



11224
15
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL MOCEL**

**OXIDANTES Y ANTIOXIDANTES
(PULMONARES)**

**T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN:
MEDICINA DEL ENFERMO EN
ESTADO CRITICO**

P R E S E N T A :

Dr. Diego Manuel Rodríguez Cadena

ASESOR DE TESIS: 0272053

DR. IGNACIO MORALES CAMPORREDONDO



MEXICO. D. F.

1999

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Profesor Titular:
Dr. Ignacio Morales Camporredondo



Jefe de Enseñanza e Investigación:
Dr. Reynaldo López Serrano

DEPARTAMENTO DE

IM

ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN

Dedico el presente trabajo

a mi esfuerzo físico, intelectual y

moral.

Si tienes un título universitario,
puedes estar seguro de una cosa.....

¡Qué tienes un título universitario!

Anónimo.

INDICE

Introducción	1
El epitelio respiratorio normal	1
Humo de cigarro	4
Ozono	7
Fibrosis	10
Virus de la inmunodeficiencia humana	11
Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto	13
Lesión pulmonar por isquemia de extremidades	15
Lesión pulmonar inducida por quemadura y/o inhalación de humo	17
Antioxidantes	19
GSH	21
N-acetilcisteína	22
Pentoxifilina	27
Alopurinol	29
Ibuprofeno	29
Superóxido dismutasa/catalasa	30
Manitol/albúmina	30
Esteroides	31
Deferoxamina	31
Eritromicina	32
Coenzima Q	32
CV-3988/WR-1065	33
Anticuerpos monoclonales	33
Selenio	33
Vitamina E	33
Vitamina A	34
N-2 mercaptopropionilglicina	34
Conclusiones	35
Bibliografía	36

INTRODUCCION.

Existe confusión en la evidencia de que los oxidantes, o radicales libres queman electrones desde otras moléculas, y de su importancia al mediar una variedad de enfermedades humanas.

La fuente de estos oxidantes es grande e incluye los generados dentro y fuera de células como resultado de procesos bioquímicos normales, los liberados por células inflamatorias consecuentes a su activación, y los relacionados a xenobióticos, en forma directa como los oxidantes (por ejemplo, radicales libres en humo de cigarro) o generados por xenobióticos que interactúan con tejido normal (por ejemplo, fármacos como nitrofurantoina y bleomicina que generan oxidantes intracelulares) (1-6).

Mientras que los conceptos específicos varían de órgano a órgano, los conceptos generales son similares: cuando los oxidantes en un tejido confunden las defensas antioxidantes locales, los oxidantes no obstruidos lesionan tejidos normales por alterar componentes de células normales y moléculas extracelulares vitales para la función normal del tejido (1-8).

Todos los tejidos son vulnerables a la lesión por oxidantes, pero el epitelio pulmonar es más vulnerable en virtud de su localización, anatomía y función.

El epitelio del pulmón cubre la superficie de 300 millones de alveolos y las $> 2^{22}$ generaciones del árbol bronquial desde la tráquea a los alvéolos (9-10).

Esta superficie epitelial presenta aproximadamente 140m^2 , la superficie de una cancha de tenis. Debido a la interfase del pulmón, el epitelio está en forma constante expuesto a oxidantes del aire ambiente (3-4). Las células inflamatorias en la superficie del epitelio respiratorio liberan oxidantes y estos queman bacterias y sus restos (5, 11, 12).

Hay una variedad de alteraciones respiratorias agudas y crónicas caracterizadas por inflamación de la superficie del epitelio respiratorio, con liberación exagerada de oxidantes en el medio local (11-20).

El epitelio respiratorio normal.

El pulmón de diseño para conducir aire y sangre en relación estrecha y permitir intercambios gaseosos en una manera eficiente. Esto se acompañó con un sistema de

vías aéreas; al inicio es un tronco simple que se ramifica dicotómicamente hasta millones de pequeñas ramas abiertas dentro de unidades de intercambio gaseoso en las cuales los capilares conducen el gasto cardíaco derecho al alcance de algunos micrones de aire (9-10). El lado aéreo del árbol ramificado y las unidades de intercambio gaseoso están revestidas por una superficie epitelial comprendida de una capa simple de células sujetas a una membrana basal (21-23).

Conceptualmente pueden considerarse tres grupos anatómicos: vías aéreas grandes, vías aéreas pequeñas, y alveolos. Las células epiteliales dominantes de las grandes vías aéreas incluyen: células ciliadas, serosas, fagocíticas, indiferenciadas y células basales. En las vías aéreas pequeñas, el epitelio se simplifica con células ciliadas y células Clara predominantes. El epitelio, al extenderse en una amplia superficie alveolar, cambia.

> 90% de la superficie está cubierta por células escamosas tipo I, y el resto por células cuboidales tipo II. El epitelio respiratorio está recubierto por una capa delgada de líquido (llamado "líquido de revestimiento epitelial" [LRE]) que está barrido hacia arriba hasta la tráquea, y permite un mecanismo de limpieza continuo para remover partículas inhaladas (24, 25).

En el tracto respiratorio inferior, el LRE incluye surfactante con proteínas y moléculas pequeñas producidas localmente y que difunden desde la sangre (26, 27). En el bronquio, el LRE también contiene proteínas que difunden desde la sangre y localmente producen proteínas y moléculas pequeñas, moco, y el producto de células serosas y fagocitos en la superficie aérea y dentro de glándulas que abren a la superficie aérea (21, 25, 28). El LRE también incluye desechos del tracto respiratorio como células inflamatorias que normalmente defienden al epitelio.

La población de células inflamatorias normal es predominantemente macrófagos alveolares, con un número pequeño de linfocitos T; los neutrófilos son aproximadamente el 1-2% del total de población celular (26, 29).

La carga de oxidantes del epitelio incluye los generadores internamente como parte del metabolismo normal, así como oxidantes que afectan la superficie apical (aire), incluyendo oxidantes en el aire ambiente (20).

Sobre el promedio de duración de vida de los adultos, aproximadamente se inhalan 300×10^6 lt de aire (30), exponiendo el epitelio a una variedad de oxidantes como ozono, dióxido de nitrógeno, gas de escape de vehículos, y humo de cigarro (3).

La cantidad de oxidantes en el humo de cigarro es enorme, con una estimación de 10^{14} radicales libres por bocanada. Aunque muchos de estos radicales son de vida media corta, el óxido de nitrógeno y radicales quinona sí llegan al epitelio (4). En suma a los oxidantes inhalados, se generan radicales por células inflamatorias en la superficie epitelial así como aquellos que efectúan su función normal en la defensa del huésped.

Cuando macrófagos y neutrófilos fagocitan microorganismos o restos, experimentan el "aparato respiratorio", mediado por el sistema NADPH oxidasa. Consecuentemente, oxidantes, incluyendo anión superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo, y radical hipocloroso, se liberan dentro del fagolisosoma, y se expone el material ingerido a altas concentraciones de radicales libres. (12). Consecuentemente a este proceso, algunos oxidantes invariablemente "fugan" desde el fagocito; por ejemplo, en su función normal de defensa del huésped, macrófagos y neutrófilos generan oxidantes que afectan la superficie del epitelio respiratorio (1, 5, 12).

El epitelio respiratorio está protegido de estos oxidantes por antioxidantes intracelulares y extracelulares. El epitelio respiratorio contiene sistemas enzimáticos antioxidantes y pequeñas moléculas que quelan radicales libres.

Entre las enzimas antioxidantes están: superóxido dismutasa (SOD), incluyendo la citoplásmica $\text{Cu}^{2+}/\text{Zn}^{2+}$ SOD y Mn^{2+} SOD mitocondrial, catalasa, y el ciclo redox glutatión (GSH) utilizando GSH reductasa, GSH peroxidasa (7).

Entre los antioxidantes no enzimáticos están; vitamina E, β -carotenos, vitamina C, ácido úrico, y taurina.

Los antioxidantes extracelulares en el LRE incluyen grandes cantidades de catalasa, con fuga a la superficie epitelial para el recambio de células epiteliales normales (31).

El LRE también contiene SOD. Otras moléculas que proveen protección antioxidante en la superficie epitelial son lactoferrina y proteínas plasmáticas que incluyen albúmina, ceruloplasmina, y transferrina (8).

El antioxidante dominante en LRE es GSH. En pulmón normal, los niveles de GSH en LRE son de 150-250 M, comparados con <5 M en el plasma (32).

Otros antioxidantes pequeños no enzimáticos en el LRE incluyen vitamina C y vitamina E (8).

Surfactante asociado a proteína A, es una sustancia derivada del epitelio pulmonar, con actividad antioxidante en las vías respiratorias bajas. En concentraciones adecuadas, inhibe la producción de superóxido por macrófagos alveolares activados, además de que tiene propiedades antibióticas (179).

Humo de cigarro

En suma a los oxidantes del humo del cigarro, se asocia a un nivel inflamatorio crónico del epitelio respiratorio. El número de células inflamatorias se incrementa de 2 a 4 veces. También cambia el tipo de células presentes, los neutrófilos que representan del 2-5% de la población de células inflamatorias se incrementan de 2 a 3 veces en relación a sujetos normales (33).

Los macrófagos alveolares de fumadores son capaces de liberar oxidantes en una manera exagerada. El mecanismo subyacente no se conoce, pero puede relacionarse a la ingesta crónica de partículas suspendidas en el humo de cigarro (19).

El número de transcripciones del RNAm del gen del citocromo b245 (el gen codificador para el componente terminal del sistema oxidasa NADPH que media la producción de oxidantes en los fagocitos) se incrementa en los macrófagos de fumadores, consistentemente con el concepto de que estas células son capaces de producir oxidantes de una manera exagerada (34).

No hay mucha información disponible acerca de las defensas antioxidantes del epitelio respiratorio en fumadores excepto, que GSH en LRE está aumentada 2 veces aproximadamente (32). Sin embargo esto puede no ser suficiente para comportarse como la carga exagerada de oxidantes sobre el epitelio respiratorio en fumadores, ya que al menos una molécula crítica en LRE, 1 α -antitripsina (la principal defensa del pulmón contra elastasa de neutrófilo), se oxida en los pulmones de fumadores (35). El sitio activo de α 1-antitripsina contiene un compuesto metionina que se oxida fácilmente por humo de cigarro y por oxidantes liberados por macrófagos alveolares de fumadores (19). Por lo anterior, es razonable sugerir que la mayor propensión de los fumadores al enfisema se debe a que ellos se asocian a reclutamiento y activación de macrófagos y neutrófilos en el pulmón (33). Oxidantes en el humo de cigarro y liberados por células inflamatorias activadas, pueden lesionar directamente el epitelio pulmonar, y hacer a las defensas anti elastasa de neutrófilo impotentes (20).

Los oxidantes en el humo de cigarro aceleran el metabolismo del ácido ascórbico, y depletan las reservas de este eficaz antioxidante y presunto anticarcinógeno en

fumadores activos. Tribble y Giulano encontraron hipovitaminosis C en fumadores activos (24%) y en fumadores pasivos (12%), pero no en los no expuestos a humo de cigarro (36).

Los oxidantes del humo de cigarro, así como los liberados por inflamación de leucocitos en la vía aérea, causan lesión en forma directa al intersticio del pulmón (37), inactivan antiproteasas (38), y afectan directamente a los leucocitos de la vía aérea. La lesión epitelial de la vía aérea, presente en fumadores asintomáticos (39), resulta en alteraciones de la permeabilidad epitelial. La oxidación de antiproteasas (inhibidor 1-proteínasa) es un evento central en el desequilibrio proteasa/antiproteasa que resulta en enfisema centrolobular (40, 41). Los leucocitos inflamatorios, obtenidos de lavado broncoalveolar en fumadores, liberan más metabolitos reactivos de oxígeno y proteasas que en no fumadores (42, 43).

Las células que transitan por el lecho capilar pulmonar, cuando se activan, pueden lesionar el endotelio; sin embargo, los neutrófilos que pasa a través del lecho capilar pulmonar pueden exponerse a componentes inhalados como humo de cigarro (44). El estrés oxidativo intravascular y del espacio aéreo pueden prolongarse por reacciones redox en condensados de humo en el espacio alveolar (44). Además, las lesiones agudas de humo de cigarro crean un medio inflamatorio secundario con el influjo de neurotrófilos y macrófagos (45).

El pulmón esta protegido por varios antioxidantes, incluyendo el sistema GSH (46). los fumadores pueden adaptarse a la inhalación constante de oxidantes al incrementar los niveles de antioxidantes en los pulmones (47), aunque éstos varían dependiendo del antioxidante. Mientras que hay evidencia de disminución en los niveles de vitamina E (48), y catalasa (49) en el lavado bronco-alveolar (LBA) en fumadores, la exposición a humo de cigarro induce una caída inicial en GSH pulmonar total siguiendo a una exposición aguda (50). Sin embargo, GSH esta aumentada en LBA en exposiciones crónicas a humo de cigarro (51).

Los pulmones contienen una reserva de neutrófilos "marginados" o "no circulantes" (52); hay evidencia de que no están verdaderamente marginados en vénulas post-capilares como en la circulación sistémica, pero sí están retardados o estacionarios en los segmentos capilares pulmonares (54). El retraso normal en el paso de neutrófilos por los pulmones puede medirse al comparar curvas de actividad en las células con lo que se demuestra el retraso de los neutrófilos en los pulmones en relación a eritrocitos. Se calcula que la retención está entre 5 y 15 % en sujetos normales (55). Un factor importante que influye en el tránsito de neutrófilos es la longitud y diámetro de los

segmentos capilares; para ello el neutrófilo debe deformarse; y el neutrófilo es 700 veces menos deformable que el eritrocito (56).

El secuestro intravascular de neutrófilos es mayor en pacientes con EPOC, particularmente durante exacerbaciones de su condición. Durante tabaquismo activo y exacerbaciones de EPOC aumenta el secuestro de neutrófilos intravasculares, en el lecho capilar, con el potencial para incrementar la carga de elastasa en los pulmones (54).

El cambio en la deformabilidad de neutrófilos después de exponerse a humo de cigarro puede reducirse al exponer las células a citocalosina B (57), lo que sugiere que el humo produce cambios en los microfilamentos del neutrófilo, resultando en la polimerización de actina, la cual está disminuida por GSH. En el medio ambiente de los capilares pulmonares, los neutrófilos acunados en los segmentos capilares de menor diámetro, pueden estar en un sitio vulnerable y desprotegido, en relación con la cantidad de antioxidantes locales. Sin embargo, variaciones en antioxidantes plasmáticos e intracelulares, como GSH, puede resultar en una respuesta variable a la inhalación de humo de cigarro.

Se observó un efecto reológico del neutrófilo de otras funciones de membrana, como la liberación de productos reactivos de oxígeno, los cuales se reducen siguiendo a la exposición celular aguda a humo de cigarro (58).

Lo anterior contrasta con la función de leucocitos de LBA en fumadores crónicos en quienes las células se encontraron más activas que las de no fumadores (39,43).

