



# Macrófagos alveolares y radicales libres de oxígeno en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas

M.L. Sánchez, T. Martín, M.N. Barrios, F. Mateos, A. Jiménez y J.L. Pérez Arellano

Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca.

En la actualidad existe la suficiente información, obtenida tanto en modelos animales como en estudios realizados en humanos, para poder afirmar que los radicales libres de oxígeno (RLO) desempeñan un importante papel en diversas enfermedades pulmonares, sobre todo en aquellas que afectan a la región alveolointersticial<sup>1-3</sup>. Los datos generales correspondientes al concepto de radical libre de oxígeno, acciones biológicas de los RLO y sistemas antioxidantes escapan al objetivo de esta revisión y son contemplados de forma sumariada en varios artículos recientes<sup>4-8</sup>. En este trabajo revisaremos inicialmente los datos que sugieren la participación de los RLO en varias enfermedades parenquimatosas pulmonares. Posteriormente señalaremos, de forma breve, las características de los sistemas antioxidantes del tracto respiratorio inferior. El núcleo del trabajo está constituido por la revisión de las interrelaciones entre macrófagos alveolares (MØA) y radicales libres en el pulmón normal y en las enfermedades intersticiales difusas.

## Participación de los radicales libres de oxígeno en diferentes enfermedades intersticiales

El síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) es un proceso fisiopatológico que tiene lugar como consecuencia de la agresión de la barrera alveolocapilar por múltiples estímulos procedentes tanto desde el lado epitelial como endotelial. La participación de los RLO en la patogenia de este síndrome es sugerida por varios datos. Así, se ha demostrado la presencia de peróxido de hidrógeno en el aire espirado de pacientes con criterios de SDRA<sup>9</sup>. Por otro

lado, en el plasma de los pacientes con SDRA se ha observado un aumento en la concentración de lípidos peroxidados, lo que traduce la acción de radicales libres de oxígeno<sup>1</sup>. Finalmente, en el líquido de lavado broncoalveolar de los pacientes con SDRA se ha detectado un aumento de la concentración de  $\alpha$ -1-antitripsina oxidada, lo que sugiere la participación de los RLO en la patogenia de este proceso<sup>10</sup>. Las principales células responsables de la generación de los radicales libres de oxígeno en el síndrome de distrés respiratorio del adulto son los polimorfonucleares neutrófilos (claramente elevados en el líquido de lavado broncoalveolar de los pacientes con SDRA) y los macrófagos alveolares.

Aunque múltiples fármacos son capaces de provocar toxicidad pulmonar por diversos mecanismos, la generación de RLO adquiere una especial importancia en dos situaciones de toxicidad farmacológica pulmonar: el pulmón de la bleomicina y la fibrosis por nitrofurantoína.

Es bien conocido que la bleomicina, administrada como antineoplásico, es capaz de producir una fibrosis pulmonar<sup>1</sup>. Además, la instilación intratraqueal de bleomicina es capaz de ocasionar una lesión pulmonar aguda, siendo este procedimiento una de las técnicas experimentales clásicas en el estudio del daño pulmonar agudo<sup>1</sup>. El mecanismo de acción de la bleomicina se basa en la interacción con el ADN, formando en presencia de hierro un complejo ADN-Fe<sup>++</sup>-bleomicina<sup>11</sup>. Este complejo es capaz de generar superóxido y peróxido de hidrógeno que, en presencia de hierro, dan lugar a la formación de hidroxilo en una zona próxima al genoma, lo que provoca una específica lesión del material genético.

La nitrofurantoína, un antiséptico urinario muy utilizado en la pasada década, además de producir cuadros agudos de infiltrados pulmonares con eosinofilia es capaz de generar una fibrosis pulmonar crónica<sup>1</sup>. En estos casos se ha demostrado que los radicales libres de oxígeno, en especial el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, son agentes mediadores en la lesión pulmonar<sup>12</sup>.

Correspondencia: Dr. J.L. Pérez Arellano.  
Departamento de Medicina. Facultad de Medicina.  
Avda. del Campo Charro. 37007 Salamanca.

Recibido el 11-3-93; aceptado para su publicación el 24-3-93.

*Arch Bronconeumol* 1993; 29: 397-406



La teoría del daño oxidante del tabaco en la patogénesis del enfisema pulmonar está bien sustentada por datos experimentales<sup>1,13</sup>. En síntesis, esta teoría supone que el humo del tabaco aporta directamente una gran cantidad de radicales libres y, por otro lado, debido al reclutamiento de polimorfonucleares hacia el alveolo y a la activación de los macrófagos alveolares se produce un incremento de la producción de RLO en el tracto respiratorio inferior. El aumento de RLO condiciona por un lado una inactivación de las antiproteasas ( $\alpha$ -1-antitripsina,  $\alpha$ -2-macroglobulina) y, por otro, un aumento de enzimas destructoras de la matriz parenquimatosa pulmonar (p. ej., colagenasa y gelatinasa) siendo la consecuencia lógica de ambos fenómenos la destrucción del intersticio pulmonar y la aparición de enfisema.

El paraquat es un herbicida que puede generar una importante toxicidad pulmonar tras intoxicación de forma accidental o con fines suicidas. El daño pulmonar se caracteriza, en la fase aguda, por una intensa alveolitis y la aparición de edema pulmonar que están seguidos, en los casos más favorables, por una fase de fibrosis pulmonar<sup>1,2</sup>. La toxicidad pulmonar selectiva del paraquat deriva de la capacidad de los neumocitos tipo II de concentrar el tóxico por un mecanismo activo. Una vez dentro de las células, el paraquat acepta electrones de la cadena transportadora mitocondrial y se genera radical biperidilo que, en presencia de oxígeno molecular, da lugar a la síntesis de radical superóxido y va iniciando la secuencia de fenómenos que posteriormente llevan a la toxicidad pulmonar.

El empleo de altas concentraciones de oxígeno es una conducta habitual en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria. En la mayor parte de ocasiones, el tratamiento con alta concentración de O<sub>2</sub> en el aire inspirado prolonga la supervivencia. Sin embargo, no es un procedimiento exento de riesgos, ya que puede llevar a toxicidad pulmonar tanto aguda como crónica. Los RLO han sido involucrados claramente en el daño hiperóxico pulmonar<sup>1</sup>. Así, por ejemplo, se ha observado que la depleción de agentes antioxidantes aumenta la toxicidad pulmonar por hiperoxia. Por otro lado, la exposición a dosis subletales de oxígeno, que aumenta la concentración de sistemas oxidantes intracelulares, disminuye la toxicidad posterior inducida por altas concentraciones de oxígeno. Sin embargo, el papel de los RLO producidos por los macrófagos en la lesión hiperóxica pulmonar es controvertido ya que en estudios experimentales se ha observado que la hiperoxia disminuye, por lesión de estas células, el "estallido respiratorio".

### Sistemas antioxidantes en la región alveolointersticial

La región alveolointersticial, en la que la concentración de oxígeno es elevada y por lo tanto proclive a la generación local de RLO, posee un elevado número de sistemas antioxidantes<sup>1</sup>. Señalaremos de forma concisa los más importantes:

### Sistemas enzimáticos

Las células del tracto respiratorio inferior son capaces de aumentar su potencial antioxidante en respuesta a situaciones que incrementan el "estallido respiratorio". Las pruebas en las que se basa esta afirmación son de tres tipos:

1. En ratas recién nacidas, aunque no en otras especies animales, la exposición a dosis subletales de oxígeno da lugar a un incremento en el contenido de catalasa, superóxido dismutasa, glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y glutatión peroxidasa.

