

ALTERACIONES FUNCIONALES E INFLAMATORIAS PULMONARES INDUCIDAS POR EL OXÍGENO EN SUJETOS SANOS

P. Ferrer López y J. Regnard*

Servicios de Pneumologie y de *Physiologie Respiratoire.
Hôpital Cochin. Paris.

Introducción

La oxigenoterapia ha sido utilizada como arma terapéutica en enfermos agudos y en enfermos crónicos desde principios de siglo. Por otra parte, el oxígeno (O_2) es utilizado asiduamente en ciertas profesiones o deportes en sujetos que no presentan ningún tipo de patología pulmonar. En el primer caso, y sobre todo en enfermos agudos, se utilizan concentraciones de O_2 entre el 50 y el 100 % a 1 atmósfera; estas concentraciones son potencialmente tóxicas. En el segundo caso, las concentraciones de O_2 utilizadas son las normales; sin embargo, las presiones a las que trabajan estos individuos hacen que estas concentraciones sean potencialmente tóxicas.

La toxicidad pulmonar inducida por el O_2 es conocida desde hace dos siglos. Desde que Lavoisier la describió por vez primera en 1772, diversos trabajos han estudiado la fisiopatología de dichas alteraciones. Recientemente, mecanismos bioquímicos que envuelven la producción celular de radicales libres de O_2 han sido propuestos como fuente básica de la toxicidad por el O_2 ¹. Sin embargo, la gran mayoría de estudios sobre la toxicidad hiperóxica pulmonar se han realizado en pulmones o situaciones patológicas, sobre todo en sujetos afectados de síndrome de distrés respiratorio del adulto²⁻⁶. La mayoría de estos trabajos y los realizados en sujetos sanos, se han practicado a altas concentraciones de O_2 y/o tras largas exposiciones.

En esta revisión vamos a intentar poner de manifiesto las diferentes alteraciones funcionales e inflamatorias, su fisiopatología y su interrelación en la toxicidad pulmonar inducida por altas concentraciones de O_2 en sujetos sanos. En esta revisión veremos la toxicidad en exposiciones normobaras, dejando las toxicidades hiperbáricas y las toxicidades en pulmones patológicos aparte.

Alteraciones funcionales

Diferentes alteraciones clínicas y funcionales han sido descritas en exposiciones hiperóxicas en sujetos sanos. Así, las primeras publicaciones de la literatura

describieron problemas de traqueobronquitis y otras alteraciones inflamatorias inespecíficas de las vías aéreas, tales como tos o disnea, como los primeros signos de toxicidad hiperóxica^{7,8}. En los mismos trabajos se describieron ciertas alteraciones funcionales, corroboradas y ampliadas por otros estudios, que aparecen después de la sintomatología clínica descrita precedentemente. Las principales alteraciones se aprecian a nivel de la capacidad vital (CV) y de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Se han descrito también, alteraciones de las vías aéreas periféricas y de la compliance⁷⁻¹²; esta última se cree secundaria a zonas atelectasiadas pulmonares tras la exposición hiperóxica. La mayoría de estos estudios han sido realizados con fracciones inspiratorias de O_2 entre 90 y 100 %, y duraciones de exposición entre 3,5 y 78 horas. Todas estas alteraciones son reversibles. Para evitar mayores alteraciones en sujetos expuestos a altas concentraciones de O_2 (buzos o aviadores), Clark y Lambertsen propusieron un modelo matemático para prevenir la toxicidad pulmonar inducida por el O_2 , estableciendo una relación entre UPTD y las disminuciones de CV¹³. A pesar de que se han determinado las concentraciones de exposición de O_2 consideradas como no tóxicas para dichas profesiones, se han descrito diversos incidentes durante actividades hiperbáricas (disminución de volúmenes y flujos pulmonares, así como broncorreas importantes), sobre todo en sujetos de más de 40 años¹⁴.

Pocos trabajos han estudiado realmente las repercusiones funcionales inducidas por concentraciones de O_2 dentro de los límites considerados como no patológicos por Clark y Lambertsen¹³. Nosotros hemos intentado determinar la toxicidad inducida por el O_2 en las mismas condiciones en las que es utilizado en ciertas actividades laborales o deportivas (120 UPTD -concentraciones consideradas como no tóxicas-)^{15,16}. En cada sujeto medimos los parámetros funcionales considerados como claves en las intoxicaciones por el O_2 , es decir la CV y la DLCO. Por otra parte, es conocido que el ozono es un importante inductor de hiperreactividad bronquial (HRB) en animales¹⁷⁻¹⁹ y