Un modelo in vitro de lesión epitelial es la separación de células epiteliales alveolares tipo II en cultivo (59). Usando esta técnica se demostró que el peróxido de hidrógeno aumenta la separación celular, y este efecto se reduce por la presencia de GSH. Efectos similares se observaron con la exposición de humo de cigarro in vitro, que se acompañó de reducción en niveles de GSH intracelular. La separación epitelial puede reflejarse como incremento de la permeabilidad epitelial que se presenta como un evento inicial en fumadores asintomáticos (54).

Las lesiones por tabaquismo pueden ser secundarias a acción directa de los oxidantes en el humo de cigarro y la activación de fagocitos generada por los mismos oxidantes. La inactivación oxidativa de antiproteasas se involucra en el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como en la modificación oxidativa de DNA, que lleva a desarrollo de cáncer. Se demostró que lipoproteínas de baja densidad (LDL)

modificadas por oxidación, son reconocidas por receptores de quelantes y tomadas por macrófagos, un proceso considerado pivote en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Aunque hay controversia acerca de que si la exposición directa de LDL a humo de cigarro in vitro resulta en modificación oxidativa; ya se demostró que después de exponer plasma a la fase gaseosa de humo de cigarro se formaron hidroperóxidos lipídicos. Existe una serie de componentes bioactivos parecidos a prostaglandina F₂, (llamados isoprostanos F₂) que se producen independientemente de la enzima ciclooxigenasa en humanos por la peroxidación de ácido araquidónico, catalizada por radicales libres. Los isoprostanos se forman in situ sobre fosfolípidos, y subsecuentemente se liberan. Los niveles de isoprostanos F₂ en humanos son mayores a los de los prostanoídes derivados de ciclooxigenasa aproximadamente en una a dos veces. Además, sus niveles aumentan en forma aguda en animales con lesión oxidativa. También se observó mayor concentración de isoprostanos F₂ en fumadores que en no fumadores, y disminuye en los fumadores después de suspender el hábito 2 semanas, en forma significativa. No se ha relacionado la producción de isoprostanos F₂ con edad, sexo, número de paquetes de cigarro fumados al año, o número de cigarros fumados por día (180).

Ozono

Los polutantes aéreos incluyen ozono (O₃), dióxido de azufre (SO₂), dióxido de nitrógeno (NO₂), monóxido de carbono (CO) o partículas como sulfatos, nitratos y gas de tubo de escape. Estos están solos o en combinación, y es una representación de los principales polutantes encontrados y más frecuentemente estudiados.

Los efectos de estos agentes en las vías aéreas, incluyen broncoconstricción, hiperreactividad de vías aéreas, y disfunción mucociliar. Estos polutantes inducen efectos en las vías aéreas como estimulación refleja neutral y/o entimulación condicionada por mediadores liberados de células inflamatorias en la vía aérea. Si las alteraciones de la vía aérea inducidas por polutantes resulta de la liberación de mediadores inflamatorios, entonces la respuesta puede modificarse por antiinflamatorios. Si las alteraciones de la vía aérea inducidas por polutantes son mediadas por la liberación de tales mediadores inflamatorios, elevándose el efecto de la inflamación debido a un agresión oxidativa, entonces la respuesta puede ser modificada por antioxidantes. El ozono es un oxidante polutante que demostró que afecta la función de vías aéreas de una manera relacionada a la dosis (60, 61).

Se conoce que el ozono aumenta la reacción de la vía aérea a broncoconstrictores no específicos como agonistas de histamina o colinérgicos en animales y humanos (61,

62), en relación estrecha con el desarrollo de inflamación aguda de la vía aérea. El mecanismo de esta respuesta involucra reclutamiento de células inflamatorias, particularmente neutrófilos, dentro de las vías aéreas y subsecuente liberación de metabolitos de la vía ciclooxigenasa del ácido araquidónico (63, 64).

El ozono aumenta la permeabilidad epitelial de las vías aéreas, y la reactividad de la vía aérea después de exposición a ozono puede explicarse, en parte, por la mayor concentración del broncoconstrictor inhalado y extendiéndose al músculo liso de la vía aérea. Los poluentes estimulan la producción de moco, el cual interfiere con la hiper-reatividad de las vías aéreas inducida por poluentes (61).

La exposición crónica a ozono se asoció con hipersecreción severa de moco y pronunciada disfunción mucociliar. Estudios histológicos en animales indican que hubo hipertrofia/hiperplasia de las glándulas secretoras de moco después de exposición a ozono, y similares a las observadas en pacientes con bronquitis no obstructiva (65).

Los poluentes afectan varios aspectos del aparato respiratorio, y en algunos momentos su exposición resulta en cambios que proveen una barrera a sustancias inhaladas. Esta barrera es el moco de la vía aérea.

La función mucociliar propia de la vía aérea es dependiente de la calidad y propiedades bioquímicas y físicas del moco. El ozono causa disfunción mucociliar en diferentes especies (66). Esta disfunción es el resultado de alteraciones en la secreción de moco.

La exposición a ozono rompe la integridad en el epitelio de la vía aérea y produce inflamación. Los mediadores liberados por lesión de células epiteliales o activación de células inflamatorias que residen en la vía aérea (mastocitos), o reclutadas en las vías aéreas (neutrófilos) contribuyen a la caída en el transporte de moco por estimular la producción de moco alterado (67).

Hazbun y Hamilton sugieren que el mecanismo de lesión pulmonar por ozono a corto plazo es una reacción oxidativa que disminuyen la actividad de endopeptidasa neutral en vías aéreas con subsecuente aumento en la concentración y actividad de neuropéptidos tales como sustancia P (68).

El ozono se forma de manera natural a grandes altitudes (arriba de 20 Km) como resultado de la acción de rayos ultravioletas sobre moléculas de oxígeno, lo cual disocia y forma radicales de oxígeno, que reaccionan con otras moléculas de oxígeno

para formar O₃. La energía de los rayos ultravioleta que penetran a menor altitud no es suficiente para disociar oxígeno, pero sí para disociar NO₂, y forma óxido de nitrógeno y radicales oxígeno. En estas condiciones los radicales oxígeno y el oxígeno molecular reaccionan y forman O₃. La liberación de hidrocarburos quemados en forma incompleta oxidan al óxido nítrico, aumenta el nivel de NO₂, y consecuentemente O₃. Los niveles ambientales de O₃ normalmente es menos de 50 partes billón (ppb) en aire sin contaminación, mientras que más de 700 ppb se han reportado en ciudades con contaminación. Se recomienda que el O₃ en el medio ambiente no debe alcanzar concentraciones altas como 100 y 60 ppb por más de 1 y 8 hr. respectivamente, mientras que el valor límite umbral ocupacional (TLVs) para O₃ es 100 ppb TWA (promedio tiempo-peso), 300 ppb STEL (exposición límite a corto plazo). Entre los productos que median la lesión por ozono, están aldehídos, peróxido de hidrógeno, y radicales libres de oxígeno. Se observa la alteración de la función pulmonar con exposición a O₃ en concentraciones tan bajas como 0.24-0.34 ppm, como aumento de la frecuencia respiratoria y disminución del volumen corriente. La exposición aguda de O₃ causa atrapamiento de aire, probablemente debido a cierre prematuro de vías aéreas pequeñas; otra alteración es limitación al flujo aéreo, por aumento en la resistencia de la vía aérea y disminución de la distensibilidad dinámica. Estos efectos revierten al suspender la exposición. El NO₂ se forma por la oxidación de óxido de nitrógeno, que se genera desde la reacción de oxígeno y nitrógeno por procesos que involucran altas temperaturas. NO₂ es un componente importante en contaminación en el hogar, generado por humo de cigarro y por la combustión de gas natural y queroseno. Las concentraciones de NO₂ en el ambiente es menor de 5 ppb en zonas rurales, y con rangos de 10-75 ppb, con valores picos de 500 ppb en áreas urbanas, tanto dentro como fuera de casa.

Los niveles ambientales recomendados para NO₂ no deben exceder 210 y 80 ppb por más de 1 y 24 hr. respectivamente. TLVs para NO₂ varía entre 1-5 ppb TWA, y entre 3-10 ppb STEL. Similar a O₃, NO₂ absorbido aumenta con la temperatura y no depende de la perfusión; en el epitelio pulmonar reacciona y produce nitrito, ácido nítrico y nitroso, que pueden causar por sí mismos lesión oxidativa; la exposición de NO₂ a concentraciones de 0.8-5 ppm tiene efectos similares a las alteraciones funcionales por O₃. Existen otros factores que afectan la dosis de poluentes en el sistema respiratorio. La respiración espontánea por nariz o boca y ventilación mecánica son dos condiciones experimentales: la intubación condiciona concentraciones altas de poluentes a vías aéreas centrales y periféricas. La exposición aguda y crónica a O₃ o NO₂, induce alteraciones estructurales, afecta principalmente a células en las uniones de vías aéreas terminales y de las regiones alveolares proximales, incluye pérdida de cilios y de gránulos secretorios, necrosis y cambios epiteliales, como adelgazamiento

además hipertrofia de la pared alveolar e hiperplasia de células epiteliales. La exposición a altas concentraciones de O₃ o NO₂ causa edema agudo de pulmón.

Con respecto a los efectos de O₃ y NO₂ se concluye: 1) Dosis altas de ambos oxidantes pueden causar muerte debido a edema de pulmón; 2) la exposición subletal a corto plazo causa efectos reversibles; 3) la exposición a largo plazo causa lesión irreversible (enfisema, fibrosis); 4) Interacciones entre O₃ y NO₂, o entre uno de ellos y otros poluentes tiene efectos sinérgicos (181).

Fibrosis.

La fibrosis pulmonar idiopática es un proceso inflamatorio crónico, usualmente fatal caracterizado por el acúmulo de macrófagos alveolares y neutrófilos en el tracto respiratorio inferior, lesión de células parenquimatosas, y fibrosis de la pared alveolar (13, 16, 17). Una de las principales características de esta enfermedad es la marcada anomalía del epitelio de los alveolos y de vías aéreas pequeñas, incluyendo pérdida de células epiteliales del alveolo tipo I y repoblación por células epiteliales tipo II y células epiteliales bronquiolares (69).

La evaluación de células inflamatorias en LRE demuestra aumento del número al menos 4 a 5 veces más de lo normal (13, 16, 17, 26). Las células inflamatorias están espontáneamente liberando cantidades exageradas de anión superóxido y peróxido de hidrógeno (70). Similar a la observación en fumadores, los macrófagos alveolares de individuos con fibrosis pulmonar idiopática (PI) tuvieron niveles exagerados de actividad de RNAm del citocromo b245, sugiriendo sensibilización del sistema NADPH oxidasa, capacitando a los macrófagos para generar grandes cantidades de oxidantes en comparación con normales (34). Evidencia de que la liberación exagerada de oxidantes en el epitelio es un probable mecanismo de lesión, se basa en estudios en los cuales las células inflamatorias recuperadas desde LRE de individuos con FPI fueron citotóxicas a células epiteliales respiratorias (70). Este proceso citotóxico aumentó en la presencia de LRE de pacientes con FPI, secundario a la presencia de mieloperoxidasa (posiblemente liberada por neutrófilos, sugiriendo que el peróxido de hidrógeno convertido a ácido hipocloroso probablemente se involucró en los procesos de lesión (70)).

Interesantemente, a diferencia del fumador, en el cual GSH en LRE está aumentada, en FPI los niveles de GSH están disminuidos tres veces (71). Este "estado de déficit de GSH en el epitelio respiratorio" probablemente magnifica el desequilibrio oxidante/antioxidante, y aumenta la vulnerabilidad del epitelio a lesión (20).

Otro proceso crónico inflamatorio es la fibrosis quística (FQ), y es una alteración hereditaria, letal, causada por mutaciones del gen regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), un 250 kb, gen 27 exon sobre cromosoma 7 (72-75). El gen CFTR es una proteína glicosilada de membrana con 169 kDa que funciona como un canal Cl que responde a proteínquinasa A y C (75). Las manifestaciones más graves de FQ están en la vía aérea, con moco denso, infectado, inflamación crónica donde predominan neutrófilos y macrófagos, lesión progresiva al epitelio respiratorio, y falla respiratoria eventual.

Una gran parte de la lesión de la vía aérea se modifica por liberación de oxidantes por las células inflamatorias en el epitelio de vías aéreas, particularmente neutrófilos en LRE de individuos con FQ, son de 100 a 1000 veces mayor que en normales (76).

Debido a que los niveles de GSH en LRE son bajos, el desequilibrio oxidante-antioxidante se encuentra a favor de los oxidantes (77).

Aunque la presencia de células inflamatorias sobre la superficie epitelial en FQ es vital para la defensa del huésped, no es factible reducir esta carga de oxidantes por disminuir el número de células inflamatorias presentes. En este aspecto, la estrategia más apropiada para proteger el epitelio es aumentar la protección antioxidante de la superficie epitelial, con lo que se permite a las células inflamatorias del endotelio fagocitar y matar bacterias (20).

Virus de la Inmunodeficiencia humana.

La infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se caracteriza por mala función progresiva del sistema inmune, eventualmente causando el síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA), una enfermedad caracterizada por infecciones crónicas de oportunistas y neoplasias (78). Existe un gran periodo de latencia durante el cual no hay síntomas. Sin embargo, durante este periodo, cuando el sistema inmune ha producido anticuerpos contra el virus, hay clara disfunción del sistema inmune. Muchos de los procesos son sensibilización, aunque algunos son mal encaminados o ineficientes, lo que sugiere que este periodo de "HIV-seropositivo" se asocia con activación de algunos componentes de defensa del huésped. Entre estos componentes están macrófagos alveolares, y células conocidas por ser susceptibles a infección por VIH (78).

En este concepto, en los macrófagos alveolares recuperados de pacientes VIH-seropositivos hay oxidantes activados y liberados en una manera exagerada (79, 80).

Además, en forma similar a FPI y FQ, el LRE pulmonar de VIH-seropositivos, tuvieron niveles de GSH bajos (81). Mientras otros mecanismos pueden existir, esta observación se correlaciona con que varios pacientes con SIDA desarrollaron neumonitis inespecífica, independientemente de infecciones oportunistas a nivel respiratorio.

Individuos VIH-seropositivos y con SIDA clínico tienen niveles plasmáticos de GSH bajos, y se asocia a mayor crecimiento del VIH (81, 82).

Estos conceptos de déficit de antioxidante asociado a infección de VIH sugieren la utilidad de antioxidantes en el manejo de esta enfermedad.

Una estrategia para revertir el déficit de GSH respiratorio en VIH-seropositivo es administrar GSH en aerosol directamente al epitelio respiratorio. En un estudio, se administró a un grupo de individuos VIH-seropositivos, 600 mg de GSH por aerosol 2 veces al día, por tres días (83). Fue interesante, notar que GSH se mantuvo bajo, durante el proceso de aerolización, y la proporción de glutatión oxidado en LRE respiratorio aumentó dramáticamente durante la terapia, lo que sugiere que GSH se utilizó como antioxidante in vivo (20).

