

Toxicidad pulmonar por oxígeno normobárico

*Fernando García Díaz**
*Amparo Maldonado Majada***
*Antonio Hernando Lorenzo****
*Joaquín Mateos Rodríguez****
*José Luis Soria Delgado****
*Ildefonso Cejudo Díaz**
*José María Vega Sánchez**

RESUMEN

La hiperoxia normobárica produce daño pulmonar en animales y humanos. Las lesiones consisten en edema alveolar intersticial, necrosis de neumatocitos tipo I y posterior reacción proliferativa con hiperplasia de neumatocitos tipo II, fibrosis intersticial y membranas hialinas. Los efectos tóxicos están mediados por la producción de radicales libres, resultado de reducciones incompletas del oxígeno en el interior de las células. Estos radicales, dotados de gran poder oxidante, son anión superóxido (O_2^-), radical hidroxilo ($OH\cdot$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y oxígeno atómico (O^1).

Los mecanismos de daño celular incluyen inactivación de sulfhidroenzimas, peroxidación de lípidos y lesiones en el DNA. Las células aerobias poseen eficaces mecanismos antioxidantes como la producción de superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión reducido. La capacidad para desarrollar tolerancia a la hiperoxia es variable y depende de la especie animal, edad y de la capacidad de aumentar la producción de enzimas antioxidantes.

Numerosos factores, como constitución, medio ambiente, estado metabólico-endocrino, dieta y administración de diversas drogas pueden disminuir la tolerancia al oxígeno. No se dispone en clínica de tratamiento específico contra la toxicidad por oxígeno; no obstante, el cuidado de evitar los factores anteriores y una meticulosa monitorización de la función respiratoria son medidas eficaces para combatir la toxicidad pulmonar hiperóxica.

SUMMARY

Normobaric hyperoxia produces lung damage in both animals and humans. This damage involves interstitial and alveolar edema, destruction of type I pneumatocytes, and a subsequent proliferative reaction with hyperplasia of type II pneumatocytes, and interstitial fibrosis and hyaline membranes. The toxic effects are caused by the production of free radicals resulting from incomplete reduction of oxygen within the cells.

These free radicals, which have a great oxidant power, are: superoxide anion (O_2^-), hydroxyl radical ($OH\cdot$), hydrogen peroxide (H_2O_2), and singlet oxygen (O^1).

The mechanisms of cellular damage include inactivation of sulfhydryl enzymes, lipid peroxidation and DNA damage. The aerobic cells possess effective antioxidant mechanism such as superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and reduced glutathione. The ability to develop tolerance to hyperoxia is variable and depends on the animal species, age, and ability to increase production of antioxidant enzymes.

Numerous factors, such as constitution, environment, metabolic status, diet use of various drugs may diminish oxygen tolerance specific treatment for oxygen poisoning is not available in hospitals. However, avoidance of the above factors, together with meticulous monitoring hyperoxide lung poisoning.

AGRADECIMIENTO

- Al Tte. Col. Médico D. Manuel de Luna Infante, Jefe del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Militar «Generalísimo Franco» por sus valiosas orientaciones.
- A las enfermeras y auxiliares de la Unidad de Medicina Intensiva, por el excelente cuidado que prestan a los enfermos.
- A la señorita Olvido Partearroyo, por su gentileza al brindarse para el mecanografiado del texto.

* Capitanes Médicos Alumnos del diploma de Medicina Intensiva. Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Militar «Generalísimo Franco», C/Joaquín M.^a López. Madrid.

** Instituto de Biología Celular, CSIC. C/ Velázquez, 144. Madrid.

*** Capitanes Médicos diplomados en Medicina Intensiva.

INTRODUCCION

El oxígeno fue descubierto en 1775 por Joseph Priestley, el cual ya intuyó que este gas podía ser tóxico para los seres vivos (1). El oxígeno es absolutamente esencial para la vida de los organismos aerobios, pero es conocido que puede ser tóxico a concentraciones ligeramente superiores a las del aire ambiente; fue por esta razón por la que los organismos se protegieron contra las oxidaciones nocivas a través del desarrollo de sistemas enzimáticos capaces de metabolizar el oxígeno a formas menos tóxicas (2, 3). El oxígeno puede administrarse a los pacientes en condiciones hiperbáricas o en condiciones normobáricas. La administración de oxígeno al 100% en condiciones hiperbáricas (por ejemplo, 3 ATA) durante dos horas produce en animales toxicidad aguda del SNC con la aparición de parestesias, convulsiones y la muerte (4). Por el contrario, la exposición de humanos voluntarios a oxígeno puro normobárico durante 24 horas induce toxicidad pulmonar que incluye tos, dolor torácico retroesternal, caída en la capacidad vital y disminución de la capacidad pulmonar (5, 7). Es evidente que la hiperoxia hiperbárica acelera los efectos tóxicos del oxígeno y lesiona precozmente el SNC. Todos los tejidos pueden ser afectados durante la instalación normobárica de elevada FiO_2 , no obstante, el blanco primario de la injuria por la hiperoxia normobárica es la unidad de intercambio gaseoso pulmonar: epitelio alveolar, intersticio y endotelio capilar.

Los cambios histológicos pulmonares en respuesta a la hiperoxia fueron observados y descritos por primera vez por el patólogo J. L. Smith (6) en 1898 en animales de experimentación. Dicho autor hizo la aguda observación de que la susceptibilidad a la toxicidad pulmonar por oxígeno variaba para cada especie e incluso entre distintos individuos de la misma especie y que existía correlación entre la concentración de oxígeno y el tiempo de latencia antes de aparecer los signos de toxicidad. Desde la década de 1920 la apli-

cación en clínica humana de la oxigenoterapia fue adquiriendo cada vez mayor importancia como soporte terapéutico básico en todas las enfermedades que se asociaban a hipoxia tisular. Paralelamente se ha ido acumulando evidencia experimental (4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14) con humanos y primates de que la respiración de altas concentraciones de oxígeno durante largos períodos de tiempo determinaba la aparición de cambios fisiológicos y patológicos en los pulmones.

Con el advenimiento de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), intubación endotraqueal, VPPI y la posibilidad de administrar mezclas gaseosas con FiO_2 superiores al 50% a los pacientes con IRA, la toxicidad pulmonar por oxígeno ha merecido gran preocupación entre la mayoría de los clínicos.

A pesar de la intensa investigación, muchas cuestiones permanecen oscuras acerca de los mecanismos bioquímicos del daño pulmonar por oxígeno, de los mecanismos de defensa celular y de la respuesta de la membrana alveolocapilar del pulmón al insulto hiperóxico.

EXPOSICION DEL TEMA

Respuesta del parénquima pulmonar a la hiperoxia

La respuesta pulmonar a la hiperoxia, según estudios en animales y humanos, es totalmente inespecífica e indistinguible de la observada en diversas situaciones patológicas como shock, traumatismos y sepsis.

