

## Características de las funciones metabólicas del pulmón\*

Dr. \*\*Miguel A. Barboza Piedras

**RESUMEN:** En el pulmón tienen lugar una enorme cantidad de transformaciones farmacológicas de diferentes sustancias, algunas provenientes de los distintos órganos de la economía y otras del mismo pulmón. Estas sustancias no son tratadas de la misma manera por el pulmón, sino que son procesadas específicamente, siendo algunas activadas en su pasaje por el endotelio pulmonar; otras, inactivadas, y muchas otras la atraviesan "selectivamente" sin cambio. En este proceso, se despliegan varios mecanismos de selectividad del proceso metabólico que dependen de la localización subcelular del sistema metabólico. Por su parte, la liberación a la circulación de sustancias como el Factor de von Willebrand, por ejemplo, coloca al pulmón en la categoría de glándula endocrina. Futuras investigaciones nos sorprenderán con el descubrimiento de procesos metabólicos hasta hoy insospechados, que serán la explicación de muchos de los misteriosos comportamientos biológicos.

### Characteristics of the lung's metabolic functions

**SUMMARY:** An enormous amount of pharmacological transformations of different substances take place in the lung; some of them come from different organs and others from the lung itself. These substances are not treated equally by the lung, but are distinctly processed; some are activated during their passage through the lung endothelium, others are deactivated and many others pass "selectively" unchanged. During this process, several selectivity mechanisms of the metabolic process are activated, contingent to the subcellular location of the metabolic system. For example, when substances such as the von Willebrand Factor go into circulation, the lung is placed in the category of endocrine gland. Future research will surprise us with the discovery of hitherto unsuspected metabolic processes that will explain many mysterious biologic behaviors.

### Características das funções metabólicas do pulmão

**RESUMO:** No pulmão ocorrem um grande número de transformações farmacológicas de diferentes substâncias, umas provenientes dos órgãos da economia e outras do próprio pulmão. Este último não processa as substâncias da mesma maneira, senão de forma específica: ativa umas substâncias durante sua passagem através do endotélio pulmonar, desativa outras e, a maioria, passa "seletivamente" sem mudanças. Deste modo, apresentam-se vários mecanismos de seletividade do processo metabólico que dependem da localização subcelular do sistema metabólico. Por exemplo, o pulmão comporta-se como glândula endócrina na liberação de substâncias como el Fator de von Willebrand à circulação. Seguramente em próximas pesquisas nos surpreenderemos com o descobrimiento de processos metabólicos até hoje não suspeitados, que explicarão muitos dos misteriosos comportamientos biológicos.

#### Palabras Clave

- ▶ Pulmón
- ▶ Metabolismo
- ▶ Función endocrina pulmonar
- ▶ Función metabólica del pulmón

#### Key Words

- ▶ Lung
- ▶ Metabolism
- ▶ Endocrine function of the lung
- ▶ Metabolic function of the lung

#### Palavras-chaves

- ▶ Pulmão
- ▶ Metabolismo
- ▶ Função endócrina pulmonar
- ▶ Função metabólica do pulmão

\*Adaptado de Bakhle YS. Pharmacokinetic and Metabolic Properties of the Lung. British Journal of Anaesthesia 1990;65:79-93.

\*\* Médico Anestesiólogo del Hospital Británico de Buenos Aires

## Introducción

Los pulmones del humano adulto pesan entre 600 y mil gramos y su lecho capilar tiene una superficie entre 60 y 70 metros cuadrados. La particular situación del pulmón en el torrente circulatorio está especialmente dispuesta para el intercambio gaseoso. Sin embargo, el hecho de que casi todo el gasto cardíaco del ventrículo derecho pase a través de los capilares de la circulación pulmonar, más de cinco veces por minuto, favorece otro tipo de funciones, como el filtrado de sustancias que viajan por el torrente circulatorio o la metabolización de compuestos químicos transportados por la sangre.

El principal propósito de la circulación de la sangre a través de la circulación pulmonar es, indudablemente, el intercambio gaseoso. Para lograr este intercambio, la sangre se extiende en una muy fina película formada por el conjunto de los capilares pulmonares y separada del aire por una estructura que consiste en una delgada capa de epitelio, sobre una membrana basal, y otra fina membrana de endotelio. El endotelio vascular pulmonar es continuo y ofrece una superficie total de alrededor de 70 m<sup>2</sup>. Así esta estructura maximiza el contacto entre la sangre y la mayor superficie celular endotelial del cuerpo. Es en este extenso contacto endotelial que se puede reconocer la factibilidad de una de las más importantes funciones no respiratorias del pulmón: la capacidad de metabolizar substratos contenidos en la sangre en su pasaje a través de la circulación pulmonar. Es lo que se llama función metabólica del pulmón<sup>1</sup>, porque se basa lo que el pulmón hace con el sustrato, más que con la respuesta del pulmón al sustrato.

