

# *Alteraciones oxidativas en el pulmón*

Carlos E. Sánchez · Bogotá

El pulmón es un órgano expuesto continuamente a oxidantes exógenos no sólo por la contaminación atmosférica, por gases industriales y de automóviles, sino también por el óxido nitroso y la inhalación de humo de tabaco.

Con una área de 50 a 100 m<sup>2</sup>, el pulmón es la superficie más grande del cuerpo, expuesta a un ambiente bastante contaminado (1, 2). Por otro lado, se forman oxidantes endógenos cuando el pulmón se infecta con bacterias o virus y cuando se produce inflamación como respuesta a diversos mecanismos de defensa (activación de macrófagos, neutrófilos, eosinófilos) (3). Los metabolitos reactivos del oxígeno (ROM) o especies reactivas de oxígeno (ERO) tienen como fuente al anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) producido por la reducción del oxígeno molecular con NADPH en presencia de una NADPH oxidasa localizada en la membrana plasmática. Así mismo, la respiración mitocondrial puede dar origen a metabolitos del oxígeno lesivos para el tejido adyacente.

En el pulmón los oxidantes lesionan las membranas plasmáticas y pueden originar procesos oxidativos de los constituyentes plasmáticos. Cuando sucede la reacción inflamatoria, los radicales libres deben ser mediados por el metabolismo del ácido araquidónico (4). La participación de estos metabolitos reactivos en la patogénesis de varias enfermedades pulmonares (asma, fibrosis, enfisema) ha sido aclarada en diversos estudios. Por fortuna el pulmón tiene diferentes sistemas protectores enzimáticos y no enzimáticos para anular o limitar el daño producido por los oxidantes (5, 6).

El estrés oxidativo tiene lugar cuando los mecanismos antioxidantes protectores no reaccionan adecuadamente, como por ejemplo ante una estimulación persistente, alta contaminación atmosférica, o debido a una disminución de antioxidantes endógenos, es decir, a defectos en los sistemas enzimáticos antioxidantes.

En los últimos años se ha investigado el papel crucial que ejercen los agentes microbianos que infectan las vías aéreas y la capacidad de éstos para excitar la producción de sustancias oxidantes por las células fagocíticas (neutrófilos y monocitos). De igual manera, es centro de investigación el hecho de que los pulmones reciben todo el débito cardíaco exponiéndose a las fuentes oxidativas sanguíneas como la xantina oxidasa (XO) y a los generadores enzimáticos de radicales de oxígeno, que aumentan sensiblemente en circunstancias como el síndrome de dificultad respiratoria del adulto y el shock séptico (7). Si la XO se adhiere a las células endoteliales se crea otro

mecanismo más para aumentar el estrés oxidativo del pulmón.

Finalmente, la lesión pulmonar severa hace obligatoria la ventilación mecánica con concentraciones altas de oxígeno inspirado lo cual contribuye, aun más, al daño tisular por cuanto se aumenta la producción de radicales de oxígeno.

Aunque no se puede cuantificar adecuadamente el daño causado por estos radicales de oxígeno con las ayudas biológicas actuales (7), existen evidencias clínicas que sugieren que el estrés oxidativo contribuye en forma directa al daño pulmonar:

1. La secreción aumentada de moco puede ser consecuencia de los oxidantes por cuanto éstos incrementan la secreción en los cultivos de células epiteliales (8).
2. El aumento de las quimiotoxinas para neutrófilos y el incremento de estas células (expuestas a hipoxia en cultivos, son bloqueados por antioxidantes. El anión superóxido puede generar quimiotoxinas en el suero, lo cual incrementa el número de neutrófilos.
3. Con frecuencia se presentan vasoconstricción y broncoconstricción en las diversas enfermedades pulmonares a través de mecanismos dependientes de oxidantes como puede ser la generación de tromboxano y la inactivación del óxido nítrico (ON) por el O<sub>2</sub>.
4. La proliferación fibroblástica puede ser acelerada por oxidantes a la vez que se puede inducir la aparición de fibrosis si no se bloquea con el uso de glutatión extracelular (9, 10).
5. El incremento de citoquinas y de su actividad es un hecho frecuentemente observado en muchas patologías pulmonares, posiblemente estimulado por radicales de oxígeno (11).

El fenómeno común en todas estas respuestas es la aparición de inflamación. Las especies reactivas derivadas del oxígeno (anión superóxido, radical hidroxilo) o los metabolitos (peróxido de hidrógeno), son mediadores importantes en la lesión celular o tisular, pudiendo ser producidos por diferentes tipos de células inflamatorias (12).

Los radicales de oxígeno durante mucho tiempo se han visto implicados en el síndrome de dificultad respiratoria del adulto y en el enfisema, enfermedades en las que los metabolitos derivados del oxígeno provenientes de las células inflamatorias (neutrófilos) desempeñan un papel trascendental en el daño alveolar.