Informes sobre monos expuestos a oxígeno puro a 1 ATA (11, 12) y trabajos retrospectivos en humanos sometidos durante períodos prolongados a VPPI con $\text{FiO}_2 \geq 80\%$ (9, 10) demostraron que la respuesta del parénquima pulmonar a la hiperoxia estaba influida por: 1) la concentración de oxígeno inspirado; 2) la susceptibilidad del sujeto; 3) la duración de la exposición. Las lesiones observadas se presentaron cronológicamente en dos fases, una fase precoz denominada edematosa-exudativa y una más tardía denominada fase fibroso-proliferativa (11, 12, 9, 10, 17).

Las lesiones más precoces detectadas en la fase exudativa ocurren a nivel de la unidad de intercambio gaseoso. En el modelo experimental del cordero con fístula linfática crónica respirando oxígeno puro Erdmann et al. (21) comprobaron a las 50 horas de exposición

un marcado incremento en el Q linfático y en el Q proteína con aumento significativo del agua extravascular pulmonar, edema alveolointersticial e hipoxemia severa. Esta disrupción precoz del endotelio capilar aparece también en humanos sometidos a VPPI con FiO_2 del 50-100% a partir del 2.º día de exposición (17); y en primates (11, 12) esta fase exudativa comienza alrededor del 3er día de la exposición a oxígeno puro humectado. En humanos las lesiones en el endotelio capilar pulmonar se acompañan ocasionalmente de trombos de fibrina intracapilares (17). La relativa frecuencia de trombos microvasculares en humanos pero no en pulmones de mono (11), merece algún comentario: muchos de los pacientes sometidos a VPPI e hiperoxia tenían graves trastornos sistémicos que podrían contribuir a una elevada tasa de trombinoformación en los capilares pulmonares (23).

Frank y Massaro (24) describieron la relativa susceptibilidad de las diferentes células pulmonares a la hiperoxia, siendo este orden el siguiente: célula endotelial > célula epitelial tipo I > célula epitelial tipo II. Ellos postularon que la mayor resistencia a altas concentraciones de oxígeno de los pulmones de los prematuros sobre la de los pulmones adultos se debía al mayor porcentaje de células epiteliales tipo II que los primeros poseen.

La lesión más llamativa de la neumonitis por oxígeno es la necrosis y descamación de las células epiteliales tipo I con denudamiento de la membrana basal alveolar (11, 17, 18, 22). Se ha sugerido que la menor susceptibilidad de los neumatocitos tipo II a la hiperoxia les hace útiles como eficaz reservorio de células epiteliales en el alvéolo (11). Con respecto a las células endoteliales capilares, los cambios incluyen figuras de mielina citoplasmática, «blebbing» y eventual necrosis (17). Existe evidencia de que la mucosa bronquial es lesionada por la hiperoxia con pérdida progresiva de la actividad mucociliar en el árbol respiratorio (33).

Biopsias pulmonares examinadas a partir de los humanos que sobrevivieron a oxígeno puro normobárico por más de 7-8 días (15, 16, 17, 18) mostraron inundación alveolar por proliferación de neumatocitos tipo II anormales e infiltración leucocitaria, engrosamiento de la membrana alveolocapilar y presencia de membranas hialinas intraalveolares. Además, existían áreas hemorrágicas irregularmente repartidas por todo el pulmón y el peso

CAMBIOS HISTOLOGICOS PULMONARES EN HUMANOS SOMETIDOS A VPPI E HIPEROXIA PROLONGADA

Ref.	Material	Cambios pulmonares
9	70 pacientes divididos en 4 grupos	Congestión, edema y hemorragia intraalveolar, proliferación fibroblástica.
15	1 paciente politraumatizado con VPPI $\geq 80\%$ de O_2 durante 26 días.	Edema alvéolo-intersticial hipertrofia células alveolares, membranas hialinas, proliferación fibroblástica.
16	1 paciente con sobredosis de droga.	Fibrosis intersticial, proliferación fibroblástica, membranas hialinas, émbolos pulmonares e infección.
17	15 pacientes con VPPI FiO_2 40-100% durante 14 horas a 30 días.	Cambios secuenciales según duración de la hiperoxia. Destrucción neumatocitos I, denudación membrana basal epitelial, edema alveolar e intersticial, proliferación neumatocitos II y fibrosis pulmonar.
18	74 prematuros con distress respiratorio. VPPI con $FiO_2 \geq 80\%$ durante 3 horas a 135 días.	Reacción exudativa sobrepuesta a los cambios típicos enfermedad membrana hialina. Reacción posterior fibroproliferativa dependiente de la exposición.
10	32 recién nacidos con distress respiratorio. VPPI con $FiO_2 \geq 80\%$ durante 26 a 1.006 horas.	Hallazgos superponibles al trabajo anterior.
19	2 pacientes, oxigenoterapia con FiO_2 50% durante 16 a 300 días.	Congestión, engrosamiento septal, membranas hialinas y fibrosis.
20	5 pacientes con debilidad muscular, VPPI $FiO_2 \geq 80\%$.	Engrosamiento septal, hiperplasia células alveolares, proliferación fibroblástica.

TABLA I

pulmonar se hallaba constantemente aumentado por acumulación de agua extravascular. La aparente paradoja de que Kaplan et al. (12) no encuentran membranas hialinas en monos que respiraban espontáneamente en un medio con oxígeno puro normobárico no ha sido suficientemente explicada. No obstante, Carl Teplitz (33) emitió la teoría de que la membrana hialina era el resultado de la desecación, desnaturalización, coagulación y compresión de las proteínas contenidas en el líquido de edema contra las paredes de los alvéolos por el efecto de la VPPI con FiO_2 elevadas. Este autor concluyó que en la intoxicación experimental por hiperoxia no se observarán membranas hialinas mientras que el oxígeno no sea administrado con dispositivos mecánicos de ventilación. Anderson et al. (18) observaron en los pulmones de 74 neonatos, fallecidos tras prolongada VPPI con hiperoxia, que se producía incorporación de las membranas hialinas dentro de los tabiques interalveolares. Estos autores postularon que el fenómeno anterior junto al edema crónico intersticial, entre otros, podrían ser un potente estímulo para la reacción fibroproliferativa.

Por encima de los 10-12 días de exposición a hiperoxia, la respuesta reparativa pulmonar es de predominio fibroso-proliferativa. Esta fase está caracterizada por la progresiva reabsorción del edema y la existencia de grados variables de proliferación fibroblástica septal con deposición en el intersticio pulmonar de fibras colágenas, elastina y microfibrillas; lo que contribuye a un engrosamiento de la membrana alveolocapilar, disminución del volumen aéreo alveolar y a la formación de importantes cicatrices septales intraalveolares (9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 19, 22, 27, 28). Ha sido también observado durante los últimos estadios de la toxicidad pulmonar por oxígeno una constante proliferación capilar (25, 26).