Bakhle<sup>2</sup> clasificó las diferentes sustancias biológicamente activas, según fueran sintetizadas, liberadas o removidas por el pulmón. (Ver tabla I)

## Características de la función metabólica del pulmón

Es de fundamental importancia tener en cuenta algunos aspectos generales del hecho metabólico para entender esta especial función del pulmón, relacionada a la transformación de los substratos endógenos. En primer lugar, la función farmacológica es *metabólica*, es decir que el efecto farmacocinético está basado en una transformación bioquímica y esta transformación sucede en seres humanos conscientes y dentro de los rangos fisiológicos de concentración de las sustancias. En segundo lugar, existen otras características vinculadas a la anatomía del pulmón: la totalidad del gasto cardíaco pasa a través de la circulación pulmonar y la sangre de los pulmones se vuelca, a su vez, rápidamente hacia la periferia. De esta manera, las transformaciones metabólicas se producen en la totalidad del volumen pulmonar y sus productos son distribuidos inmediatamente a la periferia, donde se constatan sus efectos. Por lo

tanto, el pulmón puede controlar los efectos farmacodinámicos de las hormonas vasoactivas mediante cambios de su metabolismo en la circulación pulmonar. Por otra parte, la función respiratoria del pulmón permite traer el medio ambiente externo —en términos de aire inspirado— y ponerlo en contacto con las células de los capilares alveolares, para posibilitar un medio donde los factores externos pueden incidir en la bioquímica interna con consecuencias farmacodinámicas.

Esta selectividad en los procesos farmacológicos trae como consecuencias tres resultados mostrados en la tabla I: *activación*, *inactivación* y *no cambio*. El proceso de activación supone que el producto metabólico será biológicamente más activo que el sustrato que entra en la circulación pulmonar. Como ejemplo, puede citarse la conversión de la angiotensina I, un decapeptido inactivo, en angiotensina II, un octapeptido altamente activo. Un ejemplo típico de inactivación es el de la 5-HT y las prostaglandinas E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub>α, que sufren más de un 90% de inactivación durante un único pasaje por la circulación pulmonar. La tercera categoría de la tabla, no cambio, es conceptualmente la más importante porque demuestra la selectividad de la función metabólica del pulmón. Por ejemplo, el hígado inactiva las prostaglandinas y la 5-HT que circulan por la circulación portal; pero no diferencia, como lo hace el pulmón, entre la PGE<sub>2</sub> y la PGI<sub>2</sub>, o entre la noradrenalina, la adrenalina y la dopamina.

### Sitios de metabolismo

El pulmón comprende numerosos tipos celulares. Sin embargo, en lo concerniente al metabolismo, las células endoteliales son las más importantes; puesto que muestran propiedades metabólicas de relevancia vinculadas al control del tono vasomotor<sup>3</sup>. Las células endoteliales cultivadas de la aorta, arteria pulmonar, vena umbilical, etc., pueden producir la mayoría de las reacciones metabólicas que se suceden en la circulación pulmonar, tales como la conversión de la angiotensina I a angiotensina II, la inactivación de la bradikina y la 5-HT y la síntesis de PGI<sub>2</sub>. Sin embargo, existen diferencias entre las células endoteliales de diferentes lechos vasculares y de diferentes niveles del mismo lecho vascular (arterial, microvascular y venoso), lo que puede explicar las discrepancias entre los resultados provenientes de células cultivadas y de la vasculatura *in situ*. Por ejemplo, las células endoteliales cultivadas de la arteria pulmonar y de otras fuentes no inactivan la PGE<sub>2</sub>, mientras se produce una gran inactivación en la circulación pulmonar *in situ*.

