

Hospital Infantil Sur Docente, Santiago de Cuba

## **RADICALES LIBRES DE OXÍGENO Y *DISTRESS* RESPIRATORIO AGUDO**

Dra. Aracelis E. Dorado Lambert<sup>1</sup> y Dr. Jorge Revilla Montero<sup>2</sup>

### **RESUMEN**

---

Se realizó una revisión acerca de la formación de radicales libres de oxígeno en el organismo, así como el aumento exagerado de su génesis durante la exposición a altas concentraciones de oxígeno y en el desarrollo de la explosión respiratoria que acompaña la fagocitosis. Se analiza además la formación de estos radicales en el pulmón durante la evolución del *distress* respiratorio agudo. Se abordó, posteriormente, el uso actual, sobre todo en el ámbito internacional, de los antioxidantes y bloqueadores de la lipoperoxidación para disminuir los efectos adversos de los radicales libres. A pesar de estas nuevas medidas, se corrobora que la disminución experimentada en la mortalidad por esta entidad, obedece a la optimización de los cuidados respiratorios, en especial la ventilación mecánica.

*Descriptores DeCS:* RADICALES LIBRES/ANTIOXIDANTES/uso terapéutico; SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL ADULTO/quimioterapia; RESPIRACION ARTIFICIAL.

---

En condiciones normales los electrones localizados en los átomos y moléculas tienden a la formación de parejas, razón que explica que la existencia de un electrón sin pareja hace a dicha molécula muy reactiva. Precisamente un radical libre es una entidad química con un electrón desapareado, es decir, un número total impar de electrones, lo que hace que sea capaz de combinarse de manera inespecífica con muchas

moléculas que forman parte de la estructura celular de los seres vivos.<sup>1</sup>

La velocidad con que el oxígeno provoca inactivación de enzimas en el organismo es tan lenta, que no explica la aparición tan rápida de sus efectos tóxicos. Además, existen muchas enzimas que no son afectadas por el oxígeno y que se ven comprometidas durante la exposición a altas concentraciones del mismo. Basado

---

<sup>1</sup> **Especialista de I Grado en Pediatría. Asistente y Jefa del Departamento de Pediatría de la Facultad 2 de Medicina. Subdirectora Docente del Hospital Infantil Sur Docente de Santiago de Cuba.**

<sup>2</sup> **Especialista de I Grado en Pediatría. Intensivista pediátrico. Hospital Infantil Sur Docente de Santiago de Cuba.**

en estos aspectos *Gershman* y *Glibert* propusieron en 1954, que el efecto tóxico del oxígeno podía ser atribuido a la formación de radicales libres.<sup>1,2</sup>

La mayor parte del oxígeno utilizado por el organismo se reduce a agua en la cadena respiratoria; durante este proceso son generados, de forma sucesiva, el anión superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), y el radical hidroxilo ( $OH^\cdot$ ) los cuales en condiciones normales no difunden al resto de la célula.<sup>1</sup>

Durante la exposición a altas concentraciones de oxígeno o durante la fagocitosis que origina una explosión respiratoria en el fagocito (aumento de hasta 100 veces el consumo de oxígeno), existe un aumento del consumo de glucosa y se utiliza esta vez por vía aerobia (ciclo de las pentosas). Este aumento del metabolismo activa la enzima NADPH-Oxidasa, que cataliza la

reacción entre el oxígeno y el  $NADP^+$  procedente de la vía glicolítica, y da lugar a la formación de anión superóxido (fig). Seguidamente el anión superóxido, por ganancia de un electrón y acción de la enzima superóxido dismutasa da lugar al peróxido de hidrógeno, que no es un verdadero radical, pero tiene mucha importancia por 2 razones fundamentales.<sup>2,3</sup>

- Por ganancia de un electrón y un protón origina el radical de hidroxilo que es un potente oxidante.
- En presencia de metales de transición ( $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ) puede originar la reacción de Fenton, con producción de radical hidroxilo. Además, por interacción con el anión superóxido se regenera el  $Fe^{2+}$  y se inicia nuevamente la reacción (ciclo de Haber-Weiss).<sup>4</sup>