En otro estudio que se administró la misma dosis de glutatión reducido tres días, el nivel total de glutatión en el LRE aumentó, y permaneció normal durante tres horas después del tratamiento. Curiosamente, aún cuando > 95% del glutatión en el aerosol fue en su forma reducida, el porcentaje de la forma oxidada en LRE aumentó desde 5% antes del tratamiento hasta 40% tres horas después del tratamiento, lo cual probablemente refleja el uso de glutatión como un antioxidante in vivo. No se observaron efectos adversos (84).

Glutatión es un antioxidante importante debido a que remueve H_2O_2 porque provee sustrato para glutatión peroxidasa, la principal enzima en humanos que remueve H_2O_2 . Para su actividad requiere de selenio. Si el H_2O_2 se acumula puede inhibir la activación de linfocitos T y la síntesis de interleucina 2, y causar lesión al DNA del linfocito. La producción de H_2O_2 por fagocitos activados se presume que no se altera en pacientes con SIDA, o aún se aumenta (en neutrófilos no estimulados) en sujetos VIH-seropositivos, así que una alteración en la capacidad de remover H_2O_2 puede causar anomalía y lesión a linfocitos (85).

Eck y colaboradores reportaron concentraciones bajas de "tiol ácido soluble" (probablemente glutatión) en el plasma de pacientes asintomáticos VIH positivos (85). Wu y colaboradores reportaron que los componentes tiol mercaptoetanol y

N-acetilcisteína (NAC), aumentan la capacidad de células mononucleares de pacientes con SIDA y complejo relacionado a SIDA para formar colonias de células T (86). Roederer y colaboradores demostraron que la estimulación de la expresión VIH en una célula por factor tumor necrosis (FTN) puede inhibirse por NAC (87). NAC también bloqueó la replicación viral estimulada por FNT durante infección aguda por VIH en la transformación de célula T CD-4 a MOLT-4. El componente tiol dietilhidiotiocarbamato tiene algún beneficio clínico en pacientes infectados con VIH, y puede relacionarse a las propiedades antioxidantes de su grupo tiol (88-90). También se reportó niveles bajos de otros antioxidantes. El 27% de sujetos VIH positivos con linfadenopatía tuvieron niveles bajos de vitamina E (91). Los pacientes con SIDA se observaron con niveles bajos de selenio en plasma, corazón, y eritrocitos (92). Células infectadas por VIH tuvieron niveles bajos de manganeso/superóxido dismutasa (93).

El manejo de zidovudina puede disminuir el estrés oxidativo. Gogu y colaboradores reportan que el α -tocoferol aumenta la actividad de zidovudina en las células MT4, in vitro, mientras que disminuye la toxicidad en células de médula ósea (94). Similarmente, Roedere y colaboradores demostraron que NAC puede potenciar el efecto inhibitorio de zidovudina sobre replicación viral (87, 85).

Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto.

El síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) se caracteriza por aumento de la permeabilidad capilar pulmonar, lo que lleva a falla respiratoria severa (95), y se observó en sepsis, trauma, aspiración gástrica, transfusiones masivas, pancreatitis y otras lesiones severas (96).

Los leucocitos polimorfonucleares (PMNs) se agregan en los capilares pulmonares de pacientes con SIRPA y producen lesión endotelial con liberación de metabolitos tóxicos, como radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas. Los PMNs aumentan su metabolismo oxidativo, conocido como "explosión respiratoria" y libera H_2O_2 y O_2^- (97, 98).

El desarrollo de SIRPA se asocia a alteraciones funcionales de PMNs, que resultan de activación sistémica. Se demostró que los radicales libres de oxígeno, y particularmente anión superóxido, generan un factor quimiotáctico cuando reaccionan con precursores plasmáticos. Esto se comporta como un proceso amplificador que conduce a lesión pulmonar sostenida.

La exposición previa de PMNs a factores quimiotácticos condiciona mayor producción de anión superóxido ante la estimulación por otros productos (99).

Se desconoce el mecanismo por el que los PMNs se activan simultáneamente, se propuso a la activación del complemento como denominador común de la activación de PMNs, y desarrollo de SIRPA (100).

En pacientes con factores de riesgo para SIRPA se detectó activación del complemento y defectos de opsonización (101). Se encontró que los PMNs tienen su metabolismo en reposo aumentado, con relación directa al desarrollo y mantenimiento de lesión microvascular pulmonar. En contraste se demostró una disminución en la respuesta de fagocitar partículas, y que contribuye a mayor susceptibilidad a infecciones (95).

Los radicales libres de oxígeno liberados por leucocitos activados atacan las cadenas de ácidos grasos poli-insaturados de membranas lipídicas, y se inicia un proceso de peroxidación (102). La peroxidación se asocia con pérdida de la integridad y alteración funcional de la barrera endotelial pulmonar (103). Normalmente las membranas biológicas se protegen contra peroxidación lipídica con antioxidantes como catalasa, superóxido dismutasa, o glutatión peroxidasa dependiente de selenio (104). La vitamina E, α -tocoferol se encuentra en membranas biológicas y actúa como un antioxidante que rompe cadenas, e inhibe la peroxidación lipídica (105). Si la vitamina E se encuentra en niveles plasmáticos bajos se aumenta la citotoxicidad mediada por oxidantes; también se asoció deficiencia de ácidos grasos esenciales como un factor que promueve la peroxidación lipídica del parénquima pulmonar (106). Los niveles bajos de vitamina E en SIRPA se cree que se deben al consumo exagerado de la misma durante los procesos de protección del epitelio respiratorio contra peroxidación lipídica (107).

Selenio es un elemento esencial para el hombre y su función principal es como componente de la enzima glutatión-peroxidasa, que protege de lesión oxidativa al catalizar la reducción de peróxido de hidrógeno a agua, y de hidroperóxidos lipídicos a hidroxiácidos no tóxicos. Estos componentes se implicaron en la lesión a membrana celular en SIRPA (108).

Factores como dosis y tiempo de exposición de radicales libres de oxígeno al endotelio pulmonar son de importancia para el grado de lesión pulmonar que van desde alteración reversible en la permeabilidad capilar pulmonar hasta lisis celular; una de las alteraciones iniciales es disminuir el contenido de ATP intracelular, por lo que en

las etapas iniciales de lesión se disminuyen las reservas energéticas que conllevan alteraciones de procesos dependientes de ATP.

Lo anterior da bases para diagnosticar alteraciones de la función de células del endotelio pulmonar antes de algún aumento de la permeabilidad capilar, al medir productos del metabolismo celular (experimentalmente se midió porcentaje de extracción de I marcado que requiere de transporte activo y consumo energético) (109). Al diagnosticar estas alteraciones de función celular, existe la posibilidad de proporcionar mayor protección al endotelio pulmonar.

Pacientes con SIRPA mostraron cambios en su patrón de ácidos grasos. El ácido oleico y ácido palmítico a nivel plasmático aumentaron y disminuyó el linoleico. Muchos pacientes con SIRPA reciben grandes cantidades de ácido linoleico.

Los pacientes que sobrevivieron es este estudio mostraron mayores concentraciones de ácido oleico; lo cual es paradójico, ya que el ácido oleico induce lesión pulmonar aguda en animales. Tal alteración se cree que es una respuesta de adaptación, ya que el ácido oleico regula la activación de neutrófilos. En condiciones fisiológicas puede inhibir la liberación de mieloperoxidasas, desde neutrófilos. Con lo anterior se apoya el concepto de que los cambios en ácidos grasos vistos en pacientes con SIRPA son una respuesta adaptativa; además se sugiere que la administración de ácidos grasos a pacientes con SIRPA en forma de NPT o nutrición enteral, puede exacerbar el proceso de enfermedad (185).

Lesión pulmonar por isquemia de extremidades.

Durante la reperfusión de extremidades isquémicas, puede presentarse lesión pulmonar (110, 111). La evidencia indica que el evento es dependiente de leucocitos. La reperfusión después de isquemia en extremidades se asocia a secuestro de neutrófilos en los pulmones con aumento en la permeabilidad capilar. A nivel experimental la lesión pulmonar inducida por isquemia se previno en animales leucopénicos (110, 111). En otros cuadros de lesión pulmonar dependiente de leucocitos, se implicó a los radicales libres como mediadores importantes. La evidencia de su intervención se observó cuando quelantes de radicales libres de oxígeno disminuyeron la lesión pulmonar (113-116). La reperfusión de extremidades después de un periodo de isquemia de 2 hr de evolución, llevo a lesión pulmonar manifestado por hipertensión pulmonar y aumento de la permeabilidad vascular. Esto se asoció a generación de leucotrienos y secuestro en los pulmones. En este aspecto los inhibidores de

xantinaoxidasa como ácido fólico proveen protección contra lesión por reperfusión (117). Esto refuerza que el mecanismo protector de alopurinol al inhibir XO es de gran importancia. Los quelantes de radicales libres de oxígeno tienen múltiples acciones. La síntesis de eicosanoides requiere de radicales libres, y los quelantes de radicales libres son capaces de bloquear la síntesis de TxA2 (118 -120). Estos prostanooides tienen un papel central en la lesión pulmonar por reperfusión, y la selectiva inhibición de su síntesis previene las secuelas pulmonares en isquemia de extremidades inferiores (110,111). Otros experimentos sugieren que los radicales libres de oxígeno se producen en asociación con metabolismo acelerado del ácido araquidónico y son mediadores claves en la conversión de endoperóxidos a prostaglandinas y TxA2. La aplicación tópica de ácido araquidónico sobre el tejido cerebral produce $O_2^{\cdot-}$ y lesión cerebral que puede prevenirse con inhibidores de la ciclooxigenasa o quelantes de radicales (118). Recientes observaciones indican que los radicales libres de oxígeno pueden directamente activar la cascada del ácido araquidónico, que induce la síntesis de TxA2. Los radicales libres de oxígeno producidos en tejido isquémico reperfundido puede lesionar la barrera vascular local y condicionar aumento en la permeabilidad.

Los radicales libres pueden inducir indirectamente lesión al estimular la síntesis de TxA2 y leucotrienos (LT)B4. Ambos alteran la permeabilidad endotelial por alterar los eicosanoides del citoesqueleto, lo que lleva a desensamble de los microfilamentos de actina y amplía las uniones interendoteliales (121). Además los radicales libres de oxígeno pueden amplificar la lesión mediada por leucocitos activados y promover su acumulo por formación de un quimiotáctico desde las lipoproteínas (113, 122).

Existen varias fuentes potenciales de radicales libres de oxígeno en los tejidos isquémicos reperfundidos, en células sanguíneas, y en pulmones (122). La xantina oxidasa (XO) se ha sugerido como el origen de radicales libres de oxígeno en tejidos isquémicos. La isquemia inicia la lesión por reperfusión debido a que el estímulo hipóxico activa proteasas, las cuales convierten xantina dehidrogenasa (XD) a XO. La isquemia induce ruptura de adenosintrifosfato (ATP) y provee purinas como sustrato. En la reperfusión, la introducción de oxígeno lleva a una "explosión" de superóxido generado por XO (123, 124).

Los radicales libres derivados de XO se producen en músculo esquelético después de la isquemia. Durante la reperfusión las concentraciones de hipoxantina (el sustrato para XO), aumenta en sangre venosa desde la extremidad isquémica. Finalmente los quelantes de radicales libres de oxígeno pueden atenuar el incremento de la permeabilidad inducida por isquemia en músculo esquelético. Aunque la secuencia exacta de eventos en el mecanismo de lesión pulmonar inducida por isquemia de

extremidades inferiores no se conoce, se especula que la generación de radicales libres de oxígeno en el músculo esquelético de extremidades isquémicas reperfundidas y en el endotelio activan la cascada del ácido araquidónico. Se generan quimiotácticos, probablemente LTB₄ y TxA₂, y en el área reperfundida se reclutan leucocitos en respuesta a estos estímulos de quimiotaxis. Cuando se libera suficiente cantidad de quimiotácticos en la circulación sistémica, se presenta el atrapamiento de leucocitos en los pulmones, y se generan toxinas que aumentan la permeabilidad vascular (122).

Experimentalmente se demostró que el aumento importante en los niveles de radicales libres de oxígeno a nivel pulmonar ocurren 20 horas después de isquemia-reperfundición de extremidades inferiores, así como una menor lesión cuando hubo administración previa de antioxidantes, como α -tocoferol (125).

Otro factor que se observó que estimula los mastocitos para liberar sus gránulos es hipoxia alveolar. La adhesión de neutrófilos observada durante la reperfundición está mediada por activación de los receptores de adhesión de neutrófilos, el complejo proteico CD 18, y se demostró que al bloquear el complejo se previene este evento. Al disminuir la adhesión de neutrófilos se disminuye la alteración en la permeabilidad del epitelio pulmonar y edema pulmonar (126).

Lesión pulmonar inducida por quemadura y/o inhalación de humo

La lesión pulmonar por inhalación de humo es uno de los determinantes de mortalidad después de quemadura corporal (127). La fisiopatología no se ha aclarado así como una alteración pulmonar acentuada vista en la combinación de quemadura corporal y de inhalación de humo. Los radicales libres de oxígeno están presentes en el humo y también se liberan después de quemadura en piel. Los oxidantes liberados con la quemadura se reportaron como factor etiológico del edema local, así como de inflamación pulmonar post-quemadura, y de peroxidación lipídica del parénquima pulmonar. El grado de peroxidación lipídica correlaciona con lesión celular y con aumento de la permeabilidad capilar (128, 129).

Sin embargo, el sitio más prominente de lesión oxidativa debido al humo es la mucosa de la vía aérea en donde la lesión anatómica es más intensa. El origen de los oxidantes puede ser el mismo humo, células inflamatorias pulmonares, o aumento de la actividad de XO del tejido pulmonar inducido por humo o quemadura (130, 131). La liberación acentuada de oxidantes sistémicos, combinada con la lesión, es un factor

etiológico en el mayor requerimiento hídrico e inestabilidad hemodinámica vista en estos pacientes (132).

El mecanismo de inflamación del parénquima pulmonar se asocia a liberación de quimiotácticos en respuesta a la exposición al humo. Otro factor reportado es aumento en la actividad de XO endotelial, pero no de la tisular. Se observó aumento de la permeabilidad vascular pulmonar en presencia de vías aéreas lesionadas, de exposición a humo, cuando el nivel de carboxihemoglobina fue $< 40\%$ (133). Las evidencias clínica y radiográfica de edema alveolar son poco comunes en hombres en las primeras 24 hr (130, 132).

Las fuentes de oxidantes más probables después de lesión por quemadura son: neutrófilos activados; iones metálicos, los cuales liberados catalizan la producción de oxidantes; aumento de la actividad de XO; y mayor metabolismo del ácido araquidónico. La peroxidación lipídica es más probable que se deba a oxidantes liberados directamente en el pulmón, desde neutrófilos "secuestrados", más que "activados". La liberación de iones metálicos de las vacuolas de células lesionadas acelera la producción de ión hidroxilo, que condiciona cambios tisulares (133).

Los peróxidos lipídicos se pueden generar desde membranas de eritrocitos, del endotelio vascular o por peroxidación de lípidos circulantes. La peroxidación lipídica de la membrana de eritrocitos ocurre después de una quemadura (134).