### Mecanismos de selectividad del metabolismo

La mayor parte de la selectividad de las funciones metabólicas del pulmón proviene de las propiedades particulares del endotelio capilar; pero existen al menos otros dos mecanismos de selectividad claramente definidos que de-

TABLA I  
Efectos del tránsito a través de la circulación pulmonar.\*

Sustrato	Inactivación o captación	Sin cambio	Activación	Síntesis de novo o liberación
Aminas biógenas	Serotonina Noradrenalina Dopamina Tiramina	Adrenalina Isoproterenol Histamina		
Péptidos y proteínas	Endolelina-1 Bradikinina Encefalina Péptido natriurético auricular Sustancia P	Angiotensina II Oxitocina Vasopresina Péptido intestinal vasoactivo	Angiotensina I    Endotelinas Proteína S Activador del plasminógeno hístico	Péptido natriurético auricular (en insuficiencia cardíaca congestiva) Factor del crecimiento de hepatocitos
Eicosanoides y lípidos	Ácido araquidónico Leucotrienos C <sub>4</sub> y D <sub>4</sub> Prostaglandina D <sub>2</sub> Prostaglandinas E <sub>1</sub> y E <sub>2</sub> Prostaglandina F <sub>2α</sub>	Prostaglandina I <sub>2</sub> (prostaciclina) Prostaglandina A <sub>2</sub> Tromboxano A <sub>2</sub>	Ácido araquidónico	Prostaglandina I <sub>2</sub> Prostaglandina E <sub>2</sub> (liberación) Prostaglandina F <sub>2α</sub> Leucotrienos (liberación) Surfactante
Derivados de adenina	Adenosina Adenosinmonofosfato/ adenosindifosfato/ adenosintrifosfato			
Esteroides	Progesterona Beclometasona		Cortisona	
Compuestos Xenobióticos	Fentanil Alfentanil Meperidina Metadona Bupivacaína Mepivacaína Imiprimina Clorpromazina Propranolol Anfetamina Difenhidramina Propofol	Morfina Isoproterenol	Lidocaína	
Otros			Óxido nítrico	

\* Anesthesiology Clinics of North America, March 1998, pag 183.

penden de la *localización* subcelular del sistema metabólico involucrado.

En primer lugar, algunas de las enzimas involucradas están situadas en el exterior de la membrana de la célula endotelial (ecto-enzimas), con libre acceso a los sustratos en el espacio extracelular o vascular. Para la enzima

convertidora de la angiotensina (ACE) esta localización es más específica, dado que su enzima inmunoreactiva se encuentra solamente en la superficie luminal del endotelio *in situ*. Las ectonucleotidasas (AMPasa, ADPasa y ATPasa) no son tan restringidas. Para todas estas ectoenzimas, la selectividad del metabolismo puede reflejar la selectividad pro-

pia de la enzima. Esto es especialmente cierto con la ACE, que no hidroliza péptidos sin un terminal libre carboxilo; así las amidas C-terminal, como la ocitocina y vasopresina, pasan libremente a través de la circulación pulmonar. El libre pasaje de la ANP refleja también la especificidad del sustrato de la ACE, que no hidrolizará las uniones pépticas que contengan prolina. Estas características han sido utilizadas en la estructura de inhibidores de la ACE tanto naturales como sintéticos.

Un tipo de inactivación péptica no enzimática diferente ha sido demostrado en el pulmón para el péptido natriurético auricular (ANP). Los ANP marcados son rápidamente removidos de la circulación en un único pasaje a través de la circulación pulmonar de conejos; pero pueden ser nuevamente recuperados por desplazamiento con péptidos no marcados. Este poco común mecanismo de inactivación es el único ejemplo de ávida ligazón farmacocinética para péptidos endógenos en el pulmón.

Las otras enzimas relevantes están dentro de la célula y, por consiguiente, se encuentran separadas de sus sustratos en la sangre por la membrana celular. El metabolismo de estos sustratos (5-HT, noradrenalina, PGE<sub>2</sub>, adenosina) comprende dos procesos diferentes: la captación a través de la membrana celular y, posteriormente, la interacción con la enzima intracelular. Para las catecolaminas, la velocidad de captación limita el proceso y es la fuente de la especificidad observada. La monoaminoxidasa pulmonar metaboliza a la noradrenalina, a la dopamina y a la adrenalina por igual *in vitro* con un Km en el rango de los 300-400 micromoles por litro; mientras que en el pulmón entero, sólo noradrenalina es metabolizada con una Km de alrededor de 1 micromol por litro. La velocidad de captación no está limitada en el caso de la PGE<sub>2</sub> o de la PGF<sub>2</sub>; pero el sistema de captación de PG no acepta a la PGI<sub>2</sub> como sustrato, aunque la enzima intracelular prostaglandina deshidrogenasa (PGDH) hidroliza la PGI<sub>2</sub> más rápido que la PGE<sub>2</sub> *in vitro*. Acá, nuevamente, es la especificidad del sistema de captación la que determina la selectividad del proceso metabólico. Esta discrepancia entre el contenido enzimático y la función que se manifiesta en el tejido organizado es observada con frecuencia en el pulmón y es importante, en especial, en la farmacocinética de las drogas exógenas.