---

Dr. Carlos E. Sánchez David: Profesor Asociado, Facultad de Medicina y Odontología. Universidad El Bosque, Bogotá, D.C.

## Oxidantes y antioxidantes en la EPOC

Existen evidencias claras de que un desequilibrio oxidante/antioxidante en favor de los oxidantes, aparece en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). También es conocido que el estrés oxidativo es un evento crucial en la patogénesis de esta condición (13). La inflamación tiene un papel importante en la patogénesis de la EPOC. Las características del proceso inflamatorio son, en cierto modo, diferentes de las que aparecen en el asma, especialmente en lo que concierne al estrés oxidativo. Un elevado número de neutrófilos y macrófagos, a su vez con la actividad incrementada, participa en la producción de ERO. Estas especies reactivas tienen la facultad de alterar las membranas lipídicas de las células, las moléculas y el ADN.

### Oxidantes del humo del cigarrillo

El humo del cigarrillo es una mezcla compleja de más de 4.700 compuestos químicos entre los cuales se incluyen altas concentraciones de radicales libres y otros oxidantes (13). Pryor y Store calcularon que cada bocanada de humo de cigarrillo puede contener aproximadamente  $10^{15}$  radicales. Adicionalmente contiene óxido nítrico (NO) en concentraciones de 500 - 1.000 ppm (15). El óxido nítrico reacciona rápidamente con el anión superóxido ( $O_2^-$ ) para formar peroxi y producir algil peroxinitrato (ROONO) (16).

### Oxidantes de origen celular

Los oxidantes inhalados con el humo de cigarrillo suelen actuar en forma sinérgica con los producidos por los neutrófilos y macrófagos como parte de la respuesta inflamatoria. Los leucocitos de los fumadores liberan a su vez grandes cantidades de oxidantes como  $O_2^-$  y  $H_2O_2$ .

La generación de oxidantes a nivel de la zona epitelial es fomentada por los contenidos altos de hierro libre en los espacios aéreos (17). El hierro intracelular contenido por los macrófagos alveolares está incrementado en los fumadores especialmente en quienes tienen bronquitis crónica. El hierro libre en forma ferrosa puede participar en las reacciones de Fenton y Haber Weins las cuales generan hidroxilo, un radical libre altamente nocivo para todos los tejidos, atacando las membranas celulares en donde producen peroxidación lipídica.

### Daño oxidativo

Los componentes de la matriz pulmonar (elastina, colágeno) suelen ser los directamente lesionados por el contenido de oxidantes del humo de cigarrillo. En el mismo proceso se interfiere con la síntesis de elastina y su reparación, con lo que aumenta el daño proteolítico y se facilita la evolución del enfisema (18, 19).

La existencia del estrés oxidativo en los interespacios y la sangre inicia una serie de eventos que desembocan en la respuesta inflamatoria del pulmón. Todos los tejidos son vulnerables a los oxidantes, pero en virtud del contacto

directo con el medio ambiente exterior, el espacio aéreo epitelial es el más comprometido. Las células epiteliales alveolares son importantes para el mantenimiento de la integridad, el balance de los fluidos de los pulmones y el control de la inflamación. El aumento de la permeabilidad epitelial es uno de los primeros efectos observados con el humo de cigarrillo, lo que inicia el proceso inflamatorio al permitir el acceso de los mediadores proinflamatorios de la sangre hacia el intersticio y el espacio alveolar.

Entre los eventos más tempranos está la participación endotelial a través de las moléculas de adhesión (ICAM, VCAM) que facilitan el secuestro de neutrófilos en la microcirculación pulmonar (20). Se sabe actualmente que el secuestro de los neutrófilos se debe a los efectos del estrés oxidativo sistémico que llega por la circulación sanguínea y que incita la liberación de citocinas que actúan sobre los componentes del humo del cigarrillo, alteran la adhesión de estas células al endotelio, incrementando las integrinas CD 18. En todo el proceso participan activamente los radicales de oxígeno que, con el hábito de fumar, aumentan permanentemente el secuestro de neutrófilos con las consecuentes respuestas clínicas e histológicas (21).

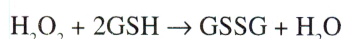
Evidencias indirectas del incremento de ERO en los pulmones de los fumadores han sido suministradas por Maier y colaboradores (22). Estos investigadores mostraron que el lavado broncoalveolar (BAL) de los fumadores con bronquitis crónica contiene una mayor cantidad de residuos de metrinina oxidada en el inhibidor  $\alpha$ -1 proteinasa en comparación con el de los sujetos sanos. Un método más directo señala el incremento de ERO en el pulmón con la medición del peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) exhalado. Recientemente se demostró que en los pacientes con EPOC estable (FEV<sub>1</sub>, 50% del teórico), el  $H_2O_2$  exhalado es superior al de los controles sanos (23). Estos valores fueron, sin embargo, más elevados en los pacientes con EPOC durante una exacerbación.