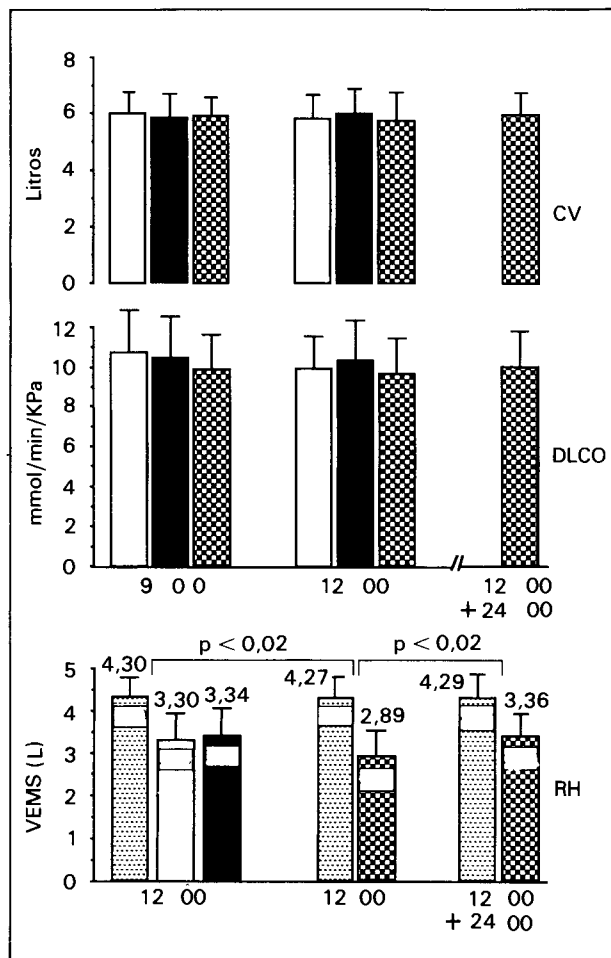


Fig. 1. Exploraciones funcionales respiratorias tras una exposición hiperóxica en sujetos sanos. Columnas blancas: exposición al aire ambiente; columnas negras: exposición al aire seco; columnas con cuadrados: exposición a la mezcla hiperóxica seca; columnas punteadas: estado de base. CV: capacidad vital (l); DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono, expresada en mmol/minuto/kilopascal; RH: respuesta a la histamina, expresada en litros/seg.

No existen cambios funcionales ni a nivel de la CV ni del DLCO tras una exposición hiperóxica seca del 80 %, de 3 horas de duración. Sin embargo, existe un aumento de la respuesta bronquial a la histamina tras dicha exposición con respecto a los días de exposición al aire ambiente y al aire seco.

en el hombre²⁰⁻²². Si bien son composiciones gaseosas diferentes, es cierto que el O₂ podría desarrollar, en las mismas condiciones que el ozono, el mismo tipo de HRB inespecífica. Por este motivo, nos pareció interesante el estudio del posible desarrollo de HRB inespecífica en estas exposiciones. Para ello estudiamos el efecto de una mezcla hiperóxica seca (fracción inspiratoria del 80 %) en ocho sujetos sanos no fumadores, no atópicos, sin antecedentes de asma ni de HRB. Estos sujetos presentaban en estado basal, pruebas funcionales dentro de los límites normales. El estudio se desarrolló en tres días diferentes. Un día en el que los sujetos estaban expuestos al aire ambiente durante 3 horas; un segundo día de exposición al aire ambiente seco durante tres horas y un tercer día en el que los sujetos estaban expuestos a la mezcla rica en

O₂ seco durante tres horas. Las exploraciones funcionales se practicaron antes y después de cada exposición, así como 24 horas tras la exposición a la mezcla hiperóxica seca. La respuesta bronquial a la histamina se midió al final de cada exposición así como 24 horas después de la exposición a la mezcla hiperóxica seca. Previamente se había descartado la posibilidad que los sujetos presentaran una HRB a la histamina desconocida.

En nuestro estudio, ninguno de los parámetros funcionales respiratorios medidos (volumen expiratorio máximo en un segundo (VEMS), CV o DLCO) varió de manera significativa con respecto a los valores basales, ni en el día de exposición al aire ambiente, ni durante la exposición al aire seco, ni durante la exposición a la mezcla hiperóxica seca, ni entre los diferentes días de exposición (fig. 1). La HRB a la histamina el día de la exposición hiperóxica seca aumentó significativamente, siendo los cambios superiores a los del día de exposición al aire ambiente y/o a los del día de exposición al aire seco, en los que las variaciones de VEMS tras la exposición a la histamina fueron menores y similares en ambos días, sin existir ningún tipo de diferencia (fig. 1). La HRB volvió a sus niveles de base 24 horas tras la exposición. Así, en nuestro trabajo, no apreciamos ningún tipo de variación en los valores de CV ni de DLCO. En los diversos estudios precedentes se habían descrito alteraciones de estos dos parámetros en exposiciones hiperóxicas en sujetos previamente sanos^{7,8}, pero con concentraciones y duraciones de exposición muy superiores a las nuestras. En efecto, Jackson et al han demostrado que en sujetos sanos tras 3,5 horas de exposición de una mezcla hiperóxica de 3 atmósferas, encuentran ligeras alteraciones de la CV, importantes alteraciones de los flujos periféricos (que en nuestro estudio nosotros no apreciamos) y ningún tipo de alteración a nivel de la DLCO¹². Es posible que estas alteraciones funcionales sean secundarias a exposiciones de concentraciones de O₂ superiores y/o de mayor duración que las que nosotros hemos utilizado.

