

# TOXICIDAD DEL OXIGENO

**Dra. Magnolia Arango\***

**In memoriam: a Germán Sandoval,  
con admiración y afecto.**

## GENERALIDADES

El oxígeno es indispensable para la vida, pero su potencialidad tóxica es enorme por lo cual, a lo largo de toda la evolución de los seres vivos debieron ir adaptando mecanismos bioquímicos, que les permitieran captar y utilizar el gas, sin que éste produjera efectos nocivos sobre los tejidos. Es así como en los mamíferos la tensión de  $O_2$  corresponde a la mitad de la presión del gas en la atmósfera, mientras que afinales de la era paleozoica, cuando los vertebrados emergieron del mar, la tensión era equivalente a la atmosférica.

Igualmente el feto mantiene presiones sanguíneas bajas hasta alcanzar la madurez en que pueda soportar niveles de  $O_2$  mayores a los existentes cuando apenas se iniciaba la vida de la tierra. La atracción de la hemoglobina por el  $O_2$ , a más de ser un eficiente sistema de transporte, constituye una defensa para evitar su circulación libre, al igual que la placenta es una barrera protectora contra el exceso de oxígeno durante la vida intra-uterina.

Desde que en el siglo XVIII, Lavoisier descubrió la existencia del Oxígeno y

sus propiedades físico-químicas, se empezó a concebir la posibilidad de la aplicación en terapéutica. En 1774, J.B. Priestley anticipó la eventualidad de efétstos tóxicos del gas y en 1900, P. Bert y L. Smith, documentaron ya daños en los tejidos, de lo cual se infiere que desde el inicio de la aplicación del  $O_2$ , se ha ido conociendo su toxicidad.<sup>1 24</sup>

El  $O_2$  debe ser suministrado con la precisión que se requiere para cualquier droga, por la eventualidad de ocasionar diversos daños tisulares. Entre los peligros del suministro excesivo del gas, están:

- Retención del  $CO_2$  (en pacientes susceptibles).
- Toxicidad
- Atelectasias
- Barotrauma
- Fibroplasia retrolental
- Enfisema intersticial
- Parálisis Mucociliar
- Activación de mastocitos.

(1) (7) (8) (9) (10) (21) (25) (26) (27)(28) (29)(30).

No obstante lo anterior, el suministro insuficiente de  $O_2$ , para una situación patológica dada, conlleva a alteraciones

\* Profesora de Neumología Pediátrica. Universidad Nacional-de Colombia.

circulatorias, miocárdicas, en el sistema de conducción cardíaca, en el sistema autonómico y en la vasculatura pulmonar, que conducen, en un círculo vicioso, a mayor requerimiento de  $O_2$ .

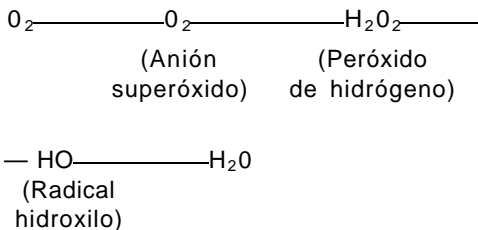
Es casi inevitable el daño pulmonar, cuando aumenta la necesidad de mantener concentraciones de  $O_2$  de 60% o más, o por tiempo prolongado o a presión elevada, lo cual suele suceder en patología pulmonar avanzada, como en el caso de pulmón de choque, en donde el daño ocasionado por el gas, agrava la lesión capilar, naciéndose indistinguible de la alteración original<sup>1</sup>. No hay alteraciones histológicas patognómicas de toxicidad por oxígeno y lesiones prácticamente idénticas se producen en otras formas de injuria pulmonar difusa como en las neumonitis por irradiación o por fármacos, humos, vapores, etc.<sup>2</sup>

Aunque la toxicidad por oxígeno es una enfermedad netamente iatrogénica, prevenible por la monitorización adecuada de la  $FiO_2$  y de presiones, así como los gases arteriales<sup>31</sup>, este hecho no debe hacer disuadir al clínico de emplear el oxígeno necesario para corregir una hipoxia clínicamente significativa, en un determinado paciente, pues esta situación expondría al mismo paciente a requerir con posterioridad, quizá una mayor concentración de  $O_2$  haciéndolo entrar en el círculo vicioso de mayor necesidad de  $O_2$ , por mayor daño pulmonar, pero si es indispensable que ante toda situación de indicar  $O_2$ , sea suficientemente responsable y cauteloso, para no desencadenar mayores alteraciones.

En condiciones de hiperbárica los mamíferos rápidamente mueren por toxicidad del oxígeno a nivel del sistema nervioso central, pero en normobaria la hiperoxia ocasiona alteraciones fundamentalmente en el pulmón que es el órgano más afectado.