El lavado broncoalveolar de los fumadores contiene, además, más células que el de los no fumadores, particularmente representadas por macrófagos y neutrófilos. La bronquitis crónica se asocia con el incremento de células proinflamatorias. Sin embargo, los pacientes con bronquitis crónica y obstrucción tienen una concentración significativamente más baja de células en el lavado broncoalveolar en comparación con los pacientes sin obstrucción. Tabaquismo y bronquitis crónica se asocian con niveles altos de glutatión, MPO y ECP dependiendo éstos del grado de la obstrucción aérea (24).

### Efecto antioxidante en los pacientes con EPOC

Los pulmones tienen varios mecanismos antioxidantes, siendo uno de los principales el glutatión, un tripéptido formado por glutamina, cisteína y glicina. La enzima glutatión-peroxidasa cataliza la oxidación del glutatión re-

ducido (GSH) a glutatión oxidado (GSSG) a costa del  $H_2O_2$  con formación de agua.



La glutatión reductasa produce la reducción del glutatión con formación de  $H_2O_2$ , pero el dominio de la glutatión peroxidasa induce el efecto antioxidante propiamente dicho por anulación del  $H_2O_2$  (25).

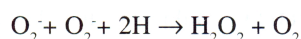
Los niveles extracelulares de GSH también tienen su importancia. Las concentraciones de GSH en el fluido del revestimiento epitelial (ELF) de los no fumadores son, por lo menos, 100 veces superiores a las del plasma. Los fumadores las tienen más elevadas. Es preciso comentar que la exposición aguda al humo de cigarrillo se asocia con una disminución de los niveles de GSH plasmático en los pacientes con EPOC (26), lo que demuestra que el tabaquismo y las exacerbaciones de los enfermos con EPOC se relacionan con un desequilibrio oxidación/antioxidación en la sangre, que se expresa a través de signos de estrés oxidativo. Los mecanismos fundamentales para la disminución de la capacidad antioxidante en el plasma suelen diferir en las diversas condiciones clínicas. Sin embargo, un incremento en la concentración total de glutatión (GSH+GSSG) puede detectarse en el lavado broncoalveolar de los enfermos con EPOC (24). Linden y colaboradores encontraron una correlación inversa bastante significativa entre el FEV<sub>1</sub> (% del teórico) y el glutatión total hallado en el lavado broncoalveolar.

### Antioxidación enzimática

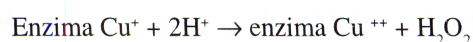
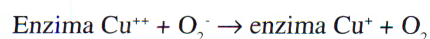
El pulmón ha desarrollado una serie de mecanismos defensivos que atenúan el efecto destructivo de las sustancias oxidantes, a través de sustancias antioxidantes enzimáticas y otros sistemas no enzimáticos. Entre las primeras se deben nombrar la superóxido dismutasa y la catalasa.

**Superóxido dismutasas (SOD).** Son metaloenzimas que están presentes en todas las células eucarióticas. Son de varias clases, dependiendo del metal que llevan en su molécula y de su lugar de acción (2). La Cu - Zn SOD es una enzima citosólica, mientras que la Mn SOD se encuentra en las mitocondrias. Inicialmente no aparecían como componentes de células procarióticas, pero se comprobó la presencia de Mn SOD y de Fe SOD en algunas bacterias.

Su mecanismo de acción es esencialmente el mismo y está encaminado a la dismutación del  $O_2^-$ :

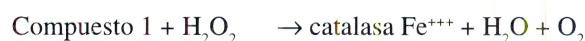


El Cu interviene en la reacción de dismutación, sufriendo alternativamente reacción de oxidación y reducción:



El Zn no funciona en el ciclo catalítico y su misión es la estabilización de la enzima. La Mn SOD cataliza exactamente la misma reacción y su relación con la Cu - Zn SOD depende de los tejidos y de las especies de que se trate.

**Catalasa.** Esta enzima está presente en casi todas las células aeróbicas, salvo en algunos microorganismos como el *Mycoplasma pneumoniae*. En el hombre está fundamentalmente en los eritrocitos del pulmón y del hígado. La catalasa presenta cuatro subunidades proteicas y cada una de ellas contiene un grupo hem ( $Fe^{+++}$  - protoporfirina) en su región activa. Cada subunidad incluye una molécula de NADPH (dinucleótido de fosfato de adenina nicotinamida reducida) que ayuda a estabilizar la enzima. Su mecanismo de acción es:

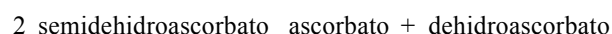


Se trata, por tanto, del antioxidante fundamental contra el peróxido de hidrógeno (27).

### Antioxidación no enzimática

En este tipo de proceso antioxidativo es importante hacer mención del ácido ascórbico, la vitamina E, el ácido úrico, los tioles y el secuestro de metales.

