberman, Jack; *The American Journal of Medicine*; 35: 443-48, 1963.