Otro mediador importante en este tipo de lesiones es el factor activador de plaquetas (FAP) y se relaciona con respuesta anafiláctica. In vitro, FAP activa plaquetas y neutrófilos, produce agregación plaquetaria y aumenta la quimiotaxis. El FAP también puede modular las reacciones mediadas por neutrófilos y monocitos, desde que los productos del ácido araquidónico vía lipooxigenasa y la producción de radicales libres de oxígeno sucede en neutrófilos humanos expuestos a FAP. In vivo, la inyección sistémica de FAP produce cambios agudos a nivel pulmonar y cardíaco, algunos de los cuales son similares a las observadas después de la inhalación de humo (127).

Experimentalmente se observó, que en contraste a una exposición al humo, la combinación de quemadura de tercer grado de 15% de superficie corporal total y exposición a humo resultó en peroxidación lipídica dos veces mayor, observada en las primeras 4 hr después de la lesión. La quemadura corporal también resulta en disminución inicial de la actividad de catalasa en el tejido pulmonar, lo que no se observa con exposición sola al humo. Catalasa es un antioxidante pulmonar responsable de remover peróxido de hidrógeno, el cual convierte a anión hidroxilo.

Desde que la actividad de la catalasa pulmonar es 10 a 20 veces menor que en otros tejidos, como hígado, es probable que el desequilibrio de oxidantes/antioxidantes se deba a disminución o aumento de la liberación local de oxidantes. El aumento de peroxidación lipídica en las vías aéreas observada cuando hay quemadura corporal y exposición a humo sugieren a los oxidantes del humo como causantes directos de lesión. Las vías aéreas son más resistentes que los alveolos. Es de interés, que se han observado niveles bajos de antioxidantes en vías aéreas, y mayores a nivel distal. Esto se relaciona con peroxidación lipídica y explicarse porque ocurre liberación de oxidantes a la sangre desde neutrófilos adheridos, los cuales se activan por la quemadura agregada (128).

La respuesta fisiológica a cambios oxidativos puede presentarse en las primeras 24 hr, y falla respiratoria en las 24-48 hr después de lesión por inhalar humo, el proceso inicial de peroxidación lipídica sensibiliza al pulmón a una segunda agresión, como infección en el periodo post-reanimación (129, 131, 132).

Antioxidantes

Existe un gran número de mecanismos desarrollados para limitar la lesión potencial a la célula producida por metabolitos tóxicos de oxígeno derivados del metabolismo celular. Estos mecanismos pueden clasificarse en antioxidantes endógenos y antioxidantes exógenos.

Los antioxidantes endógenos son enzimáticos y no enzimáticos, los primeros con enzimas que actúan para detoxificar radicales libres producidos por el sistema para la organización estructural de la célula, la cual efectivamente secuestra reactivos que pueden participar en producción de radicales libres. Los tres antioxidantes enzimáticos más importantes son superóxido dismutasa (SOD), catalasa, y glutatión reductasa (GSSG reductasa).

SOD cataliza la dismutación de anión superóxido a peróxido de hidrógeno (133, 134). Esta catalisis previene el acúmulo de superóxido, el cual reacciona con peróxido de hidrógeno para formar el radical hidroxilo vía reacción de Haber Weiss o reacción Fenton. Existen varias formas de esta enzima, incluyendo una presente en la matriz mitocondrial, y en citoplasma y líquido extracelular.

Catalasa cataliza la reducción de peróxido de hidrógeno a agua (134), esto previene la generación secundaria de hidroxilo por anión superóxido. Catalasa también cataliza la reducción de hidroperóxidos a componentes hidroxilos cuando los peróxidos de

hidrógeno no están aumentados. Glutatión peroxidasa (GSH-Px) tiene la misma función, utilizando glutatión como sustrato. El glutatión oxidado puede regenerarse a glutatión reductasa en la presencia de NADPH. Existen 2 formas de GSH-Px: una enzima que contiene selenio, cataliza la reducción de peróxido de hidrógeno y de hidroperóxidos lipídicos; la otra forma no contiene selenio y sólo cataliza la reducción de peróxido de hidrógeno (135).

Los antioxidantes endógenos no enzimáticos pueden clasificarse en componentes de fase lipídica y de fase acuosa. Los primeros incluyen α -tocoferol, y β -carotenos, los cuales directamente quelan radicales libres, y protegen a la membrana celular de peroxidación lipídica. Vitamina C, urato, cisteína, ceruloplasmina, transferrina, y albúmina son de fase hídrica que actúan como quelantes primarios de radicales libres de oxígeno (135).

Los agentes exógenos previene lesión por radicales libres de oxígeno por mecanismos análogos a los de los antioxidantes endógenos. Estos agentes disminuyen la lesión tisular al prevenir la generación de radicales libres, o al aumentar las defensas antioxidantes del huésped, o por prevenir la amplificación de lesión tisular por neutrófilos. Una forma de prevenir la generación de radicales libres, o de bloquearla es la inhibición de XO por componentes como por ejemplo, alopurinol y su metabolito oxipurinol, que son de estructura similar a hipoxantina, la cual inhibe por competencia a la XO, que cataliza la producción de urato. En la oxidación de atipurinol a oxipurinol se forma un anión superóxido. El oxipurinol no se oxida completamente y por lo tanto bloquea producción posterior de superóxido. El ácido fólico y pterin aldehído también inhiben competitivamente a XO, y bloquean la producción de superóxido. Dietas con tungsteno en animales con dieta deficiente de molibdeno, disminuyen la actividad de XO al prevenir que el molibdeno se incorpore al sitio activo de una nueva enzima sintetizada, lo que resulta en una apoenzima inactiva. Otra forma de prevenir la generación de superóxido por XO, es inhibir la conversión de xantina dehidrogenasa (XD) a XO, lo cual ocurre rápidamente en el intestino durante isquemia. El inhibidor soybean tripsina previene la lesión microvascular y de mucosa debida al superóxido, por este mecanismo mencionado durante la reperfusión intestinal. Presumiblemente otras antiproteasas pueden prevenir este fenómeno también (135).

Los radicales libres formados pueden quelarse por antioxidantes exógenos similares a los endógenos, como SOD recombinante humana, la cual tiene algunas limitaciones en clínica por lo que se ha asociado a otras sustancias para mejorar, por ejemplo, su vida media. Catalasa es otra forma de quelante que se dispone para administración

exógena. Otros quelantes que tienen actividad mimética para SOD se basan en minerales como Cu y Mn. También hay quelantes no enzimático con actividad SOD mimética. Otros quelantes no enzimáticos son manitol, albúmina, dimetilgliourea, los "lazaroides", deferoxamina, N-acetilcisteína (NAC), y ebselen.

Otro mecanismo de acción de los antioxidantes es el bloqueo de la amplificación secundaria por neutrófilos. Este mecanismo de lesión puede atenuarse al suprimir la actividad de NADPH oxidasa por inhibir la adhesión del neutrófilo al endotelio. Entre estos agentes se encuentran anestésicos locales, bloqueadores de los canales de calcio, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), adenosina, anticuerpos (Ac) monoclonales, antagonistas de FAP (135).

A continuación se tratarán aspectos de importancia de algunos componentes con potencial clínico para el aparato respiratorio.

GSH.

Una característica de las lesiones pulmonares es el desequilibrio oxidante/antioxidante, Como en FPI, GSH es un quelante importante de radicales libres potencialmente tóxicos sobre el epitelio respiratorio, es obvio considerar a la administración de GSH como un agente terapéutico en esta alteración. Sin embargo, su administración sistémica no es útil, ya que tiene una vida media corta cuando se administró IV, y a nivel de LRE, no se observó aumento de GSH basal (20). Buhl y colaboradores (136) demostraron en animales que glutatión administrado directamente al epitelio respiratorio en aerosol se encuentra presente en el LRE por varias horas. Además la GSH en esta forma es funcional como antioxidante in vitro e in vivo.

Bork y colaboradores (137) demostraron la factibilidad y seguridad de la administración de GSH en aerosol, no observaron efectos adversos. Los niveles de GSH oxidado fueron lo que aumentaron a nivel de LRE, con lo que se sugiere que el GSH liberado se utilizó como antioxidante local. Además, la GSH aerolizada influyó en eventos celulares sobre el epitelio respiratorio de pacientes con FPI, puesto que la liberación espontánea de oxidantes por macrófagos celulares fue significativamente menor después de la administración de GSH.

Los estudios sugieren que el uso de GSH en aerosol es una estrategia terapéutica para prevenir la lesión epitelial progresiva en FPI (20).

La administración de GSH asociada a ascorbatos, demostró un efecto sinergista in vivo (182).

N-Acetilcisteína.

Clínicamente, la lesión pulmonar se caracterizó por alterar el intercambio gaseoso, por disnea, por disminución de la distensibilidad estática, y por edema pulmonar no hidrostático. El término SIRPA se reserva para los casos mas severos de lesión pulmonar, con las características mencionadas. El SIRPA se asoció con el síndrome de sepsis por una relación de causa-efecto (138).

Entre los mediadores fisiopatológicos de lesión pulmonar se implican a endotoxinas, citoquinas, metabolitos del ácido araquidónico, enzimas proteolíticas derivadas de leucocitos, metabolitos tóxicos del oxígeno. La selección de agentes para abrogar estos mediadores se basa en la eficacia en animales, y su relativa potencia, y capacidad de administrarlos a humanos, así como su potencial toxicidad (139).

Existe evidencia que apoya la hipótesis de que la explosión oxidativa de leucocitos y la subsecuente liberación de radicales de oxígeno y peróxido de hidrógeno son responsables parcialmente de la lesión microvascular difusa y lesión tisular en sépticos. En animales se demostró que los linfáticos pulmonares contienen granulocitos quimiotácticos y que la depleción de granulocitos disminuyó la respuesta a endotoxina (140).

La N-Acetilcisteína (NAC) se ha usado como "sonda" para estudiar la bioquímica de radicales libres. Hay dos vías por las cuales NAC emprende reacciones biológicas involucrando radicales libres: una es por parte del grupo sulfidrilo de NAC, y la otra por el metabolismo de SH dentro del glutatión. Aunque el último mecanismo puede ser el foco de discusión, es probable que el reducido grupo sulfidrilo de NAC confiere propiedades benéficas, especialmente en enfermedades, cuando se administró a concentraciones apropiadas (139).

Cotgreave y Moldues (141) demostraron que NAC quela en forma directa H_2O_2 . Además, cuando ebselen, un componente de Se que se comporta como GSH peroxidasa pero que no es específico con respecto al sustrato (lo que permite a NAC comportarse como GSH), se coadministró con NAC en un sistema bioquímico y en un biológico, el efecto antioxidante de NAC fue mayor.

GSH existe en todas las células animales, así como en la mayoría de plantas y

bacterias. La GSH reduce enlaces disulfuro patológicos de proteínas y otras moléculas, en la síntesis de deoxirribonucleótidos precursores de DNA, y en mecanismos de protección celular, por suprimir radicales libres e intermedios de oxígeno (por ejemplo, peróxidos).

GSH también es importante en la inactivación de ciertas drogas y en la bioquímica de componentes endógenos como prostaglandinas y leucotrienos.

La GSH se produce desde los aminoácidos glutamina, cisteína, y glicina en el interior de la célula y se transporta intacta en la circulación. La reentrada a la célula es por desensamblado de este tripéptido y con reensamblado en el interior de la célula. El resultado de las reacciones intracelulares que involucran GSH es la producción de GSH oxidado (GSSG). La GSSG se reduce para restaurar GSH reducido, o se secreta por células a la circulación para ser removidas por hígado o riñón (139).

Aruoma y colaboradores (142) demostraron que NAC es un quelante potente de HOCl, que concentraciones bajas de NAC protegen α -antiproteasas de inactivación por HOCl. También demostró que NAC reacciona rápidamente con $\cdot\text{OH}$ y es más lento con H_2O_2 y no reacciona con O_2^- .

La NAC protege de citotoxicidad por un mecanismo de depleción de GSH, y previene la pérdida de grupos sulfidrilos en proteínas. Veno y colaboradores (143) demostraron en perros que administraron metacolina, presentaron menor hipoxemia si se pretrataron con NAC y menor alteración de ventilación/perfusión. Estudios de animales con SIRPA (144), demostraron que NAC disminuyó significativamente anomalías hematológicas y fisiopatológicas y aumentaron la supervivencia. Los autores fundamentaron disminución en la cuenta de leucocitos circulantes al administrar NAC. Hubo disminución de la cuenta plaquetaria después de exposición a endotoxina, el efecto se terminó con la administración NAC comparado con el grupo control. También puede bloquear significativamente la permeabilidad aumentada en la microvasculatura pulmonar después de exposición a endotoxina (139).

Además de la capacidad de aumentar las concentraciones plasmáticas de cisteína NAC tiene pocos efectos en humanos normales. Cotgreave y colaboradores (145) estudiaron voluntarios normales antes y después de administrar 600 mg de NAC diariamente por 2 semanas, con LBA. El tratamiento con NAC no produjo cambios en las concentraciones de cisteína, o GSH en el LBA. Sin embargo, GSH en plasma aumentó durante la terapia. Burouder y colaboradores (146) demostraron similar

resultado con 30 mg/kg, excepto que no hubo aumento de GSH en plasma al menos en voluntarios que les administraron 2 gr de acetaminofén. Estos datos sugieren que es difícil producir mayores cambios de GSH en sujetos sin déficit de GSH o sin estrés oxidativo. Cuando aumentan las demandas de GSH, se comprometen las reservas; la cisteína remplazada por la administración de NAC restaura la concentración de GSH.

En contraste a voluntarios normales, NAC demostró cambios en pacientes con estrés oxidativo crónico, debido a tabaquismo. Eklund y colaboradores (147) efectuaron LBA en 11 fumadores sanos antes y después de administrar 200 mg. de NAC oral, 3 veces al día, 8 semanas. Se observó reducción significativa en la concentración de proteína catiónica eosinofílica (PCE), lactoferrina, antiquimiotripsina, y en la quimiotaxis a neutrófilos, después del tratamiento con NAC. Estos datos sugieren que NAC puede influenciar en la inflamación broncoalveolar, aunque la significancia de estos efectos no es clara.

Se estudió a pacientes con SIRPA, en donde el manejo incluye altas concentraciones de oxígeno inspirado. Estos pacientes tienen riesgo de desarrollar y mantener lesión oxidativa en pulmones de forma continua. Datos preliminares indicaron que los niveles de glutatión en plasma y eritrocitos disminuyeron en pacientes con SIRPA, y que la administración de NAC aumentaron marcadamente la cisteína plasmática, así como glutatión en plasma y eritrocitos. Además la fisiología cardiopulmonar se afecta favorablemente, se observó mejoría del edema pulmonar, de la resistencia vascular pulmonar, de la distensibilidad estática, de la entrega de oxígeno, y del consumo de oxígeno (148).