2. En un paciente con monosomía 21 (cromosoma en el que se encuentra la CuZn superóxido dismutasa) la exposición accidental a oxígeno al 100 % provocó edema pulmonar y fallo respiratorio atribuido a la toxicidad por oxígeno.

3. La exposición a endotoxina previene del daño hiperóxico en algunas especies debido, entre otros efectos, a un aumento en la síntesis de enzimas antioxidantes.

### Sistemas antioxidantes no enzimáticos

Un mecanismo esencial en la defensa antioxidante pulmonar es la presencia en las vías aéreas de glucoproteínas del moco que actúan como "sacrificados basureros" frente a RLO procedentes del aire inspirado (y en concreto frente a los RLO del humo del tabaco u otros polutantes). Durante la inflamación de las vías aéreas se incrementa la producción de moco, lo que, evidentemente, constituye un mecanismo de defensa.

En el fluido que tapiza los alveolos la concentración de sustancias antioxidantes es elevada. Así, la concentración de glutatión reducido es aproximadamente cien veces la plasmática pudiendo aumentar en situaciones de hiperoxia. Aunque el origen de este glutatión no se conoce con exactitud, se presume que es liberado por las células epiteliales. El líquido epitelial pulmonar posee además una elevada concentración de catalasa, presumiblemente liberada por las células muertas en la región, así como pequeñas concentraciones de transferrina, ceruloplasmina, ácido ascórbico, vitamina E y otras proteínas séricas que pueden actuar como "basureros" de los RLO producidos.

Aunque todos estos elementos están presentes en el líquido epitelial pulmonar en situaciones normales, su concentración aumenta considerablemente en presencia de lesión alveolar. Por otro lado, el reclutamiento y/o acumulación celular característicos de las enfermedades intersticiales (eritrocitos, plaquetas o monocitos) aumenta el potencial antioxidante local gracias a la dotación enzimática de estas células.

### Macrófagos alveolares y radicales libres de oxígeno en el pulmón normal

La relación de los macrófagos alveolares con los radicales libres de oxígeno en el tracto respiratorio inferior es múltiple. Por un lado, los M $\phi$  alveolares claramente generan radicales libres de oxígeno, aun-

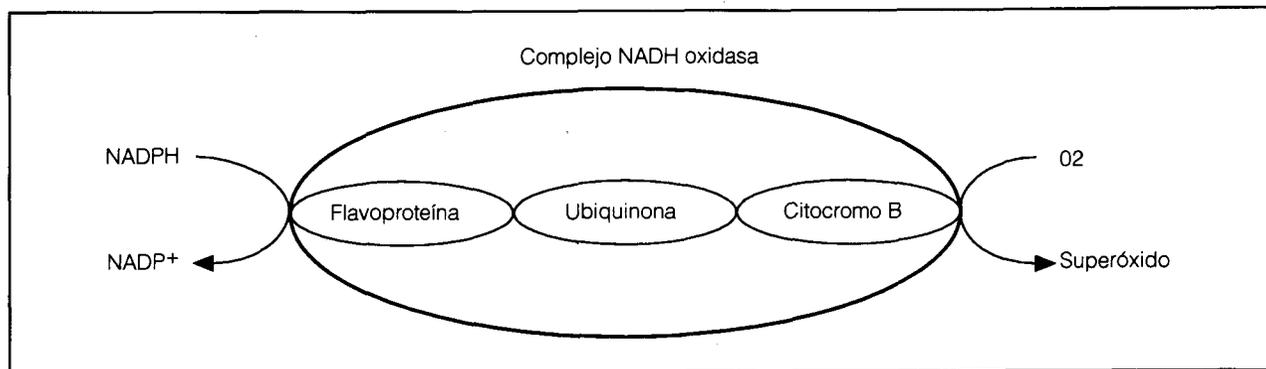


Fig. 1. Complejo enzimático NADPH oxidasa.

que difieren en varios aspectos de su mecanismo de producción con los polimorfonucleares. En segundo lugar, los RLO ejercen diversas acciones sobre los Mø alveolares pudiendo estas células actuar como “basureros” de los mismos. Un aspecto de gran interés es la diferente producción de RLO de acuerdo a las diversas subpoblaciones de macrófagos alveolares. Por otro lado, múltiples estímulos ambientales o farmacológicos son capaces de estimular o inhibir la producción de radicales libres por los Mø alveolares. Finalmente, las células vecinas pueden influir de forma notable en la síntesis de RLO por los Mø alveolares.

*Mecanismos de producción de RLO por los Mø alveolares*

Las células fagocíticas generan radicales libres en tres fases secuenciales<sup>14</sup>. Inicialmente tiene lugar la producción de radical superóxido gracias a un sistema

enzimático especializado (NADPH oxidasa) presente en la cara citoplásmica de la membrana plasmática y en la vacuola de fagocitosis cuando se produce la invaginación de aquélla. Este sistema enzimático emplea como dador de electrones NADPH y requiere como coenzimas una flavoproteína, una ubiquinona (ubiquinona 10) y un citocromo b (denominado citocromo b558 atendiendo a la longitud de onda de la banda a de la forma reducida). La cesión de electrones entre el NADPH se produce según la secuencia esquematizada en la figura 1. Además de la translocación de los componentes del complejo durante la fagocitosis, existen múltiples factores capaces de activar la NADPH oxidasa, que se señalan en la figura 2. El radical superóxido, además de actuar directamente sobre otras moléculas, es capaz de formar, por condensación de dos moléculas, peróxido de hidrógeno. Aunque esta reacción catalítica puede realizarse de forma espontánea, se acelera en presencia de las enzi-