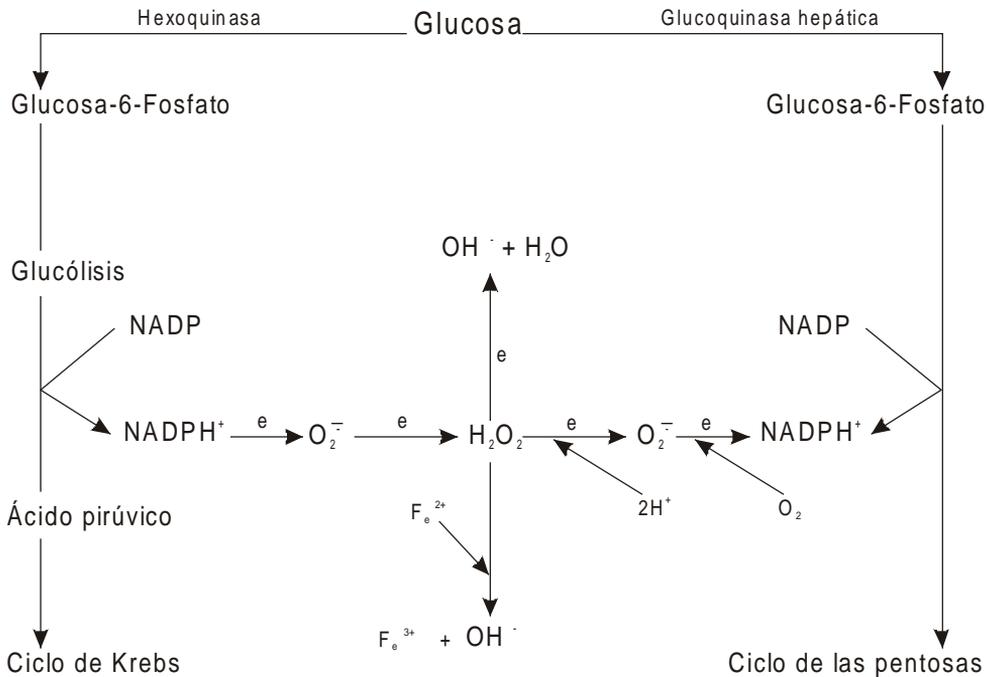


FIG. Producción de radicales libres de oxígeno durante la fagocitosis.

Debemos señalar además, que el oxígeno molecular, por captación de energía y redistribución de sus electrones puede convertirse en singulete de oxígeno ( $I_{O_2}$ ), que no es un verdadero radical pero sí una molécula muy reactiva, con gran capacidad oxidante frente a muchos componentes del organismo. Debido a que el singulete de oxígeno y el peróxido de hidrógeno no son verdaderos radicales, pero tienen papeles centrales en el proceso de oxidación, consideramos más apropiado el uso del término "especies o formas reactivas del oxígeno" en lugar de radicales libres de oxígeno.<sup>4</sup>

## **RADICALES LIBRES DE OXÍGENO Y *DISTRESS* RESPIRATORIO AGUDO**

El pulmón, con la extensa red capilar que contiene, la amplia superficie alveolar (aproximadamente 120 m<sup>2</sup>) y el proceso continuo de la ventilación, se considera como el órgano más aerobio del cuerpo, razón por la cual los radicales libres derivados del oxígeno son de especial interés en la génesis y mantenimiento de muchas entidades que afectan este órgano, en especial, en el *distress* respiratorio agudo (SDRA).<sup>5</sup>

La cascada inflamatoria que de manera global precede y acompaña el SDRA, origina una serie de cambios humorales, sistémicos y pulmonares, dentro de los cuales podemos mencionar: activación del complemento, amplia producción de citoquinas, activación de la Fosfilipasa A<sub>2</sub> y de la óxido nítrico sintetasa en su forma inducible y muchos otros cambios celulares. Sin embargo, la amplia producción de radicales libres de oxígeno, la depleción pulmonar de sustratos antioxidantes

(alteración del balance oxidante-antioxidante) y el desequilibrio proteasas-antiproteasas se consideran como los elementos de mayor importancia en el desarrollo y severidad del SDRA.<sup>6,7</sup>

Dentro de los mecanismos por los cuales los radicales libres pueden causar lesión pulmonar encontramos:

*Lipoperoxidación.* Los radicales de oxígeno, en especial el radical hidroxilo, tienen mucha afinidad por los ácidos grasos poliinsaturados que forman parte de los fosfolípidos de la membrana celular. Durante esta unión el radical hidroxilo sustrae un hidrógeno del ácido graso para dar lugar a la formación de un nuevo radical orgánico (iniciación). Seguidamente este radical orgánico, en busca de una pareja para su electrón, ataca el lípido vecino y da lugar a un nuevo radical, y así sucesivamente (propagación), para crear una verdadera reacción en cadena que daña de manera prácticamente irreversible la membrana celular.<sup>1</sup> La vitamina E (a-tocoferol) que normalmente se encuentra formando parte de las membranas biológicas, es un potente inhibidor de la lipoperoxidación; su deficiencia, unido a un aumento de la lipoperoxidación ha sido demostrada por *Lemonnier* y *Thibault* en pacientes con SDRA.<sup>8-9</sup>