Algunos estudios demostraron la eficacia de NAC al reducir el número de exacerbaciones de bronquitis crónica (59, 149), otros estudios han sido negativos (150). Estos datos contrastantes pueden ser por varios factores, incluyendo dosis bajas, características de pacientes, e irregularidad en la definición de una exacerbación de EPOC. El efecto de NAC en exacerbaciones de EPOC puede deberse a su propiedad mucolítica, debido al grupo tiol de NAC, y a sus propiedades reductoras y antioxidantes (54).

La NAC se observó que media alguna protección contra depresión en el transporte de moco, inducido por O₃ (61).

Existe la duda de que si la mejoría observada con la administración de NAC se debe a la prevención de antioxidantes inducidos por O₃, o al efecto mucolítico propio de la

molécula (61).

La actividad antioxidante de NAC, y las reacciones que involucran su grupo tiol mostraron efecto de prevención para mutación y cáncer. En la prevención primaria es posible proveer un doble abordaje. El primero es minimizar la exposición a mutágenos y carcinógenos conocidos. El segundo es por quimioprevención, el cual aspira a hacer al huésped más refractario a efectos patológicos de agentes a lo largo del periodo de latencia precedente a la aparición clínica del cáncer, el cual en humanos requiere años, o más frecuentemente, décadas. Las mutaciones se asocian con cáncer, con varias otras condiciones patológicas, y con envejecimiento. El cáncer sólo, "abrazo" cientos de enfermedades (92 categorías y 570 subcategorías de acuerdo a la IX Clasificación Internacional de Enfermedades) (151).

En algunos casos, los agentes quimiopreventivos se conoce que actúan por múltiples mecanismos y se espera que provean de mayor protección contra un grupo amplio de mutágenos y carcinógenos. Entre los ejemplos se encuentran a los amino tioles naturales como GSH, y sintéticos como NAC (151).

Uno de los principales mecanismos que previenen la citotoxicidad, genotoxicidad, e inicio de cáncer es inhibir la formación endógena de mutágenos, una forma de lograrlo es inhibir la reacción de nitrosación y bloquear sus productos (152). In vitro (153) se demostró que ácido ascórbico, GSH, y NAC fueron efectivos en inhibir mutagenicidad cuando se agregaron al inicio de la reacción entre nitrito y droga (famotidina/ ranitidina). Sin embargo, solo GSH y NAC fueron efectivas cuando se agregaron después de completar la reacción de nitrosación. El ácido ascórbico inhibió la reacción de nitrosación sin afectar sus productos, y los tioles también bloquean los derivados mutagénicos (154, 155). Los radicales libres de oxígeno son importantes en el proceso de carcinogénesis, especialmente en la etapa de promoción. Por éso los antioxidantes son inhibidores de carcinogénesis y de otras condiciones patológicas asociadas a mecanismos oxidativos. En estudios de genotoxicidad bacteriana, se demostró que la interacción entre NAC y H_2O_2 , involucró una reducción no enzimática de H_2O_2 y concomitante formación de disulfuro de NAC (156), con lo anterior se pierde la genotoxicidad de H_2O_2 (157).

En otro estudio (158), NAC inhibió la mutagenicidad de H_2O_2 y O_2^- de una manera dependiente de dosis, resultado similar se obtuvo con GSH.

Preparaciones hepáticas in vitro confirmaron las propiedades inhibitorias de NAC a

dosis altas, y demostraron que a dosis intermedias aumentan la mutagenicidad de productos promutagénicos administrados (155, 160). Por lo anterior, NAC estimula la activación metabólica para metabolitos mutagénicos, después éstos son bloqueados por las propiedades nucleofílicas de NAC. La activación metabólica y proceso de detoxificación están en un delicado equilibrio y es difícil influenciar estos mecanismos sin alterar la homeostasis intracelular (151).

En preparaciones hepáticas y pulmonares con NAC se demostró su capacidad como agente bloqueador al observar mayor capacidad para detoxificar mutágenos y actuando en forma directa (159).

GSH se ha usado como quimioprotector. Sin embargo, no atraviesa fácilmente la membrana celular, y su efectividad en la práctica clínica es muy limitada. La cisteína es esencial para la síntesis de GSH intracelular, pero su uso en humanos mostró efectos tóxicos, por lo anterior se han sintetizado conjugados sin la toxicidad mencionada, uno de ellos es NAC (160).

NAC es capaz de detoxificar electrófilos reactivos y radicales libres por reacciones de conjugación o reducción. Primero, reduce especies reactivas de oxígeno a otras menos reactivas. Segundo, la NAC se deacetila para formar cisteína para apoyar la síntesis de GSH. Experimentalmente también se demostró que NAC es capaz de estimular enzimas en el ciclo de glutatión (GSH peroxidasa, GSSG reductasa, GSH S-transferasa). La reparación de DNA también se estimula por NAC y GSH en hepatocitos cultivados y expuestos a radiación y carcinógenos. Experimentalmente se demostró que NAC inhibe la formación de aductos carcinógenos en DNA, que es uno de los primeros pasos de carcinogénesis (160). Pacientes tratados de cáncer de pulmón, o cabeza y cuello tienen significativo riesgo de desarrollar un tumor secundario. El Estudio Europeo de Quimioprevención con el apoyo de la Organización Europea para Investigación y Tratamiento de Cáncer (EORTC), ha seguido y tratado a pacientes potencialmente curados con uno de los siguientes esquemas: NAC (600 mg/día), retinol palmitato, o sin drogas, por un periodo de dos años. Se incluyeron más de 2600 individuos. Un análisis preliminar mostró que hubo buena tolerancia, solo 8% de las personas que recibieron NAC, y reportaron aumento de GSH plasmático, sufrieron efectos colaterales, los cuales se revierten al suspender el medicamento (160, 161) La cisteína y GSH se relacionan con la actividad del sistema inmune (162).

Se ha apreciado que las respuestas inmunes se pueden regular por péptidos similares a hormonas, como linfoquinas y citoquinas. Las funciones de linfocitos también se regulan por metabolitos de bajo peso molecular liberados por macrófagos u otras

células relevantes inmunológicamente. Uno de los inmunorreguladores investigados más completamente en este contexto es la cisteína (163).

Un enigma que emerge es que la activación y proliferación de células T requiere de una delicada acción orquestada de sustancias oxidantes como $O_2 \cdot$ y H_2O_2 por un lado, y de sustancias reductoras como cisteína y GSH, por el otro lado. Se observó efecto de NAC sobre la actividad de factores genéticos de transcripción (NFkB), a los cuales inactivan. Una aplicación clínica de este mecanismo de acción es la observación de que cisteína y NAC inhiben la replicación de HIV-1 en forma dependiente de dosis (164).

Con respecto a otras funciones de linfocito, la concentración extracelular de cisteína fue fundamental para conservar la concentración intracelular de GSH, viabilidad y síntesis de DNA en células T (163).

Los macrófagos son otras células que consumen cisteína, y liberan cantidades equivalentes en el espacio extracelular. La estimulación de macrófagos aumenta la cantidad de cisteína liberada.

La cisteína tiene una función reguladora similar a citoquinas y parecida al de hormonas (162). El glutamato inhibe el flujo de cisteína a macrófagos.

La cisteína y sus derivados pueden considerarse inmuno-reguladores en tres áreas principales: a) reconstrucción de un déficit establecido de cisteína (por ejemplo, infección por HIV-1); b) compensación de déficit de cisteína (por ejemplo, malignidad avanzada y c) potencializar el estado inmunológico en individuos sanos (por ejemplo, en programas de vacunación). El primero, a) esta bajo investigación clínica, y b) y c) en etapa experimental (162).

Un dato de interés respecto a SIRPA, es que se demostró que el tratamiento con NAC estimula el nivel intracelular de GSH en granulocitos sin significativo efecto sobre la liberación espontánea de radicales oxígeno o elastasa durante la fase temprana de SIRPA (183).

Pentoxifilina.

La pentoxifilina es una metilxantina, parecida a la aminofilina, inhibe la fosfodiesterasa y aumenta los niveles de AMP cíclico. Su principal uso es en pacientes con enfermedad vascular periférica. Sin embargo, tiene una variedad de propiedades adicionales que incluyen la capacidad de aumentar la deformabilidad del eritrocito, disminuye la

agregación de eritrocitos y plaquetas, disminuye la viscosidad sanguínea, disminuye los niveles plasmáticos de fibrinógeno, aumenta la fibrinólisis, disminuye la síntesis de prostaglandinas e inhibe la liberación de factor tumor necrosis (165). Por estas características mejora la oxigenación tisular, además puede mejorar el gasto cardíaco y disminuir la resistencia vascular. Aunque es débil broncodilatador, puede aumentar la capacidad al ejercicio en crónicos pulmonares. Esta acción se asocia con mejor saturación de oxígeno y un aumento reversible en la capacidad de difusión pulmonar. En animales se observó que la pentoxifilina puede inhibir procesos inflamatorios (166).

La pentoxifilina puede disminuir la agregación-adhesión de neutrófilos y mononucleares, también disminuye la producción de O_2^- y la liberación de lisosomas.

En estudios animales se demostró que atenúa la lesión pulmonar en respuesta a endotoxina, sepsis, FTN, e interleucina 2. No la previenen en animales sépticos neutropénicos, por lo que se cree que el mayor efecto es por atenuar la activación de neutrófilos. Probablemente es el resultado del efecto sobre la señal de transducción: un mediador interactúa con la membrana del neutrófilo que afecta ciertas vías intracelulares y a su vez inhibe la activación de neutrófilos y la generación de radicales libres de oxígeno. La lesión pulmonar aguda puede ser causada por factores celulares o humorales. En la mayoría de los casos, elementos celulares como neutrófilos y macrófagos son los más importantes; los humorales son radicales libres de oxígeno no derivados de neutrófilo, proteasas, metabolitos del ácido araquidónico, intermediarios de la Cascada de coagulación, como ácidos grasos. Además endotoxina o FTN pueden causar lesión en ausencia de neutrófilos (167).

Las proteasas pancreáticas (quimiotripsina) es otro mediador de lesión pulmonar aguda al estimular la producción de radicales libres de oxígeno desde leucocitos en el sistema pulmonar. Existen dos mecanismos diferentes para formar radicales libres de oxígeno por quimiotripsina: a) la activación de leucocitos causa la liberación de proteasas lisosomales y radicales de oxígeno; y b) por la conversión de XD a XO en el endotelio pulmonar. Una teoría del efecto de la pentoxifilina es que mantiene niveles elevados de AMPc en la célula endotelial y bloquea la contracción por actina-miosina, por lo tanto mantiene la integridad de la unión de células endoteliales. Otra posibilidad es que bloquea la conversión de XD a XO, y disminuye la formación de radicales libres (168).

In vitro se demostró la inhibición selectiva de las funciones de macrófagos alveolares con la administración de pentoxifilina. La producción de O_2^- se logró inhibir con concentraciones mayores de pentoxifilina que las requeridas para inhibir la quimiotaxis

de los macrófagos. Los efectos observados con pentoxifilina dependen en parte del estado previo de activación de las células estudiadas. Un efecto adverso a la administración de pentoxifilina es el riesgo de infecciones por bacterias y/o por hongos al inhibirse el reclutamiento de los macrófagos alveolares (166).

Alopurinol.

El alopurinol y su metabolito activo, oxipurinol, son estructuras análogas de hipoxantina, las cuales inhiben la producción de XO catalizada por urato, por medio de un mecanismo de acción de competencia.

El alopurinol se oxida a oxipurinol, lo que resulta en la producción de un O_2^- . El oxipurinol no se oxida en forma completa y bloquea la producción de más O_2^- (169, 122, 133). Otra propiedad del alopurinol es la de quelar radicales de O_2 (133).

El alopurinol previene el aumento en la circulación de peróxidos lipídicos, atenúa el edema en quemaduras, y previene inflamación pulmonar y peroxidación lipídica. La disminución del edema en quemaduras con la administración de alopurinol, indica que atenúa la liberación inicial de oxidantes al disminuir el flujo del tejido quemado, la presión hidrostática, o la magnitud de las alteraciones en la permeabilidad en los microvasos de la quemadura (133).

La capacidad del alopurinol se demostró al prevenir lesión pulmonar inducida por isquemia de extremidades inferiores, lo que sugiere que en este tipo de lesiones, XO es la principal fuente de radicales libres de oxígeno (122).

Ibuprofeno.

Ibuprofeno es un inhibidor de la ciclooxigenasa, también inhibe la liberación de oxidantes desde neutrófilos por un mecanismo no precisado aún. Después de quemaduras de piel, el ibuprofeno atenúa la peroxidación lipídica pulmonar y los cambios de la distensibilidad pulmonar.

El ibuprofeno probablemente protege a los pulmones por inhibir la liberación de oxidantes por los neutrófilos reclutados en el pulmón desde que la piel lesionada induce activación del complemento.

El ibuprofeno parece no tener efecto sobre la liberación de oxidantes desde la herida inicial, o en la liberación inicial de quimiotácticos, lo que es responsable en parte del edema de la quemadura. Una explicación alternativa para la protección pulmonar es

que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas disminuye la peroxidación lipídica en los pulmones.

El tratamiento previo a la lesión con ibuprofeno no previno la producción de prostanoïdes post-quemadura en animales (133).

Superóxido dismutasa / catalasa.

Una forma de mejorar la barrera antioxidante en lesiones pulmonares es la administración de antioxidantes exógenos. Uno de ellos es la superóxido dismutasa Cu^{++}/Zn^{++} recombinante humana (SODr). Esta molécula es similar a la natural que cataliza el metabolismo de $O_2^{\cdot-}$, producido por las células inflamatorias (170). La forma bovina es la disponible comercialmente y es equipotente a la SODr, pero su efectividad clínica está limitada por su vida media corta (6 minutos). Esta vida media se ha prolongado al unirla a IgA1, o por unirla a polímeros de polietilén-glicol, con lo que se logró vida media de hasta 40 hr, lo que también permite el transporte transmembrana en el endotelio. La incorporación de SOD en liposomas permite su liberación intracelular, y da vida media aproximada de 4 hr (169).

La principal aplicación de la SOD ha sido en isquemia de extremidades y en forma parenteral, Adrian Gillisen y colaboradores (170), aerolizaron SODr en un modelo animal, y concluyeron que es un potencial tratamiento para enfermedades pulmonares en humanos relacionadas a estrés por oxidantes y que se puede combinar con antioxidantes de H_2O_2 como catalasa para proveer mayor protección en enfermedades inflamatorias pulmonares. También argumentan un amplio margen de seguridad.

Catalasa también se encuentra disponible para administración exógena. El H_2O_2 generado por SOD es poco tóxico debido a su participación en la generación de radicales hidroxilo vía reacciones de Haber-Weiss y Fenton. La catalasa sirve para detoxificar H_2O_2 , por lo que frecuentemente asocia a SOD en estudios experimentales (169).

Manitol/albúmina.

Manitol es un quelante de radicales hidroxilos, sin embargo, solo se encuentra en el espacio extracelular (169).

El manitol protege a los riñones durante isquemia-reperfusión y reduce la lesión inducida por perfusión en el síndrome de Crush por antagonizar la paradoja de oxígeno. El efecto se debe a su acción diurética (171).