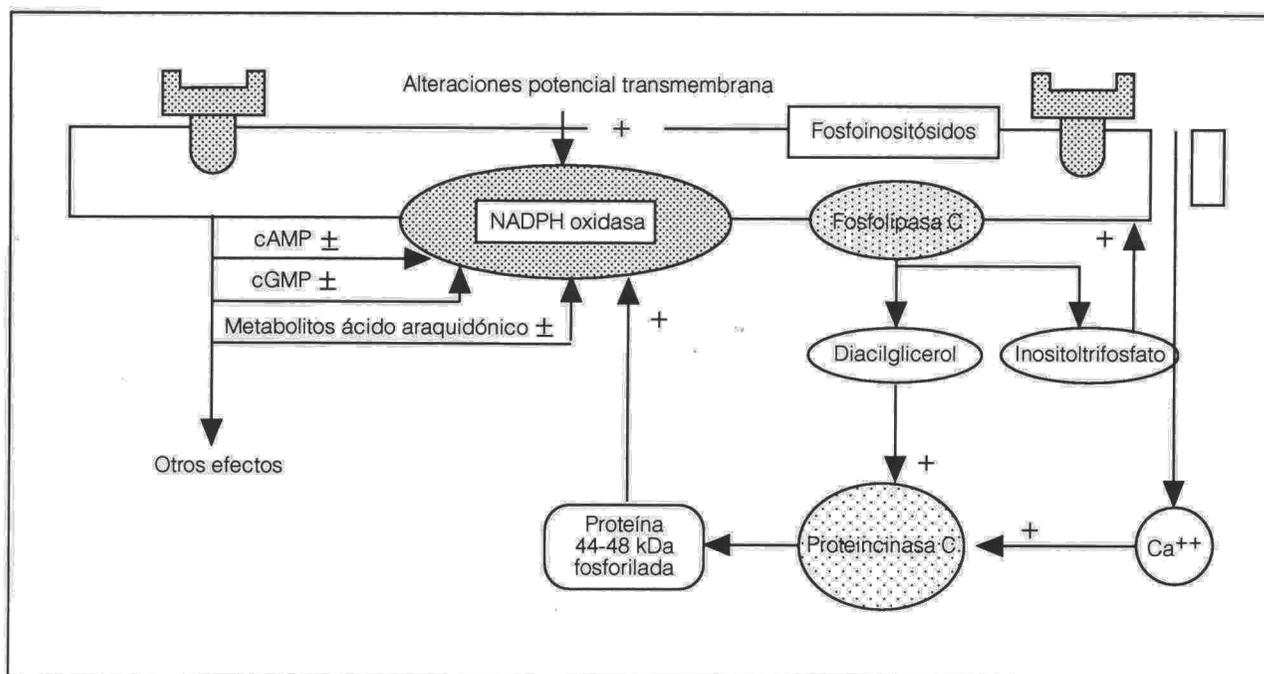


Fig. 2. Mecanismos de activación de la NADPH oxidasa.



mas tipo superóxido dismutasa. El peróxido de hidrógeno ejerce sus efectos a través de dos mecanismos: el sistema de Klebanoff (que requiere haluros y la enzima mieloperoxidasa) y la formación del potente radical hidroxilo. En este último proceso es precisa la intervención de hierro libre como agente catalítico de la reacción de Haber-Weiss.

La generación de radicales libres por los macrófagos alveolares difiere del resto de células fagocíticas en tres aspectos fundamentales: el complejo NADPH oxidasa presenta varias características especiales, no tiene actividad mieloperoxidasa y la producción de radical hidroxilo es controvertida.

Aunque parece bien demostrado que los macrófagos alveolares poseen actividad NADPH oxidasa (como lo demuestra la presencia de citocromo  $b_{558}$ )<sup>15-17</sup> este sistema presenta dos peculiaridades fundamentales. Así, únicamente se detecta citocromo  $b_{558}$  en la membrana plasmática y no en los gránulos intracelulares, como se demuestra por técnicas bioquímicas<sup>17</sup> o inmunoelectrohistoquímicas<sup>16</sup>. Por otro lado, aunque la cantidad de citocromo  $b_{558}$  es similar a la encontrada en los polimorfonucleares, la actividad enzimática es unas cinco veces menor, probablemente en relación con la ausencia en la translocación hacia la membrana procedente de los gránulos<sup>17</sup>.

La mayor parte de los estudios realizados sobre la producción de RLO por los macrófagos alveolares demuestran la producción de superóxido y de peróxido de hidrógeno. Sin embargo, la producción de radical hidroxilo es más dudosa. Así, aunque algunos autores que defienden su producción se basan en estudios indirectos con "eliminadores" de este radical (dimetiltiourea<sup>18</sup>, manitol<sup>19</sup>, DMSO<sup>20</sup> y desferroxamina<sup>20</sup>), otros, empleando metodología similar, no encuentran un papel protector en el empleo de eliminadores de hidroxilo<sup>21</sup>. Es posible que estas diferencias se deban a que, aunque los MøA producen  $H_2O_2$ , la generación de radical hidroxilo va a depender de la presencia de hierro libre. Así, en la asbestosis, proceso en el que se generan cuerpos ferruginosos, el pretratamiento con dimetiltiourea inhibe claramente la lesión<sup>22</sup>. De hecho, únicamente hemos encontrado un estudio en el que se mide de forma directa la producción de hidroxilo por los macrófagos alveolares y en el que se detectan valores similares a los producidos por los monocitos<sup>23</sup>.

Un dato de gran interés, en la generación de RLO por los macrófagos alveolares, es la ausencia de mieloperoxidasa endógena. Tanto en estudios realizados sobre macrófagos alveolares de animales<sup>24</sup> como de humanos<sup>25</sup> se ha demostrado de forma fehaciente que estas células no poseen mieloperoxidasa. Aunque existen otros autores que detectan en los macrófagos alveolares actividad mieloperoxidasa<sup>26, 27</sup>, la ausencia de purificación de las células (y, por consiguiente, la contaminación con neutrófilos o eosinófilos)<sup>26, 27</sup>, la fagocitosis de enzimas vertidas por los polimorfonucleares por parte de los MøA<sup>24</sup> y la existencia de subpoblaciones macrofágicas explican satisfactoriamente las diferencias<sup>25</sup>.

### *Acciones de los RLO sobre los Mø alveolares*

Los macrófagos alveolares, además de producir RLO, pueden "sufrir" la acción de estas sustancias, producidas por los polimorfonucleares o por ellos mismos. Los efectos de los RLO sobre los macrófagos alveolares son complejos. Así, la peroxidación de los lípidos de la membrana condiciona una disminución de la síntesis ulterior de superóxido en respuesta a estímulos (p. ej., ésteres de forbol), debido al parecer a alteraciones en la despolarización de la membrana<sup>28</sup>. Por otro lado, el peróxido de hidrógeno da lugar a un aumento en la liberación de ácido araquidónico de la membrana<sup>29</sup> y, a través de este mecanismo, a un aumento de tromboxano- $B_2$ <sup>29</sup> con inhibición de la síntesis de metabolitos de la vía de la lipooxigenasa<sup>30</sup> a través de un mecanismo proteínasa C independiente<sup>31</sup>. Finalmente, el peróxido de hidrógeno "prima" a los macrófagos alveolares para la producción de TNF $\alpha$ <sup>32</sup>.

Aunque hasta este momento toda la información que hemos mencionado indica que los Mø alveolares son células productoras o "diana" de los RLO, también existen datos que sugieren que los Mø alveolares ejercen acciones antioxidantes y, de esta forma, son capaces de proteger al pulmón del daño mediado por los RLO<sup>33</sup>.

### *Producción de RLO por subpoblaciones de macrófagos alveolares*

Existe una tendencia generalizada a asumir que los datos funcionales obtenidos en una variedad de células del sistema mononuclear fagocítico pueden ser extrapolables a otros macrófagos. Sin embargo, es bien conocido que los macrófagos obtenidos de diferentes especies presentan respuestas variables, así como entre diferentes tejidos en una misma especie e incluso entre subtipos de macrófagos de la misma localización<sup>34</sup>. Esta variabilidad también se demuestra en lo que respecta a la generación de RLO por estas células.