#### *Función endocrina del pulmón*

El pulmón, por su ubicación central en la circulación, presenta la capacidad de liberar al torrente circulatorio sustancias endógenas, emulando a una glándula endocrina. La liberación del Factor de von Willebrand y de plasminógeno activador celular del endotelio pulmonar al torrente circulatorio del pulmón puede ser considerada una función endocrina. La función endocrina refleja también el desborde en la circulación pulmonar de un mediador formado por el tejido pulmonar con propósito de uso en el pulmón.

Este desborde se ve más claramente en situaciones patológicas. Por ejemplo, la liberación de eicosanoides e histamina del pulmón durante una agresión inmunológica o de eicosanoides en estados de injuria aguda (endotoxinas, embolia) en la circulación sistémica, puede agravar una situación de colapso cardiovascular que estas situaciones provocan.

Dentro de las hormonas vasoactivas del pulmón, se pueden mencionar al factor de activación plaquetaria (PAF), factor relajante del endotelio (EDRF) —que ha sido identificado más tarde como óxido nítrico— y la endotelina. El fosfolípido PAF tiene un amplio espectro de actividad principalmente pro-inflamatoria, sin estar relacionado a los mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico; aunque su síntesis es inhibida también por los esteroides. La fuente más importante de PAF son los leucocitos y las plaquetas.

El óxido nítrico es otra sustancia producida por las células endoteliales cultivadas o *in situ*, cuyas características se desarrollan en otra parte de este número.

Las endotelinas son una familia de 21 péptidos amino, clasificados como endotelina -1, -2 y -3. Actúan en la regulación del tono vasomotor, la proliferación celular y la producción de hormonas. La endotelina sufre una extensa eliminación en los pulmones. Más de un 50% de la endotelina inyectada en forma intravenosa lenta es eliminada en un único paso por el pulmón.

En conclusión, en condiciones normales, la circulación pulmonar provee un control metabólico selectivo *in vivo* sobre sustratos endógenos en la sangre de la arteria pulmonar, mediante un estrecho contacto con el endotelio pulmonar dotado de un mecanismo metabólico selectivo.

#### **Ejemplos de procesamiento de hormonas y compuestos vasoactivos**

El interés por la manera en cómo los pulmones interactúan con materiales bioactivos fue incentivado por los estudios de Vane<sup>4</sup>. Su trabajo fue concluyente en el sentido de que el pulmón no era un simple conducto para el intercambio gaseoso.

#### *Serotonina*

El reconocimiento de la participación pulmonar en el catabolismo de la 5 Hidroxitriptamina (5HT) proviene de principios de siglo. La primera publicación sobre una transformación metabólica de un sustrato endógeno en la circulación pulmonar fue realizada en 1925, con la inactivación de una "sustancia vasoconstrictora plasmática" en el pulmón. Esta sustancia, luego conocida como 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un autacoide vasoactivo endógeno, ampliamente distribuido en el organismo, que también opera como un neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central. Alrededor del 90% de la 5HT endógena está

presente en las células cromafines del tracto gastrointestinal, donde se sintetiza a partir del triptófano. El resto se presenta sobre todo en el sistema nervioso central y en las plaquetas.

La serotonina liberada a la circulación se inactiva, principalmente, por captación por las plaquetas y las terminaciones nerviosas. El resto que queda en la circulación se elimina por el hígado y por los pulmones (90%)<sup>5</sup>. En los humanos, la captación de serotonina por los pulmones excede en mucho a la hepática. Es metabolizada por la monoaminoxidasa y la adenil deshidrogenasa a ácido indolacético, sustancia biológicamente inactiva que se elimina por la orina. La vida media de la serotonina en la sangre es de 1 a 2 minutos y el pulmón juega un papel relevante en su eliminación, evitando la recirculación.

#### Óxido nítrico

Se ha demostrado que el óxido nítrico es un potente vasodilatador de la circulación pulmonar. El tratamiento del tema se realiza en el artículo, de este mismo número, titulado *Óxido nítrico. Fisiología y farmacología* del Dr. Marcelo Campos.