Alteraciones inflamatorias e hiperreactividad bronquial

Ciertos trabajos han demostrado la importancia de la presencia de polimorfonucleares neutrófilos (PMN) en el desarrollo de lesiones inducidas por el ozono, tanto en animales¹⁷⁻¹⁹ como en el hombre²⁰⁻²². Así, en perros depletados de PMN, la HRB inducida por el ozono es inhibida completamente²³. Este hecho, si bien no se ha confirmado en el hombre, sí que hay varios trabajos que apuntan hacia una correlación entre HRB y presencia de PMN en el lavado broncoalveolar en sujetos expuestos a ciertas concentraciones de ozono²⁰. Estos trabajos le darían una connotación de célula clave al PMN en la toxicidad pulmonar inducida por el ozono. Esta misma connotación la podría tener en exposiciones a altas concentraciones de O₂.

Esta interrelación entre HRB y PMN descrita en diversos estudios, demuestra la importancia de la in-

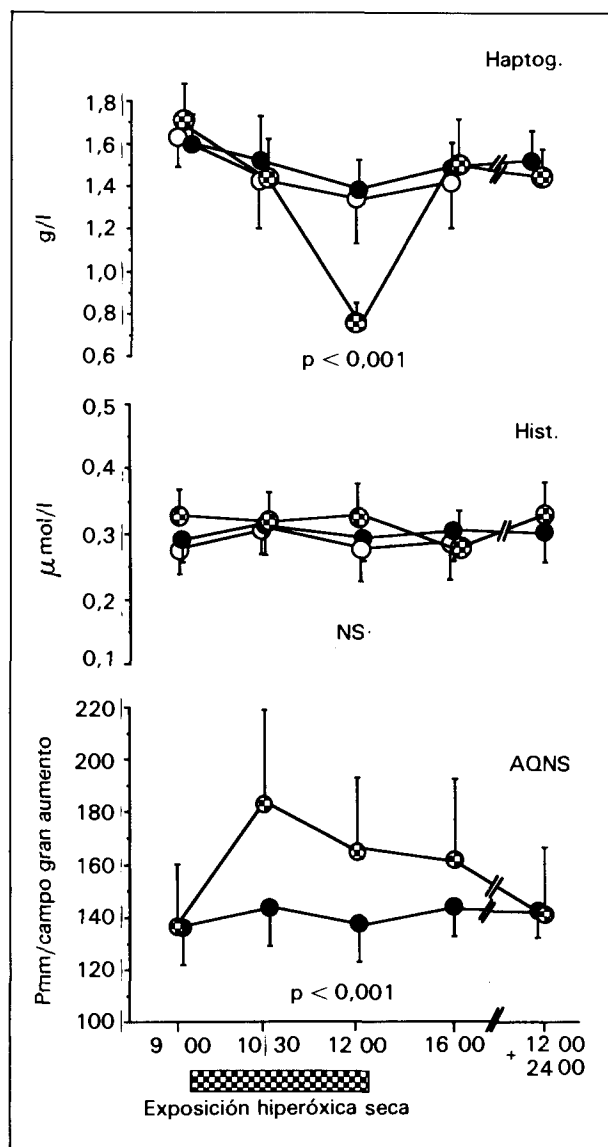


Fig. 2. Parámetros biológicos tras una exposición hiperóxica en sujetos sanos. Puntos blancos: exposición al aire ambiente; puntos negros: exposición al aire seco; puntos con cuadrados: exposición a la mezcla hiperóxica seca. Haptog.: haptoglobina, expresada en g/l; Hist.: histamina, expresada en μmol/l; AQNS: actividad quimiotáctica de neutrófilos, expresada en polimorfonucleares neutrófilos/campo de gran aumento.

Existe una disminución significativa de los niveles séricos de la haptoglobina tras una exposición hiperóxica seca; este hecho no se vio tras la exposición al aire ambiente o al aire seco. No existe ninguna variación en los niveles de histamina tras la exposición al oxígeno. Sin embargo, la exposición a la mezcla hiperóxica induce un aumento de la actividad quimiotáctica de neutrófilos durante y tras la exposición, que no se aprecia ni en la exposición al aire ambiente ni en la exposición al aire seco. Este incremento de la actividad quimiotáctica de neutrófilos, vuelve a sus niveles de base 24 horas después de la exposición.

inducida por el ozono en el hombre se acompaña de un aumento de PMN en el lavado broncoalveolar 3 horas después de una exposición única de 2 horas²⁰.