Así, los Mø alveolares obtenidos de algunas variedades de conejos, obtenidos de casas comerciales, presentan una menor capacidad de generación de RLO que los Mø alveolares humanos, de ratas o de conejos salvajes<sup>35</sup>. Por otro lado, en estudios en los que se compara la generación de RLO por monocitos, macrófagos alveolares y macrófagos de otras localizaciones se demuestran diferencias significativas entre ellos<sup>23</sup>. Además existen diferentes subpoblaciones de macrófagos alveolares, tanto en humanos como en animales<sup>36-38</sup> que difieren morfológica y funcionalmente. Dentro de las capacidades que diferencian a las diversas subpoblaciones se encuentra la producción de anión superóxido<sup>36-39</sup>. En todos estos estudios se observa que la mayor producción de RLO tiene lugar por las células morfológicamente más inmaduras (de mayor densidad) y la menor producción (e incluso inhibición de ésta) por las células menos densas<sup>38</sup>.



TABLA I  
Factores que modifican la generación de RLO por los MA

Factores estimulantes
Nicotina (dosis moderadas)
Polvos orgánicos (algodón, <i>Faenia rectivirgula</i> )
Polvos inorgánicos (cromo, asbesto, sílice)
Reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE
Inmunocomplejos (IgG)
Productos derivados de los mastocitos
Interferón gamma
Factores inhibidores
Nicotina (dosis elevadas)
β-1-adrenérgicos
Teofilina
Ketotifeno
Ambroxol y bomhexina
Neurolépticos
Pentoxifilina

*Generación de RLO por los macrófagos alveolares en respuesta a estímulos fisiológicos o tóxicos*

La superficie alveolar está siendo continuamente agredida por múltiples agentes ambientales (p. ej., el humo del tabaco, partículas inorgánicas u orgánicas) que entran en contacto con los macrófagos alveolares bien directamente, bien tras interacción con inmunoglobulinas o complemento presentes en la superficie epitelial. Todos estos tipos de estímulos son capaces, como señalaremos a continuación, de inducir la producción de RLO por los macrófagos alveolares (tabla I).

Así, la nicotina a concentraciones moderadas ( $5 \times 10^{-8}$  M,  $5 \times 10^{-10}$  M) da lugar a un aumento de la generación de superóxido mientras que a concentraciones elevadas (pero alcanzables *in vivo* en fumadores) inhibe la producción de este radical. El mecanismo de actuación de la nicotina sobre los macrófagos alveolares es desconocido (parece descartado un mecanismo receptorial ya que el empleo de bloqueadores colinérgicos no modifica las acciones)<sup>40</sup>.

Por otro lado, la incubación de macrófagos alveolares con polvos orgánicos (algodón o extractos de *Faenia rectivirgula*) da lugar a un aumento en la generación de radicales libres de oxígeno (en concreto superóxido)<sup>41</sup>.

Tanto la inhalación experimental como el contacto *in vitro* de los Mø alveolares con polvos inorgánicos (cromo, asbesto, sílice, etc.) desencadenan un aumento notable en la generación de RLO por esta estirpe celular<sup>42</sup>.

Un mecanismo indirecto de activación de los macrófagos alveolares es a través de los receptores para la fracción FC de varios isotipos de inmunoglobulinas. Teniendo en cuenta que existe una síntesis local de inmunoglobulinas en el tracto respiratorio inferior, la llegada de antígenos por vía aérea puede desencadenar la formación de inmunocomplejos y de esta forma la activación macrófágica.

Así, los estudios realizados con estimulación macrófágica a través del receptor FC<sub>ε</sub> han demostrado efectos contradictorios. Unos autores, preincubando macrófagos con IgE y posteriormente con anti-IgE unida a zimosan demuestran un aumento en la producción de superóxido<sup>43</sup>. Otros autores, por el contrario, empleando una metodología similar muestran una disociación entre la liberación por los macrófagos alveolares de enzimas lisosomales, que se encuentra aumentada, y la generación de RLO (medida mediante quimioluminiscencia amplificada por lucigenina) que es similar a los controles<sup>44</sup>.

Por otro lado, la estimulación macrófágica mediante inmunocomplejos a través de receptores FC<sub>γ</sub> es capaz de incrementar considerablemente la generación de superóxido y de peróxido de hidrógeno de MA de ratas<sup>45</sup>. Al parecer, el incremento en la liberación de RLO a través del receptor FC<sub>γ</sub> depende del isotipo de inmunoglobulina. Así, por ejemplo, el estímulo a través del receptor para IgG<sub>1</sub> en macrófagos alveolares de cobayas da lugar a una disminución de la quimioluminiscencia mientras que el estímulo a través de IgG<sub>2</sub> da lugar a un aumento de la misma<sup>46</sup>.

*Generación de RLO por los macrófagos alveolares en respuesta a fármacos*

Los enfermos con diversas neumopatías son sometidos a tratamiento con múltiples fármacos que, al menos teóricamente, pueden alterar la generación de RLO. La fácil obtención de macrófagos alveolares ha permitido estudiar el efecto de muchos de ellos sobre la generación de RLO sobre estas células. A continuación señalaremos los datos más interesantes.

Los agentes β-1-adrenérgicos (p. ej., isoproterenol), pero no los β-2-adrenérgicos, actúan inhibiendo la generación de superóxido probablemente a través de un mecanismo AMPc dependiente<sup>47, 48</sup>. La teofilina a dosis terapéuticas también inhibe la producción de superóxido por los macrófagos alveolares postulándose un mecanismo dependiente de AMPc<sup>47</sup>.

El ketotifeno (empleado como inhibidor de la degranulación de los mastocitos en el asma alérgica) disminuye la producción de RLO por los macrófagos alveolares probablemente por inhibición de los canales del K dependientes del calcio<sup>49</sup>.

El ambroxol y la bromhexina (empleados como mucolíticos) disminuyen la generación de RLO por los macrófagos alveolares probablemente a través de un aumento de la acil-CoA lisofosfátido aciltransferasa, lo que disminuye los niveles de ácido araquidónico<sup>50</sup>.

Los antiinflamatorios no esteroides no afectan a la producción de radical superóxido, al menos por los macrófagos alveolares de cobayas<sup>51</sup>. Otros autores, sin embargo, empleando neurolépticos (que inhiben la síntesis de TXB<sub>2</sub>) observan que se produce una disminución concomitante del "estallido respiratorio" y de la síntesis de TXB<sub>2</sub><sup>52</sup>.

La pentoxifilina (un inhibidor de la fosfodiesterasa) es capaz de provocar una disminución en la síntesis



de superóxido, también explicable por un aumento en la concentración de AMPc<sup>53</sup>.

#### *Influencia de las células vecinas*

En el tracto respiratorio inferior de la mayor parte de mamíferos sanos, las células más abundantes son los macrófagos alveolares. Sin embargo, en presencia de enfermedades pulmonares intersticiales, se produce un incremento de otras variedades celulares, fundamentalmente polimorfonucleares y linfocitos T. Estas células, mediante productos de secreción, pueden modificar la producción de RLO por los macrófagos alveolares. En este apartado señalaremos la influencia de varios factores producidos por otras células inflamatorias.

