

Revisión: Toxicidad pulmonar por oxígeno.

Review: Pulmonar oxygen toxicity.

Frávega-Pérez, Rodrigo ¹

Resumen: El suplemento de oxígeno es un método simple que consiste básicamente en aumentar la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) con el objetivo de incrementar la presión parcial de oxígeno arterial y saturación de la hemoglobina, aumentando así el contenido arterial de oxígeno (CaO_2) y consecutivamente el reparto de oxígeno a los tejidos, proceso fundamental en pacientes con compromiso cardiovascular y/o pulmonar. Sin embargo, la exposición prolongada a altas concentraciones de O_2 es potencialmente tóxica y esos pacientes están en riesgo de agravar su condición patológica de base y/o apoyar el daño pulmonar inducido por ventiladores mecánicos, principalmente debido a mecanismos de estrés metabólico mediado por radicales libres de oxígeno y disminución de la capacidad residual funcional. Basándose en la observación de que la inhalación de oxígeno no disminuye la capacidad vital cuando la FiO_2 es inferior al 60%, se estableció este valor como umbral para separar los niveles seguros de oxígeno inhalado de los niveles tóxicos.

Palabras claves: Oxígeno, toxicidad por oxígeno, distrés respiratorio.

INTRODUCCIÓN

En fisiología respiratoria se trabaja con mezclas de gases, principalmente oxígeno (O_2), nitrógeno (N_2) y dióxido de carbono (CO_2)¹. La tasa de difusión de cada uno de estos gases es directamente proporcional a la presión originada por ese gas determinado, la que se denomina como presión parcial, ocupando cada una de esas presiones una proporción en la mezcla atmosférica². La presión total de la mezcla gaseosa atmosférica a nivel del mar alcanza los 760 mmHg, y en este contexto, cabe señalar que el 79% de los 760mmHg es proporcionado por el N_2 y el 21% lo origina el O_2 , por lo tanto, la presión parcial del N_2 en la mezcla es de 600 mmHg y la del O_2 de 160 mmHg³. Esta proporción de la presión atmosférica corresponde a la fracción inspirada de O_2 (FiO_2), variable crítica para asegurar una adecuada oxigenación alveolar.⁴

Si se considera la ley de Fick, que estipula que la tasa de difusión de un gas es proporcional al área tisular y a la diferencia entre las presiones parciales entre los dos sitios, e inversamente

proporcional al grosor de la barrera de difusión³, es racional que un aumento en la FiO_2 cuando los otros componentes de la ecuación están comprometidos mejoraría los índices de oxigenación.

La suplementación de oxígeno es un método simple, que consiste básicamente en aumentar la FiO_2 con el objetivo de incrementar la presión parcial de oxígeno arterial y la saturación de la hemoglobina, aumentando así el contenido arterial de O_2 y consecutivamente el reparto de O_2 a los tejidos.⁵

El suplemento de O_2 a niveles supra fisiológicos es necesario en pacientes con falla respiratoria, sobre todo en aquellos con injuria pulmonar aguda y neonatos prematuros con pulmones inmaduros⁶. El oxígeno en esos escenarios es una medida que sustenta la vida hasta que el proceso patológico inicial culmina. La terapia con O_2 ha sido usada en el cuidado de pacientes críticos desde los comienzos del siglo XX.⁷ Recientemente,

¹ Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ecología y Recursos Naturales, Universidad Andrés Bello, República 440, Santiago - Chile (rodrigofravega@gmail.com)

de pacientes con distrés respiratorio han resultado en aumento de la sobrevida utilizando altas FiO_2 junto con cambios en las estrategias de ventilación. Sin embargo, la exposición prolongada a altas concentraciones de O_2 es potencialmente tóxica⁸ y esos pacientes están en riesgo de agravar su condición patológica de base y/o apoyar el daño pulmonar inducido por el ventilador.⁹

La toxicidad pulmonar por O_2 (TPIO₂) fue descrita por primera vez en 1897 y los efectos tóxicos se relacionaron con alteraciones a nivel de las estructuras de la vía aérea, tejido pulmonar y vasculatura.¹⁰ Un mecanismo bioquímico que involucra la producción celular de metabolitos de oxígeno parcialmente reducidos se ha propuesto como la base de la TPIO₂¹¹ y daños similares mediados por radicales libres de O_2 pueden ocurrir en otras formas de daño pulmonar agudo.¹² A continuación, en esta revisión se detallarán los aspectos relevantes acerca de la toxicidad por oxígeno en cuanto a los mecanismos moleculares y características clínico patológicas halladas en esta condición.