**Ácido ascórbico (vitamina C).** Es una sustancia necesaria como cofactor para varias enzimas, como la prolina-hidroxilasa y la lisina-hidroxilasa, encargadas de la biosíntesis del colágeno y la dopamina-β hidroxilasa que convierte la dopamina en noradrenalina. Su propiedad más importante es su capacidad reductora (donante de electrones). La observación de que dietas ricas en escorbato inhiben la acción carcinogénica de varios compuestos nitrosos en animales se ha atribuido a la capacidad de reducción de estas sustancias, que las transforman en elementos inactivos y estables. De la misma manera ayuda a la neutralización de varios radicales orgánicos por ese proceso de reducción. La donación de un electrón por el escorbato produce el radical semidehidroascorbato que es oxidado después a dehidroascorbato. El radical semidehidroascorbato no es particularmente reactivo y está sometido a una reacción proporcional.



El ascorbato reacciona con el  $O_2^-$ , el  $H_2O_2$  y más rápidamente con el OH, produciendo semidehidroascorbato (28).

**Vitamina E (α-tocoferol).** Es una molécula liposoluble e hidrofóbica que tiende a concentrarse en el interior de las membranas citoplasmáticas y mitocondriales, comportándose como protector de la peroxidación lipídica (29). En primer lugar estabiliza y reacciona con el  $O_2$  singlet

protegiendo a las membranas contra esa especie. También puede ser oxidada por el sistema superóxido y probablemente por reacción con el radical hidroperóxido (HO<sub>2</sub><sup>-</sup>). Finalmente, reacciona con el OH<sup>-</sup> por un mecanismo de difusión.

El radical tocoferol es poco reactivo. El ácido ascórbico reduce el radical tocoferilo para formar de nuevo tocoferol:

Tocoferilo-R+ácido ascórbico → Tocoferol+dehidroascorbato

Con ello la combinación de ambas vitaminas refuerzan su acción bloqueando efectivamente el proceso de peroxidación lipídica de las membranas.

**Tioles.** Las sustancias que portan un grupo sulfhidrilo o tiol (-SH) son antioxidantes potentes (27). Su efecto es similar al del glutatión, que al ceder un electrón al H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> queda oxidado y produce agua. Entre las sustancias que tienen esa estructura química y por grado de actividad están el dimetilsulfóxido, el rentiapril, el Captopril, la cisteína y la N-acetilcisteína.

**Secuestro de metales.** La transferrina tiene una enorme capacidad de unirse al Fe, lo que impide que exista Fe iónico en forma libre, disponible para catalizar las reacciones de los radicales libres en el plasma. De la misma manera, el Cu se une a la ceruloplasmina o a la albúmina, con lo que la ausencia de los iones libres tampoco estimula estas reacciones. Por ello, la transferrina, la ceruloplasmina y la albúmina actúan como sustancias antioxidantes. Los dos tercios de los 4 g de Fe presentes en el organismo adulto están almacenados en la hemoglobina, 10 % en la mioglobina y una pequeña porción forma parte de las metaloenzimas y de la proteína de transporte transferrina. El resto se encuentra depositado en proteínas intracelulares, como la ferritina y la hemosiderina. En enfermedades con sobrecarga de Fe (hemosiderosis, hemocromatosis) en las cuales se evidencia la circulación de quelatos de Fe iónico, puede apreciarse lesión pulmonar, diabetes, lesión hepática y artropatía en cuya evolución pueden desempeñar un papel importante los radicales libres (30, 31).

### Genes antioxidantes

Un fenómeno importante del estrés oxidativo es el aumento de los genes protectores antioxidantes. En efecto, investigadores como Rahman y Mac Nee (32, 33) demostraron recientemente cómo el estrés oxidativo aumenta la expresión de un importante gen involucrado en la síntesis del glutatión como una respuesta adaptativa o protectora frente a las sustancias oxidantes (34).

La citoquina TNF- $\alpha$ , que parece tener un papel importante en la respuesta inflamatoria del pulmón en los pacientes con EPOC, disminuye inicialmente los niveles intracelulares de glutatión en las células epiteliales a través de un mecanismo que compromete al estrés oxidativo. Pero pasadas unas cuantas horas (12 a 24), se observa un incremento significativo del glutatión intracelular como

resultado de la acción del factor activador de la proteína 1 (AP-1) y de un incremento de la expresión del gen  $\gamma$  GCS ( $\gamma$ -glutamyl-cisteína sintetasa). El mecanismo de acción de los corticoides, que se utilizan como agentes antiinflamatorios en la EPOC, es aún incierto. Es interesante saber que la dexametasona causa una disminución del glutatión intracelular en las células epiteliales, pero no produce ningún incremento posterior si se le compara con el TNF- $\alpha$ . Incluso, el incremento del glutatión se puede prevenir con la aplicación concomitante de dexametasona. Este efecto podría tener relevancia en el tratamiento con corticosteroides de los pacientes con EPOC (32).