Esta movilización de PMN ha sido también apreciada en exposiciones hiperóxicas. En el único trabajo realizado *in vivo*, según nuestras informaciones, Rinaldo et al han demostrado que en ratas expuestas al O₂ a una atmósfera durante 36 horas, existe un acúmulo de PMN en el pulmón profundo, 120 minutos tras la exposición²⁴. Esta hiperneutrofilia pulmonar se acompaña de alteraciones endoteliales sin presencia de edema. El motivo de la movilización de los PMN a las vías aéreas para inducir una HRB inespecífica en estos modelos, es desconocido. La mayoría de los autores están de acuerdo sobre la importancia de los leucotrienos B4 (LTB4) en la quimiotaxis pulmonar de PMN en la HRB inducida por el ozono. Sin embargo, la célula originaria de este mediador en estos modelos no está clara. Dos orígenes posibles: el macrófago alveolar o el epitelio bronquial. Taniguchi et al demostraron que la exposición hiperóxica en ratas induce una liberación de LTB4 y un acúmulo de PMN en el lavado broncoalveolar²⁵. Un hecho curioso de este estudio es el efecto deletéreo de los PMN, ya que las ratas tratadas con antileucotrienos (con lo cual se inhibiría la producción de LTB4 y el posterior quimiotactismo de PMN), tienen una menor mortalidad que las ratas no tratadas. Estudios recientes han demostrado que los macrófagos alveolares humanos son capaces de liberar grandes cantidades de LTB4 tras una exposición hiperóxica del 50 % durante 44 horas²⁶. En este interesante estudio, Griffith et al demostraron un acúmulo importante de PMN en los lavados broncoalveolares efectuados inmediatamente después de la exposición al O₂. Los macrófagos alveolares, tras la exposición al O₂, son capaces de liberar grandes cantidades de LTB4 con respecto al día control, no sólo tras ser estimulados con ácido araquidónico o calcio ionóforo A23187, sino también de manera espontánea (sin ser estimulados). En ciertos sujetos, este aumento de liberación de LTB4 persistía dos semanas tras la exposición. Por otra parte, Holtzman et al demostraron que el epitelio traqueal de perro es capaz también de producir LTB4²⁷. En otro modelo animal se ha demostrado recientemente que este mismo epitelio libera grandes cantidades de LTB4 tras una exposición al ozono²⁸. Sin embargo, dos trabajos recientes han demostrado la ausencia de LTB4 en el lavado broncoalveolar, 3 horas²⁰ y 18 horas después²⁹ de una exposición al ozono en el hombre; una posible explicación sería por el rápido metabolismo de este metabolito, sobre todo por los factores liberados por las células inflamatorias ante un estímulo³⁰. Sin embargo, sí se ha encontrado la presencia de la fracción 3 activada del complemento, lo que supone la posible activación de la cascada del complemento y la posible formación de la fracción 5 activada, potente factor quimiotáctico de PMN³¹. Ello es importante ya que los macrófagos alveolares son una fuente importante de las fracciones 3 y 5 del complemento en el pulmón profundo³².

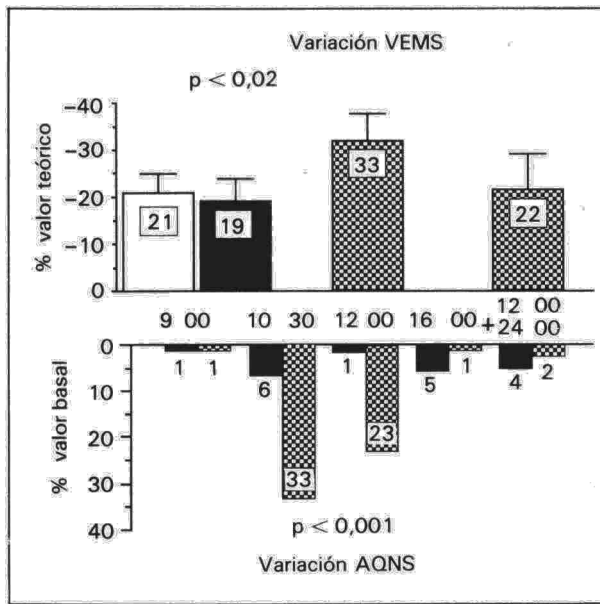
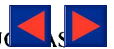


Fig. 3. Correlación entre las variaciones de la hiperreactividad bronquial a la histamina y de la actividad quimiotáctica de neutrófilos tras una exposición hiperóxica. Columna blanca: exposición al aire ambiente; columna negra: exposición al aire seco; columnas con cuadrados: exposición a la mezcla hiperóxica seca. Parte superior del dibujo, evolución de la hiperreactividad bronquial tras la exposición, expresada en variaciones del volumen expiratorio en 1 segundo (VEMS) con respecto al valor teórico. Parte inferior del dibujo, evolución de la actividad quimiotáctica de neutrófilos sérica (AQNS), expresada en variación con respecto al valor de base. La hiperreactividad bronquial a la histamina y la AQNS evolucionan de manera paralela en el tiempo tras una exposición de una mezcla rica en oxígeno, volviendo sus valores al estado de base, 24 horas tras la exposición.