La albúmina tiene la capacidad de quelar hidroperóxidos lipídicos, aunque también se restringe al espacio extracelular (169).

Esteroides.

Harvey y colaboradores, estudiaron animales con SIRPA por *Pseudomona*, y demostraron que la administración de metilprednisolona e ibuprofen revirtió hipoxemia arterial, disminuyó edema pulmonar, e hipertensión pulmonar. Los resultados se consideraron como consecuencia de disminuir la producción de metabolitos como tromboxano y prostaglandinas. En un modelo similar, Kopolvic y colaboradores demostraron que la metilprednisolona mejoró la función cardiovascular pero no el edema pulmonar, ni la alteración del intercambio gaseoso. Modig y Borg demostraron que el tratamiento temprano con altas dosis de metilprednisolona en SIRPA inducido por endotoxemia previno hipertensión pulmonar, e hipoxemia arterial, particularmente cuando se administró la metilprednisolona antes de la infusión de endotoxina. Los mismos autores demostraron que la metilprednisolona contrarrestó la disminución en PaO₂ con un efecto ligero en disminuir los leucocitos circulantes. Osvaldo Chiare y colaboradores, observaron disminución en las plaquetas y leucocitos circulantes, así como en su reclutamiento en la microcirculación pulmonar, cuando la metilprednisolona se administró antes de zimozan. Cuando los esteroides se administran gran tiempo después del inicio de inflamación y ya ocurrió la agregación de granulocitos, entonces no habrá beneficio clínico. La metilprednisolona y otros esteroides son útiles sólo cuando se dan profilácticamente (172).

Los "azaroides", o 21-aminoesteroides, son una clase de esteroides desprovistos de actividad mineralocorticoide o glucocorticoide, y representados por el prototipo, U74006F, demostraron actividad de quelar O₂⁻ e hidroperóxidos lipídicos, por lo tanto inhiben la peroxidación lipídica catalizada por hierro, así como previenen la liberación de metabolitos del ácido araquidónico (169).

Deferoxamina.

La deferoxamina es un agente quelante con uso clínico ya demostrado; secuestra en forma efectiva Fe⁺³ desde su participación en la reacción de Haber-Weiss (169).

La deferoxamina es el único quelante de hierro disponible para su uso clínico, administrado en vía oral se inactiva, lo que condiciona su uso parenteral, además es costoso. Su seguridad es relativa cuando se administra a pacientes con sobrecarga de hierro. En pacientes sin sobrecarga de hierro, se observan reacciones adversas frecuentemente. Así como deferoxamina tiene afinidad para el hierro, también la tiene para iones de transición de otros metales como cobre y aluminio. La administración

intramuscular de deferoxamina disminuye la severidad de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina. En animales se demostró que previene la lesión pulmonar aguda que resulta de activación, del complemento por veneno de cobra. Otras enfermedades donde se demostró la utilidad de deferoxamina son: artritis reumatoide, toxicidad cardiaca por antraciclina, lesión por reperfusión, tumores sólidos, cáncer hematológico, malaria, insuficiencia renal, enfermedad de Alzheimer, mielofibrosis, esclerosis múltiple, lesión pulmonar inducida por drogas, enfermedad injerto contra huésped, rechazo de trasplante y preservación (173).

La deferoxamina desafortunadamente es tóxica dependiente de la dosis. La toxicidad puede prevenirse al conjugar deferoxamina con hidroxietil starch. El complejo resultante tiene una vida media mayor. Las defensas antioxidantes del huésped pueden aumentarse con componentes como oltipaz y ebselen. Oltipaz, es una ditiotiona, aumenta la reserva hepática de glutatión y glutatión reductasa, y confiere resistencia contra estrés oxidativo. Ebselen, es un componente selenoorgánico, actúa como glutatión peroxidasa mímico, y disminuye peróxido de hidrógeno e hidroperóxidos lipídicos en presencia de glutatión endógeno o exógeno (NAC). Ebselen también puede inhibir la respuesta oxidativa de granulocitos, probablemente por inhibición directa de NADPH oxidasa y proteinquinasa c (169).

Eritromicina.

Varios investigadores reportaron el efecto de eritromicina en las funciones inmunológicas de neutrófilos. En Japón, la eritromicina se usa en forma empírica para tratar bronquiectasia y bronquiolitis, las cuales se caracterizan por inflamación crónica de los bronquiolos respiratorios e infiltrado células inflamadas crónicamente. Anderson (174) reportó que la droga puede inhibir la generación de $O_2^{\cdot-}$ por neutrófilos expuestos a agentes estimuladores. La eritromicina puede inhibir la producción de $O_2^{\cdot-}$ de neutrófilos estimulados por agentes fagocitados in vivo e in vitro, el mecanismo de acción es por inhibir la actividad de NADPH oxidasa del neutrófilo (175).

Coenzima Q.

Recientemente ha aumentado el interés sobre la coenzima Q y sus formas reducidas, como un componente antioxidante que inhibe la peroxidación lipídica en sistemas y en membranas biológicas, hasta el momento hay debate al respecto del mecanismo responsable de la actividad antioxidante de las ubiquinonas. El mecanismo antioxidante para coenzima Q se demostró con la capacidad que tiene de reducir ferilmioglobina y metamioglobina a oximioglobina. Los primeros dos son agentes oxidantes capaces de promover oxidación de membranas celulares, el tercer componente no tiene capacidad oxidante (176).

CV-3988/WR-1065.

CV-3988 es un antagonista del factor activador de plaquetas (FAP), el cual genera radicales libres de oxígeno. En modelos experimentales de choque hemorrágico y por endotoxinas, disminuye la producción de PGE y TXB2. La inhibición de FAP afecta benéficamente los cambios fisiopatológicos de lesión pulmonar por inhalación de humo. El CV-3988 es útil en el tratamiento de tales lesiones, y un posible mecanismo de su efecto es la prevención o alteración la peroxidación lipídica (127).

WR-1065 es un agente radioprotector, que in vitro, demostró que protege a células de lesión por metabolitos intermedios de oxígeno. WR-1065 ha demostrado in vitro que protege células de lesión oxidativa inducida por H₂O₂. También previene el aumento de calcio citosólico. El presunto mecanismo para esta acción es el de inhibir la peroxidación lipídica de la membrana, debido a las propiedades de quelar radicales libres de oxígeno. A dosis altas se observó toxicidad celular (109).

Anticuerpos monoclonales.

Anticuerpos monoclonales desarrollados contra NADPH oxidasa, bloquean hasta el 90% de la actividad de NADPH, e inhiben la amplificación secundaria de lesión por neutrófilos activados. Otros anticuerpos son contra complejos de CD11/CD18 los cuales median la adhesión de neutrófilos al endotelio, y con ello se disminuye la lesión por reperfusión en varios modelos experimentales, y sugieren que el efecto benéfico es por interrumpir la cascada de radicales libres en algún nivel (169).

Selenio.

Se es una parte integral de glutatión peroxidasa, la cual protege contra lesión por oxidantes, al catalizar la reducción de H₂O₂ a H₂O y de hidroperóxidos lipídicos a hidroxilácidos no tóxicos. En el estrés oxidativo asociado a enfermedades críticas, el Se se distribuye desde la reserva plasmática a tejidos. El Se se incorpora en las proteínas tisulares como un análogo, de metionina y cisteína. Probablemente el Se se vuelve disponible después de que los selenoaminoácidos son catabolizados. No se conoce otra reserva de Se. Las concentraciones plasmáticas bajas de selenio en lesiones agudas son comunes. La baja disponibilidad de Se puede contribuir en parte a lesión secundaria a oxidantes en lesiones críticas. Por lo anterior debe indicarse suplemento de Se antes que se desarrolle un déficit corporal total, en enfermedades como SIRPA (108).

Vitamina E.

La vitamina E ha demostrado que es un importante determinante de la susceptibilidad pulmonar a lesión por varios oxidantes como paraquat. En SIRPA se observan niveles

bajos de vitamina E en plasma. Estos niveles reflejan mayor consumo de vitamina E por células del parénquima pulmonar, principalmente por macrófagos alveolares. La capacidad de vitamina E para prevenir citotoxicidad mediada por oxidantes sugiere la necesidad de su administración parenteral en pacientes críticos. Esto puede retrasar el inicio de falla respiratoria aguda (106).

Vitamina A.

Los carotenoides y retinoides, se propusieron como agentes que pueden prevenir cáncer de pulmón y enfermedad cardiovascular. Después de un promedio de 4 años de suplemento con betacarotenoides y vitamina A, no se observó beneficio en la incidencia de cáncer pulmonar, ni sobre el riesgo de muerte por cáncer pulmonar, o por enfermedad cardiovascular, así como tampoco en fumadores expuestos a asbesto; y en cambio puede tener efectos adversos (189).

N-2 mercaptopropionilglicina.

Es un antioxidante sintético diseñado con objetivos específicos, como el ingreso rápido a la célula y localización en membrana celular o en el citosol.

El N-2-mercaptopropionilglicina es un quelante de radicales basado en un grupo tiol, el cual se ha utilizado en pacientes sometidos a radiación. Ha demostrado que reduce proteínas y oxida sulfidrilos en lesión por reperfusión a nivel pulmonar y miocárdico (177).

Otros antioxidantes.

Un grupo de inhibidores de peroxidación lipídica son las triterpinas. Trolox es un análogo de vitamina E, el cual es hidro y liposoluble, y su propiedad es como quelante.

La fructosa difosfato demostró que tiene un efecto protector en tejidos reperfundidos, si se administra antes de la reoxigenación, probablemente el mantener adecuadas concentraciones de GSH.

El anestésico -hidroxibutirato protege de lesiones por radiación y reperfusión. (177).

La producción de especies reactivas de oxígeno por macrófagos alveolares se disminuyó después de exposición in vitro a perfluorooctilbromuro. Lo anterior puede mediar la menor respuesta inflamatoria en pulmones de animales tratados con perfluorocarbono líquido (178).

CONCLUSIONES

Actualmente contamos con múltiple información y estudios, tanto clínicos como experimentales a cerca de los metabolitos intermedios de oxígeno, y de oxidantes/antioxidantes. A pesar de ello, existen opiniones contradictorias y confusión con respecto a la utilidad de algunos medicamentos propuestos como quelantes o antioxidantes.

Este trabajo resume lo más relevante de estudios de aplicación clínica y con enfoque a enfermedades del sistema respiratorio del adulto, debido a la susceptibilidad de ser agredido y lesionado en forma aguda y/o crónica por múltiples agentes, desde poluentes que cada día son más, hasta gérmenes, y/o causas externas a pulmón.

Se acepta que muchas enfermedades respiratorias son mediadas al menos en parte por oxidantes, los cuales causan lesiones de diferentes grados y que pueden ser reversibles en algún momento, así como pueden condicionar alteraciones que llevan a malignidad y también pueden ser fulminantes. Los oxidantes desencadenan múltiples vías de lesión en forma directa y estimulan otros mediadores potenciales de mayor lesión.

En Medicina Crítica se usan agentes con propiedades antioxidantes, que también tienen la característica de ser pro-oxidantes y entonces es importante conocer los probables efectos adversos que pueden presentarse y que en otras condiciones diferentes pueden ser benéficos.

El propósito de los antioxidantes es restablecer el desequilibrio oxidante/antioxidante que se dió en el proceso de enfermedad, el cual es tan delicado que un intento por mejorarlo podemos agravarlo; se han propuesto manejos combinados buscando diferentes mecanismos de acción para controlar la "explosión oxidativa", y los resultados también son variables.

La información científica al momento es clara, en el aspecto de que hacen falta más pruebas clínicas para poder maximizar la utilidad de los antioxidantes y que el futuro es conocer mejor el comportamiento de los oxidantes, para proporcionar el antioxidante específico y disminuir el riesgo de que se afecten otras vías metabólicas y/o de defensa.

Por el momento, debemos ser cautelosos en el manejo del paciente crítico con estrés oxidativo y apoyarnos en la fisiopatología de la enfermedad para administrar algún antioxidante y evitar la de prooxidantes.

BIBLIOGRAFIA

1. Schraufstatter IU, Cochrane CG. Oxidants: types sources, and mechanisms of injury. In: Crystal RG, West JB, eds. The lung. Scientific foundations. New York: Raven Press, 1991: 1803-10.
2. Warren JS, Johnson KJ, Ward PA. Consequences of oxidant injury. In: Crystal RG, West JB, eds. The lung. Scientific foundations. New York: Raven Press, 1991: 1829-38.
3. Cross CE, Halliwell B. Biological consequences of general environmental contaminants In: Crystal RG, West JB, eds. The lung. Scientific foundation. New York: Raven Press, 1991: 1975-80.
4. Church DF, Pryor WA. The oxidative stress placed on the lung by cigarette smoke. In: Crystal RG, West JB, eds. The lung. Scientific foundations. New York: Raven Press, 1991: 1975-80.
5. Parsons PE, Worthen GS, Henson PM. Injury from inflammatory cells. In: Crystal RG, West JB, eds. The lung. Scientific foundations. New York: Raven Press, 1991:1981-92.
6. Martin WJ II. Injury from drugs. In: Crystal RG, West JB, eds. The lung. Scientific foundations. New York: Raven Press, 1991: 1993-2002.
7. Heffner JE, Repine JE. Antioxidants and the lung. In: Crystal RG, West JB, eds. The lung. Scientific foundations. New York: Raven Press, 1991:1811-20.
8. Davis WB, Pacht ER. Extracellular antioxidant defenses. In: Crystal RG, West JB, eds. The lung. Scientific foundations. New York: Raven Press, 1991:1821-8.
9. Weibel ER. Design of airway and blood vassels considered as branching tress. In: Crystal Rg, West JB, eds. The lung. Scientific foundations. New York: Raven Press, 1991: 711-20.
10. Weibel ER. Design and morphometry of the pulmonary gas exchanger. In: Crystal RG, West JB, eds. The lung. Scientific foundations. New York: Raven Press, 1991: 711-20.
11. Crystal RG. Alveolar macrophages. In: Crystal RG, west JB, eds. The lung. Scientific foundations. New York: Raven Press, 1991: 553-64.
12. Abramsom SL, Malech HL, Gallin JI. Neutrophils. In: Crystal RG, West JB, eds. The lung. Scientific foundations. New York: Raven Press, 1991: 553-64
13. Crystal RG, Ferrans VJ, Basset F. Bilogic basis of pulmonary fibrosis. In: Crystal RG, West JB, eds. The lung. Scientific foundations. New York: Raven Press, 1991: 2031-46.