Está demostrado que la hiperoxia afecta a la producción de surfactante pulmonar por los neumatocitos tipo II alveolares. Además, el líquido de ede-

ma rico en proteínas es un potente neutralizador de la actividad del fosfolípido tensoactivo y elimina grandes cantidades de material surfactante de los alvéolos (29, 30). Es posible que las altas concentraciones de oxígeno en el alvéolo conduzcan a una rápida oxidación del «film» monomolecular de tensoactivo y acelere su proceso de inactivación (31). Se han observado anomalías en el acoplamiento de los fosfolípidos en la producción de gránulos de tensoactivo dentro de los neumocitos tipo II lesionados, dando lugar a la formación de un surfactante anormal (32). Con el edema y la decapitación de las microvellosidades de los neumatocitos tipo II, la extrusión y distribución de capas del tensoactivo puede

mostrarse enormemente irregular (32).

Kaplan et al. (12) en su clásico trabajo en monos expuestos a oxígeno puro durante 2, 4, 7 y 12 días, informaron que cuando la exposición fue interrumpida en la fase exudativa (alrededor del 3.º día) y el paso al aire ambiente se hacía gradualmente (2 meses) resultaba en una completa reversibilidad de los cambios morfológicos y en una total recuperación de la función pulmonar. Sin embargo, cuando la interrupción se producía después de iniciarse la fase proliferativa (> 12 días) se observan lesiones residuales permanentes y la función pulmonar no se recuperaba a los niveles pre-ensayo.

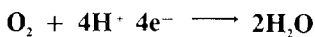
Aunque no existen trabajos equivalentes al anterior en humanos sanos

voluntarios, la coincidencia (salvo en las membranas hialinas) con los hallazgos pulmonares informados por Nash et al. (9) en enfermos sometidos a VPPI con FiO_2 del 80-100%, nos hace pensar que los datos obtenidos a partir del modelo experimental del primate pueden extrapolarse al hombre. En la Tabla I se resumen los cambios histológicos pulmonares en humanos sometidos a VPPI e hiperoxia comunicados por diversos grupos.

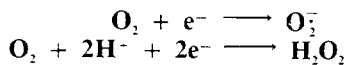
Mecanismos bioquímicos de la toxicidad por oxígeno

Gerschman, en 1954 (35), propuso por primera vez que la toxicidad por el oxígeno podía estar relacionada con la producción intracelular aumentada de diversos radicales libres dotados de elevado poder oxidante.

En condiciones de normoxia, la mayor parte del oxígeno que penetra al interior del citoplasma de las células aerobias sufre una reducción en 4 electrones por la citocromo-oxidasa mitocondrial, dando lugar a agua como producto final:



No obstante, las reacciones redox de los componentes de la cadena respiratoria mitocondrial son capaces de liberar pequeñas cantidades de radical superóxido (O_2^-) y de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) por reducciones incompletas del oxígeno (24, 36, 37, 38):



Aunque se demostró experimentalmente que el peróxido de hidrógeno puede producirse en las mitocondrias (39), la mayor parte del mismo se forma a partir de la dismutación del anión superóxido (40):



Por otro lado, el radical superóxido puede interreaccionar con el mismo pe-

róxido de hidrógeno para dar lugar al radical hidroxilo (OH^{\cdot}) y a oxígeno atómico (O_2^{\cdot}). La reacción fue denominada de Haber-Weiss y es como sigue (36, 37, 38):



Existen importantes enzimas intracelulares, como la xantino-oxidasa, aldehído-oxidasa y la dihidro-orótico-deshidrogenasa que durante su actuación liberan cantidades sustanciales de radical superóxido (36). La autooxidación de diversos componentes celulares, tales como tioles, hemoglobina y adrenalina pueden también producir radicales superóxidos (36, 41, 42).

Freeman y Crapo (82) han demostrado que la hiperoxia aumentaba significativamente la producción de radicales libres del oxígeno en cortes de pulmón de ratas. Estos autores concluyeron que el daño pulmonar oxidante se produciría cuando fueran sobrepasados los mecanismos de defensa intracelulares encargados de neutralizar los radicales oxidantes.

El daño oxidante producido en el tejido pulmonar durante la exposición a hiperoxia «in vivo» puede ser amplificado por los PMN, los cuales se ha visto que son capaces de liberar cantidades importantes de radicales de oxígeno (48).

Suttorp y Simon (43) demostraron «in vitro» el fenómeno, al cultivar células pulmonares en ambiente hiperoxico durante 48 horas y añadir al medio posteriormente PMN estimulados por la fracción C_3 activada del complemento.

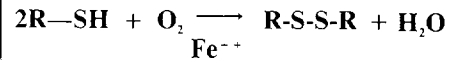
Crapo et al. (28) demostraron reclutamiento de PMN en la microvasculatura pulmonar de ratas sometidas a hi-

peroxia, y Harada et al. (44) comprobaron en conejos la producción de factor quimiotáctico de PMN por los macrófagos alveolares en respuesta a las altas concentraciones de oxígeno. Los PMN reclutados y activados en la microvasculatura pulmonar liberan una gran cantidad de proteasas que pueden lesionar el endotelio capilar (45). El mecanismo de defensa natural contra este daño proteolítico es la inhibición de la proteólisis por la α_1 -antitripsina. Ha sido observado recientemente que la α_1 -antitripsina puede ser inactivada por el anión superóxido (46).

Con relación a su reactividad, los radicales libres de oxígeno siguen el siguiente orden: radical superóxido < peróxido de hidrógeno < radical hidroxilo. En la Tabla II se resumen las reducciones intracelulares que liberan radicales libres de oxígeno.

El oxígeno y sus radicales libres son capaces de lesionar células mediante los siguientes mecanismos:

1. Inactivación de enzimas: El oxígeno oxida los grupos sulfhidrilos ($-SH$) de muchas enzimas citoplasmáticas. Un ejemplo típico lo constituye la inactivación por el oxígeno de la enzima clave de la glucólisis aerobia gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (2). La reacción general de la oxidación de las sulfhidroenzimas sería:



Se sabe que pequeñas cantidades de hierro y cobre iónico son esenciales para la oxidación de estos grupos sulfhidrilos (2).