*Daños del DNA.* Los radicales libres de oxígeno pueden afectar de forma directa la síntesis proteica y de ácido nucleico (DNA) durante el SDRA. Estos pacientes tienen disminución de los niveles de transferrina, lo cual disminuye su capacidad de proteger el DNA y la membrana celular del daño por radicales libres mediados por el hierro (Fe<sup>2+</sup>).<sup>10-11</sup>

También se ha demostrado por *Pacht* y *Suntres* una disminución de los niveles de glutatión, tanto en pacientes con SDRA como en animales de experimentación. Esta enzima tiene muchas funciones en el

organismo dentro de las cuales se destacan: síntesis proteica y de DNA, transporte de aminoácidos, metabolismo y protección celular y funciones antioxidantes. Además su disminución tiene efectos en otros sistemas, algunos autores consideran que es la responsable de la debilidad muscular y diafragmática que se observa en niños críticamente enfermos.<sup>11-12</sup>

La N-acetilcisteína puede aumentar los niveles de glutatión, sobre todo en los granulocitos; también este compuesto inhibe el factor nuclear KB (NF-KB), una proteína que normalmente se encuentra en el citoplasma de las células, pero que al ser activada por una variedad de estímulos, promueve la síntesis de muchas citoquinas que conducen al daño celular.<sup>12-14</sup>

Además de la lipoperoxidación y las alteraciones en la síntesis proteica y del DNA otros mecanismos como la depolimerización de los mucopolisacáridos y la inactivación de proteína causada por la oxidación del sulfidrilo, forman parte del daño celular por radicales libres de oxígeno. Todos estos mecanismos en su conjunto alteran la integridad de la membrana celular y del endotelio, originan edema intersticial, hemorragia alveolar, deposición de fibrina, formación de membrana hialina y destrucción del surfactante.<sup>15</sup>

El hecho real es que en el SDRA coinciden 2 grandes procesos: proceso inflamatorio en el pulmón y altas concentraciones de oxígeno en el aire inspirado, lo que hace que se preste especial interés a los antioxidantes en su tratamiento. El arsenal antioxidante de las células puede ser modificado por un aumento de las enzimas antioxidantes o por el uso de antioxidantes no enzimáticos. Se han utilizado catalasas, superóxido dismutasa, inhibidores de las oxidasas y agentes quelantes del hierro, sin resultados concluyentes. También se han realizado

varios estudios utilizando N-acetilcisteína, a-tocoferol, vitamina C y pocisteína, todos con iguales resultados. Basado en estos resultados se puede decir que aunque el desequilibrio oxidantes-antioxidantes tiene un papel central en la génesis y gravedad del SDRA, no existen en humanos estudios amplios y concluyentes que avalen el uso rutinario de los antioxidantes en el tratamiento de esta entidad.<sup>16-17</sup>

Por otro lado, a pesar de la conocida toxicidad del oxígeno, debe señalarse que la disminución de la mortalidad por SDRA que se ha observado en los últimos años obedece a la optimización de los cuidados respiratorios (incluyendo oxigenoterapia). Los factores relacionados con la toxicidad de este agente incluyen: presión parcial de oxígeno inspirado, duración de la exposición y la enfermedad del paciente.<sup>6,9,18</sup>

El nivel exacto en que el oxígeno causa enfermedad en el humano aún no está bien establecido; se acepta que en pulmones normales una fracción inspirada de oxígeno de hasta el 60 % ( $F_{iO_2}$  de 0,6) por período relativamente prolongado, no ocasiona serias secuelas; sin embargo, los pulmones dañados pueden empeorar con  $F_{iO_2}$  superior a 0,5. *O'Connor* señala que la toxicidad comienza de 6 a 8 horas de estar recibiendo alta  $F_{iO_2}$  y que cuando ésta es superior a 0,6 por más de 24 horas se asocia a una disminución de la capacidad de difusión pulmonar medida 6 meses después del SDRA (empeoramiento crónico de la función pulmonar).<sup>15-20</sup>

Todo lo señalado acerca de la toxicidad del oxígeno ha tenido gran impacto en el tratamiento de los pacientes con SDRA, y es en la actualidad la meta básica utilizar la menor concentración posible de oxígeno en el aire inspirado, para ajustar otros parámetros ventilatorios, aun cuando sea necesario permitir cierto grado de hipoxemia e hipercapnia. En muchos pacientes con

SDRA se puede permitir una saturación entre 88 y 90 %, en este caso para garantizar el aporte de oxígeno a las células deben mantenerse cifras adecuadas de hemoglobina y buen gasto cardíaco para su compensación.<sup>21</sup>

En resumen podemos decir que la oxigenoterapia es una medida esencial para combatir la hipoxemia, pero su alta concentración, sobre todo en un pulmón

previamente lesionado, origina gran cantidad de radicales libres, los cuales empeoran el daño pulmonar. La utilización de agentes antioxidantes aún no está avalada por estudios suficientes en humanos, razón por la cual la oxigenoterapia juiciosa y el ajuste de otros parámetros ventilatorios siguen siendo las medidas más importantes para enfrentar con éxito esta catástrofe pulmonar.