14. Rom WN, Crystal RG. Consequences of chronic inorganic dust exposure. In: Crystal RG, West JB, eds. *The lung. Scientific foundations*. New York: Raven Press, 1991: 1885-98.
15. Spragg RG, Smith RM. Biology of acute lung injury. In: Crystal RG, West JB, eds. *The lung. Scientific foundations*. New York: Raven Press, 1991: 2003-18.
16. Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance A, Keogh BA. Interstitial lung disease of unknown cause: disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N Engl J Med* 1984; 310: 154-166, 235-44.
17. Crystal RG, Gadek JE, Ferrans VJ, Fulmer JD, Line BR, Hunninghake GW. Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging, and therapy. *Am J Med* 1981; 70: 542-68.
18. Cantin A, Crystal RG. Oxidants, antioxidants and the pathogenesis of emphysema. *Eur J Respir Dis* 1985; 66 (suppl 139): 7-17.
19. Hubbard RC, Ogushi F, Fells GA, Cantin AM, Courtney M, Crystal RG. Oxidants spontaneously released by alveolar macrophages of cigarette smokers can inactivate the active site of 1-antitrypsin, rendering it ineffective as an inhibitor of neutrophil elastase. *J Clin Invest* 1987; 80: 1289-95
20. Ronald G. Crystal. Oxidants and respiratory tract epithelial injury: pathogenesis and strategies for therapeutic intervention. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 3C): 39S-94S.
21. Plopper CG, Hyde DM, Buckpitt AR. Clara cells. In: Crystal RG, West JB, eds. *The lung. Scientific foundations*. New York: Raven Press, 1991: 215-28.
22. Schneeberger EE. Alveolar type I cells. In: Crystal RG, West JB, eds. *The lung. Scientific foundations*. New York: Raven Press, 1991: 235-46.
23. Mason RJ, Williams MC. Alveolar type II cells. In: Crystal RG, West JB, eds. *The lung. Scientific foundations*. New York: Raven Press, 1991: 235-46.
24. Rennard SI, Basset G, Lecossier d, O'Donnell KM, Martin PG, Crystal RG. Estimation of the apparent volume of epithelial lining fluid recovered by bronchoalveolar lavage using urea as an endogenous marker of dilution. *J Appl Physiol* 1986; 60: 532-8.
25. Clarke SW, Pavia D. Mucocilliary clearance. In: Crystal RG, West JB, eds. *The lung. Scientific foundations*. New York: Raven Press, 1991: 1845-60.
26. Hunninghake GW, Gadek JE, Kawanami O, Ferrans VJ, Crystal RG. Inflammatory in immune processes in the human lung in health and disease: evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am J Pathol* 1979; 97: 149-206.

27. Hawgood S. Surfactant: composition, structure, and metabolism. In: Crystal RG, West JB, eds. *The lung*. Scientific foundations. New York: Raven Press, 1991: 247-62.
28. Vogelmeier C, Hubbard RC, Fells GA, et al. Anti-neutrophil elastase defense of the normal human respiratory epithelial surface provided by the secretory leukoprotease inhibitor. *J Clin Invest* 1991; 87: 442-8.
29. Saltini C, Hance AJ, Ferrans VJ, Basset F, Bitterman PB, Crystal RG. Accurate quantification of cells recovered by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 650-8.
30. Murdery JL, Samet JM. General environment. Antioxidant macromolecules in the epithelial lining fluid of the normal human lower respiratory tract. *J Clin Invest* 1990; 86: 962-71.
31. Cantin A, North SL, Fells GA, Hubbard RC, Crystal RG. Antioxidant macromolecules in the epithelial lining fluid of the normal human lower respiratory tract. *J Clin Invest* 1990; 86: 962-71.
32. Cantin A, North SL, Hubbard RC, Crystal RG. Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione. *J Appl Physiol* 1987; 63: 152-7.
33. Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction: accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 833-8.
34. Jaffe HA, Buhl R, Bosok Z, Trapnell B, Crystal RG. Activated alveolar macrophages express increased levels of cytochrome b 245 heavy chain mRNA transcripts correlating with enhanced capacity to release oxidants. *Clin Res* 1989; 37: 477 A.
35. Ogushi F, Hubbard R, Fells G, Crystal RG. Risk factors for emphysema: cigarette smoking is associated with a reduction in the association rate constant of lung 1-antitrypsin for neutrophil elastase. *J Clin Invest* 1991; 87: 1060-5.
36. Tribble DL, Giuliano LJ, Fortmann SP. Reduced plasma ascorbic acid concentrations in nonsmokers regularly exposed to environmental tobacco smoke. *Am J Clin Nutr* 1993; 58 (6): 886-90.
37. Riley DJ, Kerr JS. Oxidant injury of the extra-cellular matrix-potential role in the pathogenesis of pulmonary emphysema. *Lung* 1985; 163: 1-13.
38. Johnson D, Travis J. The oxidative inactivation of human alpha 1- proteinase inhibitor by gas phase cigarette smoke. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122: 676-81.
39. Minty BD, Jordan C, Jones JG. Rapid improvement in abnormal pulmonary epithelial permeability after stopping cigarettes. *Br Med J* 1981; 282: 1183-6.

40. Janoff A. Elastases and emphysema: current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 417-33.
41. Wewers SM. Pathogenesis of emphysema. Assessment of basic science concepts through clinical investigations. *Chest* 1989; 95: 190-5.
42. Hoidal JR, Fox RB, Le Marbe PH, Perri R, Repine JE. Altered oxidative metabolic responses in vitro, of alveolar macrophages from asymptomatic cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 85-9.
43. Smith SF, Guz A, Cooke NT, Burton GH, Tetley TD. Extracellular elastolytic activity in human lung lavage: a comparative study between smokers and non smokers. *Clin Sci* 1985; 69: 17-27.
44. Church T, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1985; 64: 111-26.
45. Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction: accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 833-8.
46. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of anti-oxidant defense. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 532-54.
47. Taylor JC, Madison R, Kosinska D. Is antioxidant deficiency related to chronic obstructive pulmonary disease? *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 285-9.
48. Pacht ER, Kaseki H, Mohammed JR, Cornwell DG, Davis WB. Deficiency of vit E in the alveolar fluid of cigarette smokers. Influence on macrophage cytotoxicity. *J Clin Invest* 1986; 77: 789-96.
49. McCluster K, Hoidal J. Selective increase of antioxidant enzyme activity in the alveolar macrophages from cigarette smokers and smoke exposed hamsters. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 678-82.
50. Moldeus P, Bergren M, Grafstrom R. N-acetylcysteine protection against the toxicity of cigarette smoke condensates in various tissues and cells in vivo. *Eur J Respir Dis* 1985; 66 (suppl 139): 123-9.
51. Cantin AM, North SL, Hubbard RC, Crystal RG. Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathion. *J Appl Physiol* 1987; 63: 152-7.
52. MacNee W, Selby C. Neutrophil kinetics in the lungs. *Clin Sci* 1990; 79: 97-107.

53. Yoder MC, Checkley LL, Giger V et al. Pulmonary microcirculatory kinetics of neutrophils deficient in leukocyte adhesion-promoting-glycoproteins. *J. Appl Physiol* 1990; 69: 207-13.
54. William MacNee, MME Bridgeman, M Marsden, E Drost, S Lannan, C Selby. The effects of N-Acetylcysteine and glutathione on smoke-induced changes in lung phagocytes and epithelial cells. *Am J Med* 1991; 91(suppl 3C): 60S-6S.
55. MacNee W, Wiggs B, Belzberg AS, Hogg JC. The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs. *N Eng J Med* 1989; 321: 924-8.
56. Chien S, Schmid-Schonbein GW, Sung K-LP, Schmalzer EA, Skalak R. Viscoelastic properties of leukocytes. In: Meiselman HJ, Lichtman MA, LeCelle PL, eds. *White cell mechanics: basic science and clinical aspects*. New York: Alan R Liss, 1984: 19-51.
57. Drost EM, Selby C, MacNee W. A model of action of cigarette smoke on intravascular neutrophils in the lungs: mechanisms of injury and protection. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: A 640.
58. Brown GM, Drost E, Lannan S, Donaldson K, MacNee W. Reduction of the proteolytic activity of neutrophils by exposure to cigarette smoke in vitro. *Exp Lung Res* (in press).
59. Bowman R, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral N-acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis. *Eur Resp J* 198;64: 405-15.
60. Allegra L, Abraham WM, Chapman GA, Wanner A. Targets of allergic airway challenge and tracheobronchial irritation with ozone in an animal model. *Eur J Respir Dis* 1983; 126 (suppl 126): 45-52.
61. Lee LJ, Bleckner ER, Nadel JA. Effect of ozone on bronchomotor response to inhaled histamine aerosol in dogs. *J Appl Physiol* 1977; 43: 626-31.
62. Holtzman MJ, Cunningham JH, Sheller JF, Irsigler GB, Nadel JA, Boushey HA. Effect of ozone on bronchial reactivity in atopic and non-atopic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 1059-67.
63. O'Byrne PM, Walters EH, Gold BD, et al. Neutrophil depletion inhibits airway hyperresponsiveness induced by ozone exposure. *Am Rev Respir Dis* 1984; 13G: 214-9.
64. O'Byrne PM, Walters EH, Aizawa H, Fabbri LM, Holtzman MJ, Nadel JA. Indomethacin inhibits the airway hyperresponsiveness but not the neutrophil in flux induced by ozone in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 220-4.
65. Perruchoud AP, Phipps RJ, Sielczak M, Abraham WM. Auswirkungen der luftverschmutzung auf die lungenfunktion. *Ther Umsch* 1985; 42: 126-31.

66. Kenoyer JL, Phalen RF, Davis JR. Particle clearance from respiratory tract as a test of toxicity. *Exp Lung Res* 1981; 2: 111-20.
67. Abraham WM, Allegra L, Phipps RJ. Pollutant-induced airway abnormalities. *Eur J Respir Dis* 1986; 69 (suppl 146): 117-27.
68. Hazbun ME, Hamilton R, Holian A, Eschenbacher WL. Ozone-induced increases in substance P and 8-epi-prostaglandin F2 alpha in the airways of human subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9(5): 568-72.
69. Kawanami O, Ferrans VJ, Crystal RG. Structure of alveolar epithelial cells in patients with fibrotic lung disorders. *Lab Invest* 1982; 46: 39-53.
70. Cantin AM, North SL, Fells GA, Hubbard RC, Crystal RG. Oxidant mediated epithelial cell injury in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1987; 79: 1665-75.
71. Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 370-2.
72. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B-S, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
73. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B-S, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-73.
74. Kerem B-S, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
75. Anderson MP, Rich DP, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Generation of cAMP activated chloride currents by expression of CFTR. *Science* 1991; 251: 679-82.
76. Roum JH, Buhl R, McElvaney N, et al. In vitro evaluation of the ability of glutathione to suppress the inflammatory cell derived oxidant burden in respiratory epithelial lining fluid of individuals with cystic fibrosis. *Clin Res* 1990; 38: 44-50.
77. Roum JH, Buhl R, McElvaney NG, et al. Cystic fibrosis is characterized by marked reduction in glutathione level in pulmonary epithelial lining fluid. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: A 87.
78. Holroyd KJ, Crystal RG. Deficiency in host defense. In: Crystal RG, West JB. *The lung. Scientific foundations*. New York: Raven Press, 1991: 1913-24.

79. Wells F, Kirby M, Buhl L, et al. Upregulation of HLA Class II expression of alveolar macrophages of individuals with the pre-AIDS seropositive state. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: A527.
80. Mastrangeli A, Buhl R, Jaffe HA, et al. Alveolar macrophages in the asymptomatic HIV-seropositive state: evidence for in vivo activation not directed toward host defense. *Clin Res* 1990; 38: 558A.
81. Roederer M, Staal FJT, Raju PA, Ela SW, Herzenberg LA. Cytokine-stimulated human immunodeficiency virus replication is inhibited by N-acetylcysteine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4884-8.
82. Mihm S, Droge W. Intracellular glutathione level controls DNA-binding activity of NF B-like proteins. *Sixth International Conference on AIDS, San Francisco 1990*; p 331.
83. Buhl R, Holroyd K, Borok Z, et al. Reversal of the glutathione deficiency in the lower respiratory tract of HIV-seropositive individuals by glutathione aerosol therapy. *Clin Res* 1990; 38: 596 A.
84. Holroyd KJ, Bul R, Borok Z, Roum JH, et al. Correction of glutathione deficiency in the lower respiratory tract of HIV seropositive individuals by glutathione aerosol treatment. *Thorax* 1993; 48 (10): 985-9.
85. Eck HP, Gmunder H, Hartmann M, Petzoldt D. Low concentrations of acid-soluble thiol (cysteine) in blood plasmas of HIV-1-infected patients. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1989; 370: 101-108.
86. Wu J, Levy E, Black PH. Mercaptoethanol and N-acetylcysteine enhance T-cell colony formation in AIDS and ARC. *Clin Exp Immunol* 1989; 77: 7-10.
87. Roederer M, Staal FJT, Raju PA, Ela WS, Herzenberg LA. Cytokine-stimulated human immunodeficiency virus replication is inhibited by N-acetylcysteine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4884-88.
88. Resinger EC, Kern P, Ernst M, et al. Inhibition of HIV progression by dithiocarb. *Lancet* 1990; 1: 679-82.
89. Cougerot-Pocidallo MA, Levacher M. Glutathione and HIV infection. *Lancet* 1990; I: 234.
90. Dupuy JM, Revillard JP, Hersh EM, Habib RE, Caraux J. Glutathione and HIV infection. *Lancet* 1990; 1: 234-235.
91. Javier JJ, Fodyce-Baum MK, Beach RS, Gavancho M, Cabrejos C, Mantero-Atienza E. Antioxidant micronutrients and immune function in HIV-1 infection. *FASEB Proc*. 1990; 4: A 940.

92. Dworkin BM, Rosenthal WS, Wormser GP, Weiss L. Selenium deficiency in the acquired immune deficiency syndrome. *J Parenter Ent Nutr* 1986; 10: 905-07.
93. Wong GHW, McHugh TM, Stiles DP, Goeddel DV. HIV-infected cells are more susceptible than uninfected cells to killing by irradiation, heat, or tumor necrosis factor. In: *Antioxidants and degenerative diseases. Program and abstracts of a conference held January 1990; University of California at Berkeley.*
94. Cogu SR, Beckman BS, Rangan SRS, Agrawal KC. Increased therapeutic efficiency of zidovudine in combination with vitamin E. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165:401-7.
95. Marie C, Michele M, Marie D, et al. Oxidative metabolism of circulating granulocytes in adult respiratory distress syndrome. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 3C): 72S-78S.
96. Pepe PE, Potkin RT, Holtman-Reus D, Hudson LD, Carico CJ. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1982;144:124-30.
97. Thommasen HV. The role of polymorphonuclear leukocytes in the pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Invest Med* 1985; 8:185-94.
98. Babior BS. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes. *N Engl J Med*; 1978; 298: 659-68.
99. Van Epps DE, Garcia ML. Enhancement of neutrophil function as a result of prior exposure to chemotactic factor. *J Clin Invest* 1980; 66: 167-75.
100. Robbins RA, Russ WD, Rasmussen JK, Clayton MM. Activation of the complement system in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:651-8.
101. Duchateau J, Haas M, Schreyen H, et al. Complement activation in patients at risk of developing adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 1058-64.
102. Bertrand Y. Oxygen free radicals and lipid peroxidation in adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1985; 11: 56.
103. Taylor AE, Martin DJ, Townsley MI. Oxygen radicals and pulmonary edema. In: *The Pulmonary Circulation and Acute Lung Injury.* Said SI(Ed). Mount Kisco, NY, Futura Publishing, 1985: 307-20.
104. Brigham KL. Mechanism of lung injury. *Clin Chest Med* 1982; 3: 9.
105. Tappel AL. Vitamin E and free radical peroxidation of lipids. *Ann NY Acad Sci* 1980; 4: 12.