Así, en un trabajo reciente se ha observado que los productos de secreción de neutrófilos (sobrenadantes) obtenidos mediante lavado broncoalveolar no modifican la producción de RLO por los macrófagos alveolares<sup>54</sup>. Sin embargo, algunos productos de los gránulos de los mastocitos dan lugar a un aumento en la generación de radical superóxido por los macrófagos alveolares probablemente mediado por productos de la vía de la lipooxigenasa<sup>55</sup>. Los linfocitos T intervienen sobre la generación de RLO por los macrófagos alveolares fundamentalmente a través de la producción de interferón gamma. Los resultados de la incubación de macrófagos alveolares con esta citocina han sido diversos. Así, Fels et al<sup>56</sup> observan un aumento notable en la producción de peróxido de hidrógeno tras la incubación con interferón gamma mientras que Kemmerich et al<sup>57</sup> observan una elevada producción basal de RLO pero sin aumento tras la incubación con esta citocina. Aunque la metodología y la selección de controles son similares en ambos estudios (más número de casos en el trabajo de Kemmerich et al) la elevada producción basal en el trabajo de estos autores puede explicar las discrepancias. De hecho, algunos autores consideran que la acción del interferón gamma sobre la producción de RLO es más reguladora que activadora, ya que depende del método y grado de activación previo<sup>58</sup>.

#### **Producción de RLO por los Mø alveolares en patología alveolointersticial (tabla II)**

##### *Estudios en animales*

La participación de la generación de RLO por los macrófagos alveolares en la patogenia del SDRA ha sido estudiada en modelos experimentales de este síndrome. Así, en ovejas sometidas a inoculación intravenosa de endotoxina se observa un aumento en la generación de RLO, medidos mediante quimioluminiscencia, que se inicia a la hora de la administración y alcanza un pico a las 4 h<sup>59</sup>. De forma similar en un modelo canino de SDRA inducido por endotoxina se demuestra un aumento en la generación de RLO por los macrófagos alveolares (medida tanto de forma directa como mediante quimioluminiscencia) mien-

**TABLA II**  
**Producción de RLO en las enfermedades pulmonares intersticiales**

Estudios en animales
Síndrome de distrés respiratorio
Hiperoxia
Diabetes por estreptozocina
Enfermedad por inmunocomplejos
Neumonitis por hipersensibilidad
Estudios en humanos fumadores
Asma bronquial
Sarcoidosis
Fibrosis pulmonar idiopática
Afectación pulmonar en la artritis reumatoide
Neumonitis por hipersensibilidad
Displasia broncopulmonar
Neumoconiosis
Afectación pulmonar en la cirrosis biliar primaria
Enfermedad granulomatosa crónica
Neumonitis por citomegalovirus

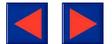
tras que disminuye la capacidad bactericida de estas células<sup>60</sup>. Finalmente, en un modelo de SDRA realizado en ovejas tras microembolización, se demuestra que mientras que la producción de superóxido por los polimorfonucleares es similar a los controles, existe un aumento en la producción de superóxido por los macrófagos alveolares tras la incubación con PMA<sup>61</sup>.

La acción de la hiperoxia sobre la generación del "estallido respiratorio" también ha sido estudiada en modelos experimentales de este síndrome demostrándose que los Mø alveolares que están sometidos a hiperoxia presentan una lesión en los canales para el calcio<sup>62</sup>.

Otro interesante modelo en el que está alterada la producción de RLO es la diabetes experimental inducida por estreptozocina<sup>63</sup>. Los resultados en la producción de radical superóxido muestran una disminución en la generación de este radical por los macrófagos alveolares mientras que la producción por los monocitos se encuentra incrementada. Al parecer este fenómeno es debido a la disminución del contenido en NADPH en los macrófagos alveolares.

Finalmente, señalaremos dentro de los modelos experimentales de enfermedad pulmonar el estudio de Brieland et al<sup>64</sup> en el que se observa que, tras la inducción de una reacción de Arthus inversa, los macrófagos alveolares producen mayor cantidad de radical superóxido comparados con los controles. La producción máxima se observa a las 24 h de la lesión, tras estímulo con forbol miristato y decae en las siguientes 24 horas.

Nuestro grupo ha demostrado recientemente en un modelo experimental de neumonitis por hipersensibilidad experimental que los macrófagos alveolares se encuentran "primados" para la generación de radical superóxido cuando se estimulan con sustancias que actúan sin precisar receptores de membrana (forbol miristato o látex)<sup>65, 66</sup>.



### Estudios en humanos

El estudio de la generación de RLO por los macrófagos alveolares humanos en situaciones patológicas ha sido posible gracias al empleo del lavado broncoalveolar, medida diagnóstica empleada en algunas enfermedades intersticiales y como método de investigación en otras entidades.

La evaluación del equilibrio oxidante-antioxidante ha aportado muchos datos de interés en el estudio de los mecanismos de lesión pulmonar de los sujetos fumadores. Los datos de mayor interés en estos sujetos han sido:

1. La demostración de que los MA de los fumadores tanto basalmente (es decir, sin la acción de un agente estimulante) como tras interacción con agentes estimulantes producen mayor cantidad de superóxido y peróxido de hidrógeno<sup>67-70</sup>.

2. La comprobación de que, al menos en fumadores, los macrófagos productores de mayor cantidad de RLO no muestran características de inmadurez, como sucede en varias enfermedades intersticiales, sino mayor grado de activación que los de los no fumadores<sup>67</sup>.

3. La ausencia de efecto de los corticoides inhalados sobre la generación de los radicales libres de oxígeno por los macrófagos alveolares<sup>70</sup>.

4. La demostración de un aumento de algunas enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa, pero no glutatión peroxidasa) con respecto a los macrófagos de los no fumadores (tanto en humanos como en hámsters)<sup>71</sup>.

5. La demostración de un aumento en el contenido en ácido ascórbico y de la captación de ascorbato en los macrófagos alveolares de fumadores<sup>72</sup>.

6. El aumento del contenido de hierro total, con aumento de ferritina y, sobre todo, aumento de hem siderina en los macrófagos alveolares de los fumadores debido a una menor liberación de hierro al medio<sup>73-75</sup>.

7. La disminución de sistemas antioxidantes extracelulares (disminución de vitamina E en el líquido epitelial alveolar, disminución de la actividad ferroxidásica de la ceruloplasmina sérica)<sup>76, 77</sup>.

En resumen, los macrófagos alveolares de los fumadores presentan un aumento en la generación de radicales libres, con aumento concomitante de los sistemas antioxidantes intracelulares y disminución de algunos de los sistemas celulares antioxidantes extracelulares.

Los macrófagos alveolares de los pacientes con asma bronquial presentan un aumento en la producción de radical superóxido y de la quimioluminiscencia amplificada por luminol que se correlaciona positivamente con la severidad de la enfermedad<sup>78, 79</sup>.

El estudio de la generación de radicales libres por los macrófagos alveolares de los pacientes con sarcoidosis ha aportado varios datos de interés.

Por un lado, existen suficientes pruebas que señalan el aumento en la producción de superóxido y de peróxido de hidrógeno por los macrófagos alveolares en sujetos sarcoidóticos tanto en condiciones basales

como tras estímulo con PMA<sup>39, 56</sup>. En lo que respecta a la actividad basal existen discrepancias que pueden ser explicadas por variaciones metodológicas<sup>80</sup>.

Este aumento en el “estallido respiratorio” de los macrófagos alveolares de los sarcoidóticos no coexiste con un aumento concomitante en la generación de RLO por los monocitos, lo que constituye una prueba más de la compartimentalización de la respuesta inmune en esta enfermedad<sup>81</sup>.