## FISIOPATOGENIA

La susceptibilidad a la toxicidad del  $O_2$ , muestra diferencias de individuo a individuo y de especies y los mecanismos son múltiples e incluyen la producción de compuestos intermedios, altamente reactivos, en el proceso químico de convertirse el  $O_2$  a  $H_2O$ . El oxígeno molecular no es reactivo debido a la presencia de 2 "spins" (partículas rotatorias) electrónicos paralelos impares, que mantienen en equilibrio, pero la inserción directa de un par de electrones de un compuesto orgánico en la mitad llena de la órbita, deja 2 "spines" paralelos inestables, al insertarse 4 electrones en el proceso normal de reducir el  $O_2$  molecular a  $H_2O$  y que desencadena la producción de 3 compuestos intermedios tóxicos, según la ecuación:



Todos estos compuestos tienen alto potencial tóxico para los tejidos, especialmente el pulmonar(4)(5)(6)(11)(12). El más tóxico de ellos es el radical hidroxilo, el cual iniciaría una cadena de peroxidación de los lípidos. Los ácidos grasos insaturados de las membranas celulares del pulmón, sufrirían esta peroxidación, al exponerse a los radicales libres como el anión superóxido y el hidroxilo y se rompería así la integridad de las membranas lipídicas celulares. En los mamíferos existen una serie de mecanismos protectores de la célula en contra del efecto altamente deletéreo de los radicales libres, producidos en el constante proceso de la reducción normal del  $O_2$  a  $H_2O$ . La mayoría del  $O_2$  celular se reduce por la enzima citocromo-oxidasa, sin la liberación de com-

puestos intermediarios. En segundo lugar habría enzimas "barredoras", removedoras de los intermediarios tóxicos cuando se producen, como la superóxido dismutasa, que cataliza la reacción superóxido a peróxido de hidrógeno, el cual pasa a  $H_2O$  por la vía de las catalasas y glutathion-peroxidases que son anti-oxidantes. En animales se ha demostrado que se puede producir "tolerancia" al  $O_2$  al 100% por incremento de la actividad de la superóxido-dismutasa en el pulmón, pero hasta ahora las investigaciones han fallado en producir protección contra la toxicidad del  $O_2$ , con superóxido-dismutasa en aerosol.

Otro mecanismo de daño es el escape o extravasación temprana de líquidos a través del capilar pulmonar, con el consecutivo edema. Por otra parte sucede una activación del mastocito que induce a la liberación de mediadores primarios y sustancias vasoactivas, además de prostaglandinas  $D_2$  y de mediadores secundarios como leucotrienos y otros metabolitos del ácido araquidónico, así como la activación de la vía de la lipogenasa para producir leucotrieno  $D_4$  ( $LTD_4$ ), que aumenta la conductancia del fluido capilar e incrementa el edema. Estos fenómenos han permitido un paralelo entre el edema de tipo alérgico y el inducido por la toxicidad del  $O_2$ .

El otro componente de la lesión por  $O_2$  se presenta a nivel de la desorganización de la actividad atrapante y fagocítica del macrófago alveolar y la franca disminución del aclaramiento mucociliar.

Desde el punto de vista patológico, las lesiones observadas son múltiples y variadas y van desde la infiltración celular inflamatoria del intersticio, hasta la fibrosis. En el recién nacido, con membrana hialina y toxicidad por oxígeno, se observa proliferación de fibroblastos alrededor de los ductus

alveolares, metaplasia del epitelio bronquial, bronquiolitis necrotizante y alteraciones del crecimiento y desarrollo alveolar y bronquiolar (con posible daño del DNA), que constituyen el reconocido cuadro de displasia broncopulmonar, que se acompaña además de disminución del aclaramiento bacteriano, lenificación del movimiento del tapiz mucoso, paralización de las cilias y del macrófago alveolar; en muchos de estos pacientes se encuentra también daño a nivel de los tejidos oculares conformando la fibroplasia retrolental.

### CRONOLOGÍA DE LA ALTERACIÓN

En múltiples estudios experimentales en animales y por observación de pacientes sometidos a oxígeno, se ha establecido que existe una correlación entre el tiempo de exposición y la aparición de daño en el tejido pulmonar y que se resumen así:

Aguda: 6 horas: Disminución de la capacidad vital.

24 horas: Disminución de la síntesis de proteínas incluyendo las de superficie.

30 horas: Aumento de la humedad del pulmón por aparición de edema intersticial y alveolar. Disminución de la distensibilidad.