En nuestro trabajo, nos pareció interesante estudiar la posible liberación de la histamina en sangre, la haptoglobina plasmática y la actividad quimiotáctica de PMN (AQN) sérica, antes, durante, después y 4 horas tras finalizar cada exposición, así como 24 horas después de cada una de las exposiciones, para valorar la importancia real de la inflamación y de los PMN en nuestro modelo^{15,16}. Así, los valores de histamina sanguínea no variaron de forma significativa, ni durante el día de exposición al aire ambiente, ni durante la exposición al aire seco, ni durante la exposición a la mezcla hiperóxica seca; los valores tampoco variaron entre los diferentes días (fig. 2). Por otro lado, la haptoglobina plasmática no se modificó ni durante la exposición al aire ambiente, ni durante la exposición al aire seco (fig. 2). Sin embargo, durante la exposición hiperóxica seca los niveles de haptoglobina descendieron significativamente, volviendo a los valores de base 4 horas tras la exposición (fig. 2). La AQN sérica no se modificó de manera significativa ni durante la exposición al aire ambiente, ni durante la exposición al aire seco. Sin embargo, la AQN aumentó significativamente durante y después de la exposición a la mezcla hiperóxica seca, disminuyendo sus valores a las 4 horas tras la exposición y volviendo a los valores basales 24 horas tras la exposición (fig. 2).

Un resultado resaltado por diferentes estudios reali-

zados en animales, es la interrelación entre HRB e inflamación, sobre todo en cuanto a la activación de PMN se refiere, tras exposiciones al ozono; éste es el dato que le daría una importancia vital al PMN en el desarrollo de este tipo de lesiones. En nuestro estudio, tanto la HRB a la histamina como la AQN evolucionaron de manera paralela durante la exposición hiperóxica seca, con aumento de sus valores después de la exposición volviendo a los valores basales 24 horas tras la exposición (fig. 3). Ello demuestra que, seguramente, el desarrollo de la HRB en exposiciones hiperóxicas *in vivo* en el hombre está provocada por los PMN.

El mecanismo por el que se desarrolla una HRB puede ser doble. En primer lugar, las exposiciones al ozono producen una descamación epitelial bronquial como uno de los primeros acontecimientos²³. Ello podría poner al descubierto ciertos receptores nerviosos colinérgicos. Anteriormente hemos visto que en sujetos expuestos a actividades hiperbáricas, se han descrito broncorreas importantes¹⁴. Si en efecto el ozono o el O₂ inducen alteraciones epiteliales por un mecanismo determinado, la exposición de terminaciones colinérgicas y su estimulación posterior podría explicar la HRB inespecífica y la broncorrea. En segundo lugar, el acúmulo de PMN en las vías aéreas sería suficiente para inducir una HRB inespecífica gracias a la liberación de ciertos mediadores. En efecto, los PMN son capaces de liberar ciertas proteasas (elastasas o catepsina G) así como radicales libres de O₂, capaces de alterar el epitelio bronquial^{29,33-36}. Así, Koren et al han demostrado la presencia de elastasas en el lavado broncoalveolar de sujetos expuestos al ozono²⁹. Por otra parte, estas exposiciones son capaces de inhibir la acción de ciertas antiproteasas, gracias a la oxidación de su molécula (alfa-1-antitripsina, alfa-1-antiquimotripsina y las antiproteasas de origen bronquial), lo que favorecería la acción de las elastasas y de la catepsina G³⁷. Este mismo modelo de oxidación de antiproteasas se encuentra seguramente presente en las exposiciones hiperóxicas. Si bien ello sería concluyente en su aplicación *in vivo*, curiosamente Koren et al aprecian concentraciones importantes de elastasas inmunorreactivas en los lavados broncoalveolares de sus sujetos, pero la actividad elastolítica de dicho líquido es nula²⁹. Ello querría decir que la acción de las elastasas liberadas en su momento por los PMN, es posteriormente inhibida por una antiproteasa. Si efectivamente existe una oxidación de antiproteasas en estas exposiciones al ozono o al O₂, sería difícil de explicar la falta de actividad elastolítica en los lavados broncoalveolares del trabajo de Koren et al²⁹, excepto si estas proteasas fueran inhibidas por otras antiproteasas no oxidables o degradadas por otro mecanismo no bien estudiado hasta ahora. Entre las antiproteasas no oxidables que pueden inhibir las elastasas, habría que resaltar el papel de la heparina³⁸, glicoproteína frecuente en el intersticio pulmonar³⁹ (el cual tiene que ser atravesado por los PMN para llegar a la luz bronquial) y en el interior de ciertas células^{40,41}.



Otro tema comentado en la introducción, sería el de la producción de radicales libres de O_2 y su efecto en las lesiones que acabamos de describir. Altas concentraciones de O_2 serían fuentes potenciales de importantes cantidades de radicales libres de O_2 que podrían iniciar una alteración y lesión epitelial. Ello aumentaría los niveles de ácido araquidónico en las vías aéreas⁴², el cual podría ser metabolizado posteriormente en diferentes productos de la vía ciclo o lipooxigenasa capaces de explicar la AQN o la HRB, por ellos solos. Por otra parte, esta gran producción de radicales libres excedería la capacidad de los enzimas antioxidantes producidos por diferentes células para bloquear su acción⁵. Los radicales libres pueden inactivar enzimas, perturbar ciertas funciones de membrana, así como alterar materiales genéticos. Todo ello conlleva la muerte y la lisis celular, lo cual induce lesiones microvasculares y alveolares típicas de la toxicidad hiperóxica⁴³.