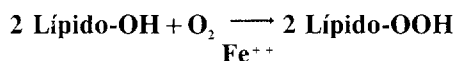
2. Peroxidación de lípidos: Los lípidos de las membranas celulares contienen largas cadenas de ácidos grasos

REDUCCIONES BIOLÓGICAS DEL OXÍGENO

Reacción	Fuentes más frecuentes
$O_2 + e^- \longrightarrow O_2^-$ (R. superóxido)	PMN y macrófagos Monoxidasas Xantino-oxidasas
$O_2 + 2e^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2$ (peróxido de hidrógeno)	Xantino-oxidasas
$O_2^- + O_2^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$	Superóxido-dismutación
$O_2^- + H_2O_2 \xrightarrow{Fe^{++}} 2OH^{\cdot} + O_2^{\cdot}$ (R. hidroxilo)	Reacción Haber-Weiss
$O_2 + 4e^- + 4H^+ \longrightarrow H_2O$	Citocromo-oxidasa

TABLA II

poliinsaturados. Durante la hiperoxia y en presencia de iones metálicos, el oxígeno molecular los oxida, dando lugar a peróxidos lípidos (1):



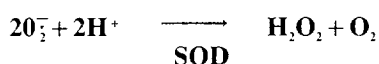
Los peróxidos lípidos son poderosos inhibidores de muchas enzimas (47), producen cambios estructurales en organelas subcelulares y pueden lesionar la integridad de las membranas celulares (1, 2).

3. Oxidación de ácidos nucleicos: Los radicales libres del oxígeno dañan la compleja cadena de nucleótidos del DNA, produciendo disrupciones y roturas de cromosomas. Los radicales hidroxilos pueden producir hidroxilaciones en las bases púricas y pirimidínicas presentes en el DNA y resultar en mutaciones genéticas (1, 2, 49).

Mecanismos de defensa celular contra la toxicidad del oxígeno

La tasa de producción de radicales libres de oxígeno en condiciones fisiológicas de normoxia no produce daño celular alguno. Este hecho obedece a la adecuada tasa de neutralización de estos radicales por los mecanismos de defensa celulares que incluyen (Tabla III):

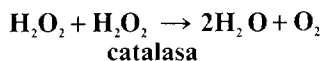
1. Superóxido dismutasa (SOD), metaloenzima del citosol que elimina a los radicales superóxido y los convierte en peróxido de hidrógeno que, posteriormente, son detoxificados por la enzima catalasa (36, 50):



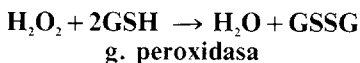
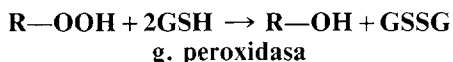
Existen varios tipos de SOD en función del metal que contengan (36). Las SOD bacterianas contienen hierro o manganeso, mientras que las SOD de las células humanas contienen cobre o zinc (36). Ha sido postulado que la presencia de SOD protege contra los efectos tóxicos del oxígeno y que es necesaria para la supervivencia de los organismos aerobios (3, 51).

2. Catalasa, enzima que elimina a

los radicales peróxido de hidrógeno (36):



3. Glutatión reducido (GSH) y glutatión peroxidasa (3). El tripéptido glutatión reducido (GSH) es un compuesto protector fundamental de los organismos aerobios, pues se convierte en sustrato preferente para el oxígeno, evitando así la oxidación de las sulfhidroenzimas. Además, es sustrato para la enzima glutatión peroxidasa, enzima que acelera la conversión de peróxidos-lípidos tóxicos a hidróxidos-lípidos no tóxicos más glutatión oxidado (GSSG) (Tabla III). También cataliza la conversión de peróxido de hidrógeno en agua:



El glutatión oxidado (GSSG) puede reconvertirse a la forma reducida (GSH) por la acción de la enzima glutatión reductasa. Los equivalentes reductores son aportados por el NADPH-H⁺ a partir de la vía de las pentosas fosfato:



4. Existen sustancias como el ascorbato (vitamina C), cisteína y el α-tocoferol (vitamina E) con admitida capacidad para neutralizar radicales libres de oxígeno (37, 38).

Mecanismos de desarrollo de tolerancia a la hiperoxia

1. Mecanismos generales: La facilidad para desarrollar tolerancia a la hiperoxia varía para cada especie animal (52). La edad y la especie influyen en la tolerancia inicial y en la capacidad para aumentar la tolerancia después de determinados estímulos (38). Algunas especies, como tortugas, ranas y pollos, presentan una superior tolerancia innata al oxígeno. Este fenómeno es desconocido, pero puede tener alguna relación con la baja tasa metabólica de estos animales.

2. Edad: Se ha observado que ra-

tas, conejos y ratones recién nacidos se hacen tolerantes al oxígeno al 100% lo suficientemente rápido como para evitar la muerte; mientras que cuando son adultos fallecen inevitablemente por hiperoxia (24, 25). La capacidad para hacerse tolerantes al oxígeno de estos neonatos parece tener relación con la rapidez con que se elevan las concentraciones de enzimas protectoras en respuesta a la hiperoxia (55). Esta diferencia no se observa en los conejillos de indias ni en los hamsters, por lo que se piensa que el fenómeno sea especie-específico (55). Además, estos animales no muestran elevaciones de SOD, catalasa, glutatión peroxidasa y demás enzimas protectoras (55).

3. Pretratamiento: Crapo y Tierney (56) demostraron que la rata era capaz de responder, cuando era sometida a concentraciones de oxígeno del 85%, con un aumento en la producción de SOD y glutatión reductasa después de 3-5 días de exposición. Estos autores observaron que las ratas preexpuestas a concentraciones subletales de oxígeno puro, y el daño pulmonar detectado en ellas era menor que en el grupo control. Otros autores (57) han demostrado que la preexposición en ratas a concentraciones de oxígeno del 40-60% era totalmente ineficaz para inducir síntesis de enzimas protectoras y tolerancia.

4. Adaptación celular: Se han hecho intentos para determinar qué tipos de células pulmonares pueden incrementar la producción de enzimas antioxidantes y desarrollar tolerancia a la hiperoxia. Deneke et al. (38) demostraron aumentos en la SOD mitocondrial a partir de macrófagos alveolares de crías de ratas expuestas a hiperoxia, tanto «in vivo» como «in vitro». El mismo fenómeno fue observado en cultivos de macrófagos de ratón adulto expuestos a oxígeno puro (58). Otros autores (59), recientemente, han comprobado aumentos en las concentraciones de enzimas antioxidantes en células alveolares tipo II a partir de ratas expuestas a hiperoxia «in vivo», pero no en el mismo tipo celular cuando el ensayo se realizaba en condiciones «in vitro». Sin embargo, Freeman et al. (60) sí han detectado aumentos en las concentraciones de varias enzimas protectoras en neumatocitos tipo II aislados de pulmones de ratas sometidas a altas concentraciones de oxígeno. Nuevos estudios son necesarios para poder confeccionar el auténtico perfil de tolerancia a la hiperoxia de cada estirpe celular pulmonar en humanos.

Factores que influyen sobre la tolerancia a la hiperoxia

1. Factores generales: Factores constitucionales y del medio pueden afectar la tolerancia a la hiperoxia. Cada especie animal parece tener una capacidad específica de tolerancia. Algunos autores han sugerido una base genética para explicar la radical diferencia de susceptibilidad/resistencia a la hiperoxia observada entre las distintas especies animales (24, 36, 37, 38, 52, 53).