Gilks y colaboradores demostraron en ratas expuestas a humo de cigarrillo durante 14 días, un incremento de la expresión de varios genes antioxidantes en las células epiteliales bronquiales siendo la respuesta más importante la involucrada con el sistema óxido-reducción del glutatión.

### Enfermedad intersticial pulmonar, ¿un desequilibrio oxidación/reducción?

La enfermedad intersticial pulmonar es un grupo de trastornos no infecciosos, no cancerosos, del tracto respiratorio inferior, caracterizado por inflamación del parénquima pulmonar y alteración de las paredes alveolares, los bronquiolos terminales y los pequeños vasos sanguíneos pulmonares. Aunque la enfermedad intersticial puede en ocasiones evolucionar rápidamente, generalmente tiene un curso lento, crónico e insidioso. Los conocimientos y conceptos acerca de la patogénesis de esta enfermedad sugieren que es el proceso inflamatorio localizado en el pulmón el que modula la mayor parte de los cambios tisulares siendo el responsable de la pérdida de la función alveolar que caracteriza estas dolencias (35). Actualmente se sabe que los oxidantes y los radicales libres altamente reactivos realizan un papel trascendental en la génesis del proceso inflamatorio de la enfermedad intersticial pulmonar. En efecto, los oxidantes pueden lesionar, temporal o definitivamente, la estructura y función de cualquier célula o componente no celular. La capacidad oxidativa y productora de daño del tejido pulmonar depende de los mecanismos de defensa locales con carácter antioxidante. Los antioxidantes transforman a los radicales libres en agentes menos agresivos y nocivos, por cuanto limitan sus efectos tóxicos y deletéreos. Normalmente, el pulmón sano está adecuadamente protegido contra los oxidantes exógenos y endógenos a través de una variedad de antioxidantes intracelulares y extracelulares que incluyen un efectivo sistema enzimático y moléculas que "barren" los radicales libres. La molécula antioxidante predominante, tanto dentro como fuera de la célula, es el glutatión reducido (GSH). Sin embargo, el equilibrio oxidación/antioxidación puede alterarse e inclinar la balanza hacia la oxidación por diversos motivos (inmunológicos, ambientales) y causar los cambios tisulares y vasculares propios de la enfermedad (36). Siendo una enfermedad esencialmente inflamatoria, en el

lavado bronquial se evidencia un gran número de neutrófilos y macrófagos y un incremento en los eosinófilos y linfocitos. En algunos pacientes estas últimas células pueden predominar, aunque no es lo usual.

El examen histológico, logrado con ayuda de una biopsia a cielo abierto, es de gran utilidad. En los estadios iniciales de la enfermedad la pared alveolar se observa engrosada por edema y células inflamatorias. En forma temprana se ven anomalías a nivel de las células endoteliales y alveolares. A nivel endotelial capilar suelen ver lesiones que se traducen en un incremento de la permeabilidad y un edema intersticial. Igualmente, se pueden observar numerosos fibroblastos intersticiales y depósitos de colágeno. Linfocitos, macrófagos y neutrófilos (ocasionalmente eosinófilos) infiltran las paredes alveolares y los espacios aéreos (37).

Con la evolución de la enfermedad hay pérdida de las células epiteliales tipo I y de células endoteliales. Las células cuboidales tipo II y las células bronquiales reemplazan las delgadas de tipo I. Cuando el daño epitelial es severo, pueden detectarse cambios metaplásicos o de pseudostratificación.

Los capilares lesionados continúan alterados, con proliferación de fibroblastos y miofibroblastos con lo que se ensancha el intersticio pulmonar. Es la fibrosis de las paredes alveolares lo que caracteriza la enfermedad.

### Radicales libres y lesión pulmonar

La fibrosis pulmonar primaria, caracterizada por daño en la región alveolar y acumulación de macrófagos y neutrófilos, lesión de las células parenquimatosas y fibrosis de las paredes alveolares, parece tener como origen el exceso de radicales libres generados por estas células. Macrófagos y neutrófilos serían los responsables de las lesiones epiteliales y del endotelio pulmonar (38). El pulmón también puede ser blanco para la toxicidad de ciertos compuestos administrados por vía oral, cuyos efectos están mediados por radicales libres. La bleomicina y otros fármacos antitumorales pueden producir fibrosis pulmonar en relación con la oxidación, porque la toxicidad se incrementa con elevadas concentraciones de  $O_2$ . Se ha comprobado que los neumocitos tipo II y los de tipo I tienen una nula o muy baja actividad de bleomicinohidrolasa. El Paraquat es un herbicida que también es tóxico para el pulmón. Parece que esta sustancia es reducida por el dinucleótido de fosfato de adenina nicotinamida reducida (NADPH) para formar un catión-paraquat, radical que reacciona rápidamente con el  $O_2$  molecular para formar  $O_2$  que después originará  $H_2O_2$  y por medio de metales de transición, OH (31).