Sin embargo, Koren et al han relatado que los PMN recogidos a través del lavado broncoalveolar practicado 18 horas después de una exposición al ozono en sujetos sanos, son incapaces de liberar aniones superóxido²⁹. En efecto, este tipo celular no liberaría este tipo de radicales libres ni de forma espontánea, ni tras estimular los PMN con n-form-Met-Leu-Phe ni con acetato forbol miristato. Una posible explicación sería que los PMN ya han sido activados precedentemente y que las grandes cantidades de radicales libres que son capaces de producir serían liberados antes, es decir, durante la exposición. Así, los PMN recogidos en los lavados broncoalveolares 18 horas después de la exposición, estarían en un estado de "agotamiento" biológico. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que las células inflamatorias no son necesarias para la inducción de lesiones a través de la producción de radicales libres en situaciones de hiperoxia, ya que estas situaciones se bastan para producir enormes cantidades de dichos radicales.

Conclusión

A pesar de que el O_2 ha sido utilizado durante muchos años en diversas condiciones, la existencia de la toxicidad pulmonar por el O_2 es un problema de la medicina conocido desde hace dos siglos, pero reconocido desde hace sólo 20 años. Cuál es el origen de las alteraciones, es un tema básico para mejor comprender la fisiopatología de estos fenómenos, pero a la vez conflictivo. En efecto, el papel de los radicales libres de O_2 como fuentes desencadenantes parece evidente, sobre todo por su acción tóxica sobre el epitelio bronquial y el pulmón profundo en situaciones hiperóxicas. Los cambios adaptativos fisiológicos incluyen proliferaciones de líneas celulares alveolares resistentes a los oxidantes y aumentos de sustancias antioxidantes intracelulares. Estos mecanismos han sido estudiados en modelos animales de tolerancia al O_2 . Sin embargo, ningún estudio clínico ha sido realizado con antioxidantes en el hombre para discernir el papel jugado por dichos radicales en dichas alteraciones.

Las exposiciones a concentraciones de O_2 consideradas como no patológicas, son capaces de inducir lesiones pulmonares, en principio reversibles. Entre ellas destacan ciertos síntomas clínicos (tos, dolor retroesternal, disnea progresiva y parestesias), alteraciones de volúmenes pulmonares en exposiciones duraderas y HRB inespecífica en sujetos no atópicos, posiblemente secundaria a un acúmulo de PMN en las vías aéreas.

Algunos trabajos han demostrado que los síntomas de irritación de las vías aéreas superiores (tos, dolor retroesternal y disnea progresiva) eran los signos más precoces de una toxicidad por el O_2 ^{5,7,8}. Sin embargo, estos signos comenzaron en estos trabajos mucho más tarde que dos alteraciones que caracterizaron la inflamación en nuestro estudio: la HRB inespecífica y la AQN sérica^{15,16}. Estos dos parámetros, que podrían estar ligados a la irritación traqueobronquial, han sido apreciados de manera precoz (2 horas para la AQN y 3 horas para la HRB inespecífica en nuestro estudio) y mucho antes que cualquier sintomatología, ya que ninguno de los sujetos estudiados presentaron alteraciones como las descritas anteriormente. En nuestro trabajo demostramos que, en sujetos normales, concentraciones de O_2 y duraciones de exposición consideradas como no tóxicas en ciertos deportes y profesiones, son capaces de inducir de manera temprana alteraciones inflamatorias importantes de las vías aéreas (antes de cualquier tipo de sintomatología) caracterizadas por un aumento de la AQN sérica (posiblemente secundaria a la liberación de LTB4 ya sea por el macrófago alveolar, ya sea por el epitelio bronquial), que se acompaña de una HRB inespecífica, posiblemente secundaria a la activación de PMN (liberación de proteasas y metabolitos del ácido araquidónico), al grado de inflamación pulmonar o a la posible descamación epitelial. Esta última teoría nos parece poco probable, pues en nuestros sujetos la HRB aparece tras una única exposición y es reversible al cabo de 24 horas; sin embargo, este mismo mecanismo podría jugar un papel importante en la HRB tras exposiciones crónicas al O_2 . Estas alteraciones inflamatorias y serían reversibles 24 horas tras la exposición. Sin embargo, los resultados encontrados en modelos animales de exposiciones hiperóxicas sobre la liberación de LTB4 deberían de ser confirmados en el hombre según nuestros resultados. Por otra parte, en este primer estudio *in vivo* en el hombre hemos demostrado que, así como en los modelos de exposición al ozono^{20,29}, en la exposición hiperóxica en el hombre existe una HRB que está ligada a cambios inflamatorios periféricos, posiblemente de origen pulmonar. Un posible efecto en nuestro modelo de ciertas células importantes en la patología asmática como son los mastocitos o los basófilos, estaría en principio descartado, ya que los niveles de histamina sérica no variaron en ningún momento de nuestro estudio. Ello es importante, pues dichas células son fuentes importantes de factores quimiotácticos para PMN, sobre todo uno que les caracteriza, el *neutrophil chemotactic factor*⁴⁴.