2. Factores metabólico-endocrinos: Si la causa primaria de la lesión hiperóxica es la generación aumentada de radicales de oxígeno por los procesos metabólicos celulares es esperable que todos los factores que disminuyen la tasa metabólica como el hipopituitarismo, hipotiroidismo e hipotermia, puedan proveer protección contra la toxicidad por oxígeno. Las ratas hipotiroideas y adrenalectomizadas han demostrado ser más resistentes a la hiperoxia y los efectos protectores pueden ser revertidos por la administración de extractos tiroideos o cortisona (61, 62). La baja tasa metabólica que conlleva tales situaciones endocrinas es el mecanismo de protección más probable. El efecto protector de la hipotermia parece actuar mediante un mecanismo similar (63).

3. Factores farmacológicos: Clark y Lamberts en 1971 (52) fueron los primeros en comunicar que muchos agentes farmacológicos podían tener alguna eficacia en la protección del pulmón contra la hiperoxia. A partir de estas esperanzadas posibilidades la mayoría de los fármacos ensayados hasta el presente han sido ineficaces o han tenido muy limitada aplicación clínica-experimental debido a su toxicidad intrínseca (24). Frank et al. (73) descubrieron que la administración de endotoxina a pequeños animales previamente a la exposición les protegía contra la toxicidad por oxígeno. Los mecanismos por los cuales este pretratamiento aumenta la tolerancia al oxígeno no han sido demostrados y tam-

poco se sabe si respuestas similares pueden darse en humanos.

Por el contrario, se sabe que varias drogas aumentan la tasa de producción de radicales de oxígeno (64). Muchas de esas drogas actúan a nivel de la cadena respiratoria induciendo aumentos en la producción de anión superóxido (38). El herbicida Paraquat, el agente más ampliamente investigado (67), aumenta la producción de aniones superóxido por la cadena respiratoria, siendo aún más peligroso en condiciones de hiperoxia (66, 68).

Goldiner et al. (78) observaron una alta incidencia de complicaciones pulmonares en pacientes neoplásicos postoperados y tratados previamente con el antibiótico bleomicina. Estos autores concluyeron que la bleomicina no sólo es un conocido agente productor de neumonitis intersticial y fibrosis, sino que también aumenta la sensibilidad del pulmón a la hiperoxia.

Otro grupo de fármacos amplifican la toxicidad del oxígeno al interferir con los mecanismos protectores contra la hiperoxia. El compuesto Dietilditio-carbamato (DDC), debido a su acción quelante sobre el cobre, es capaz de inhibir a la SOD (70). El Disulfiram (Antabuse), un fármaco que se utiliza en el alcoholismo crónico (71), puede aumentar la toxicidad hiperóxica; este fenómeno es posiblemente debido a que puede metabolizarse a DDC en el interior del organismo (72).

Finalmente, algunas drogas como la Nitrofurantoina aumentan la tasa de producción intracelular de radicales superóxido e hidroxilos como parte de su metabolismo (65).

4. Dieta: La deficiencia de nutrientes básicos puede disminuir la tolerancia a la hiperoxia (38). Deneke et al. (74) demostraron que la administración de una dieta hipoproteica a ratas durante 6 días producía aumentos en la susceptibilidad a los efectos nocivos del oxígeno. Además, estos autores comprobaron que la adición de cisteína, cistina o metionina a las mismas ratas conseguía revertir la susceptibilidad aumentada y concluyeron que el fenómeno era probablemente debido a la carencia del precursor cisteína necesario para la síntesis del glutatión.

Una deficiencia en α -tocoferol (vitamina E) induce aumento en la toxicidad por oxígeno (75). Similarmente, las deficiencias de cobre y selenio en la dieta también aumentan la susceptibilidad a la hiperoxia (76): el cobre es un componente del grupo activo de la SOD citoplasmática y el selenio es necesario para la actividad de la gluta-

tión peroxidasa. Una dieta rica en ácidos grasos saturados parece aumentar la sensibilidad del oxígeno en las ratas (77).

Desgraciadamente, no está demostrado que la administración de una dieta con suplementos de compuestos antioxidantes mejore la supervivencia en pequeños animales, no deficientes, expuestos a hiperoxia.

CONSECUENCIAS CLINICAS

No existen dudas de que la toxicidad pulmonar por oxígeno es un importante problema en las UCI, donde se atienden a pacientes con IRA necesitados de VPPI y FiO_2 elevadas para mantener la vida durante períodos prolongados.

Existe general acuerdo de que la administración de $FiO_2 \leq 50\%$. Durante períodos prolongados no causa daño pulmonar en humanos (79). Poco conocemos acerca de la susceptibilidad del pulmón humano a la hiperoxia y menos aún acerca del impacto auténtico de las altas concentraciones de oxígeno sobre los pulmones previamente lesionados.

La introducción de técnicas ventilatorias como CPAP o PEEP han permitido reducciones en los niveles de FiO_2 requeridos para evitar la hipoxemia. Un empleo racional de estas técnicas hace posible una adecuada oxigenación tisular con niveles de FiO_2 considerados no tóxicos.

Desgraciadamente no disponemos en la clínica de ningún tratamiento específico contra la toxicidad por oxígeno. No obstante, una práctica muy eficaz en el manejo de los enfermos expuestos a hiperoxia incluye evitar todas aquellas situaciones o fármacos que puedan potenciar la toxicidad por oxígeno. Como ya se estableció en modelos experimentales (61, 62, 63), todos los factores que aumentan deben de ser combatidos en todos los enfermos sometidos a VPPI e hiperoxia.

Una descuidada nutrición parenteral en enfermos críticos puede potenciar los efectos tóxicos del oxígeno. Es necesario que los pacientes sometidos a hiperoxia prolongada reciban un completo aporte proteico-calórico, especialmente un adecuado aporte de cisteína, cistina y metionina, aminoácidos necesarios para la síntesis de glutatión, compuesto antioxidante de máxima importancia (74). Cantidades suplementarias de vitaminas C y E deberán ser suministradas dada la reco-

Medidas más prometedoras incluyen el uso de sustancias que inducen la producción de enzimas protectoras contra los radicales de oxígeno. La eficacia antioxidante del dietilditiocarbamato (DDC) en los animales de experimentación sólo se ha comprobado a dosis tóxicas «per se», razones que limitan su utilización en la clínica humana (70).

A pesar de que la SOD y la catalasa se han demostrado eficaces contra las lesiones por radicales de oxígeno en cultivos celulares (80), su aplicación en animales y humanos está siendo actualmente investigada sin resultados concluyentes (81).