BASES FISIOLÓGICAS PARA ENTENDER LA TOXICIDAD

Durante la respiración celular normal, se producen metabolitos altamente reactivos de oxígeno, los cuales por definición poseen electrones desapareados con alta capacidad para aparejarse y desestabilizar otras moléculas. La mayoría del O_2 utilizado por las mitocondrias es reducido completamente a H_2O tras la adición de cuatro electrones por la citocromo oxidasa mitocondrial, al finalizar la cadena transportadora de electrones.¹³ Una pequeña fracción usada por la mitocondria es reducida parcialmente con la adición de un solo electrón formando Anión Superóxido, que a pH fisiológico es protonado, transformándose en Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2), un potente radical capaz de penetrar membranas biológicas.¹⁴ En presencia de hierro, el anión superóxido experimenta ciclos de oxidación y reducción junto a H_2O_2 para formar radical Hidroxilo.¹⁵ En condiciones de hiperoxigenación hay un exceso de aniones superóxido formados por la mitocondria y otros organelos intracelulares.¹⁶

Como la formación de radicales libres es un proceso normal, existen enzimas agrupadas bajo el término superóxido dismutasa, que son capaces de neutralizar dichas partículas.¹³ En hiperoxia, la producción celular de anión superóxido, H_2O_2 , y radicales hidroxilos exceden la capacidad desintoxicación de las enzimas antioxidantes, por lo cual, altas concentraciones de especies químicas reactivas son generadas a nivel celular.¹³ Estas especies reactivas pueden inactivar enzimas, alterar

membranas por medio de la lipoperoxidación lipídica y dañar el material genético dando como resultado la muerte celular¹⁷, alteración microvascular e injuria alveolar.¹⁶

Por otro lado, los efectos adversos de la terapia a alta FiO_2 trae como consecuencia una disminución en la capacidad residual funcional.¹⁸ El cierre de la vía aérea aparece dentro de cinco minutos después de la administración de O_2 al 100% en adultos post una maniobra de reclutamiento.^{19,20} En adultos, la formación de atelectasia bajo estas circunstancias se previene por la adición de Presión Positiva al Final de la Espiración (PEEP).²⁰ En pacientes pediátricos⁹ y animales de compañía²¹ sometidos a anestesia o sedación, la optimización de la capacidad funcional residual es de especial importancia ya que poseen menores fuerzas de retracción elástica y volúmenes de relajación más bajos predisponiendo al colapso. Al ventilar a FiO_2 de 100% se pierde el esqueleto gaseoso formado por el N_2 , el cual al poseer una baja solubilidad previene la aparición de atelectasia por absorción.^{22,23} Estudios han demostrado consecuentemente una reducción en la cantidad de atelectasia cuando bajas FiO_2 se usan en inducción²⁴, durante mantención anestésica²⁵ o en el proceso de recuperación después de un proceso quirúrgico.²¹

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

No cabe duda de que el oxígeno es directamente tóxico para el epitelio pulmonar. La severidad y el tiempo en que esta toxicidad se manifiesta, depende directamente de la FiO_2 y duración de la terapia.¹³ La TPIO₂ tiene una fase de iniciación donde radicales libres derivados del O_2 causan un daño directo sobre las células pulmonares cuando la capacidad antioxidante es sobrepasada.²⁶ La fase de iniciación ocurre en las primeras 24 a 72 horas de exposición a FiO_2 de 100%, y la mayoría de las especies no demuestran cambios histopatológicos significantes a nivel alveolar.²⁷ Los cambios morfológicos más prematuros acontecen durante la fase inflamatoria. Primero, existe acumulación perivascular de fluidos. La injuria pulmonar es amplificada por la liberación de mediadores inflamatorios y atracción de células inflamatorias al intersticio y territorio microvascular.²⁶ Luego de la exposición por 48 horas, el volumen de plaquetas en los capilares pulmonares se duplica.⁵ Posteriormente, existe un rápido reclutamiento de neutrófilos, que desencadenan el estadio final de la TPIO₂ intensificando la inflamación y potenciando el estrés oxidativo.^{5,13,26}