Sin embargo, cual sería la evolución de dichas alte-



raciones en exposiciones crónicas a las mismas concentraciones de O₂ y, sobre todo, cual es la evolución de la reversibilidad de las alteraciones, son cuestiones que quedan por responder y que habría que estudiar posteriormente. En efecto, una exposición crónica de concentraciones de O₂ "no patológicas", podría causar una liberación de sustancias quimiotácticas para PMN a partir del epitelio bronquial o de los macrófagos alveolares de una manera permanente, una inflamación secundaria de las vías aéreas y del pulmón profundo, y una HRB inespecífica, quizás irreversible. Es posible que en estas condiciones de exposición crónica, se puedan apreciar las diferentes alteraciones apreciadas en otros trabajos, como son las alteraciones de los volúmenes pulmonares y de la capacidad de difusión.

Otro problema que se plantea, es el de la toxicidad del O₂ en sujetos ventilados. Si bien podríamos suponer que se desarrollarían los mismos problemas que en el sujeto normal, los sujetos ventilados poseen y, habitualmente, un pulmón patológico y presentan problemas inflamatorios mayores de las vías aéreas y del pulmón profundo. En efecto, diferentes trabajos han demostrado la presencia de lesiones anatomopatológicas compatibles con las del síndrome de distrés respiratorio del adulto en intoxicaciones agudas por el O₂⁵. En dichas condiciones, poder discernir cual es el componente secundario del problema hiperóxico y cual el del problema patológico, nos parece extremadamente complejo y aventurado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. *Science* 1978; 201:875-880.
2. Nash G, Blennerhassett JB, Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N Engl J Med* 1967; 276:368-374.
3. Gould VE, Tosco R, Wheelis RF, Gould NS, Kapanci MD. Oxygen pneumonitis in man: ultrastructural observations on the development of alveolar lesions. *Lab Invest* 1972; 26:499-508.
4. Tomashefski JF, Davies P, Boggis C, Greene R, Zapol WM, Reid LM. The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol* 1983; 112:112-126.
5. Jackson RM. Pulmonary oxygen toxicity. *Chest* 1985; 88:900-905.
6. Kaplan H, Robinson F, Kapanci Y, Weibel E. Pathogenesis and reversibility of the pulmonary lesions of oxygen toxicity in monkeys. Clinical and light microscopy studies. *Lab Invest* 1969; 20:94-100.
7. Comroe JH, Dripps RD, Dimke PR, Deming M. Oxygen toxicity. The effect of inhalation of high concentrations of oxygen for twenty-four hours on normal men at sea level and at a stimulated altitude of 18,000 feet. *JAMA* 1945; 128:710-717.
8. Caldwell PRB, Lee WL, Schildkraut HS, Archibald ER. Changes in lung volume, diffusing capacity and blood gases in men breathing oxygen. *J Appl Physiol* 1966; 21:1477-1483.
9. Burger EJ, Mead J. Static properties of lungs after oxygen exposure. *J Appl Physiol* 1969; 27:191-197.
10. Clark JM, Lambertsen CJ. Rate of development of pulmonary O₂ toxicity at 2.0 ata. *J Appl Physiol* 1971; 30:739-752.
11. Fisher AB, Hyde RW, Puy R, Clark JM, Lambertsen CJ. Effect of oxygen at 2 atmospheres on the pulmonary mechanics of normal man. *J Appl Physiol* 1968; 24:529-536.
12. Jackson R, Clark J, Gelfand R, Pisarello J, Unger M, Lambertsen C. Effects of extreme hyperoxia (3.0 ata O₂ for 3.5 hours) on human pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:A184.
13. Clark JM, Lambertsen CJ. Pulmonary oxygen toxicity: a review. *Pharmacol Rev* 1971; 23:38-133.
14. Hoke B, Jackson DL, Alexander JM, Flynn ET. Respiratory leak loss and pulmonary function during cold gas breathing at high pressure. En: *Underwater physiology*. Ed Lambertsen CJ, Bethesda. FASEB 1976; 725-740.
15. Ferrer P, Regnard J, Matran R, Dihn Xuan A, Eustache JM, Lockhart A. Oxygen breathing increases serum neutrophil chemotactic activity and bronchial response to histamine in healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:A300.
16. Ferrer P, Regnard J, Marsac J, Lockhart A. Exposición hiperóxica en sujetos sanos: aumento de la respuesta bronquial a la histamina y de la actividad quimiotáctica de neutrófilos. *Ann Med* 1989; 75:A29.
17. Holtzman MJ, Fabbri LM, O'Byrne PM, et al. Importance of airway inflammation for hyperresponsiveness induced by ozone. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:686-690.
18. Lee LY, Bleecker ER, Nadel JA. Effect of ozone on bronchomotor response to inhaled histamine aerosol in dogs. *J Appl Physiol* 1977; 43:626-631.
19. Abraham WM, Januskiewicz AJ, Mingle M, Welker M, Wanner A, Sackner MA. Sensitivity of bronchoprovocation and tracheal mucous velocity in detecting airway responses to O₃. *J Appl Physiol* 1980; 48:789-793.
20. Seltzer J, Bigby BG, Stulborg M, et al. O₃ induced change in bronchial reactivity in methacholine and airway inflammation in humans. *J Appl Physiol* 1986; 60:1321-1326.
21. Golden JA, Nadel JA, Boushey HA. Bronchial hyperirritability in healthy subjects after exposure to ozone. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:287-294.
22. Holtzman MJ, Cunningham JH, Sheller JR, Irsigler GB, Nadel JA, Boushey HA. Effects of ozone on bronchial reactivity in atopic and nonatopic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:1059-1067.
23. O'Byrne PM, Walters EH, Gold BD et al. Neutrophil depletion inhibits airway hyperresponsiveness induced by ozone exposure. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:214-219.
24. Rinaldo JE, English D, Levine J, Stiller R, Henson J. Increased intrapulmonary retention of radiolabeled neutrophils in early oxygen toxicity. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:345-352.
25. Taniguchi H, Taki F, Takagi K, Satake T, Sugiyama S, Ozawa T. The role of leukotriene B₄ in the genesis of oxygen toxicity in the lung. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:805-808.
26. Griffith DE, Garcia JGN, Garcia P et al. 50 % oxygen induces alveolar macrophage activation in humans. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:A82.
27. Holtzman MJ, Aizawa H, Nadel JA, Goetzel EJ. Selective generation of leukotriene B₄ by tracheal epithelial cells from dogs. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 114:1071-1076.
28. Leikauf GD, Driscoll KE, Wey HE. Ozone-induced augmentation of eicosanoid metabolism in epithelial cells from bovine trachea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:435-442.
29. Koren HS, Devlin RB, Graham DE et al. Ozone-induced inflammation in the lower airways of human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:407-415.
30. Henderson WR, Jorg A, Klebanoff SJ. Eosinophil peroxidase-mediated inactivation of leukotrienes B₄, C₄, D₄. *J Immunol* 1982; 128:2609-2613.
31. Ward PA, Newman LJ. A neutrophil chemotactic factor from human C5. *J Immunol* 1969; 102:93-99.
32. Adams DO, Hamilton TA. Phagocytic cells: cytotoxic activities of macrophages. En: *Inflammation: Basic principles and clinical correlates*. Eds Gallin I, Goldstein IM, Snyderman R. New York Raven Press 1988; 471-492.
33. Rochat T, Casale J, Hunninghake GW, Peterson MW. Neutrophil cathepsin G increases permeability of cultured type II pneumocytes. *Am J Physiol* 1988; 255:603-611.
34. Varsano S, Basbaum CB, Forsberg LS, Borson DB, Caughey G, Nadel JA. Dog tracheal epithelial cells in culture synthesize sulfated macromolecular glycoconjugates and release them from the