Son necesarias nuevas investigaciones para que en un futuro próximo sea posible descubrir mediante un test clínico o de laboratorio el nivel exacto de susceptibilidad a la hiperoxia de un paciente determinado. Mientras tanto, una cuidadosa monitorización de la función respiratoria en todos los pacientes sometidos a ventilación mecánica es el sistema más racional para adecuar la FiO_2 a cada estadio evolutivo de la IRA y de esta manera evitar tanto las situaciones de hiperoxia como las de hipoxia.

nocida capacidad quelante de radicales libres de ambas sustancias (37, 38, 75).

Los clínicos en cuidados intensivos deberán tener en cuenta a la hora de ajustar la FiO_2 en los ventiladores si los pacientes han estado o están recibiendo drogas como introfurantoína o bleomicina, conocidas productoras de radicales libres de oxígeno, sobre todo en condiciones de hiperoxia (65, 78).

Como ya se comentó anteriormente, el herbicida Paraquat (66, 67, 68) aumenta la producción de anión superóxido por la cadena respiratoria, siendo este fenómeno muy pronunciado en condiciones hiperóxicas. Así, se tendrá en cuenta en los intoxicados por Paraquat ingresados en las UCI, que las altas concentraciones de oxígeno son especialmente peligrosas en estos pacientes.

ENZIMAS PROTECTORAS CONTRA LA TOXICIDAD DEL OXIGENO Y REACCIONES QUE CATALIZAN

Reacciones	Enzimas
$2O_2^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$	Superóxido dismutasa
$H_2O_2 + H_2O_2 \longrightarrow 2H_2O + O_2$	Catalasa
$R-OOH + GSH \longrightarrow R-OH + GSSG$	Glutation peroxidasa
$H_2O_2 + GSH \longrightarrow H_2O + GSSG$	Glutation peroxidasa
$GSSH + NADPH^+ + H^+ \longrightarrow 2GSH + NADP^+$	Glutation reductasa

TABLA III

BIBLIOGRAFIA

1. PRIESTLEY, J.: «Experiments and Observations on Different kinds of Air». London. J. Johnson at Sr. Paul's Church yaud, Vol. 2, pp. 101-102, 1975.
2. HANGAARD, N.: «Cellular mechanisms of oxygen toxicity». *Physiol. Rev.*, **48**, 1968.
3. HALLIWELL, B.: «Biochemical mechanisms accounting for the toxic action of oxygen on living organism: the key role of superoxide dismutase». *Cell. Biol. Int. Rep.* 2:113-127, 1978.
4. BEAN, J. W.: «The effects of oxygen at increased pressures». *Physiological Rev.*, **25**, 1, 1945.
5. COMROE, J. H.; DRIPPS, R. D.; DUMKE, P. R., y DEMING, M.: «Oxygen toxicity: the effects of inhalation of high concentration of oxygen for twenty-four hours on normal men at sea level and at a simulated altitude of 18.000 feet». *JAMA*, **128**, 710, 1945.
6. SMITH, J. L.: «The pathological effects

ABREVIATURAS UTILIZADAS

ATA.—Atmósfera absoluta.

CPAP.—Continuous positive airway pressure. Respiración espontánea con presión positiva continua en la vía aérea.

DDC.—Dietilditiocarbamato.

DNA.—Acido desoxirribonucleico.

FiO_2 .—Concentración de oxígeno en el gas inspirado (%).

GSH.—Glutation reducido (δ -glutamil-cisteinil-glicina).

GSSG.—Glutation oxidado.

IRA.—Insuficiencia respiratoria aguda.

\dot{Q} linfa.—Flujo de linfa (ml/h) en el cordero con canulación del conducto eferente del nódulo linfoático caudal medias-tínico.

\dot{Q} proteína.—Tasa de producción de proteína (mg/h) por la fístula linfática experimental.

PEEP.—Positive end-expiratory pressure. Ventilación con presión positiva al final de la expiración.

PMN.—Leucocitos polimorfonucleares.

SOD.—Enzima superóxido dismutasa.

UCI.—Unidad de cuidados intensivos.

VPPI.—Ventilación a presión positiva intermitente.