El aumento de la actividad oxidante global que tiene lugar en los sarcoidóticos se debe a varios factores: el aumento del número de macrófagos, el aumento de células inmaduras con rasgos morfológicos y fenotípicos similares a los monocitos (con mayor potencial oxidante) y el aumento de producción por cada macrófago de radicales libres<sup>39, 67</sup>.

Existen diferencias significativas en la generación de RLO entre los macrófagos de sarcoidóticos activos (con alveolitis de alto grado de actividad) e inactivos<sup>81, 82</sup>. Sin embargo, no existe correlación entre ninguno de los parámetros clásicos de actividad de una sarcoidosis (ECA, porcentaje y número total de linfocitos, grado de captación parenquimatosas de <sup>67</sup>Ga) y la producción de RLO<sup>56</sup>.

La respuesta a la incubación con interferón gamma de los macrófagos alveolares de sarcoidóticos es variable. Así, mientras que los Mø alveolares de pacientes con sarcoidosis inactiva responden con un aumento notable de generación de RLO al interferón gamma, el incremento es mucho menor en los pacientes con sarcoidosis activa (en los que se asume están sometidos *in vivo* a la acción de esta citocina<sup>82</sup>).

De forma similar a lo señalado en la sarcoidosis, los macrófagos alveolares de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática<sup>83, 84</sup> o afectación pulmonar en la artritis reumatoide<sup>85</sup> presentan un aumento en la producción de radicales libres de oxígeno tanto basalmente como tras estimulación. Al menos en la fibrosis pulmonar idiopática, este aumento en la generación de RLO también está en relación con el reclutamiento de formas jóvenes hacia el alveolo<sup>81</sup>. Además del aumento en la generación de RLO, en el líquido epitelial pulmonar de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática se observa una disminución en la concentración de glutatión, lo que contribuiría a potenciar la lesión<sup>86</sup>. Los datos obtenidos en los MA de los pacientes con artritis reumatoide contrastan con los observados en enfermos con afectación pulmonar en el lupus eritematoso sistémico, en los que la generación de radical superóxido es similar a la de los controles<sup>87</sup>.

La producción de radicales libres de oxígeno por los macrófagos alveolares de pacientes con neumonitis por hipersensibilidad ha sido poco estudiada. Tras una exhaustiva revisión de la literatura únicamente hemos encontrado un trabajo, publicado en 1991 por Calhoun<sup>88</sup>, en el que se encuentra un aumento en la generación de RLO tanto basalmente como tras estimulación, básicamente en pacientes con una alveolitis activa.

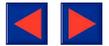
En otras enfermedades pulmonares (displasia broncopulmonar<sup>89</sup>, afectación pulmonar de la cirrosis bi-



liar primaria<sup>90</sup>, pneumoconiosis<sup>91</sup>) y en los macrófagos alveolares obtenidos en el pulmón contralateral a un tumor pulmonar primitivo<sup>92</sup>, también se ha observado un aumento en la producción de RLO. Por el contrario, en los macrófagos alveolares de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica<sup>93</sup> y en sujetos con infección por citomegalovirus<sup>94</sup> existe una disminución en la generación de RLO.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:531-554.
2. Forman HJ. Oxidant radical production and lung injury. En: Das DK, Essman WB, eds. *Oxygen radicals: Systemic events and Disease Processes*. Basel, Karger, 1990; 71-96.
3. Schraufstatter IU, Hyslop PA, Jackson J, Revak SD, Cochrane CC. Oxidant and protease injury of the lung. *Bull Eur Physiopathol Resp* 1987; 23:297-302.
4. Klebanoff SJ. Phagocytic cells: Products of oxygen metabolism. En: Gallin JL, Goldstein IM, Synderman R, ed. *Inflammation: Basic principles and clinical correlates*. 1988; 391-444.
5. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biological reactions. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 381-389.
6. Nathan CF. Secretion of oxygen intermediates: role in effector function of activated macrophages. *Fed Proc* 1982; 41: 2.206-2.211.
7. Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47:412-426.
8. Cross CE, Halliwell B, Borisch ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107:526-545.
9. Baldwin SR, Grum CM, Boxer LA, Simon RH, Ketai LH, Devall LJ. Oxidant activity in expired breath of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1986; 1:11-13.
10. Cochrane CC, Spraggs R, Revak SD. Pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome. Evidence of oxidant activity in bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Invest* 1983; 71:754-761.
11. Martin WJ, Kachel DL. Bleomycin-induced pulmonary endothelial cell injury: evidence for the role of iron-catalyzed toxic oxygen-derived species. *J Lab Clin Med* 1987; 110:153-158.
12. Martin WJ. Nitrofurantoin: Evidence for the oxidant injury of lung parenchymal cells. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:482-486.
13. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989; 320:365-376.
14. Pérez Arellano JL, Losa García JE, García Martín MJ, Alcázar Montero MC, Cordero Sánchez M, Jiménez López A. Organización funcional del macrófago alveolar. *Arch Bronconeumol* 1990; 26:305-316.
15. Chollet-Martin S, Pasquier C, Marquetty Cl et al. Cytochrome b-245 in human alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:836-838.
16. Nakamura M, Sendo S, van Zwieten R, Koga T, Roos D, Kanegasaki S. Immunocytochemical discovery of the 22-to 23-Kd subunit of cytochrome b-558 at the surface of human peripheral phagocytes. *Blood* 1988; 72:1.550-1.552.
17. Yamaguchi T, Kaneda M. Presence of cytochrome b-558 in guinea-pig alveolar subcellular localization and relationship with NADPH oxidase. *Biochim Biophys Acta* 1988; 933: 450-459.
18. Harada RN, Vatter AE, Repine JE. Oxygen radical scavengers protect alveolar macrophages from hyperoxic injury in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:761-762.
19. Jacobs RF, Locksley PM, Wilson CB, Haas JE, Klebanoff SJ. Interaction of primate alveolar macrophages and *Legionella pneumophila*. *J Clin Invest* 1984; 73:1.515-1.523.
20. Johnson KJ, Ward PA, Kunkel RG, Wilson BS. Mediation of IgA induced lung injury in the rat: role of macrophages and reactive oxygen species. *Lab Invest* 1986; 54:499-506.
21. Bishop MJ, Chi EY, Su M, Cheney FW. Dimethylthiourea not ameliorate reperfusion lung injury in dogs and rabbits. *J Appl Physiol* 1988; 65:2.051-2.056.
22. Shatos MA, Doherty JM, Marsh JP, Mossman BT. Prevention of asbestos-induced cell death in rat lung fibroblast and alveolar macrophages by scavengers of active oxygen species. *Environ Res* 1987; 44:103-116.
23. Boyce NW, Tipping PG, Holsworth SR. Glomerular macrophages produce reactive oxygen species in experimental glomerulonephritis. *Kidney Intern* 1989; 35:778-782.
24. Biggar WD, Sturgess JM. Peroxidase activity of alveolar macrophages. *Lab Invest* 1976; 24:31-42.
25. Sandron D, Reynolds HY, Laval AM, Venet A, Israel-Biet D, Chretien J. Human alveolar macrophage subpopulations isolated on discontinuous albumin gradients. *Eur J Respir Dis* 1986; 68:177-185.
26. Gee JBL, Vassallo CL, Vogt MT, Thomas C, Basford RE. Peroxidative metabolism in alveolar macrophages. *Arch Intern Med* 1971; 127:1.046-1.049.
27. Paul BB, Strauss RR, Selvaraj RJ, Sbarra AJ. Peroxidase mediated antimicrobial activities on alveolar macrophage granules. *Science* 1973; 181:849-850.
28. Forman HJ, Kim E. Inhibition by linoleic acid hydroperoxide of alveolar macrophage superoxide production: Effects upon mitochondrial and plasma membrane potentials. *Arch Biochem Biophys* 1989; 274:443-452.
29. Sporn PHS, Peters-Golden M, Simon RH. Hydrogen-peroxide-induced arachidonic acid metabolism in the rat alveolar macrophage. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:49-56.
30. Sporn PHS, Peters-Golden M. Hydrogen peroxide inhibits alveolar macrophage 5-lipoxygenase metabolism in association with depletion of ATP. *J Biol Chem* 1988; 263:14.776-14.783.
31. Sporn PHS, Marshall TM, Peters-Golden M. Differential dependence on protein kinase C of arachidonic acid metabolism stimulated by hydrogen peroxide and by zymosan in the alveolar macrophage. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1.047:187-191.
32. Chaudhri G, Clark IA. Reactive oxygen species facilitate the *in vitro* and *in vivo* lipo polysaccharide-induced release of tumor necrosis factor. *J Immunol* 1989; 143:1.290-1.294.
33. McDonald RJ, Berger EM, Repine JE. Alveolar macrophage antioxidants prevent hydrogen peroxide-mediated lung damage. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1.088-1.091.
34. Helmke RJ, German VF, Mangos JA. A continuous alveolar macrophage cell line: comparisons with freshly derived alveolar macrophages. *In Vitro Cell Develop Biol* 1989; 25:44-48.
35. Hoidal JR, Beall GD, Rasp FL, Holmes B, White JG, Repine JE. Comparison of the metabolism of alveolar macrophages from humans, rats, and rabbits: response to heat-killed bacteria or phorbol myristate acetate. *J Lab Clin Med* 1978; 92:787-794.
36. O'Neill SJ, Hoehn SK, Lesperance R, Klass DJ. Functional heterogeneity of isopycnic fractions of rat alveolar macrophages. *Infect Immun* 1984; 46:282-284.
37. Drath DB. Enhanced superoxide release and tumoricidal activity by a postlavage, *in situ* pulmonary macrophage population in response to activation by *Mycobacterium bovis* BCG exposure. *Infect Immun* 1985; 49:72-75.
38. Zeidler RB, Flynn JA, Arnold JC, Conley NS. Subpopulation of alveolar macrophages inhibits superoxide anion production by macrophages. *Inflammation* 1987; 11:371-379.
39. Calhoun WJ, Salisbury SM. Heterogeneity in cell recovery and superoxide production in buoyant, density defined subpopulations of human alveolar macrophages from healthy volunteers and sarcoidosis patients. *J Lab Clin Med* 1989; 114:682-690.
40. Oyunbiyi PO, Misra HP. Alterations of guinea pig alveolar macrophage oxidative metabolism by nicotine. *Tox Appl Pharmacol* 1989; 98:25-30.
41. Milanowski J, Dutkiewicz J. Increased superoxide anion generation by alveolar macrophages stimulated with antigens associated with organic dusts. *Allergol Immunopathol* 1990; 18: 211-215.
42. Galvin JB, Oberg SG. Toxicity of hexavalent chromium to the alveolar macrophage *in vivo* and *in vitro*. *Environ Res* 1984; 33:7-16.
43. Joseph M, Tonnel AB, Capron A, Voisin C. Enzyme release and superoxide anion production by human alveolar macrophages stimulated with immunoglobulin E. *Clin Exp Immunol* 1980; 40:416-422.