El desequilibrio entre la oxidación y la antioxidación obviamente sugiere estrategias terapéuticas: aumentar la actividad antioxidante para prevenir o disminuir el daño tisular. En estudios en los cuales el glutatión reducido fue utilizado como modelo terapéutico, se demostró que el GSH puede ser administrado directamente sobre la superfi-

cie respiratoria epitelial con ayuda de aerosoles siendo altamente eficaz como antioxidante (39). Lo mismo es válido para la terapia intravenosa u oral con N-acetilcisteína (NAC), un precursor del glutatión. La administración de NAC (600 mg tres veces al día) aumenta los niveles de glutatión en el pulmón, mejorando o previniendo la fibrosis pulmonar (40, 41).

### Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)

El síndrome de dificultad respiratoria aguda es un proceso caracterizado por la presencia de infiltrados pulmonares difusos en la radiografía de tórax, hipoxemia y ausencia de hallazgos clínicos de falla ventricular izquierda (42). El cuadro evoluciona con aumento de la disnea, signos de dificultad respiratoria, hipoxemia severa y falla respiratoria. Este proceso que se puede desarrollar rápidamente (horas) o en forma lenta (días), usualmente se relaciona con infecciones, trauma, reacciones medicamentosas, transfusiones múltiples y otras condiciones predisponentes. Algunos investigadores señalan la existencia de un desequilibrio oxidación-antioxidación (incremento de  $H_2O_2$  exhalado, bajos niveles de GSH plasmático, peroxidación lipídica y niveles altos de ferritina), como la causa posible de la evolución de este síndrome respiratorio.

El desarrollo de SDRA parece ser independiente del factor desencadenante inicial y más bien deberse a la respuesta inflamatoria sistémica no controlada con la participación directa de la activación intravascular de células inflamatorias y la liberación de mediadores de la inflamación los cuales, aparte de lesionar el pulmón, también pueden comprometer otros órganos sistémicos. Dicho en otra palabras, el compromiso pulmonar podría ser una manifestación temprana de una alteración sistémica (43).

Los neutrófilos reclutados inicialmente a través de la puesta en acción de las moléculas de adhesión presentes en ellos y las células endoteliales, crean un entorno oxidativo, especialmente por la liberación de enzimas proteolíticas durante el curso de la degranulación. Otra célula con una función trascendental es el macrófago alveolar, importante modulador de la respuesta inflamatoria por cuanto secreta interleuquina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF) y diversas linfoquinas.

El SDRA es un síndrome complejo que da origen a un edema pulmonar no cardiogénico con una tasa de mortalidad muy elevada (50-70%). En aquellos que se recuperan, suele quedar una fibrosis pulmonar importante. Las características patológicas y la amplia gama de factores desencadenantes se enumeran en la Tabla 1.

La dificultad respiratoria es el resultado del daño de las membranas capilares alveolares. Existen evidencias de que los neutrófilos influyen en su desarrollo, puesto que su activación origina la producción de proteasas, elastasas, colagenasa y radicales libres responsables de la distribución tisular y del fracaso funcional orgánico (44).

Tabla 1. Factores desencadenantes del SDRA y características anatomopatológicas.

Factores desencadenantes	Características anatomopatológicas
Septicemia	Edema
Trauma	Hemorragia
Cirugía	Infiltración celular
Infección	Membrana hialina
Aspiración	Trombosis
Fármacos	Fibrosis
Transfusiones múltiples	

### Participación de los neutrófilos

El neutrófilo es el núcleo de la patogénesis del SDRA. Estas células quedan secuestradas en los capilares pulmonares y gracias a la participación de las células endoteliales pasan al interior de los alveolos, lesionando a su paso la pared vascular y el epitelio alveolar. Los iniciadores de la activación del neutrófilo son probablemente las endotoxinas y la activación del complemento, pero macrófagos, mastocitos y factores plaquetarios contribuyen con seguridad (45). Las proteinasas del neutrófilo inician el ciclo inflamatorio después de la fragmentación de los componentes del complemento, siendo el más importante la anafilotoxina C5a.

### Factor de necrosis tumoral (TNF)

En el lavado broncoalveolar de los pacientes con SDRA se detecta una elevación significativa de TNF. Se sabe que el TNF regula las moléculas de adhesión al endotelio capilar (ELAM e ICAM-1), comportándose como el principal iniciador de la respuesta inflamatoria. El TNF actúa sobre los vasos sanguíneos de la zona de infección causando un aumento del diámetro y la permeabilidad vascular, permitiendo con ello la acumulación de inmunoglobulinas, complemento y otras proteínas.

### Complemento

La fracción C5a del complemento es un potente promotor de las funciones de los fagocitos, estimulando su movimiento (quimiotaxis) y su metabolismo. Existen dos proteínas de fase aguda (inducidas por las infecciones) que activan la vía clásica del complemento: la proteína C-reactiva y la proteína que une manosa. Ambas se unen a bacterias y las opsonizan facilitando su eliminación.