48 horas: Daño del endotelio capilar: Disminución del área de intercambio, aumento de la diferencia alveolo-arterial de  $O_2$ , disminución de la  $PaO_2$  y pérdida progresiva de la capacidad de difusión.

Después de 2 a 4 días de exposición se inicia el establecimiento de una serie de cambios que evolucionan a la cronicidad y pueden ser irreversibles, con destrucción de células de tipo I y proliferación de las de tipo II, daño ciliar y liberación de leucotrienos y ácido araquidónico y activación del mastocito,

con todos los hechos patológicos desencadenados por estos.

En general de acuerdo con estas alteraciones determinadas por el grado y el tiempo de exposición, se reconocen dos fases:

- Aguda: Fase exudativa.
- Crónica: Fase proliferativa, que puede avanzar hacia una verdadera displasia broncopulmonar.

## CUADRO CLÍNICO

**Se presenta disnea progresiva, dolor subesternal, disminución de la distensibilidad torácica e hipoxemia a pesar de la elevación del  $FiO_2$ .** Los síntomas más precoces son la tos, dolor subesternal, parestesias, anorexia, náuseas, dolor al deglutir, cefalea y alteraciones neurológicas. (22) (23).

En general se reconocen cuatro síndromes clínicos de toxicidad por oxígeno, en el humano: Atelectasia por absorción, traqueobronquitis aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (que también se presenta en el niño) y la displasia broncopulmonar(4). Puede existir datos de atelectasia(3).

## Tratamiento

No hay una terapia específica para el paciente en riesgo de padecer los efectos tóxicos del  $O_2$ , por lo cual la prevención de ésta es el punto clave del manejo de pacientes sometidos a oxígeno, siguiendo las recomendaciones de:

1. La  $FiO_2$  recomendada debe ser la mínima eficiente que produzca una oxigenación adecuada, que mantenga una  $PaO_2$  cercana a la normal.
2. Considerar cuando sea posible el uso de PEEP, para disminuir la necesidad de altas concentraciones de  $O_2$ .

3. No restringir la administración de  $O_2$  suficiente si el paciente lo requiere para evitar la hipoxemia (20).
4. La cantidad ideal de oxígeno es la que logre mantener una  $PaO_2$ , cercana a lo normal, con baja presión, baja concentración y baja  $FiO_2$ .

Otras medidas a tener en cuenta en disminuir los requerimientos del oxígeno y por tanto a reducir la liberación de radicales tóxicos, están implícitas en el buen cuidado médico general, como la corrección de la anemia y optimizar el gasto cardíaco así como el manejo de estados hipercatabólicos como la fiebre y la infección. El mantener una adecuada nutrición, para garantizar los correctos procesos celulares y la defensa natural contra los radicales libres. (38) (39) (40).

Existe en la actualidad toda una línea de investigación farmacológica en agentes que promuevan la activación de los sistemas anti-oxidantes endógenos, enzimas exógenas anti-oxidantes protectoras contra la acción de los radicales tóxicos e inhibidores de estos, pero aún sin aplicación en el campo clínico. El uso de sustancias anti-oxidantes y estabilizadoras de membranas, no enzimáticas como la vitamina E, la dimetiltioúrea y la N-Acetilcisteína, son prometedoras en su acción, pero no suficientemente comprobadas, por lo cual su indicación aún es controvertida (6) (32) (33) (35). Las peculiaridades biológicas del prematuro, en quien se han intentado terapéuticas anti-oxidantes, obligarán a hacer investigaciones especialmente diseñadas para este fin y no extrapolar datos del adulto o del niño a término (37).

Los esteroides han sido también utilizados con el objeto de reducir el proceso inflamatorio con que cursa la entidad, pero desde el punto de vista de capacidad de prevención del daño oca-

sionado por el oxígeno, es incierto aún su efecto (36).

La comprensión de los mecanismos íntimos biológicos, celulares y moleculares, por mediodetoda la investigación