106. Christian Richard, Frederique Lemonnier, et al. Vitamin E deficiency and lipoperoxidation during adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1990;1:4-9.
107. Bertrand Y, Artoisenet A, Allard B, et al. Lipid peroxidation and alphatocopherol during an acute respiratory failure after near drowning. *Intensive Care Med* 1985; 11: 65.
108. Hawker FH, Stewart PM, Snitch PJ. Effects of acute illness on selenium homeostasis. *Crit Care Med* 1990; 4: 442-46.
109. Jolliet P, Polla B, Donath A, Slosman D. Early hydrogen peroxide-induced pulmonary endothelial cell dysfunction: Detection and prevention. *Crit Care Med* 1994; 1: 157-62.
110. Anner H, Kaufman Jr RO, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pulmonary hypertension and leukosequestration after lower torso ischemia. *Ann Surg* 1987; 206: 642-8.
111. Klausner JM, Anner H, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Leg ischemia induced lung permeability requires thromboxane A2 and neutrophils. *Fed Proc* 1987; 46: 99 S.
112. Tate RM, Repine JE. Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome: state of the art. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 552-9.
113. Perkowski SZ, Havill AM, Flynn JT. Role of intrapulmonary release of eicosanoids and superoxide anion as mediators of pulmonary dysfunction and endothelial injury in sheep with intermittent complement activation. *Circ Res* 1983; 53: 574-83.
114. Brigham KL, Meyrick B. Endotoxin and lung injury. State of the art. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 913-27.
115. Johnson A, Perlman MB, Blumenstock FA, Malik AB. Superoxide dismutase prevents the thrombin-induced increase in lung vascular permeability. Role of superoxide in mediating the alterations in lung fluid balance. *Circ Res* 1986; 59: 405-15.
116. Repine JE. Pulmonary oxygen toxicity: current assessment of the contributions of oxygen metabolites and neutrophils. In Taylor AE, Matalon S, Ward PA, eds. *Physiology of oxygen radicals*. Bethesda: Am Physiological Society, 1986: 119-29.
117. Beckman JS, Freeman BA. Antioxidant enzymes as mechanism to probes of oxygen toxicity. In: Taylor AE, Matalon S, Ward PA, eds. *Physiology of oxyge radicals*. Bethesda: Am Physiological Society, 1986: 39-53.
118. Kontos HA, Wei EP, Ellis EF, et al. Appearance of superoxide anion radical in cerebral extracellular space during increased prostaglandin synthesis in cats. *Circ Res* 1985; 57: 142-51.

119. Panganamala RV, Sharma HM, Heikkila RE, Geer JC, Cronwell DG. Role of hydroxyl radical scavengers dimethylsulfoxide, alcohols and methionol in the inhibition of prostaglandin biosynthesis. *Prostaglandins* 1976; 2: 599-607.
120. Kaufman Jr RP, Klausner JM, Anner H, et al. Inhibition of thromboxane synthesis by free radical scavengers. *J Trauma* 1988; 28: 458-64.
121. Welles SL, Shepro D, Hechtman HB. Eicosanoids modulation of stress fibers in cultured bovine endothelial cells. *Inflammation* 1985; 9: 439-50.
122. Klausner JM, Paterson IS, Kobzik L, et al. Oxygen free radicals mediate ischemia-induced lung injury. *Surgery* 1989; 2: 192-99.
123. Simpson PJ, Mickelson Jk, Luchessi BR. Free radical scavengers in myocardial ischemia. *Fed Proc* 1987; 46: 2413-21.
124. Korthuis RJ, Granger DN. Ischemia-reperfusion injury: role of oxygen derived free radicals. In: Taylor AE, Matalon S, Ward PA, eds. *Physiology of oxygen radicals*. Bethesda: Am Physiological Society, 1986: 217-49.
125. Nelson K, Herndon B, Reisz G. Pulmonary effects of ischemic limb reperfusion: evidence for a role for oxygen-derived radicals. *Crit Care Med* 1991; 3: 360-63.
126. Goldman G, Welbourn R, Klausner J, Kobzik L, et al. Mast cells and leukotrienes mediate neutrophil sequestration and lung edema after remote ischemia in rodents. *Surgery* 1992; 112; 3: 578-86.
127. Ikeuchi I, Sakano T, Sanchez J, Mason A, Pruitt B. The effects of platelet-activating factor (PAF) antagonist (CV-3988) on smoke inhalation injury in an ovine model. *J Trauma* 1992; 32; .3: 344-50.
128. Demling R, Picard L, Campbell C, Lalonde C. Relationship of burn-induced lung lipid peroxidation on the degree of injury after smoke inhalation and a body burn. *Crit Care Med* 1993; 21; 12: 1935-43.
129. Demling RH, LaLonde C: Early post burn lipid peroxidation: Effect of ibuprofen and allopurinol. *Surgery* 1990; 107: 85-90.
130. Demling R, LaLonde C: Moderate smoke inhalation produces decreased oxygen delivery, increased oxygen demands, and systemic but not lung parenchymal lipid peroxidation. *Surgery* 1990; 108: 344-52.
131. Halliwell B, Gutteridge J: Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet* 1985; i: 1396-1397.

132. Thompson P, Herndon D, Traber DL, et al. Effect on mortality of inhalation injury. *J Trauma* 1986; 26: 163-68.
133. Moorhouse C, Grootveld M, Halliwell B, et al. Allopurinol and oxypurinol are hydroxyl radical scavengers. *FEBS Lett* 1987; 213: 23-8.
134. Loebl E, Baxter C, Curreri W. The mechanism of erythrocyte destruction in the early post burn period. *Ann Surg* 1973; 178: 681-6.
135. Forman HJ, Fisher AB: Antioxidant defenses. In: *Oxygen and living processes an interdisciplinary approach*. Gilbert DL (ed). New York, Springer-Verlag, 1981: 235-249.
136. Buhl R, Voigelmeyer C, Crittenden M, et al. Augmentation of reduced glutathione levels in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract by direct aerosol administration of glutathione. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4063-7.
137. Borok Z, Buhl R, Grimes G, et al. Glutathione aerosol therapy to suppress the burden of oxidants on the alveolar epithelial surface in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 1991; 338: 215-6.
138. Bernard GR, Brigham KL. Increased lung vascular permeability: mediators and therapies. In: Shoemaker W, ed. *Textbook of critical care medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1989: 1049-54.
139. Gordon R Bernard. N-acetylcysteine in experimental and clinical acute lung injury. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 3): 54S-59S.
140. Coleman MD, Breckenridge AM, Park BK. Bioactivation of dapsone to a cytotoxic metabolite by human hepatic microsomal enzymes. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 89-95.
141. Corgreave IA, Moldues P: Lung protection by thiol-containing antioxidants *Bull Eur Pathophysiol Respir* 1987; 23: 275-7.
142. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 593-7.
143. Ueno O, Lee LN, Wagner PD. Effect of N-acetylcysteine on gas exchange after methacholine challenge and isoprenaline. *Eur Respir J* 1990; 2: 238-46.
144. Modig J, Sandin R. Haematological, physiological and survival data in a porcine model of adult respiratory distress syndrome induced by endotoxemia. *Acta Chir Scand* 1988; 154: 169-77.
145. Corgreave IA, Eklund A, Larsson K, Moldews PW. No penetration of orally administered N-acetylcysteine into bronchoalveolar lavage fluid. *Eur J Respir Dis* 1987; 70: 73-7.

146. Burgunder JM, Varriale A, Lauterburg BH. Effect of N-acetylcysteine on plasma cysteine and glutathione following paracetamol. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 127-31.
147. Eklund A, Eriksson O, Hakansson L, et al. Oral N-acetylcysteine reduces selected humoral markers of inflammatory cell activity in BAL fluid from healthy smokers: correlation to effects on cellular variables. *Eur Respir* 1988; 1: 832-8.
148. Bernard GR, Swindell BB, Meredith MJ, Carroll FE, Higgins SB. Glutathione repletion by N-acetylcysteine in patients with the adult respiratory distress syndrome (abst). *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: A221.
149. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long term treatment with N-acetylcysteine controlled release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988; 1: 351-5.
150. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985; 40: 832-5.
151. De Flora S, Izzoti A, D'Agostini F, Cesarone CF. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 3C): 122-130.
152. Bartsch H, Ohshima H, Pignatelli B. Inhibitors of endogenous nitrosation. Mechanisms and implications in human cancer prevention. *Mutat Res* 1988; 202: 307-24.
153. De Flora S, Cesarone CF, Bennicelli C, et al. Antigenotoxic and anticarcinogenic effects of thiols. In vitro inhibition of the mutagenicity of drug nitrosation products and protection of rat liver ADP-ribosyl transferase activity. In: Feo F, Pani P, Columbano A, Garcea R, eds. *Chemical carcinogenesis: models and mechanisms*. New York: Plenum Press, 1988:75-86.
154. De Flora S, Bennicelli C, Zancacchi P, Camoirano A, Morelli A, De Flora A. In vitro effects of N-acetylcysteine on the mutagenicity of direct-acting compounds and procarcinogens. *Carcinogenesis* 1984; 5:505-10.
155. De Flora S, Bennicelli C, Serra D, Izzotti A, Cesarone CF. Role of glutathione and N-acetylcysteine as inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. In Friedman M, ed. *Absorption and utilization of amino acids*. Vol III. Boca Raton, FL: CRC Press, 1989:19-53.
156. Moldeus P, Cotgreave IA, Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. *Respiration* 1986; 50:31-42.
157. De Flora S. Detoxification of genotoxic compounds as a threshold mechanism limiting their carcinogenicity. *Toxicol Pathol* 1984; 12:337-43.

158. De Flora S, Bennicelli C, Znacchi P, D'Agostini F, Camoirano A. Mutagenicity of active oxygen species in bacteria and its enzymatic or chemical inhibition. *Mutat res* 1989; 214: 153-8.
159. De Flora S, Bennicelli C, Camoirano A, et al. In vivo effects of N-acetylcysteine on glutathione metabolism and on the biotransformation of cercinogenic and/or mutagenic compounds. *Carcinogenesis* 1985; 6:1735-45.
160. Nico van Zandwijk. N-acetylcysteine for lung cancer prevention. *Chest* 1995; 107; 5: 1437-1441.
161. Snow GB, De Vries N, Van Zandwijk N, Pinedo HM. Second primary cancers in the lung in head and neck cancer patients: a challenge. *Eur J Cancer On col* 1987; 23: 883-6.
162. Droge W, Eck HP, Gmunder H, Mihm S. Modulation of lymphocyte functions and immune responses by cysteine and cysteine derivatives. *Am J Med* 1991; 91 (suppl 3C): 140-44.
163. Gmunder H, Eck HP, Benninghoff B, Roth S, Droge W. Macrophages regulate intracellular glutathione levels of lymphocytes. Evidence for an immuno regulatory role of cysteine. *Cell Immunol* 1990; 129: 32-46.
164. Mihm S, Ennen J, Pessara U, Kurth R, Droge W. Inhibition of HIV-1 replication NFkB activity by cysteine derivatives. *AIDS* 1991; 5:497-503.
165. Haupt Marilyn. Pentoxifylline and the microcirculation in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1991; 19; 8:1001-2.
166. Williams J, Heshmati S, Tamadon S, Guerra J. Inhibition of alveolar macrophages by pentoxifylline. *Crit Care Med* 1991; 19; 8: 1073-78.
167. kRaffin Thomas A. Acute lung injury and pentoxifylline. *Crit Care Med* 1990 18; 12: 1485-86.
168. Rosenfeld B, Toung T, Sendak M, Breslow M, Hutchins G, et al. Pentoxifylline attenuates edema formation in proteolytic enzyme-induced lung injury. *Crit Care Med* 1990; 1394-97.
169. Schiller H, Reilly P, Bulkley G. Antioxidant therapy. *Crit Care Med* 1993; 21; 2: S92-S101.
170. Gillisen A, Roum J, Hoyt R, Crystal R. Aerosolization of superoxide dismutase. *Chest* 1993; 144; 3: 811-815.
171. Majed Odeh. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *New Eng J Med* 1991; 324; 20: 1417-22.

172. Chiara O, Giomarelli PP, Borrelli E, Casini A, et al. Inhibition by methylprednisolone of leukocyte-induced pulmonary damage. *Crit Care Med* 1991; 19; 2: 260-265.
173. Voest E, Vreugdenhil G, Marx JM. Iron-chelating agents in non-iron over load conditions. *Ann Intern Med* 1994; 120: 490-99.
174. Anderson R. Erythromycin and roxithromycin potentiate human neutrophil locomotion in vitro by inhibition of leukoattractant-activated superoxide generation and autooxidation. *J Infect Dis* 1989; 159: 966-73.
175. Shigenobu Umeki. Anti-inflammatory action of erythromycin. Its inhibitory effect on neutrophil NADPH oxidase activity. *Chest* 1993; 104: 1191-93.
176. Mordente A, Martorana GE, Santini SA, Miggiano GA, Petitti T, et al. Antioxidant effect of coenzyme Q on hydrogen peroxide-activated myoglobin.
177. Tanswell AK, Freeman BA. Antioxidant therapy in critical care medicine. *New Horizons* 1995; 3; 2: 330-341.
178. Smith TM, Steinhorn DM, Thusu K, et al. A liquid perfluorochemical decreases the in vitro production of reactive oxygen species by alveola: macrophages. *Crit Care Med* 1995; 23; 9: 1533-39.
179. Thompson AB, Robbins RA, Romberger DJ, et al. Immunological: functions of the pulmonary epithelium. *Eur Respir J* 1995; 8: 127-49.
180. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano JM. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N Eng J Med* 1995; 332; 18: 1198-1203.
181. Chitano P, Hosselet JJ, Mapp CE, Fabbri LM. Effect of oxidant air pollutants on the respiratory system: insights from experimental animal research. *Eur Respir J* 1995; 8:1357-1371.
182. Winterbourn CC. Free radical toxicology and antioxidant defence. Symposium. Australasian Society of Clinical and Experimental Pharmacologists and Toxicologists, 1994. *Clin Exp Pharm Physiol* 1995; 22:877-880.
183. Laurent T, Markert M, Feihl F, et al. Oxidant-antioxidant balance in granulocytes during ARDS. Effect of N-acetylcysteine. *Chest* 1996; 109; 1:163-166.
184. Omenn GS, Goodman GE, Thorngquist MD, Balmes J, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1996; 332; 18:1150-1155.

**ESTA TESTIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

185. Quinlan GJ, Lamb NJ, Evans TW, Gutteridge JM. Plasma fatty acid changes and increased lipid peroxidation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24; 2: 241-246.