cell surface upon exposure to extracellular proteinases. *Exp Lung Res* 1987; 13:157-184.

35. Breuer R, Christensen TG, Niles RM, Stone PJ, Snider GL. Human neutrophil elastase causes glycoconjugate release from the epithelial cell surface of hamster trachea in organ culture. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:779-782.

36. Shasby DM, Fox RB, Harada RN, Repine JE. Reduction of the edema of acute hyperoxic lung injury by granulocyte depletion. *J Appl Physiol* 1982; 52:1237-1244.

37. Smith CE, Stack MS, Johnson DA. Ozone effects on inhibitors of human neutrophil proteinases. *Arch Biochem Biophys* 1987; 253:146-155.

38. Rediui F, Lafuma C, Hornebeck W, Choay J, Robert L. Influence of heparin fragments on the biological activities of elastase (s) and alpha1 proteinase inhibitors. *Bioch Pharmacol* 1988; 37:4257-4261.

39. Stern D, Nawroth P, Marcum J, Kisiel W, Rosemberg R, Stern K. Interaction of antithrombin III with bovine aortic seg-

ments. Role of heparin in binding and enhanced anticoagulant activity. *J Clin Invest* 1985; 75:272.

40. Holgate ST. The role of mast cells in the pathogenesis of asthma. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21:449-462.

41. Parmley RT, Hurst RE, Fakagi M, Spicer SS, Austin RL. Glycosaminoglycans in human neutrophils and leukemic myeloblasts: ultrastructural, cytochemical, immunological and biochemical characterization. *Blood* 1983; 61:257-266.

42. Shimasaki H, Takatori T, Anderson WR, Horten HL, Privett OS. Alteration of lung lipids in ozone exposed rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1976; 68:1256-1262.

43. Kistler DC, Caldwell PRB, Weibel ER. Development of fine structural damage to alveolar and capillary lining cells in oxygen-poisoned rat lungs. *J Cell Biol* 1976; 32:605-628.

44. Durham SR, Carroll M, Walsh GM, Kay AB. Leukocyte activation in allergen-induced late-phase asthmatic reactions. *N Engl J Med* 1984; 311:1398-1402.