## SUMMARY

---

The formation of free oxygen radicals in the body and the excessive increase of its genesis during exposure to high concentrations of oxygen and in the development of respiratory burst accompanying phagocytosis were reviewed. Also the formation of these radicals in lung during acute respiratory distress was analyzed. Similarly, the present use at the international level of antioxidants and lipoperoxidation blockers to diminish adverse effects of free radicals are addressed in this paper. In spite of these new measures, it was confirmed that the reduction of mortality rate from this disease was due to the improvement of respiratory care particularly the mechanical ventilation.

*Subject headings:* FREE RADICALS/adverse effects; ANTIOXIDANTS/therapeutic use; RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME; ADULT/drug therapy; RESPIRATION, ARTIFICIAL.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piña-Garza E. Los radicales libres: beneficios y problemas. *Gac Med Mex* 1996;132:183-200.
2. Jamieson D, Chance B. The relation of free radical production to hypoxia. *Ann Rev Physiol* 1986;48:703-19.
3. Uhlinger DJ, Tyagi SR, Inge KL, Lamberth ID. The respiratory burst oxidase of human neutrophils. *J Biol Chem* 1993;268:3624-31.
4. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutr Rev* 1994;299:36-40.
5. ——. Superóxido and superóxido dependent formation of hidroxil radicals are important in oxygen toxicity. *Trens Biochem Sci* 1982;7:270-8.
6. Deneke SM, Fanburg BL. Normobaric oxygen toxicity of the lung. *N Engl J Med* 1980;303:76-80.
7. Sessler CN. Mechanical ventilation of patients with Acute Lung Injury. *Crit Care Clin* 1998;14:707-29.
8. Richard C, Lemonnier F, Thibault M. Vitamin E deficiency and lipoperoxidación during adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin* 1990;18:4-12.
9. Albertson TE, Marelich GP. Pharmacologic adjuncts to mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;14:581-610.
10. Gutteridge JM, Quinlan GI, Mumby S. Primary plasma antioxidants in adult respiratory distress syndrome and cardiogenic lung edema. Changes in iron-oxidizing, iron binding and free radical-scavenging proteins. *J Lab Clin Med* 1994;124:263-9.
11. Pacht ER, Timmerman AP, Lykens MG. Deficiency of alveolar fluid glutathione in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1991;100:1397-410.
12. Suntres ZE, Shek PN. Treatment of LPS-induced tissue injury. Role of liposomal antioxidants. *Shock G Suppl* 1996;1:557.

13. Schmidt H, Schmidt W, Muller T. N-Acetylcysteina attenuates endotoxin-induced leucocyte-endothelial cell adhesion and macromolecular leakage in vivo. *Crit Care Med* 1997;25:858-72.
14. Blackwell TS, Blackwell TR, Holden EP. In vivo antioxidant treatment suppresses nuclear factor kappa B activation and neutrophilic lung inflammation. *J Immunol* 1996;157:3934-48.
15. O'Conor BS, Vender JS. Oxygen therapy. *Crit Care Clin* 1995;11:67-78.
16. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 151-60.
17. Louie S, Haliwell B, Cross CE. Adult respiratory distress syndrome: a radical perspective. *Adv Pharmacol* 1997;38:457-68.
18. Lodato FR. Oxygen toxicity. *Crit Care Clin* 1990;6:749-60.
19. Clark JM, Lambertson CJ. Pulmonary oxygen toxicity. A review. *Pharmacol Rev* 1971;23:37-133.
20. Hudson LD. What happens to survivors of the adult respiratory distress syndrome?. *Chest* 1994; 105:123-5.
21. Kallas HJ. Non-conventional respiratory support modalities applicable in the older child. *Crit Care Clin* 1998;14:655-83.

Recibido: 16 de marzo del 2000. Aprobado: 13 de marzo del 2000.

Dra. *Aracelis Dorado Lambert*. Edificio 18 plantas "La Plata", piso 14 apto. H, Garzón y San Miguel, Santiago. de Cuba, Cuba.