- due to increase of oxygen tension in the air breathed». *J. Physiol.*, **24**, 19, 1899.
7. CALDWELL, P. R. B.; LEE, W. L. Jr.; SCHILDKRANT, H. S., y ARCHIBALD, E. R.: «Changes in lung volume, diffusing capacity and blood gases in men breathing oxygen». *J. Appl. Physiol.*, Vol. **21**, 1477-1483, 1966.
 8. CLARCK, J. M., y LAMBERTSEN, C. J.: «Rate of development of pulmonary O₂ toxicity in man during O₂ breathing at 2 atmospheres absolute». *J. Appl. Physiol.*, **30**, 739-752, 1971.
 9. NASH, G.; BLENNERHASSETT, J. B.; PONTOPPIDAN, H.: «Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation». *New England J. Med.*, **276**, 368-374, 1967.
 10. NORTHWAY, W. H. Jr.; ROSAN, R. C.; PORTER, D. Y.: «Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia». *N. Engl. J. Med.*, **276**, 357-368, 1967.
 11. KAPANCI, Y.; WEISEL, E. R.; KAPLAN, H. P., y ROBINSON, F. R.: «Pathogenesis and reversibility of the pulmonary lesions of oxygen toxicity in monkeys. II Ultrastructural and morphometric studies». *Lab. Invest.*, **20**, 101-118, 1969.
 12. KAPLAN, H. P.; ROBINSON, F. R.; KAPANCY, Y., y WEIBEL, E. R.: «Pathogenesis and reversibility of the pulmonary lesions of oxygen toxicity in monkeys. I. Clinical and light microscopic studies». *Lab. Invest.*, **20**, 94-100, 1969.
 13. SINGER, M. M.; WRIGHT, F.; STANLEY, L. K., et al.: «Oxygen toxicity in man: A prospective study in patients after open-heart surgery». *N. Engl. J. Med.*, **283**, 1473-1478, 1970.
 14. BARBER, R. E.; LEE, J.; HAMILTON, W. K.: «Oxygen toxicity in man: A prospective study in patients with irreversible brain damage». *N. Engl. J. Med.*, **283**, 1478-1484, 1970.
 15. CASTLEMAN, B.; McNEELY, B. V.; Ed.: «Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 7-1967». *N. Engl. J. Med.*, **276**, 401-411, 1967.
 16. CASTLEMAN, B.; McNEELY, B. V.; Ed.: «Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 20-1967». *N. Engl. J. Med.*, **282**, 1087-1096, 1967.
 17. GOULD, V. E.; TOSCO, R.; WHEELIS, R. F.; GOULD, N. S., and KAPANCI, Y.: «Oxygen pneumonitis in man: Ultrastructural observations on the development of alveolar lesions». *Lab. Invest.*, **26**, 499-508, 1972.
 18. ANDERSON, W. R.; STRICKLAND, M. B.; TSAI, S. H.; HAGLIN, J. J.: «Light microscopic and ultrastructural study of the adverse effects of oxygen therapy on the neonate lung». *Am. J. Pathol.*, **73**, 327-348, 1973.
 19. PRATT, P. C.: «Pathology of pulmonary oxygen toxicity». *Am. Rev. Respir. Dis.*, **110**, 51, 1974.
 20. HYDE, R. W.; RAWSON, A. J.: «Unintentional iatrogenic oxygen pneumonitis—response to therapy». *Ann Intern. Med.*, **71**, 517-531, 1969.
 21. ERDMAN, A. J.; HÜTTEMEIER, P. C.; LANDDT, C., y ZAPOL, W. M.: «Pure oxygen breathing increases sheep lung microvascular permeability». *Anesthesiology*, **58**, 153-158, 1983.
 22. WOLFE, W. G.; ROBINSON, L. A.; MORAN, J. F., y LOWE, J. E.: «Reversible pulmonary oxygen toxicity in the primate». *Ann Surg.*, **188**, 530, 1978.
 23. TOMASHEFSKI, J. F.; DANIES, P.; BOGGIES, C.; GREENE, R.; ZAPOL, W. M., y REID, L. M.: «The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome». *Ann. Surg.*, **188**, 530, 1978.
 24. FRANK, L., y MASSARO, D.: «The lung and oxygen toxicity». *Arch. Intern. Med.*, **139**, 347-350, 1979.
 25. PRATT, P. C.: «The reaction of the human lung to enriched oxygen atmosphere». *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **121**, 809-822, 1965.
 26. PRATT, P. C.: «Pulmonary capillary proliferation induced by oxygen inhalation». *Amm. J. Pathol.*, **34**, 1033-1049, 1958.
 27. CRAPPO, J. D.; MARSH-SALIN, J.; INGRAM, P., y PRATT, P. C.: «Tolerance and cross-tolerance using NO₂ and O₂. II. Pulmonary morphology and morphometry». *J. Appl. Physiol.*, **44**, 370-379, 1978.
 28. CRAPPO, J. D.; BARRY, B. E.; FOSCUÉ, H. A., y SHELBURNE, J.: «Structural and biochemical changes in rat lungs occurring during exposures to lethal and adaptative doses of oxygen». *Am. Rev. Respir. Dis.*, **122**, 123-143, 1980.
 29. SAID, S. I.; AVERY, M. E.; DAVIS, R. K.; BANERJEE, C. M., y ELGOHARY, M.: «Pulmonary surface activity in induce pulmonary edema». *J. Clin. Invest.*, **44**, 458-464, 1965.
 30. ABRAMS, M. E., y TAYLOR, F. B. Jr.: «Insolation and quantitative estimation of pulmonary surface active lipoprotein and its interaction with fibrinogen». *Physiologist*, **7**, 78, 1964.
 31. CALDWELL, P. R. B.; GIAMMONA, S. T.; LEE, W. L., y BONDURANT, S.: «Effect of oxygen breathing at one atmosphere on the surface activity of lung extracts in dogs». *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **121**, 823-828, 1965.
 32. MILLER, J. N., y WINTER, P. M.: «Aspectos clínicos del oxígeno. Clínica Anestesiológica». (Salvat editores), Vol. 6, núm. 3, 1983.
 33. SACKNER, M. A.; HIRSCH, J. H.; EPSTEIN, S., y RYWLIN, A. M.: «Effects of oxygen in graded concentrations upon tracheal mucous velocity». *Chest*, **69**, 164-167, 1976.
 34. TEPLITZ, C.: «The core pathobiology and integrated medical science of adult acute respiratory insufficiency». *Surg. Clin. North. Am.*, **56**, 1091-1133, 1976.
 35. GERSCHMAN, R. En: «Oxygen in the Animal organism». McMillan, New York, 1964.
 36. McCord, J. M., Fridovich, I.: «The biology and pathology of oxygen radicals». *Ann. Intern. Med.*, **89**, 122-127, 1978.
 37. DENEKE, S. M.; FANABURY, B. L.: «Normobaric toxicity of the lung». *N. Engl. J. Med.*, **303**, 76-86, 1980.
 38. DENEKE, S. H., y FANBURY, B. L.: «Oxygen toxicity of the lung: Anupdate». *Br. J. Anesth.*, **54**, 737-749, 1982.
 39. BOVERIS, A., y CHANCE, B.: «The mitochondrial generation of hydrogen peroxide». *Biochem. J.*, **134**, 707-716, 1973.
 40. FEE, J. A., y VALENTINE, J. S.: «Superoxide and superoxide dismutase». Academic Press, New York, 1977.
 41. MISRA, H. P., y FRIDROVICH, I.: «The generation of superoxide radical during the autoxidation of hemoglobin». *J. Biol. Chem.* **247**, 6960-6962, 1972.
 42. MISRA, H. P.: «Generation of superoxide free radical during the autoxidation of thiols». *J. Biol. Chem.*, **249**, 2151-2155, 1974.
 43. SUTTORP, N., y SIMON, L. M.: «Lung cell oxidant injury: Enhancement of polymorphonuclear leukocyte-mediated cytotoxicity in lung cells exposed to sustained in vitro hiperoxia». *J. Clin. Invest.*, **70**, 342-350, 1982.
 44. HARADA, R. N.; BOWMAN, C. M.; FOX, R. B.; REPINE, J. E.: «Alveolar macrophage secretions: initiators of inflammation in pulmonary oxygen toxicity». *Chest*, **525**, 1982.
 45. JANNOT, A.; WHITE, R.; CARP, H.; HAVEL, S.; DEARING, R., y LEE, D.: «Lung injury induced by leukocytic proteases». *Am. J. Pathol.*, **97**, 111-135, 1979.
 46. CARP, H., y JANOTT, A.: «Potential mediator of inflammation: phagocyte-derived oxidants surpress the elastase-inhibitory capacity of alpha₁-proteinase inhibitor in vitro». *J. Clin. Invest.*, **66**, 987-995, 1980.
 47. GREEN, R. C., y O. BRIEN, P. I.: «Inactivation of isocitrate dehydrogenase by a lipid peroxide». *Arch. Biochem. Biophys.*, **142**, 598-605, 1971.
 48. HENDERSON, W. R., y KALINER, M.: «Immunologic and no immunologic generation of superoxide from must cells and basophils». *J. Clin. Invest.*, **61**, 187-191, 1978.
 49. EMERIT, I.; KECK, M.; LEVY, A.; FEINGOLD, I., y MICHELSON, A. M.: «Activated oxygen species at the origin of chromosome breakage and sister-chromatid exchanges». *Mut. Res.*, **103**, 165-172, 1982.
 50. McCORD, J. M., y FRIDOVICH, I.: «Superoxide dismutase: An enzymatic function for erythrocuprein (hemocuprein)». *J. Biol. Chem.*, **244**, 6049-6055, 1969.
 51. CRAPO, J. D., y TIERNERY, D. F.: «Su-