actual permitirá ampliar el conocimiento sobre esta entidad y tener una mejor aproximación a una terapéutica adecuada y oportuna, que impida el desarrollo de lesiones severas o irreversibles del pulmón(40).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fishman A. Adult Respiratory Distress Syndrome. 800-815, 1667-1681. 1982.
2. Neuman T. Toxicidad pulmonar del oxígeno. Bordow R. Slool E. Moser K. Manual de Problemas Clínicos en Neumología. Salvat Barcelona. 374-377. 1984.
3. Zagelbaum G. Peter-Paré JA. Oxygenation and Oxygen Therapy. Manual of Respiratory Care. A Little Brown Manual Boston. 237-251. 1982.
4. Jenkinson S. Free Radical Effects on Lung Metabolism. Clinics in Chest Medicine 10. 37-47. 1989.
5. Brigham K. Role of Free Radicals in Lung Injury. Chest. 89: 859-863. 1986.
6. Heffner J. Repine J. Pulmonary Strategies of Antioxidant Defense.
7. Bomsel F. Larroche C. Lémpysemie interstitiel pulmonaire du nouveau-né. J. Radiol Electrol 53: 505-509. 1972.
8. Kachaner J. Iatrogenic diseases related to the treatment of the respiratory distress in the neonatal period. Radiologic diagnosis. Ann Radiol. 16: 57-104. 1973.
9. Reyes H. et al. Pulmonary Interstitial Emphysema: Surgical Management. J of Ped Sur. 15: 266-269. 1980.
10. Mintz H. et al. Retrolental Fibroplasia: Efficacy of Vitamin E in a double-blind Clinical study of Preterm Infants. The New Eng J of Med. 305: 1403-1406. 1981
11. Brigham K. Role of Free Radical in Lung Injury. Chest. 89: 859-863. 1986.
12. Fleming W. Early complications of Long-term respiratory support. The J. of Thorac and Cardio Sur. 74: 729-738. 1972.
13. Shan S A Reller L B: The contribution of Leukocytes in Oxygen Toxicity. Am Rev. Resp Dis. 128: 811-815. 1983.
20. Nichols D. Rogers M. Adult Respiratory Distress Syndrome. Rogers M. Pediatric Intensive Care. Wilkins Baltimore. 237-271. 1987.
21. West J. Oxigenoterapia. Fisiopatología Pulmonar. Panamericana Buenos Aires. 166-180. 1979.
22. Zagelbaum G. Peter-Paré JA. Manual of Acute Respiratory Care. A Little Brown Manual. Boston. 138151. 1982.
23. Brewis RA. Oxigenoterapia. Patología y Terapéutica de las Enfermedades Respiratorias. El Manual Moderno. México. 251 -258. 1979.
24. Baldwin G. Oxígeno, terapéutica y toxicidad. Asistencia Respiratoria. Me. Donell K. Segal M. Salvat Barcelona. 229-243. 1980.
25. Kirkpatrick B. Mueller D. Bronchopulmonary Dysplasia. Kending E. Chernick V. Disorders of the Respiratory Tract in children. Saunders. Philadelphia. 235-242. 1983.
26. Stern L. Usos y abusos del O<sub>2</sub> en el lactante. Clin Ped N.A. 447-463. 1973.
27. Ehrenkranz R. Ablow R. Warshaw J. Toxicidad del O<sub>2</sub>: Uso del O<sub>2</sub> en el neonato. Clin de Perin. 435-448. 1978.
28. Kackmarek R. Dimas S. Mack C. The essentials of Respiratory Therapy Year Book. Med Publishers. Chicago. 253-254. 1979.
29. Lachman B. Danzmann E. Adult Respiratory Distress Syndrome. Batenburg J. Elsevier Scient P. amsterdam. 512-513. 1984.
30. Boccon-Gibod L. Enfisema Intersticial. Patología Respiratoria en el Niño. Gerbeaux J.

## Arango, M.

- Couverau J. Tournier G. Salvat. Barcelona. 1979.
31. Shapiro B. Manejo clínico de los gases arteriales. Panamericana. Buenos Aires. 130-131. 1973.
32. Lough M. Doershuk C. Stern R. pediatric Respiratory Therapy. Year Book Med Publishers. 81-83. 1979.
33. Miller L. Kasemi H. Manual Clínico de Neumología. Me Grawhill. Chicago. 153-155. 1984.
34. Phelps D. Toxicidad Neonatal por Oxígeno: Puede prevenirse? Clin Ped de NA. 1211-1217. 1982.
35. Mintz H et al. Retrolental Fibroplasia: Efficacy of Vita mine Eina Double-BlindClinicalStudy of Preterm Infants. The N Eng J. Med. 305: 1404-1406. 1981.
36. Kolzumi M. Frank L. Massaro D. Oxygen Toxicity in rats: Varied effect of Dexamethasone Depending Duration of Hiperoxia. Am Rev Resp Dis. 131: 907-911. 1985.
37. Wispe J Roberts R. Bases Moleculares de la Toxicidad por Oxígeno. Clin de Perinatología. 31: 678-695. 1987.
38. Jenkinson S. Free Radical Effects on Lung Metabolism. Clin in Chest medicine. 10: 37-47. 1989.
39. Brigham K. Role of Free Radicais in Lung Injury. Chest 89: 859-863. 1986.
40. Jackson R. Molecular, Pharmacologic and Clinical Aspects of Oxygen-Induced Lung Injury. Clin in Chest Medicine. 11: 73-83. 1990.