44. Fuller RW, Morris PK, Richmond R, Sykes D, Vardell IM, Kemeny DM et al. Immunoglobulin E-dependent stimulation of human alveolar macrophages: significance in type I hypersensitivity. *Clin Exp Immunol* 1986; 65:416-426.
45. Ward PA, Duque RE, Sulavik MC, Johnson KJ. *In vitro* and *in vivo* stimulation of rat neutrophils and alveolar macrophages by immune complexes. Production of O<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Am J Pathol* 1983; 110:297-309.
46. Benichou G, Voisin GA. Antibody bipolar binding: isotype-dependent signals given to guinea pig alveolar macrophages by anti-MHC alloantibodies. *Cell Immunol* 1987; 106:304-317.
47. Calhoun WJ, Stevens CA, Lambert SB. Modulation of superoxide production of alveolar macrophages and peripheral blood mononuclear cells by  $\beta$ -agonists and theophylline. *J Lab Clin Med* 1991; 117:514-522.
48. Henricks PAJ, van Esch B, van Oosterhout AJM, Nijkamp FP. Specific and nonspecific effects of  $\beta$ -adrenoceptor agonists on guinea pig alveolar macrophage function. *Eur J Pharm* 1988; 152:321-330.
49. Kakuta Y, Kato T, Sasaki H, Takishima T. Effect of ketotifen on human alveolar macrophages. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:469-474.
50. Winsel K, Grollmuss H, Unger U, Eckert H. Modulation of alveolar macrophage activity by ambroxol, bromhexine and exogenous arachidonic acid. *Z Erkr Atmungsorgane* 1985; 165:149-162.
51. Ingraham LM, Weening RS, Clarke MF, Boxer LA, Baehner RL. Relation of respiratory burst and arachidonate metabolism during phagocytosis by guinea pig alveolar macrophages. *J Lab Clin Med* 1982; 99:908-916.
52. Chang J, Piperata S, Skowronek M, Lewis AJ. Effects of thiazinamium chloride, pro methazine and chlorpromazine on thromboxane B<sub>2</sub> synthesis, phagocytosis and respiratory burst by rat alveolar macrophages. *Biochem Pharmacol* 1983; 32:2.671-2.677.
53. Williams JH, Heshmati S, Tamadon S, Guerra J. Inhibition of alveolar macrophages by pentoxifylline. *Crit Care Med* 1991; 19:1.073-1.078.
54. Donaldson K, Slight J, Bolton RE. The effect of products from bronchoalveolar derived neutrophils on oxidant production and phagocytic activity of alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol* 1988; 74:477-482.
55. Rock MJ, Despot J, Lemanske RF. Mast cell granules modulate alveolar macrophage respiratory-burst activity and eicosanoid metabolism. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:452-461.
56. Fels AOS, Nathan CF, Cohn ZA. Hydrogen peroxide release by alveolar macrophages from sarcoid patients and by alveolar macrophages from normals after exposure to recombinant interferons  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  and 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Invest* 1987; 381-386.
57. Kemmerich B, Rossing TH, Pennington JE. Comparative oxidative microbicidal activity of human blood monocytes and alveolar macrophages and activation by recombinant gamma interferon. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:266-270.
58. Sharp AK, Banerjee DK. Effect of gamma interferon on hydrogen peroxide production by cultured mouse peritoneal macrophages. *Infect Immun* 1986; 54:597-599.
59. Dwenger A, Regel G, Ellendorff B et al. Alveolar cell pattern and chemiluminescence response of blood neutrophils and alveolar macrophages in sheep after endotoxin injection. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28:163-168.
60. Jacobs RF, Kiel DP, Balk RA. Alveolar macrophage function in a canine model of endotoxin-induced lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:745-751.
61. García JGN, Perlman MB, Ferro TJ, Johnson A, Jubiz W, Malik AB. Inflammatory events after fibrin microembolization. Alterations in alveolar macrophage and neutrophil function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:630-635.
62. Forman HJ, Nelson J, Harrison G. Hyperoxia alters effect of calcium on rat alveolar macrophage superoxide production. *J Appl Physiol* 1986; 60:1.300-1.305.
63. Moshenin V, Latifpour J. Respiratory burst in alveolar macrophages of diabetic rats. *J Appl Physiol* 1990; 68:2.384-2.390.
64. Brieland JK, Kunkel RG, Fantone JC. Pulmonary alveolar macrophage function during acute inflammatory lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1.300-1.306.
65. Sánchez Benítez de Soto ML. Intervención de los radicales libres de oxígeno en la patogenia de la neumonitis por hipersensibilidad. Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca, 1992.
66. Sánchez ML, Martín T, Barrios N, González C, Jiménez A, Pérez Arellano JL. Generación de radicales libres de oxígeno en la neumonitis por hipersensibilidad experimental en cobayas. Simposium Internacional Lavado Broncoalveolar, Madrid, 1993.
67. Baughman RP, Lower EE, Pierson G, Strohofer S. Spontaneous hydrogen peroxide release from alveolar macrophages of patients with active sarcoidosis: comparison with cigarette smokers. *J Lab Clin Med* 1988; 111:399-404.
68. Greening AP, Lowrie DB. Extracellular release of hydrogen peroxide by human alveolar macrophages: the relationship to cigarette smoking and lower respiratory tract infection. *Clin Sci* 1983; 65:661-664.
69. Davis WB, Pacht E, Spatafora M, Martin WJ. Enhanced cytotoxic potential of alveolar macrophages from cigarette smokers. *J Lab Clin Med* 1988; 111:293-298.
70. Bergstrand H, Björnson A, Blaschke E et al. Effects of an inhaled corticosteroid, budesonide on alveolar macrophage function in smokers. *Thorax* 1990; 45:362-368.
71. McCusker K, Hoidal J. Selective increase of antioxidant enzyme activity in the alveolar macrophages from cigarette smokers and smoke-exposed hamsters. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:678-682.
72. McGowan SE, Parenti CM, Hoidal JR, Niewoehner DW. Differences in ascorbic acid content and accumulation by alveolar macrophages from cigarette smokers and non-smokers. *J Lab Clin Med* 1984; 104:127-134.
73. McGowan SE, Murray JJ, Parrish MG. Iron binding, internalization, and fate in human alveolar macrophages. *J Lab Clin Med* 1986; 108:587-595.
74. McGowan SE, Henley SA. Iron and ferritin contents and distribution in human alveolar macrophages. *J Lab Clin Med* 1988; 111:611-617.
75. Rich EA. Iron metabolism by smokers' alveolar macrophages: protective or problematic in the lung? *J Lab Clin Med* 1988; 111:598-599.
76. Pacht ER, Kaseki H, Mohammed JR, Dornwell DG, Davis WB. Deficiency of Vitamin E in the alveolar fluid of cigarette smokers. *J Clin Invest* 1986; 77:789-796.
77. Pacht ER, Davis WB. Decreased ceruloplasmin ferroxidase activity in cigarette smokers. *J Lab Clin Med* 1988; 111:661-668.
78. Damon M, Cluzel M, Chanez P, Godard PH. Phagocytosis induction of chemiluminescence and chemoattractant increased superoxide anion release from activated human alveolar macrophages in asthma. *J Biol Chem* 1989; 4:279-286.
79. Cluzel M, Damon M, Chanez P, Bousquet J, Crastes de Paulet A, Michel FB, Godard PH. Enhanced alveolar cell luminol-dependent chemiluminescence in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:195-201.
80. Martin RR, Lawrence EC, Teague RB, Gottlieb MS, Putman M. Chemiluminescence of lung macrophages and blood leukocytes in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:298-301.
81. Calhoun WJ, Salisbury SM, Chosy LW, Busse WW. Increased alveolar macrophage chemiluminescence and airspace cell superoxide production in active pulmonary sarcoidosis. *J Lab Clin Med* 1988; 112:147-156.
82. Cassatella MA, Berton G, Agostini C, Zambello R, Trentin L, Cipriani A, Semenzato G. Generation of superoxide anion by alveolar macrophages in sarcoidosis: evidence for the activation of the oxygen metabolism in patients with high-intensity alveolitis. *Immunology* 1989; 66:451-458.
83. Strausz J, Müller-Quernheim J, Steppling H, Ferlinz R. Oxygen radical production by alveolar inflammatory cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:124-128.
84. Kiemle-Kallee J, Kreipe H, Radzum HJ et al. Alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis display a more monocyte-like immunophenotype and increases release of free oxygen radicals. *Eur Respir J* 1991; 4:400-406.
85. Pérez TH, Farre JM, Gosset PH et al. Subclinical alveolar inflammation in rheumatoid arthritis: superoxide anion, neutrophil chemotactic activity and fibronectin generation by alveolar macrophages. *Eur Respir J* 1989; 2:7-13.



86. Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:370-372.
87. Wallaert B, Aerts C, Bart F et al. Alveolar macrophage dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:293-297.
88. Calhoun WJ. Enhanced reactive oxygen species metabolism of air space cells in hypersensitivity pneumonitis. *J Lab Clin Med* 1991; 117:443-452.
89. Clement A, Chadelat K, Sardet A, Grimfeld A, Tournier G. Alveolar macrophage status in bronchopulmonary dysplasia. *Ped Res* 1988; 23:470-473.
90. Wallaert B, Bonniere P, Prin L, Cortot A, Tonnel AB, Voisin C. Primary biliary cirrhosis. Sub clinical inflammatory alveolitis in patients with normal chest roentgenograms. *Chest* 1986; 90:842-848.
91. Wallaert B, Lassalle P, Fortin F et al. Superoxide anion generation by alveolar inflammatory cells in simple pneumoconiosis and in progressive massive fibrosis of nonsmoking coal workers. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:129-133.
92. Hosker HSR, Corris PA. Alveolar macrophage and blood monocyte function in lung cancer. *Canc Detect Prevent* 1991; 15:103-106.
93. Hoidal JR, Fox RB, Repine JE. Defective oxidative metabolic response *in vitro* of alveolar macrophages in chronic granulomatous disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:613-618.
94. Miller SA, Bia FJ, Coleman DL, Lucia HL, Young KR, Root RK. Pulmonary macrophage function during experimental cytomegalovirus interstitial pneumonia. *Infect Immun* 1985; 47:211-216.

## INFORMACIÓN

### **I Reunión Nacional de Patología Inflamatoria-cicatricial de Laringe y Tráquea**

Barcelona, Salón de Actos del Hospital de Bellvitge,  
4 y 5 de marzo de 1994

**Organizado por:** Grupo de Patología de la Vía Aérea Principal (VAP)  
de la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

**Información:** Viajes Casals, S.A.  
Pl. Sagrada Família, 3. 08013 Barcelona.  
Tel.: (93) 458 62 04. Fax: (93) 459 06 67.