Existe una fase denominada destructiva que procede la fase inflamatoria involucrando una sobre destrucción del endotelio capilar pulmonar.²⁷

Aunque cambios morfológicos similares han ocurrido en todas las especies estudiadas, la severidad de la injuria pulmonar es variable.⁵

MANIFESTACIONES DE TOXICIDAD

El grado de toxicidad que se desarrolla está directamente relacionado a la FiO_2 administrada. No existe toxicidad detectable cuando la fracción inspirada es menor o igual al 50%.¹³ Sin embargo, hasta la fecha los estudios que se han centrado en los límites de seguridad han sido obtenidos de sujetos sanos. Cabe señalar que algunos estudios han demostrado que una FiO_2 de 100% exacerba el daño microvascular y alveolar en pacientes neumónicos.²⁸ Adicionalmente, Mak y colaboradores²⁹ demostraron que la hiperoxia empeora la relajación cardíaca y aumenta las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, tanto en pacientes cardiopatas como en sanos, tras la administración de FiO_2 de 100% por 20 minutos.

En sujetos consientes, la manifestación más temprana y común son síntomas de traqueobronquitis y progresiva irritación de las vías aéreas, efectos comparables a la exposición a otros gases irritantes.¹³ La tendencia a desarrollar toxicidad varía ampliamente en distintas especies, lo cual tiene gran importancia ya que la mayoría de los estudios experimentales se han desarrollado en animales.³⁰ Por ello, se conoce poco acerca de la tendencia del ser humano a sufrir esta toxicidad, más que la disposición a desarrollar traqueobronquitis y disminución de la capacidad vital. Se considera que este último efecto es consecuencia de atelectasia por absorción.¹⁴ Una exposición a FiO_2 de 100% tan prolongada como de tres a cinco días ha demostrado conducir a un cuadro pulmonar similar al Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.³⁰ Por otro lado, un estudio realizado por Kopterides y colaboradores³¹ mostró que administraciones de 60 minutos de oxígeno al 100% no agrava la injuria provocada por el ventilador en conejos. Otro estudio que expuso a perros a FiO_2 de 100% produjo alteraciones en la función pulmonar dentro de las primeras 24 horas de exposición y la muerte dentro de un promedio de 50 horas.⁵ Los expuestos a FiO_2 de 80% desarrollan signos sutiles de disfunción pero sobreviven, mientras los expuestos a 50% no sufren de lesión pulmonar alguna.⁵

Basándose en la observación de que la inhalación de O_2 no disminuye la capacidad vital cuando la FiO_2 es inferior al 60%, se estableció este valor como umbral para separar los niveles seguros de O_2 inhalado de los niveles tóxicos.^{32,33} Aunque este umbral de FiO_2 se fijó en adultos sanos, se ha aplicado también a los pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos, por lo tanto, cuando se requiera aplicar una FiO_2 superior a 60% durante más de

unos pocos días, se debería pensar en otras medidas para reducir la FiO_2 a niveles menos tóxicos.¹⁴ En el caso de la medicina veterinaria se han adoptado estas mismas medidas, sin embargo, se postula que FiO_2 superiores a 60% son difíciles de obtener a menos que se cuente con ventilador mecánico y, en la práctica clínica, los pacientes se someten a 100% de O_2 usualmente en procedimientos quirúrgicos que difícilmente alcanzarían tiempos tan prolongados de exposición.²⁶