Al actuar la fracción C5a del complemento los neutrófilos aumentan su migración, agregación y adhesividad, y posteriormente aceleran su degranulación con el consecuente aumento del metabolismo del oxígeno lesivo para los tejidos pulmonares.

### Tromboxano y leucotrienos

El ácido araquidónico y sus metabolitos se encuentran elevados en los enfermos con lesión pulmonar aguda. El

tromboxano tiene una acción vasoconstrictora, encontrándose elevado en los pacientes con SDRA. De la misma manera se encuentran en niveles altos los leucotrienos como mediadores importantes de la inflamación.

### Interleuquina 1 (IL-1)

Este polipéptido derivado de los fagocitos mononucleares es un mediador muy importante de la respuesta inflamatoria del huésped. La producción de IL-1 se estimula con productos bacterianos como los lipopolisacáridos y con citoquinas derivadas de macrófagos como el TNF. La IL-1 puede encontrarse en la circulación en una sepsis por gram negativos, donde actúa como una hormona.

La acción biológica de la IL-1 es similar a la del TNF. A bajas concentraciones interviene como mediador local de la inflamación, obrando sobre los fagocitos mononucleares y el endotelio vascular para aumentar aún más la síntesis de IL-1 e inducir la de IL-6. En concentraciones más elevadas actúa sobre las células endoteliales promoviendo la coagulación y aumentando la expresión de moléculas de superficie o de adhesión. Así mismo, entra en el torrente sanguíneo y ejerce efectos endocrinos, con capacidad de producir fiebre, de inducir la síntesis de proteínas plasmáticas de fase aguda (proteína A del amiloide) por el hígado y de iniciar el desgaste metabólico.

La IL-1 se encuentra elevada en los pulmones de los enfermos con SDRA habiéndose relacionado su incremento con el aumento del  $H_2O_2$  exhalado y del GSSG (glutatión oxidado). La elevación de IL-1 puede evitarse con superóxido dismutasa, catalasa, dimetil sulfóxido y n-acetilcisteína (46). Esta última sustancia o procisteína podría reducir la dependencia del ventilador y aumentar los niveles sanguíneos de GSH (glutatión reducido) (46).

### Conclusión

Con base en lo descrito anteriormente se puede decir que existen evidencias claras que permiten afirmar que el pulmón tiene un riesgo bastante alto de sufrir daño por los metabolitos reactivos del oxígeno presentes en las respuestas inflamatorias. Mejorar la situación o atenuar el riesgo de daño tisular no es una meta imposible con ayuda de sustancias antioxidantes o con la utilización de medidas terapéuticas o preventivas que disminuyan la respuesta inflamatoria.

El uso potencial de antioxidantes en pacientes con enfermedad pulmonar debe estimularse. Experimentos en animales orientan a pensar que la dieta suplementaria rica en vitamina C y E podría proveer cierta protección frente a las lesiones oxidativas. Otro aspecto importante es el de la prevención, que requiere intervenciones tempranas y continuas que eviten o disminuyan la exposición a la polución ambiental, al humo del cigarrillo y al trauma como medidas de anticipación ante la inflamación crónica.