- peroxide dismutase and pulmonary oxygen toxicity». *Am. J. Physiol.*, **226**, 1401-1407, 1974.
52. CLARK, J. M., y LAMBERTSEN, C. J.: «Pulmonary oxygen toxicity: A review». *Pharm. Rev.*, **23**, 37-133, 1971.
 53. BARTHELEMY, L.; BELAND, A., y CHASTEL, C.: «A comparative study of oxygen toxicity in vertebrates». *Res. Physiol.*, **44**, 261-268, 1981.
 54. FRANK, L.; BUCHER, J. R., y ROBERT, R. J.: «Oxygen toxicity in neonatal and adults animals of various species». *J. Appl. Physiol.*, **45**, 699-704, 1978.
 55. BUCHER, J. R., y ROBERTS, R. J.: «The development of newborn rat lung in hyperoxia: a dose dependent study of lung growth, maturation and changes in antioxidant enzyme activities». *Pediatr. Res.*, **15**, 999-1008, 1981.
 56. CRAPO, J. D., y TIERNEY, D. F.: «Superoxide dismutase and pulmonary oxygen toxicity». *Am. J. Physiol.*, **226**, 1401-1407, 1974.
 57. FRANK, L.: «Endotoxin reverse and decreased tolerance of rats to 95% O₂ after pre-exposure to lower O₂». *J. Appl. Physiol.*, **51**, 577-583, 1981.
 58. SIMON, L. M.; AXLINE, S. G., y ROBIN, E. D.: «The effects of hyperoxia on phagocytosis and pinocytosis in isolated pulmonary macrophages». *Lab. Invest.*, **39**, 541, 1978.
 59. FORMAN, H. J., y FISHER, A. B.: «Antioxidant enzymes of rat granular pneumocytes, constitutive levels and effect of hyperoxia». *Lab. Invest.*, **45**, 1, 1981.
 60. FREEMAN, B. A.; MASON, R. J., y CRAPO, J. D.: «Induction of antioxidant enzymes in alveolar type II cells following exposure of rats to hyperoxia». *Fed. Proc.*, **40**, 230, 1981.
 61. BEAN, J. W., y SMITH, C. W.: «Hypohiseal and adrenocortical factors in pulmonary damage induced by oxygen at atmospheric pressure». *Am. J. Physiol.*, **172**, 169-174, 1953.
 62. GALTON, V. A.: «Role of thyroid gland in oxygen toxicity». *Am. J. Physiol.*, **235**, E628, 1978.
 63. HELLSTROM, B., y NERGARDH, A.: «The effect of high oxygen concentrations and hypothermia on the lung of the newborn mouse». *Acta. Paediatr. Scand.*, **54**, 457-466, 1965.
 64. HASSAM, H. M., y FRIDOVICH, I.: «Intracellular production of superoxide radical and of hydrogen peroxide by redox active compounds». *Arch. Biochem. Biophys.*, **196**, 385-395, 1979.
 65. BOYD, M.; SASAME, H.; MITCHELL, J., y CATIGNANI, G.: «Dose-dependent toxicity of nitrofurantoin (NF) and modification by vitamin E, dietary fat and oxygen». *Fed. Proc.*, **36**, 45, 1977.
 66. FISHER, H. K.; CLEMENTS, J. A., y WRIGHT, R. R.: «Enhancement of oxygen toxicity by herbicide Paraquat». *Am. Rev. Respir. Dis.*, **107**, 246-252, 1973.
 67. AUTOR, A. P.: «Reduction of paraquat toxicity by superoxide dismutase». *Life Sci.*, **14**, 1309-1319, 1974.
 68. RAFFIN, J. A.; SIMON, L. M.; DOUGLAS, W. H. J.; THEODORE, J., y ROBIN, E. D.: «The effects of variable O₂ tension and of exogenous superoxide dismutase on type II pneumocytes exposed to paraquat». *Lab. Invest.*, **42**, 205, 1980.
 69. YAM, J., y ROBERT, R. J.: «Pharmacological alteration of oxygen induced lung toxicity». *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **47**, 367-375, 1979.
 70. FRANK, L.; WOOD, D. L., y ROBERT, R. J.: «Effects of diethyldithiocarbamate on oxygen toxicity and lung enzyme activity in immature and adult rats». *Biochem. Pharmacol.*, **27**, 251-254, 1978.
 71. GOODMAN and GILMAN'S: «The pharmacological basis of therapeutics». McMillan Publishing Co, Inc., 1980.
 72. FORMAN, J. H.; YORK, J. L., y FISHER, A. B.: «Mechanism for the potentiation of oxygen toxicity by disulfiram». *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **212**, 452-454, 1980.
 73. FRANK, L.; YORK, J. L., y MASSARO, J.: «Protection from oxygen toxicity with endotoxin. Role of endogenous antioxidant enzymes of the lung». *J. Clin. Invest.*, **65**, 1104-1110, 1980.
 74. DENEKE, S. M.; BERNSTEIN, S., y FANBURY, B. L.: «Low protein diet enhancement of oxygen toxicity reversed by cystine, cysteine or methionine». *Clin. Res.*, **29**, 685-688, 1981.
 75. TIERNEY, D. F.; AYERS, L., y KASUYAMA, R. S.: «Altered sensitivity to oxygen toxicity». *Am. Rev. Respir. Dis.*, **115**, 595-597, 1977.
 76. JENKINSON, S. G.; LAWRENCE, R. A., y BURKE, R. F.: «Enhanced lung toxicity of oxygen in cor per deficient rat». *Am. Rev. Respir. Dis.*, **121**, 224-226, 1980.
 77. KEHRER, J. P., y AUTOR, A. P.: «The effect of dietary fatty acids on the composition of adult rat lung lipids: relationship to oxygen toxicity». *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **44**, 423-430, 1978.
 78. GOLDINER, P. L.; CARTON, G. C.; CVITKOIC, E.; SCHWEIZER, O., y HOWLAND, W. S.: «Factors influencing postoperative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin». *Br. Med. J.*, **1**, 1664-1667, 1978.
 79. WINTER, P. M., y SMITH, G.: «The oxygen toxicity». *Anesthesiology*, **37**, 210-241, 1972.
 80. SIMON, L. M.: «Protective effect of superoxide dismutase and catalase against oxygen toxicity in isolated pulmonary macrophages». *Clin. Res.*, **28**, 60 A, 1980.
 81. ROSENFELD, W.: «Use SOD in neonates with bronchopulmonary dysplasia». *Clin. Res.*, **28**, 654 A, 1980.
 82. FREEMAN, B. A., y CRAPO, J. D.: «Hyperoxia increases oxygen radical production in rat lungs and lung mitochondria». *J. Biol. Chem.*, **256**, 10986-10992, 1981.