#### Angiotensina

La liberación de renina, una enzima proveniente del riñón, inicia la formación de hormonas activas conocidas como angiotensinas. El primer paso es la reacción de la renina con una alfa 2 globulina plasmática (angiotensinógeno), sintetizada en el hígado y da lugar a la angiotensina I. Esta prohormona es rápidamente hidrolizada a un octapéptido, angiotensina II, por una enzima convertidora (peptidil dipeptidasa) que presenta su mayor concentración en los pulmones. Así los pulmones convierten de un 20% a un 40% de angiotensina I en angiotensina II en un solo pasaje de la circulación. Aunque esta enzima se encuentra en el plasma, así como en el lado luminal del endotelio vascular, la actividad de enzima convertidora del plasma no alcanza para explicar la conversión rápida de angiotensina I en angiotensina II<sup>6</sup>. La rapidez de la reacción y la ausencia de retención de sustrato en los pulmones sugieren que la superficie luminal del endotelio vascular pulmonar es el principal sitio de conversión de angiotensina I en angiotensina II. Esta última se activa después por las angiotensinasas en la circulación periférica. Por lo general, no se metaboliza en los pulmones, salvo en situaciones patológicas en las que puede hidrolizarse por exposición a enzimas intracelulares.

La misma enzima convertidora es también responsable de la desaparición de las kininas plasmáticas, y crea una situación en la cual, tanto el más potente vasoconstrictor endógeno (angiotensina II), como el vasodilatador (bradikinina), son sustrato de la misma enzima. La angiotensina II es metabolizada a un heptapéptido angiotensina III por la enzima aminopeptidasa.

#### Bradikinina

Las kininas son potentes estimulantes endógenos del endotelio vascular. Son péptidos endógenos que estimulan la producción de factores derivados del endotelio vascular como el óxido nítrico, la prostacilina y el factor hiperpolarizante; lo que contribuye a la regulación periférica del tono vascular y puede contribuir a los efectos beneficiosos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

La bradikinina se forma a partir de un kininógeno de alto peso molecular por la acción de la kaliceína. Normalmente, una mínima cantidad de bradikinina está en el plasma, pues la kaliceína plasmática circula en una forma inactiva conocida como prekaliceína. Los cambios que activan la prekaliceína conducen a la formación de bradikinina e incluyen una alteración del pH o de la temperatura y un contacto con superficies cargadas negativamente, como cuando el colágeno es expuesto por un daño tisular. Además, muchos de los factores que activan la prekaliceína son los responsables de la coagulación y la fibrinólisis iniciada en el factor XII. Dado que las kininas y sus mediadores liberados son vasodilatadores muy potentes, los aumentos notorios de las concentraciones sistémicas de esos péptidos, como ocurre en el choque séptico, pueden conducir a hipotensión severa.

La alfa-1 antriptipsina-m —cuya ausencia es responsable de un tipo de enfisema— inhibe las kaliceínas tisulares. En los humanos, la enzima convertidora de angiotensina endotelial desintegra el 95% de la bradikinina administrada de manera exógena, después de un pasaje único a través de la circulación pulmonar<sup>7</sup>.

#### Péptido natriurético auricular

La aurícula sintetiza, almacena y libera, vía el seno coronario, un aminoácido con propiedades hormonales conocido como péptido natriurético auricular o factor natriurético auricular (FNA). Esta hormona produce un aumento dosis-dependiente de la diuresis y la excreción de sodio, por aumento de la tasa de filtración glomerular. Como potente vasodilatador, el FNA disminuye la presión sanguínea y provoca la vasodilatación arterial renal. El FNA antagoniza la liberación y el efecto en el órgano de la renina, la aldosterona y la hormona antidiurética. Los pulmones no lo captan ni lo eliminan, sino que lo *inactivan biológicamente* al unirse a receptores con una actividad específica poco definida.

#### Bibliografía

1. Bakhle YS, Vane JR. Pharmacokinetic function of the pulmonary circulation. *Physiological Reviews* 1974;54:1007-1045.
2. Bakhle YS. Pharmacokinetic and metabolic properties of the lung. *Br J Anaesth* 1990;65:79-93.
3. Ryan US. Metabolic activity of pulmonary endothelium. *Annual*

- Review of Physiology 1986; 48:268-277.
4. Vane JR. The release and fate of vaso-active hormones in the circulation. Br J Pharmacol 1969;35:209-242.
  5. Thomas DP, Vane JR. 5-hydroxytryptamine in the circulation of the dog. Nature 1967;216:335-338.
  6. Ng KK, Vane JR. Conversion of angiotensin I to angiotensin II. Nature 1967;216:762-766.
  7. Skidgel RA. Bradykinin-degrading enzymes: Structure, function and potential roles in cardiovascular pharmacology. J Cardiovasc Pharmacol 1992;20(suppl 9):S4-S9.

**Dirección Postal:** Dr. M.A.Barboza Piedras, General Pacheco  
1571, (1617) El Talar, Pcia. de Buenos Aires  
**E-Mail:** ma-barboza@canopus.com.ar