## Referencias

1. West JB. Fisiología respiratoria 2<sup>a</sup> Edición. Buenos Aires: Panamericana S.A.; 1981.
2. Bast A, Haennel GR. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med* 1991; **91** (supp): 2-13.
3. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991; **91** (supp): 315-385.
4. Cohen JJ, Chovame ME. Activation of human granulocytes by arachidonic acid: its use and limitation for investigating granulocyte functions. *Blood* 1986; **67**:1103-1109.
5. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Resp Dis* 1989; **140**: 531-554.
6. Sibille V, Reynolds HV. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis* 1990; **141**: 471-501.
7. Repine JE. Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992; **339**:466-469.
8. Adler KB, Holden-Stauffer WJ. Oxygen metabolites stimulate release of high molecular - weight - glycoconjugates by cell and organ cultures of rodent respiratory epithelium via an arachidonic acid dependent mechanism. *J Clin Invest* 1990; **85**: 75-85.
9. Harada RN, Vatler AE, Repine JE. Oxygen radical scavengers protect alveolar macrophages from hiperoxic injury in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1983; **128**: 761-762.
10. Cantin AM, Larivee P, Begin RO. Extracelular glutathione suppresses human lung fibroblast proliferation. *AM J Resp Cell Mol Biol* 1990; **3**: 79-85.
11. Schwartz MD, Repine JE, Abraham E. Xanthine oxidase-derived oxygen radicals increase interleukin 1 b (IL-1b) m RNA levels in lung intraparenchymal mononuclear cells following hemorrhagic shock in mice. *Clin Res* 1994.
12. Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radic Biol Med* 1990; **9**:235-243.
13. Mac Nee W, Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in Chronic obstructive pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**: 558-565.
14. Church T, Pryor WA. Free - radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1985; **64**: 111-126.
15. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxides, peroxyhydrate and peroxyhydrate. *Ann NY Acad Sci* 1993; **668**: 12-28.
16. Melgarejo E. Función endotelial y radicales libres. En López P, ed.: Bioquímica del endotelio vascular: implicaciones fisiológicas y clínicas. 5<sup>a</sup> Edición. Horizonte Impresores Ltda.; 2001.
17. Mateos FJ, Brock H, Pérez - Arellano JC. Iron metabolism in the lower respiratory tract. *Thorax* 1998; **53**: 594-600.
18. Cantin A, Crystal RG. Oxidants, antioxidants and the pathogenesis of emphysema. *Eur J Respir Dis* 1985; **66**(Suppl. 139): 7-17.
19. Laurent PA, Janoff A. Cigarette smoke blocks cross-linking of elastin in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1983; **127**: 189-192.
20. Selby C, Mac Nee W. Factors affecting neutrophil transit during acute pulmonary inflammation: minireview. *Exp Lung Res* 1993; **15**: 407-428.
21. Selby C, Drost E, Lannan S. Neutrophil retention in the lung of patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1991; **143**: 1359-1364.
22. Maier KL, Leuschel L, Constabel U. Increased oxidized methionine residues in BAL fluid protein in acute or chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1992; **5**:651-658.
23. Dekhuijzen PNR, Aben KKH, Dekker I. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **154**: 813-816.
24. Linden M, Rasmussen JB, Pitulainen E. Airway inflammation in smokers with non obstructive and obstructive chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; **148**: 1226-1232.
25. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis* 1989; **140**: 531-554.
26. Rahman I, Morrison D, Donaldson K. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **154**: 1055-1060.
27. Mc Cord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; **26**: 351-357.
28. Muñoz JA, García C, Quilez JL. Effect of vitamin C on lipoproteins in healthy adults. *Am Med Interna* 1994; **145**: 13-19.
29. Borek C. Antioxidants and cancer. *Science and Medicine* 1997; **4**: 52-61.
30. Poli G. Liver damage due to free radicals. *Br Med Bull* 1993; **49**: 604-620.
31. Ryrfeldet A, Bannenberg G. Free radicals and lung disease. *Br Med Bull* 1993; **49**: 588-603.
32. Rahman I, Smith F, Mac Nee W. Characterization of glutamyl cysteine-heavy subunit gene promoter: critical role of AP-1. *FEBS Lett* 1998; **427**: 129-133.
33. Rahman I, Antonicelli F, Mac Nee W. Molecular mechanisms of the regulation of glutathione synthesis by tumor necrosis factor- $\alpha$  and dexamethasone in human alveolar epithelial cells. *J Biol Chem* 1999; **274**: 5088-5096.
34. Gilks C, Price K, Wright JL. Antioxidant gene expression in rat lung after exposure to cigarette smoke. *Am J Pathol* 1998; **152**: 269-278.
35. Yenokida GG, Crystal RG. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Kay AB, Goetzl EJ, ed.: Immunology of respiratory diseases. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1985.
36. Meier-Sydow J, Weiss SM, Buhl R. Idiopathic pulmonary fibrosis-challenges in management. *Semin Respir Crit-Care Med* 1994; **15**: 77-96.
37. Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiographic, physiologic, cytologic and biochemical aspects. *Ann Intern Med* 1976; **85**: 769-788.
38. Crystal RG. Oxidants and respiratory tract epithelial injury: pathogenesis and strategies for therapeutic intervention. *Am J Med* 1991; **91** (3C): 39S-44S
39. Buhl R, Vogelmeiner C. Augmentation of glutathione in the fluid lining the epithelium of the lower respiratory tract by directly administering glutathione aerosol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; **87**: 4063-4067.
40. Borok Z, Buhl R, Grimes GJ. Effect of glutathione aerosol on oxidant - antioxidant imbalance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 1991; **338**: 215-216.
41. Meyer A, Buhl R, Magnussen H. The effect of oral N - acetylcysteine in lung glutathione levels of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1994; **7**: 431-438.
42. Roa JH, Bermúdez M, Acero R. Cuidado intensivo respiratorio. En: Roa J, Bermúdez M, Acero R, eds. Neumología. Bogotá: McGraw Hill Interamericana; 2000.
43. Martínez CE, Martínez O. Síndrome de dificultad respiratoria aguda. En: Chaparro C, Award CE, Torres CA, eds. Neumología 5<sup>a</sup> Edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 1998.
44. Repine JE. Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992; **339**: 466-472.
45. Acero R. Síndrome de dificultad respiratoria del adulto. En Chalem F, Escandón JE, Campos J, Esguerra R, eds. Medicina Interna 3<sup>a</sup> edición. Bogotá: Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología; 1998.
46. Leff JA, Wilke GP. Postinsult treatment with N- acetyl - L- cysteine decreases IL-1 induced neutrophil influx and lung leak in rats. *Am J Physiol* 1993; **265**: L501 - L506.
47. Bernard GR, Wheeler AP. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procystine in ARDS. *Chest* 1997; **112**: 164-172.