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Left A, Schumacker P. Respiratory physiology: Basics and applications. WB Saunders. Philadelphia, 1993.
2. Guyton A, Hall J. Tratado de fisiología médica. Décima edición. Mc Graw-Hill interamericana. Mexico, 2001.
3. West J. Respiratory Physiology: The Essentials. 6 edición. Williams & Wilkins. Philadelphia: Lippincott. 2000.
4. Crowe D. Use of an oxygen collar. Vet Practice 1995; 7(4): 27-28.
5. Tseng L, Drobatz K. Oxygen supplementation and humidification. En: King L. Textbook of respiratory disease in dogs and cats. Saunders Elsevier. USA, 2004: 205-13.
6. Darger S, Ferkdadji G, Saumon G, Vardon M y otros. Neonatal exposure to 65% oxygen durably impairs lung architecture and breathing pattern in adult mice. Chest 2003; 123: 530-38.
7. Van Pelt D. Oxygen-tension based indices as predictors of survival in critically ill dogs: clinical observations and review. J Vet Emerg Crit Care. 1991; 1:19-24.
8. Mensack S, Murtaugh R. Oxygen toxicity. Compendium 1999; 21(4): 341-51.
9. Von Ungern-Sternberg B, Regli A, Schibler A, Hammer J y otros. The impact of positive end-expiratory pressure on functional residual capacity and ventilation homogeneity impairment in anesthetized children exposed to high levels of inspired oxygen. Anesth Analg 2007; 104: 1364-8.
10. Wolfe W, De Vries W. Oxygen toxicity. Annu Rev Med 1975; 26: 203-217.
11. Frank L. Developmental aspect of experimental pulmonary oxygen toxicity. Free Radical Biology and Medicine 1991; 11: 463-494.
12. De Clue A, Cohn L. Acute respiratory distress syndrome in dogs and cats: a review of clinical findings and pathophysiology. J Vet Emerg Crit Care 2007; 17(4): 340-7.
13. Jackson R. Pulmonary oxygen toxicity. Chest 1985; 88: 900-5.
14. Marino P. El libro de la UCI. Segunda edición. Masson.

Barcelona, 1998: 33-51.

15. Kelly F, Lubec G. Hyperoxic injury of immature guinea pig lung is mediated via hydroxyl radicals. *Pediatric Research* 1995; 38(3): 286-91.

16. Auten R, Davis J. Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details. *Pediatric Research* 2009; 66(2): 121-127.

17. Truong S, Monick M, Yarovinsky T, Powers L y otros. Extracellular signal-regulated kinase activation delays hyperoxia-induced epithelial cell death in conditions of Akt downregulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 611-18.

18. Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, Hedenstierna G. Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98:28-33.

19. Rothen H, Sporre B, Englberg G, Hedenstierna G. Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82: 832-42.

20. Rusca M, Proietti S, Schnyder P. Prevention of atelectasis formation during induction of general anesthesia. *Anesth Analg* 2003; 97: 1835-9.

21. Aldrich J, Hopper K, Johnson L, Haskins S. Successful ventilatory management of post-anesthetic airway collapse and hypoxemia in a dog. *J Vet Emerg Crit Care* 2002; 12(2): 105-12.

22. West J. *Respiratory physiology: the essentials*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000.

23. Magnusson L, Spahn D. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anesth* 2003; 91(1):61-72.

24. Rothen H, Sporre B, Englberg G. Atelectasis and pulmonary shunting during induction of general anesthesia-can they be avoided? *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 524-9.

25. Rothen H, Sporre B, Englberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Airway closure, atelectasis and gas exchange during general anesthesia. *Br J Anesth* 1998; 81: 681-6.

26. Mazzaferro E. Oxygen therapy. En: Silvestrain D, Hopper K. *Small animal critical care medicine*. Saunders Elsevier. St Louis 2009: 78-81

27. Crapo J. Morphologic changes in pulmonary oxygen toxicity. *Am Rev Physiol* 1986; 48: 721-31

28. Nader-Djalal N, Knight P, Davidson B, Johnson B. Hyperoxia exacerbated microvascular lung injury following acid aspiration. *Chest* 1997; 112: 1607-14.

29. Mak S, Azevedo E, Liu P, Newton G. Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with or without congestive heart failure. *Chest* 2001;120:467-73.

30. Patel D, Goel A, Agarwal S, Garg P, Lakhani K. Oxygen toxicity. *JACM* 2003; 4(3):234-7.

31. Kopterides P, Kapetanakis T, Siempos I, Magkou Ch y otros. Short-term administration of a high oxygen concentration is not injurious in an ex-vivo rabbit model of ventilador-induced lung injury. *Anesth Analg* 2009; 108(2): 556-64.

32. Howman S. *Mechanical ventilation: a review and update for clinicians*. Hospital physician. 1999: 26-36.

33. Moloney E, Griffiths M. Protective ventilation of patient with acute respiratory distress syndrome. *Br J Anaesth* 2004; 92: 261-70
